پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۱ مرداد سال ۱۳۹۱ (۳۸-۳۱)

بررسی اثرات سم دیازینون بر سطح گلوتاتیون کبد در موش صحرایی و نقش محافظتی سلنیوم و ال-کارنیتین بر آن

محمد شکرزاده[۱]
نعمت اله آهنگر[۱]
محمد عبدالهی[۲]
امیر شادبورستان[۱]
محمود امیدی[۱]
سکینه سادات حسینی پیام[۱]

چکیده

سابقه و هدف: استفاده وسیع از آفت‌کش‌ها در کشاورزی و بهداشت باعث آلودگی محیط زیست و افزایش خطر مسمومیت به شکل حاد و مزمن در افراد شده است. دیازینون یکی از پرکاربردترین ترکیبات ارگانوفسفره در جهان است. مطالعات مختلفی حاکی از این است که ترکیبات ارگانوفسفره باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه روی موش‌های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در محدوده‌ای وزنی ۲۵۰gr-۲۰۰ انجام گرفت. نمونه‌ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه (۵ تایی) تقسیم می‌شوند و به مدت ۴ هفته مواد شیمیایی (سم دیازینون، ال-کارنیتین و سلنیوم) را به صورت داخل صفاقی(IP) دریافت می‌کنند. (گروه‌های ۱- نرمال سالین، ۲- روغن سویا (حلال دیازینون)، ۳- دیازینون mg/kg ۲۰، گروه‌های ۴، ۵ و ۶ – دوزهای mg/kg ۵۰ و ۱۰۰، ۵۰ ال- کارنیتین، گروه‌های ۷، ۸ و ۹- دوزهای mg/kg ۱۵۰ و ۱۰۰، ۵۰ ال کارنیتین+ دیازینون mg/kg ۲۰، ۱۰، ۱۱ و ۱۲- دوزهای mg/kg ۲ و ۱، ۰/۵ سلینت سدیم و ۱۳، ۱۴ و ۱۵- دوزهای mg/kg ۲ و ۱، ۰/۵ سلینت سدیم+ دیازینون mg/kg ۲۰). ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق با بیهوش نمودن حیوانات به‌وسیله کتامین بافت کبد خارج و گلوتاتیون (GSH) احیاء با استفاده از روش المن اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف ال-کارنیتین بر سطح گلوتاتیون احیاء نشان می‌دهد که دیازینون در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش سطح گلوتاتیون می‌شود و از طرفی ال-کارنیتین به صورت وابسته به دوز سطح GSH را افزایش می‌دهد. تجویز سلنیوم با دوز mg/kg ۰/۵ باعث افزایش معنی‌دار آنزیم فوق نسبت به گروهی- که دیازینون تنها دریافت کرده بودند، شد ($p> ۰/۰۵$).

استنتاج: سلنیوم و ال-کارنیتین باعث بهبود وضعیت آنتی اکسیدانتی بدن در مقابل سم ارگانوفسفره دیازینون می‌شوند و از طریق افزایش گلوتاتیون احیا در سمیت زدایی از رادیکال‌های آزاد ناشی از دیازینون مؤثر هستند.

واژه های کلیدی: ارگانوفسفره، گلوتاتیون(GSH)، ال-کارنیتین، سلنیوم

مقدمه

آفت‌کش‌ها به طور گسترده به منظور ارتقاء سطح تولیدات غذایی به کار می‌روند که این امر ناشی از توانایی آن‌ها در کنترل حشرات مضر و ناقلین بیماری است. استفاده وسیع از آن‌ها در کشاورزی و بهداشت باعث

مولف مسئول: امیر شادبورستان- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail : amir.shadboorestan@gmail.com
۱. گروه سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
تاریخ دریافت : ۹۱/۲/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۱/۴/۷ تاریخ تصویب : ۹۱/۴/۲۷

Archive of SID
www.SID.ir

آلودگی محیط زیست و افزایش ریسک مسمومیت به شکل حاد و مزمن در افراد شده است. بر اساس تخمین WHO شیوع مسمومیت با آفت‌کش‌ها در طی دهه اخیر در کشورهای توسعه یافته دو برابر شده است. از میان تمامی آفت‌کش‌ها ترکیبات ارگانوفسفره بیشترین سمیت را برای مهره داران دارند(۱). دیازینون پس از مالاتیون یکی از پرکاربردترین ترکیبات ارگانوفسفره در جهان است(۲).

سمیت ترکیبات ارگانوفسفره در ارگان‌های مختلف از جمله سیستم ایمنی، ادراری- تناسلی دیده شده است و به‌علاوه باعث تغییرات بیوشیمیایی و خونی نیز می‌شود(۳). به دنبال مسمومیت با سموم ارگانوفسفره، چهار مرحله بالینی مشاهده می‌شود، بحران کولینرژیکی حاد (Acute cholinergic crisis)، سندرم بینابینی (Intermediate syndrome)، نوروپاتی تأخیری القاء شده ارگانوفسفره (Organophosphate induced delayed neuropathy)، اختلال مزمن عصبی روانی القاء شده با ارگانوفسفره (Chronic organophosphate induced disorder) که سه مرحله اول آن حادو مرحله آخر مزمن می‌باشد(۴). اگرچه شکل اصلی و غیر متابولیزه حشره کش‌های ارگانوفسفره مهارکننده‌های ضعیف استیل کولین استراز هستند ولی متابولیت‌های ناشی از متابولیسم آن‌ها به‌وسیله سیتوکروم p450 (اکسون‌ها) مهارکننده‌های قوی‌تر آنزیم مذکور تلقی می‌شوند(۵).

مواجهه هپاتوسیت ها با دیازینون باعث تسریع در مرگ سلولی واز دست دادن ATP می‌شود. در مطالعه انجام شده به‌وسیله Kalender نشان داده شد که مواجهه با دیازینون باعث افزایش سطح ALT، AST و ALP می‌شود(۶). در حالت طبیعی مقداری رادیکال آزاد در اثر فعالیت و متابولیسم سلول‌ها تولید می‌شود که به‌وسیله عوامل آنتی‌اکسیدان در بدن نظیر سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون (GSH) خنثی می‌شود. بین این دو فرآیند در بدن تعادل وجود دارد. لذا هر عاملی که با تولید رادیکال آزاد یا کاهش آنتی‌اکسیدانت‌ها این تعادل را برهم بزند، در نهایت باعث استرس اکسیداتیو می‌شود و به دنبال آن، شرایط ایجاد تغییرات پاتولوژیک در بدن فراهم می‌آید. مطالعات مختلفی حاکی از این است که ترکیبات ارگانوفسفره باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند(۷). بنابراین استرس اکسیداتیو به عنوان مکانیسم دیگری در مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره مطرح است(۲).

آنتی‌اکسیدانت‌ها می‌توانند بدن انسان را در مقابل رادیکال‌های آزاد و اثرات ROS حفاظت کنند و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های مزمن و پراکسیداسیون لیپیدها را به تأخیر بیندازند(۸). سلنیوم عنصری کمیاب برای انسان‌ها، حیوانات و برخی از باکتری‌ها است و برای بسیاری از فرآیندهای سلولی ضروری است زیرا که جزیی از چندین سلنوپروتئین است که نقش‌های بیولوژیک مهمی در بدن دارند. حداقل ۲۵ سلنوپروتئین انسانی و ۲۴ نوع موشی از آن وجود دارد. برخی از این سلنوپروتئین ها، سلنوآنزیم هستند از جمله تیوردوکسین ردوکتاز و گلوتاتیون پراکسیداز که سیستم‌های آنتی‌اکسیدانتی بدن برای حفظ هموستاز ردوکس سلولی را تشکیل می‌دهند(۹). از این‌رو، سلنیوم در بدن علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدان، در متابولیسم هورمون تیروئید، واکنش‌های ردوکس، تولید مثل و اعمال ایمونولوژیکی دخالت می‌کند.

ال-کارنیتین (trimethylamino-hydroxybutyrate) نقش‌های فیزیولوژیک بسیار مهمی از جمله در انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیر از غشای داخلی میتوکندری برای بتا اکسیداسیون و تولید ATP در بافت‌های محیطی دارد. ال-کارنیتین هم در منابع غذایی (۷۵ درصد) وهم به صورت اندوژن از آمینواسیدهای ضروری لیزین و متیونین (۲۵ درصد) در بدن انسان تولید می‌شود. ال- کارنیتین از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند و تنظیم کننده نیتریک اسید، تنفس سلولی و فعالیت

Archive of SID

www.SID.ir

آنزیم‌های دخیل در استرس اکسیداتیو است. نقش آن به عنوان کاهنده رادیکال‌های آزاد در روند پیری مشخص شده است(۱۰). در این مطالعه اثر حفاظتی دوزهای مختلف ال- کارنیتین و سلنیوم بر سطح گلوتاتیون احیاء به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو در موش‌هایی که به صورت تحت حاد با دیازینون مواجهه داشتند، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مواد شیمیایی: ال- کارنیتین، سلنیت سدیم، دی تیو بیس نیتروبنزوئیک اسید (DTNB)، تری کلرو استیک اسید (TCA) از شرکت مرک و دیازینون تکنیکال با درجه خلوص ۹۵ درصد (با مارک فورتون چین) از شرکت گل سم گرگان خریداری شد. این مطالعه روی موش‌های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در محدوده‌ای وزنی ۲۵۰gr-۲۰۰ انجام گرفت (n=۵). نمونه‌ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه تقسیم می‌شوند و به مدت ۴ هفته مواد شیمیایی (سم دیازینون، ال کارنیتین و سلنیوم) را به صورت داخل صفاقی (IP) دریافت می‌کنند.

(گروه‌های ۱- نرمال سالین، ۲- روغن سویا (حلال دیازینون)، ۳- دیازینون mg/kg ۲۰، گروه‌های ۴،۵ و ۶- دوزهای mg/kg ۵۰ و ۱۰۰، ۵۰ ال- کارنیتین، ۷، ۸ و ۹- دوزهای mg/kg ۱۵۰ و ۱۰۰، ۵۰ ال کارنیتین+ دیازینون mg/kg ۲۰، ۱۰، ۱۱ و ۱۲- دوزهای mg/kg ۲ و ۱، ۰/۵ سلینت سدیم و ۱۳، ۱۴ و ۱۵- دوزهای mg/kg ۲ و ۱، ۰/۵ سلینت سدیم+ دیازینون mg/kg ۲۰). ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق حیوانات به‌وسیله کتامین- زایلزین (۱۰ میلی‌لیتر از کتامین با غلظت mg/kg ۱۰۰و ۱/۵ میلی‌لیتر از زایلزین با همان غلظت را با هم مخلوط و از ترکیب حاصله ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن حیوان به صورت داخل صفاقی تزریق کردیم. این ماده بیهوشی، نیم ساعت به حیوان بیهوشی عمومی می‌دهد) بیهوش و پس از بیهوشی جراحی گردیدند(۱۱) بلافاصله بعد از شکافتن شکم و سینه حیوان ۳ میلی‌لیتر خون با سرنگ هپارینه (میزان هپارین مورد نیاز به ازای هر میلی لیتر خون بین ۱۰۰- ۲۵ واحد می‌باشد) از قلب حیوان گرفته شد. برای اندازه‌گیری گلوتاتیون احیاء از روش المن استفاده شد(۱۲). بدین منظور ۰/۱ گرم از کبد موش رابه لوله هموژنایزر انتقال و ۱ میلی‌لیتر EDTA به آن افزوده شد و چند بار عمل هموژن کردن صورت گرفت تا مخلوط یک‌نواختی به‌دست آید. سپس محتویات آن را به لوله سانتریفیوژ منتقل کرده و ۰/۵ میلی‌لیتر دیگر به آن EDTA افزوده می‌شود. در مرحله بعد به لوله سانتریفیوژ ۱/۵ میلی لیتر TCA ۱۰ درصد اضافه شد. سپس لوله‌ها در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و سپس ۱ میلی‌لیتر از محلول رویی به لوله سانتریفیوژ دیگر منتقل گردید و به آن ۲/۵ میلی‌لیتر بافر تریس pH= ۸/۹ (۰/۴ مولار) و ۰/۵ میلی‌لیتر DTNB اضافه شد سپس لوله به آرامی تکان داده شد تا رنگ زرد یک‌نواختی در لوله حاصل گردد. در نهایت جذب محلول حاصل در nm ۴۱۲ قرائت شد. با مقایسه جذب حاصل با منحنی استاندارد غلظت گلوتاتیون محاسبه شده و براساس میکرو مول بر هر گرم وزن (µmol/g) کبد ارائه شد.

آنالیز آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 و با استفاده آزمون آماری One-way ANOVA و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند و ($p<۰/۰۵$) به عنوان سطح معنی‌داری تلقی گردید.

یافته‌ها

نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف ال-کارنیتین بر سطح گلوتاتیون احیاء در جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که دیازینون در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش سطح گلوتاتیون می‌شود ($p>۰/۰۵$). ال-کارنیتین تنها با دوز mg/kg ۱۵۰ توانست سطح گلوتاتیون را نسبت به گروه کنترل به صورت معنی‌داری

Archive of SID
www.SID.ir

افـزایش دهـد (p>۰/۰۵). سـطح آنـزیم مـذکور در گـروه‌هـایی کـه دیـازینون + ال-کـارنیتین بـا دوزهـای ۱۵۰ mg/kg و ۱۰۰ نسبت به گروهی کـه تنهـا دیـازینون دریافت کرده بود افزایش معنـی‌داری داشـت (p>۰/۰۰۱). نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلـف سـلنیوم بر سطح گلوتاتیون احیاء در جدول شـماره ۲ نـشان داده شـده اسـت. سـلنیوم بـا دوزهـای ۱ mg/kg و ۰/۵باعـث افزایش سـطح GSH در گـروه‌هـای دریافـت کننـده آن نسبت به گروه کنترل شد ولی این افزایش معنی‌دار نبـود امـا ایـن افـزایش نـسبت بـه گـروه کنتـرل معنـی‌دار بـود (p>۰/۰۰۱) نکته دیگر ایـن اسـت کـه فقـط دیـازینون+ سلنیوم با دوز ۰/۵ mg/kg باعث افزایش معنی‌دار آنـزیم نسبت به گروه دیازینون شد (p>۰/۰۵).

جـدول شـماره ۱: مقایـسه میـانگین و انحـراف معیـار GSH کبـدی (µmol/g) حیوانات مواجهه یافته با DAZ (دیازینون) و غلظت‌هـای مختلف L-C (ال کارنیتین) (p>۰/۰۵)

گروه ها	GSH کبدی (µmol/g)
NS	۵/۴ ± ۰/۴۳
SO	۵/۵ ±۰/۸۲
DAZ 20 mg/kg	۴/۱ ±۰/۸۰
L-C 50mg/kg	۱ ±۰/۵۷ /۵
L-C 100mg/kg	۶/۴ ±۰/۷۹
L-C 150mg/kg	۷/۵۹ ±۰/۳۶
DAZ 20mg/kg+ L-C 50mg/kg	۴/۹ ±۰/۴۷
DAZ 20mg/kg+ L-C 100mg/kg	۵/۹ ±۰/۵۰
DAZ 20mg/kg+ L-C 100mg/kg	۶/۷ ±۰/۳۸

L-C(ال- کارنیتین)(p >۰/۰۵)

جـدول شـماره ۲: مقایـسه میـانگین و انحـراف معیـار GSH کبـدی (µmol/g) حیوانات مواجهه یافته بـا DAZ (دیـازینون) و غلـظت‌هـای مختلف Se (سلنیت سدیم) (p>۰/۰۵)

گروه ها	GSH کبدی (µmol/g)
NS	۵/۴۰ ± ۰/۴۳
SO	۵/۵ ±۰/۸۲
DAZ 20mg/kg	۴/۱ ±۰/۸۰
Se 0.5 mg/kg	۶/۲ ±۰/۸۰
Se1 mg/kg	۵/۹ ±۰/۴۳
Se2 mg/kg	۴/۲ ±۰/۵۷
DAZ 20mg/kg+ Se 0.5 mg/kg	۵/۶ ±۱/۴۱
DAZ 20mg/kg+ Se 0.5 mg/kg	۴/۹ ±۰/۵۵
DAZ 20mg/kg+ Se 0.5 mg/kg	۳/۸ ±۰/۷۶

بحث

دیازینون از طریق ایجـاد رادیکـال‌هـای آزاد باعـث القای استرس اکسیداتیو می‌شود. یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان داد که سطح GSH احیاء در گروه دیازینون نسبت به گروه کنترل کـاهش یافتـه اسـت و دو ترکیـب ال- کـارنیتین و سـلنیوم باعـث افـزایش GSH نـسبت بـه گروه کنترل شده‌اند. هر چند این افزایش در گـروه‌هـای دریافـت کننـده ال- کـارنیتین بـیش از گـروه‌هـای دریافـت‌کننـده سـلنیوم اسـت و نیـز در مـورد کـارنیتین افزایش سطح GSH به صورت وابسته به دوز بـوده ولـی در مورد سلنیوم این امر صدق نمی‌کند.

در مطالعه‌ای که شادنیا و همکاران (۱۳۸۶) بـر روی اثر حفاظتی NAC (ان استیل سیستئین) و آلفا توکوفرول در مسمومیت با دیازینون انجام دادند، مـشخص شـد کـه در موش‌هایی که به مـدت یـک مـاه دیـازینون دریافـت می‌کردنـد سـطح MDA (مـالون دی آلدئیـد) بـه عنـوان یک شاخص استرس اکسیداتیو افزایش مـی‌یابـد(۱۳). در مطالعه‌ای دیگری داوود شـاه و همکـاران (۱۳۸۹) نـشان دادند کـه دیـازینون بـه شـکل dose-dependent باعـث القای استرس اکـسیداتیو در کلیـه مـوش‌هـای صـحرایی می‌گردد. در این مطالعه سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از جملـه گلوتـاتیون پراکـسیداز، گلوتـاتیون ردوکتـاز، کاتالاز و نیز گلوتاتیون احیاء کاهش یافـت(۱). Gokalp و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای کـه بـه بررسـی اثـرات دیازینون بر پانکراس موش‌های صحرایی ونقـش تعـدیل کننده ویتامین های E,C اختصاص داشـت نـشان دادنـد کـه دیـازینون باعـث افـزایش فعالیـت آلکـالن فـسفاتاز، گاماگلوتامیـل ترانـسفراز، آمـیلاز و لیپـاز مـی‌شـود و از طرفی باعث افزایش سـطح TBARS (Thiobarbitoric Acid Reactive Substance) بـــه عنـــوان شـــاخص پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود(۱۴).

جعفری و همکاران (۱۳۸۹) با بررسی اثر دیـازینون بر آنزیم‌های آنتی اکسیدان و پراکسیداسیون لیپیـدهای مغـز مـوش صـحرایی نـشان دادنـد کـه بـه دنبـال تجـویز

Archive of SID

www.SID.ir

دیـازینون در دوزهـای بـالاتر از mg/kg ۵۰ فعالیـت آنـزیم‌هـای SOD، GST و LDH در مقایسه بـا گـروه کنترل به‌طـور معنـی‌داری افـزایش یافـت. در حـالی‌کـه میـزان آنـزیم کاتـالاز تغییـر معنـی‌داری را نـشان نـداد. همچنین کاهش میزان گلوتاتیون مغز در دوزهـای بـالاتر از mg/kg ۵۰ مـشاهده شـد. میـزان MDA فقـط در دوز mg/kg۱۰۰ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت(۱۵).

Gulcin (۲۰۰۶) نشان داد که ال- کارنیتین می‌تواند باعث از بین رفتن رادیکال‌های سوپراکسید و هیـدروژن پراکسید مـی‌شـود. همچنـین ال- کـارنیتین مـی‌توانـد از پراکسیداسیون لیپیدی ممانعت کند(۱۶).

El-habit و همکـاران (۲۰۰۰) در مطالعـه‌ای بـه اثـر تعدیل‌گر ال- کارنیتین بر سمیت قلبی و سمیت ژنتیکی ناشـی از دوکسوروبیـسین پرداختـه و نـشان دادنـد کـه دوکسوروبیسین با دوز mg/kg ۳ باعـث افـزایش سـطوح LDH, CPK, GOT و MDA می‌شود و از طرفی باعـث کاهش گلوتاتیون و palmitoyl-CoA مـی‌شـود. تجـویز کـارنیتین بـا دوز mg/kg ۱۰۰ بـه طـور معنـی‌داری ایـن اثرات را بهبود می‌بخشد و منجر به افـزایش سـطح GSH می‌گردد(۱۷).

Arockia Rani و همکاران در یـک بررسـی نـشان دادند که در پیری سطح گلوتاتیون، آسکوربیک اسید و ویتامین E کاهش می‌یابد. افزودن ال-کارنیتین بـه رژیـم غـذایی مـوش‌صـحرایی باعـث بهبـود وضـعیت آنتـی‌اکـسیدانتی در آن‌هـا شـد(۱۰). منـصور (۱۳۸۵) در مطالعه‌ای که بـه اثـر حفـاظتی ال- کـارنیتین بـر اسـترس اکسیداتیو ناشی از اشعه در موش‌های صحرایی پرداختـه نشان داده است استیل ال-کـارنیتین در دوز mg/kg ۲۵۰ و در طی ۵ روز متوالی باعث افزایش سطح SOD، GST و گلوتـاتیون احیـاء در گـروه‌هـایی کـه اشـعه (6 Gy) دریافت کرده بودند، شد(۱۸).

Gulcin در مطالعـه‌ای اثـرات آنتـی‌اکـسیدانتی ال- کـــارنیتین را نـــشان داده اســـت(۱۶). Augustyniak و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای اثر حفاظتی ال-کـارنیتین بر استرس اکسیداتیو ناشـی از اتـانول را بررسـی کردنـد. الکـــل باعـــث افـــزایش ســـطوح MDA، 4-hydroxynonenal (4-HNE) و کاهش سطح ویتـامین E و گلوتاتیون می‌شود. تجویز ال- کارنیتین سطوح MDA و4-HNE را کاهش و منجر به افزایش سطح گلوتـاتیون احیاء می‌شود(۱۹). نتایج حاصل از این تحقیقات با نتـایج ما همخوانی دارد و نشان دهنده‌ای این امر است کـه ال- کارنیتین توانایی افزایش سطح گلوتاتیون احیـاء را دارد. سلنیوم جزیـی از چنـدین آنـزیم سـلنوپروتئینی از جملـه گلوتـاتیون پراکـسیداز کـه نقـش مهمـی در سیـستم آنتی‌اکسیدانتی دارند. تیوردوکسین ردوکتـاز نیـز آنـزیم سلنوپروتئینی دیگـری اسـت کـه باعـث احیـاء ترکیبـات سلنیومی می شود و نیز در کنترل وضعیت redox داخـل سـلولی نقـش دارد(۲۰، ۲۱). یـدوتیرونین دیـدیناز آنـزیم دیگری است که حاوی سلنیوم بوده باعـث تولیـد T3 از T4 می‌شود. سلنوپروتئین P نیز دارای سلنیوم در سـاختار خود می باشد و باعث حفاظت از سلول‌های اندوتلیال در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود(۲۴- ۲۲). اثر حفاظتی به حضور آن در آنزیم‌های آنتـی‌اکـسیدانتی مثـل گلوتـاتیون پراکـسیداز و تیوردوکـسین ردوکتـاز مربـوط اسـت کـه نقـش مهمـی در حفاظـت از DNA و دیگر اجزای سلولی در مقابـل آسـیب اکـسیداتیو دارنـد. برخـی از مکانیـسم‌هـایی کـه حـاکی از اثـرات آنتـی کارسـینوژنیک سـلنیوم اسـت عبـارت از: نقـش سلنوآنزیم‌ها در احیای آسیب DNA، تعـدیل اکـسیداتیو استرس، کاهش التهاب، سمیت زدایـی، بهبـود عملکـرد سیستم ایمنـی، افـزایش پـروتئین سـاپرس کننـده تومـور p53، غیرفعـال سـازی پـروتئین کینـاز C، تغییـر در متیلاسیون DNA، القای آپوپتوز در سلول‌هـای سـرطانی و مهار رگ زایی می‌باشند(۲۵).

Chakroborty و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعـه به بررسی اثرات تعدیل کننده سلنیوم بـر سـمیت سـلولی ناشی از سیکلوفسفامید پرداختـه و نـشان دادنـد کـه دی

Archive of SID
www.SID.ir

فنیل متیل سلنوسیانات باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون-S-ترانسفراز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز و کاهش سطح MDA می‌شود(۲۶).

El-demerdash و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه‌ای به بررسی اثر محافظتی ویتامین E و سلنیوم بر سمیت ناشی از آلومینیوم پرداخته، نشان دادند که $AlCl_3$ به طور معنی‌داری باعث القای رادیکال‌های آزاد (TBARS) و کاهش فعالیت آنزیم گلوتاتیون –S- ترانسفراز (GST) و سطح گروه‌های سولفیدریل در موش‌های صحرایی می‌شود و سلنیوم و ویتامین E این وضعیت را بهبود می‌بخشند(۲۷). غفاری و همکاران نشان دادند که مکمل یاری توأم ویتامین E و سلنیوم در موش‌های صحرایی دیابتیک شده با استرپتوزوسین احتمالاً از طریق کاهش سطح گلوکز خون و افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانت بدن موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود(۲۸). این مطالعه نشان می‌دهد که اثرات آنتی‌اکسیدانتی ال-کارنیتین وابسته به دوز می‌باشد به نحوی که در دوزهای بالاتر اثر گذارتر بوده و توانایی حذف رادیکال‌های آزاد در این دوزها افزوده می‌شود، اما این مورد در ارتباط با سلنیوم صادق نیست زیرا با افزایش دوز سلنیوم از نقش آنتی‌اکسیدانتی آن کاسته می‌شود به نحوی که خود باعث کاهش سطح آنزیم می‌شود. در مطالعه حاضر مؤثرترین دوز سلنیوم که همراه با دیازینون داده شد دوز ۰/۵ mg/kg بود و توانست تخلیه آنزیمی ناشی از دیازینون را به طور معنی‌داری بهبود بخشد.

داده‌های حاصل از این تحقیق و مطالعات دیگر حاکی از اثرات آنتی‌اکسیدانتی ال-کارنیتین و سلنیوم است که توانایی حذف رادیکال‌های آزاد و بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانتی بدن را دارند و این ترکیبات می‌توانند به همراه دیگر عوامل آنتی‌اکسیدانت از جمله ویتامین‌ها، در تعدیل استرس اکسیداتیو ناشی از ترکیبات ارگانوفسفره مؤثر باشند.

سپاسگزاری

این مقاله نتیجه کار تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی مازندران و بخشی از پایان نامه آقای امیر شادبورستان، دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی دانشکده داروسازی مازندران می‌باشد. از تمام کسانی که ما را در انجام این پروژه یاری کردند کمال تقدیر و تشکر را داریم.

References

1. Shah MD, Iqbal M. Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. Food and Chemical Toxicology 2010; 48: 3345-3353.
2. Hariri AT, Moallem S, Mahmoudi M, Memar B, Hosseinzadeh H. Sub-acute effects of diazinon on biochemical indices and specific biomarkers in rats: Protective effects of crocin and safranal. Food and Chemical Toxicology 2010; 48: 2803-2808.
3. Chambers J, Oppenheimer S. Organophosphates, serine esterase inhibition, and modeling of organophosphate toxicity. Toxicol Sci 2004; 77(2): 185-187.
4. Singh S, Sharma N. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. Neurology India 2000; 48(4): 308-313.
5. Ayse O, Musckd F, Kalender Y. the effects of organophosphate insecticide diazinon on malondialhyde level and myocardial cell in rat heart tissue and protective role of vitamine E resticide. Biochem Physiol 2006; 86: 93-98.
6. Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarcikli M, Acikgoz F, Durak D, Ulusoy Y, et al. Diazinon-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. Toxicology 2005;

Archive of SID
www.SID.ir

211: 197-206.

7. Ahmadi S, Jafari M, Asgari A, Salehi M. Acute effect of diazinon on the antioxidant system of rat's heart tissue. Kowsar Medical Journal 2011; 16(2): 87-93 (Persian).
8. Johansen J, Harris A, Rychly D, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. Cardiovascular Diabetology 2005; 4: 1-11.
9. Valdiglesias V, Pásaro E, Méndez J, LaVon B. In vitro evaluation of selenium genotoxic, cytotoxic, and protective eVects: a review. Arch Toxicol 2010; 84: 337-351.
10. Arokia Rani P, Panneerselvam C. carnitine as a free radical scavenger in aging. Experimental Gerontology. 2001; 36: 1713-1726.
11. Kashif S, Zaidi R, Banu N. Antioxidant potential of vitamins A, E and C in modulating oxidative stress in rat brain. Clinica Chemica Acta 2004; 340(1-2): 229-233.
12. Mirzaei R, Allameh A, Mortazavi B, Khavanin A, Kamalian N. Effects of Loud Noise on Oxidation and Lipid peroxidation Variations of Liver Tissue of Rabbit. Tabib-e-shargh 2009; 11(2): 11-17 (Persian).
13. Shadnia S, Dasgar M, Taghikhani S, Mohammadirad A, Khorasani R, Abdollahi M. Protective Effects of α-Tocopherol and N-Acetyl-Cysteine on Diazinon-Induced Oxidative Stress and Acetylcholinesterase Inhibition in Rats. Toxicology Mechanisms and Methods 2007; 17(2): 109-115.
14. Gokalp O, Buyukvanlı B, Cicek E, Ozer MK, Koyu A, Altuntas I, et al. The of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. Pesticide Biochemistry and Physiology 2005; 81: 123-128.
15. Jafari M, Salehi M, Asgari A, Moghaddam MS, Salimian M, Abbasnejad M, et al. Study of Diazinon Effect on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Rat's Brain. IRAN University of Medical Science Journal 2010; 17(70): 15-22 (Persian).
16. Gulcin I. Antioxidant and antiradical activities of l-carnitine. Life Sciences 2006; 78: 803-811.
17. El-habit O, Ahmed M, Gabry M, Kahil M, Osman A. Modulation of induced cardiocytotoxiciry and genotoxicity of Doxorubicin in rat by L-Carnitine. Journal of Egyptian Natcancer Inst 2000; 12(4): 267-274.
18. Mansour H. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. Pharmacological Research 2006; 54: 165-171.
19. Augustyniak A, Skrzydlewska E. L-Carnitine in the lipid and protein protection against ethanol-induced oxidative stress. Alcohol 2009; 43: 217-223.
20. Lee S, Bar-Noy S, Kwon J, Levine R, Stadtman T, Rhee S. Mammalian thioredoxin reductase: oxidation of the C-terminal cysteine/ selenocysteine active site forms a thioselenide, and replacement of seleniumwith sulfurmarkedly reduces catalytic activity. Proc Natl Acad Sci 2000; 97: 2521-2526.
21. Madeja Z, Sroka J, Nystrom C, Bjorkhem-Bergman L, Nordman T, Damdimopoulos A, et al. The role of thioredoxin reductase activity in selenium-induced cytotoxicity. Biochem Pharmacol 2005; 69: 1765-1772.
22. Rayman M. The importance of selenium to human health. Lancet 2000; 356: 233-241.
23. Ganther H. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. Carcinogenesis 1999; 20: 1657-1666.

Archive of SID
www.SID.ir

24. Allan C, Lacourciere G, Stadtman T. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. Annu Rev Nutr 1999; 19: 1-16.
25. Almondes K, Ieal G, Cozzolino S, Philippi S, Rondó P. the role of selenoproteins in cancer. Rev Assoc Med Bras 2010; 56(4): 484-488.
26. Chakraborty P, Hossain U, Murmu N, Das JK, Pal S, Bhattacharya S. Modulation of Cyclophosphamide-Induced Cellular Toxicity by Diphenylmethyl Selenocyanate In Vivo, an Enzymatic Study. Journal of Cancer Molecules 2009; 4(6): 2009.
27. El-Demerdash F. Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 2004; 18: 113-121.
28. Ghaffari T, Nouri M, Rashidi M, Vatankhah A, Rezazadeh H, Roshangar L. Inhibition of streptozotocin -induced oxidative stress by vitamin E and selenium supplementation in diabetic rats. Pharmaceutical Sciences 2009; 15(3): 269-278.

Archive of SID

www.SID.ir