Research on Medicine

Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Vol.42; No.2; 2018

Effects of Magnesium Sulfate on Pentylenetetrazole-Induced Seizures in Male Wistar Rats

Naghmeh Moghimi[1], Akram Eidi[1*], Pejman Mortazavi[2], Ali Haeri Rohani[1]

1. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Pathology, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

(Received: 2017/11/10 Accept: 2018/01/21)

Abstract

Background: *Magnesium (Mg2+) is the second most abundant cation (after potassium) in the cell and plays an important role in various biological functions, including cell cycle, channel regulation, ATPase activity, metabolic regulation, etc. Magnesium deficiency increased incidence of cardiovascular diseases, including hypertension, stroke, and atherosclerosis as well as gastrointestinal disorders, such as loss of appetite, nausea, and vomiting. Considering the antioxidant activity of magnesium and the role of oxidative stress in the pathophysiology of epileptic seizures, the present study was conducted to investigate the effect of magnesium sulfate on pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in adult male Wistar rats.*

Methods: *In the present experimental study, the rats were randomly divided into eight groups: normal control, magnesium sulfate (0.05, 0.1, and 0.2 g/kg intragastrically, daily) alone, seizuric control rats (PTZ, 35 mg/kg, i.p.), magnesium sulfate (0.05, 0.1, and 0.2 g/kg intragastrically, daily) together with PTZ, and treatment was performed accordingly. Administration of magnesium sulfate (0.05, 0.1 and 0.2 g/kg) was launched 1.5 h before the first dose of PTZ and continued up to 28 days. The rats were sacrificed on day 29 and parameters of oxidative stress, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), and malondialdehyde (MDA) activity were measured in liver homogenate. Data were evaluated running one-way analysis of variance.*

Results: *Administration of magnesium sulfate (0.1 and 0.2 g/kg) significantly increased the levels of antioxidant enzymes, including SOD, CAT, GPX, while it decreased MDA levels ($p<0.05$).*

Conclusion: *It seems that presumably magnesium sulfate is effective in providing protection against oxidative stress induced by PTZ.*

Keywords: *Magnesium sulfate; Pentylenetetrazole; Seizure; Rat*

* *Corresponding authors: Akram Eidi*
E-mail: eidi@srbiau.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۲، ۱۳۹۷، صفحات ۹۳ تا ۹۹

بررسی تاثیر سولفات منیزیم بر تشنج القا شده با پنتیلن تترازول در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

نغمه مقیمی [۱]، اکرم عیدی *[۱]، پژمان مرتضوی [۲]، سید علی حائری روحانی [۱]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران
۲- گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۸/۱۹ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۱۱/۱

چکیده:

سابقه و هدف: منیزیم (Mg^{2+})، دومین عنصر فراوان (بعد از پتاسیم) در سلول است و نقش مهمی در عملکردهای زیستی مختلف، شامل چرخه سلولی، تنظیم فعالیت کانال‌ها، فعالیت *ATPase*، تنظیم متابولیک و ... ایفا می کند. کمبود منیزیم به افزایش وقوع بیماری قلبی- عروقی، شامل افزایش فشار خون، سکته مغزی و آترواسکلروز، و اختلال‌های دستگاه گوارش، مانند از دست دادن اشتها، حالت تهوع و استفراغ منجر می‌شود. با در نظر گرفتن فعالیت آنتی اکسیدانی منیزیم و نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی تشنج، در مطالعه حاضر اثر سولفات منیزیم بر تشنج القا شده با پنتیلن تترازول (*PTZ*) در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار بررسی شد.

مواد و روش بررسی: تحقیق از نوع تجربی است. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۸ گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، تجربی سالم (دریافت کننده روزانه ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن سولفات منیزیم به صورت گاواژ)، کنترل تشنج یافته (تزریق درون صفاقی ۳۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن پنتیلن ترازول)، تجربی تشنج یافته (دریافت کننده روزانه ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن سولفات منیزیم به صورت گاواژ همراه با پنتیلن ترازول) . تیمار سولفات منیزیم (۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن) ۱/۵ ساعت پیش از دریافت اولین دوز پنتیلن ترازول آغاز شد و تا ۲۸ روز ادامه یافت. موش‌های صحرایی در روز ۲۹ کشته شدند و پارامترهای استرس اکسیداتیو، فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (*SOD*)، کاتالاز (*CAT*)، گلوتاتیون پر اکسیداز (*GPX*) و مالون دی‌آلدئید (*MDA*) در هموژن بافت کبدی اندازه گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک عاملی ارزیابی شدند.

یافته‌ها: تیمار با سولفات منیزیم (۰/۱ و ۰/۲گرم بر کیلوگرم وزن بدن) میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، شامل سوپر اکسید دیسموتاز ، کاتالاز و گلوتاتیون پر اکسیداز را افزایش داده، در حالی که میزان مالون دی‌آلدئید را کاهش داده است($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد سولفات منیزیم به احتمال به اصلاح پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش میزان رادیکال‌های آزاد منجر شده و در نهایت در ایجاد محافظت در برابر استرس اکسیداتیو القا شده با پنتیلن ترازول مؤثر است.

واژگان کلیدی: سولفات منیزیم، پنتیلن ترازول، تشنج، موش صحرایی

مقدمه :

کبد بزرگ‌ترین اندام داخلی بدن و دارای گردش خون دوگانه است. کبد متابولیت‌های مضر مانند استامینوفن، الکل و دیگر داروها را به موادی با زیان کمتر می‌شکند. سلول‌های کبدی یا هپاتوسیت‌ها، اکثر پروتئین‌های موجود در خون شامل آلبومین و پروتئین‌های انعقادی را می‌سازند. همچنین صفرا را که برای هضم و جذب چربی‌ها و ویتامین‌ها ضروری است سنتز و دفع می‌کنند و نقش گسترده‌ای در شکستن و سنتز کلسترول دارند. کبد محل ذخیره‌سازی قندها، چربی‌ها و ویتامین‌هاست(۱). کبد در بدن به عنوان ارگان دفع مسمومیت، محافظت بدن از رژیم غذایی، داروها و سموم محیطی و متابولیک عمل می‌کند. بنابراین در این مطالعه از بافت کبد به علت حساس بودن به استرس اکسیداتیو استفاده شده است(۲).

فعالیت الکتریکی، همواره در مغز در جریان است. تشنج زمانی رخ می‌دهد که

نویسنده مسئول: اکرم عیدی
پست الکترونیک: *eidi@srbiau.ac.ir*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

انفجار ناگهانی و شدید فعالیت الکتریکی در مغز وجود داشته باشد. پنتیلن تترازول (Pentylenetetrazole, PTZ) دارویی است که سابقا به عنوان محرک گردش خون و تنفس استفاده می‌شد. دوزهای بالای آن ایجاد تشنج می‌کند (۳). PTZ و تترازول‌های تشنج‌زای مربوطه، آثار دارویی خود را توسط اتصال مستقیم به جایگاه شناسایی پیکروتوکسین بر کمپلکس رسپتور یونوفور بنزودیازپین، گابا و کلراید اعمال می‌کنند(۴).

تولید بیش از اندازه رادیکال‌های آزاد در بدن انسان در پاتوژنز بیماری‌های مختلف شامل آترواسکلروزیس، دیابت شیرین، سکته مغزی، بیماری‌های التهابی، سرطان و صرع دخیل است(۵). PTZ ممکن است انواعی از پردازش‌های بیوشیمیایی شامل فعال کردن فسفولیپازها، پروتئازها و نوکلئازهای غشاء را تحریک کند. تغییرهای مشخص شده در متابولیسم فسفولیپید غشاء به آزاد شدن لیپید پراکسیدازها و رادیکال‌های آزاد منجر می‌شود(۶). تشنج صرعی حاد القا شده با PTZ به افزایش استرس اکسیداتیو، شاخص پراکسیداسیون لیپید در اریتروسیت‌ها و بافت‌های کلیه و کبد منجر می‌شود . درمان با داروهای ضد صرع می‌تواند سطوح گلوتاتیون داخل سلولی را تغییردهد، دوزهای زیاد و ترکیب‌های هر یک از این داروهای ضدصرع برای خالی کردن ذخیره‌های گلوتاتیون کبدی است و هپاتوسیت‌ها را نسبت به استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیرتر می‌کنند(۷). استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل در هومئوستازی اکسیدان و آنتی‌اکسیدان به نفع تولید ROS ایجاد می‌شود. ROS ها در پردازش‌هایی مانند excitotoxicity و آپوپتوز که به آسیب القا شده با تشنج کمک می‌کنند، دخالت دارند(۸).

منیزیم (Mg^{2+})، دومین عنصر فراوان (بعد از پتاسیم) در سلول است و نقش مهمی در عملکردهای زیستی مختلف، شامل چرخه سلولی، تنظیم فعالیت کانال‌ها، فعالیت ATPase، تنظیم متابولیک و... ایفا می‌کند. کمبود منیزیم به افزایش وقوع بیماری قلبی –عروقی، شامل افزایش فشار خون، سکته مغزی و آترواسکلروز، و اختلال‌های دستگاه گوارش، مانند از دست دادن اشتها، حالت تهوع و استفراغ منجر می‌شود. این ریز مغذی در مواد غذایی مانند سبزیجات برگ تیره، لبنیات، آجیل، سویا، آرد گندم و ... یافت می‌شود(۹).

هدف از انجام تحقیق حاضر که در بهار سال ۱۳۹۶ در مجتمع آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات انجام شد، بررسی اثر سولفات منیزیم بر تغییر میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت کبدی ناشی از تشنج در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار است.

روش بررسی:

در تحقیق حاضر که به روش تجربی انجام شد، تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) با وزن حدود ۲۰۰تا۲۵۰ گرم از انستیتوپاستور خریداری، به اتاق پرورش حیوانات مجتمع آزمایشگاهی رازی واحد علوم و تحقیقات منتقل شد و در قفس‌های فایبرگلاس به ابعاد ۳۵×۳۰×۱۵ سانتی‌متر تقسیم‌بندی و در شرایط استاندارد با درجه حرارت ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۶۰–۴۰ درصد نگهداری شدند. آب لوله‌کشی تهران توسط شیشه‌های آبخوری و غذای مخصوص موش که از شرکت خوراک دام پارس تهران تهیه شده بود به میزان کافی در اختیار تمامی گروه ها قرار گرفت. تحقیق با رعایت اصول اخلاقی در ارتباط با پرورش حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در تمام مراحل انجام کار، اصول اخلاقی مصوب NIH رعایت شده است(۱۰). موش‌ها به صورت تصادفی به ۸ گروه ۶ تایی تقسیم شدند.

۱–گروه کنترل سالم: حیوانات این گروه سالم و بدون تیمار هستند.

۲–گروه کنترل تشنج یافته: حیوانات این گروه PTZ (خریداری شده از شرکت سیگما) را با غلظت ۳۵mg/kg را به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر ، به صورت تزریق درون صفاقی (interaperitonal, i.p.) دریافت کردند.

۳–۵–گروه‌های تجربی سالم: حیوانات این گروه‌ها با سولفات منیزیم ($MgSO_4$) به ترتیب با دوزهای ۰/۲، ۰/۱ و ۰/۰۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاواژ تحت تیمارقرار گرفتند.

۶–۸–گروه‌های تجربی تشنج یافته: حیوانات این گروه‌ها PTZ با غلظت mg/kg ۳۵ را به میزان ۰/۵ میلی‌لیتر به صورت تزریق درون صفاقی (i.p.) یک روز در میان دریافت کردند و روزانه توسط سولفات منیزیم به ترتیب با دوزهای ۰/۲، ۰/۱ و ۰/۰۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به صورت گاواژ تحت تیمار قرار گرفتند. تزریق در این گروه‌ها ۹۰ دقیقه پس از گاواژ ۰/۵ میلی‌لیتر محلول سولفات منیزیم انجام شد.

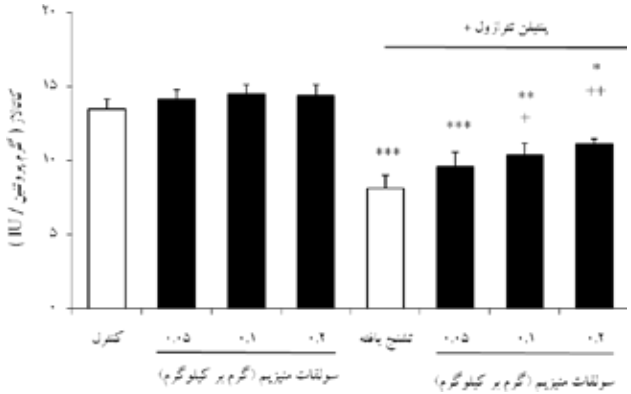
پس از پایان دوره ۲۸ روزه آزمایش، حیوانات تمامی گروه‌ها پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با اتر بیهوش شده و پس از شکافتن بدن، کبد آن‌ها خارج و با استفاده از روش هموژنیزاسیون در بافر فسفات ۵۰ mM (۷٫۴ pH) (۵۰ mg/ml) هموژنیزه شده و در ۳۲۰۰ g برای مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد، سوپرناتانت جدا شده و تا زمان اندازه‌گیری آنزیمی و پراکسیداسیون بافتی با دمای ۸۰- °C در فریزر نگهداری شد. آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide dismutase, SOD)، کاتالاز (Catalase, CAT)، مالون دی‌آلدئید (Malondialdehyde, MDA) و گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase) با استفاده از کیت خریداری شده از Randox (Crumlin, UK) به روش الایزا به صورت اسپکتروفتومتریک بررسی شد(۱۴–۱۱).

اندازه‌گیری‌ها براساس سه بار تکرار بوده است. تمامی داده‌ها به صورت Mean ± S.E.M ارائه شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یک عاملی (one-way ANOVA) ارزیابی شدند. ملاک استنتاج آماری P<۰,۰۵ است.

یافته‌ها:

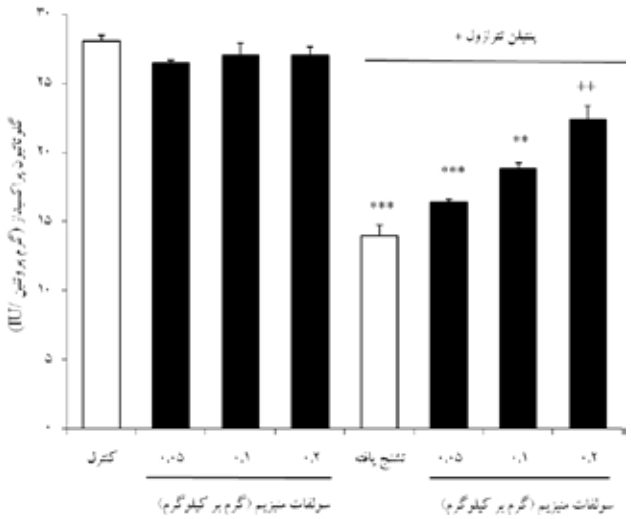
تحقیق روی ۴۸ نمونه و در ۸ گروه ۶ نمونه‌ای انجام شد. میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز به صورت معناداری در موش‌های کنترل تشنج یافته در مقایسه با موش‌های کنترل سالم کاهش یافته است. سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن افزایش معناداری در میزان فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپر اکسید دیسموتاز در موش‌های تشنج یافته تیمار شده با سولفات منیزیم در مقایسه با گروه کنترل تشنج یافته ایجاد می‌کند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز در حیوانات سالم تیمار شده با سولفات منیزیم در مقایسه با کنترل سالم تاثیر معناداری نشان نداده است(نمودارهای ۳–۱).

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد میزان آنزیم مالون دی‌آلدئید به صورت معناداری در موش‌های کنترل تشنج یافته در مقایسه با موش‌های کنترل سالم افزایش معناداری یافته است. سولفات منیزیم در دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن کاهش معناداری در میزان مالون دی‌آلدئید در موش های تشنج یافته تیمار شده با سولفات منیزیم در مقایسه با گروه کنترل تشنج یافته ایجاد می‌کند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد سولفات منیزیم در دوزهای ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر میزان مالون دی‌آلدئید در حیوانات سالم تیمار شده با سولفات منیزیم در مقایسه با کنترل سالم تاثیر معناداری نشان نداده است(نمودار ۴).

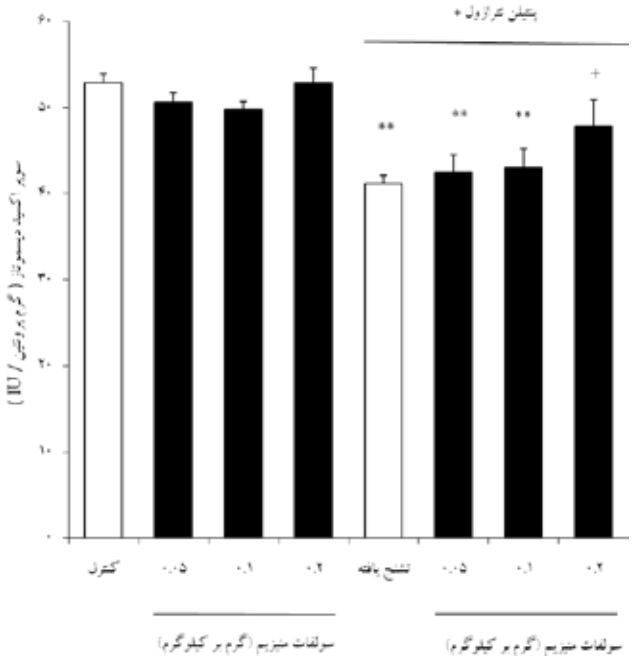


نمودار۱: میزان فعالیت کاتالاز بر حسب گروه‌های مطالعه شده. *P<۰,۰۵ , **P<۰,۰۱ , ***P<۰,۰۰۱ اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می دهد. +P<۰,۰۵, ++P<۰,۰۱ اختلاف از گروه کنترل تشنج یافته را نشان می‌دهد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]



نمودار۲: میزان فعالیت گلوتاتیون پر اکسیداز بر حسب گروه‌های مطالعه شده. P<۰,۰۰۱ *** P<۰,۰۱** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می دهد. P<۰,۰۱++ اختلاف از گروه کنترل تشنج یافته را نشان می‌دهد.

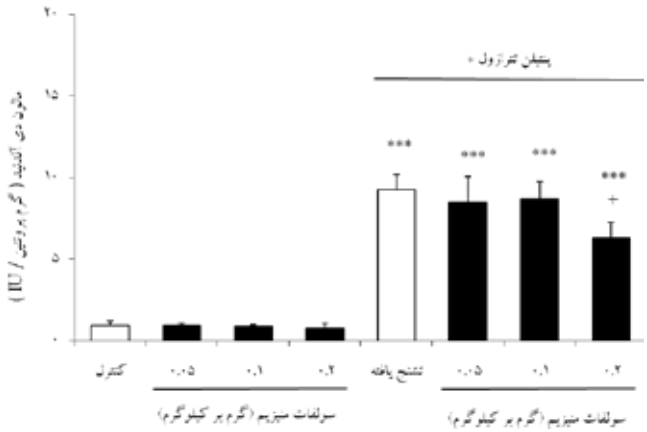


نمودار۳: میزان فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز بر حسب گروه‌های مطالعه شده.
P<۰,۰۱ ** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. P<۰,۰۵ + اختلاف از گروه کنترل تشنج‌یافته را نشان می‌دهد.

بحث:

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد میزان فعالیت آنزیم‌های CAT، GPX و SOD در گروه‌های کنترل تشنج‌یافته نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معناداری کاهش یافته است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد میزان MDA در گروه کنترل تشنج یافته نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معناداری یافته است.

منیزیم یکی از املاح مورد نیاز هر سلول است و از نظر فراوانی درون سلولی بعد از پتاسیم در جایگاه دوم قرار می‌گیرد(۹). مصرف منیزیم یکی از راه‌های بهبود و کاهش کرامپ (انقباض‌های و گرفتگی غیرارادی و دردناک عضلات)، تغییر روند پوکی استخوان، جلوگیری از بیماری‌های قلبی–عروقی، تنظیم فشار خون، درمان



نمودار ۴: میزان مالون دی‌آلدئید بر حسب گروه‌های مطالعه شده.
P<۰,۰۰۱ *** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد.
P<۰,۰۵ + اختلاف از گروه کنترل تشنج یافته را نشان می‌دهد.

دیابت، درمان میگرن، بی خوابی و افسردگی است(۱۵).

در توافق با نتایج حاضر Dilliouglugil و همکارانش در سال ۲۰۱۰ گزارش کردند که PTZ به علت فعال‌سازی رسپتورهای متابوتروپیک گلوتامات تیپ ۵ به گسترش آسیب سلول کبدی القا شده با هیپوکسی کمک می کند و به افزایش آسیب به لیپید و پروتئین و کاهش فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT در کبد و سرم رت منجر می‌شود(۱۶). PTZ با ایجاد عدم تعادل بین سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی به طور جزئی مسئول کمبود گاباست و کمبود انتقال عصبی گاباارژیک ممکن است به واسطه تعامل با سیستم های نورآدرنرژیک و/یا سروتونرژیک به اختلالات صرع و رفتاری کمک کند. PTZ آغازکننده پردازش‌های‌متنوع مانند فسفریلاسیون غشاء، پروتئولیز و به تبع آن آزادسازی پراکسید لیپید و رادیکال‌های آزاد است و در نتیجه میزان MDA و NO را افزایش و میزان GSH و SOD را در مغز موش‌ها کاهش داده است(۱۷). PTZ به دلیل بازداری نوروترنسمیتر مهاری گابا از طریق تعاملات ویژه با منافذ یونی کلریدی دریچه‌دار گابا و/یا فعال شدن رسپتورهای NMDA از فاکتورهای دخیل در آغاز و تعمیم تشنج به نظر می‌رسد و از آنجا که فعالیت صرعی موجب تولید بیش از اندازه رادیکال‌های آزاد به عنوان فاکتورهای دخیل در مکانیسم از بین برنده نورون و مرگ سلولی است، به افزایش قابل توجه MDA و NO و در مقابل کاهش معنادار GSH در هیپوکمپ رت‌ها منجر می‌شود(۱۸). PTZ از طریق فعال کردن بیش از اندازه رسپتور تحریکی گلوتامات و القای آسیب نورونی به واسطه آن، سنتز NO توسط فعال شدن NOS در رسپتور NMDA به ایجاد استرس اکسیداتیو منجر می‌شود، نقش حیاتی در تولید تشنج کیندلینگ ایفا می‌کند و باعث افزایش معنادار MDA و کاهش SOD در کبد و کلیه می‌شود(۱۶). PTZ توسط تعدادی مکانیسم‌های بیولوژیکی شامل فعال شدن رسپتور NMDA، تغییرهای معکوس در الگوهای انتقال سیناپسی، افزایش اثر گلوتامات و کاهش آثار مهاری بر فعالیت غشاء باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد و القای تشنج شده و به افزایش فعالیت SOD و CAT در کورتکس مغز، مخچه، هیپوکمپ و کبد رت منجر می‌شود(۱۹).

Zhu و همکارانش در سال ۲۰۱۵ گزارش کردند که PTZ با تغییر بیان زیرواحد NR2B رسپتور NMDA در بافت‌های مصروع و تنظیم افزایشی mRNAی NR2B در سلول‌های هرمی غیر اسکلروتیک هیپوکمپ به افزایش میزان NR2B در غشاهای پس سیناپسی نورون‌های کانون صرعی منجر می‌شود که به نوبه خود به رسپتور NMDA کمک می‌کند با ایجاد اکسیداسیون و آسیب نورون در مدل صرع کیندلینگ باعث کاهش معنادار در فعالیت آنزیم‌های SOD و GSH-PX و افزایش معناداری در MDA در CA1 و DG هیپوکمپ شود(۲۰). PTZ با افزایش فعالیت ترنسمیتر گلوتاماترژیک تولید رادیکال آزاد کرده که این رادیکال‌ها با حمله به سایت‌های غیر اشباع غشاهای بیولوژیکی باعث افزایش پراکسیداسیون لیپید و نقص عملکرد سلول می‌شوند که به افزایش MDA و کاهش گلوتاتیون در بافت مغز موش منجر می‌شود. عدم تغییر در فعالیت SOD می‌تواند به این دلیل باشد

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

که گلوتاتیون ممکن است نقش حیاتی در مبارزه با استرس اکسیداتیو ایفا کند. تغییر غیر قابل توجه در فعالیت کاتالاز ممکن است به این علت باشد که فعالیت CAT در مغز جوندگان بسیار پایین است و CAT آنزیم کلیدی دخیل در سیستم آنتی‌اکسیدانی مغز نیست(۲۱). PTZ با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد باعث کاهش مکانیسم دفاعی بدن می‌شود و این امر به نقص عملکرد سلولی توسط حمله به سایت‌های غیر اشباع غشاهای بیولوژیکی منجر شده و پراکسیداسیون لیپید را به راه می‌اندازد که با کاهش میزان گلوتاتیون و افزایش میزان MDA در بافت مغز همراه است(۲۲). Hassanzadeh در سال ۲۰۱۶ گزارش کرد که PTZ با کاهش بیان رسپتور $GABA_{B1}$ و در نتیجه کاهش انتقال عصبی گاباارژیک و تنظیم افزایشی فعالیت کولین‌استراز باعث آپوپتوز القا شده با نیتریک اکساید شده و با راه‌اندازی فعالیت MAO-A میزان سروتونین و نوراپی نفرین را در قشر پیشانی و هیپوکمپ کاهش می‌دهد و کیندلینگ ایجاد می‌کند که با افزایش MDA و کاهش معنادار GSH در مغز همراه است(۲۳). Júnior و همکارانش در سال ۲۰۱۱ گزارش کردند که PTZ به دلیل حضور همزمان میزان بالای اسید چرب غیر اشباع و آهن، ایجاد تشنج می‌کند و به تولید ROS منجر می‌شود، در مکانیسم دفاعی پایین پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع را موجب می‌شود و در نهایت افزایش میزان MDA و کاهش میزان SOD و CAT را در جسم مخطط بافت مغز رت نشان می‌دهد(۲۴).

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد میزان فعالیت آنزیم‌های GPX، CAT و SOD در گروه‌های تشنج‌یافته تیمار شده با سولفات منیزیم با دوزهای ۰/۱ و ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه تشنج یافته به صورت معنی‌داری افزایش یافته است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد میزان MDA در گروه تشنج یافته تیمار شده با سولفات منیزیم با دوز ۰/۲ گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه تشنج‌یافته کاهش معناداری یافته است.

در توافق با نتایج حاضر Djukic Cosic و همکارانش در سال ۲۰۰۷ گزارش کردند که پیشگیری با Mg^{2+} از میزان GSH کبد وکلیه در مقابل تغییرهای القا شده با کادمیوم محافظت می‌کند(۲۵). در این راستا Matovic و همکارانش در سال ۲۰۱۲ بیان کردند که تیمار خوراکی Mg^{2+} از آثار القا شده با کادمیوم بر میزان O^{2-} و MDA و همچنین فعالیت SOD در کبد رت محافظت می‌کند(۲۶). کمبود Mg^{2+} ، تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) و آسیب اکسیداتیو هپاتوسیت‌ها(۲۷) و سلول‌های اندوتلیال (۲۸) جنینی جوجه را افزایش می‌دهد.

Rodríguez-Hernández و همکارانش در سال ۲۰۰۵ گزارش کردند Mg^{2+}، نفوذپذیری غشای داخلی میتوکندری را افزایش و میزان اکسیداسیون و فسفریلاسیون را کاهش می‌دهد (۲۹)، بنابراین کاهش آن می‌تواند در پراکسیداسیون لیپیدی، استاتوهپاتیت (steatohepatit) و فیبروزیس دخیل باشد(۳۱و۳۰). کمبود Mg^{2+} به عنوان القاکننده استرس اکسیداتیو، افزایش حساسیت به پراکسیداسیون در اندام‌های متنوع مانند قلب، کبد و ماهیچه اسکلتی (۳۴-۳۲) و همچنین کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (۳۶و۳۵) شناخته شده است. در مقابل، مکمل Mg^{2+} میزان MDA که محصول تجزیه پراکسیدازهای اسید چرب غیراشباع است را کاهش (۳۷) و به افزایش فعالیت‌های SOD و GST در رت‌های دیابتی منجر می‌شود(۳۸).

Zhang و همکارانش در سال ۲۰۰۳ گزارش کردند که Mg^{2+} از تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن جلوگیری می‌کند (۳۹) و پراکسیداسیون لیپید را در شرایط آزمایشگاهی (۴۱و۴۰) و داخل بدن (۴۳و۴۲) مهار می‌کند. همچنین نشان داده شده است که کمبود آن پراکسیداسیون لیپید را القا می‌کند(۴۴) و به کاهش معنادار در سطوح گلوتاتیون و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون ردوکتاز در سلول‌های قرمز خونی منجر می‌شود(۴۵).

Eshraghi و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که انسداد مجرای صفراوی به کاهش معنادار فعالیت SOD و CAT کبدی منجر می‌شود و تیمار با $MgSO_4$ فعالیت آن‌ها را بازسازی می‌کند(۴۶). این نتایج ممکن است در نتیجه پاسخ دفاعی SOD به استرس اکسیداتیو القا شده با پیوند رخ داده باشد(۴۷). نشان داده شده است که کمبود Mg^{2+} ممکن است میزان محافظت آنتی اکسیدانی را تعدیل کند و بر تعادل اکسیدان – آنتی اکسیدان در سلول‌ها اثر بگذارد(۴۸). در مطالعه‌های حیوانی، کمبود Mg^{2+} به افزایش آزادسازی ماده P و دیگر واسطه‌ها از پایانه عصبی منجر می‌شود، سلول‌های ایمنی را برای آزادسازی هیستامین و سیتوکین‌ها فعال می‌کنند که باعث القای مرحله پیش التهابی شده و میزان رادیکال های آزاد اکسیژن، نیتریک اکساید و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد(۵۰و۴۹).

سولفات منیزیم قادر است با ایجاد تغییرهای معنادار در پراکسیداسیون لیپید و در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپید و به عبارت دیگر فراهمی زیستی رادیکال‌های آزاد را به واسطه تشکیل کمپلکس‌هایی با رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید لیپید در محیطزیست هیدروفوبیک میکرو در غشای سلول مهار کند(۵۱) و از طرف دیگر می‌تواند با اتصال به غشاها و تغییر ماهرانه ترکیب‌بندی آن‌ها میزان پراکسیداسیون را اصلاح کند(۵۲). تیمار با $MgSO_4$ به کاهش معنادار MDA سرم، مارکر پراکسیداسیون لیپید منجر می‌شود. بنابراین پیشنهاد بر این است که اثر درمان با $MgSO_4$ بر میزان MDA با کاهش رادیکال‌های آزاد مرتبط است. در نتیجه می‌توان نتیجه گرفت که این نوع درمان، میزان آنیون‌های واکنشی را که بیش از رادیکال‌های آزاد هستند، کاهش می‌دهد(۵۳). کمبود منیزیم در ارتباط با افزایش میزان MDA و رادیکال‌های آزاد در رت‌هاست(۵۴)، در حالی که مکمل منیزیم این اثرها را معکوس می‌کند (۵۱). لازم به ذکر است، $MgSO_4$ شرایطی را فراهم می‌کند که طی آن از سیستم عصبی مرکزی در برابر سمیت اکسیژن و ایسکمی محافظت می‌شود(۵۵)، به بیان دیگر تولید ROS توسط $MgSO_4$ سرکوب می‌شود(۵۶).

نتیجه‌گیری:

بنابراین با توجه و استناد به موارد ذکر شده بالا، به احتمال می‌توان منیزیم را به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در نظر گرفت که با دارا بودن این خاصیت قادر به افزایش پارامترهای استرس اکسیداتیو در کبد در شرایط تشنج شده است.

منابع:

1. Joseph Ahn. Assessment of Liver Function and Diagnostic Studies. Section of Hepatology. Chicago: Loyola; 2011. 45 pages.

2. Seyhan N, Canseven AG. In vivo effects of ELF MFs on collagen synthesis, free radical processes, natural antioxidant system, respiratory burst system, immune system activities, and electrolytes in the skin, plasma, spleen, lung, kidney, and brain tissues. Electromagn Bio Med 2006; 25 (4): 291–305.

3. Huang RQ,Bell-Horner CL, Dibas MI, Covey DF, Drewe JA, Dillon GH. Pentylenetetrazole-Induced Inhibition of Recombinant Gamma-aminobutyric acid Type A (GABA(A)) Receptors Mechanism and Site of Action. J Pharmacol Exp Ther 2001; 298 (3): 986–95.

4. Barrett Kim E, Barman Susan M, Boitano Scott, Brooks Heddwen, editors. Ganong's Review of Medical Physiology. 24th ed. McGraw Hill Professional; 2012; 768 pages.

5. Plachta H, Bartnikowska E, Obara A. Lipid Peroxides in Blood from Patients with Atherosclerosis of Coronary and Peripheral Arteries. Clin Chim Acta 1992;211 (1-2): 101–12.

6. Costa LG. Cell Signalling and Neurotoxic Events. In Chang LW, editor, Marcel Dekker: New York. Principles of Neurotoxicology 1994;

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

475–93.
7. Storto M, Grazia U, Knopfel T. Selective Blockade of mGlu5 Metabotrobic Glutamate Receptors Protect Rat Hepatocytes Against Hypoxic Damage. Hepatology 2000;31(3):649–55.
8. Bruce AJ,Baudry M. Oxygen Free Radicals in Rat Limbic Structures After Kainate-Induced Seizures. Free Radic Biol Med 1995;18 (6): 993-1002.
9. Durlach J, Bac P. Mechanisms of Action in the Nervous System in Magnesium Deficiency and Dementia in Mineral and Neurotoxicity.CRR Press Boca Raton 1997; 27-38.
10. National Institutes of Health. NIH Policy Manual Chapter 3040-2: Animal Care and Use in the Intramural Program. NIH Publication No. 85-23. Revised 1985.
11. Maklund S, Marklund. Involvement of superoxide anion radical in autoxidation of pyrogallol and a convenient assay of superoxide dismutase. Eur J Biochem 1974; 46: 469-474.
12. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. Clinica Chimica Acta 1991; 196: 143-152.
13. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymo 1978; 30: 302-310.
14 Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158-169.
15. Nechifor M, Văideanu C, Borza C. Variation of magnesium concentration in psychosis. In: Porr PJ, Nechifor M, Durlach J, eds. Advances in Magnesium Research – New Data. Paris: John Libbey Eurotext 2006; 25-30.
16. Dilliolugil MO, Kir HM, Demir C, Ilbay G, Sahin D, Dilliolugil O. Effect of Pentylenetetrazole and Sound Stimulation Induced Single and Repeated Convulsive Seizures on the MDA GSH and NO Levels and SOD Activities in Rat Liver and Kidney Tissues. Brain Res Bull 2010; 83(6): 356–9.
17. Taiwe GS, Tchoya TB, Menanga JR, Dabole B, De Waard M. Anticonvulsant Activity of an Active Fraction Extracted from Crinum jagus L. (Amaryllidaceae), and its Possible Effects on Fully Kindled Seizures, Depression-Like Behaviour and Oxidative Stress in Experimental Rodent Models. J Ethnopharmacol 2016; 194:421-433.
18. Kir HM, Sahin D, Oztaş B, Musul M, Kuskay S. Effects of Single-Dose Neuropeptide Y on Levels of Hippocampal BDNF, MDA, GSH, and NO in a Rat Model of Pentylenetetrazole-Induced Epileptic Seizure. Bosn J Basic Med Sci 2013; 13 (4): 242-7.
19. Halliwell B, Gutteridge JMC, editors. Free Radicals in Biology and Medicine. Fifth ed. Oxford New York; 2015.
20. Zhu X, Dong J, Shen K, Bai Y, Zhang Y, Lv X, Chao J, Yao H. NMDA Receptor NR2B Subunits Contribute to PTZ-Kindling-Induced Hippocampal Astrocytosis and Oxidative Stress. Brain Res Bull 2015; 114: 70-8.
21. Agarwal NB, Agarwal NK, Mediratta PK, Sharma KK. Effect of Lamotrigine, Oxcarbazepine and Topiramate on Cognitive Functions and Oxidative Stress in PTZ-Kindled Mice. Seizure 2011; 20(3): 257–62.
22. Agarwal NB, Jain S, Agarwal NK, Mediratta PK, Sharma KK. Modulation of Pentylenetetrazole-Induced Kindling and Oxidative Stress by Curcumin in Mice. Phytomedicine 2011; 18(8-9): 756–9.
23. Hassanzadeh P, Arbabi E, Atyabi F, Dinarvand R. Ferulic acid Exhibits Antiepileptogenic Effect and Prevents Oxidative Stress and Cognitive Impairment in the Kindling Model of Epilepsy. Life Sci 2017; 179: 9-14.
24. Júnior JS, de Almeida AA, Tomé Ada R, Citó AM, Saffi J, de Freitas RM. Evaluation of Possible Antioxidant and Anticonvulsant Effects of the Ethyl Acetate Fraction from Platonia Insignis Mart. (Bacuri) on Epilepsy Models. Epilepsy & Behav 2011; 22(4): 678-84.
25. Djukic Cosic D, Ninkovic M, Malic evic Z, Matovic V , Soldatovic D. Effect of magnesium pretreatment on reduced glutathione levels in tissues of mice exposed to acute and subacute cadmium intoxication: a time course study. Magnes Res 2007; 20(3): 177-86.
26. Matovic V, Buha A, Bulat Z, Đukic-Cosic D, Miljkovic M, Ivanisevic J, et al. Route-dependent effects of cadmium/cadmium and magnesium acute treatment on parameters of oxidative stress in rat liver. Food Chem Toxicol 2012; 50(3-4): 552-7.
27. Yang Y, Wu Z, Chen Y, Qiao J, Gao M, Yuan J, et al. Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro. Biometals 2006; 19(1): 71-81.
28. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. FEBS Letters 1992; 311(3): 187-91.
29. Rodríguez-Hernández H, Gonzalez JL, RodríguezMorán M, Guerrero-Romero F. Hypomagnesemia, insulin resistance, and non-alcoholic steatohepatitis in obese subjects. Arch Med Res 2005; 36(4): 362-6.
30. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346(16): 1221-31.
31. Sanyal A, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 120(5): 1183-92.
32. Freedman AM, Mak IT, Stafford RE, Dickens BF, Cassidy MM, Muesing RA, et al. Erythrocytes from magnesium deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. Am J Physiol 1992; 262(6 Pt 1): 1371-5.
33. Zhu Z, Kimura M, Itokawa Y. Selenium concentration and glutathione peroxidase activity in selenium and magnesium deficient rats. Biol Trace Elem Res 1993; 37(2-3): 209-17.
34. Merker HJ, Gunther T, Hollriegl V, Vormann J, Schumann K. Lipid peroxidation and morphology of rat testis in magnesium deficiency. Andrologia 1996; 28(1): 43-51.
35. Kuzniar A, Kurys P, Florianczyk B, SzymonikLesiuk S, Pasternak K, Stryjecka-Zimmer M. The changes in the antioxidant status of heart during experimental hypomagnesia in Balb/c mice. Biometals 2001; 14(2): 127-33.
36. Vernet P, Britan A, Gueux E, Mazur A, Drevet JR. Dietary magnesium depletion does not promote oxidative stress but targets apical cells within the mouse caput epididymis. Biochem Biophys Acta 2004; 1675(1-3): 32-45.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

37. Boujelbena M, Ghorbela F, Vincentb C, MakniAyadic F, Guermazic F, Crouteb F, et al. Lipid peroxidation and HSP72/73 expression in rat following cadmium chloride administration: Interactions of magnesium supplementation. Exp Toxicol Pathol 2006; 57(5-6): 437-43.

38. Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. Magnes Res 2003; 16(1): 13-9.

39. Zhang Y, Davies LR, Martin SM, Bawaney IM, Buettner GR, Kerber TE. Magnesium reduces free radical concentration and preserves left ventricular function after direct current shocks. Resuscitation 2003; 56(2): 199-206.

40. Kostellow AB, Morrill GA. Iron-catalyzed lipid peroxidation in aortic cells in vitro: protective effect of extracellular magnesium. Atherosclerosis 2004; 175(1): 15-22.

41. Regan RF, Jasper E, Guo Y, Panter SS. The effect of magnesium on oxidative neuronal injury in vitro. J Neurochem 1998; 70(1): 77-85.

42. Peker S, Abacioglu U, Sun I, Konya D, Yüksel M, Pamir NM. Prophylactic effects of magnesium and vitamin E in rat spinal cord radiation damage: evaluation based on lipid peroxidation level. Life Sci 2004; 75(12): 1523-30.

43. Yamaguchi Y, Kitagawa S, Kunitomo M, Fujiwara M. Preventive effects of magnesium on raised serum lipid peroxide levels and aortic cholesterol deposition in mice fed an atherogenic diet. Magnes Res 1994; 7(1): 31-7.

44. Merker HJ, Günther T, Höllriegl V, Vormann J, Schümann K. Lipid peroxidation and morphology of rat testis in magnesium deficiency. Andrologia 1996; 28(1): 43-51.

45. Kuzniar A, Mitura P, Kurys P, Szymonik-Lesiuk S, Florianˇ ı czyk B, Stryjecka-Zimmer M. The influence of hypomagnesemia on erythrocyte antioxidant enzyme defense system in mice. Bio Metals 2003; 16(2): 349-57.

46. Eshraghi T, Eidi A, Mortazavi P, Asghari A, Tavangar SM. Magnesium protects against bile duct ligation induced liver injury in male Wistar rats. Magnes Res 2015; 28(1): 32-45.

47. Abraham S, Hermesz E, Szabo A, et al. Effects of Kupffer cell blockade on the hepatic expression of metallothionein and heme oxygenase genes in endotoxemic rats with obstructive jaundice. Life Sci 2012; 90(3-4): 140-6.

48. Freedman AM, Mak T, Stafford RE, et al. Erythrocytes from magnesium-deficient hamsters display an enhanced susceptibility to oxidative stress. Am J Physiol 1992; 262(6 Pt 1): C1371-5.

49. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. Arch Biochem Biophys 2007; 458(1): 48-56.

50. Maier JA. Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. Clin Sci (Lond) 2012; 122(9): 397-407.

51. Bariskaner H, Ustun ME, Ak A, Yosunkaya A, Ulusoy HB, Gurbilek M. Effects of Magnesium Sulfate on Tissue Lactate and Malondialdehyde Levels After Cerebral Ischemia. Pharmacology 2003; 68(3): 162-8.

52. Chiarello DI, Marín R, Proverbio F, Benzo Z, Piñero S, Botana D,et al. Effect of Hypoxia on the Calcium and Magnesium Content, Lipid Peroxidation Level, and Ca2+-ATPase Activity of Syncytiotrophoblast Plasma Membranes from Placental Explants. Biomed Res Int 2014; 2014: 9 pages.

53. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera Antioxidant Activity in Uncomplicated and Preeclamptic Pregnancies. Obstet Gynecol 1992;79(6): 897–901.

54. Kharb S, Singh V. Magnesium Deficiency Potentiates Free Radical Production Associated with Myocardial Infarction. J Assoc Physicians India 2000; 48(5): 484-5.

55. Katz A, Kerem D, Sherman D. Magnesium Sulfate Suppresses Electroencephalographic Manifestations of CNS Oxygen Toxicity. Undersea Biomed Res 1990; 17(1): 45-9.

56. Kaoru K, Kondoh E, Chigusa Y, Mai S, Takai H, Kiyokawa H, et al. Magnesium Sulfate may Ameliorate Oxidative Stress Through Increasing Glutathione Synthesis Gene in Preeclampsia. Placenta 2016; 46: 119.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]