

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

محمد شکرزاده^۱
نعمت اله آهنگر^۱
محمد عبدالمهی^۲
امیر شادبورستان^۱
محمود امیدی^۱
سکینه سادات حسینی پیام^۱

چکیده

سابقه و هدف: استفاده وسیع از آفت کش ها 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 می شوند.

مواد و روش ها: این مطالعه روی موش های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در محدوده ای وزنی ۲۵۰g-۲۰۰ انجام گرفت. نمونه ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه (۵ تایی) تقسیم می شوند و به مدت ۴ هفته مواد شیمیایی (سم دیازینون، ال-کارنیتین و سلنیوم) را به صورت داخل صفاقی (IP) دریافت می کنند. (گروه های ۱- نرمال سالین، ۲- روغن سویا (حلال دیازینون)، ۳- دیازینون ۲۰ mg/kg، ۴، ۵ و ۶- دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ mg/kg- ال-کارنیتین، گروه های ۷، ۸ و ۹- دوزهای ۱۵۰ mg/kg و ۱۰۰، ۵۰ ال-کارنیتین + دیازینون ۲۰ mg/kg، ۱۰، ۱۱ و ۱۲- دوزهای ۲ mg/kg و ۱، ۰/۵ سلنیت سدیم و ۱۳، ۱۴ و ۱۵- دوزهای ۲ mg/kg و ۱، ۰/۵ سلنیت سدیم + دیازینون ۲۰ mg/kg). ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق با بیهوش نمودن حیوانات به وسیله کتامین بافت کبد خارج و گلوکوتاتیون (GSH) احیاء با استفاده از روش المن اندازه گیری شد.

یافته ها: نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف ال-کارنیتین بر سطح گلوکوتاتیون احیاء نشان می دهد که دیازینون در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش سطح گلوکوتاتیون می شود و از طرفی ال-کارنیتین به صورت وابسته به دوز سطح GSH را افزایش می دهد. تجویز سلنیوم با دوز ۰/۵ mg/kg باعث افزایش معنی دار آنزیم فوق نسبت به گروهی- که دیازینون تنها دریافت کرده بودند، شد ($p > 0/05$).

استنتاج: سلنیوم و ال-کارنیتین باعث بهبود وضعیت آنتی اکسیداتی بدن در مقابل سم ارگانوفسفره دیازینون می شوند و از طریق افزایش گلوکوتاتیون احیا در سمیت زدایی از رادیکال های آزاد ناشی از دیازینون مؤثر هستند.

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

مقدمه

آفت کش ها به طور گسترده به منظور ارتقاء سطح تولیدات غذایی به کار می روند که این امر ناشی از توانایی آن ها در کنترل حشرات مضر و ناقلین بیماری است. استفاده وسیع از آن ها در کشاورزی و بهداشت باعث

مؤلف مسئول: امیر شادبورستان- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع 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

آلودگی محیط زیست و افزایش ریسک مسمومیت به شکل حاد و مزمن در افراد شده است. بر اساس تخمین WHO شیوع مسمومیت با آفت کش ها در طی دهه اخیر در کشورهای توسعه یافته دو برابر شده است. از میان تمامی آفت کش ها 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 ارگان های مختلف از جمله سیستم ایمنی، ادراری- تناسلی دیده شده است و به علاوه باعث تغییرات بیوشیمیایی و خونی نیز می شود (۳). به دنبال مسمومیت با سموم ارگانوفسفره، چهار مرحله بالینی مشاهده می شود، بحران کولینرژیک 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 حاد و مرحله آخر مزمن می باشد (۴). اگرچه شکل اصلی و غیر متابولیزه حشره کش های ارگانوفسفره مهارکننده های ضعیف استیل کولین استراز هستند ولی متابولیت های ناشی از متابولیسم آن ها به وسیله سیتوکروم p450 (اکسون ها) مهارکننده های قوی تر آنزیم مذکور تلقی می شوند (۵).

مواجهه هپاتوسیت ها با دیازینون باعث تسریع در مرگ سلولی و از دست دادن ATP می شود. در مطالعه انجام شده به وسیله Kalender نشان داده شد که مواجهه با دیازینون باعث افزایش سطح ALT، AST و ALP می شود (۶). در حالت طبیعی مقداری رادیکال آزاد در اثر فعالیت و متابولیسم سلول ها تولید می شود که به وسیله عوامل آنتی اکسیدان در بدن نظیر سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکاتیون (GSH) خنثی می شود. بین این دو فرآیند در بدن تعادل وجود دارد.

لذا هر عاملی که با تولید رادیکال آزاد یا کاهش آنتی اکسیدانت ها این تعادل را برهم بزند، در نهایت باعث استرس اکسیداتیو می شود و به دنبال آن، شرایط ایجاد تغییرات پاتولوژیک در بدن فراهم می آید. مطالعات مختلفی حاکی از این است که ترکیبات ارگانوفسفره باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی می شوند (۷). بنابراین استرس اکسیداتیو به عنوان مکانیسم دیگری در مسمومیت با ترکیبات ارگانوفسفره مطرح است (۲).

آنتی اکسیدانت ها می توانند بدن انسان را در مقابل رادیکال های آزاد و اثرات ROS حفاظت کنند و پیشرفت بسیاری از بیماری های مزمن و پراکسیداسیون لیپیدها را به تأخیر بیندازند (۸). سلنیوم عنصری کمیاب برای انسان ها، حیوانات و برخی از باکتری ها است و برای بسیاری از فرآیندهای سلولی ضروری است زیرا که جزئی از چندین سلنوپروتئین است که نقش های 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 گلوکاتیون پراکسیداز که سیستم های آنتی اکسیدانتی بدن برای حفظ هموستاز ردوکتس سلولی را تشکیل می دهند (۹). از این رو، سلنیوم در بدن علاوه بر نقش آنتی اکسیدان، در متابولیسم هورمون تیروئید، واکنش های ردوکتس، تولید مثل و اعمال ایمونولوژیک دخالت می کند.

ال-کارنیتین (trimethylamino-hydroxybutyrate) نقش های فیزیولوژیک بسیار مهمی از جمله در انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیر از غشای داخلی میتوکنندری برای بتا اکسیداسیون و تولید ATP در بافت های 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 می شود. ال-کارنیتین از استرس اکسیداتیو جلوگیری می کند و تنظیم کننده نیتریک اسید، تنفس سلولی و فعالیت

خون با سرنگ هپارینه (میزان هپارین مورد نیاز به ازای هر میلی لیتر خون بین ۱۰۰-۲۵ واحد می باشد) از قلب حیوان گرفته شد. برای اندازه گیری گلوکوتایون احیاء از روش المن استفاده شد (۱۲). بدین منظور ۰/۱ گرم از کبد موش رابه لوله هموژنایزر انتقال و ۱ میلی لیتر EDTA به آن افزوده شد و چند بار عمل هموژن کردن صورت گرفت تا مخلوط یک نواختی به دست آید. سپس محتویات آن را به لوله سانتریفیوژ منتقل کرده و ۰/۵ میلی لیتر دیگر به آن EDTA افزوده می شود. در مرحله بعد به لوله سانتریفیوژ ۱/۵ میلی لیتر TCA ۱۰ درصد اضافه شد. سپس لوله ها در دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ و سپس ۱ میلی لیتر از محلول رویی به لوله سانتریفیوژ دیگر منتقل گردید و به آن ۲/۵ میلی لیتر بافر تریس pH=۸/۹ (۰/۴ مولار) و ۰/۵ میلی لیتر DTNB اضافه شد سپس لوله به آرامی تکان داده شد تا رنگ زرد یک نواختی در لوله حاصل گردد. در نهایت جذب محلول حاصل در ۴۱۲ nm قرائت شد. با مقایسه جذب حاصل با منحنی استاندارد غلظت گلوکوتایون محاسبه شده و براساس میکرو مول بر هر گرم وزن ($\mu\text{mol/g}$) کبد ارائه شد.

آنالیز آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 18 و با استفاده از آزمون آماری One-way ANOVA و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند و ($p < 0/05$) به عنوان سطح معنی داری تلقی گردید.

یافته ها

نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف ال-کارنیتین بر سطح گلوکوتایون احیاء در جدول شماره ۱ نشان می دهد که دیازینون در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش سطح گلوکوتایون می شود ($p > 0/05$). ال-کارنیتین تنها با دوز ۱۵۰ mg/kg توانست سطح گلوکوتایون را نسبت به گروه کنترل به صورت معنی داری

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

مواد و روش ها

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 موش های آزمایشگاهی نر نژاد ویستار در محدوده ای وزنی ۲۵۰-۲۰۰ gr انجام گرفت ($n=5$). نمونه ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه تقسیم می شوند و به مدت ۴ هفته مواد شیمیایی (سم دیازینون، ال کارنیتین و سلنیوم) را به صورت داخل صفاقی (IP) دریافت می کنند.

(گروه های ۱- نرمال سالین، ۲- روغن سویا (حلال دیازینون)، ۳- دیازینون ۲۰ mg/kg، گروه های ۴، ۵، ۶- دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰ ال-کارنیتین، ۷، ۸ و ۹- دوزهای ۱۵۰، ۱۰۰ و ۵۰ ال کارنیتین+دیازینون ۲۰ mg/kg، ۱۰، ۱۱ و ۱۲- دوزهای ۲ mg/kg و ۱، ۰/۵ سلنیت سدیم و ۱۳، ۱۴ و ۱۵- دوزهای ۲ mg/kg و ۱، ۰/۵ سلنیت سدیم+دیازینون ۲۰ mg/kg). ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق حیوانات به وسیله کتامین-زایلین (۱۰ میلی لیتر از کتامین با غلظت ۱۰۰ mg/kg و ۱/۵ میلی لیتر از زایلین با همان غلظت را با هم مخلوط و از ترکیب حاصله ۰/۱ میلی لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن حیوان به صورت داخل صفاقی تزریق کردیم. این ماده بیهوشی، نیم ساعت به حیوان بیهوشی عمومی می دهد) بیهوش و پس از بیهوشی جراحی گردیدند (۱۱) بلافاصله بعد از شکافتن شکم و سینه حیوان ۳ میلی لیتر

بحث

دیازینون از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد باعث القای استرس اکسیداتیو می‌شود. یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان داد که سطح GSH احیاء در گروه دیازینون نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است و دو ترکیب ال-کارنیتین و سلنیوم باعث افزایش GSH نسبت به گروه کنترل شده‌اند. هر چند این افزایش در گروه‌های دریافت کننده ال-کارنیتین بیش از گروه‌های دریافت کننده سلنیوم است و نیز در مورد کارنیتین افزایش سطح GSH به صورت وابسته به دوز بوده ولی در مورد سلنیوم این امر صدق نمی‌کند.

در مطالعه‌ای که شادینا و همکاران (۱۳۸۶) بر روی اثر حفاظتی NAC (ان استیل سیستین) و آلفا توکوفرول در مسمومیت با دیازینون انجام دادند، مشخص شد که در موش‌هایی که به مدت یک ماه دیازینون دریافت می‌کردند سطح MDA (مالون دی آلدئید) به عنوان یک شاخص استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد (۱۳). در مطالعه‌ای دیگری داوود شاه و همکاران (۱۳۸۹) نشان دادند که دیازینون به شکل dose-dependent باعث القای استرس اکسیداتیو در کلیه موش‌های صحرائی می‌گردد. در این مطالعه سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از جمله گلوکوتاتیون پراکسیداز، گلوکوتاتیون ردوکتاز، کاتالاز و نیز گلوکوتاتیون احیاء کاهش یافت (۱). Gokalp و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای که به بررسی اثرات دیازینون بر پانکراس موش‌های صحرائی و نقش تعدیل کننده ویتامین‌های E, C اختصاص داشت نشان دادند که دیازینون باعث افزایش فعالیت آلکانل فسفاتاز، گاماگلوتامیل ترانسفراز، آمیلاز و لیپاز می‌شود و از طرفی باعث افزایش سطح TBARS (Thiobarbitoric Acid Reactive Substance) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۱۴).

جعفری و همکاران (۱۳۸۹) با بررسی اثر دیازینون بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و پراکسیداسیون لیپیدهای مغز موش صحرائی نشان دادند که به دنبال تجویز

افزایش دهد ($p > 0.05$). سطح آنزیم مذکور در گروه‌هایی که دیازینون + ال-کارنیتین با دوزهای ۱۵۰ و ۱۰۰ mg/kg نسبت به گروهی که تنها دیازینون دریافت کرده بود افزایش معنی‌داری داشت ($p > 0.001$). نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف سلنیوم بر سطح گلوکوتاتیون احیاء در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. سلنیوم با دوزهای ۱ mg/kg و ۰/۵ باعث افزایش سطح GSH در گروه‌های دریافت کننده آن نسبت به گروه کنترل شد ولی این افزایش معنی‌دار نبود اما این افزایش نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($p > 0.001$) نکته دیگر این است که فقط دیازینون + سلنیوم با دوز ۰/۵ mg/kg باعث افزایش معنی‌دار آنزیم نسبت به گروه دیازینون شد ($p > 0.05$).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار GSH کبدی ($\mu\text{mol/g}$) حیوانات مواجهه یافته با DAZ (دیازینون) و غلظت‌های مختلف L-C (ال کارنیتین) ($p > 0.05$)

گروه ها	GSH کبدی ($\mu\text{mol/g}$)
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) ($p > 0.05$)

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار GSH کبدی ($\mu\text{mol/g}$) حیوانات مواجهه یافته با DAZ (دیازینون) و غلظت‌های مختلف Se (سلنیت سدیم) ($p > 0.05$)

گروه ها	GSH کبدی ($\mu\text{mol/g}$)
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

همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای اثر حفاظتی ال-کارنیتین بر استرس اکسیداتیو ناشی از اتانول را بررسی کردند. الکل باعث افزایش سطوح MDA، 4-hydroxynonenal (4-HNE) و کاهش سطح ویتامین E و گلوکاتایون می‌شود. تجویز ال-کارنیتین سطوح MDA و 4-HNE را کاهش و منجر به افزایش سطح گلوکاتایون احیاء می‌شود (۱۹). نتایج حاصل از این تحقیقات با نتایج ما همخوانی دارد و نشان دهنده‌ای این امر است که ال-کارنیتین توانایی افزایش سطح گلوکاتایون احیاء را دارد. سلنیوم جزئی از چندین آنزیم سلنوپروتئینی از جمله گلوکاتایون پراکسیداز که نقش مهمی در سیستم آنتی‌اکسیدانتی دارند. تیوردوکسین ردوکتاز نیز آنزیم سلنوپروتئینی دیگری است که باعث احیاء ترکیبات سلنیومی می‌شود و نیز در کنترل وضعیت redox داخل سلولی نقش دارد (۲۰، ۲۱). یدوتیرونین دیدیناز آنزیم دیگری است که حاوی سلنیوم بوده باعث تولید T3 از T4 می‌شود. سلنوپروتئین P نیز دارای سلنیوم در ساختار خود می‌باشد و باعث حفاظت از سلول‌های اندوتلیال در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود (۲۴-۲۲). اثر حفاظتی به حضور آن در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی مثل گلوکاتایون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتاز مربوط است که نقش مهمی در حفاظت از DNA و دیگر اجزای سلولی در مقابل آسیب اکسیداتیو دارند. برخی از مکانیسم‌هایی که حاکی از اثرات آنتی‌اکسیدانتی کارسینوژنیک سلنیوم است عبارت از: نقش سلنوآنزیم‌ها در احیاء آسیب DNA، تعدیل اکسیداتیو استرس، کاهش التهاب، سمیت زدایی، بهبود عملکرد سیستم ایمنی، افزایش پروتئین ساپرس کننده تومور p53، غیرفعال سازی پروتئین کیناز C، تغییر در متیلاسیون DNA، القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی و مهار رگ زایی می‌باشند (۲۵).

Chakroborty و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعه به بررسی اثرات تعدیل کننده سلنیوم بر سمیت سلولی ناشی از سیکلوفسفامید پرداخته و نشان دادند که دی

دیزاینون در دوزهای بالاتر از ۵۰ mg/kg فعالیت آنزیم‌های SOD، GST و LDH در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت. در حالی که میزان آنزیم کاتالاز تغییر معنی داری را نشان نداد. همچنین کاهش میزان گلوکاتایون مغز در دوزهای بالاتر از ۵۰ mg/kg مشاهده شد. میزان MDA فقط در دوز ۱۰۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری داشت (۱۵).

Gulcin (۲۰۰۶) نشان داد که ال-کارنیتین می‌تواند باعث از بین رفتن رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروژن پراکسید می‌شود. همچنین ال-کارنیتین می‌تواند از پراکسیداسیون لیپیدی ممانعت کند (۱۶).

El-habit و همکاران (۲۰۰۰) در مطالعه‌ای به اثر تعدیل گر ال-کارنیتین بر سمیت قلبی و سمیت ژنتیکی ناشی از دوکسوروبیسین پرداخته و نشان دادند که دوکسوروبیسین با دوز ۳ mg/kg باعث افزایش سطوح LDH، CPK، GOT و MDA می‌شود و از طرفی باعث کاهش گلوکاتایون و palmitoyl-CoA می‌شود. تجویز کارنیتین با دوز ۱۰۰ mg/kg به طور معنی داری این اثرات را بهبود می‌بخشد و منجر به افزایش سطح GSH می‌گردد (۱۷).

Arockia Rani و همکاران در یک بررسی نشان دادند که در پیری سطح گلوکاتایون، آسکوربیک اسید و ویتامین E کاهش می‌یابد. افزودن ال-کارنیتین به رژیم غذایی موش صحرایی باعث بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانتی در آن‌ها شد (۱۰). منصور (۱۳۸۵) در مطالعه‌ای که به اثر حفاظتی ال-کارنیتین بر استرس اکسیداتیو ناشی از اشعه در موش‌های صحرایی پرداخته نشان داده است استیل ال-کارنیتین در دوز ۲۵۰ mg/kg و در طی ۵ روز متوالی باعث افزایش سطح SOD، GST و گلوکاتایون احیاء در گروه‌هایی که اشعه (6 Gy) دریافت کرده بودند، شد (۱۸).

Gulcin در مطالعه‌ای اثرات آنتی‌اکسیدانتی ال-کارنیتین را نشان داده است (۱۶). Augustyniak و

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 پایان‌نامه آقای امیر شادبورستان، دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی 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.

فنیل متیل سلنوسیانات باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های گلوکوتایون-S-ترانسفراز، گلوکوتایون 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 گلوکوتایون-S-ترانسفراز (GST) و سطح گروه‌های سولفیدریل در موش‌های صحرایی می‌شود و سلنیوم و ویتامین E این وضعیت را بهبود می‌بخشد (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 آنتی‌اکسیدانت 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

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 malondialdehyde 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;

- 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 effects: 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 effect 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 cardiocytotoxicity 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 selenium with sulfur markedly 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.

-
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.