جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

اثر گلوتاتیون بر نفروتوکسیسیتی حاصل از اکستازی در موش صحرایی

معصومه احمدی‌زاده*[۱]، فرشته جیواد [۲]، اسماء سیاوش‌پور[۳]

۱- استاد سم‌شناسی و میکروآناتومی.
۲- دانشجوی دکترای سم‌شناسی.
۳- دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی.

۱- گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده‌ی بهداشت و مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات سم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲و۳- دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسندهٔ مسؤول:
معصومه احمدی‌زاده؛ گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۳۲۷۹۲
Email:
ahmadizadeh_m@ajums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: (3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA یا اکستازی ماده‌ای است اعتیادآور که عمدتاً توسط جوانان مورد استفاده قرار می‌گیرد. اکستازی موجب نارسایی کلیه می‌شود. مطالعات نشان داده است این ترکیب تحت تأثیر آنزیم‌های سیتوکروم P450 متابولیزه و به متابولیت‌های الکتروفیل واکنشگر تبدیل می‌شود و پس از کنژوگیت با گلوتاتیون سم‌زدایی می‌گردد. بررسی‌های به‌عمل‌آمده نشان داده است اثر گلوتاتیون (آنتی-اکسیدان) بر آسیب‌های حاصل از اکستازی در کلیه به‌صورت *in vivo* گزارش نشده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر گلوتاتیون بر نفروتوکسیسیتی ناشی از اکستازی در موش‌های صحرایی می‌باشد.

روش بررسی: به موش‌های صحرایی نر بالغ از گونه‌ی N-MRI، گلوتاتیون به‌صورت تزریق داخل صفاقی با دوز ۳۰۰mg/kg و حجم معادل آن از سرم فیزیولوژی (۵/. میلی‌لیتر) به موش‌های صحرایی گروه کنترل داده شد. نیم‌ساعت بعد، حیوانات اکستازی در دوزهای mg/kg ۱۰، ۲۰و ۳۰ و یا حلال آن از طریق تزریق داخل صفاقی را دریافت نمودند. ۲۴ ساعت بعد، حیوانات با استفاده از دوز اضافی سدیم پنتو باربیتال کشته شدند و از خون حیوانات جهت اندازه‌گیری میزان ازت اوره‌ی خون (Blood Urea Nitrogen, BUN) و کراتی‌نین استفاده گردید. بافت‌های کلیه جدا ودر فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و پس از انجام مراحل تهیه‌ی بافت و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین وائوزین با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: اکستازی به‌صورت وابسته به دوز موجب افزایش غلظت BUN و کراتی‌نین در مقایسه با گروه کنترل گردید. آسیب سلولی نیز به‌صورت وابسته به دوز در کلیه‌ی حیوانات دریافت‌کننده‌ی اکستازی ملاحظه گردید. گلوتاتیون اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی BUN و کراتی‌نین و همچنین بر روی بافت کلیه نداشت، در حالی‌که این ترکیب موجب محافظت کلیه در مقابل آسیب‌های ناشی از اکستازی گردید.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، به‌نظر می‌رسد گلوتاتیون می‌تواند موجب محافظت کلیه در مقابل نفروتوکسیسیتی حاصل از اکستازی شود.

کلید واژگان: اکستازی، گلوتاتیون، کلیه، موش صحرایی

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۴/۲۴ دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده: ۱۳۹۱/۶/۱۵ اعلام قبولی: ۱۳۹۱/۷/۱۹

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

۳، ٤- متیلن دی‌اکسی‌مت‌آمفتامین و یا اکستازی، ماده‌ای اعتیادآور از مشتقات آمفتامین‌ها است که متأسفانه مصرف آن به‌طور فزاینده‌ای در بین جوانان گسترش پیدا کرده است. مصرف ماده‌ی غیر قانونی مذکور عوارض ناگوار و غیر قابل جبرانی را به‌دنبال دارد. آثار نامطلوب اکستازی عمدتاً در سیستم اعصاب مرکزی و کبد مورد بررسی قرار گرفته است (۱-۴). شواهد نشان داده است اکستازی تحت تأثیر آنزیم-های سیتوکروم p450 تبدیل به محصولات سمی واکنشگر از جمله N-methyl-alpha-methyldopamine (N-me-alpha-MeDA), alphamethyldopamine(alpha-MeDA), 3,4-methylenedioxyamphetamine,(MDA) می‌شود. و از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد باعث آسیب در بافت مغز و کبد می‌شود (۴- ۶). افزایش پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع و رادیکال‌های سوپراکسید و کاهش سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون در مغز موش‌های صحرایی دریافت‌کننده‌ی اکستازی ملاحظه شده است (۳و ۶). گلوتاتیون به‌عنوان بزرگترین منبع تیول غیر پروتئینی از سه اسید آمینه‌ی اسید گلوتامیک، سیستئین و گلیسین تشکیل شده است. این ترکیب در سیستم دفاعی بدن نقش مهمی دارد. بسیاری از زینوبیوتیک‌ها شامل آلاینده‌های محیط زیست پس از زیست‌دگرگونی به ترکیبات الکتروفیل تبدیل می‌شوند و پس از اتصال با ماکرومولکول‌های حیاتی از جمله گروه‌های تیول در پروتئین‌ها آسیب در سلول‌ها را ایجاد می‌نمایند. گلوتاتیون از طریق مزدوج شدن با ترکیبات الکتروفیل باعث محافظت سلول‌ها و تسریع در دفع مواد سمی می‌گردد (۶و ۷). ریزو (Riezzo) و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند اکستازی موجب کاهش گلوتاتیون و ایجاد آسیب در بافت مغز موش صحرایی می‌شود (۳). کاهش گلوتاتیون و آسیب در سلول-های کبد موش‌های صحرایی دریافت‌کننده‌ی اکستازی گزارش شده است (۸و ۹). کاهش گلوتاتیون و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در سلول‌های ایزوله‌شده از کبد انسان و موش‌های صحرایی دریافت‌کننده‌ی اکستازی گزارش شده است (۱۰) . کاروالو (Carvalho) و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعات *In vitro* نشان دادند اکستازی باعث آسیب به سلول‌های ایزوله‌شده از قلب موش صحرایی و کاهش گلوتاتیون می‌شود (۱۱). پوارتا (Puerta) و همکاران گزارش دادند نوروتوکسیسیتی جاصل از اکستازی در موش صحرایی با کاهش گلوتاتیون همراه است (۵). اگرچه دفع اکستازی از طریق کلیه صورت می‌گیرد، ولی گزارشات در مورد اثر این ترکیب در بافت کلیه بسیار محدود است (۱۶-۱۲). نارسایی کلیه در مصرف‌کنندگان اکستازی توسط برنی- می‌یر (Berney-Meyer) و همکاران (۲۰۱۲) گزارش شده است (۱۳). کاروالو و همکاران (۲۰۰۲) در مطالعات *In vitro* نشان دادند اکستازی باعث آسیب در سلول‌های ایزوله‌شده از کلیه‌ی انسان و موش صحرایی می‌شود (۱۲). کاروالو و همکاران در مطالعات *In vitro* نشان دادند متابولیت‌های ناشی از زیست‌دگرگونی اکستازی موجب آسیب در بافت ایزوله‌شده از کلیه‌ی موش صحرایی می‌شود (۱۲). اثر گلوتاتیون بر نفروتوکسیسیتی اکستازی به‌صورت *in vivo* تاکنون گزارش نشده است. به‌منظور شناخت بهتر مکانیسم اثر اکستازی بر بافت کلیه، هدف از این مطالعه، بررسی اثر گلوتاتیون بر نفروتوکسیسیتی ناشی از اکستازی به صورت *in vivo* در موش صحرایی با استفاده از روش‌های بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی می‌باشد.

روش بررسی

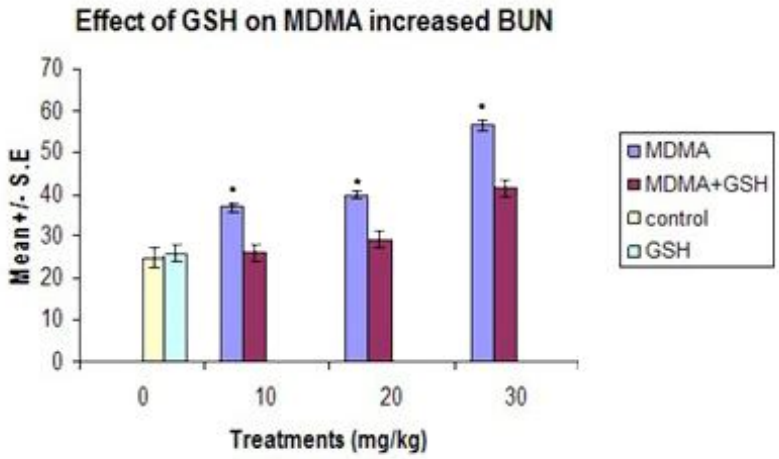
برای انجام این طرح از موش صحرایی نر بالغ از نژاد N-MRI در محدوده‌ی وزنی ۱۷۰-۲۰۰ گرم استفاده گردید. حیوانات از مرکز تکثیر و تهیه‌ی حیوانات آزمایشگاهی در دانشگاه علوم پزشکی اهواز تهیه و در قفس‌های پلی‌کربنات به‌طور سه‌تاتی نگهداری شدند. دمای

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

اتاق حیوانات در حدود ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و میزان رطوبت بین ۴۰-۷۰ درصد بود. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. موش‌های صحرایی از غذای فشرده‌ی کارخانه‌ی پارس تهران و آب تصفیه‌شده‌ی لوله‌کشی شهر تغذیه گردیدند. حیوانات ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گلوتاتیون حل‌شده در سرم فیزیولوژی (۱۷) و یا هم‌حجم آن (۵/. میلی‌لیتر) حلال به‌عنوان کنترل دریافت نمودند. نیم-ساعت بعد به موش‌های صحرایی اکستازی در دوزهای ۱۰، ۲۰و ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا حلال آن (۱۴) از طریق تزریق داخل صفاقی داده شد. ۲۴ ساعت بعد حیوانات با استفاده از دوز بالای سدیم پنتوباربیتال کشته شدند و از خون حیوانات به‌منظور انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی کلیه شامل اندازه‌گیری ازت اوره‌ی خون (BUN) و کراتینین جهت عملکرد کلیه مورد بررسی قرارگرفت. برای مطالعه‌ی ستوپاتولوژی بافت‌های کلیه جدا و در فرمالین ۱۰ درصد فیکس گردید و پس از مراحل تهیه بافت و رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی خون پس از جمع‌آوری توسط روش آنالیز واریانس با طرح کاملاً تصادفی بررسی گردید. به‌منظور تعیین تفاوت معنادار ($p<0.05$) میان زوج میانگین‌های گروه‌های دریافت‌کننده‌ی حلال گلوتاتیون و اکستازی در دوزهای ۱۰، ۲۰و ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و حیوانات دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون و اکستازی در دوزهای مختلف (مشابه گروه‌های فوق‌الذکر) از آزمون حمایتی توکی استفاده گردید. در این تحقیق، ۱۰ حیوان به‌طور تصادفی برای هر گروه آزمایش انتخاب گردید.

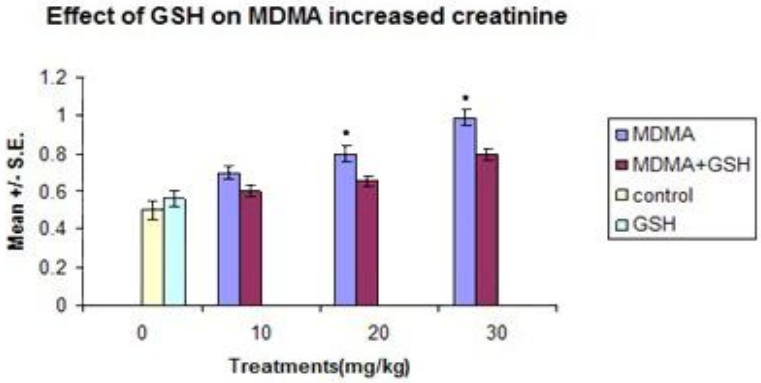
یافته‌ها

افزایش معنادار در میزان BUN و کراتی‌نین در موش-های صحرایی دریافت‌کننده‌ی اکستازی در مقایسه با گروه کنترل به‌صورت وابسته به دوز ملاحظه گردید ($p<0.05$). غلظت BUN و کراتی‌نین در حیوانات دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون مشابه گروه کنترل بود. گلوتاتیون به‌طور معنادار ($p<0.05$) موجب کاهش BUN و کراتی‌نین در حیوانات دریافت‌کننده‌ی اکستازی گردید (نمودارهای ۱ و۲). بافت کلیه در حیوانات دریافت‌کننده‌ی حلال اکستازی (به‌عنوان کنترل) دست‌نخورده و فاقد آسیب سلولی ملاحظه گردید (شکل ۱). آسیب سلولی به‌صورت تورم سیتوپلاسم و هسته، کاهش قدرت رنگ‌پذیری، ایجاد واکوئل در بافت کلیه‌ی حیوانات دریافت‌کننده‌ی اکستازی ملاحظه گردید (شکل ۲). شدت آسیب وابسته به دوز بوده است؛ به-طوری‌که در دوز ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آسیب در سلول‌های کلیه در مقایسه با حیوانات دریافت-کننده ۱۰ و یا ۲۰ میلی‌گرم اکستازی مشاهده شد. آسیب سلولی عمدتاً در سلول‌های پروکسیمال ملاحظه گردید. گلوتاتیون اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی بافت کلیه ایجاد ننموده است و بافت کلیه به‌صورت دست‌نخورده و مشابه گروه کنترل فاقد آسیب سلولی ملاحظه گردید. گلوتاتیون موجب کاهش آسیب‌های حاصل از اکستازی در سلول‌های کلیه گردیده است. شدت آسیب بافت کلیه در حیوانات دریافت‌کننده‌ی این ترکیب و اکستازی در مقایسه با موش-های صحرایی که فقط اکستازی دریافت نموده‌اند به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است (شکل۳). از نظر هیستوپاتولوژی بافت کلیه در حیوانات دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون و اکستازی، مشابه گروه کنترل بود.



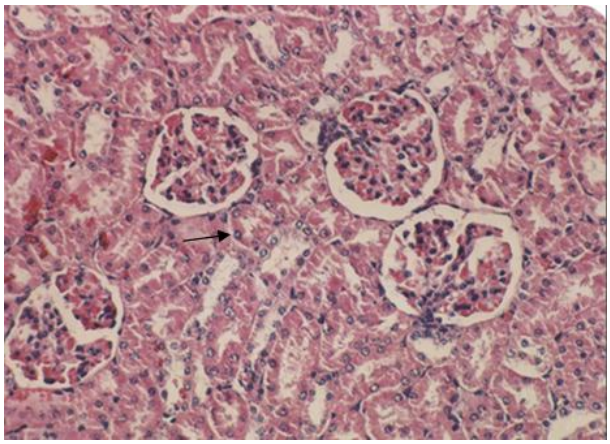
نمودار ۱: مقایسه‌ی غلظت BUN در حیوانات دریافت‌کننده‌ی mg/kg ۳۰۰ گلوتاتیون و اکستازی دوزهای mg/kg ۱۰، ۲۰و ۳۰ با موش-های صحرایی دریافت‌کننده‌ی حلال گلوتاتیون و اکستازی در دوزهای مشابه. تعداد حیوانات هر گروه ۱۰ سر است.

*تفاوت معنادار ($p<0.05$) با گروه دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون و اکستازی در دوزهای مشابه

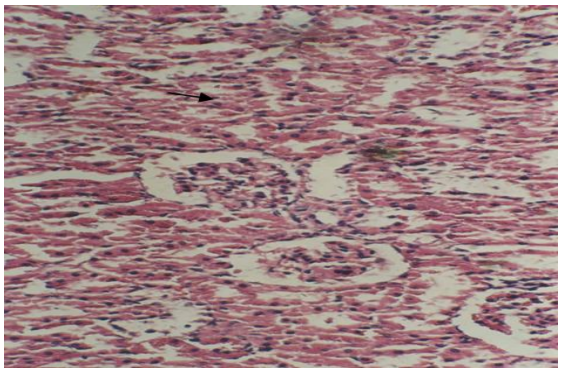


نمودار ۲: مقایسه‌ی غلظت کراتی‌نین در حیوانات دریافت‌کننده mg/kg ۳۰۰ گلوتاتیون و اکستازی دوزهای mg/kg ۱۰،۲۰،۳۰ با موش-های صحرایی دریافت‌کننده‌ی حلال گلوتاتیون و اکستازی در دوزهای مشابه. تعداد حیوانات هر گروه ۱۰ سر است.

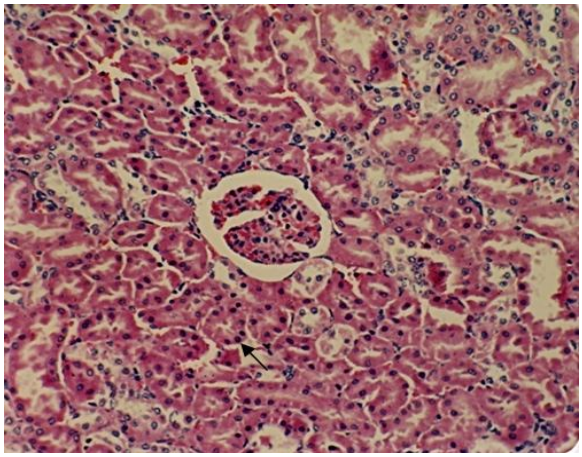
*تفاوت معنادار ($p<0.05$) با گروه دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون و اکستازی در دوزهای مشابه



شکل ۱- بافت کلیه‌ی گروه کنترل دریافت‌کننده‌ی حلال اکستازی. بافت کلیه به‌صورت دست‌نخورده و فاقد آسیب سلولی می‌باشد. پیکان سلول‌های پروکسیمال را نشان می‌دهد (H &E x200).



تصویر۲- بافت کلیه‌ی گروه حیوانات دریافت‌کننده‌ی اکستازی (۳۰mg/kg). آسیب سلولی شامل تورم سیتوپلاسم و هسته، ایجاد واکوئل وکاهش قدرت رنگ‌پذیری (پیکان) در سلول‌های پروکسیمال ملاحظه می‌گردد (H &E x200).



تصویر ۳- بافت کلیه‌ی گروه دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون و اکستازی در دوز ۳۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن. آسیب سلولی در مقایسه با حیواناتی که فقط اکستازی دریافت نموده‌اند (شکل۲) به‌طور قابل ملاحظه‌ای کمتر مشاهده شده است.
سلول‌های پروکسیمال فاقد آسیب سلولی ملاحظه می‌شود (پیکان) H&E (x200).

بحث

متیلن‌دی‌اکسی مت-آمفتامین و یا اکستازی، ماده‌ی محرکی است که عوارض زیادی بر روی سیستم عصبی، قلب و عروق، کبد، کلیه و سیستم ایمنی بر جای می‌گذارد. اگرچه دفع این ترکیب عمدتاً از طریق کلیه صورت می‌گیرد، ولی مطالعات در زمینه‌ی اثر این ماده بر روی بافت کلیه به‌صورت بسیار محدود گزارش شده است (۱۲-۱۶). اختلالات کلیوی شامل پولی‌اوری، گلیکوزوری و کاهش بازجذب الکترولیت‌ها از طریق لوله‌های کلیه در افراد معتاد به اکستازی گزارش شده است (۱۲). نتایج تحقیق حاضر نشان داد تزریق داخل صفاقی اکستازی در موش صحرایی موجب افزایش غلظت BUN و کراتی‌نین به‌صورت وابسته به دوز می‌گردد. اسپراگو (Sprague) و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند تزریق زیر جلدی ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اکستازی موجب افزایش غلظت BUN و کراتی‌نین می‌شود (۱۸). مشاهدات هیستوپاتولوژی تحقیق حاضر نشان داد اکستازی به‌صورت وابسته به دوز باعث آسیب در بافت کلیه می‌گردد. آسیب سلولی عمدتاً در سلول‌های پروکسیمال ملاحظه گردید. کاروالو و همکاران (۲۰۰۲) در مطالعات in vitro نشان دادند اکستازی موجب آسیب در سلول‌های پروکسیمال جداشده از بافت کلیه در انسان و موش صحرایی گردید (۱۲). بنابراین یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج in vitro هم‌خوانی دارد.

مطالعات نشان داده است فرم اصلی اکستازی اثر نامطلوبی بر سلول‌های پروکسیمال ایزوله‌شده در انسان و حیوانات آزمایشگاهی ایجاد نمی‌نماید، ولی ترکیبات حاصل از زیست‌دگرگونی این ترکیب موجب آسیب در این سلول‌ها می‌شود (۱۲) با توجه به اینکه جایگاه آنزیم‌های سیتوکروم p450 عمدتاً در این سلول‌ها می‌باشد (۱۹) بنابراین به‌نظر می‌رسد سلول‌های کلیه، قدرت زیست‌دگرگونی اکستازی را دارند. با توجه به نتایج تحقیق حاضر و گزارشات ارائه‌شده به‌نظر می‌رسد کلیه یکی از بافت‌های هدف برای اکستازی می‌باشد.

مکانیسم اثر اکستازی کاملاً مشخص نمی‌باشد. مطالعات در این زمینه نشان داده است اکستازی عمدتاً تحت تأثیر آنزیم‌های سیتوکروم p450 در کبد، زیست‌دگرگونی می‌یابد و تبدیل به محصولات سمی الکتروفیل N-methyl-alpha-methyldopamine (N-me-alpha-MeDA), alphamethyldopamine (alpha-MeDA), 3,4-methylenedioxyamphetamine, MDA می‌شود و از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد موجب کاهش گلوتاتیون و در نتیجه باعث آسیب در بافت‌های مختلف بدن می‌شود (۳، ۶، ۸، ۲۰و ۲۱). گلوتاتیون یک تری‌پپتید است که به‌علت دارا بودن گروه گوگردی (SH) موجود در اسید آمینه‌ی سیستئین، قادر به احیای ترکیبات اکسیدکننده می‌باشد (۶). گلوتاتیون نقش مهمی در کاهش ضایعات سلولی ناشی از محصولات حاصل از زیست‌دگرگونی مواد مختلف دارد. تاکنون گزارشات بسیار محدودی در مورد اثر محافظتی گلوتاتیون در مقابل اثرات سمی اکستازی و متابولیت‌های آن در دسترس است. نتایج تحقیق حاضر نشان داده است نفروتوکسیسیتی اکستازی در حیوانات دریافت‌کننده‌ی گلوتاتیون به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است. بیشیا (Beitia) و همکاران نشان دادند که اکستازی سبب کاهش گلوتاتیون و افزایش پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع غشای سلولی می‌گردد. این یافته‌ها مشخص می‌کند که کاهش گلوتاتیون می‌تواند آسیب در سلول را به‌دنبال داشته باشد (۲۱). فرانزیس (Franzese) و همکاران گزارش دادند ترکیبات آنتی‌اکسیدان از جمله گلوتاتیون باعث محافظت سلول‌های عصبی در مقابل آثار سمی اکستازی در سلول‌های عصبی گردیده است (۲۲). سیمیک (Simic) و همکاران نشان دادند اکستازی از طریق ایجاد اکسیداتیو استرس و پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع موجب کاهش میزان گلوتاتیون در سلول‌های عصبی شده است (۲۳). مطالعات نشان داده است اکستازی موجب کاهش گلوتاتیون، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون اس‌ترانسفراز (gluthathione S-transferase) در بافت ایزوله‌ی

کبد گردیده است (۹). کاروالو و همکاران نشان دادند ویتامین C و ان استیل سیستئین موجب محافظت سلول-های کبد در مقابل آثار سمی حاصل از اکستازی گردید (۹). زو (Zhou) و همکاران نشان دادند اکستازی موجب کاهش غلظت ویتامین C و ویتامین E و بتا کاروتن (beta-carotene) در پلاسما و کاهش فعالیت آنزیم-های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در گلبول‌های قرمز انسان گردیده است (۲۴). بررسی اکستازی و متابولیت‌های آن در بافت قلب ایزوله‌شده از موش صحرایی نشان داده است متابولیت‌های اکستازی شامل ۳،٤- متیلن دی‌اکسی آمفتامین، ان متیل- آلفامتیل دوپامین و آلفا متیل دوپامین موجب کاردیوتوکسیسیتی در موش صحرایی می‌شود (۱۰). با توجه به گزارشات محدود ارائه‌شده در زمینه‌ی نفروتوکسیسیتی اکستازی همراه با یافته‌های این پژوهش به‌نظر می‌رسد بافت کلیه مشابه سایر بافت‌های بدن تحت تأثیر متابولیت‌های سمی حاصل از زیست‌دگرگونی اکستازی قرار می‌گیرد. مشاهده‌ی اینکه گلوتاتیون موجب کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از این ترکیب می شود مؤید این نظریه می‌باشد.

از آنجا که اکستازی عمدتاً از راه کلیه دفع می‌شود (۱۵و ۲۵) بنابراین انتقال متابولیت‌های این ترکیب به بافت کلیه در تشدید نفروتوکسیسیتی این ماده دخالت دارد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد اکستازی به‌صورت وابسته به دوز موجب نفروتوکسیسیتی می‌شود. از نظر هیستوپاتولوژی، آسیب عمدتاً در سلول‌های پروکسیمال که جایگاه آنزیم‌های سیتوکروم p450 می‌باشد، ملاحظه گردید. بنابراین به‌نظر می‌رسد متابولیت‌های سمی حاصل از زیست‌دگرگونی این ترکیب موجب نفروتوکسیسیتی می‌شود و گلوتاتیون می‌تواند موجب محافظت کلیه در مقابل آثار سمی این ترکیب شود.

تشکر و قدردان ی

بدینوسیله از ریاست محترم کمیته تحقیقات دانشجوئی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز جهت تصویب و تامین اعتبار این پژوهش (S-87) تشکر و سپاسگزاری می گردد.

منابع

1-Pourahmad J, Eskandari MR, Nosrati M, Kobarfard F, Khajeamiri AR. Involvement of mitochondrial/ lysosomal toxic cross-talk in ecstasy induced liver toxicity under hyperthermic condition. Eur J Pharmacol 2010;643(2-3):162-9.

2-Barbosa DJ, Capela JP, Oliveira JM, Silva R, Ferreira LM, Siopa F, et al. Pro-oxidant effects of Ecstasy and its metabolites in mouse brain synaptosomes. Br J Pharmacol 2012; 165(4b):1017-33.

3-Riezzo I, Cerretani D, Fiore C, Bello S, Centini F, D'Errico S, et al. Enzymatic-nonenzymatic cellular antioxidant defense systems response and immunohistochemical detection of MDMA, VMAT2, HSP70, and apoptosis as biomarkers for MDMA (Ecstasy) neurotoxicity. J Neurosci Res 2010; 88(4):905-16.

4-Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, Molendijk J, Nijmeijer SM, Scherpenisse P, van den Berg M, et al. Induction of glutathione synthesis and conjugation by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-dihydroxymethamphetamine (HHMA) in human and rat liver cells, including the protective role of some antioxidants. Toxicology 2011; 289(2-3):175-84.

5-Puerta E, Hervias I, Goni-Allo B,Zhang SE,Jordan J,Starkov AA, et al. Methylenedioxymethamphetamine inhibits mitochondrial complex I activity in mice:a possible mechanism underlying neurotoxicity. Br J Pharmacol 2010; 160 (2):233-45.

6-Capela JP, Macedo C, Branco PS, Ferreira LM, Lobo AM, Fernandes E, et al. Neurotoxicity mechanisms of thioether ecstasy metabolites. Neuroscience 2007; 146(4):1743-57.

7-Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. J Biol Chem 1988;263(33):17205-8.

8-Cerretani D, Bello S, Cantatore S, Fiaschi Al, Montefrancesco G, Neri M,et al. Acute administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induces oxidative stress, lipoperoxidation and TNFα-mediated apoptosis in rat liver . Pharmacol Res 2011;64(5):517-27.

9-Lourenco TC, Bosio GC, Cassiano NM, Cass QB, Moreau RL. Chiral separation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) enantiomers using batch chromatography with peak shaving recycling and its effects on oxidative stress status in rat liver. J Pharm Biomed Anal 2012.
10- Carvalho M, Remião F, Milhazes N, Borges F, Fernandes E, Carvalho F, et al. The toxicity of N-methyl-alpha-methyldopamine to freshly isolated rat hepatocytes is prevented by ascorbic acid and N-acetylcysteine. Toxicology 2004; 200(2-3):193-203.
11-Carvalho M, Remiao F, Milhazes N, Borges F, Fernandes E, Monteiro Mdo C, et al. Metabolism is required for the expression of ecstasy-induced cardiotoxicity in vitro. Chem Res Toxicol 2004; 17(5):623–32.
12-Carvalho M, Hawksworth G, Milhazes N, Borges F, Monks TJ, Fernandes E, et al. Role of metabolites in MDMA (ecstasy)-induced nephrotoxicity: an in vitro study using rat and human renal proximal tubular cells. Arch Toxicol 2002; 76(10):581-8.
13-Berney-Meyer L, Putt T, Schollum J, Walker R. Nephrotoxicity of recreational party drugs. Nephrology (Carlton) 2012;17(2):99-103.
14-Ninković M, Selaković V, Dukić M, Milosavljević P, Vasiljević I, Jovanović M, et al. Oxidative stress in rat kidneys due to 3,4-methylenedioxymetamphetamine (ecstasy) toxicity. Nephrology (Carlton) 2008;13(1):33-7.
15 -Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(6):1852-60.
16-Fahal IH, Sallomi DF, Yaqoob M, Bell GM. Acute renal failure after ecstasy. BMJ 1992;305(6844):29
17-Tredici G, Cavaletti G, Petruccioli MG, Fabbrica D, Tedeschi M, Venturino P. Low-dose glutathione administration in the prevention of cisplatin-induced peripheral neuropathy in rats. Neurotoxicology 1994;15(3):701-4.
18-Sprague JE, Brutcher RE, Mills EM, Caden D, Rusyniak DE. Attenuation of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy)-induced rhabdomyolysis with alpha1- plus beta3-adrenoreceptor antagonists. Br J Pharmacol 2004;142(4):667-70.
19-Endou H. Distribution and some characteristics of cytochrome P-450 in the kidney. J Toxicol Sci 1983; 8(3):165-76.
20-Antolino-Lobo I, Meulenbelt J, Nijmeijer SM, Scherpenisse P, van den Berg M, van Duursen MB. Differential roles of phase I and phase II enzymes in 3,4-methylendioxymethamphetamine-induced cytotoxicity. Drug Metab Dispos 2010; 38(7):1105-12.
21- Beitia G, Cobreros A, Sainz A, Cenarruzabeitia E. 3,4-methylenedioxymethamphtamin (ecstasy)-induced hepatotoxicity: effect on cytosolic calcium signal in isolated hepatocytes. Liver 1999; 19(3):234-41.
22- Franzese S, Capasso A. The effects of the 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) in some cerebral areas: role of the oxidative stress. Drug Metab lett 2008;2(2):90-5.
23-Simić I, Malicević Z. [The acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on oxidative stress in rat brain]. Med Pregl 2008;61(5-6):222-5. [Article in Serbian]
24- Zhou JF, Chen P, Zhou YH, Zhang L, Chen HH. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine(MDMA)abuse may cause oxidative stress and potential free radical damage. Free Radic Res 2003; 37(5):491-7.
25-de la Torre R, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. Ther Drug Monit 2004; 26(2):137-44.

The effect of glutathione on nephrotoxicity, induced from 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in mice

Masoumeh Ahmadizadeh [1*], Fereshteh Jeivad [2], Asma Siavashpour [3]

1-Professror of Toxicology and Micrianatomy.
2-PhD student of Toxicology.
3-Msc student of Toxicology.

1-Department of Occupational Health , physiology Research Center and Toxicology Research Center و School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3,2- School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

**Corresponding author:*
Masoumeh Ahmadizade; Department of Occupational Health, School of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +989163132792
Email: ahmadizadeh_m@ajums.ac. ir

Abstract

Introduction:3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) or ecstasy, has had a widely spread popularity among young adults in recent years. Kidney toxicity is one of the consequences of ecstasy. The studies have shown that ecstasy is metabolized by cytochrome p450 to reactive electrophil metabolites which detoxify by glutathione (GSH) conjugation. To our knowledge *in vivo* study of the effect of glutathione on ecstasy –induced nephrotoxicity has not been reported previously. The aim of the present study was to investigate the effect of glutathione (as antioxidant agent) on ecstasy induced renal damage**.**

Methods: Adult male N-MRI rats were pretreated with 300 mg/kg glutathione (ip). The Control group received vehicle was only (0.5 ml. normal saline). 30 min later, the animals were given ecstasy at doses of 10, 20 or 30 mg/kg. Control rats received vehicle only after 24 hours, animals were killed with over dose of sodium pentobarbital. Blood was collected for determination of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine. The kidney tissues were removed, fixed and processed for light microscopy, using hematoxyline and eosine) H&E) staining method.

Results: Ecstasy induced dose related increased in BUN and creatinine concentration when compared to those in control group. Dose- dependent histopathological damage was also noted in rats treated with ecstasy. Glutathione had no effect on BUN and creatinine when compared to control animals. Similarly, GSH had no effect on kidney cells. However, this agent protected rat kidney against ecstasy-induced nephrotoxicity.

Conclusion: The results of the present study suggested that GSH has the ability to protect kidney against ecstasy-induced toxicity.

Key words: ecstasy, glutathione, kidney, rat.

Received: July 14, 2012 **Revised: Sep 5, 2012** **Accepted: Oct 10, 2012**