

## **Effect of alcoholic extract of *Euphorbia cyparissias* on the brain antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic male rats**

Nasirzadeh MR<sup>1\*</sup>, Nourazar AR<sup>1</sup>, Khalili-Moghadam S<sup>2</sup>, Mohammadiani M<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, I. R. Iran.

2- Student of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, I. R. Iran.

Received October 3, 2013; Accepted May 4, 2014

### **Abstract:**

**Background:** Diabetes is a chronic disease characterized by metabolic disorders of proteins, fats and carbohydrates. Long-term use of the blood glucose lowering drugs can cause side effects. The purpose of this study was to examine the effect of the alcoholic extract of *E. cyparissias* on the level of brain antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic male rats.

**Materials and Methods:** In this study, 40 adult male Wistar rats (250±20 gr) were divided randomly into 4 groups: 1) control; 2) streptozotocin-induced diabetic; 3) treatment1: received 500 mg/kg of the extract and 4) treatment 2: received 250 mg/kg of the extract. The two treatment groups received the alcoholic extract through gastric gavages for 21 days. At the end of the treatment, the blood glucose and levels of brain antioxidant enzymes (TAC, MDA, SOD and GPX) were determined.

**Results:** Results showed that the MDA level was significantly increased in brain tissue in the diabetic group compared to the control group ( $P=0.001$ ). Furthermore, the levels of TAC, SOD and GPX were significantly decreased in brain tissues in the diabetic group compared to the control group ( $P=0.001$ ). Similar results were obtained for the blood glucose level.

**Conclusion:** It can be concluded that oral administration of *E. cyparissias* alcoholic extract has the antidiabetic and antioxidant activities in the streptozotocin-induced diabetic rats.

**Keywords:** *E. cyparissias* extract, Antioxidant activity, Brain tissue, Diabetes, Male rat

\* **Corresponding Author.**

**Email:** mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

**Tel:** 0098 914 101 5108

**Fax:** 0098 411 637 3935

**Conflict of Interests:** *No*

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences August, 2014; Vol. 18, No 3, Pages 194-200*

*Please cite this article as:* Nasirzadeh MR, Nourazar AR, Khalili-Moghadam S, Mohammadiani M. Effect of alcoholic extract of *Euphorbia cyparissias* on the brain antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Feyz* 2014; 18(3): 194-200.

# تاثیر عصاره الکلی فرفیون (*Euphorbia Cyparissias*) بر میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان بافت مغز در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

محمدرضا نصیرزاده<sup>۱\*</sup>، علیرضا نورآذر<sup>۱</sup>، سهیل خلیلی مقدم<sup>۲</sup>، محمد محمدیانی<sup>۲</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** دیابت یک بیماری مزمن است که با اختلال در متابولیسم پروتئین، چربی و کربوهیدرات مشخص می‌شود. بیشتر داروهای مورد استفاده در درمان دیابت در مصرف طولانی مدت عوارض جانبی دارند. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تاثیر دریافت عصاره الکلی فرفیون بر میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در بافت مغز موش‌های صحرایی دیابتی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن  $250 \pm 20$  استفاده شد که به‌طور تصادفی در چهار گروه زیر وارد شدند: (۱) گروه کنترل (حیوانات سالم دست نخورده)، (۲) گروه دیابتی (ایجاد دیابت با داروی استرپتوزوتوسین)، (۳) گروه تیمار ۱ (دریافت عصاره با دوز ۵۰۰mg/kg) و (۴) گروه تیمار ۲ (دریافت عصاره با دوز ۲۵۰mg/kg). حیوانات گروه‌های تیمار ۱ و ۲ به مدت ۲۱ روز عصاره را از طریق گاوآژ دریافت کردند. در پایان دوره تجویز عصاره میزان گلوکز سرم و سطح آنزیم‌های آنتی-اکسیدان SOD، MDA، TAC و GPX در بافت مغز اندازه‌گیری شد.

**نتایج:** یافته‌ها نشان داد که سطح آنزیم MDA در سرم حیوانات دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P=0/001$ ). همچنین، در گروه دیابتی سطح آنزیم‌های SOD، TAC و GPX در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری پائین‌تر بود ( $P=0/001$ ). در مورد میزان گلوکز خون نیز نتایج مشابهی به‌دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** در کجکوع می‌توان گفت که تجویز خوراکی عصاره الکلی فرفیون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تاثیرات ضد دیابتی و آنتی‌اکسیدانی دارد.

**واژگان کلیدی:** عصاره *E. cyparissias*، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، بافت مغز، دیابت، موش صحرایی نر

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۳، صفحات ۱۹۴-۲۰۰

## مقدمه

با وجود این‌که گیاهان دارویی مدت زمان زیادی است که در درمان بیماری‌ها مصرف می‌شوند، اما در بیشتر موارد هنوز ترکیبات شیمیایی و اثرات فارماکولوژیکی آنها ناشناخته است. معمول‌ترین ترکیبات فعال موجود در میوه‌ها، سبزیجات و گیاهان دارویی ترکیبات فنلی، نیتروژنی، ویتامین‌ها، ترپنوئیدها (کاروتنوئیدها و تری‌ترین‌ها) و آلکالوئیدها هستند که برخی از آنها فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی دارند. آنتی‌اکسیدان‌ها در حیات انسان نقش مهم و اساسی ایفا می‌کنند؛ به‌طوری‌که مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها با کاهش خطر بیماری‌های قلبی، دیابت و دیگر بیماری‌های مرتبط با پیری از قبیل سرطان همراه است [۲]. بیشتر داروهای پایین آورنده قند خون در دراز مدت عوارض جانبی دارند. لذا، تحقیق جهت دست‌یابی به داروهای بی‌خطر و موثر برای درمان دیابت ضروری به‌نظر می‌رسد [۳]. رادیکال‌های آزاد مشتق از اکسیژن توسط ارگانسیم‌های هوایی در طی متابولیسم اکسیداتیو میتوکندریایی تولید می‌شوند. این رادیکال‌ها در اثر واکنش با مولکول‌های آلی و ماکرومولکول‌های بافت همبند در عملکرد سلول تداخل ایجاد می‌نمایند. در شرایط طبیعی بین میزان تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی تعادل وجود دارد. اختلال در تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان وضعیت را به سمت استرس اکسیداتیو و

هر سال تعداد بیماران دیابتی در سرتاسر جهان در حال افزایش است. دیابت یک بیماری مزمن است که با اختلال در متابولیسم پروتئین، چربی و کربوهیدرات مشخص می‌شود. رادیکال‌های آزاد در اثر فرآیندهای متعدد بیوشیمیایی و فیزیولوژی بدن انسان و نیز فاکتورهای محیطی تولید می‌شوند. تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد باعث آسیب بیومولکول‌هایی مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA می‌شود. آسیب اکسیداتیو این مولکول‌ها به تدریج به بیماری‌های مزمن از قبیل دیابت، تصلب شرایین، پیری و سرطان منجر می‌شود. دیابت تمامی اعضای بدن انسان از جمله چشم، کلیه، کبد و سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱].

<sup>۱</sup> دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، گروه فیزیولوژی، تبریز، ایران

<sup>۲</sup> دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، دانشجوی دامپزشکی، تبریز، ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

تبریز، جاده تهران، سه راهی اهر، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

تلفن: ۰۹۱۴۱۰۱۵۱۰۸ دهن‌نویس: ۰۴۱۱۶۳۷۳۹۳۵

پست الکترونیک: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۱۱ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۲/۱۴

تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد پیش می‌برد [۴]. امروزه استفاده از طب گیاهی برای درمان بیماری دیابت در دنیا اهمیت فراوانی پیدا کرده است [۳]. گیاه *E. Cyparissias* معروف به Cypress Spurge به خانواده متعلق به خانواده افوریاسه است که در برگ‌گیرنده بیش از ۵۰۰۰ گونه می‌باشد که در مناطق مختلف جهان وجود دارند. این گیاه دارای ساقه باریک است که اغلب به وسیله کرک‌های زیر مایل به زرد پوشیده می‌شود. ارتفاع آن تا ۴۰ سانتی‌متر می‌رسد. برگ‌های نوک تیز و گل‌های کوچک متراکم خوشه‌ای در راس گیاه از مشخصه‌های آن هستند [۵]. ترکیبات جدا شده از جنس افوریا شامل فلاونوئیدها، تری تریپنئیدها، آلکانها، اسیدهای آمینه و آلکالوئیدها است. اثرات ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد توموری فلاونوئیدهای خانواده افوریاسه کاملاً شناخته شده است [۲].

مطالعات زیادی به‌ویژه در هند بر روی اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی گونه *E. Hirta* صورت گرفته است. با این همه، هیچ داده‌ای در خصوص اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی گونه *E. Cyparissias* گزارش نشده است. در این مطالعه اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی این گونه بررسی شده است.

#### عصاره‌گیری

نمونه‌های تازه گل گیاه فرفیون در فصل بهار از منطقه جاده زنجان-بیجار جمع‌آوری شده و با استفاده از جریان هوای خشک در سایه خشک گردید. سپس، آسیاب شده و به صورت پودر در آمد. ۱۰۰ گرم از پودر حاصل با استفاده از اتانول عصاره‌گیری شد. پس از تبخیر حلال با استفاده از دستگاه روتاری اوپراتور، باقیمانده به‌عنوان عصاره مورد استفاده قرار گرفت [۹،۵].

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن  $20 \pm 25$  گرم به‌صورت تصادفی انتخاب شده و به ۴ گروه ( $n=10$ ) تقسیم شدند. موش‌های صحرایی از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی انیستیتو پاستور ایران تهیه گردیده و در مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز در شرایط یکسان با دسترسی آزاد به آب و غذا و در سطحی با دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه نوری ۱۲/۱۲ روشنایی-تاریکی نگهداری شدند. حیوانات در ۴ گروه به‌شرح زیر تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل: حیوانات سالم دست نخورده؛ (۲) گروه دیابتی: حیواناتی که با تزریق داروی استرپتوزوتوسین دیابتی شدند؛ (۳) گروه تیمار ۱: حیواناتی که پس از ایجاد دیابت به‌مدت ۲۱ روز عصاره فرفیون به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند؛ و (۴) گروه تیمار ۲: حیواناتی که پس از ایجاد دیابت به‌مدت ۲۱ روز عصاره فرفیون به‌میزان ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند [۶]. جهت ایجاد دیابت از داروی استرپتوزوتوسین به میزان  $60 \text{ mg/kg}$  به‌صورت داخل صفاقی استفاده شد. قبل از تزریق دارو و نیز پس از ۷۲ ساعت با استفاده از گلوکومتر گلوکز خون حیوانات اندازه‌گیری شد تا از ایجاد دیابت اطمینان حاصل شود. حیواناتی که قند خون آنها بالای

#### اندازه‌گیری سوپراکسید دسموتاز (SOD)

در این روش از گزانتین و گزانتین اکسیداز جهت تولید رادیکال‌های سوپراکسید استفاده می‌شود. این رادیکال‌ها با I.N.T یا 3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride و 2-(iodophenyl) واکنش می‌دهند و رنگ قرمز فورمازون تولید می‌کنند که در طول موج  $505 \text{ nm}$  اندازه‌گیری می‌شود [۱۰].

#### اندازه‌گیری گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)

آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز واکنش اکسیداسیون گلوتاتیون (GSH) توسط کومن هیدروپراکسیدرا کاتالیز می‌نماید. در حضور آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز و NADPH، گلوتاتیون اکسید شده (GSSG) مجدداً به گلوتاتیون احیاء تبدیل می‌شود که این احیاء با اکسیداسیون هم‌زمان ADPH به  $\text{NADP}^+$  همراه است. در این واکنش کاهش جذب نوری در طول موج  $340$  نانومتر اندازه‌گیری می‌شود [۱۰].

#### اندازه‌گیری مالون دی آلدئید (MDA)

این روش بر پایه واکنش با تیو باربیتوریک اسید (TBARS)، اندازه‌گیری جذب با روش اسپکتروفتومتری و مقایسه با منحنی استاندارد می‌باشد [۱۰].

اندازه گیری ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC)

ABTS (2, 2-Azino-di-{3-ethylbenzthiazoline sulphonate}) با یک پراکسیداز و آب اکسیژنه مجاور می شود تا رادیکال های ABTS+ تولید نماید. این ماده، رنگ آبی-سبز دارد که در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه گیری می شود. آنتی اکسیدان های موجود در نمونه تولید این رنگ را تضعیف می کنند. این فاکتورها با استفاده از کیت تجاری Randox ساخت کشور انگلستان اندازه گیری شدند [۱۱].

اندازه گیری پروتئین بافتی

غلظت پروتئین تام با استفاده از روش بردفورد اندازه گیری شده است [۱۲].

تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه داده های به دست آمده با استفاده از روش آماری آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس آزمون Duncan تجزیه و تحلیل گردید و سطح معنی داری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

مقایسه میانگین سطح آنزیم آنتی اکسیدان نشان داد که بین گروه کنترل و گروه دیابتی از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود دارد. هم چنین، بین گروه دیابتی و گروه های تیمار ۱ و ۲ نیز تفاوت معنی داری دیده شد ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- میانگین آنزیم های آنتی اکسیدان بافت مغز موش های صحرایی نر بالغ در گروه های مختلف مورد مطالعه ( $Mean \pm SE$ ).

پارامتر گروه	TAC mmol/l	MDA nmol/mg protein	SOD U/mg protein	GPX U/mg protein
کنترل	۲/۷۳±۰/۰۵	۲/۹۵±۰/۰۱	۴/۷۰±۰/۰۵	۴۴/۴۲±۰/۳۴
دیابتی	۲/۲۰±۰/۰۳*	۵/۱۸±۰/۰۱*	۳/۲۹±۰/۰۰*	۲۵/۴۶±۰/۰۵*
تیمار ۱	۲/۴۹±۰/۰۰	۴/۰۰±۰/۰۴	۳/۹۲±۰/۰۶	۳۲/۱۵±۰/۰۱
تیمار ۲	۲/۵۹±۰/۰۰**	۴/۲۸±۰/۰۰**	۴/۱۴±۰/۰۱**	۳۵/۳۷±۰/۲۹**

\* : اختلاف معنی دار با سایر گروه ها. \*\* : اختلاف معنی دار با گروه تیمار ۱.

سطح معنی دار  $P < 0.05$  در نظر گرفته شده است.

از نظر آماری معنی دار است ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۱). اما بین گروه های کنترل و تیمار ۲ تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). مقایسه میانگین سطح سرمی گلوکز در گروه های مورد مطالعه قبل از ایجاد دیابت نشان داد که بین حیوانات گروه های مختلف تفاوت معنی داری وجود ندارد ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲)، اما بررسی آماری میانگین سطح سرمی گلوکز در گروه های مختلف بعد از ایجاد دیابت مشخص نمود که بین گروه های کنترل و تیمار ۲ با سایر گروه ها اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۲). هم چنین، مقایسه میانگین وزن حیوانات در گروه های مورد مطالعه قبل از ایجاد دیابت نشان داد که بین حیوانات گروه های مختلف تفاوت معنی داری وجود ندارد ( $P > 0.05$ ) (جدول شماره ۲). در پایان دوره تجویز عصاره مشخص گردید که وزن حیوانات در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۲).

اما بین دو گروه تیمار ۱ و ۲ تفاوت معنی داری دیده نشد ( $P > 0.05$ ). با مقایسه میانگین سطح MAD در سرم گروه های مختلف مشخص گردید که میزان این آنزیم به طور معنی داری در گروه دیابتی در مقایسه با سایر گروه ها افزایش یافته است. هم چنین، نتایج نشان داد که بین گروه های تیمار ۱ و ۲ تفاوت معنی داری وجود دارد ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۱). بررسی آماری داده های مربوط به میانگین سطح آنزیم SOD نشان داد که فعالیت این آنزیم در گروه دیابتی در مقایسه با سایر گروه ها کاهش معنی داری داشته است. هم چنین، مشخص گردید که بین گروه های تیمار ۱ و ۲ نیز تفاوت معنی داری وجود دارد ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۱). مقایسه میانگین داده های به دست آمده در مورد آنزیم GPX در گروه های مختلف مورد مطالعه مشخص نمود که فعالیت آنزیم مذکور در گروه دیابتی در مقایسه با دیگر گروه های مطالعه شده کاهش معنی داری دارد. هم چنین، اختلاف بین میانگین گروه تیمار ۱ با گروه تیمار ۲ نیز

جدول شماره ۲- میانگین وزن و سطح گلوکز خون موش‌های صحرایی نر بالغ در گروه‌های مختلف در ابتدا و انتهای مطالعه ( $Mean \pm SE$ ).

پارامتر گروه	وزن قبلی (گرم)	وزن بعدی (گرم)	گلوکز خون قبلی (میلی گرم/دسی لیتر)	گلوکز خون بعدی (میلی گرم/دسی لیتر)
کنترل	۲۶۱/۶۰±۶/۸۰	۲۶۳/۲۰±۶/۰۳	۱۳۷/۸۰±۴/۸۲	۱۴۰/۸۰±۳/۸۲*
دیابتی	۲۵۲/۸۰±۶/۰۵	۱۸۵/۲۰±۱۴/۸۷**	۱۶۸/۶۰±۱۷/۱۵	۵۶۶/۶۰±۱۲/۰۹**
تیمار ۱	۲۶۵/۲±۲/۲۲	۲۳۰/۲۰±۹/۳۷	۱۶۲/۶۰±۴/۹۵	۲۷۳±۳۲/۴۹
تیمار ۲	۲۵۸/۸۰±۵/۴۴	۲۱۹/۲۰±۹/۷۹	۱۴۳/۴۰±۳/۵۱	۴۹۵/۴۰±۱۳/۲۵

\*: اختلاف معنی‌دار با سایر گروه‌ها. \*\*: اختلاف معنی‌دار با گروه تیمار ۱ و کنترل. سطح معنی‌دار  $P < 0.05$  در نظر گرفته شده است.

## بحث

[۱۵]. در مطالعه حاضر موافق با مطالعات دیگر مشخص گردید که با تزریق استرپتوزوسین در حیوانات دیابت ایجاد شده و قند خون افزایش می‌یابد [۱۷، ۱۶]. چنانچه مشخص گردید میزان گلوکز خون در گروه‌های کنترل و تیمار ۱ نسبت به گروه‌های دیابتی و تیمار ۲ به‌طور معنی‌داری پائین‌تر بود ( $P < 0.05$ ). این موضوع نشان می‌دهد که تجویز عصاره الکلی با دوز 500mg/kg وزن بدن توانسته است سطح سرمی گلوکز را کاهش دهد. این نتایج با یافته پژوهش Kumar و همکاران در سال ۲۰۱۲ در خصوص تاثیر گونه دیگر افوربیا بنام E. Hirta بر کاهش سطح سرمی گلوکز خون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین مطابقت دارد [۹]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میانگین TAC در گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری پائین‌تر از گروه کنترل می‌باشد ( $P < 0.05$ ). با تجویز عصاره، این میانگین افزایش یافته است که حاکی از اثر مثبت عصاره بر سیستم آنتی‌اکسیدانی است (جدول شماره ۱). موافق با مطالعات دیگر، در مطالعه حاضر میزان آنزیم MDA در بافت مغز موش‌های صحرایی دیابتی شده در مقایسه با حیوانات سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. هم‌چنین، با تجویز عصاره الکلی فرقیون میزان MDA در گروه‌های تیمار ۱ و ۲ در مقایسه با گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۱). این کاهش در گروه تیمار ۱ بیشتر از گروه تیمار ۲ بود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح MDA پلاسما در موش‌های صحرایی دیابتی افزایش می‌یابد. این موضوع نشان‌گر افزایش اکسیداسیون چربی به‌دلیل افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و نیز کاهش توان سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی و یا هر دو می‌باشد [۱۸]. علاوه بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که در موش‌های صحرایی بالغ میزان MDA افزایش یافته و فعالیت SOD و GPX کاهش می‌یابد [۲۰، ۱۹]. استرپتوزوسین آنتی‌بیوتیکی است که به‌دلیل تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی مکررا برای ایجاد تجربی دیابت نوع ۱ و یا عوارض ناشی از دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی استفاده می‌شود [۲۱]. استرپتوزوسین در سلول‌های

آنتی‌اکسیدان‌ها (مهارکننده‌های پراکسیداسیون چربی) نه تنها به‌عنوان نگهدارنده‌های غذایی، بلکه به‌عنوان عوامل دفاعی سلول‌های زنده در برابر آسیب اکسیداتیو محسوب می‌شوند؛ به‌طور کلی، پذیرفته شده است که آنتی‌اکسیدان‌ها قدرت پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد را دارند [۲]. در دیابت نوع ۱ یا انسولین تولید نمی‌شود و یا تولید آن ناکافی است. در دیابت نوع ۲ حساسیت گیرنده‌های محیطی به انسولین کمتر از حد نرمال است که در هر دو حالت منجر به افزایش گلوکز خون و تغییرات شدید در متابولیسم گلوکز و چربی می‌شود. هیپرگلیسمی حاصل موجب تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد می‌گردد. این ترکیبات مسئول عوارض جانبی دیابت در کلیه و مغز هستند [۸]. آسیب اکسیداتیو در بافت‌ها وجه مشترک بیماری‌های مزمن از جمله آرترواسکلروز، آرتریت روماتوئید و دیابت است. عامل افزایش استرس اکسیداتیو در بیماری دیابت افزایش فرآورده‌های لیپواکسیداسیون پلاسما و پروتئین‌های بافتی است [۱۳، ۷]. بافت مغز به‌دلیل مصرف بالای اکسیژن، وجود مقادیر فراوان اسیدهای چرب غیر اشباع در غشاهای و نیز کمبود سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی، به‌شدت به استرس اکسیداتیو حساس است. اسیدهای فنلی و فلاونوئیدها قادرند با رها کردن یک اتم هیدروژن از گروه هیدروکسیل خود رادیکال‌های آزاد تولید شده را پاک نمایند؛ بدین ترتیب از آسیب ایجاد شده در مغز در اثر هیپرگلیسمی جلوگیری می‌کنند [۸]. مطالعه انجام شده توسط Bree و همکاران در سال ۲۰۰۹ مشخص نموده است که دیابت و افزایش گلوکز خون موجب تشدید آسیب نوروپاتی مغزی در نواحی قشر و هیپوکامپ می‌شود [۱۴]. هم‌چنین، مشخص شده است که استرس اکسیداتیو در پیشرفت عوارض دیابت از قبیل تصلب شرایین، نوروپاتی محیطی و افزایش ناهنجاری‌های جنینی در مادران آستن مبتلا به دیابت نقش دارد. یافته‌ها نشان می‌دهند که در دیابت، گونه‌های اکسیژن واکنشی افزایش یافته و قدرت پاک‌کنندگی آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد. این امر پراکسیداسیون چربی و اکسیداسیون DNA را افزایش می‌دهد

ساختار و فعالیت بیولوژیکی غشاها موثراند [۲۶]. نتایج اندازه‌گیری آنزیم آنتی‌اکسیدان SOD نشان داد که آنزیم مذکور در بافت مغز حیوانات دیابتی شده در مقایسه با حیوانات سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری داشته است ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۱). هم‌چنین، مشخص گردید که همانند آنزیم GPX و TAC تجویز عصاره توانسته است میزان آنزیم SOD را نیز در بافت مغز حیوانات گروه‌های تیمار ۱ و ۲ به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه دیابتی افزایش دهد ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۱). هرچند، این افزایش در گروه تیمار ۲ که عصاره را با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در یافت کرده است، بیشتر است. نتایج مربوط به وزن حیوانات نیز نشان داد که وزن حیوانات گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل و گروه تیمار ۱ به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۲)، اما بین گروه دیابتی و تیمار ۲ این اختلاف معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره فریون، موش‌های صحرایی کاهش وزن کمتری در مقایسه با حیوانات دیابتی داشتند که این نتایج با یافته‌های Kumar و همکاران مطابقت دارد [۹].

#### نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که تجویز خوراکی عصاره الکلی فریون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استریتوزوتوسین اثرات ضد دیابتی و آنتی‌اکسیدانی در بافت مغز دارد، هرچند برای تعمیم نتایج در انسان و شناخت مکانیسم اثر ترکیبات آن نیاز به مطالعات بیشتری است.

#### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از زحمات کارشناس محترم آزمایشگاه آقای مهدی هراثی سپاسگزاری می‌نمایند.

#### References:

- [1] Shanmugam KR, Mallikarjuna K, Reddy KS. Effect of alcohol on blood glucose and antioxidant enzymes in the liver and kidney of diabetic rats. *Indian J Pharmacol* 2011; 43(3): 330-5.
- [2] Aslantürk OS, Çelik TA. Antioxidant, cytotoxic and apoptotic activities of extracts from medicinal plant *Euphorbia platyphyllos* L. *J Med Plants Res* 2013; 7(19): 1293-304.
- [3] Maurya AK, Tripathi S, Ahmad Z, Sahu RK. Antidiabetic and antihyperlipidemic effect of *Euphorbia hirta* in Streptozotocin induced diabetic rats. *Scholars Res Library* 2012; 4(2): 703-7.

بنا اثرات سیتوتوکسیک داشته و دارای اثرات ضد سرطانی خفیفی است. اگرچه اثر سیتوتوکسیک آن کاملاً شناخته نشده است، اما تصور می‌شود با مهار آنزیم‌های پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد و افزایش تولید رادیکال‌های سوپراکسید عمل نماید [۲۲]. پراکسید-اسیون لیپیدی یک روند آسیب‌رسان وابسته به رادیکال آزاد است؛ زیرا نه تنها کنترل شونده نیست، بلکه یک فرآیند خودافزایشی است که باعث تخریب غشاها، لیپیدها و دیگر ترکیبات سلولی می‌شود. هم‌چنین، پراکسیداسیون لیپیدی در پاتوژنز دیابت شیرین نقش اساسی دارد. جهت کنترل پراکسیداسیون لیپیدی یک سیستم دفاعی متشکل از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی وجود دارد که نقش مهمی در پاک کردن گونه‌های اکسیژن واکنشی دارند [۲۳]. ثابت شده است که بین عوارض دیابت و پراکسیداسیون چربی ارتباط وجود دارد؛ چنان‌که افزایش قند خون باعث کاهش میزان آنتی‌اکسیدان‌های محافظت‌کننده آندوژن و افزایش رادیکال‌های آزاد می‌گردد [۲۳]. هم‌چنین، دیابت شیرین با تغییرات پاتولوژیکی در سیستم عصبی مرکزی همراه است [۲۴]. نتایج اندازه‌گیری آنزیم آنتی‌اکسیدان GPX نشان داد که در حیوانات گروه دیابتی سطح این آنزیم در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری پایین‌تر است و با یافته‌های قبلی سازگاری دارد ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۱) [۱۵]. با تجویز عصاره در گروه‌های تیمار میزان آنزیم GPX به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است که این امر نشان‌گر تاثیر مثبت عصاره می‌باشد ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۱). کاهش در فعالیت آنزیم SOD در افراد دیابتی مسن نشان می‌دهد که القا و در نتیجه فعالیت این آنزیم به‌طور پیش‌رونده‌ای کم می‌شود [۴]. علاوه بر این، نشان داده شده است که هیدروژن پراکسید، آنزیم SOD را مهار کرده و بدین ترتیب در نتیجه فعالیت کم GPX در افراد دیابتی، هیدروژن پراکسید در بدن تجمع می‌یابد [۲۵]. SOD و GPX آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مهمی هستند که در پاک کردن سوپراکسید و آب اکسیژنه شرکت می‌کنند. بنابراین، در حفظ

- [4] Domínguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1736-42.
- [5] Nasiri Semnani Sh, Rahnema M, Alizadeh A, Ghasempour H. Evaluation of Antimicrobial effects of *Euphorbiacyparissias* extracts on intramacrophages salmonella typhi. *J Biologically Active Products from Nature* 2013; 3(1): 64-71.
- [6] Kumar S, Malhotra R, Kumar D. Antidiabetic and Free Radicals Scavenging Potential of *Euphorbia hirta* flower extract. *Indian J Pharm Sci* 2010; 72(4): 533-7.

- [7] Iwata N, Okasaki M, Kamiuchi S, Hibino Y. Protective effects of oral administration of ascorbic acid against oxidative stress and neuronal damage after cerebral ischemia/reperfusion in diabetic rats. *J Health Sci* 2010; 6(1): 20-30.
- [8] Hfaiedh N, Mbarki S, Alimi H, Claude Murat J, Elfeki A. Diabetes-Induced Damages in Rat Kidney and Brain and Protective Effects of Natural Antioxidants. *Food Nutr Sci* 2013; 4(4): 436-44.
- [9] Kumar S, Rashmi M, Kumar D. Evaluation of antidiabetic activity of *Euphorbia hirta* Linn. in streptozotocin induced diabetic mice. *IJNPR* 2010; 1(2): 200-3.
- [10] Somi MH, Hajipour B, Asl NA, Estakhri R, Azar AN, Zade MN, et al. Pioglitazone attenuates ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats. *Transplant Proc* 2009; 41(10): 4105-9.
- [11] Kurcer Z, Oguz E, Ozbilge H, Baba F, Aksoy N, Celik H, et al. Melatonin protects from ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats: this effect is not mediated by proinflammatory cytokines. *J Pineal Res* 2007; 43(2): 172-8.
- [12] Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976; 72: 248-54.
- [13] Cristina RT, Cosoroab, Alexandra T D, Pärvu NH, Eugenia D, Diana A, et al. Investigation on cypress spurge (*EUPHORBIA CYPARISSIAS* L.) and its activity in the veterinary therapeutics. *Bulletin UASVM, Veterinary Med* 2008; 65(1).
- [14] Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(1): 194-201.
- [15] Musalmah M, Fairuz AH, Gapor MT, Ngah WZ. Effect of vitamin E on plasma malondialdehyde, antioxidant enzyme levels and the rates of wound closures during wound healing in normal and diabetic rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11 Suppl 7: S448-51.
- [16] Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res* 2005; 51(2): 117-23.
- [17] Kiasalari Z, Khalili M, Aghaei M. Effect of withania somnifera on levels of sex hormones in the diabetic male rats. *Iran J Reproductive Med* 2009; 4: 163-8.
- [18] Dewir YH, Chakrabarty D, Ali MB, Hahn EJ, Paek KY. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities of *Euphorbia millii* hyperhydric shoots. *Environ Exp Bot* 2006; 58(1-3): 93-9.
- [19] Kinalski M, Sledziewski A, Telejko B, Zarzycki W, Kinalska I. Lipid peroxidation and scavenging enzyme activity in streptozotocin-induced diabetes. *Acta Diabetol* 2000; 37(4): 179-83.
- [20] Ugochukwu NH, Babady NE, Cobourne M, Gasset SR. The effect of *Gongronema latifolium* extracts on serum lipid profile and oxidative stress in hepatocytes of diabetic rats. *J Biosci* 2003; 28(1): 1-5.
- [21] Li XM. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats. *Int J Biol Macromol* 2007; 40(5): 461-5.
- [22] Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and  $\beta$ cell Damage in streptozotocin- induced Diabetic rats. *Anat Record Part A* 2004; 279A(1): 685-91. Available at: <http://www.interscience.wiley.com>.
- [23] Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Serum lipid per oxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. *Singapore Med J* 2005; 46(7): 322-4.
- [24] Ceretta LB, Réus GZ, Abelaira HM, Ribeiro KF, Zappellini G, Felisbino FF, et al. Increased oxidative stress and imbalance in antioxidant enzymes in the brains of alloxan-induced diabetic rats. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 302682.
- [25] Huang SZ, Luo YJ, Wang L, Cai KY. Effect of ginkgo biloba extract on livers in aged rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11(1): 132-5.
- [26] McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative Stress. *Am J Med* 2000; 108(8): 652-9.