مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۹، شماره۸، آبان ۱۳۹۳(شماره پی در پی۹۱)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

اثرات آنتی‌اکسیدانی منیزیم در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق درون صفاقی تتراکلریدکربن در موش صحرایی نربالغ نژاد ویستار

فرهاد مرادی[۱*]، اکرم عیدی[۱]، پژمان مرتضوی [۲]، سید علی حائری روحانی[۱]، شهاب الدین صافی[۳]

۱ گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران ،ایران، [۲] گروه کلنیکال پاتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران ،ایران، [۳] گروه پاتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران ،ایران

تاریخ وصول:۱۳۹۲/۱۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۱۵

چکیده

مقدمه و هدف: منیزیم نقش مهمی‌در ساختار و متابولیسم سلولی دارد. در این تحقیق اثرات آنتی‌اکسیدانی سولفات منیزیم در مقابل استرس اکسیداتیو کبدی ناشی از تتراکلریدکربن مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳٦ سر موش صحرایی نر بالغ به ٤ گروه ۹ تایی شامل؛ کنترل، مسموم با تتراکلرید کربن، حیوانات سالم دریافت کننده سولفات منیزیم و حیوانات تیمار شده با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم سولفات منیزیم که با تزریق درون صفاقی تتراکلرید کربن مسموم شده بودند، تقسیم شدند. در پایان دوره آزمایش، حیوانات با دی‌اتیل‌اتر بی‌هوش و خون‌گیری از سیاهرگ ژگولار انجام گرفت. سپس پارامتر های بیو شیمیایی از قبیل؛ آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز، آلکالین فسفاتاز، گاماگلوتامیل ترانسفراز و هم‌چنین آنزیم سوپراکسید دیسموتاز حاصل از هموژنایز بافتی مورد سنجش آنزیمی‌قرار گرفتند. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: نتایج نشان داد در گروه مسموم شده با تتراکلریدکربن، میزان آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز، آلکالین فسفاتاز، گاما گلوتامیل ترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز افزایش معنی‌دار و میزان آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم را نشان داده است($p<۰/۰۵$). در گروه تیمار باسولفات منیزیم و با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن میزان آنزیم‌های آسپارتات آمینوترانسفراز، آلکالین فسفاتاز، گاما گلوتامیل ترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز کاهش معنی‌دار و میزان آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل مسموم نشان داده است($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: سولفات منیزیم با دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی اثرات اکسیداتیو کبدی ناشی از تتراکلرید کربن را بهبود بخشیده است.

واژه‌های کلیدی: سولفات منیزیم، آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو، کبد، موش صحرایی

***نویسنده مسئول: فرهاد مرادی**، تهران ، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات

Email:f.moradi1353@yahoo.com

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

مقدمه

کبد نقش‌های فیزیولوژیک متنوعی دارد که یکی از مهم‌ترین آن سم‌زدایی داروها و گزنوبیوتیک‌ها می‌باشد. سلامتی بدن در گروه سلامتی این اندام حیاتی می‌باشد(۱). سموم و داروها منجر به انواع آسیب‌های حاد و مزمن کبدی می‌شود(۲). یکی از روش‌های رایج در ایجاد مسمومیت کبدی، مسمومیت با تتراکلریدکربن می‌باشد. اندام هدف تتراکلرید کربن، کبد و کلیه می‌باشد. این توکسین شیمیایی منجر به ایجاد تغییرات هیستوپاتولوژیک در هپاتوسیت‌ها و از جمله دژنرانس چربی، نکروز، تورم سلولی و التهاب و به دنبال آن انواع تغییرات آنزیمی می‌شود(۲).

تتراکلرید کربن حلالی است که در شیمی‌و صنعت کاربرد دارد و در طی متابولیسم دو ترکیب سمی‌تری کلرومتیل و پراکسی تتراکلرومتیل تولید می‌کند که صدمات حاد کبدی و از جمله سیروز و نکروز را منجر می‌شود(٤ و٣).

تتراکلریدکربن، استامینوفن، تیواستامید اتانول از جمله موادی هستند که بعد از ورود به بدن به وسیله آنزیم‌های سیستم سم‌زدایی P450 متابولیزه می‌شوند و به واسطه ایجاد استرس اکسیداتیو که از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش سیستم تدافعی آنتی‌اکسیدانی شامل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و مولکول‌های غیر آنزیمی‌گلوتاتیون احیاء رخ می‌دهند، در عملکرد میتوکندری اختلال ایجاد کرده و هم‌چنین به واسطه ژن‌های پیش التهابی و با فعال کردن سیستم آبشاری کاسپازها موجب وقوع آپوپتوز، نکروز و در نهایت سمیت کبدی می‌شوند و در نتیجه متابولیسم تتراکلریدکربن، رادیکال‌های آزاد تولید می‌شود(۵).

رادیکال‌های آزاد موجب شروع پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب به غشاء سلول می‌شوند، سیالیت غشاء سلول را کاهش داده و هم‌چنین ساختمان و عملکرد غشاء سلول را دگرگون می‌سازند، این رادیکال‌ها به ماکرومولکول‌های زیستی نظیر پروتئین‌ها و DNA آسیب می‌رسانند(۵ و۲) .

هم‌چنین رادیکال‌های آزاد موجب صدمات کبدی و در نتیجه نکروز کبدی می‌شوند. نکروز کبدی موجب افزایش میزان آنزیم‌های سرمی از قبیل؛ آسپارتات آمینوترانسفراز(AST)،آلکالین فسفاتاز(ALP)، گاما گلوتامیل ترانسفراز(GGT) و آلانین آمینوترانسفراز(ALT) و کاهش آنزیم های سیستم آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز می‌شوند(۲).

کبد در معرض عوامل آسیب‌رسان با منشأ بیرونی مانند سموم و عوامل درونی مثل رادیکال‌هایی که در اثر فعالیت NADPH اکسیداز و یا در اثر اختلال در عوامل طبیعی بدن مثل التهاب پیش می‌آید قرار دارد(۵). بنابراین محافظت از کبد در برابر عوامل آسیب‌رسان به وسیله موادی که خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند مانند منیزیم ضروری به نظر می‌رسد.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

در تحقیقات مختلف در ارتباط با بررسی آثار هیپومنیزیمی و در شرایط درون تنی[1] و برون تنی[2] دوزهای مختلف منیزیم به شکل خوراکی ، تزریق درون صفاقی و تزریق وریدی مورد استفاده قرار گرفته است. اگر چه بعضی دوزها بی تأثیر و بعضی دوزها مانند ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم در شرایط درون تنی دارای اثرات مطلوبی بوده، ولی نتایج هیستوپاتولوژیک نشان داده است که هنوز آثاری از نکروز یا آسیب وجود دارد(۸ـ۶).

لذا به نظر می‌آید، دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در ارتباط با استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق تتراکلرید کربن مورد بررسی قرار گیرد تا احتمالاً مطلوب‌ترین حفاظت کبدی در مقابل تتراکلرید کربن را ایفا نماید و تغییرات نامطلوب آنزیمی‌و هیستوپاتولوژیک را به حداقل برساند.

همان‌طور که بیان شد بررسی‌های حفاظت کبدی منیزیم در شرایط درون تنی انجام نشده است و از طرفی پاره‌ای از تحقیقات انجام شده مربوط به بررسی شرایط کاهش منیزیم بوده است.

در موش‌هایی که با منیزیم تیمار شده‌اند عملکرد آنزیم SOD در حد طبیعی حفظ می‌شود و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون پراکسیداز افزایش می‌یابد(۹).

تحقیقات نشان داده که با کاهش منیزیم مرگ سلولی اکسیداتیو افزایش می‌یابد و تیمار با منیزیم موجب افزایش پایداری DNA، افزایش رونویسی ژنی، حفظ پایداری آنزیم‌های دخیل در بیوسنتز پروتئین‌ها و در نتیجه افزایش تولید پروتئین، رشد و بقاء سلولی می‌شود(۸)، لذا تحقیق‌های اخیر از منیزیم به عنوان فاکتور پنهان در ارتباط با بیماری‌های سندروم متابولیک نام می‌برند و کاهش این عنصر حیاتی در بدن فرد را مستعد انواع بیماری‌ها می‌سازد(۹ و ٦).

تحقیقات گسترده‌ای در ارتباط با اثرات متنوع منیزیم بر سیستم عصبی مرکزی انجام شده است و تحقیق‌ها در سایر اندام بدن بیشتر معطوف به اثرات کاهش منیزیم (هیپومنیزیمی) می‌باشد(۱۲ـ۱۰).

در پژوهش‌های اخیر نقش آنتی‌اکسیدانی منیزیم مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته است و با توجه به نقش کوفاکتوری منیزیم آنزیم درمانی با این عنصر مطرح شده است(۱۳). استفاده از یک عنصر زیستی با دارا بودن خصوصیات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی، کو فاکتور آنزیم‌ها، پایداری ساختار غشاء و اندامک‌های سلولی، حضور در ساختمان موجود زنده و هم‌چنین اثرات جانبی کم، اهمیت زیادی دارد. لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی منیزیم در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق درون صفاقی تتراکلرید کربن در موش صحرایی بود.

1-in vivo
2-in vitro

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

روش بررسی

در این مطالعه تجربی ۳٦ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۳۰-۲۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها در شرایط استاندارد دوره روشنایی ۱۲ساعت روشنایی و۱۲ساعت تاریکی و در دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. در طول دوره آزمایش بدون هیچ محدودیتی آب و غذا در اختیار آنها قرار گرفت. تحقیق با رعایت اصول اخلاقی در ارتباط با پرورش حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت. دراین تحقیق مواد شیمیایی، سولفات منیزیم خریداری شده از شرکت (Poole,Uk) تتراکلریدکربن خریداری شده از شرکت(Merek، آلمان) وکیت تشخیص آنزیم‌های AST,ALP,ALT, GGTو SOD خریداری شده از شرکت (پارس آزمون ـ تهران) مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات به ٤ گروه ۹ تایی شامل؛ گروه کنترل، که روغن زیتون به صورت درون صفاقی و همچنین آب مقطر گاواژگردید(به دلیل یکسان‌سازی شرایط و حذف اثر احتمال استرس ناشی از تزریق دارو به سایر گروه‌ها)، گروه مسموم با تتراکلریدکربن، به میزان۰/۵میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت(۵۰ درصد) در روغن زیتون رقیق شده دریافت کردند، به این گروه نیز آب مقطر گاواژ گردید. گروه حیوانات سالم دریافت کننده‌سولفات منیزیم ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم به ازای وزن بدن، به این گروه نیز روغن زیتون به صورت درون صفاقی تزریق شد و گروه حیوانات مسموم با تتراکلریدکربن و تیمار شده با سولفات منیزیم با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن، گروه‌بندی گردید. گروه مسموم و گروه تیمار با سولفات منیزیم که با تتراکلرید کربن مسموم شدند به شکل حین تیمار هفته‌ای دوبار و در مجموع ۸ بار با تزریق درون صفاقی تتراکلرید کربن با دوز ۰/۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که با ۵۰ درصد روغن زیتون رقیق شده به صورت درون صفاقی دچار مسمومیت حاد کبدی شدند. در پایان دوره آزمایش(۲۸ روز) حیوانات پس از ۱۲ ساعت ناشتا با اتر بی‌هوش گردیدند و خون‌گیری از سیاهرگ ژگولار انجام گرفت. سرم خونی تهیه شد و آنزیم‌های ALT,AST,AlP و GGT به کمک اسپکتوفتومتری مورد سنجش قرار گرفتند. جهت بررسی آنزیم SOD، بافت کبدی با۵۰ میلی‌مول بافر فسفات(PH=۷/٤) برای به دست آوردن نسبت ۱ به ۹ وزن حجمی همگن گردید و به کمک اسپکتوفتومتری آنزیم SOD مورد سنجش قرار گرفت.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

آمینوترانسفراز، آلکالین فسفاتاز، گاماگلوتامیل ترانسفراز سرمی، در گروه مسموم شده با تتراکلرید کربن افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد(p<۰/۰۵).

میزان این آنزیم‌ها در حیوانات سالم تیمار شده با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد. هم‌چنین تیمار با سولفات منیزیم با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن در حیوانات مسموم کاهش معنی‌داری را در میزان آنزیم‌های ALT، AST، ALP و GGT را نسبت به گروه مسموم شده با تتراکلرید کربن نشان داد.

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز(SOD) حاصل از هموژنایز بافت کبدی در گروه مسموم شده با تتراکلریدکربن کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد(p<۰/۰۵). میزان این آنزیم در حیوانات سالم تیمار شده با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییرات معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد. هم‌چنین تیمار با سولفات منیزیم با دوز ۰/۱۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن در حیوانات مسموم شده با تتراکلرید کربن افزایش معنی‌داری در میزان آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD را نسبت به گروه مسموم شده با تتراکلرید کربن را نشان داد(جدول ۱).

بحث

منیزیم در ساختار و فیزیولوژی سلول‌ها نقش اساسی ایفا می‌کند(۹ و۸). عنصر منیزیم دارای پتانسیل قوی ضد التهابی و هم‌چنین نقش آنتی‌اکسیدانی شناخته شده می‌باشد(۱۳ و۱۰)، لذا در تحقیق تجربی حاضر اثرات حفاظت کبدی عنصر منیزیم در برابر اثرات اکسیداتیو ناشی از تتراکلریدکربن در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

جدول۱: میانگین و انحراف‌معیار اثرات سولفات منیزیم بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی سرمی و کبدی در نتیجه مسمومیت حاد القا شده با تتراکلرید کربن در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار

گروه / پارامترها	کنترل	گروه مسموم شده با تتراکلرید کربن	گروه سالم دریافت کننده سولفات منیزیم ۰/۱۵گرم بر کیلوگرم	گروه تیمار با سولفات منیزیم۰/۱۵گرم بر کیلوگرم وزن بدن + تتراکلرید کربن
آلانین آمینوترانسفراز (واحد بین المللی برلیتر)	٤٦/٣±٢/٢٧	٥٨٢ ±٥٧/٤٥*	٤٥/٣ ±١/١٧	٣٢٨/٦٦±٢٧/٦٧**
آسپارتات آمینوترانسفراز (واحد بین المللی بر لیتر)	١٢٤/٨١± ٩/٣٥	٦٦١/٧٠ ±١٨/٣٦*	١٢٣/٩٥ ±٨/٦٣	٣٣١/٦٦ ±٢٠/٦٠**
آلکالین فسفاتاز (واحد بین المللی بر لیتر)	٢٨١/٣٢ ±١٢/٢٤	٥٥٨/١٢ ±١٦/٢٣*	٢٨٠/١٢±١٢/١٣	٣٤٨/١٥±٢٤/١٢**
گاما- گلوتامیل ترانسفراز (واحد بین المللی بر لیتر)	١٢٣/٦١ ± ٨/٢٥	٦٥٧/٨٠ ±١٦/٢٥*	١٢٢/٨٤ ±٧/٤٦	٣٢٨/٦٤±١٩/٤٦**
سوپراکسید دیسموتاز (واحد بین المللیبر میلی‌گرم)	٩/٢± ١/٣	٨ ± ١/٢*	٨/٦ ±١/٣٥	٨/٤±١٧/٢**

*تغییرات معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و ** تغیرات معنی‌دار نسبت به گروه کنترل مسموم را نشان می دهد.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در گروه کنترل مسموم میزان آنزیم‌هایAST، ALP، ALT و GGT افزایش معنی‌دار و آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD حاصل از هموژنایز کبدی کاهش معنی‌داری را نشان داده است و از طرفی در گروه مسموم شده با تتراکلرید کربن که با سولفات منیزیم با دوز انتخابی ۰/۱۵ گرم بر کیلو گرم وزن بدن تیمار شده بودند کاهش معنی‌داری در آنزیم‌هایAST، ALP، ALT وGGT و افزایش معنی‌داری در آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD را نشان داده است. تتراکلریدکربن به وسیله سیستم سیتو کروم P_{450} کبدی به رادیکال‌های آزاد تبدیل می‌شود و این رادیکال‌های آزاد منجر به تخریب غشاء سلولی، تخریب غشاء اندامک شبکه آندوپلاسمی خشن و در نتیجه تغییر در ساختار و فیزیولوژی سلول‌های کبدی می‌شود و در نهایت منجر به نکروز، التهاب سلولی، دژنرانس چربی در هپاتوسیت‌ها می‌شود و از طرفی رادیکال‌های آزاد منجر به فعال شدن فاکتورهای Bax و اختلال میتوکندریایی و در نتیجه آزادسازی سیتوکندرم c از میتوکندری به سیتوپلاسم و فعال شدن آبشار کاسپازی و در نهایت منجر به نکروز و آپوپتوز سلولی شده است. مشابه با تحقیق حاضر تتراکلریدکربن موجب افزایش آنزیم‌های AST،ALP، ALT وGGT و کاهش آنزیم SOD شده است(۲، ۱۵ و ۱٤).

منیزیم یک عنصر زیستی مهم است که به عنوان کوفاکتور برخی آنزیم‌ها به ویژه آنزیم‌های دخیل در چرخه کربس می‌باشد. منیزیم در فرآیندهایی مثل متابولیسم سلولی، ذخیره انرژی، فعال شدن پمپ‌های غشایی نقش دارد.

منیزیم به عنوان پیامبر ثانویه در وقایع سیگنالینگ انسولین و هم‌چنین در تولید و ترشح انسولین نقش مهمی را ایفا می‌کند و علاوه بر این دارای نقش ضد فشار خون و ضد التهابی شناخته شده نیز می‌باشد(۱۸ـ۱٦) .

منیزیم موجب مهار آنزیم نیکوتین آمیدآدنین نیکوتید فسفات اکسیداز می‌شود. به طوری که افزایش این آنزیم باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. در نتیجه منیزیم می‌تواند به طور مستقیم تولید رادیکال‌های آزاد را مهار کرده و یا موجب جاروب کردن رادیکال‌های آزاد شود(۲۱ـ۱۹).

پژوهش چی یانگ و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داد که منیزیم منجر به حفاظت عصبی به دنبال ایسکمی‌شده است(۲۰).

مطالعه حاضر نشان داد که منیزیم کوفاکتور لازم برای مسیر پیامبر داخل سلولی CAMP می‌باشد، تیمار با منیزیم موجب تنظیم کیناز ۱ و ۲ وابسته به سیگنال‌های خارج سلولی و فعال شدن پروتئین کیناز فعال کننده میتوژنی و به دنبال آن افزایش فعالیت پروتئین متصل شونده به عناصر پاسخ دهنده به CAMP و در نهایت افزایش رونویسی و بیان ژن‌ها هدف ویژه‌ای مانند Bcl_2 و در نهایت حفظ بقای سلول‌های مغزی می‌شود(۱۸) و در نتیجه احتمال می‌رود در مکانیسم مشابه منیزیم باعث حفاظت از

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

سلول‌های کبدی در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از تتراکلرید کربن شده است.

تحقیقات نشان داد، منیزیم باعث افزایش بقاء سلولی هپاتوسیت‌ها در شرایط درون تنی شده است(۲۱).

تحقیقات نشان داد منیزیم باعث افزایش ذخایر آنتی‌اکسیدانی سلول از قبیل؛ گلوتاتیون، SOD و کاتالاز در بیمارهای مرتبط با استرس اکسیداتیو شده است(۲۲) در این تحقیق موافق با نتایج سایر محققان تیمار با سولفات منیزیم موجب افزایش آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD در هپاتوسیت شده است.

در تحقیقات اخیر نقش آنتی‌اکسیدانی منیزیم مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است(۱۵ و۱۳).

در تحقیق‌های انجام شده به وسیله سایر محققان منیزیم موجب مهار آپوپتوز و کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوز مانند Bax و کاسپاز-۳ و از طرفی موجب افزایش معنی‌دار در میزان پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl_2 شده است. در نتیجه با مهار واکنش‌های کاسپازی موجب مهار آپوپتوز و نکروز و در نتیجه پایداری سلولها شده است(۱۷).

تحقیق‌های آلکساندر و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد منیزیم در بازجذب روی در کلیه با تأثیری که بر پمپ‌های غشایی دارد مؤثر است و افزایش روی منجر به افزایش فعالیت آنزیم SOD سیتوزولی و در نتیجه حفاظت از سلول‌ها در مقابل سموم شده است و همچنین موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز شده است. مشابه با این تحقیق تیمار با سولفات منیزیم موجب افزایش آنزیم SOD در برابر تتراکلریدکربن شده است(۲۲).

سولفات منیزیم مهار کننده فیزیولوژیک کانال‌های کلسیمی می‌باشد و از طرفی در اکثر بیماری‌های کبدی غلظت کلسیم سلول‌های کبدی افزایش می‌یابد و این افزایش کلسیم به عنوان یک آغاز کننده و پیش برنده وقایع آسیب‌رسان در هپاتوسیت‌ها می‌باشد. در نتیجه تیمار با منیزیم موجب حفظ طبیعی میزان کلسیم درون سیتوزولی و در نتیجه افزایش بقای سلول‌های کبدی شده است(۱۱ و ۱۰) .

مطالعه لین و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داد که منیزیم با مهار تولید عوامل واسطه کننده التهاب مانند کموکین‌ها و پروستاگلاندین E_2 و اینترلوکین ۱ و٦ نقش ضد التهابی مهمی را ایفا نموده است(۱۱) .

یکی از عوامل ایجاد کننده آسیب سلولی و آپوپتوز، التهاب می‌باشد. در نتیجه منیزیم، با نقش ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی موجب حفظ بقای سلولی در برابر عوامل آسیب‌رسان شده است(۲۱).

مطالعه هلموت و کریستوف در سال ۲۰۱۲ نشان داد منیزیم به عنوان ترمزی در برابر استرس اکسیداتیو محسوب می‌شود، به طوری که کاهش منیزیم (هیپومنیزیمی) منجر به افزایش فشارخون، مقاومت به گلوکز، مقاومت به انسولین و با اختلالات سندروم متابولیک همراه است و همچنین میزان

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

کلسترول مفید خون HDL-C کاهش معنی‌داری را نشان داده است(۲۱).

تحقیقات الکساندرو همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد منیزیم، موجب مهار پراکسیداسیون لیپیدها گردیده است و به دنبال کاهش منیزیم در سلول مرگ سلولی اکسیداتیو نیز افزایش یافته است(۲۲) .

تحقیقات میلر در سال ۲۰۱۲ نشان داد که منیزیم در بهبود گردش خون و رساندن غذا و اکسیژن به سلول‌ها و دور کردن مواد زاید از بافت‌ها نقش مهمی دارد، در نتیجه منیزیم از آسیب‌های احتمالی ناشی از محصولات زاید متابولیسمی جلوگیری نموده است(۲۳) .

جهت بررسی کامل‌تر پیشنهاد می‌شود که اثرات سم‌زدایی سولفات منیزیم با استفاده از تعیین فعالیت آنزیم‌های جدا شده از کبد همورژن مانند کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز. تأثیر سولفات منیزیم به صورت پیش تیمار و هم‌چنین میزان فعالیت لیپید پراکسیدازها به ویژه مالون دی آلدئید و هم‌چنین اثر آنتی‌اکسیدان‌ها به شکل مجزا در مقایسه با تأثیرات ترکیبی آنتی‌اکسیدان‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به این که عنصر منیزیم آنتاگونیست طبیعی کلسیم بوده و هم‌چنین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی شناخته شده می‌باشد و از طرفی توانایی این عنصر در کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و جاروب کردن آنها و هم‌چنین توانایی آن در افزایش ذخایر آنتی‌اکسیدانی سلولی احتمالاً منیزیم نقش مهمی در حفاظت سلول‌های کبدی در برابر عوامل آسیب رسان برون تنی و درون تنی دارد. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق احتمالاً سولفات منیزیم با نقش آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش استرس اکسیداتیو کبدی حاصل از تتراکلریدکربن و بهبود تغییرات آنزیمی ناشی از آن شده است.

تقدیر و تشکر

مطالعه حاصل پایان نامه مقطع دکترای تخصصی فیزیولوژی جانوری از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران بوده که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است.

از پرسنل آزمایشگاهی علوم و تحقیقات تهران که نهایت همکاری را در انجام این پروژه داشته‌اند کمال تقدیر و تشکر را داریم.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

REFERENCES

1.Farine D, Mundle WR, Dodd J. The Use of progesterone for prevention of preterm birth. J Physiol 2008; 202: 67-71.
2.Eidi A, Eidi M , Al-Ebrahim M, Mortazavi P, Haeri Rohani A. Protective effects of sodium molydate on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. J Trace Elem Med Biol 2010; 14(1): 69-77.
3.Bruck R, Shirin H, Aeed H, Matas Z. prevention of hepatic cirrhosis in rats by hydroxyl radical scavengers, J Hepatol 2001; 35: 457-64.
4.Muriel P, Alba N, Perez Alvarez VM, Shibayama M, Tsutsumi VK. Kupffer cells inhibition preve nts hepatic lipid peroxidation and damage induced by carbon tetrachloride. Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol 2001; 130: 219-26.
5.Reckengel RO, Glende EA, Dolak JA , Waller RL. Mechanism of carbon tetrachloride toxicity. Pharmacol Ther 1989; 43: 139-54.
6.Manmohan K, Purnima M, pradeepkumar M, Rupali M. The role of magnesium sulphate in tuberculous meningitis. J Clin and Diagno Res 2012; 6(5): 848-50.
7.Farkas D, Tannenbaum SR. In vitro methods to study chemically- induced hepatotoxicity: a literature review. Curr Drug Metab 2005; 6: 111-25.
8.Ryan CM, Geckle M. Why is learning and memory dysfunction in Type 2 diabetes liited to older adults. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16: 308-15.
9.Massy ZA , Dru eke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis, and survival. Clin Kidney 2012; 5: 152-61.
10.Shechter M. Magnesium and cardiovascular system. Magnes Res 2012; 23: 60-72.
11.Lin CY. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. Brit J of Anaesth 2010; 104 (1): 44-51.
12.Huang ChY, Liou YF, Chung S, Lin Y, Jong GP, Kuo CH, et al. Role of erk signaling in the neuroprotective efficacy of magnesium sulfate treatment during focal cerebral ischemia in the gerbil cortex. Chine J Physiol 2010; 53(5): 299-309.
13.Matovic V, Buha A , Buha Z, Dukic-Cosic D, Miljkovic M, Ivanisevic J, Kotur-Stevuljevic J. Route- dependent effects of cadmium/ cadmium and magnesium acute treatment on parameters of oxidative stress in rat liver. Food Chem Tocicol 2012; 50: 552-7.
14.Helmut G, Christoph W. Magnesium in disease. Clin Kidney J 2012; 5(1): 125-38.
15.Lee KJ, Choi JH, Khanal T. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. Toxicol 2008; 248(1): 18-24.
16.Martin H, Uring Lambert B, Adrian M, Lahlou A, Bonet A, Demougeot C, et al. Effects of long-term dietary intake of magnesium on oxidative stress, apoptosis and ageing in rat liver. Magnes Res 2008; 21(2):124-30.
17.Takaya J, Iharada A, Okihana H, Kaneko K. Down-regulation of hepatic phosphoenol pyruvate carboxy kinase expression in magnesium-deficient rats. Magnes Res 2012; 25: 131-9.
18.BarraganRodriguez L, Rodríguez Moran M, Guerrero Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. Magnes Res 2008; 21(4): 218-23.
19.Sharma R. Effect of magnesium sulphate versus phenytoin on the hospital length of stay of patients of eclampsia and severe preeclampsia. J Chem Pharma Res 2012; 4(4):1921-4
20.Chih-Yang H. Role of erk signaling in the neuroprotective efficacy of magnesium sulfate treatment during focal cerebral ischemia in the gerbil cortex. Chine J Physiol 2010; 5: 299-309.
21.Yang Y, Wu Z, Chen Y, Qiao J, Gao M, Yuan J, Nie W, Guo Y. Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro. Bio Metals 2006; 19: 71-81.
22.Aleksandra B, Zorica B, Danijela D, Vesna M, Buha A. Magnesium effects against cd-induced stress in rats. Arh Hig Rada Toxicol 2012; 63: 247-54.
23.Miller D. Antioxidant therapy and prevention of free radical induced cell death. J Hearing Health Sci 2012; 235-41.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 3:29 +0430 on Saturday September 19th 2020

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ) **Original Article**

Antioxidant effects of magnesium in reducing oxidative stress by injected via an intraperitoneally carbon tetrachloride in the Wistar male adult rats.

Moradi F[1*], Eidi A[1], Mortazavi P[2], Haeri Rohani A[1], Safi SH[3].

[1]Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, [2]Department of Pathology , Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran,[3]Department of Clinical Pathology , Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 19 Feb 2014 Accepted:5 may 2014

Abstract

introdaction & aim: Magnesium playes an important role in the structure and cell metabolism. In this research , anti oxidant effects of magnesium sulfate against oxidative stress effects of CCL_4 was investigated

Methods: In this experimewtal study 36 male adults rats were placed into4 groups, with nine rats in each group. Treatment was then carried out as follows. Group I received olive oil (intraperitoneally) and distilled water (intragastrically), and served as the untreated control animal group. Group II was the hepatotoxicity group that was given a suspension of CCL_4 (i.p., 0.5 mL/kg b.wt, 50% CCL_4 in olive oil), twice a week. Groups III received $MgSO_4$ dissolved in distilled water daily via an intragastric tube(.0.15M^{2+} g/kg b.wt.)Groups IV were the treatment group that received $MgSO_4$ dissolved in distilled water daily, via an intragastric tube 0.15 Mg^{2+} g/kg b.wt.),with CCL_4 (i.p., 0.5 mL/kg b.wt., 50% CCL_4 in olive oil) twice a week. After a 28-day treatment period, the animals were deprived of food overnight, anesthetized by exposure to diethyl ether, and then sacrificed by decapitation. Blood ws collected from the jugular vein, and serum was separated and used for liver marker assays. Levels of ALT, AST ALP and GGT were estimated using commercial kits. The **liver** homogenates were used for the assay of SOD .All data were expressed as means $\pm$ S.E.M. Statistical analysis was carried out using one-way ANOVA followed by a Tukey post hoc test. The criterion for statistical significance was $p<0.05$.

Results: In the CCL_4-treated control group, serum ALT, AST, ALP and GGT were significantly increased as compared with the untreated control group. In contrast, the group that also received mgso4 Showed signifi cantlyless elevated levels of ALT, AST, ALP and GGT. compared to normal levels. Liver SOD activity in CCL_4-treated rats was decreased significantly when compared with the the control group. Treatment with $MgSO_4$ protected this enzyme activity.

Conclusion:The results of this study showed that magnesium sulfate has improved oxidative effect of CCL_4 in the liver rats because of its antioxidant properties.

keywords: Magnesium, Anti oxidant, Oxidative stress, Liver, Rats.

Corresponding author: Moradi F, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
Email: f.moradi1353@yahoo.com

Please cite this article as follows:
Moradi F, Eidi A, Mortazavi P, Haeri Rohani A, Safi S. Antioxidant effects of magnesium on reducing oxidative stress injected via an intraperitoneally carbon tetrachloride in Wistar male adult rats. Armaghane-danesh 2014; 19(8): 675-684.