

اثر جیوه بر فعالیت غده تیروئید و کلسترول خون در رت

دکتر مسیح‌اله طاهر* دکتر یونس نوری**

Effect of mercury intoxication on thyroid function and blood cholesterol

M.Taher* Y.Nory

*Abstract

Background: Mercury is a heavy metal and transition element in periodic table that has many uses in industries, agriculture and medicine. This element can enter the body through different routes including food materials, ventilation and skin.

Objective: To investigate the short and long term effect of mercury on thyroid hormone in the sera from rats.

Methods: Mercuric chloride in doses of 3 mg/kg (short term or 10-day injection) and 1 mg/kg (long term or 45- and 60-day injection) was injected intraperitoneally into three test groups of rats (n=5). Following each period of injections, the blood samples were collected for T₃, T₄, TSH and T₃ uptake measurements. Blood cholesterol level was measured simultaneously for monitoring cholesterol changes.

Findings: After the 10-day injection, values for T₃, T₄ and TSH in test group were decreased 29, 18 and 30 percent, respectively, compared to control group (P<0.04). T₃ uptake was increased 23 percent (P<0.04). The 45-day injection caused a decrease in the levels of T₃, T₄, and TSH as 30, 16 and 40 percent, respectively. T₃ uptake and blood cholesterol levels were increased 25 and 8 percent respectively. Following the 60-day injection, the levels of T₃, T₄, and TSH in test group were decreased 51, 28 and 44 percent, respectively. T₃ uptake and blood cholesterol levels were increased 22 and 1 percent respectively (P<0.05).

Conclusion: Based on data obtained from current study, it seems that mercury chloride can lead to hypothyroidism and causes an increase in blood cholesterol level. Direct toxic effect of mercury on liver leads to low protein synthesis and may contribute to increase the serum concentration of T₃ uptake. Higher level of cholesterol may be attributable to resulting hypothyroidism, which in turn lowers T₄ and T₃ concentrations.

Keywords: Mercury Poisoning, Cholesterol, Endocrine Glands, Thyroxin

* چکیده

زمینه: جیوه فلزی سمی است که به طور وسیع در صنعت، کشاورزی و پزشکی مصرف می شود. این عنصر و املاح آن از طریق مواد خوراکی، راه های تنفسی و پوست سلول ها را آلوده می کند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر املاح جیوه بر ترشح هورمون های تیروئیدی در رت انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ۵ رت به ازای هر آزمایش انتخاب شدند و پس از تزریق داخل صفاقی کلریدجیوه به میزان ۳ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۰ روز و یک میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴۵ و ۶۰ روز، متغیرهای T₃، T₄، TSH، و T₃ uptake و کلسترول در گروه بیوشیمی دانشکده داروسازی اصفهان اندازه گیری شدند و میانگین مقادیر حاصل در دو گروه آزمون و شاهد با آزمون تی مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: تزریق ۳ میلی گرم کلریدجیوه در ۱۰ روز به ترتیب T₃، T₄ و TSH و کلسترول را ۲۹، ۱۸، ۳۰ و ۴/۸ درصد کاهش و T₃ uptake را ۲۳/۵ درصد نسبت به گروه شاهد افزایش داد. تزریق روزانه یک میلی گرم کلریدجیوه به مدت ۴۵ و ۶۰ روز T₃ را ۳۰ و ۵۱ درصد، T₄ را ۱۶ و ۲۸/۲ درصد و TSH را ۴۰ و ۴۴ درصد کاهش و T₃ uptake را ۲۴ و ۲۲ و کلسترول را ۸ و ۱۱ درصد افزایش داد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد جیوه از طریق تأثیر بر هیپوتالاموس یا هیپوفیز، هیپوتیروئیدی ثانویه ایجاد کرده و باعث کاهش T₃، T₄، TSH و افزایش کلسترول شده است. در ضمن با تأثیر بر کبد موجب کاهش ساخت پروتئین شده که در این مورد افزایش T₃ uptake را به همراه داشته است.

کلیدواژه ها: مسمومیت جیوه، کلسترول، غدد درون ریز، تیروکسین

** دکتر داروساز

* دانشیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

آدرس مکاتبه: اصفهان، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تلفن ۷۹۲۲۵۹۰

✉ Email: Taher@pharm.mui.ac.ir

*** مقدمه :**

جیوه از عناصر واسطه جدول تناوبی و تنها فلز مایع است.^(۱) جیوه فلزی یا مایع که به صورت بخار در اتمسفر وجود دارد، در چربی‌ها به راحتی حل می‌شود و بر بافت ریه بسیار مؤثر است.^(۲) املاح دو ظرفیتی جیوه که با لیگاندهای آلی تشکیل ترکیبات پیچیده می‌دهد، به علت حلالیت آن در محیط آبی بسیار سمی است.^(۳) ترکیبات آلی جیوه از نظر پایداری و تجزیه متفاوت هستند. جیوه در تهیه قارچ‌کش‌ها، علف‌کش‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، آمالگام‌های دندان‌ی و رنگ‌ها به طور وسیع مصرف می‌شود.^(۴)

بافت‌های تحت تأثیر این عنصر به ترتیب کلیه، کبد، عضله‌ها، مغز و خون هستند. جیوه از طریق ریه قابل جذب است که پس از ورود به سلول‌های ریه ضمن انحلال در چربی از سد مغزی خونی عبور می‌کند و در اثر آنزیم‌های کاتالاز اکسید می‌شود و بعد از شصت روز از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود.^(۵،۶)

املاح دو ظرفیتی جیوه پس از جذب از طریق لوله گوارش به جیوه فلزی تبدیل می‌شوند و مسیر آن را طی می‌کنند. اما ترکیبات آلی جیوه به صورت بخار از طریق ریه جذب می‌شوند و به علت تمایل جیوه کاتیونی با گروه‌های SH پروتئین‌ها، شکل‌های فلز پروتئین تشکیل می‌دهند.^(۷)

این عنصر با تولید رادیکال‌های آزاد بر روند بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب اثر می‌گذارد و خاصیت لیپید پراکسیداسیون دارد. البته عده‌ای از دانشمندان معتقدند که جیوه ممکن است در ورود و خروج اسیدهای چرب به کبد دخالت کند که این اثر افزایش کلسترول تام و کاهش HDL را به دنبال

دارد.^(۸) تمایل جیوه برای ترکیب با گروه‌های سولفور و سولفیدریل عامل مهمی است که خواص بیوشیمیایی جیوه و ترکیبات آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. هنگامی که گوگرد به صورت گروه‌های سولفیدریل باشد جیوه دو ظرفیتی جانشین اتم هیدروژن می‌شود و مرکاپتیدهایی با فرمول‌های کلی RS-Hg-X و (RS)₂Hg ایجاد می‌کند که در آنها X رادیکال اتم الکترونگاتیو و R پروتئین است. ترکیبات آلی جیوه مرکاپتیدهایی از نوع R-Hg-SR تشکیل می‌دهند. تمایل جیوه برای اتصال به تیول‌ها، اصول درمانی مسمومیت با جیوه را تشکیل می‌دهد.^(۹)

متیل مرکوری در مغز در حال رشد تجمع می‌یابد و مهاجرت طبیعی سلول‌ها را به سمت محیط قشر مغز مهار می‌کند و به این ترتیب تکامل مغز جنین را دچار نقصان می‌سازد.^(۱۰)

جیوه قادر است پمپ Na⁺/K⁺/ATPase را در غشای غده تیروئید مهار و در جذب ید اختلال ایجاد کند.

مطالب فوق نشان‌دهنده بررسی‌های گوناگون در مورد این عنصر و ترکیبات آن است. اما با توجه به آثار مهمی که غده تیروئید با ترشح هورمون‌های مربوطه بر اغلب سلول‌ها اعمال می‌کند، امکان دارد این نقش تنظیمی در اثر جیوه و املاح آن دچار اختلال شود. لذا این مطالعه با هدف تعیین اثر جیوه بر فعالیت غده تیروئید انجام شد.

*** مواد و روش‌ها :**

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۱ در اصفهان بر روی موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار انجام شد.

در گروه‌های آزمایش و شاهد با آزمون آماری تی مقایسه شد.

* یافته‌ها :

تزریق روزانه ۳ میلی‌گرم کلریدجیوه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت در مدت ۱۰ روز موجب کاهش T_3 ، T_4 و TSH به ترتیب ۲۹، ۱۸ و ۳۰ درصد و افزایش T_3 uptake و کلسترول به میزان ۲۳ و ۴/۶ درصد نسبت به رت‌های شاهد شد ($p < 0/04$).

تزریق روزانه یک میلی‌گرم کلریدجیوه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت در مدت ۴۵ و ۶۰ روز به ترتیب موجب کاهش T_3 به میزان ۳۰ و ۵۰ درصد، T_4 به میزان ۱۶ و ۲۸ درصد، TSH به میزان ۴۰ و ۴۴ درصد و افزایش T_3 uptake به میزان ۲۵ و ۲۲ درصد و کلسترول به میزان ۸ و ۱۱ درصد در مقایسه با گروه شاهد شد ($p < 0/05$) (جدول شماره ۱).

رت‌ها از انستیتوپاستور تهران خریداری و در لانه حیوان‌ها در شرایط استاندارد از نظر نور، درجه حرارت و تغذیه نگهداری شدند. جیوه به شکل $HgCl_2$ به صورت داخل صفاقی در دوره کوتاه مدت ۱۰ روزه به مقدار ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (روزانه) و در دوره بلندمدت ۴۵ و ۶۰ روزه به مقدار ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تزریق شد. برای گروه شاهد از تزریق سرم فیزیولوژی استفاده می‌شد. تعداد رت‌های گروه‌های آزمایش و شاهد ۵ رأس (در کل ۲۰ رأس) بود. پس از پایان تزریق حیوان‌ها بی‌هوش شدند و به طور مستقیم از قلب آنها خون‌گیری به عمل آمد و پس از جدا کردن سرم متغیرهای بیوشیمیایی مورد بررسی قرار گرفت.

هورمون‌های T_3 ، T_4 ، T_3 uptake و TSH با روش ایمنواسی رقابتی و کلسترول با روش آنزیمی اندازه‌گیری شد. اختلاف بین مقادیر به دست آمده

جدول ۱- تغییر غلظت هورمون‌های تیروئیدی خون متعاقب اثرات کوتاه‌مدت و بلندمدت کلریدجیوه

گروه مورد مطالعه	T_3 (نانومول در میلی‌لیتر)	T_4 (نانومول در میلی‌لیتر)	TSH (میکرو IU در میلی‌لیتر)	T_3 uptake (درصد)	کلسترول (میلی‌گرم در صد میلی‌لیتر)
شاهد	$1/86 \pm 0/43$	$49 \pm 2/9$	$0/23 \pm 0/03$	$68 \pm 4/5$	$83/5 \pm 6/4$
ده روزه	$1/32 \pm 0/46$	$40 \pm 5/8$	$0/16 \pm 0/05$	$89 \pm 3/9$	$79/5 \pm 8/2$
میزان تغییر	۲۹٪ *	۱۸٪ *	۳۰٪ *	۲۳٪ *	۴/۶٪
شاهد	$1/8 \pm 0/52$	$50 \pm 2/6$	$0/2 \pm 0/029$	$70 \pm 4/2$	$83 \pm 5/4$
چهل و پنج روزه	$1/69 \pm 0/4$	$41/9 \pm 3/3$	$0/12 \pm 0/03$	$93/5 \pm 4/4$	$88/5 \pm 5/2$
میزان تغییر	۳۰٪ **	۱۶٪ **	۴۰٪ **	۲۵٪ **	۸٪ **
شصت روزه	$0/82 \pm 0/4$	$35/6 \pm 5$	$0/11 \pm 0/02$	$93/4 \pm 3/5$	$92/1 \pm 4/1$
میزان تغییر	۵۱٪ **	۲۸٪ **	۴۴٪ **	۲۲٪ **	۱۱٪ **

$p < 0/05$ **

$p < 0/04$ *

فعالیت کبد از نظر بیوسنتز TBG و مهار پمپ Na/K/ATPase در غشای غده تحت تأثیر قرار دهد و با کاهش TBG موجب افزایش T_3 uptake و کاهش T_3 و T_4 شود. این اختلالات در کم‌کاری تیروئید نیز مشاهده می‌شود که در این میان می‌توان به افزایش میزان کلسترول تحت تأثیر جیوه اشاره نمود.

* مراجع :

- Otte M. Relation between heavy metal concentration in salt marsh plant and soil. Environ Pollut 1993; 82(1): 13-22
- Weast RC. Hand book of chemistry and physics 70th ed, Florida, CRC press, 1987, 123
- Keln GD, Noji EK. Manual of toxicologic emergencies. Chicago, Year Book Medical Pub, 1989, 678-82
- Kodati VR. Effect of amalgam restorations on whole body potassium and bone mineral content in older men. Gen Dent 1996; 44: 246-8
- Patil H. Cadmium and Mercury accumulation in rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 113(1): 118-25
- Sichak S, Harsh J, Clarkson T. Kinetics of elemental Mercury ordination by a suspension of washed erythrocytes. Toxicologist Abstr 1987; 154
- Homer BL, Sundlof M. Mercury distribution in American alligators (alligator mississippiensis) in Florida. J Wild Med 1997; 28: 62-70
- Strubelt O, Hunter TC. Comparative studies on the toxicity of Mercury, Cadmium, and Cupper toward the isolated perfused rat liver. J Toxicol Environ Health 1996; 47(3): 267-83

* بحث و نتیجه‌گیری :

این مطالعه نشان داد تزریق مقادیر مختلف کلرید جیوه در دوره‌های کوتاه‌مدت (۱۰ روزه) و بلندمدت (۴۵ و ۶۰ روزه) کاهش هورمون‌های T_3 ، T_4 و TSH و همچنین افزایش میزان T_3 uptake را نسبت به گروه‌های شاهد به دنبال داشت.

کاوارد و همکاران طی تحقیق یادآور شدند که عنصر جیوه قادر است پمپ Na^+/K^+ ATPase را در غشای غده تیروئید مهار کند.^(۱۱) گوش و همکاران به اثر مهاری این عنصر بر آنزیم یدوتیروزین-دایدیناز پی بردند و تحقیقات آنها کاهش هورمون T_3 و T_4 را نشان داد که با نتایج مطالعه حاضر مشابهت دارد. همچنین میزان T_3 uptake در حالت‌هایی که پروتئین‌های خونی به خصوص TBG در اثر کاهش سنتز یا افزایش دفع کاهش می‌یافتند، افزایش نشان داد.^(۱۲)

تیلور و همکاران اثبات کردند که جیوه با ایجاد سمیت کلیوی و پروتئین‌آوری میزان TBG را کاهش می‌دهد. این تحقیق نیز افزایش T_3 uptake را نشان داد که می‌تواند با کاهش TBG در ارتباط باشد و کاهش T_4 و تا حدودی کاهش T_3 نیز این پدیده را توجیه می‌نماید. از طرف دیگر مشخص شده است هورمون‌های تیروئیدی بر متابولیسم چربی‌ها به خصوص کلسترول تأثیر بسزایی دارند. این اثر از طریق افزایش بیان ژنی گیرنده‌های LDL است که متعاقب آن برداشت ذرات غنی از کلسترول (LDL) افزایش می‌یابد و موجب کاهش سطح سرمی کلسترول می‌شود.^(۱۳)

در مطالعه حاضر، مصرف طولانی‌مدت کلرید جیوه، میزان کلسترول را تا ۱۱ درصد افزایش داد. تحقیق‌های موریس و گانتاکی در بیماران هیپوتیروئیدی، افزایش سطح سرمی کلسترول و خطر ابتلا به بیماری قلبی-عروقی را نشان داده است.^(۱۴و۱۵)

با توجه به نتایج حاصل شاید بتوان چنین اظهار نظر کرد که جیوه و املاح آن می‌تواند عملکرد غده تیروئید را از طریق تأثیر بر مراکز کنترلی غده، کاهش TSH، اثر بر

The pharmacological basis of therapeutics. 7th

ed, New York, Mcmillian Pub Co, 1985, 1611-4

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

11. Kaward J, Jeferson B, Banner A. Effect of organic and inorganic Mercurials on thyroid function. *J Pharmaco Bio Mar* 1980; 3(3): 140-59

12. Ghosh N, Batta Charyas. Thyrotoxicity of the chlorides of Cadmium and Mercury in rabbits. *J Biomed Environ Sciences* 1992; 5(3): 240-63

9. Klassen C D. Heavy metals and their antagonists. in: Goodman Gilman A, (ed).

13. Taylor S A, Chiver I D. The assessment of biomarkers to detect nephrotoxicity using itegrated database. *J Environ Res* 1997; 75(1): 23-33

14. Morris M S, Bostom G A, Jacques P, Sellhab J, Rosenberg HS. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US, national health and nutrition examination survey. *J Atheroscler* 2001; 155: 195-200

15. Ganotakis E, Mandolakis K, Tampakakis M, Malll N. Thyroid function and lipid abnormalities in older Cretan women. *J Atheroscler* 2000; 151(1): 224