

## El efecto protector del extracto de semilla de *Descurainia sophia* sobre el estrés oxidativo y la nefrotoxicidad inducida por paracetamol en ratones

The protective effect of *Descurainia sophia* seed extract on oxidative stress and nephrotoxicity induced by acetaminophen in mice

Oveys Pourmahdi<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8840-4373>

Majid Gholami-Ahangaran<sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2725-1091>

Maryam Karimi-Dehkordi<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6086-2014>

Mehrdad Ostadpoor<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1574-0995>

<sup>1</sup>Veterinary Medicine Faculty, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, Irán.

<sup>2</sup>Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Irán.

<sup>3</sup>Veterinary Medicine Faculty, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Irán.

\*Autor para la correspondencia: [mgholami6@gmail.com](mailto:mgholami6@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** El acetaminofeno, también conocido como paracetamol, es un medicamento que produce toxicidad hepática y renal en dosis excesivas en humanos y animales de experimentación.

**Objetivo:** Definir el efecto protector del extracto de semilla de *Descurainia sophia* sobre el estrés oxidativo y la nefrotoxicidad inducida por paracetamol en ratones.

**Métodos:** En este estudio, 60 ratones machos albinos fueron asignados al azar en seis grupos por igual y se les administró extracto de semilla de *Descurainia sophia* durante siete días en dosis de 50, 100, 200 y 400 mg/kg. La toxicidad se indujo con paracetamol (i.p. 500 mg/kg) durante 7 días. 24 horas después de la administración de paracetamol, los ratones se sacrificaron bajo anestesia suave y se recolectó su sangre para estimar los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina, ácido úrico y malondialdehído, y se extrajeron los riñones para un examen histopatológico.

**Resultados:** La administración de paracetamol aumentó significativamente los niveles de niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina, ácido úrico y malondialdehído en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ). El pretratamiento con extracto de semilla de *Descurainia sophia* redujo significativamente los niveles séricos de nitrógeno ureico en sangre, creatinina, ácido úrico y malondialdehído en comparación con el grupo de paracetamol ( $p < 0,05$ ). En el examen histopatológico, el extracto de *Descurainia sophia* restauró el daño causado por el paracetamol, especialmente en dosis de 400 mg/kg.

**Conclusiones:** La administración oral de extracto de semilla de *Descurainia sophia* tiene un efecto protector contra la nefropatía por paracetamol.

**Palabras clave:** acetaminofeno; ratones; semilla de *Descurainia sophia*; efecto protector.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acetaminophen is the most common known agent which leads to hepatic and renal toxicity at an over dose in human and experimental animals.

**Objective:** The purpose of the current study was to investigate the protective effect of *Descurainia Sophia* seed extract on oxidative stress and nephrotoxicity induced by acetaminophen in mice.

**Methods:** In this study, 60 male albino mice were randomly assigned into six groups of ten mice, and DS seed extract was administered to mice for seven days in doses of (50,100,200 and 400 mg/kg) respectively. Toxicity was induced by acetaminophen (i.p. 500 mg/kg) for 7 days. 24 hours after the acetaminophen administration the mice were sacrificed under mild anesthesia and their blood was collected to estimate blood urea nitrogen (BUN), Creatinine, Uric acid and malondialdehyde (MDA) levels also, kidneys were removed for histopathological examination.

**Results:** Administration of acetaminophen significantly increased the BUN, creatinine, uric acid and MDA levels as compared to control group ( $p < 0.05$ ). DS seed extract pre-treatment significantly decreased serum BUN, Creatinine, Uric acid and MDA levels as compared to acetaminophen group ( $p < 0.05$ ). In histopathological examination DS extract restored the damage that cause by acetaminophen especially in dose of 400 mg/kg.

**Conclusions:** Our result demonstrate that the oral administration of DS seed extract has protective effect against acetaminophen nephropathy.

**Keywords:** acetaminophen; mice; *Descurainia sophia* seed, protective effect.

Recibido: 16/06/2020

Aprobado: 22/12/2021

## Introducción

El acetaminofén (N-acetil-p-aminofenol, APAP) es un fármaco analgésico y antipirético ampliamente utilizado con propiedades antiinflamatorias débiles.<sup>(1)</sup> APAP es seguro y eficaz cuando se administra en dosis terapéuticas, aunque estudios previos han demostrado que la sobredosis de este fármaco en humanos y experimentalmente en animales también puede provocar efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos.<sup>(1)</sup> Se metaboliza principalmente por conjugación con ácido clorocónico (60 %) y sulfato (35 %). Una pequeña fracción del fármaco se convierte en metabolitos hepatotóxicos bajo las reacciones de C-cromo 450 P.

Este metabolito intermedio se desintoxica por conjugación con glutatión y se excreta por conjugados de cisteína y ácido mercaptúrico. Tomar dosis tóxicas de acetaminofén o sus dosis terapéuticas durante mucho tiempo satura las vías de conjugación de sulfato y glucurónido, lo que da como resultado la producción de más metabolitos tóxicos y conduce al agotamiento de glutatión reducido (GSH).<sup>(2)</sup> Los niveles agotados de GSH permiten que N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI) se una libremente con otras proteínas celulares específicas que agravan el estrés oxidativo celular y favorecen el proceso de necrosis celular.<sup>(2)</sup> La hepatotoxicidad inducida por APAP se ha estudiado ampliamente, sin embargo, la nefrotoxicidad inducida por APAP no se ha entendido claramente. N acetylcysteine-NAC se utiliza para el tratamiento de la toxicidad hepática y provoca un aumento de los niveles de glutatión en el hígado, pero no es capaz de proteger los riñones contra la APAP.<sup>(3)</sup>

Dado que el daño renal causado por APAP puede inducir daño hepático y renal, es necesario encontrar una combinación que pueda neutralizar su efecto.<sup>(4)</sup> La semilla de *Descurainia sophia* (DS), también conocida como flixweed, es un miembro de la familia Brassicaceae. Puede crecer en la mayor parte del mundo, especialmente en Asia, Europa, el norte de África y América del Norte. Es una medicina herbal popular que se usa en China<sup>(5,6)</sup> India e Irán para el tratamiento de muchas enfermedades. Algunos beneficios médicos y propiedades del extracto de DS se emplean para el asma y la tos, para promover la micción, aliviar el edema y fortalecer la función cardíaca, como analgésico, como

purgante, como febrífugo, como antipruriginoso, como antihelmíntico,<sup>(7)</sup> como expectorante, como astringente y como agente litolítico<sup>(8)</sup> e interno en hemorragias.<sup>(9)</sup> Según informes anteriores, las semillas de DS tienen efecto laxante y antiinflamatorio. Puede excretar ascáridos y cálculos renales,<sup>(10,11)</sup> las flores y las hojas son fuente de vitamina C,<sup>(6)</sup> aunque pocos estudios han demostrado las eficacias médicas, el mecanismo y el material de esta planta. Se informó el efecto de DS sobre la tos, el asma, la opresión en el pecho y las palpitaciones.<sup>(5,12)</sup> El objetivo de este estudio fue definir el efecto protector del extracto de semilla de *Descurainia sophia* sobre el estrés oxidativo y la nefrotoxicidad inducida por paracetamol en ratones.

## Métodos

### Los animales

Se adquirieron ratones albinos suizos macho (6-8 semanas de edad) que pesaban 20-25 g del Instituto Pasteur. Los ratones se mantuvieron en condiciones estándar (temperatura 23±2 °C) (55±10 % de humedad) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h y se les proporcionó una dieta de gránulos estándar y libre acceso al agua para los experimentos. Los animales se volvieron adictos al medio ambiente durante 1 semana antes del inicio del experimento.

### Preparación de extractos de plantas

El extracto de semilla de *Descurainia Sophia* se preparó a partir del herbario del Centro de Investigación de Plantas Medicinales de la Universidad Islámica Azad, Rama Shahrekord (Sh.67D-149). Para preparar el extracto requerido, las semillas secas se pulverizaron hasta obtener un polvo fino utilizando un molinillo casero, el grano pulverizado se vertió en un Arlene y luego se añadió alcohol etílico al 96 % (22 g por 21 ml de alcohol etílico) y se colocó sobre un agitador durante 24 h. El extracto se condensó utilizando un dispositivo rotatorio para eliminar el alcohol y luego se colocó en un horno durante 22 h a 61 °C para que se secase.<sup>(13)</sup>

### Diseño del estudio

Los ratones se dividieron al azar en seis grupos y cada grupo contenía diez ratones.

-Grupo A: Como grupo de control recibió NaCl al 9 % (i.p. 200 mg/kg) durante 7 días.

- Grupo B: Los ratones recibieron acetaminofeno (i.p. 500 mg/kg) durante 7 días;
- Grupo C: Los ratones recibieron acetaminofén (i.p. 500 mg/kg) durante 7 días, luego de la administración de extracto DS (50 mg/kg, por vía oral) durante 7 días.
- Grupo D: Los ratones recibieron acetaminofeno (i.p. 500 mg/kg) durante 7 días, luego de la administración de extracto DS (100 mg/kg, por vía oral) durante 7 días.
- Grupo E: Los ratones recibieron acetaminofén (i.p. 500 mg/kg) durante 7 días, luego de la administración de extracto de DS (200 mg/kg, por vía oral) durante 7 días y
- Grupo F: Los ratones recibieron acetaminofeno (i.p. 500 mg/kg) durante 7 días, después de la administración de extracto de DS (400 mg/kg, por vía oral) durante 7 días.

Los ratones tratados recibieron extracto de semilla de DS dos veces al día cada 12 h en dosis de (50, 100, 200 y 400 mg/kg).

Las dosis y la duración del tratamiento se seleccionaron en base a informes previos.<sup>(5,14,15)</sup>

Al noveno día, los animales fueron sacrificados 24 h después de la administración de acetaminofeno y se les extrajo sangre para estimar los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, ácido úrico y malondialdehído (MDA). Se extrajeron los riñones y se almacenaron en formalina al 10 % para el examen histopatológico.

## **Análisis bioquímico**

### **Medición de urea, creatinina y ácido úrico**

Se les extrajo sangre del corazón después de 24 h de inyección de acetaminofeno. El suero se separó por centrifugación a 3500 rpm a 30 °C durante 10 min. La concentración de urea, creatinina y ácido úrico se midió espectrofotométricamente con kits de reactivos comerciales de acuerdo con el procedimiento proporcionado por el fabricante (kits pars azmon) mediante una máquina autoanalizadora (alfa classic).

### **Medición de malondialdehído**

Para medir la MDA como índice de peroxidación lipídica, se utilizó el método de Buege y Aust (1978). En este método, el suero se mezcla con un identificador (solución de ácido tiobarbitúrico al 0,375 %, solución de clorostático al 15 % y solución de ácido clorhídrico normal al 0,25 %) y después del almacenamiento en baño de agua caliente y centrífuga, la DO se mide a 532 nm en un espectrofotómetro.

## Evaluación histopatológica

Los tejidos renales se fijaron en formalina tamponada con fosfato al 10 % y las secciones patológicas se prepararon mediante tinción con H&E, según métodos convencionales. Se clasificaron las secciones observadas al microscopio óptico y la alteración de las características histológicas.<sup>(16)</sup>

## Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS V22. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  SE y análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguidos de la prueba de Duncan. La significación estadística de la diferencia se tomó como  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

### Medición de niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina y ácido úrico

El nivel del grupo de acetaminofeno aumentó significativamente en BUN, creatinina y ácido úrico en comparación con el grupo de control ( $p < 0,05$ ). En los niveles de BUN y ácido úrico, encontramos una disminución significativa en el grupo E, F y D después de la administración de extracto de semilla de DS, en comparación con el grupo de acetaminofeno. Además, no hubo ninguna diferencia significativa entre C en comparación con el grupo de control ( $p > 0,05$ ). En el nivel de creatinina no hubo ninguna diferencia significativa en los grupos de tratamiento, sin embargo, la administración de extracto de semilla de DS provocó una disminución significativa en los grupos E y F, en comparación con el grupo de acetaminofeno. El mejor tratamiento se observó en el grupo F, (400 mg/kg) en comparación con el grupo control en los niveles de BUN, creatinina y ácido úrico ( $p > 0,05$ ) (Tabla 1).

### Actividad de peroxidación lipídica (MDA)

La administración crónica de acetaminofeno provocó un aumento significativo en los niveles de MDA. En ratones pretratados con extracto de semilla de DS se mostró una reducción significativa en los grupos E y F en comparación con el grupo de

acetaminofeno ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, hubo una diferencia significativa entre los grupos E y F en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Tratamiento con diferentes dosis de extracto de semilla de DS (50, 100, 200 y 400 mg/kg) sobre los niveles séricos de nitrógeno ureico en sangre (BUN), ácido úrico, malondialdehído (MDA) y creatinina

Grupos	BUN(mg/dl)	Ácido úrico (mg/dl)	Creatinina(mg/dl)	MDA
Control (A)	20,40±1,98 <sup>a</sup>	7,40±0,392 <sup>a</sup>	0,60±0,57 <sup>a</sup>	1,00±0,24 <sup>a</sup>
B	50,40±3,64 <sup>c</sup>	12,82±0,703 <sup>d</sup>	1,61±0,111 <sup>d</sup>	2,61±0,71 <sup>d</sup>
C (50mg/kg)	46,30±3,314 <sup>ce</sup>	11,97±0,883 <sup>cd</sup>	1,54±0,093 <sup>d</sup>	1,54±0,53 <sup>d</sup>
D (100mg/kg)	40,50±3,152 <sup>cd</sup>	10,43±0,553 <sup>bd</sup>	1,41±0,110 <sup>cd</sup>	1,36±0,10 <sup>cd</sup>
E (200mg/kg)	32,10±1,728 <sup>bc</sup>	9,01±0,495 <sup>ab</sup>	1,10±0,148 <sup>bc</sup>	1,20±0,48 <sup>bc</sup>
F (400mg/kg)	26,90±3,816 <sup>ab</sup>	8,68±0,504 <sup>ab</sup>	0,98±0,125 <sup>b</sup>	0,90±0,15 <sup>b</sup>

La nefrotoxicidad se determinó 24 h después mediante la cuantificación de BUN, ácido úrico y creatinina. Cada valor representa la media ± SD. abcd diferencia significativa que se mostró entre los grupos después de la prueba posterior de Duncan. Cada letra representa un grupo. El nivel de confianza es del 95 %.

## Examen histológico

En los estudios histopatológicos, el grupo control exhibió la arquitectura normal de los riñones. En los grupos B se observó infiltración de células inflamatorias, congestión, degeneración vacuolar y necrosis, lo que demuestra daño renal importante. El grupo D, fue similar al C con menor severidad del daño. En el grupo E y F se observó degeneración vacuolar leve y necrosis. En el grupo de F (400 mg/kg), se observó necrosis leve con daño tisular mínimo. Los parámetros histopatológicos de los tejidos renales se clasifican en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Cambios histopatológicos inducidos por acetaminofeno y diferentes dosis de grupos de tratamiento de extracto de semilla de DS en tejido renal

Grupo	Infiltración de células inflamatorias	Congestión	Degeneración	Necrosis
Control (A)	-	-	-	-
B	+	+	++	++
C (50mg/kg)	+	+	++	++
D (100mg/kg)	+	+	+	+
E (200mg/kg)	-	-	+	+
F (400mg/kg)	-	-	-	+

Las evaluaciones histopatológicas de los parámetros experimentales se calificaron de la siguiente manera: (-) sin cambios y (+), (++) y (+++) indicando: cambios leves, moderados y severos respectivamente.

## Discusión

El estudio mostró que la administración de acetaminofeno tuvo un aumento significativo en los niveles de BUN, creatinina y ácido úrico, lo que indica un daño significativo en los riñones, acompañado de degeneración del epitelio tubular e infiltración de células inflamatorias en los riñones. Los estudios histológicos también están de acuerdo con los hallazgos bioquímicos. La histopatología de los riñones confirma la actividad protectora del extracto de DS contra la toxicidad renal inducida por acetaminofeno, como lo demuestra la reducción de lesiones renales tales como infiltración de células inflamatorias, congestión, edema, degeneración y necrosis, especialmente a la dosis de 400 mg/kg de extracto DS.

Otros estudios también evaluaron los efectos protectores de varios medicamentos a base de hierbas contra la toxicidad inducida por acetaminofén y reportaron hallazgos similares como un aumento en los niveles de creatinina y BUN en suero en modelos animales.<sup>(17,18)</sup> Las lesiones histopatológicas en riñón tras la administración de acetaminofeno pueden estar relacionadas con la reducción del aclaramiento de creatinina y del flujo sanguíneo renal mencionado en reportes previos.<sup>(19)</sup>

La MDA es uno de los productos secundarios más conocidos de la peroxidación lipídica y puede usarse como marcador de lesión de la membrana celular.<sup>(20)</sup> Además, está asociada con una mayor producción de radicales libres o una disminución de las actividades del sistema de defensa antioxidante.<sup>(21)</sup> Los ratones tratados con acetaminofeno han mostrado niveles más altos de MDA. Este hallazgo está de acuerdo con otros informes.<sup>(22,23)</sup>

Muchos antioxidantes han mostrado sus efectos en la toxicidad renal al reducir los marcadores oxidativos a través de la promoción del sistema antioxidante.<sup>(24)</sup> En este sentido, los efectos antioxidantes del SD se han establecido en múltiples informes.<sup>(25,26)</sup> La propagación de oxidantes dentro del tejido renal conduce a cambios estructurales en proteínas, lípidos, ADN, así como al agotamiento funcional de orgánulos críticos como las mitocondrias.<sup>(27)</sup> Según los estudios, el acetaminofeno daña el tejido tubular de los riñones, lo que provoca alteraciones funcionales de las células tubulares en la regulación del equilibrio de electrolitos y otras moléculas.<sup>(28)</sup> Posteriormente, estos eventos moleculares pueden inducir lesiones patológicas adversas y necrosis tubular como una de las principales causas de nefrotoxicidad inducida por acetaminofén.<sup>(29)</sup>



Por lo tanto, el uso de antioxidantes como los bioactivos en el síndrome de Down puede ser útil para prevenir los efectos negativos del paracetamol en los riñones. El acetaminofeno también recluta mediadores inflamatorios para promover sus efectos nefrotóxicos. Esto está respaldado por estudios que mostraron efectos beneficiosos de los agentes antiinflamatorios en la prevención de la toxicidad renal inducida por paracetamol.<sup>(30)</sup> Se han descrito niveles elevados de citocinas inflamatorias como las interleucinas en tejido renal de modelos de toxicidad renal inducida por acetaminofén.<sup>(31)</sup> Por otro lado, el extracto de semillas de DS disminuyó la expresión de IL-4, como un marcador importante de la respuesta e inflamación de la T auxiliar tipo 2, en un modelo de asma en ratones.<sup>(32)</sup>

En un modelo de ratón con asma, el extracto de semillas de DS también reguló a la baja la expresión de VEGFa.<sup>(33)</sup> Otros mecanismos protectores del SD pueden estar relacionados con los procesos iniciados por el acetaminofeno. Por ejemplo, el extracto de la planta a través de sus ingredientes activos puede modular las vías de señalización como el estrés del retículo endoplásmico (la respuesta de la proteína desplegada) y las vías PI3k/Akt/mTOR.<sup>(34)</sup> Se demostró que el helveticosido, un ingrediente activo de DS, funciona como un potente regulador de las vías de señalización intracelular y la expresión génica.<sup>(35)</sup>

Finalmente, el extracto etanólico de las semillas de DS suprimió la actividad de las isoformas del citocromo P450, que son enzimas esenciales que participan en la metabolización de los fármacos.<sup>(36,37,38)</sup> Además, no se identifica el mecanismo exacto del extracto de DS y su ingrediente para prevenir la destrucción biológica del tejido renal.

En los resultados histopatológicos y bioquímicos, nuestro estudio demuestra que el extracto de semilla de *Descurainia Sophia* tiene efecto protector sobre la nefrotoxicidad inducida por acetaminofén y el estrés oxidativo en los riñones de los ratones. El extracto tuvo un efecto protector potencial en todas las dosis, pero la protección más significativa se observó en 400 mg/kg. Se requieren más estudios para confirmar los mecanismos responsables de la actividad nefroprotectora de la *Descurainia Sophia*.

## Referencias bibliográficas

1. Ozkaya O, Genc G, Bek K, Sullu Y. A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature. Ren Fail. 2010;32:1125-7. DOI: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2010.509830>

2. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations and management. *J Med Tox.* 2008;4:2-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03160941>
3. McGill MR, Williams CD, Xie Y, Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Tox Appl Pharm.* 2012;264:387-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.08.015>
4. Abdel-Zaher AO, Abdel-Hady RH, Mahmoud MM, Farrag MM. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicol.* 2008;243:261-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.10.010>
5. Zhou N, Sun YP, Zheng XK, Wang QH, Yang YY, Bai ZY. A Metabolomics-based strategy for the mechanism exploration of traditional chinese medicine: *Descurainia sophia* seeds extract and fractions as a case study. *Evid Based Compl Altern Med.* 2017;28:51-73. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2845173>
6. Sun K, Li X, Liu JM, Wang JH, Li W, Sha Y. A novel sulphur glycoside from the seeds of *Descurainia sophia* (L.) Note. *J Asian Nat Prod Res.* 2005;7:853-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/1028602042000204072>
7. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines: a guide for healthcare professionals. Pharma Press. 2003 [acceso: 21/12/2021];107-118. Disponible en: <https://cursosextensao.usp.br/pluginfile.php>
8. Nimrouzi M, Zarshenas MM. Phytochemical and pharmacological aspects of *Descurainia sophia* Webb ex Prantl: modern and traditional applications. *Avicen J Phytomed.* 2016;6:266-9. DOI: <https://doi.org/10.22038/AJP.2016.4469>
9. Lee YJ, Kim NS, Kim H, Yi JM, Oh SM, Bang O. Cytotoxic and anti-inflammatory constituents from the seeds of *Descurainia sophia*. *Arch Pharma Res.* 2013;36:536-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0066-x>
10. Yi JM, Kim YA, Lee YJ, Bang OS, Kim NS. Effect of an ethanol extract of *Descurainia sophia* seeds on Phase I and II drug metabolizing enzymes and P-glycoprotein activity in vitro. *BMC Compl Altern Med.* 2015;15:441-7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0965-0>
11. Wang A, Wang X, Li J, Cui X. Isolation and structure identification of chemical constituents from the seeds of *Descurainia sophia* (L.) *Act Pharma Sinica.* 2004 [acceso: 21/12/2021];39:46-51. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/15127581>

12. Luo Y, Sun Z, Hu P, Wu Y, Yu W, Huang S. Effect of aqueous extract from *Descurainia sophia* (L.) Webb ex Prantl. on ventricular remodeling in chronic heart failure rats. *Evid Based Compl Altern Med*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1904081>
13. Gholami-Ahangaran M, Rangsz N, Azizi S. Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) effect on biochemical and pathological parameters of liver and kidney in chicken aflatoxicosis. *Pharma Biol*. 2016;54(5):780-7. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1080731>
14. Nikravesh H, Khodayar MJ, Mahdavinia M, Mansouri E, Zeidooni L, Dehbashi F. Protective effect of gemfibrozil on hepatotoxicity induced by cetaminophen in mice: the importance of oxidative stress suppression. *APB*. 2018;8(2):331-40. DOI: <https://doi.org/10.15171/apb.2018.038>
15. Girish C, Koner BC, Jayanthi S, Ramachandra K, Rajesh B, Pradhan SC. Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice. *Fund Clinic Pharma*. 2009;23:735-45. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00722.x>
16. Aydın G, Özçelik N, Cicek E, Soyöz M. Histopathologic changes in liver and renal tissues induced by ochratoxin A and melatonin in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2003;22:383-91. DOI: <https://doi.org/10.1191/0960327103ht354oa>
17. Saleem M, Iftikhar H. A rare case of acetaminophen toxicity leading to severe kidney injury. *Cureus*. 2019;11:100-10. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.5003>
18. Roomi MW, Kalinovsky T, Ivanov V, Rath M, Niedzwiecki A. A nutrient mixture prevents acetaminophen hepatic and renal toxicity in ICR mice. *Human Exp Toxicol*. 2008;27(3):223-30. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327108090276>
19. Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, Galinsky RE, Banner B. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology*. 1994;19(5):1141-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840190511>
20. Ghasemian SO, Gholami-Ahangaran M, Pourmahdi O, Ahmadi-Dastgerdi A. Dietary supplementation of protexin and artichoke extract for modulating growth performance and oxidative stress in broilers. *Ank Üniv Vetr Fakültesi Dergisi*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.33988/auvfd.833094>

21. Gholami-Ahangaran M, Haj-Salehi M, Ahmadi-Dastgerdi A, Zokaei M. The advantages and synergistic effects of gunnera (*Gundelia tournefortii* L.) extract and protexin in chicken production. *Vet Med Sci.* 2021;7(6),2374-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/vms3.624>
22. Yapar K, Kart A, Karapehlivan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, *et al.* Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2007;59(2):121-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2007.02.009>
23. Wu YL, Piao DM, Han XH, Nan JX. Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Biol Pharmaceut Bulletin.* 2008;31(8):1523-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.31.1523>
24. Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and antiinflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *Int J Prev Med.* 2013 [acceso: 21/12/2021];4:S36-S41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665023>
25. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Süleyman H, Elias R. Acute antiinflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine.* 2005; 12:440-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.04.005>
26. Girish C, Koner BC, Jayanthi S, Ramachandra Rao K, Rajesh B, Pradhan SC. Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice. *Fund Clin Pharma.* 2009;23:735-45. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00722.x>
27. Nicolson GL, Ash ME. Membrane lipid replacement for chronic illnesses, aging and cancer using oral glycerolphospholipid formulations with fructooligosaccharides to restore phospholipid function in cellular membranes, organelles, cells and tissues. *Biochim Bioph Act (BBA) Biom.* 2017;1859(9):1704-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.013>
28. Dennis JM, Witting PK. Protective role for antioxidants in acute kidney disease. *Nutrients.* 2017;9(7):718-23. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9070718>
29. Ko JW, Shin JY, Kim JW, Park SH, Shin NR, Lee IC, *et al.* Protective effects of diallyl disulfide against acetaminophen-induced nephrotoxicity: a possible role of CYP2E1 and NF- $\kappa$ B. *Food Chem Toxicol.* 2017;102:156-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.02.021>

30. Ozatik FY, Teksen Y, Kadioglu E, Ozatik O, Bayat Z. Effects of hydrogen sulfide on acetaminophen-induced acute renal toxicity in rats. *Int Urol Neph.* 2019;51(4):745-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-2053-0>
31. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, *et al.* Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):1-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.9>
32. Kim SB, Seo YS, Kim HS, Lee AY, Chun JM, Moon BC, *et al.* Antiasthmatic effects of *Lepidii seu descurainiae* semen plant species in ovalbumin-induced asthmatic mice. *J Ethnopharma.* 2019;244:112083. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112083>
33. Baek SJ, Chun JM, Kang TW, Seo YS, Kim SB, Seong B. Identification of epigenetic mechanisms involved in the anti-asthmatic effects of *Descurainia sophia* seed extract based on a multiomics approach. *Molecules.* 2018; 23: 2879. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23112879>
34. Park JS, Lim CJ, Bang OS, Kim NS. Ethanolic extract of *Descurainia sophia* seeds sensitizes A549 human lung cancer cells to TRAIL cytotoxicity by upregulating death receptors. *BMC Compl Altern Med.* 2016;16:115. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1094-0>
35. Choopani R, Ghourchian A, Hajimehdipoor H, Kamalinejad M, Ghourchian F. Effect of *Descurainia sophia* (L.) Webb ex Prantl on adult functional constipation: a prospective pilot study. *J. Evid. Based Compl Altern Med.* 2017;22:646-51. DOI: <https://doi.org/10.1177/2156587217703018>
36. Kim BY, Lee J, Kim NS. Helveticoside is a biologically active component of the seed extract of *Descurainia sophia* and induces reciprocal gene regulation in A549 human lung cancer cells. *BMC genomics.* 2015;16:713-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1918-1>
37. Yi JM, Kim YA, Lee YJ, Bang OS, Kim NS. Effect of an ethanol extract of *Descurainia sophia* seeds on Phase I and II drug metabolizing enzymes and P-glycoprotein activity in-vitro. *BMC Compl Altern Med.* 2015;15:441-50. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0965-0>
38. Shirazi MK, Azarnezhad A, Abazari MF, Poorebrahim M, Ghoraieian P, Sanadgol N, *et al.* The role of nitric oxide signaling in renoprotective effects of hydrogen sulfide against chronic kidney disease in rats: Involvement of oxidative stress, autophagy and apoptosis. *J Cell Physiol.* 2019;234:11411-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27797>

39. Askari H, Abazari MF, Ghoraeian P, Torabinejad S, Nouri Aleagha M, Mirfallah Nassiri R. Ameliorative effects of hydrogen sulfide (NaHS) on chronic kidney disease-induced brain dysfunction in rats: implication on role of nitric oxide (NO) signaling. *Metab Brain Dis.* 2018;33:1945-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0301-8>

### **Conflicto de intereses**

Según los autores no existe ningún conflicto de intereses con respecto a este documento.

### **Contribución de los autores**

*Conceptualización:* Oveys Pourmahdi.

*Curación de datos:* Majid Gholami-Ahangaran and Maryam Karimi-Dehkordi.

*Análisis formal:* Majid Gholami-Ahangaran and Maryam Karimi-Dehkordi.

*Adquisición de fondos:* Mehrdad Ostadpour and Maryam Karimi-Dehkordi.

*Investigación:* Oveys Pourmahdi.

*Metodología:* Oveys Pourmahdi.

*Recursos:* Mehrdad Ostadpour.

*Software:* Mehrdad Ostadpour.

*Redacción, revisión y edición:* Majid Gholami-Ahangaran and Oveys Pourmahdi.