زیست‌شناسی جانوری، سال چهاردهم، شماره چهارم، تابستان ۱۴۰۱، صفحات ۲۰۷- ۱۹۷

مقاله پژوهشی

اثرات محافظتی سولفات منیزیم بر زخم معده القاء شده با اتانول در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI

رؤیا رستمی[۱]، اکرم عیدی[۱*]، پژمان مرتضوی[۲]، شهربانو عریان[۳]

۱-گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه پاتولوژی، دانشکده علوم دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیست شناسی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: eidi@srbiau.ac.ir

DOI: 10.22034/ascij.2022.1939160.1301

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۸/۱۹

چکیده

بیماری زخم معده، یک بیماری آسیب‌رسان به مخاط دستگاه گوارش با شیوع گسترده جهانی است. یکی از علت‌های این بیماری در جوامع غربی مصرف اتانول می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، درمان این بیماری به وسیله‌ی پیش‌تیمار با سولفات منیزیم است. در این مطالعه از ٦٦ موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI استفاده شد. طول دوره مطالعه ۱۵ روز بوده است. حیوانات در ۱۱ گروه بصورت تصادفی شامل: کنترل سالم، کنترل زخم معده (اتانول ۱۰ml/kg)، استاندارد (امپرازول ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن)+ اتانول، سالم تجربی (سولفات منیزیم ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زخم معده تجربی (سولفات‌منیزیم با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم+ اتانول) تقسیم شدند. پس از اتمام دوره تیمار، میزان پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت معده ارزیابی بیوشیمیایی شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان فعالیت آنزیم های کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز در بافت معده گروه‌های کنترل زخم معده در مقایسه با کنترل سالم کاهش معنی داری یافت. تیمار سولفات منیزیم در حیوانات سالم تغییر معنی داری در میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز در بافت معده ایجاد ننمود. تیمار سولفات منیزیم در حیوانات با القا زخم معده موجب افزایش معنی دار میزان فعالیت آنزیم های کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز در بافت معده گردید. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان مالون دی الدیید در بافت معده گروه کنترل زخم معده در مقایسه با کنترل سالم افزایش معنی داری یافت. تیمار سولفات منیزیم در حیوانات سالم تغییر معنی‌داری در میزان مالون دی الدیید در بافت معده ایجاد ننمود. تیمار سولفات منیزیم در حیوانات با القا زخم معده موجب کاهش معنی دار میزان مالون دی الدیید در بافت معده گردید. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که، پیش درمان با سولفات‌منیزیم باعث کاهش استرس اکسیداتیو و آسیب کمتر بافتی در بافت معده می‌شود.

کلمات کلیدی: زخم معده، موش نژاد NMRI، اتانول، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، سولفات منیزیم.

مقدمه

بیماری زخم معده، شایع‌ترین بیماری گوارشی با شیوع سالانه ۱۵ هزار نفر می‌باشد. شیوع زخم معده در ایران ٤١ درصد بیشتر از سایر کشورها در جهان است. همچنین میزان شیوع این بیماری در مردان ۳۰٪

بیشتر از زنان می‌باشد و با افزایش سن میزان ابتلاء به آن افزایش می‌یابد (۲۱، ۲۲، ۳۶). زخم معده در واقع یک آسیب در دیواره مخاط معده است که در نتیجه عدم تعادل بین لایه محافظتی (لایه بیکربنات و پروستاگلاندین) و عوامل مهاجم (درون‌زاد و برون زاد) در موکوس معده بوجود می‌آید (٤، ۱۰).

ریسک فاکتورهای ابتلاء به زخم معده شامل: مصرف الکل، مصرف سیگار، مسکن‌های ضد التهاب غیراستروئیدی، عوامل ارثی، بیماری‌های مزمن مثل نارسایی مزمن ریه، استرس، و شرایط بحرانی نظیر نارسایی حاد قلبی می‌باشند (۲۳). در جوامع غربی دومین نوشیدنی پرمصرف جهان و سومین عامل مرگ ومیر الکل است. در اروپا و امریکا مرگ و میر ناشی از الکل در مردان ۱۸–۸ درصد بالاتر از زنان می‌باشد (۲۹).

اتانول یک مولکول کوچک محلول در آب و چربی است که به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شود و باعث ایجاد آسیب در سلول‌های اپیتلیال می‌شود. اتانول باعث پایین آمدن سطح پروستاگلاندین‌ها می‌شود و با از بین بردن سد موکوسی باعث آسیب به سلول‌های اپیتلیال معده می‌گردد (٦). همچنین باعث راه‌اندازی مسیرهای التهابی مزمن و متعاقب آن آسیب به موکوس معدی می‌شود (۳۸). علاوه بر این، اتانول از طریق افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد استرس اکسیداتیو باعث آسیب به سلول‌ها و بافت‌ها می‌شود (٤١). برای درمان زخم معده، یکی از رایج‌ترین داروها امپرازول است که یک ترکیب آنتی بیوتیکی می‌باشد (۷).

امپرازول یک مهار کننده پمپ پروتون است و با اتصال به پمپ ترشح پروتون باعث کاهش پایدار اسید معده می‌شود. مصرف امپرازول با عوارض جانبی شایع شامل حالت تهوع، استفراغ، سر درد، شکم درد، و افزایش گاز روده همراه است. عوارض جانبی جدی آن کولیت کلستریدیوم دیفیسل، افزایش خطر ذات‌الریه، افزایش خطر شکستگی استخوان و احتمال مخفی ماندن ابتلاء به سرطان معده می‌باشد (۱۳، ۲۷). با توجه به عوارض جانبی ذکر شده، محققین بر روی سایر درمان‌های دارویی با عوارض جانبی کمتر کار کرده‌اند. یکی از این ترکیبات دارویی سولفات منیزیم می‌باشد. یون منیزیم یکی از فراوانترین کاتیون‌های داخل سلولی است که نقش مهمی در ساختار و متابولیسم سلول‌ها دارد و کمبود آن موجب استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون در بسیاری اندام ها میگردد (١٦). سولفات منیزیم به عنوان یک ماده ضد اسید شناخته شده و از تشکیل زخم جلوگیری می‌کند و همچنین بستر مناسبی برای بهبود زخم فراهم می‌کند (٤). در واقع سولفات منیزیم می تواند با کاهش رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدها باعث افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیال و موکوس معده شده و از نکروز بافت جلوگیری می‌کند. همچنین سولفات منیزیم باعث افزایش آنتی اکسیدانت‌ها و محافظت مخاط می‌شود. سولفات منیزیم از طریق کاهش سلول‌های کناری به کاهش اسید معده و ترمیم زخم کمک می‌کند (۲۱). مکانیسم حفاظتی آن در ترمیم زخم معده افزایش میزان آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و کاهش مالون دی آلدئید (MDA) می‌باشد. سولفات منیزیم با جلوگیری از نکروز بافت، کاهش رادیکال‌های آزاد و دخالت در تکثیر سلولی از پیشرفت زخم جلوگیری می‌کند. همچنین از طریق افزایش تکثیر لایه اپیتلیال موکوسی، به دفاع موکوسی کمک می‌کند(۲).

نقش محافظت‌کننده‌ی سولفات منیزیم در کبد نیز بررسی شده است، به طوریکه سولفات منیزیم در موشها با انسداد مجاری صفراوی، باعث کاهش کلسترول و تری گلیسیرید شدند (۱۸). بنابراین اثر

بخشی سولفات منیزیم در مطالعات مختلف اثبات شده است (۲۰، ۲٤). تاکنون برای مصرف سولفات منیزیم عوارض جانبی گزارش نشده است.

با توجه به مصرف بالای الکل در جوامع غربی و شیوع گسترده زخم معده و همچنین بروز عوارض جانبی در اثر مصرف داروی‌های رایج در درمان این بیماری، مطالعه حاضر به بررسی اثرات محافظتی پیش‌درمان با سولفات منیزیم بر بهبود زخم معده القاء شده با اتانول در موش کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI و مقایسه اثرات حفاظتی سولفات منیزیم با امپرازول خواهد پرداخت.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در این مطالعه از ٦٦ سر موش کوچک نر آزمایشگاهی نژاد NMRI در محدوده وزنی ۳۰-۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات از انستیتو رازی تهران خریداری شدند (انستیتو رازی، تهران، ایران). قبل از شروع آزمایشات موش‌ها به مدت یک هفته در شرایط استاندارد (دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۰-٦۰ درصد، و چرخه نوری ۱۲ ساعت تاریکی/۱۲ ساعت روشنایی) (۳۳) جهت سازگاری با محیط نگهداری شدند، و بعد از آن موش‌ها در ۱۱ گروه ٦ تایی قرار گرفتند. در تمام طول مطالعه موش‌ها در شرایط استاندارد ذکر شده نگهداری شدند.

مواد و داروها: داروهای استفاده شده در این مطالعه شامل اتانول مطلق، امپرازول و سولفات منیزیم از شرکت داروپخش (داروپخش، ایران) خریداری شدند. کیت‌های سنجش فعالیت آنزیمی از شرکت abcm (abcm, United Kingdom) خریداری شدند.

گروه‌های آزمایشگاهی: گروه ۱ (گروه کنترل سالم): حیواناتی که هیچ گونه تیماری دریافت نکردند. گروه ۲ (گروه کنترل زخم معده): حیواناتی که اتانول خالص ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم را بصورت گاواژ دریافت کردند (۳٤). گروه ۳ (گروه استاندارد): حیوانات این گروه امپرازول (٤۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به مدت ۱۳ روز بصورت گاواژ دریافت کردند (۹). سپس ۲٤ ساعت محرومیت از غذا داشتند، و در روز پانزدهم اتانول خالص را دریافت کردند. گروه‌های ٤-۷ (سالم تجربی): این گروه‌ها فقط سولفات منیزیم (دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به مدت ۱۵ روز (یک بار در روز) بصورت گاواژ دریافت کردند. گروه‌های ۸-۱۱ (زخم معده تجربی): این گروه‌ها ابتدا سولفات منیزیم (دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به مدت ۱۳ روز (یک بار در روز) بصورت گاواژ دریافت کردند. سپس ۲٤ ساعت محرومیت از غذا داشتند و در روز پانزدهم اتانول خالص را دریافت کردند.

طراحی تجربی و پروتکل حفاظتی: برای بررسی اثرحفاظتی سولفات منیزیم برزخم معده القاء شده با اتانول خالص، ابتدا به مدت ۱۳ روزموش‌ها سولفات منیزیم را بصورت روزانه (یک بار در روز) دریافت کردند. سپس ۲٤ ساعت موش‌ها از دسترسی به غذا محروم شدند و در روز پانزدهم برای ایجاد زخم معده، حیوانات اتانول خالص (۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم) را بصورت گاواژ دریافت کردند. یک ساعت بعد از آن حیوانات آسان‌کشی شده و بافت معده به لحاظ ماکروسکوپی و میکروسکوپی بررسی شد. پس از آسان‌کشی، معده از بدن حیوان خارج شده و، با نرمال سالین شستشو داده شد.

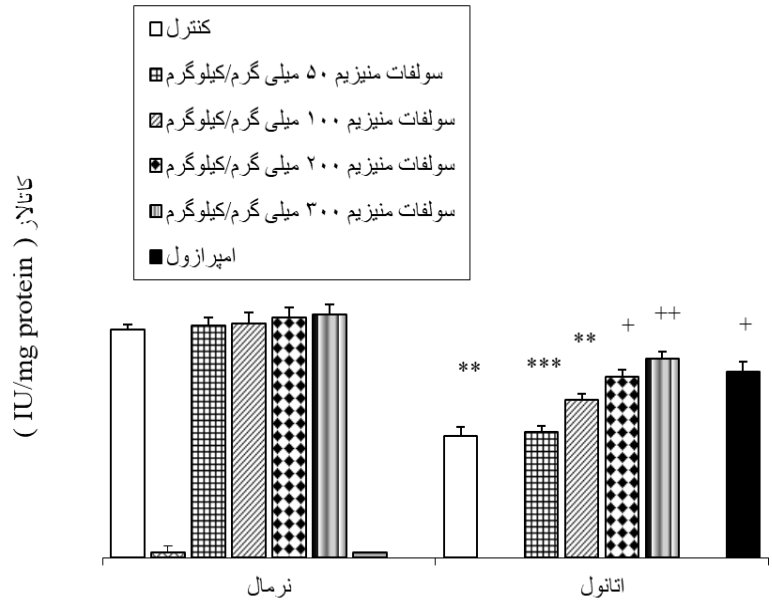
بررسی استرس اکسیداتیو: برای بررسی فعالیت بیولوژیک آنزیم‌های درگیر در استرس اکسیداتیو از هموژناسیون بافت معده موش‌ها استفاده شد. هموژناسیون بافت معده در دمای ٤ درجه سانتیگراد پس از برش بافت معده به قطعات کوچک و استفاده از نمک بافر فسفات (PBS)(۱ گرم بافت/۸ میلی‌لیتر بافر PBS) در هموژنایزر انجام شد. سپس بافت با دور ٤۵۰۰ rpm در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد و به

مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. ازسوپرناتانت برای تعیین فعالیت آنزیم CAT، MDA، SOD و GPx طبق پروتکل کیت‌های تهیه شده از شرکت abcm (abcm United Kingdom) سنجیده شد، و سپس میزان جذب نوری با دستگاه الیزا ریدر، خوانده شد.

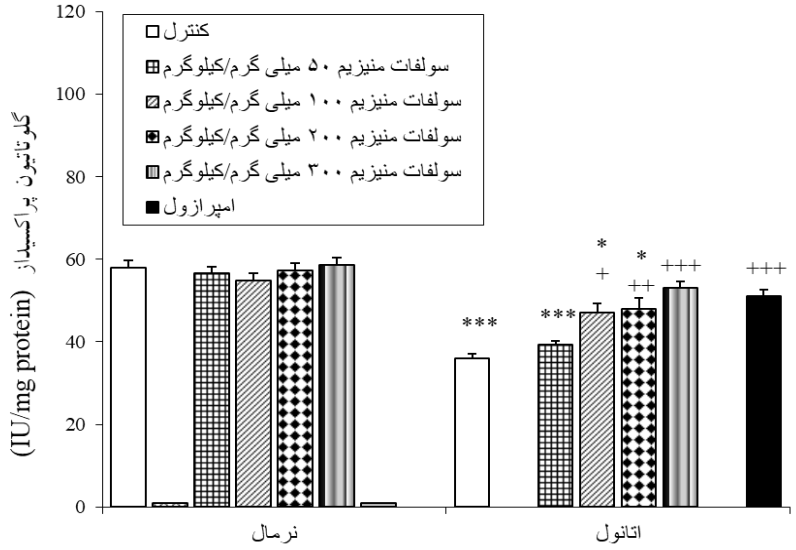
آنالیز آماری: نتایج بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون Tukey (به عنوان تست Post hoc) مورد تجزیه وتحلیل آماری قرار گرفتند. سطح معنی‌داری $p <$ ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داده است که تیمار سولفات منیزیم در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم‌های CAT، SOD و GPX معده موش‌های سالم تجربی در مقایسه با گروه کنترل سالم تغییر معنی‌داری ایجاد نکرده است ($p >$ ۰/۰۵). میزان فعالیت آنزیم‌های CAT، SOD و GPX در گروه کنترل زخم معده در مقایسه با کنترل سالم کاهش معنی‌داری نموده است ($p <$ ۰/۰۱). میزان فعالیت آنزیم‌های CAT، SOD و GPX در گروه‌های تیمار سولفات منیزیم با دوزهای ۲۰۰ ($p <$ ۰/۰۵) و ۳۰۰ ($p <$ ۰/۰۱) میلی‌گرم/ کیلوگرم + اتانول و امپرازول با دوز ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن+ اتانول ($p <$ ۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل زخم معده افزایش معنی‌داری داشته است (نمودارهای ۱ تا ۳). نتایج تحقیق حاضر نشان داده که تیمار سولفات منیزیم در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان MDA معده موش‌های سالم تجربی در مقایسه با گروه کنترل سالم تغییر معنی‌داری ایجاد نکرده است ($p >$ ۰/۰۵). میزان MDA در گروه کنترل زخم معده در مقایسه با کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشته است ($p <$ ۰/۰۰۱). میزان MDA در گروه‌های تیمار سولفات منیزیم با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ ($p <$ ۰/۰۱) میلی‌گرم/ کیلوگرم + اتانول و امپرازول با دوز ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن بدن+ اتانول و امپرازول با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن ($p <$ ۰/۰۱) در مقایسه با گروه کنترل زخم معده کاهش معنی‌داری داشته است (نمودار ۴).

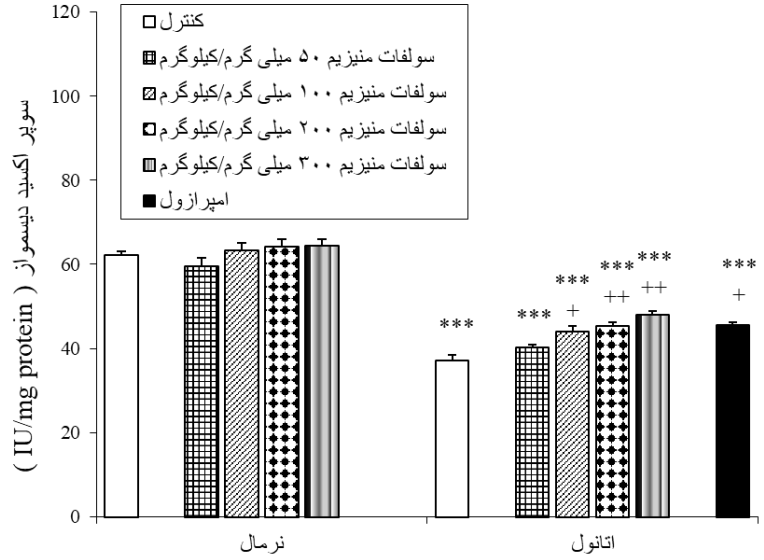


نمودار ۱- اثر تیمار سولفات منیزیم با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن و امپرازول با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت معده موش‌های سالم و موش‌های مبتلا به زخم معده القا شده با اتانول. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. ۰/۰۱** > p و ۰/۰۰۱> p *** در مقایسه با گروه کنترل سالم و ۰/۰۵> p + و ۰/۰۱> p ++، در مقایسه با گروه کنترل زخم معده (n =۶).

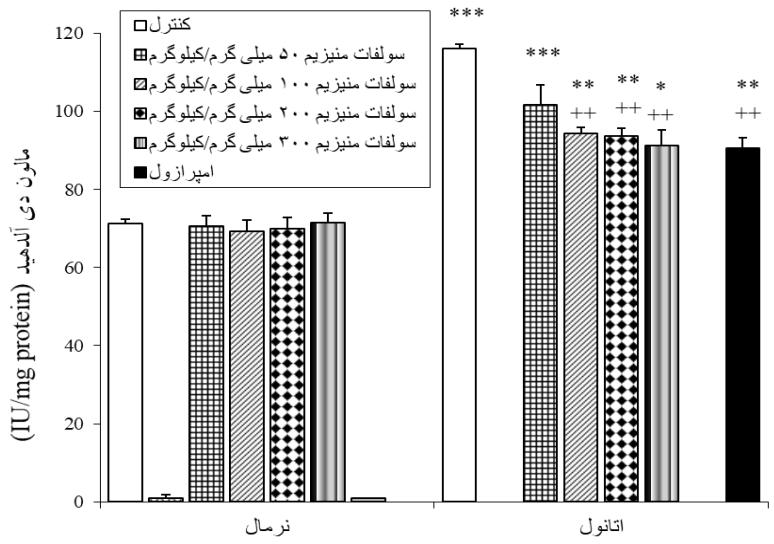


نمودار ۲- اثر تیمار سولفات‌منیزیم با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن و امپرازول با دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم GPx در بافت معده موش‌های سالم و موش‌های مبتلا به زخم معده القا شده با

اتانول. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. $p <$ ۰/۰۵ * و $p <$ ۰/۰۰۱ *** در مقایسه با گروه کنترل سالم و $p <$ ۰/۰۵ +، $p <$ ۰/۰۱ ++ و $p <$ ۰/۰۱ +++ در مقایسه با گروه کنترل زخم معده (n=٦).



نمودار ۳- اثر تیمار سولفات منیزیم با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن و امپرازول با دوز ٤٠ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان فعالیت آنزیم SOD در بافت معده موش‌های سالم و موش‌های مبتلا به زخم معده القا شده با اتانول. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. $p <$ ۰/۰۰۱ *** در مقایسه با گروه کنترل سالم و $p <$ ۰/۰۵ +، p < ۰/۰۱ ++ در مقایسه با گروه کنترل زخم معده (n =٦).



نمودار ٤- اثر تیمار سولفات منیزیم با دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن و امپرازول با دوز ٤٠ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن بر میزان MDA در بافت معده موش‌های سالم و موش‌های مبتلا به زخم معده القا شده با اتانول.

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است . $p < ۰/۰۵$ * و $p < ۰/۰۱$ ** و $p < ۰/۰۰۱$ *** در مقایسه با گروه کنترل سالم و $p <۰/۰۱$ ++ در مقایسه با گروه کنترل زخم معده (n=٦).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان دادند که پیش‌درمان با سولفات منیزیم باعث بهبود زخم معده القاء شده با اتانول خالص در موش‌های کوچک آزمایشگاهی می‌شود. زخم معده نشانه عدم تعادل بین عوامل تهاجمی و دفاعی مخاط معده است (٤). در این مطالعه از اتانول خالص برای ایجاد زخم معده استفاده شد. منابع متعدد نشان داده‌اند که اتانول به علت افزایش ترشح اسید معده، تغییر سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانتی معده و کاهش پروتئین مخاط معده باعث ایجاد زخم و خونریزی در معده موش‌های صحرایی شده است (۸، ۱۷). در مطالعه حاضر از سولفات منیزیم به علت نداشتن عوارض جانبی و سمیت کمتر (١٤) به عنوان پیش‌درمان استفاده شد.

اتانول با کاهش فعالیت SOD و CAT (۱۰) و افزایش MDA، باعث تجمع گونه‌های فعال اکسیژنی، افزایش التهاب و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانتی می‌شود (۳۰). بعلاوه، اتانول با عمل نکروزی خود باعث تشکیل ضایعات نکروتیک شده (۳۵)، که باعث کاهش عوامل دفاعی مانند ترشح بیکربنات، ترشح موکوز (۳۲) و تولید مخاط می‌شود (۱۱). همچنین اتانول باعث انقباض شدید در عضلات دیواره معده موش می‌شود. چنین انقباضی منجر به فشرده‌سازی مخاط در محل بیشترین استرس مکانیکی شده که منجر به نکروز و زخم معده می‌شود (۳۱). در صورتیکه سولفات منیزیم با ریلکس کردن عضلات صاف به بهبود زخم کمک می‌کند (۲).

منیزیم به واسطه مهار آنزیم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز باعث مهار رادیکال‌های آزاد و در نتیجه افزایش خاصیت آنتی‌اکسیدانتی می‌شود (۳۷، ٤٠). همچنین نشان داده شده که تیمار با منیزیم و سولفات منیزیم باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، و گلوتایتون پراکسیداز می‌شود. در نتیجه باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانتی در سلول‌ها و بافت‌های کبدی شده است (۲۵، ۲٦، ۲۸). در مطالعه حاضر نیز پیش‌درمان با سولفات منیزیم باعث افزایش خاصیت آنتی‌اکسیدانتی بواسطه افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز، و سوپر اکسید دیسموتاز شده و در نتیجه باعث کاهش استرس اکسیداتیو شده است.

یکی از عوامل ایجاد آپوپتوز، التهاب سلولی می‌باشد. منیزیم و سولفات منیزیم با مهار تولید واسطه‌های التهابی مثل کموکاین‌ها باعث مهار التهاب و متعاقباً آپوپتوز می‌شود (٤٠، ١٥). همچنین منیزیم با کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوزی مثل کاسپاز ۳ باعث مهار آپوپتوز و نکروز و در نتیجه پایداری سلول‌ها، و باعث افزایش بقاء سلولی می‌شود (۳۹، ٤٠).

در مطالعه حاضر نیز پیش‌درمان با سولفات منیزیم باعث بقاء سلول‌های بافت معده و همچنین باعث کاهش نکروز و آپوپتوز در زخم معده القاء شده با اتانول می‌شود.

نشان داده شده است که پیش‌درمان با سولفات منیزیم و درمان با امپرازول در افراد مبتلا به زخم معده باعث کاهش تعداد سلول‌های پاریتال، کاهش ترشح اسید، بهبود مخاط اپیتلیال و بهبود احتمالی زخم شده است (۱۲). این نتایج به نوعی تأیید کننده نتایج مطالعه حاضر در راستای اثرات محافظتی پیش‌درمان با سولفات منیزیم و درمان با امپرازول در زخم معده القاء شده با اتانول هستند.

نتیجه‌گیری

با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانتی و توانایی کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و هم‌چنین توانایی افزایش ذخایر آنتی اکسیدانی سلولی منیزیم، احتمالاً سولفات منیزیم نقش مهمی در حفاظت سلول‌های مخاط معدی در برابر عوامل آسیب‌رسان برون‌زاد و دورن‌زاد بر عهده دارد. در واقع سولفات منیزیم در مخاط معده موش‌های مبتلا به زخم معده القاء شده با اتانول باعث کاهش اثرات استرس اکسیداتیو و بهبود تغییرات آنزیمی ناشی از آن می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل رساله دکتری تخصصی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات بوده که با حمایت مالی آن دانشگاه انجام شد. ما صمیمانه از همه اعضای تیم که روی این مطالعه کار کرده اند تشکر می. همچنین نویسندگان اعلام کردند که هیچ تضادی در منافع ندارند.

منابع

1. Abad C., Vargas F.R., Zoltan T., Proverbio T., Piñero S., Proverbio F., Marín R., 2015. Magnesium sulfate affords protection against oxidative damage during severe preeclampsia. *Placenta*, 36(2): 179-185.

2. Abdulla M.A., Ahmed K.A.A., Al-Bayaty F.H., Masood Y., 2010. Gastroprotective effect of *Phyllanthus niruri* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 4(5): 226-230.

3. Adewoye E.O., Salami A.T., 2013. Anti-ulcerogenic mechanism of magnesium in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 28(2): 193-199.

4. Ateufack G., Nguelefack T.B., Wabo H.K., Watcho P., Tane P., Kamanyi A., 2006. Antiulcer effects of the aqueous and organic extracts of the stem bark of *Anthocleista vogelii*. in rats. *Pharmaceutical biology*, 44(3): 166-171.

5. Bafna P., Balaraman R., 2004. Anti-ulcer and antioxidant activity of DHC-1, a herbal formulation. *Journal of Ethnopharmacology*, 90(1): 123-127.

6. Bhattacharyya A., Chattopadhyay R., Mitra S., Crowe S.E., 2014. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94(2): 329-354.

7. Boligon A.A., Freitas R.B., Brum T.F., Waczuk E.P., Klimaczewski C.V., Ávila D.S ., Athayde M.L ., Freitas Bauermann L., 2014. Antiulcerogenic activity of *Scutia buxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(5): 358-367.

8. Cadirci E., Suleyman H., Aksoy H., Halici Z., Ozgen U., Koc A., Ozturk N., 2007. Effects of *Onosma armeniacum* root extract on ethanol-induced oxidative stress in stomach tissue of rats. *Chemico-Biological Interactions*, 170(1): 40-48.

9. Cowan A., Earnest D.L., Ligozio G., Rojavin M.A., 2005. Omeprazole-induced slowing of gastrointestinal transit in mice can be countered with tegaserod. *European Journal of Pharmacology*, 517(1-2): 127-131.

10. Silva L.M., Allemand A., Mendes D.A.G.B., Dos Santos A.C., André E., Souza L.M., Cipriani T.R., Dartora N., Andrade Marques M.C., Baggio C.H., Werner M.F., 2013. Ethanolic extract of roots from *Arctium lappa L*. accelerates the healing of acetic acid-induced gastric ulcer in rats: Involvement of the antioxidant system. *Food and Chemical Toxicology*, 51: 179-187.

11. Ferreira M.de.P., Nishijima C.M., Seito L.N., Dokkedal A.L., Lopes-Ferreira M., Di Stasi L.C., Vilegas W.,Hiruma-Lima, C.A., 2008. Gastroprotective effect

of *Cissus sicyoides* (*Vitaceae*): involvement of microcirculation, endogenous sulfhydryls and nitric oxide. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(1): 170-174.

12. deFoneska A., Kaunitz J.D., 2010. Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(6): 604-610.

13. Ortiz C.C., Arias F.A., Prados C.M.A., Gutiérrez J.J., Rodríguez A.L., Alonso A.O., Santiago E.R., Rodríguez-Téllez M., Mendoza M.I.V., Castro L.A., Sánchez A.A., Bellido R.J.A., Pérez F.B., Fernández M.C., Tomé F.G., 2016. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, 108(4): 207-224.

14. Zeng X., Xue Y., Tian Q., Sun R., An R., 2016. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection. *Medicine*, 95(1): e2451.

15. Durlach J., Guiet-Bara A., Pagès N., Bac P., Bara M., 2005. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question. *Magnesium Research*, 18(3): 187-192.

16. Eidi A., Mortazavi P., Moradi F., Haeri Rohani A., Safi Sh., 2013. Magnesium attenuates carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *Magnesium Research*, 26 (4): 165-175.

17. El-Missiry M.A., El-Sayed I.H., Othman A.I., 2001. Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indometacin and ethanol in rats. *Annals of Clinical Biochemistry*, 38(6): 694-700.

18. Eshraghi T., Mortazavi P., Asghari A., Tavangar S.M., 2015. Magnesium protects against bile duct ligation-induced liver injury in male Wistar rats. *Magnesium Research*, 28(1): 32-45.

19. Fern´andez M., Marín R., Proverbio F., Ruette F., 2021. Effect of magnesium sulfate in oxidized lipid bilayers properties by using molecular dynamics. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 26: 100998

20. Fischer S.G.L., Collins S., Boogaard S., Loer S.A., Zuurmond W.W.A., Perez R.S.G.M., 2013. Intravenous magnesium for chronic complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-1). *Pain Medicine*, 14(9): 1388-1399.

21. Ghahramani R., Abbasian A.S., Shafaee S., 2009. Prevelence of celiac disease in patients with different types of dyspepsia. *Journal of Isfahan Medical School*, 27(93): 65-73. (In Persian)

22. Kalantari H., Nourian S.M., 2011. Prevalance of Peptic Ulcer Versus Non Ulcer Dyspepsia in Patients which were Admitted for Endoscopy. *Journal of Isfahan Medical School*, 28(118): 1304-1309 (In Persian)

23. Komar O.M., Kizlova N.M., Trylevych O.D., Kravchenko V.V., 2018. Risk factors for adverse course of gastric and duodenal peptic ulcer. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland), 71(1 pt 2): 160-164.

24. Laudato M., Pescitelli L., Capasso R., 2013. Natural products of mineral origin. *Natural product communications*, 8(3): 419-423.

25. Lee K.J., Choi J.H., Khanal T., Hwang Y.P., Chung Y.C., Jeong H.G., 2008. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology*, 248(1): 18-24.

26. Markiewicz-Górka I., Markiewicz-Górka I., Pawlas K., Jaremków A., Januszewska L., Pawłowski P., Pawlas N., 2019. Alleing effect of α-lipoic acid and magnesium on cadmium-induced inflammatory processes, oxidative stress and bone metabolism disorders in Wistar rats. *International journal of environmental research and public health*, 16(22): 4483.

27. Massoomi F., Savage J., Destache C.J., 1993. Omeprazole: a comprehensive

review. *Pharmacotherapy. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 13(1): 46-59.

28. Matović V., Buha A., Bulat Z., Đukić-Ćosić D., Miljković M., Ivanišević J., Kotur-Stevuljević J., 2012. Route-dependent effects of cadmium/cadmium and magnesium acute treatment on parameters of oxidative stress in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 50(3-4): 552-557.

29. Müller D.C., Duff E.M.C., Stern K.L., 2012. Timeline: 200 years of the New England Journal of Medicine. *New England Journal of Medicine*, 366(1): e3.

30. Naito Y., Yoshikawa T., Matsuyama K., Yagi N., Arai M., Nakamura Y., Kaneko T., Yoshida N., Kondo M., 1998. Neutrophils, lipid peroxidation, and nitric oxide in gastric reperfusion injury in rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 24(3): 494-502.

31. Nazarbahjat N., Kadir F.A., Ariffin A., Abdulla M.A., Abdullah Z., Yehye W.A., 2016. Antioxidant properties and gastroprotective effects of 2-(ethylthio) benzohydrazones on ethanol-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Public Library of Science one*, 11(6): e0156022.

32. Oluwole, F.S., Ayo J.A., Omolaso B.O., Emikpe B.O., Adesanwo J.K., 2008. Methanolic extract of *Tetracera potatoria*, an antiulcer agent increases gastric mucus secretion and endogenous antioxidants. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 23(1-2): 79-83.

33. Rehm S., Sommer R., Deerberg F., 1987. Spontaneous nonneoplastic gastric lesions in female Han: *NMRI mice*, and influence of food restriction throughout life. *Veterinary pathology*, 24(3): 216-225.

34. Ren S., Wei Y., Wang R., Wei S., Wen J., Yang T., Chen X., Wu S., Jing M., Li H., Wang M., Zhao Y., 2020. Rutaecarpine Ameliorates Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury in Mice by Modulating Genes Related to Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis. *Frontiers in Pharmacology*, 11:600295.

35. Sannomiya M., Fonseca V.B., da Silva M.A., Rocha L.R.M., dos Santos,L.C., Hiruma-Lima C.A., Souza Brito A.R.M., Vilegas W., 2005. Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(1): 1-6.

36. Sayehmiri K., Tavan H., 2016. Systematic review and meta-analysis methods prevalence of peptic ulcer in IRAN. *Govaresh*, 20(4): 250-8. (In Persian)

37. Sharma R., Sharma V., 2012. Effect of magnesium sulphate versus phenytoin on the hospital length of stay of patients of eclampsia and severe preeclampsia. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(4): 1921-1924.

38. Sid B., Verrax J., Calderon P.B., 2013. Role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease. *Free Radical Research*, 47(11): 894-904.

39. Takaya J., Iharada A., Okihana H., Kaneko K., 2012. Down-regulation of hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase expression in magnesium-deficient rats. *Magnesium Research*, 25(3): 131-139.

40. Yang Y., Wu Z., Chen Y., Qiao J., Gao M., Yuan J., Nie W., Guo Y., 2006. Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro. *Biometals*, 19(1): 71-81.

41. Yeligar S.M., Chen M.M., Kovacs E. J., Sisson J.H., Burnham E.L., Brown L.A. S., 2016. Alcohol and lung injury and immunity. *Alcohol*, 55: 51-59.

Protective Effect of Magnesium Sulfate against Experimental Models of Gastric Ulcer in NMRI Mice

Roya Rostami[a], Akram Eidi [b]*, Pejman Mortazavi [c], Shahrebano Oryan [d]

a Department of Biology, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
[b] Department of Biology, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
[c] Department of Pathology, Faculty of Specialized Veterinary Sciences, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran
[d] Biological Science Faculty, Kharazmi University, Tehran, Iran

Abstract

Gastric ulcers are common digestive disorders involving stomach mucosal lesions with worldwide prevalence. There are different reasons for peptic ulcers. One common reason among west societies is ethanol consumption. The aim of the present study is pretreatment by magnesium sulfate. In this study 66 male NMRI mice were randomly divided into 11 groups and the administered mice were followed up daily for 15 days. These groups include control group (intact), control ulcer group (ethanol 10 mg/kg), standard group (omeprazole 40 mg/kg and ethanol), experimental groups (magnesium sulfate 50, 100, 200, 300 mg/kg), and experimental ulcer groups (magnesium sulfate 50, 100, 200, 300 mg/kg and ethanol). At the end of the relevant period, the levels of oxidative stress parameters were biochemically evaluated. The results of this study revealed that the activity of catalase, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in control ulcer group significantly decreased compared to the control group. Oral administration of magnesium sulfate produced no significant effect on catalase, glutathione peroxidase and superoxide dismutase activities in intact animals. Animals in experimental ulcer groups represented a great increase in catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase levels over the treatment by magnesium sulfate. Moreover, our results showed that the amount of malondialdehyde in control ulcer group was significantly increased compared to the control group. Pre-treatment with magnesium sulfate caused no significant change on the amount of malondialdehyde in control group, while the level of malondialdehyde was considerably decreased in experimental ulcer groups. Furthermore, our results demonstrated that a pretreatment with MgSO4 could notably reduce oxidative stress and gastric lesions.

Keywords: Gastric Ulcer, NMRI Mice, Ethanol, Antioxidant Enzyme, Magnesium Sulfate