Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2011; 14(54): 69-77

The effect of sodium molybdate on decreasing CCl_4-induced tissue injury in rats

Eidi A(PhD)[1*], Al-Ebrahim M(MSc)[2], Eidi M(PhD)[3], Haeri Rohani A(PhD)[1], Mortazavi P(PhD)[4]

1- Department of Biology, Science and Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Young Researchers Club, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Teran, Iran.
3- Department of Biology, Varamin Branch of Islamic Azad University, Varamin, Iran
4- Department of Pathology, Science and Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received 3 May 2010 Accepted 23 Jun 2010

Abstract

Background: Molybdenum is an essential trace element for both animals and plants. Molybdenum (Mo), which functions as a cofactor for a limited number of enzymes including xanthine dehyrogenase, aldehyde oxidase, and sulfite oxidase in mammals, is believed to be an essential trace element in animal nutrition. The aim of this study is to evaluate the hepatoprotective potential of sodium molybdate against carbon tetrachloride (CCl_4) induced liver damage.

Materials and Methods: In an experimental study, adult male rats received daily oral administrations of different doses of sodium molybdate (0.05, 0.1, and 0.2 g/kg bw) along with intrapertioneal CCl_4 (50% CCl_4 in olive oil, 1 ml/kg bw) twice a week for 28 consecutive days.

Results: Histopathological examinations in CCl_4-treated rats showed extensive liver injuries characterized by extensive hepatocellular degeneration and necrosis, fat degeneration, and inflammatory cell infiltration while histopathological changes induced by CCl_4 were significantly attenuated by sodium molybdate treatment.

Conclusion: The results of this study suggest that sodium molybdate could protect liver against the CCl_4-induced oxidative damage in rats, and this hepatoprotective effect might be contributed to the protection of liver by preventing the toxic chemical reactions which generate oxidative stress, lipid peroxidation, and molecular changes which ultimately lead to liver tissue necrosis.

Keywords: Carbon tetrachloride (CCl_4), hepatotoxicity, liver protective effect, rat, sodium molybdate

*Corresponding author:
Address: Department of Biology, Science and Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran
Email: eidi@srbiau.ac.ir

مقاله پژوهشی
مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 14، شماره 1 (شماره پیاپی 54)، فروردین و اردیبهشت 1390، 77-69

اثر سدیم مولیبدات در کاهش آسیب بافتی القا شده توسط تتراکلریدکربن در موش‌های صحرایی

دکتر اکرم عیدی[1]*، مهسا آل ابراهیم[2]، دکتر مریم عیدی[3]، دکتر علی حائری روحانی[4]، دکتر پژمان مرتضوی[5]

1- دانشیار، دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات ، تهران، ایران
2 –باشگاه پژوهشگران جوان، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
3- دانشیار، دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین، ورامین، ایران
4- استاد، دکترای فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
5- استادیار، دکترای بافت شناسی، گروه پاتولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

تاریخ دریافت 89/2/13 ، تاریخ پذیرش 89/4/2

چکیده

زمینه و هدف: مولیبدن عنصری کمیاب و ضروری برای جانوران و گیاهان است. مولیبدن به عنوان یک کوفاکتور در تعداد محدودی از آنزیم‌های پستانداران شامل گزانتین دهیدروژناز، آلدئید اکسیداز و سولفیت اکسیداز عمل می‌کند و اعتقاد بر این است که یک عنصر کمیاب ضروری در تغذیه جانوران است. هدف از مطالعه حاضر ارزیابی توانایی محافظت کبدی سدیم مولیبدات در مقابل آسیب کبدی القاء شده با تتراکلرید کربن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر بالغ دو بار در هفته و به مدت 28 روز تتراکلریدکربن (50% تتراکلرید کربن در روغن زیتون، 1 میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) را به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند و به طور همزمان طی 28 روز سدیم مولیبدات را روزانه به صورت خوراکی با دوزهای 0/05، 0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند.

یافته‌ها: آزمایشات بافتی پاتولوژیکی در موش‌های صحرایی تیمار شده با تتراکلریدکربن آسیب کبدی گسترده‌ای را به شکل تخریب سلول های کبدی و نکروز، دژنراسیون چربی و نفوذ سلول‌های التهابی نشان داد، در حالی که تغییرات بافتی پاتولوژیکی القاء شده با تتراکلریدکربن در اثر تیمار با سدیم مولیبدات به شکل معنی‌داری کاهش یافته است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌کند که سدیم مولیبدات می‌تواند از کبد موش‌های صحرایی در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از تتراکلریدکربن محافظت نماید و احتمالاً اثر حفاظت کنندگی خود را با مهار برهم کنش‌های شیمیایی سموم که آغاز کننده استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپید و تغییرات مولکولی هستند و نهایتاً به نکروز بافت کبد منجر می‌شوند، اعمال نماید.

واژگان کلیدی: تتراکلرید کربن، سمیت کبدی، اثر محافظت کننده کبدی، موش صحرایی، سدیم مولیبدات

***نویسنده مسئول:** تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست شناسی
Email: eidi@srbiau.ac.ir

مقدمه

مولیبدن عنصری کمیاب و ضروری در تغذیه می‌باشد، که به عنوان کوفاکتور برای تعداد محدودی از آنزیم‌ها شامل سولفیت اکسیداز، گزانتین دهیدروژناز و آلدئید اکسیداز در پستانداران عمل می‌کند که دو آنزیم گزانتین دهیدروژناز و آلدئید اکسیداز در سم زدایی کبد از گزنوبیوتیک‌ها، برخی داروها، استرادیول و پروژسترون نقش دارند. آنزیم آلدئید اکسیداز فقط در سلول‌های جانوری یافت می‌شود و فعالیت آن در بافت‌های کبد و ریه بیشتر است(1). کمبود کلی مولیبدوآنزیم‌ها در انسان برای نخستین بار توسط دوران و همکاران در سال 1978 شناسایی شد(2). در نوزادانی که با این کمبود متولد می‌شوند، مشکلات تغذیه‌ای، ناهنجاری‌های شدید نورولوژیکی و بدشکلی‌های سر و مغز مشاهده می‌شود. علائم کلینیکی این بیماری احتمالاً به دلیل کمبود آنزیم سولفیت اکسیداز می‌باشد. این آنزیم از اعضای خانواده مولیبدوآنزیم‌ها است که مغز را از سطوح بالای سولفیت سمی حفاظت می‌کند(3). کمبود تغذیه‌ای مولیبدن، در بیمارانی که به صورت مداوم مواد غذایی را از طریق سیاهرگ دریافت نموده‌اند، مشاهده می‌شود. نشانه‌های کلینیکی این کمبود شامل عدم کارایی سولفیت اکسیداز و در مواردی به صورت تحریک پذیری شدید منتهی به کما، افزایش ضربان قلب، افزایش تنفس و شب کوری پیشنهاد می‌گردد(4، 5).

در سال‌های اخیر توجه بسیاری بر نقش بیوترانسفورماسیون مواد شیمیایی به متابولیت‌های واکنش‌گر معطوف شده است که سمیت سلولی را آغاز می‌نمایند. بسیاری از ترکیبات شامل داروها از طریق فعال‌شدن متابولیکی ترکیبات به مواد واکنش‌گر مانند رادیکال‌های آزاد، موجب آسیب سلولی می‌شوند. تیمار سموم محیطی مانند تتراکلریدکربن بصورت وسیعی در مدل‌های مختلف حیوانی جهت ایجاد آسیب کبدی بکار می‌روند. سمیت ایجاد شده توسط تتراکلریدکربن در نتیجه تشکیل رادیکال‌های تری‌کلرومتیل و پراکسیل‌تری‌کلرومتیل می‌باشد که سبب ایجاد پراکسیداسیون لیپید، تشکیل فیبروزیس و نکروز سلولی می‌گردد(6 ،7). کبد اندامی کلیدی در متابولیسم و دفع مواد زائد می‌باشد که به صورت مداوم عمل سمیت‌زدایی را به عهده دارد. مسموم‌کننده‌های کبدی مانند ویروس‌ها، متابولیت‌های باکتریایی و قارچی، آلوده‌کننده‌های محیطی و عوامل شیمی درمانی موجب بروز اختلالات مختلف کبدی می‌شوند. آسیب کبدی القا شده توسط تتراکلریدکربن وابسته به عامل سمی است که توسط سیستم آنزیمی NADPH- سیتوکروم P_{450} به رادیکال‌های واکنش‌گر تری کلرومتیل و پراکسی کلرومتیل متابولیزه می‌گردد(8). این رادیکال‌ها با حمله به اسیدهای چرب غیر اشباع و آلکیله کردن گروه‌های پروتئینی و دیگر ماکرومولکول‌های سلولی منجر به پراکسیداسیون لیپید ها در غشاء، تغییر فعالیت آنزیمی و نهایتاً ایجاد آسیب سلولی و نکروز می‌گردند(9).کبد مهم‌ترین اندامی است که در متابولیسم و سمیت‌زدایی ترکیبات مختلف وارد شده به بدن عمل می‌نماید. کبد دارای عملکردهای مختلفی می‌باشد و از این‌رو در معرض مواد سمی و داروهای جذب شده از روده می‌باشد. علاوه بر سموم و داروها، عفونت‌های ویروسی مانند هپاتیت A، B، C، D و عفونت‌های انگلی مانند انتاموبا هیستولیتیکا می‌توانند موجب آسیب به هپاتوسیت‌ها شوند(10).

عوامل مختلفی جهت درمان و کاهش علائم ناشی از مسمومیت کبدی پیشنهاد شده است. از آنجائی که مولیبدن در ساختمان آنزیم‌های دخالت کننده در سم زدایی کبد ازجمله آنزیم گزانتین دهیدروژناز و آلدئید اکسیداز وجود دارد(1)، در تحقیق حاضر اثر سدیم مولیبدات بر آسیب حاد کبدی القا شده توسط تتراکلریدکربن در موش‌های صحرایی نر بالغ بررسی گردیده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی 220-200 گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. موش‌ها در اتاق حیوانات با درجه حرارت کنترل شده 2±23 درجه سانتی‌گراد و دوره نوری 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذای کافی همواره در دسترس آنها قرار داشت.

تمامی مراحل آزمایش برای تمامی گروه‌های مورد بررسی در شرایط کاملا یکسان انجام پذیرفت. لازم به

ذکر است که تمامی مراحل آزمایش با رعایت کامل موازین اخلاقی انجام گرفت.

حیوانات، تتراکلریدکربن 50 درصد (به نسبت 1:1 با روغن زیتون) را به میزان 1 میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن دو بار در هفته (یکشنبه و پنجشنبه) طی 28 روز به صورت درون صفاقی دریافت نمودند(11).

سدیم مولیبدات به صورت محلول در آب مقطر، روزانه به صورت خوراکی از طریق لوله درون معده‌ای تیمار گردید. حجم ماده تیمار شده در تمامی گروه‌ها 0/5 میلی‌لیتر و مدت زمان تیمار، 28 روز بود. حیوانات به 5 گروه تقسیم شدند. هر گروه شامل 9 سر موش بود:

گروه 1: حیوانات سالم که روغن زیتون را به میزان 0/5 میلی‌لیتر دو بار در هفته به صورت تزریق درون صفاقی دریافت نمودند. همچنین روزانه 0/5 میلی‌لیتر آب مقطر به صورت خوراکی (درون معده ای) به آنها خورانده شد.

گروه 2: حیوانات مسموم کنترل که تتراکلریدکربن 50 درصد (با نسبت 1:1 رقیق شده با روغن زیتون) را به میزان 1 میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن به مدت دو بار در هفته و به صورت درون صفاقی دریافت کردند. همچنین روزانه 0/5 میلی‌لیتر آب مقطر به صورت خوراکی (درون معده ای) به آنها خورانده شد.

گروه‌های 3، 4 و 5: حیوانات مسموم تجربی که تتراکلریدکربن 50 درصد به میزان 1 میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن، دو بار در هفته به صورت درون صفاقی به آنها تزریق شد. همچنین حیوانات در این 3 گروه به ترتیب محلول آبی سدیم مولیبدات را با دوزهای 0/05، 0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن، روزانه و به صورت خوراکی دریافت نمودند.

پس از گذشت 28 روز، حیوانات با اتر، بی‌هوش و نمونه‌های بافت کبدی جمع‌آوری شد. نمونه‌ها بلافاصله در محلول بافر فرمالین 10 درصد ثابت گردید. بافت‌های ثابت شده مطابق روش‌های متداول پردازش گردید و پس از قالب‌گیری در پارافین، به ضخامت 5-3 میکرومتر برش زده شده و سپس با استفاده از روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی گردید. برش‌های بافتی جهت ارزیابی درجه الگوهای بافت‌شناسی در آسیب کبدی حاد مورد بررسی قرار گرفت(12). پاتولوژی کبد به صورت زیر درجه بندی گردید(13):

درجه 0: هیچ آسیب سلولی قابل مشاهده‌ای دیده نشد.

درجه 1: آسیب موضعی سلول های کبدی که کمتر از 25 درصد بافت را دربر می‌گیرد.

درجه 2: آسیب موضعی سلول های کبدی که 50-25 درصد بافت را دربر می‌گیرد.

درجه 3: آسیب سلول های کبدی وسیع اما به صورت موضعی می‌باشد.

درجه 4: نکروز سلول های کبدی سراسری مشاهده می‌شود.

مورفولوژی هرگونه آسیب مشاهده شده طبقه‌بندی و ثبت گردید.

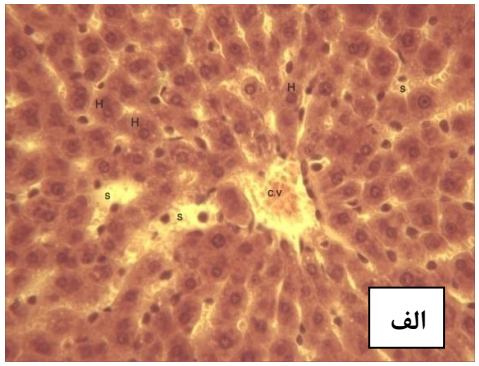
میزان وزن بدن در ابتدا و انتهای تیمار و وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن هر حیوان در تمامی گروه‌ها محاسبه گردید.

تجزیه و تحلیل آماری، برروی یافته های به دست آمده از هر تجربه، با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس یکطرفه با درنظر گرفتن سطح معنی‌دار $p<0/05$ انجام شد.

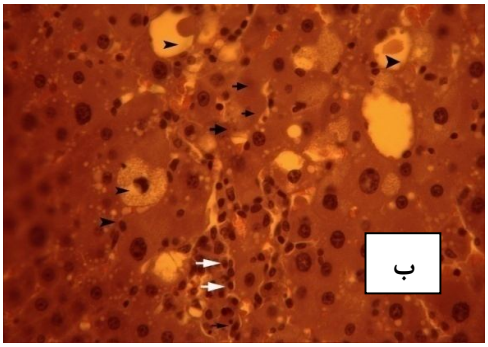
یافته ها

میزان وزن بدن در ابتدا و انتهای تیمار، افزایش وزن بدن، وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن در تمامی گروه‌ها در جدول 1 ارائه شده است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که وزن بدن در طول دوره تیمار در حیوانات تیمار شده با تتراکلریدکربن در مقایسه با حیوانات کنترل، کاهش معنی‌داری($p< 0/001$) را نشان می‌دهد. سدیم مولیبدات (0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تیمار شده در حیوانات مسموم به مدت 28 روز کاهش وزن ناشی از تتراکلریدکربن را به صورت معنی‌داری جبران نموده است. وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن در حیوانات تیمار شده با تتراکلریدکربن در مقایسه با حیوانات کنترل، افزایش معنی‌داری را نشان داد. تیمار با سدیم مولیبدات در حیوانات مسموم، افزایش وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن را به صورت معنی‌داری جبران نموده است ($p< 0/05$).

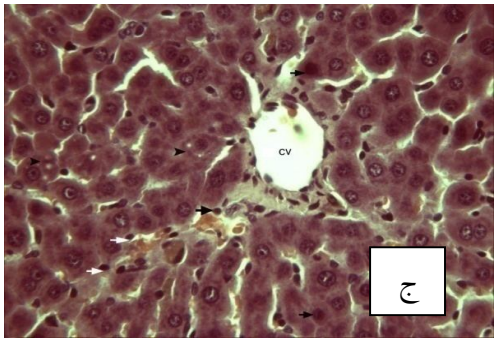
اختلاف معنی‌داری در درجه های پاتولوژیک بین گروههای کنترل و تجربی مشاهده گردید (جدول 2). سدیم مولیبدات (0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت معنی‌داری موجب کاهش علائم آسیب کبدی می‌گردد. ارزیابی بافت‌شناسی حیوانات کنترل سالم نشان داد که سلول‌های کبدی به صورت طبیعی با سیتوپلاسم مشخص، هسته و هستک واضح، سیاهرگ مرکزی مشخص می‌باشند (شکل 1 -الف). برش‌های بافت کبد از حیوانات مسموم تغییرات وسیع چربی، نکروز، تورم سلولی، هجوم وسیع لنفوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر در اطراف سیاهرگ مرکزی و کاهش مرزهای سلولی را نشان داد (شکل 1 -ب). بررسی‌های بافت‌شناسی در حیوانات تیمار شده با سدیم مولیبدات (0/05، 0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بهبود نسبی در آسیب ایجاد شده بافت کبدی را نشان داد، به صورتی که تغییرات چربی، نکروز و هجوم لنفوسیت‌ها به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه مسموم کاهش یافته و تقریباً به سطح حیوانات سالم رسیده است (شکل های 1ج –ه).



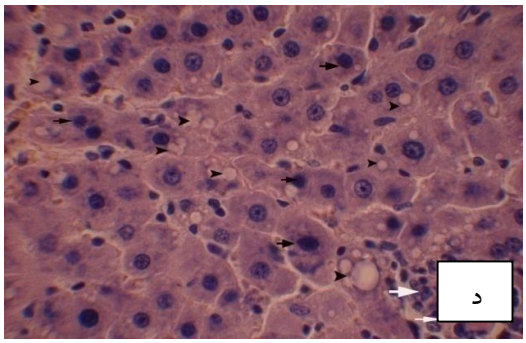
(الف)



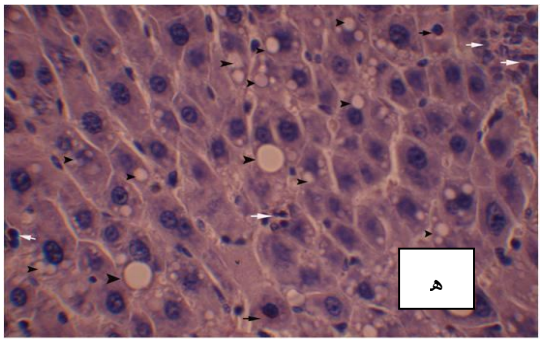
(ب)



(ج)



(د)



(ه)

شکل 1. اثر سدیم مولیبدات بر آسیب کبدی القاء شده توسط تتراکلریدکربن در موش صحرایی. الف) در گروه کنترل سیاهرگ مرکزی (Central vein, CV)، سلول های کبدی (H) و سینوزوئیدها (S) در الگویی طبیعی دیده می‌شوند. ب) حیوانات تیمار شده با تتراکلریدکربن که دژنره شدن حاد چربی (سر پیکان)، نکروز سلولی (پیکان سیاه) و هجوم سلول‌های التهابی تک هسته‌ای (پیکان سفید) نشان داده شده است. (ج – ه) حیوانات مسموم تیمار شده با سدیم مولیبدات به ترتیب 0/05، 0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن که سیاهرگ مرکزی (CV)، نکروز در تعداد اندکی از سلول های کبدی (پیکان سیاه) و هجوم سلول‌های التهابی تک هسته‌ای (پیکان سفید) و تورم سلولی (سر پیکان) در تعدادی از سلول های کبدی با هسته محیطی نشان داده شده است (H & E × 640).

جدول 1. تغییرات وزن بدن و وزن کبد در موش های صحرایی نر نژاد ویستار تیمار شده با تتراکلریدکربن همراه با یا بدون سدیم مولیبدات

گروهها		وزن بدن در ابتدای تیمار (گرم)	وزن بدن در انتهای تیمار (گرم)	تغییرات وزن بدن (گرم)	وزن کبد (گرم)	وزن نسبی کبد (وزن کبد / 100 گرم وزن بدن)
کنترل		210(9/1)	245(17/9)	35(8/4)	3/87(0/23)	1/58(0/03)
تتراکلریدکربن		214(11/3)	**** 219(8/7)	****5(15)	****5/65(0/3)	****2/58(0/04)
تتراکلریدکربن +	0/05	209(7/5)	220(12/6)	11(4/7)	4/93(0/25)	2/24(0/05)
سدیم مولیبدات	0/1	217(14/2)	** 236(16/8)	**19(3/5)	*4/74(0/42)	* 2/01(0/03)
(گرم بر کیلوگرم وزن بدن)	0/2	212(10/5)	***241(15/1)	*** 29(4/1)	***4/08(0/34)	***1/69(0/04)

نتایج بر اساس میانگین ± انحراف از معیار می‌باشد. تعداد حیوانات در هر گروه 9 سر است. $p< 0/05$ *، $p< 0/01$ **، $p< 0/001$ *** اختلاف از گروه تیمار شده با تتراکلریدکربن را نشان می‌دهد. $p<0/001$ **** اختلاف از گروه سالم را نشان می‌دهد.

جدول 2. اثر سدیم مولیبدات بر میزان امتیاز آسیب بافت کبدی در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار تیمار شده با تتراکلریدکربن

گروهها		درجه آسیب کبدی [a]			
		دژنره شدن چربی	نکروز	تورم سلولی	التهاب
کنترل		0	0	0	0
تتراکلریدکربن		3	3	4	3
تتراکلریدکربن+ سدیم مولیبدات (گرم بر کیلوگرم وزن بدن)	0/05	3	1	3	2
	0/1	2	1	2	1
	0/2	1	1	1	1

بافت کبدی به منظور تعیین آسیب کبدی مشاهده شده توسط میکروسکوپ نوری درجه بندی گردید.

[a] درجه 0= هیچ آسیب سلولی مشاهده نگردید. درجه 1= آسیب هپاتوسیت موضعی در کمتر از 25 درصد بافت مشاهده گردید. درجه 2= آسیب سلول کبدی موضعی در 50 – 25 درصد بافت مشاهده گردید. درجه 3= آسیب سلول کبدی وسیع ولی به صورت موضعی مشاهده گردید. امتیاز 4= نکروز سلول کبدی سراسری مشاهده گردید.

بحث

کبد مهم ترین اندام التهابی است که پس از در معرض قرار گرفتن با سموم کبدی مختلف باعث بروز فرایندهای التهابی و وقایع پاتولوژیک می‌گردد. سلول های کوپفر در پاسخ به نکروز و یا مستقیماً تحت تأثیر سموم کبدی، میانجی کننده‌های پیش التهابی را آزاد می‌نمایند، که این امر سبب تشدید آسیب کبدی القاء شده با تتراکلریدکربن می‌گردد(14). تتراکلریدکربن تحت شرایط آزمایشگاهی یکی از عمومی‌ترین و پر مصرف‌ترین مسموم کننده‌های کبدی است که عملکرد آن بر پایه پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی می‌باشد(15).

مولیبدن در ساختمان آنزیم‌های دخالت کننده در سم زدایی کبد از جمله آنزیم گزانتین دهیدروژناز و آلدئید اکسیداز وجود دارد(1). این عنصر سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان درون سلولی مانند سوپراکسیددیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و گلوتاتیون احیاء شده می‌گردد که آنزیم‌های فوق با تخریب پراکسیدازها، نقشی اساسی در دفاع آنتی اکسیدانی موجود زنده ایفا می‌کنند و کاهش فعالیت آنها سبب تجمع پراکسیدازها و بروز استرس اکسیداتیو می‌گردد(16، 17).

گزارش شده است که ترکیب کاتیونی مولیبدات با به دام انداختن الکترون های منفرد رادیکال های هیدروکسیل، سبب حفظ ذخایر گلوتاتیون می‌گردد. گلوتاتیون نیز می تواند با تنظیم حالات اکسیداسیون - احیا پروتئین‌ها و با کاهش حساسیت غشاء به رادیکال های سمی، سلول را در برابر آسیب های اکسیداتیو حفاظت کند و در نتیجه سطح لیپیدهایی مانند کلسترول، تری گلیسرید، فسفولیپید و همچنین لیپید پراکسیدازها را کاهش دهد(18).

در مطالعه حاضر تیمار با تتراکلرید کربن سبب کاهش وزن بدن موش‌های صحرایی، نسبت به گروه کنترل می‌گردد. زیرا این ترکیب مانند بسیاری از مواد سمی باعث اختلال در هضم، جذب و فعالیت های سیستم گوارشی می‌شود(19). تیمار همزمان با سدیم مولیبدات (0/1 و 0/2 گرم بر کیلوگرم وزن بدن) در حیوانات مسموم به مدت 28

روز، کاهش وزن بدن ناشی از تتراکلریدکربن را به صورت معنی‌داری جبران نموده است. تفسیر احتمالی این امر، توانایی سدیم مولیبدات در دفع سم تتراکلرید کربن می‌باشد. زیرا این عنصر می‌تواند در یکی از مهم‌ترین واکنش‌های سم زدایی کبدی، که سولفاسیون نام دارد شرکت کند که طی این فرایند، سموم به سدیم مولیبدات سولفوره متصل شده و از بدن دفع می‌گردد(20 ،21).

همچنین افزایش وزن کبد و وزن نسبی کبد در گروه تیمار شده با تتراکلرید کربن می‌تواند ناشی از تجمع لیپید و کلاژن و همچنین بروز تورم در سلول‌های کبدی باشد که تفسیر احتمالی آن، نشت رو به خارج پتاسیم و ورود همزمان سدیم و آب به درون سلول کبدی است که موجب تورم سیتوتوکسیک می‌گردد و این امر به عنوان یکی از مهم‌ترین اثرات پراکسیداسیون لیپید در نظر گرفته می‌شود(24-22). تیمار همزمان سدیم مولیبدات در حیوانات مسموم، افزایش وزن کبد و نسبت وزن کبد به وزن بدن را به صورت معنی‌داری جبران نموده است. اثر حفاظت کنندگی سدیم مولیبدات احتمالا ناشی از مهار برهم کنش‌های شیمیایی سموم می‌باشد که آغاز کننده استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپید و تغییرات مولکولی هستند و نهایتاً به نکروز سلولی منجر می‌شوند(25).

نتایج حاصل از بررسی‌های بافت شناسی در تحقیق حاضر نشان داد که تیمار تتراکلریدکربن موجب آسیب به سلول‌های کبدی می‌گردد و تغییرات بافتی پاتولوژیکی گسترده‌ای را در سلول های کبدی ایجاد می‌کند. به صورتی که دژنراسیون چربی، نکروز، تورم و التهاب سلولی شدید مشاهده گردید. بروز نکروز در اطراف سیاهرگ مرکزی وسیع تر از سایر نواحی است، زیرا در این قسمت آنزیم‌های متابولیزه کننده سموم با غلظت بیشتری حضور دارند(26). تتراکلرید کربن در کبد توسط سیتوکروم P450 به رادیکال تری کلرومتیل متابولیزه می‌گردد(27). این رادیکال‌های آزاد به سلول های کبدی هجوم آورده و سبب ایجاد نکروز در سلول‌های پارانشیمی می‌شوند که این سلول‌ها پاسخ‌های التهابی را در کبد به راه می‌اندازند و سبب هجوم سلول‌های التهابی تک هسته‌ای به بافت آسیب دیده می‌شوند(28).

استال مایر در سال 1999 اثر مولیبدات را بر سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان موش‌های دیابتی شده با آلوکسان بررسی نمود و مشخص شد که ترکیب کاتیونی مولیبدات می‌تواند الکترون‌های منفرد را در رادیکال‌های هیدروکسیل به دام اندازد و در نتیجه پراکسیداسیون لیپید را کاهش دهد(18). در تحقیق حاضر نیز تیمار خوراکی سدیم مولیبدات به طور معنی‌داری از بروز نکروز و تورم سلولی ناشی از پراکسیداسیون لیپید در موش‌های تیمار شده با تتراکلرید کربن جلوگیری نموده است، که این امر در توافق با یافته‌های گذشته می‌باشد.

نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار با سدیم مولیبدات موجب تخفیف آسیب کبدی القاء شده توسط تتراکلریدکربن می‌گردد و به صورت معنی‌داری تمامی شاخص‌های آسیب بافتی را بهبود بخشیده است. سدیم مولیبدات احتمالاً با مهار برهم کنش‌های شیمیایی سموم که آغاز کننده استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپید و تغییرات مولکولی هستند، اثر حفاظت کنندگی کبد را اعمال می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پروژه پایان نامه دوره کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی گرایش فیزیولوژی جانوری می‌باشد. نویسندگان مقاله از حوزه معاونت محترم پژوهشی واحد عاوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی جهت حمایت مالی در انجام این پروژه صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌نماید.

منابع

1. Huang DY, Furukawa A, Ichikawa Y. Molecular cloning of retinal oxidase/aldehyde oxidase cDNAs from rabbit and mouse livers and functional expression of recombinant

mouse retinal oxidase cDNA in Escherichia coli. Arch Biochem Biophys. 1999 Apr; 364(2): 264-72.
2. Duran M, Beemer FA, van de Heiden C, Korteland J, de Bree PK, Brink M, et al. Combined deficiency of xanthine oxidase and sulphite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? J Inherit Metab Dis. 1978; 1(4):175-8.
3. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. NewYork: McGraw- Hill Professional; 2001.
4. Ichida K. Hereditary xanthinuria and molybdenum cofactor deficiency. Nippon Rinsho. 2003 Jan;61 Suppl 1:377-82.
5. Boles RG, Ment LR, Meyn MS, Horwich AL, Kratz LE, Rinaldo P. Short-term response to dietary therapy in molybdenum cofactor deficiency. Ann Neurol. 1993 Nov;34(5):742-4.
6. Soni B, Visavadiya NP, Madamwar D. Ameliorative action of cyanobacterial phycoerythrin on CCl(4)-induced toxicity in rats. Toxicology. 2008 Jun;248(1):59-65.
7. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Dikalova AE, Sohal RS, Hatch GE, et al. Biomarkers of oxidative stress study: are plasma antioxidants markers of CCl(4) poisoning? Free Radic Biol Med. 2000 Mar; 28(6): 838-45.
8. Ha KT, Yoon SJ, Choi DY, Kim DW, Kim JK, Kim CH. Protective effect of Lycium chinense fruit on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. J Ethnopharmacol. 2005 Jan; 96(3): 529-35.
9. Kodai S, Takemura S, Minamiyama Y, Hai S, Yamamoto S, Kubo S, et al. S-allyl cysteine prevents CCl(4)-induced acute liver injury in rats. Free Radic Res. 2007 Apr;41(4):489-97.
10. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. J Hepatol. 2006; 44(1 Suppl): S132-9.
11. Wu Y, Li L, Wen T, Li YQ. Protective effects of echinacoside on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. Toxicology. 2007 Mar;232(1-2):50-6.
12. Desmet VJ. Liver tissue examination. J Hepatol. 2003;39 Suppl 1:S43-9.
13. French SW, Miyamoto K, Ohta Y, Geoffrion Y. Pathogenesis of experimental alcoholic liver disease in the rat. Methods Achiev Exp Pathol. 1988;13:181-207.
14. Badger DA, Sauer JM, Hoglen NC, Jolley CS, Sipes IG. The role of inflammatory cells and cytochrome P450 in the potentiation of CCl4-induced liver injury by a single dose of retinol. Toxicol Appl Pharmacol. 1996 Dec;141(2):507-19.
15. He SX, Luo JY, Wang YP, Wang YL, Fu H, Xu JL, et al. Effects of extract from Ginkgo biloba on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. World J Gastroenterol. 2006 Jun;12(24):3924-8.
16. Reul BA, Becker DJ, Ongemba LN, Bailey CJ, Henquin JC, Brichard SM. Improvement of glucose homeostasis and hepatic insulin resistance in ob/ob mice given oral molybdate. J Endocrinol. 1997 Oct;155(1):55-64.
17. Wang X, Oberleas D, Yang M, Yang S. Molybdenum requirement of female rats. Journal of Nutrition. 1992;122(4):1036.
18. Stallmeyer B, Schwarz G, Schulze J, Nerlich A, Reiss J, Kirsch J, et al. The neurotransmitter receptor-anchoring protein gephyrin reconstitutes molybdenum cofactor biosynthesis in bacteria, plants, and mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Feb;96(4):1333-8.
19. Lieber CS. Alcohol and the liver: metabolism of alcohol and its role in hepatic and extrahepatic diseases. Mt Sinai J Med. 2000 Jan;67(1):84-94.
20. Boles JW, Klaassen CD. Effects of molybdate and pentachlorophenol on the sulfation of acetaminophen. Toxicology. 2000 Apr;146(1):23-35.
21. Liska DJ. The detoxification enzyme systems. Altern Med Rev. 1998 Jun;3(3):187-98.
22. Lieber cs, jones dp, decarli lm. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. J Clin Invest. 1965 Jun;44:1009-21.
23. Seyer JM, Hutcheson ET, Kang AH. Collagen polymorphism in normal and cirrhotic human liver. J Clin Invest. 1977 Feb;59(2):241-8.
24. Hazarika A, Sarkar SN, Hajare S, Kataria M, Malik JK. Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male

rats: a biochemical interaction study. Toxicology. 2003 Mar;185(1-2):1-8.
25. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J Med Res. 2006 Nov;124(5):491-504.
26. Sherlock S, Dooley J. Drugs and the liver.In: Diseases of the liver and biliary system: Blackwell Science; 2002. p. 322.
27. Mochizuki M, Shimizu S, Urasoko Y, Umeshita K, Kamata T, Kitazawa T, et al. Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in pregnant and lactating rats. The Journal of Toxicological Sciences. 2009;34(2):175-81.
28. Chou WY, Lu CN, Lee TH, Wu CL, Hung KS, Concejero AM, et al. Electroporative interleukin-10 gene transfer ameliorates carbon tetrachloride-induced murine liver fibrosis by MMP and TIMP modulation. Acta Pharmacol Sin. 2006 Apr; 27(4): 469-76.