Archive of SID

تغییرات غلظت چربیهای خون متعاقب مسمومیت با جیوه

دکتر مسیح‌اله طاهر[1]؛ دکتر حشمت‌اله اروجی؛ دکتر داریوش مختاریان زواره

چکیده مقاله.

مقدمه. جیوه یکی از عناصر واسطه جدول تناوبی است که تاکنون به عنوان عنصر سمی بررسی شده است. توجه به کاربرد وسیع آن موجب شده است تا تأثیر این عنصر بر پارامترهای خونی تأیید شود. به دلیل نقش تعیین کننده لیپیدها در متابولیسم سلولی موجودات زنده، در این مطالعه تأثیر کلرید جیوه دو ظرفیتی بر پارامترهای مرتبط با لیپیدهای سرم و مقدار تری‌گلیسرید سلولهای کبدی در رات به عنوان مدل حیوانی بررسی شد.

روشها. تعداد پنج رات به ازای هر آزمایش انتخاب و پس از تزریق داخل صفاقی ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵ و ۱۰ روز و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ و ۶۰ روز نمونه‌گیری انجام و مقدار پارامترهای شیمیایی شامل کلسترول، تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین‌ها اندازه‌گیری شد.

نتایج. نتایج نشان داد که تزریق ۱۰ میلی‌گرم کلرید جیوه در ۵ و ۱۰ روز به ترتیب موجب افزایش تری‌گلیسرید ۱۰/۹ و ۱۹/۳ درصد، لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) ۱۶ و ۲۲/۶ درصد، لیپوپروتئین با دانسیته بسیار کم (VLDL) ۱۰/۹ و ۱۹/۳ درصد و تری‌گلیسرید سلولهای کبدی ۱۰۵/۱ و ۱۳۶/۳ درصد و کاهشی معادل ۱۳/۴ و ۱۷/۲ درصد در مقدار لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) نسبت به گروه شاهد شد. تزریق روزانه ۵ میلی‌گرم کلرید جیوه به مدت ۳۰ و ۶۰ روز سبب افزایش تری‌گلیسرید سرم به ترتیب ۳۴/۷ و ۴۷/۴ درصد، LDL ۲۸/۹ و ۳۳/۳ درصد، VLDL ۳۴/۷ و ۴۷/۴ درصد، تری‌گلیسرید سلولهای کبدی ۱۷۷/۳ و ۲۱۳/۴ درصد و کاهش HDL ۲۲/۹ و ۱۷/۲ درصد شده است.

بحث. می‌توان چنین استنباط کرد که جیوه قادر است در متابولیسم لیپیدها دخالت کند و این اثر وابسته به مقدار و زمان مواجه شدن سلول با جیوه می‌باشد و شاید بتوان گفت افرادی که به عللی با جیوه و املاح آن در ارتباط هستند، علاوه بر اثرات سمی آن، با اختلالات متابولیسمی مربوط به لیپیدها روبرو خواهند بود.

● *واژه‌های کلیدی.* جیوه، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین.

مقدمه.

جیوه تنها فلز مایع جدول تناوبی است که جزو عناصر واسطه و سنگین محسوب می‌گردد (۱). این عنصر به سه نوع متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است. جیوه فلزی که به صورت مایع یا بخار در اتمسفر وجود دارد و به علت حلالیت نسبتاً بالای آن در چربیها و توزیع سریع آن در بافت ریه، از اهمیت زیادی برخوردار است (۲).

یون معدنی آن به صورت Hg^{+2} (املاح mercuric) به آسانی با لیگاندهای آلی تشکیل کمپلکس می‌دهد و به علت حلالیت آن در محیط آبکی بسیار سمی است در صورتی که املاح جیوه یک ظرفیتی که تقریباً در آب نامحلول هستند، سمیت کمتری دارند (۳).

ترکیبات آلی جیوه به دسته‌های مختلف تقسیم می‌گردند و از نظر پایداری و بیودگراداسیون متفاوت هستند. جیوه در تهیه ترکیبات مختلف از جمله رنگها، آمالگامهای دندانی، علف‌کش‌ها، آنتی سپتیک‌ها و قارچ کشها به طور وسیع مصرف می‌شود (۴).

این عنصر در تمام بافتهای پستانداران ذخیره می‌گردد، امّا بافتهای هدف آن به ترتیب کلیه، کبد، طحال و مغز است. جیوه فلزی از طریق لوله گوارش جذب نمی‌شود، امّا بخار آن پس از ورود به سلولهای ریه و انحلال در چربی از سد مغزی خونی عبور می‌کند و در اثر آنزیمهای کاتالاز و هیدروژن پراکسیداز اکسیده می‌گردد. نیمه عمر جیوه فلزی در خون شصت روز است و به طور عمده از طریق ادرار و مدفوع از بدن دفع می‌گردد (۵، ۶).

املاح مرکوریک پس از جذب از طریق لوله گوارش به جیوه فلزی تبدیل شده و مسیر آن را طی می‌کند، در حالیکه ترکیبات آلی جیوه مخصوصاً متیل مرکوری به صورت بخار از طریق ریه جذب می‌گردد. به علت تمایل جیوه کاتیونی با گروههای SH پروتئین‌ها، در مورد این کاتیون فرمهای فلز پروتئین گزارش شده است (۷).

متیل مرکوری در مغز در حال رشد تجمع یافته و مهاجرت طبیعی سلولها را به سمت محیط قشر مغز مهار می‌کند و به این ترتیب تکامل مغز جنین ناقص می‌شود (۸). متیل مرکوری موجب کاهش شدید فعالیت آنزیمهای گلوتامات و سوکسینات ساینا پتوزومهای مخ و مخچه شده و تجویز متیل مرکوری به رات‌های نوزاد منجر به توقف میتوز در سلولهای مخچه شده است (۸، ۹).

جیوه قادر است با تولید رادیکالهای آزاد بر روند بتااکسیداسیون اسیدهای چرب تأثیر گذارد. عدّه‌ای از دانشمندان معتقدند که جیوه ممکن است در افزایش ورود اسیدهای چرب به کبد یا کاهش خروج تری‌گلیسرید از کبد دخالت نماید و ضمن مهار سنتز پروتئین‌ها کاهش HDL را شامل گردد (۱۰).

گرچه بررسیهای متنوع و متفاوتی بر روی این عنصر و ترکیبات آن انجام شده اما تا به حال چگونگی اثر آن بر روی لیپیدها

۱- گروه بیوشیمی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

www.SID.ir

Archive of SID

مورد ارزیابی دقیق قرار نگرفته است.

حال با توجه به اهمیت چربیها، مخصوصاً در بیماریهای قلبی عروقی و کاربرد متنوع آنها، بررسی و تحقیق در این مورد را ضروری دانسته و پروژه فوق بدین منظور طرح و اجرا گردید.

روشها.

● حیوانات. در طول انجام پروژه از راتهای بالغ (Rats) از نژاد Wistar که در لانه حیوانات دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با روش پلیگامی تکثیر و با رژیم غذایی استاندارد تغذیه می‌شدند، استفاده گردید. به منظور جلوگیری از هر نوع عفونت ابتدا قفسهای آنها توسط محلول فنل ۵ درصد ضد عفونی شد. در زمان نمونه‌گیری وزن راتها بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم بود و از نظر حرارت و نور کنترل می‌شدند.

● تزریقات. گروههای مورد درمان هر روز به طریقهٔ داخل صفاقی ۰/۲ میلی‌لیتر محلول کلرید جیوه با غلظت ۵ میلی‌گرم و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات و گروههای کنترل هر روز ۰/۲ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی دریافت می‌کردند. پس از پایان تزریقات راتها دوازده ساعت به حالت ناشتای کامل (Fasting) قرار داشتند و پس از این زمان با روش سرزدن (Decapitation) توسط گیوتین خونگیری شدند و خون آنها در لوله‌های تمیزی که قبلاً در اسید نیتریک ۱۰ درصد اسیدی شده و با آب مقطر به طور کامل تمیز شده بود، جدا گردید.

● اندازه گیری پارامترهای شیمیایی. تری‌گلیسرید و کلسترول با روش آنزیمی تعیین مقدار گردید. برای اندازه‌گیری HDL ابتدا لیپوپروتئین‌ها و شیلومیکرون‌ها با دانسیته پایین توسط محلول رسوب دهنده جدا گردید و سپس کلسترول متصل به HDL با روش آنزیمی تعیین مقدار شد و سایر لیپوپروتئین‌ها از طریق محاسبه و تری‌گلیسرید کبد با روش Folch تخلیص و به طریقه آنزیمی تعیین مقدار گردید (۱۱). کلیهٔ مواد شیمیایی از کارخانجات مرک و سیگمای آلمان تهیه شد.

نتایج.

تزریق روزانه ۱۰ میلی‌گرم کلرید جیوه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات در مدت زمان ۵ و ۱۰ روز موجب افزایش تری‌گلیسرید به میزان ۱۰/۹ و ۱۹/۳ درصد، LDLc ۱۶/۵ و ۲۲/۶ درصد، VLDLc ۱۰/۹ و ۱۹/۳ درصد، تری‌گلیسرید کبد ۱۰۵/۱ و ۱۳۶/۳ درصد و کاهش HDLc به میزان ۱۳/۴ و ۱۷/۳ درصد شده است (جدول ۱).

تزریق روزانه ۵ میلی‌گرم کلرید جیوه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات در مدت ۳۰ و ۶۰ روز به ترتیب موجب افزایش تری‌گلیسرید به میزان ۳۴/۷ و ۴۷/۴ درصد، کلسترول ۶/۴ و ۸/۷ درصد، LDLc ۲۸/۹ و ۳۳/۳ درصد، VLDLc ۳۴/۷ و ۴۷/۴ درصد، تری‌گلیسرید کبد ۱۷۷/۳ و ۲۱۳/۴ درصد و کاهش HDLc به میزان ۲۲/۹ و ۲۷/۷ درصد شده است (جدول ۲).

جدول ۱. تغییرات غلظت پارامترهای مربوط به چربیهای خون متعاقب اثرات کوتاه مدت کلرید جیوه.

گروه حیوانات	تری‌گلیسیریدسرم (mg/dl)		کلسترول سرم (mg/dl)		LDLc (mg/dl)		VLDLc (mg/dl)		HDLc (mg/dl)		تری‌گلیسرید سلولهای کبدی (mg/g liver tissue)	
گروه کنترل	پنج روزه	ده‌روزه	پنج‌روزه	ده‌روزه	پنج‌روزه	ده‌روزه	پنج‌روزه	ده‌روزه	پنج‌روزه	ده‌روزه	پنج‌روزه	ده‌روزه
	۷۴/۴ ± ۲/۸	۷۵/۴ ± ۲/۱	۱۴۴/۸ ± ۲/۴	۱۴۴/۵ ± ۲/۶	۶۵/۱ ± ۲/۴	۶۵/۸۶ ± ۲/۴	۱۴/۸ ± ۰/۵۷	۱۵/۱ ± ۰/۴	۶۴/۹ ± ۱/۱	۶۳/۴ ± ۰/۷	۰/۲۲۵ ± ۰/۰۲	۰/۲۷۳ ± ۰/۰۲
گروه پنج روزه	*۸۲/۵ ± ۲/۱		۱۴۸/۵ ± ۲/۲		*۷۵/۸۲ ± ۲/۴		*۱۶/۵۱ ± ۰/۴۳		*۵۶/۱۶ ± ۰/۷۵		*۰/۴۸۲ ± ۰/۰۴	
گروه ده‌روزه	*۹۰/۱ ± ۱/۵		۱۵۱/۱۴ ± ۲/۴۵		*۸۰/۷۵ ± ۲/۷۹		*۱۸/۱ ± ۰/۲۸		*۵۲/۳۸ ± ۰/۹۴		*۰/۶۴۶ ± ۰/۰۴	

● دوز تزریقی کلرید جیوه ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات می‌باشد. * $P < 0/05$ است. تعداد رات‌ها در هر گروه پنج عدد است.

جدول ۲. تغییرات غلظت پارامترهای مربوط به چربیهای خون متعاقب اثرات بلند مدت کلرید جیوه.

گروه حیوانات	تری‌گلیسیریدسرم (mg/dl)		کلسترول (mg/dl)		LDLc (mg/dl)		VLDLc (mg/dl)		HDLc (mg/dl)		تری‌گلیسرید سلولهای کبدی (mg/g liver tissue)	
گروه کنترل	سی‌روزه	شصت روزه	سی‌روزه	شصت‌روزه	سی‌روزه	شصت‌روزه	سی‌روزه	شصت‌روزه	سی‌روزه	شصت‌روزه	سی‌روزه	شصت‌روزه
	۷۵/۲ ± ۲/۶	۷۵/۱ ± ۲/۴	۱۴۵/۸ ± ۲/۱	۱۴۶/۳ ± ۱/۷	۶۶/۷ ± ۲/۴	۶۷/۲ ± ۲/۷	۱۵/۱ ± ۰/۵۲	۱۵/۰۲ ± ۰/۴۹	۶۴/۷ ± ۱/۴	۶۴/۱ ± ۱/۵	۰/۲۵۸ ± ۰/۰۲	۰/۲۶۷
گروه سی روزه	*۱۰۱/۴۹ ± ۲/۸		۱۵۷/۷ ± ۱/۸		*۸۶/۰۱ ± ۲/۴		*۲۰/۲۹ ± ۰/۵۶		*۴۹/۳۴ ± ۰/۵۲		*۰/۷۱۵ ± ۰/۰۴	
گروه شصت روزه	*۱۱۰/۷۸ ± ۱/۹		۱۵۸/۱۹ ± ۱/۷۶		*۸۹/۷ ± ۲/۴۱		*۲۲/۱۵ ± ۰/۳		*۴۶/۳ ± ۰/۶۱		*۰/۸۲۶ ± ۰/۰۴	

● دوز تزریقی کلرید جیوه دوظرفیتی ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رات می‌باشد. * $P < 0/05$. تعداد رات‌ها در هر گروه پنج عدد است.

www.SID.ir

Archive of SID

بحث.

مطالعات انجام شده در مورد نارساییهای قلبی - عروقی نشان از افزایش مقدار تری‌گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئین‌های کم چگال موجود در سرم بیماران می‌دهد (۱۲).

از طرفی علل افزایش لیپیدهای موجود در بدن موجودات زنده یکی از اهداف اصلی محققین است تا بتوانند ضمن تنظیم آنها راهی برای کاهش مرگ و میر حاصل از این تغییرات خطرناک را بیابند.

یکی از عواملی که به نظر می‌رسد می‌تواند در این راستا مؤثر واقع شود، بررسی تأثیر فلزات سنگین از جمله جیوه و ترکیبات آن بر متابولیسم لیپیدها است که در این پروژه مورد توجه و ارزیابی دقیق قرار گرفته است. با توجه به جداول شماره ۱ و ۲ می‌توان دریافت که تزریق کلرید جیوه تأثیر معنی‌دار بر میزان LDLc و HDLc داشته و این تغییرات مؤید تحقیقات Salonen می‌باشد که در این مورد یادآور شده‌اند که مصرف ماهیهای پرورش یافته در آب حاوی جیوه بر میزان LDLc و HDLc سرم استفاده کننده از این ماهیها مؤثر بوده است (۱۳).

از آن جاییکه HDLc نقش اساسی در پاکسازی کلسترول بافتها دارد، تأثیر جیوه بر HDLc موجب تجمع کلسترول در بافتها و رگهای خونی می‌شود. از طرفی مقدار LDLc مخصوصاً با دوز مزمن جیوه افزایش معنی‌دار ۳۳/۲ درصدی نشان داده است که عامل مؤثر و تشدید کننده ابتلا به بیماریهای قلبی - عروقی است و همسو با مطالعات Meltzer می‌باشد (۱۴).

با در نظر گرفتن مطالعات انجام شده توسط Clarkson، جیوه قادر است به ترکیبات پروتئینی حاوی SH- حمله کرده و از این طریق مسمومیت ایجاد کند. از طرف دیگر، بر طبق نظر Huang این عنصر با تولید رادیکالهای آزاد بر روند بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب اثر گذاشته، مانعی در مسیر فسفریلاسیون اکسیداتیو ایجاد کند و تولید اسیدهای چرب از یک طرف و کلسترول را از طرف دیگر افزایش دهد و بر ترکیبات صفراوی اثر گذارد (۱۵). در مورد چگونگی افزایش تری‌گلیسرید در سلولهای کبدی، مکانیسم‌های متفاوتی ارایه شده است که تماماً توجیه کننده ایجاد کبد چرب می‌باشد و از آن جمله افزایش ورود اسیدهای چرب، کاهش خروج چربی از کبد، عدم ترکیب پروتئین با آسیل گلیسرول‌ها و تشکیل لیپوپروتئین‌ها و مهار تولید پروتئین در کبد است. با توجه به اینکه جیوه قادر است سنتز پروتئین‌ها را در اکثر بافتها متوقف کرده و با ایجاد رادیکالهای آزاد سوپراکسید (O_2^-) و هیدروژن پراکسید که یکی از عوامل پراکسیده شدن لیپیدها در کبد و کلیه است، بعضی از اعمال میتوکندری‌های کبدی و کلیوی مانند فسفریلاسیون اکسیداتیو را مختل کند. این تغییرات می‌تواند مکانیسم احتمالی افزایش تری‌گلیسرید در سلولهای کبدی باشد که در مطالعهٔ حاضر تزریق ۶۰ روزه پنج میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رات تغییرات فاحش ۲۱۳ درصد تری‌گلیسرید سلولهای کبدی را همراه داشته است.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه که مؤید تغییرات چشمگیر تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین‌های سرم و تری‌گلیسرید سلولهای کبدی است و بعضاً در راستای تحقیقات دانشمندان در این زمینه است شاید بتوان چنین استنباط کرد که جیوه قادر است تغییرات عمده‌ای بر فاکتورهای مؤثر بر اختلالات قلبی - عروقی به وجود آورد، هر چند با توجه به گستردگی موضوع احتیاج به بررسیهای دقیقتری خواهد بود.

مراجع.

1- Otte M. Relation between heavy metal concentration in salt Marsh plant and soil. Environ Pollut 1993; 82(1): 13-22.

2- Weast RC. Hand book of chemistry and physics. 59th Ed. Florida: The chemical rubberco, west palm beach 1978; 123.

3- Keln GD, Noji EK. Manual of toxicologic emergenies. Chicago: Year Book Medical pub 1989: 678-682.

4- Kodati VR. Effect of amalgam restorations on whole body potassium and bone mineral content in older men. Gen-Dent 1996; 44:246-848.

5- Patil H. Cadmium and mercury accumulation in rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 113(1): 118-25.

6- Sichak S, Harsh J, Clarkson T. Kinetics of elemental mercury ordination by a suspension of washed erythrocytes. Toxicologist Abster 1987: 154.

7- Homer BL, Sundlof M. Mercury distribution in american alligators (alligator mississipiensis) in Florida. J 200 Wildl Med 1997; 28: 62-70.

8- Paul CJ. Methyl mercury: acute toxicity, tissue distribution and decay profiles in the guineapig. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 24: 545-54.

9- Sager P, Aschner M, Rodier P. Persistent differential alterations in developing cerebellar cortex of male and female mice after methylmercury. Exposure Dev Brain Res 1984; 12: 1-11.

10- Strubelt O, Hunter TC. Comparative studies on the toxicity of mercury, cadmium, and couper toward the isolated perfused rat liver. J Toxicol Envion Health 1996; 47(3): 267-283.

11- Folch Y. A simple method for the isolation and purification of Total lipids from animal tissue. J Biol Chem 1957; 15: 497-509.

12- Hurst JW, Scholant RC. The heart arteries and veins. 7th Ed. New York: McGrow Hill 1990; 1: 893.

13- Salonen JT, Seppanen K, Nyyssonen K. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and cronary, cardiovascular and any death in estern finnish men. Circulation 1995; 91(3): 645-55.

14- Meltzer HM, Mundal HH. Does dietary arsenic and mercury affect cutoneous bleeding time and blood lipids in human. Biol Trace Elem Res 1994; 46(1-2): 135-53.

15- Huang YL. Lipid peroxidation in rats administrated with mercuric chloride. Biol Trace Elem Res 1996; 52(2): 193-206.

www.SID.ir