



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی اثر رزوراترول بر سمیت کلیوی ناشی از لیتیم در موش سوری

توسط:

علیرضا خواجه زاده

استاد راهنما:

دکتر سمیه کرمی مهاجری

استادان مشاور:

دکتر علی ماندگاری

دکتر الهام جعفری



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

The effect of resveratrol on Lithium-induced renal toxicity in mice

By:

AliReza KhajehZadeh

Supervisor:

Dr. Somayyeh Karami-Mohajeri

Advisors:

Dr. Ali Mandegari

Dr. Elham Jafari

Winter 2022

Thesis No: 1339



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

اظهارنامه

اینجانب: علیرضا محمدی زاده با شماره دانشجویی: ۹۴۱۳۳۱۰۵۵ متعهد می شوم

مورد مذکور در این پایان نامه تحت عنوان:

بررسی اثر نوزاد کنترل بر سمیت الموری ناشی از سیستم درمانی الوری

به راهنمایی: سرکار خانم دکتر/جناب آقای دکتر سید محمد کریمی حاصل فعالیت های پژوهشی خود بوده و زیر نظر استادان (راهنما، همکار و مشاور) تهیه شده است و مسئولیت صحت داده ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان نامه را به عهده می گیرم. کلیه مطالبی که از منابع دیگر در این پایان نامه مورد استفاده قرار گرفته، با ذکر مرجع مشخص شده است.

تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان نامه (شامل فرمول ها، توابع کتابخانه ای، نرم افزارها، سخت افزارها و مواردی که قابلیت ثبت اختراع دارد) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. همچنین کلیه حقوق مربوط به چاپ، تکثیر، نسخه برداری، ترجمه، اقتباس و نظائر آن در محیط های مختلف اعم از الکترونیکی، مجازی یا فیزیکی برای دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان محفوظ می باشد. استناد به مطالب و نتایج این پایان نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود، بلامانع است.

بدینوسیله تایید می گردد که نظرات داوران در جلسه دفاع طبق صلاحدید استاد راهنمای اول در متن

پایان نامه اعمال گردیده است.

نام استاد راهنمای اول:

نام دانشجو:

علیرضا محمدی زاده

تاریخ و امضاء:

تاریخ و امضاء:

[Signature]

۱۴۰۲/۰۴/۱۴

خلاصه

مقدمه: لیتیم فلزی قلیایی و واکنش پذیر است که به عنوان داروی تثبیت کننده خلق و خو برای درمان شیدایی به کار می رود. لیتیم بر سیستم کلیوی تأثیر می گذارد و منجر به بیماری دیابت بی مزه و نارسایی کلیه می گردد که می تواند کشنده باشد. لیتیم همچنین سبب مختل شدن GFR، افزایش سطح کراتینین و اوره، ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش سطح رادیکال های آزاد و آسیب به بافت کلیه می شود. لذا نیاز به پژوهش در این زمینه به کمک ترکیباتی مانند آنتی اکسیدان ها ضروری می باشد. رزوراترول به عنوان یک پلی فنل قوی و ماده بیولوژیک فعال در برخی دانه ها، سبزیجات و میوه ها به خصوص توت و انگور قرمز است و توجه زیادی را به خود جلب کرده است؛ بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثر رزوراترول بر سمیت کلیوی ناشی از لیتیم در موش سوری طراحی گردید.

روش ها: موش های صحرایی به طور تصادفی در گروه های کنترل، گروه دریافت کننده لیتیم (۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به صورت گاوژ و به مدت ۱۵ روز) و گروه هایی که لیتیم با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز را دریافت و همزمان با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز رزوراترول به صورت گاوژ دریافت کردند، تحت تیمار قرار گرفتند.

پس از اتمام دوره درمان حیوانات با رعایت اصول اخلاقی کشته شدند. نمونه های خون جهت ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی اوره، کراتینین و پراکسیداسیون لیپید (MDA) و گلوتاتیون (GSH) جداسازی شد. بافت کلیه نیز جهت بررسی های هیستوپاتولوژی جداسازی و در فیکساتیو فرمالین به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال گردید. تمام داده ها با نرم افزار Graphpad Prism و به کمک آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی آنالیز شد و در نهایت نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد بیان و مقادیر با P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج: در بررسی پارامترهای بیوشیمیایی، مشاهده شد که گروه‌های دریافت‌کننده لیتیم افزایش میزان پلازما، کراتینین، MDA و کاهش میزان GSH نسبت به گروه کنترل افتاد است. همچنین در گروه رزوراترول و لیتیم باهم، کاهش در پلازما، کراتینین، MDA و افزایش میزان GSH نسبت به گروه لیتیم به‌تنهایی مشاهده شده است. در بررسی پارامترهای هیستوپاتولوژی، در گروه کنترل هیچگونه آسیب کلیوی مشاهده نشد اما گروه لیتیم همگی دچار آسیب کلیوی شدند. گروه رزوراترول در کنار لیتیم در مقایسه با گروه لیتیم از آسیب کمتری برخوردار بودند.

نتیجه‌گیری: گروه‌های دریافت‌کننده لیتیم به‌تنهایی هم در بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و هم پارامترهای هیستوپاتولوژی دچار آسیب‌های قابل‌توجهی در اندام کلیه موش‌ها شده‌اند. می‌توان نتیجه گرفت که رزوراترول پتانسیل استفاده به‌عنوان یک مکمل محافظ کلیوی در برابر سمیت کلیوی ناشی از لیتیم را دارد.

کلمات کلیدی: لیتیم، رزوراترول، کلیه، اوره، کراتینین، مالون‌دی‌آلدهید، گلووتاتیون.

Abstract

Introduction: Lithium is an alkaline and reactive metal used as a mood stabilizer to treat mania. Lithium affects the kidney system leading to diabetes mellitus and kidney failure, which can be fatal. Lithium also disrupts GFR, increases creatinine and urea levels, causes oxidative stress, increases free radicals, and damages kidney tissue. Therefore, the need for research in this field with the help of compounds such as antioxidants is essential. Resveratrol is an effective polyphenol and biologically active substance in some grains, vegetables and fruits, especially red berries and grapes, and has attracted much attention. Therefore, this study was designed to investigate the effect of resveratrol on lithium-induced renal toxicity in mice.

Method: Rats were randomly assigned to the control group, the lithium-receiving group at 300 mg/kg/day, and the groups receiving lithium at a dose of 300 mg/kg/day at simultaneous doses of 25 and 50 mg/kg/day, they received resveratrol. There were six animals in each group and they received their medication by gavage for 15 days. After completing the treatment, the animals were killed in accordance with moral principles. Blood samples were isolated to evaluate the biochemical parameters of urea, creatinine and lipid peroxidation (MDA) and glutathione (GSH). Kidney tissue was isolated for histopathological examination and sent to pathology laboratory. All data were analyzed by Graphpad Prism software using one-way analysis. The results were expressed as mean standard deviation and values with P value less than 0.05 were considered significant.

Method: Rats were randomly assigned to the control group, the lithium-receiving group at 300 mg/kg/day, and the groups receiving lithium at a dose of 300 mg/kg/day at simultaneous doses of 25 and 50 mg/kg/day, they received resveratrol. There were six animals in each group, and they received their medication by gavage for 15 days. After completing the treatment, the animals were killed by moral principles. Blood samples were isolated to evaluate the biochemical parameters of urea, creatinine and lipid peroxidation (MDA) and glutathione (GSH). Kidney tissue was isolated for histopathological examination and sent to a pathology laboratory. All data were analyzed by Graphpad Prism software using one-way analysis. The results were expressed as mean standard deviation, and values with P value less than 0.05 were considered significant.

Conclusion: Lithium-receiving groups alone in the study of biochemical parameters and histological parameters suffered significant damage to the kidney. It can be

concluded that resveratrol have a potential to be used as a renoprotective supplement against the renal toxicity of lithium.

Keywords: Lithium, Resveratrol, Kidney, Urea, Creatinine, MDA, GSH.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I	خلاصه
III.....	ABSTRACT
V	فهرست مطالب
VIII.....	فهرست جدول‌ها
IX	فهرست شکل‌ها
X	فهرست نمودارها

فصل اول: مقدمه

۲	۱-۱- پیشگفتار و هدف
۳	۲-۱- لیتیم
۳	۱-۲-۱- تاریخچه لیتیم
۴	۲-۲-۱- خصوصیات فارماکودینامیکی و فارماکوکینتیکی داروی لیتیم
۵	۳-۲-۱- عوارض داروی لیتیم
۶	۴-۲-۱- سمیت داروی لیتیم
۷	۵-۲-۱- تأثیر لیتیم بر کلیه
۸	۳-۱- عوامل ایجادکننده سمیت کلیوی
۹	۴-۱- نارسایی کلیه
۹	۱-۴-۱- نارسایی حاد کلیه
۱۰.....	۱-۱-۴-۱- علل نارسایی حاد کلیه

- ۱-۴-۲- نارسایی مزمن کلیه ۱۰
- ۱-۵-۵- استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد ۱۱
- ۱-۵-۱- مارکرهای اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو ۱۲
- ۱-۵-۲- استرس اکسیداتیو و تأثیرات بیولوژیک آن ۱۳
- ۱-۵-۳- آسیب‌های متعاقب استرس اکسیداتیو ناشی از پراکسیداسیون چربی ۱۳
- ۱-۵-۴- مراحل واکنش‌های رادیکالی ۱۴
- ۱-۵-۵- استرس اکسیداتیو و اثرات آن بر کلیه ۱۵
- ۱-۶-۶- رزوراترول ۱۶
- ۱-۶-۱- منابع رزوراترول ۱۶
- ۱-۶-۲- کاربردهای رزوراترول ۱۷
- ۱-۶-۳- فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک رزوراترول ۱۸

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

- ۱-۲-۱- مواد مورد استفاده ۲۱
- ۱-۲-۲- وسایل و دستگاه‌های مورد استفاده ۲۱
- ۱-۲-۳- موش‌ها به‌عنوان نمونه آزمایش ۲۲
- ۱-۳-۱- گروه‌بندی حیوانات ۲۲
- ۱-۳-۲- دارورسانی به موش از طریق گاوژ ۲۳
- ۱-۲-۴- آماده‌سازی نمونه‌ها جهت بررسی پارامترهای بیوشیمیایی و پاتولوژی ۲۴
- ۱-۲-۴-۱- اندازه‌گیری اوره، کراتینین ۲۴
- ۱-۲-۴-۲- تعیین غلظت پروتئین ۲۴

- ۲-۴-۳- اندازه گیری میزان MDA ۲۴
- ۲-۴-۴- اندازه گیری میزان GSH ۲۵
- ۲-۴-۵- مطالعه هیستوپاتولوژی بافت کلیه ۲۷
- ۲-۵-۵- روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها ۲۸

فصل سوم: نتایج

- ۳-۱-۱- نتایج حاصل از بررسی پارامترهای بیوشیمیایی ۳۰
- ۳-۱-۱-۱- نتایج حاصل از اندازه گیری غلظت اوره ۳۰
- ۳-۱-۱-۲- نتایج حاصل از اندازه گیری غلظت کراتینین ۳۱
- ۳-۱-۳- نتایج حاصل از اندازه گیری میزان MDA ۳۲
- ۳-۱-۴- نتایج حاصل از اندازه گیری میزان GSH ۳۳
- ۳-۲-۲- نتایج حاصل از بررسی پارامترهای هیستوپاتولوژی ۳۴

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

- ۴-۱-۱- بحث ۴۴

منابع

- منابع ۵۱

منابع

- [1] Sapse A-M, Schleyer PvR. Lithium chemistry: a theoretical and experimental overview. New York: Wiley 1995:421-435.
- [2] Ware K, Tillery E, Linder L. General pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts of mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. **Ment Health Clin** 2016;6:54-61.
- [3] Gajwani P, Kemp DE, Muzina DJ, Xia G, Gao K, Calabrese JR. Acute treatment of mania: an update on new medications. **Current Psychiatry Reports** 2006;8:504-9.
- [4] Boton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. **Am J Kidney Dis** 1987;10:329-45.
- [5] Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Perlis RH, Suppes T, Thase ME, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). **Am J Psychiatry** 2002;159:1-50.
- [6] Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. **BMC Nephrol** 2018;19:305.
- [7] Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. **Int J Bipolar Disord** 2016;4:27.
- [8] McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. **Lancet** 2012;379:721.
- [9] Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology** 2019;34:975-91.
- [10] Küçük M, Kolaylı S, Karaoğlu Ş, Ulusoy E, Baltacı C, Candan F. Biological activities and chemical composition of three honeys of different types from Anatolia. **Food Chem** 2007;100:526-34.
- [11] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature** 2003; 425:191-6.
- [12] www. nutral gredient-usa.com[homeoage on the internet] Researchers tout ‘fundamental’ new mechanism for resveratrol’s health benefits [07-Jan-2015] available from: [http:// www. nutral gredient-usa.com](http://www.nutral.gredient-usa.com).
- [13] Fremont L. Biological effects of resveratrol. **Life Sci** 2000;66:663-73.

- [14] Saldanha JF, Leal VdO, Stenvinkel P, Carraro-Eduardo JC, Mafra D. Resveratrol: why is it a promising therapy for chronic kidney disease patients? **Oxid Med Cell Longev** 2013;2013.
- [15] Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: an update. **J Clin Psychiatry** 1998;59:37-47.
- [16] Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. **J Am Society Nephrology** 1999; 10:666-74.
- [17] Okusa MD, Crystal LJT. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. **Am J Med** 1994;97:383-9.
- [18] Ellenhorn MJ, Barceloux D. Diagnosis and treatment of human poisoning. **Med Toxicol** 1997:609-10.
- [19] Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. **Clin Pharm** 1995;29:172-91.
- [20] Erden A, Karagöz H, Başak M, Karahan S, Cetinkaya A, Avcı D, *et al.* Lithium intoxication and nephrogenic diabetes insipidus: a case report and review of literature. **Int J Gen Med** 2013;6:535-9.
- [21] Mohandas E, Rajmohan V. Lithium use in special populations. **Indian J Psychiatry** 2007;49:211-8.
- [22] Horton S, Tuerk A, Cook D, Cook J, Dhurjati P. Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption. **Adv Bioinformatics** 2012;2012:352729.
- [23] Kishore BK, Ecelbarger CM. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology. **Am J Physiology Renal Physiology** 2013;304:F1139-F49.
- [24] Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Psychiatry** 2004;161:217-22.
- [25] Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. **Am J Psychiatry** 2005;162:1805-19.
- [26] Schou M. Lithium studies. 1. Toxicity. **Acta pharmacol Toxicolo** 1958;15:70-84.
- [27] Paul R, Minay J, Cardwell C, Fogarty D, Kelly C. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. **J Psychopharmacol** 2010;24:1425-31.

- [28] Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long-term lithium treatment. **Kidney Int** 1981;20:663-70.
- [29] Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. **Kidney Int** 1977;12:205-13.
- [30] Nora J, Nora A, Toews W. Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. **Lancet** 1974;304:594-5.
- [31] Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U. Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function - a population-based retrospective cohort study. **J Psychopharmacol** 2016;30:1008-19.
- [32] Bretaudeau Deguigne M, Hamel JF, Boels D, Harry P. Early digestive tract decontamination in acute-on-chronic lithium poisoning does not call conventional therapy into question. **Clin Toxicol** 2013;51:809.
- [33] Mégarbane B, Hanak A-S, Chevillard L. Lithium-related neurotoxicity despite serum concentrations in the therapeutic range: risk factors and diagnosis. **Shanghai Arch Psychiatry** 2014;26:243-4.
- [34] Foulser P, Abbasi Y, Mathilakath A, Nilforooshan R. Do not treat the numbers: lithium toxicity. **BMJ Case Rep** 2017;2017:bcr2017220079.
- [35] Boltan DD, Fenves AZ. Effectiveness of normal saline diuresis in treating lithium overdose. **Proc Bayl Univ Med Cent** 2008;21:261-3.
- [36] Dunne FJ. Lithium toxicity: the importance of clinical signs. **Br J Hosp Med** 2010;71:206-10.
- [37] Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D. Lithium carbonate intoxication: a case report and review of the literature. **Arch Intern Med** 1989;149:36-46.
- [38] Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'AGATI VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. **J Am Soc Nephrol** 2000;11:1439-48.
- [39] Gill J, Singh H, Nugent K. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. **Pharmacotherapy** 2003;23:811-5.

[۴۰] میراولیائی، م. شاسب، ا. قائلی، پ. عوارض کلیوی ناشی از مصرف لیتیوم، مجله روان پزشکی و

- [41] Nielsen J, Kwon T-H, Christensen BM, Frøkiær J, Nielsen S. **Dysregulation of renal aquaporins and epithelial sodium channel in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus**. *Semin Nephrol*; 2008: Elsevier; 2008. p. 227-44.
- [42] Nielsen J, Kwon T-H, Frøkiær J, Knepper MA, Nielsen S. Lithium-induced NDI in rats is associated with loss of α -ENaC regulation by aldosterone in CCD. **Am J Physiology-Renal Physiology** 2006;290:F1222-F33.
- [43] Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. **Am J Kidney Dis** 2005;45:626-37.
- [44] Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. **J Am Board Family Practice** 1999;12:43-7.
- [45] Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, Takeda S, Homma S, Murayama N, *et al*. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. **Am J Physiology-Renal Physiology** 1991;261:F505-F11.
- [46] Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced downregulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. **J Clin Invest** 1995;95:1838-45.
- [47] Li Y, Shaw S, Kamsteeg E-J, Vandewalle A, Deen PM. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylyl cyclase activity. **J Am Soc Nephrol** 2006;17:1063-72.
- [48] Counts RS, Nowak G, Wyatt RD, Schnellmann RG. Nephrotoxicant inhibition of renal proximal tubule cell regeneration. **Am J Physiology-Renal Physiology** 1995; 269:F274-F81.
- [49] Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, Grgic I, Naini SM, Wang N, *et al*. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. **J Clin Invest** 2013;123:4023-35.
- [50] Paller MS, Hoidal J, Ferris TF. Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. **J Clin Invest** 1984;74:1156-64.
- [51] Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Exp Physiol** 1997;82:291-5.
- [52] Cooper JL. Dietary lipids in the aetiology of Alzheimer's disease. **Drugs Aging** 2003;20:399-418.
- [53] Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? **Biochemical J** 2007;401:1-11.

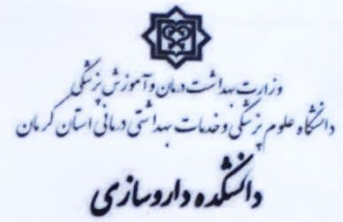
- [54] Kumagai Y, Shimojo N. Possible mechanisms for induction of oxidative stress and suppression of systemic nitric oxide production caused by exposure to environmental chemicals. **Environmental Health Prevent Med** 2002;7:141-50.
- [55] Hasselwander O, Young IS. Oxidative stress in chronic renal failure. **Free Radical Res** 1998;29:1-11.
- [56] Nistala R, Whaley-Connell A, Sowers JR. Redox control of renal function and hypertension. **Antioxid Redox Signal** 2008;10:2047-89.
- [57] Tbahriti HF, Kaddous A, Bouchenak M, Mekki K. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients. **Biochem Res Int** 2013;2013:358985.
- [58] Drozd D, Kwinta P, Sztefko K, Kordon Z, Drozd T, Latka M, *et al.* Oxidative stress biomarkers and left ventricular hypertrophy in children with chronic kidney disease. **Oxid Med Cell Longev** 2016;2016:7520231.
- [59] Garcia-Bello JA, Gomez-Diaz RA, Contreras-Rodriguez A, Talavera JO, Mondragon-Gonzalez R, Sanchez-Barbosa L, *et al.* Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology** 2014; 29:273-81.
- [60] Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Spasic S, Stefanovic A, Paripovic D, Kostic M, *et al.* Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology** 2013; 28:295-303.
- [61] Chien S-J, Lin IC, Hsu C-N, Lo M-H, Tain Y-L. Homocysteine and Arginine-to-Asymmetric Dimethylarginine Ratio Associated With Blood Pressure Abnormalities in Children With Early Chronic Kidney Disease. **Circ J** 2015;79:2031-7.
- [62] Efrati S, Averbukh M, Berman S, Feldman L, Dishy V, Kachko L, *et al.* N-Acetylcysteine ameliorates lithium-induced renal failure in rats. **Nephrol Dial Transplant** 2005;20:65-70.
- [63] Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. **Eur J Pharmacol** 2010;635:1-8.
- [64] Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. **J Agric Food Chem** 2002; 50:3337-40.
- [65] Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. **FASEB J** 2003; 17:1975-85.

- [66] Langcake P, Pryce R. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury. **Physiol Mol Plant Pathol** 1976; 9:77-86.
- [67] Takaya Y, Yan K-X, Terashima K, He Y-H, Niwa M. Biogenetic reactions on stilbenetetramers from Vitaceaeous plants. **Tetrahedron** 2002;58:9265-71.
- [68] Ibern-Gómez M, Roig-Perez S, Lamuela-Raventós RM, de la Torre-Boronat MC. Resveratrol and piceid levels in natural and blended peanut butters. **J Agric Food Chem** 2000;48:6352-4.
- [69] Callemien D, Counet C, Cawet Q, Collin S. **Hop as a determinant nutrition key for health**. 29th, European Brewery Convention; 2003;214.
- [70] Counet C, Callemien D, Collin S. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. **Food Chem** 2006;98:649-57.
- [71] Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? **Clin Biochem** 1997;30:91-113.
- [72] Hung L-M, Chen J-K, Huang S-S, Lee R-S, Su M-J. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. **Cardiovasc Res** 2000;47:549-55.
- [73] Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK. Coordinated induction of iNOS–VEGF–KDR–eNOS after resveratrol consumption: A potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. **Curr Vasc Pharmacol** 2005; 42:281-9.
- [74] Atten MJ, Attar BM, Milson T, Holian O. Resveratrol-induced inactivation of human gastric adenocarcinoma cells through a protein kinase C-mediated mechanism. **Biochem Pharmacol** 2001;62:1423-32.
- [75] El-Mowafy AM, Alkhalaf M. Resveratrol activates adenylyl-cyclase in human breast cancer cells: a novel, estrogen receptor-independent cytostatic mechanism. **Carcinogenesis** 2003;24:869-73.
- [76] De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. **Bio Society Trans** 2007;35:1156-60.
- [77] Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? **Eur J Endocrinol** 1998;138:619-20.
- [78] Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. **J Cardiovasc Pharmacol** 2009;54:468-76.
- [79] Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. **Cancer Prev Res** 2009; 2:409-18.

- [80] Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. **Ann N.Y Acad Sci** 2011;1215:161-9.
- [81] Uchiyama MaMM. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. **Anal Biochem** 1978;86(1):271-8.
- [82] Shi S, Lei S, Tang C, Wang K, Xia Z. Melatonin attenuates acute kidney ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by activation of the SIRT1/Nrf₂/HO-1 signaling pathway. **Bio Rep** 2019;39:BSR20181614.
- [83] Ommati MM, Niknahad H, Farshad O, Azarpira N, Heidari R. In vitro and in vivo evidence on the role of mitochondrial impairment as a mechanism of lithium-induced nephrotoxicity. **Biol Trace Elem Res** 2021;199:1908-18.
- [84] Ossani GP, Uceda AM, Acosta JM, Lago NR, Repetto MG, Martino DJ, *et al.* Role of Oxidative Stress in Lithium-Induced Nephropathy. **Biol Trace Elem Res** 2019; 191:412-8.
- [85] Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. **Nutr Res** 2012;32:537-41.
- [86] Bagul P, Banerjee S. Application of resveratrol in diabetes: rationale, strategies and challenges. **Curr Mol Med** 2015;15:312-30.
- [87] Wang H, Guan Y, Karamercan MA, Ye L, Bhatti T, Becker LB, *et al.* Resveratrol rescues kidney mitochondrial function following hemorrhagic shock. **Shock** 2015; 44:173.
- [88] Gelen V, Şengül E. Protective effects of resveratrol on kidney function tests and renal histopathology in carbon tetrachloride-induced renal toxicity in rats. **World J Adv Res Rev** 2021; 10(01):156-161.
- [89] Pan Q-R, Ren Y-L, Zhu J-J, Hu Y-J, Zheng J-S, Fan H, *et al.* Resveratrol increases nephrin and podocin expression and alleviates renal damage in rats fed a high-fat diet. **Nutrients** 2014;6:2619-31.
- [90] Moridi H, Karimi J, Sheikh N, Goodarzi MT, Saidijam M, Yadegarazari R, *et al.* Resveratrol-dependent down-regulation of receptor for advanced glycation end-products and oxidative stress in kidney of rats with diabetes. **Int J Endocrinol Met** 2015;13.

«بِسْمِ اللَّهِ»

تاریخ : ۱۴۰۰/۱۲/۲۰
شماره : ۱۴۰۰/۱۰/۱۰/۳۳۳۷
پوست : ندارد



بایان نامه آقای علیرضا خواجه زاده دانشجوی داروسازی ورودی ۹۴ به شماره ۱۳۳۹
تحت عنوان:

بررسی اثر روزراترول بر سمیت کلوی ناشی از لیتیم در موش سوری

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر سمیه کرمی مهاجری

استاد (اساتید) مشاور:

دکتر علی ماندگاری

دکتر الهام جعفری

هیات محترم داوران:

۱- دکتر شیواسادات امیری

۲- دکتر میترا مهربانی

در تاریخ ۱۴۰۰/۱۲/۱۶ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹ (با حروف) نوزده تمام به تصویب رسید.

دکتر باقر امیرعلیری
رئیس دانشکده داروسازی



دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی