

Evaluating the Effects of Diazinon on Hepatic Glutathione Levels in Rats and Protective Roles of Selenium and L-Carnitine

Mohammad Shokrzadeh¹,
Nematollah Ahangar¹,
Mohammad Abdollahi²,
Amir Shadboorestan¹,
Mahmood Omid¹,
Sakineh Sadat Hosseini payam¹

¹ Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received April 21, 2011 ; Accepted July 17, 2012)

Abstract

Background and purpose: Widespread use of pesticides in public health and agriculture has caused environmental pollution and increased risk of acute human poisonings. Diazinon is one of the most prevalent organophosphate pesticide (OPCs) in the world. Several studies suggest that organophosphate compounds cause oxidative stress and lipid peroxidation.

Materials and methods: This study was performed on male Wistar rats weighing 200-250gr. The animals were randomly divided into 15 groups. Then, IP injection of diazinon, L-carnitine, and selenium was done for four weeks. Twenty four hours after last injection, the animals received ketamine anesthesia and liver tissue was removed and glutathione (GSH) levels were determined using Elman method.

Results: The findings showed that diazinon decreased glutathione level, while L-carnitine in a dose-dependent manner increased GSH levels. Selenium at a dose of 0.5 mg /kg resulted in a significant increase in GSH level compared with diazinon alone ($P > 0.05$).

Conclusion: Selenium and L-carnitine improve the body's antioxidant status against OPCs such as diazinon. Moreover, through increasing GSH levels they could have a role in detoxification of free radicals caused by diazinon.

Keywords: Organophosphates, Glutathione (GSH), L-carnitine, selenium

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

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

چکیده

سابقه و هدف: استفاده وسیع از آفت کش‌ها 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 مختلف 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 محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ gr انجام گرفت. نمونه‌ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه (۵ تایی) تقسیم و به مدت ۴ هفته مواد شیمیایی (سم دیازینون، ال-کارنیتین و سلنیوم) را به صورت داخل صفاقی (IP) دریافت کردند. (گروه‌های ۱- نرمال سالی؛ ۲- روغن سویا (حلال دیازینون)؛ ۳- دیازینون ۲۰ mg/kg؛ ۴، ۵ و ۶- دوزهای ۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ ال-کارنیتین؛ 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 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 گلوکوتایون (GSH) احیاء با استفاده از روش المن اندازه گیری شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف ال-کارنیتین بر سطح گلوکوتایون احیاء نشان می‌دهد که دیازینون در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش سطح گلوکوتایون می‌شود و از طرفی ال-کارنیتین به صورت وابسته به دوز سطح GSH را افزایش می‌دهد. 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 اکسیدانتهی بدن در مقابل سم ارگانوفسفره دیازینون می‌شوند و از طریق افزایش گلوکوتایون احیاء در سمیت زدایی از رادیکال‌های آزاد ناشی از دیازینون مؤثر هستند.

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

مقدمه

آفت کش‌ها 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

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۲۳-۹۰ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مؤلف مسئول: امیر شادبورستان - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: amir.shadboorestan@gmail.com

۱. مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه سم شناسی/فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۶/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۴/۷ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۴/۲۷

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، اداری - 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 کولی نرژیکی 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 (۲۰۰۵) 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 گلوکاتایون (GSH) خنثی می شود. بین این دو فرایند 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 مختلف 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). سلنیم عنصری کمیاب برای انسان ها، حیوانات و برخی از باکتری ها است و برای بسیاری از فرایندهای 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 گلوکاتایون پراکسیداز که سیستم های آنتی اکسیدانتی بدن برای حفظ هموستاز ردوکس سلولی را تشکیل می دهند (۹). از این رو، سلنیم در بدن علاوه بر نقش آنتی اکسیدان، در متابولیسم هورمون تیروئید، واکنش های ردوکس، 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 میتوکندری برای بتا اکسیداسیون و تولید ATP در بافت های محیطی دارد. ال-کارنیتین هم در منابع غذایی (۷۵ درصد) و هم 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

مورد نیاز به ازای هر میلی لیتر خون بین ۱۰۰-۲۵ واحد می باشد) از قلب حیوان گرفته شد. برای اندازه گیری گلوکاتایون 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 یکنواختی به دست آید. سپس محتویات آن را به لوله سانتریفیوژ منتقل کرده و ۰/۵ میلی لیتر دیگر به آن EDTA افزوده شد. 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 یکنواختی در لوله حاصل گردد. در نهایت جذب محلول حاصل در ۴۱۲ nm قرائت شد. با مقایسه جذب حاصل با منحنی استاندارد غلظت گلوکاتایون محاسبه شده، 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 ($p < 0/05$).

یافته ها

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

آنزیم 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 سلنیم بر سطح گلوکاتایون 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 ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ g 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 سلنیم) را به صورت داخل صفاقی (IP) دریافت می کنند.

(گروه های ۱- نرمال سالین؛ ۲- روغن سویا (حلال دیازینون)؛ ۳- دیازینون ۲۰، ۴، ۵ و ۶- دوزهای ۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ ال-کارنیتین؛ ۷، ۸ و ۹- دوزهای ۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ ال کارنیتین+ دیازینون ۲۰ mg/kg؛ ۱۰، ۱۱ و ۱۲- دوزهای ۲، ۱ و ۰/۵ سلنیت سدیم و ۱۳، ۱۴ و ۱۵- دوزهای ۲، ۱ و ۰/۵ سلنیت سدیم+ دیازینون ۲۰ mg/kg). ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق حیوانات به وسیله کتامین- زایلزین (۱۰ میلی لیتر از کتامین با غلظت ۱۰۰ و ۱/۵ میلی لیتر از زایلزین 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 شد. این ماده بیهوشی، نیم ساعت به حیوان بیهوشی عمومی می دهد و پس از آن جراحی گردیدند (۱۱) بلافاصله بعد از شکافتن شکم و سینه حیوان ۳ میلی لیتر خون با سرنگ هپارینه (میزان هپارین

۱۰۰ نسبت به گروهی که تنها دیازینون دریافت کرده بود افزایش معنی داری داشت ($p < 0/001$). نتایج حاصل از اثر دیازینون و دوزهای مختلف سلنیم بر سطح گلوتاتیون احیاء در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. سلنیم با دوزهای ۱ و ۵ mg/kg باعث افزایش سطح GSH در گروه‌های دریافت کننده آن نسبت به گروه کنترل شد ولی این افزایش معنی دار نبود اما این افزایش نسبت به گروه کنترل معنی دار بود ($p < 0/001$) نکته دیگر این است که فقط دیازینون + سلنیم با دوز ۵ mg/kg باعث افزایش معنی دار 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	$5/4 \pm 0/43$
SO	$5/5 \pm 0/82$
DAZ 20 mg/kg	$4/1 \pm 0/80$
L-C 50 mg/kg	$5/1 \pm 0/57$
L-C 100 mg/kg	$6/4 \pm 0/79$
L-C 150 mg/kg	$7/59 \pm 0/36$
DAZ 20 mg/kg+ L-C 50 mg/kg	$4/9 \pm 0/47$
DAZ 20 mg/kg+ L-C 100 mg/kg	$5/9 \pm 0/50$
DAZ 20 mg/kg+ L-C 100 mg/kg	$6/7 \pm 0/38$

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	$5/40 \pm 0/43$
SO	$5/5 \pm 0/82$
DAZ 20 mg/kg	$4/1 \pm 0/80$
Se 0.5 mg/kg	$6/2 \pm 0/80$
Se1 mg/kg	$5/9 \pm 0/43$
Se2 mg/kg	$4/2 \pm 0/57$
DAZ 20 mg/kg + Se 0.5, 1, 2 mg/kg	$5/6 \pm 1/41$
DAZ 20 mg/kg + Se 0.5, 1, 2 mg/kg	$4/9 \pm 0/55$
DAZ 20 mg/kg + Se 0.5, 1, 2 mg/kg	$3/8 \pm 0/76$

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 سلنیم باعث افزایش GSH نسبت به گروه کنترل شده‌اند. هر چند این افزایش در گروه‌های دریافت کننده ال - کارنیتین بیش از گروه‌های دریافت کننده سلنیم است و نیز در مورد کارنیتین افزایش سطح GSH به صورت وابسته به دوز بوده ولی در مورد سلنیم 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 گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز، کاتالاز و نیز گلوتاتیون احیاء کاهش یافت (۱). Gokalp و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه‌ای که به بررسی اثرات دیازینون بر پانکراس موش‌های صحرائی و نقش تعدیل کننده ویتامین‌های C, E اختصاص داشت نشان دادند که دیازینون باعث افزایش فعالیت آلکالن فسفاتاز، گاماگلوتامیل ترانسفراز، آمیلاز و لیپاز می‌شود و از طرفی باعث افزایش سطح (Thiobarbitoric Acid Reactive Substance) TBARS 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 دیازینون در دوزهای بالاتر از ۵۰ mg/kg فعالیت آنزیم‌های SOD، GST و LDH در مقایسه با گروه

کردند. الکل باعث افزایش سطوح MDA، 4-hydroxynonenal (4-HNE) و کاهش سطح ویتامین E و گلوتاتیون می‌شود. تجویز ال-کارنیتین سطوح MDA و 4-HNE را کاهش و منجر به افزایش سطح گلوتاتیون 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 گلوتاتیون احیاء را دارد. سلنیم جزئی از چندین آنزیم سلنوپروتئینی از جمله گلوتاتیون پراکسیداز است که نقش مهمی در سیستم آنتی‌اکسیدانتی دارند. تیوردوکسین ردوکتاز نیز آنزیم سلنوپروتئینی دیگری است که باعث احیاء ترکیبات سلنیمی می‌شود و نیز در کنترل وضعیت redox داخل سلولی نقش دارد (۲۰، ۲۱). یدوتیرونین دیدیناز آنزیم دیگری است که حاوی سلنیم بوده باعث تولید T3 از T4 می‌شود. سلنوپروتئین P نیز دارای سلنیم 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 گلوتاتیون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتاز مربوط است که نقش مهمی در حفاظت از DNA و دیگر اجزای سلولی در مقابل آسیب‌های اکسیداتیو دارند. برخی از مکانیسم‌هایی که حاکی از اثرات آنتی‌کارسینوزیک سلنیم است عبارتند از: نقش سلنوآنزیم‌ها در احیاء آسیب DNA، تعدیل اکسیداتیو استرس، کاهش التهاب، سمیت‌زدایی، بهبود عملکرد سیستم ایمنی، افزایش پروتئین ساپرس‌کننده تومور p53، غیرفعال‌سازی پروتئین کیناز C، تغییر در میتلاسیون DNA، القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی و مهار رگ‌زایی می‌باشند (۲۵).

Chakroborty و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعه به بررسی اثرات تعدیل‌کننده سلنیم بر سمیت سلولی ناشی از سیکلوفسفامید پرداخته، نشان دادند که دی-فنیل‌متیل‌سلنوسیانات باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون-S-ترانسفراز، گلوتاتیون پراکسیداز

کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. در حالی که میزان آنزیم کاتالاز تغییر معنی‌داری را نشان نداد. همچنین کاهش میزان گلوتاتیون مغز در دوزهای بالاتر از ۵۰ mg/kg مشاهده شد. میزان MDA فقط در دوز ۱۰۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (۱۵).

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

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

Arokia Rani و همکاران (۲۰۰۱) در یک بررسی نشان دادند که در پیری سطح گلوتاتیون، 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 استیل‌ال-کارنیتین در دوز ۲۵۰ mg/kg و در طی ۵ روز متوالی باعث افزایش سطح SOD، GST و گلوتاتیون 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 همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای اثر حفاظتی ال-کارنیتین بر استرس اکسیداتیو ناشی از اتانول را بررسی

و کاتالاز و کاهش سطح MDA می‌شود (۲۶).

El-demerdash و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه‌ای به بررسی اثر محافظتی ویتامین E و سلنیم بر سمیت ناشی از آلومینیم پرداخته، نشان دادند که $AlCl_3$ به طور معنی‌داری باعث القای رادیکال‌های آزاد (TBARS) و کاهش فعالیت آنزیم گلوکوتاتیون-S-ترانسفراز (GST) و سطح گروه‌های سولفیدریل در موش‌های صحرایی می‌شود و سلنیم و ویتامین E این وضعیت را بهبود می‌بخشند (۲۷). غفاری و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که مکمل یاری توأم ویتامین E و سلنیم در موش‌های صحرایی دیابتیک شده با استریتوزوسین 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 سلنیم صادق نیست زیرا با افزایش دوز سلنیم از نقش آنتی‌اکسیدانتی آن کاسته می‌شود به

نحوی که خود باعث کاهش سطح آنزیم می‌شود. در مطالعه حاضر مؤثرترین دوز سلنیم که همراه با دیازینون داده شد دوز 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 سلنیم 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 Chem Toxicol* 2010; 48(12): 3345-5333.
2. Hariri AT, Moallem SA, Mahmoudi M, Memar B, Hosseinzadeh H. Sub acute effect of diazinon on biochemical indices and specific biomarkers in rats: Protective effects of crocin and safranal. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(10): 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 malondialdehyde level and myocardial cell in rat heart tissue and protective role of vitamin E. *Pesticide Biochem Physiol* 2006; 86(2): 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(3): 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 Med J* 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. *CVD J* 2005; 4(5): 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(5): 337-351.
 10. Arokia Rani P, Panneerselvam C. carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp Ger* 2001; 36(10): 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. *Tox Mech and Meth* 2007; 17(2): 109-115.
 14. Gokalp O, Buyukvanlı B, Cicek E, Ozer MK, Koyu A, Altuntas I, et al. The effects of diazinon on pancreatic damage and ameliorating role of vitamin E and vitamin C. *Pesticide Biochem and Phys* 2005; 81(2): 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. *J Iran Univ Med Sci* 2010; 17(70): 15-22 (Persian).
 16. Gulcin I. Antioxidant and antiradical activities of l-carnitine. *Life Sciences* 2006; 78(8): 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. *J egypt Nat Cancer Inst* 2000; 12(4): 267-274.
 18. Mansour H. Protective role of carnitine ester against radiation-induced oxidative stress in rats. *Pharmacol Res* 2006; 54(3): 165-171.
 19. Augustyniak A, Skrzydlewska E. L-Carnitine in the lipid and protein protection against ethanol-induced oxidative stress. *Alcohol* 2009; 43(3): 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(6): 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(12): 1765-1772.
 22. Rayman M. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225): 233-241.
 23. Ganther H. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 1999; 20(9): 1657-1666.
 24. Allan C, Lacourciere G, Stadtman T. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999; 19(1): 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. *J Cancer Mol* 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. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 18(1): 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. *Pharm Sci* 2009; 15(3): 269-278.