

تأثير السيلينيوم في مستوى الدوبامين والاستيل كولين ومؤشرات الاجهاد التأكسدي في ذكور الجرذان المعاملة بكلوريد المنغنيز

وجدان مطرود كاظم
جامعة القادسية/كلية التربية

أحسان ريسان ابراهيم
جامعة القادسية/ كلية الصيدلة

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة تحديد التأثيرات السمية للمنغنيز في الدماغ ومؤشرات الاجهاد التأكسدي ، الى جانب ذلك تقييم الدور الذي يمكن أن يؤديه السيلينيوم في تقليل الآثار السمية للمنغنيز في ذكور الجرذان . واستُخدِمَ في هذه التجربة 21 حيواناً من ذكور الجرذان البيض قسمت عشوائياً على ثلاثة مجاميع ، المجموعة الأولى C : عُدت مجموعة سيطرة وجرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي ، وأعطيت العليقة الإعتيادية ، والمجموعة الثانية G1 : هي التي جرعت كلوريد المنغنيز بتركيز 150 ملغم \ كغم من وزن الجسم يومياً ، والمجموعة الثالثة G2 : هي التي جرعت كلوريد المنغنيز بتركيز 150 ملغم \ كغم من وزن الجسم ، كما أعطيت سيلينات الصوديوم بتركيز 0.5 ملغم \ كغم من العليقة يومياً . واستمرت فترة التجربة على مدى أربعة اسابيع . وبعد انتهاء مدة التجربة درست المعايير الآتية : النواقل العصبية وشملت (الدوبامين والاستيل كولين في الدماغ) ومؤشرات الأكسدة وشملت (الكلوتاثيون والمالوندايديهايد في الدماغ وسوبر أوكسيد دسموتيز والكاتليز في المصل) في ذكور الجرذان . وأظهرت النتائج أن تجريع الجرذان بكلوريد المنغنيز قد أدى الى إنخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الدوبامين في الدماغ مع إرتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الأستيل كولين في الدماغ . كما بينت النتائج حصول إنخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكلوتاثيون في الدماغ يرافقه إرتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى المالوندايديهايد في الدماغ . في حين لوحظ حدوث إنخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز سوبر أوكسيد دسموتيز SOD وتركيز الكاتليز CAT في المصل . وإن إعطاء الحيوانات سيلينات الصوديوم بشكل متزامن مع كلوريد المنغنيز في المجموعة G2 قد أدى الى حصول تحسن ملحوظ في المعايير المدروسة مقارنة مع المجموعة G1 التي جرعت بكلوريد المنغنيز وقريباً في بعض الأحيان من مجاميع السيطرة .

المقدمة Introduction

تعد العناصر النزرة Trace elements من أهم الملوثات التي تدخل البيئة وذلك بسبب ثبوتيتها العالية وفترات بقائها غير المحددة ، إذ يمكنها أن تنتقل الى مسافات بعيدة عن مناطق نشوئها ، ويمكن أن تتضاعف تراكيز هذه العناصر من خلال السلسلة الغذائية ، لذلك تصبح بعض الحيوانات أو النباتات وبسبب احتوائها لتراكيز عالية من بعض هذه العناصر الخطرة مصدراً للتسمم وخطراً كبيراً على الصحة ، كما لا يمكن تحليل هذه العناصر والقضاء عليها بواسطة البكتريا والعمليات الطبيعية الأخرى، إذ يمكن تغيير نوع المركب ولكن العنصر يبقى ويزداد تركيزه تدريجياً (Smalinskiene et al., 2005).

ويعد المنغنيز واحداً من العناصر النزرة الأساسية للإنسان والحيوان، ويشكل المنغنيز نحو 0.10 % من القشرة الأرضية ويمثل المرتبة الثانية عشرة في المعادن الأكثر وفرة (ATSDR , 2012) ، إذ أنه يمثل عنصراً غذائياً مهماً لكل من الإنسان والأحياء الأخرى ، إلا أن المنغنيز له تأثيرات خطيرة إذا ما زادت أو قلت تراكيزه عن الحدود المسموح بها . ويحدث التسمم بمعدن المنغنيز بسبب وجوده في الهواء والماء نتيجة النشاط الصناعي والتعدين ، ويعد الجهاز العصبي الهدف الأول للمنغنيز ، فقد وجد بأن التعرض لتراكيز عالية من المنغنيز يؤدي الى تحطم الخلايا الدوبامينية في الدماغ ومن ثم الإصابة بمرض Manganism (Diederich et al., 2012). كما ذكر John (1998) بأن المنغنيز يعد من العناصر المسببة لأمراض السرطان للإنسان إذا ما زادت كميته في جسم الإنسان ويكون ذلك عن طريق الغذاء أو عن طريق إستنشاق الغبار الحوي عليه . وقد أستخدم العديد من الوسائل الوقائية لتقليل الآثار السمية لبعض المواد في جسم الكائن الحي ومنها العوامل المضادة للأكسدة Antioxidant ومنها السيلينيوم الذي يلعب دوراً مهماً كمضاد للأكسدة ويحمي الجسم من تأثير بعض العناصر السامة وتجمعها في الجسم (Radostits et al. , 1999). ويعزى التأثير المهم للسيلينيوم إلى وجود العديد من الأنزيمات التي يدخل السيلينيوم في تكوينها Seleno-enzymes ومن ضمنها أنزيم glutathione-peroxidase و Thioredoxin reductase و deiodinase و Selenophosphate synthetase وسيلينوبروتين P (Selenoprotein P) (Brown & Arthur , 2007). وأستخدم السيلينيوم للتقليل من الإجهاد التأكسدي الناجم عن التسمم بالمنغنيز عن طريق عكس التأثيرات التنبؤية للمنغنيز ، وهو ما يؤدي الى تقليل التأثيرات السمية للمنغنيز (Zhao-fa et al, 2007).

المواد وطرق العمل

حيوانات التجربة

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع إلى قسم علوم الحياة – كلية التربية/جامعة القادسية. واستعملت في هذه الدراسة ذكور الجرذان البيض Albino rats ، تراوحت أوزانها ما بين 200-250 غرام وأعمارها ما بين 3-4 أشهر. واخضعت حيوانات التجربة إلى ظروف مختبرية مناسبة بدرجة حرارة 20-25 م°، ومدة إضاءة 14 ساعة و10 ساعة ظلام. وقد زودت الحيوانات بالماء والعليقة خلال مدة التجربة وبصورة حرة *ad libitum*.

تحضير المنغنيز

أستعمل في هذه الدراسة عنصر المنغنيز على هيئة كلوريد المنغنيز $MnCl_2$ الذي تم الحصول عليه من مختبرات قسم الكيمياء التابع لكلية التربية / جامعة القادسية. وأستخدمت الجرعة 150 ملغم/كغم من وزن الجسم من مادة كلوريد المنغنيز (Kristensson *et al.*, 1986) وبعد إذابة الجرعة اليومية الكاملة من كلوريد المنغنيز في الماء المقطر تم تجريع كل حيوان يومياً بواقع 1 مل عن طريق الفم باستخدام محقنة نبيذة خاصة لهذا الغرض تحوي إبرة معقوفة .

تحضير السيلينيوم

أستعمل في هذه الدراسة عنصر السيلينيوم على هيئة سيلينات الصوديوم Na_2SeO_3 التي تم الحصول عليها من مختبرات قسم الكيمياء التابع لكلية التربية / جامعة القادسية، إذ تم إستخدامه مضافاً مع العليقة بتركيز 0.5 ملغم /كغم من العليقة (Soudani *et al.*, 2012). تم تحضير العليقة بعد طحنها طحناً جيداً بواسطة طاحونة Blender ، وتم إضافة سيلينات الصوديوم بحسب التركيز المطلوب بعد إذابة الكمية المطلوبة منه في مقدار كافٍ من الماء المقطر ثم مزج مع العليقة المطحونة ثم ترك المزيج لفترة مناسبة لحين تبخر الماء .

Experiment Design

تصميم التجربة

أستخدم في هذه التجربة 21 حيواناً من ذكور الجرذان البيض قسمت الى ثلاثة مجاميع ثنائية ضمت كل مجموعة 7 حيوانات. وتم تصميم الدراسة بالشكل التالي:

- 1- المجموعة الأولى (C) : ضمت (7) حيوانات ، إذ جرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي NaCl بتركيز 0.9% وقد أعطيت العليقة الإعتيادية وعدت كمجموعة السيطرة .
- 2- المجموعة الثانية (G1) : ضمت (7) حيوانات إذ أعطيت كلوريد المنغنيز بتركيز 150 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي بإستخدام محقنة نبيذة خاصة لهذا الغرض يومياً ولمدة أسبوعين .
- 3- المجموعة الثالثة (G2) : ضمت (7) حيوانات إذ أعطيت كلوريد المنغنيز بتركيز 150 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق التجريع الفموي بإستخدام محقنة نبيذة خاصة لهذا الغرض ، كما أعطيت سيلينات الصوديوم مع العليقة بتركيز 0.5 ملغم / كغم من العليقة يومياً ولمدة أسبوعين .

Samples Collection

جمع العينات

بعد انتهاء التجربة تم سحب الدم من القلب مباشرة بدون تخدير بإستخدام طعنة القلب Puncture Heart ، بعد ذلك قتل الحيوانات بعملية قطع الرأس Decapitation ووضع الرأس في حوض تشريح ثلجي وفتحت الجمجمة واستخرج الدماغ وغسل بإستخدام المحلول الملحي المتعادل المبرد ثم جفف بوساطة ورق نشاف وازيل المخيخ والبراعم الشمية ووضع الدماغ المتبقي في عبوات بلاستيكية جافة ونظيفة وحفظت بدرجة حرارة - 80 م° لحين اجراء الاختبارات. ووضع الدم المسحوب في أنابيب اختبار زجاجية نظيفة خالية من المادة المانعة للتخثر، وتركت لمدة 15- 20 دقيقة في درجة حرارة المختبر ثم وضعت العينات داخل جهاز الطرد

المركزي Centrifuge بسرعة 3000 دورة/ دقيقة لمدة 15 دقيقة لغرض فصل المصل، عزل المصل وحفظ بدرجة حرارة - 20 م° لحين الاستعمال.

المعايير المدروسة

تقدير تركيز الدوبامين DA في الدماغ

وزن (50 ملغم) من نسيج الدماغ الأوسط ووضع في (1 مل) من المحلول المبرد المتكون من HCL (60%) و EDTA (1%) و Sodium metabisulfite (0.1%) وهرس الخليط جيداً باستعمال الضغط الميكانيكي اليدوي في محيط ثلجي الى أن أصبح لزجاً ثم نقل الناتج الى جهاز الطرد المركزي المبرد Cooling centrifuge ونفذ بسرعة 15000g لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة 40c ، بعدها عزل الراشح ووضع في أنابيب بلاستيكية نظيفة وحفظ بدرجة حرارة - 20 م° لحين الإستعمال (Tan *et al.*, 2012). وتم تقدير تركيز الدوبامين في رشح الدماغ باستخدام جهاز Elisa وبحسب العدة المصنعة من قبل شركة (ABO, Switzerland).

تقدير تركيز الاستيل كولين Ach في الدماغ

يسحق نسيج الدماغ الأوسط في محلول بارد متكون من Tris-HCL (50 mM) وسكروز Sucrose (30 mM) ذي PH=7.4 بنسبة 10% (وزن /حجم) باستعمال الضغط الميكانيكي اليدوي في محيط ثلجي الى أن يصبح الخليط لزجاً ثم نقل الناتج الى جهاز الطرد المركزي المبرد Cooling centrifuge ونفذ بسرعة 3000g لمدة 10 دقائق و بدرجة حرارة 40 c ، بعدها عزل الراشح ووضع في أنابيب بلاستيكية نظيفة وحفظ بدرجة حرارة - 20 م° لحين الإستعمال (Mohamd *et al.* , 2011) . تم تقدير تركيز الاستيل كولين في رشح الدماغ باستخدام جهاز Elisa وبحسب العدة المصنعة من قبل شركة (ABO, Switzerland).

تقدير مستوى الكلوتاثيون في الدماغ

تم تقدير مستوى الكلوتاثيون في نسيج الدماغ بطريقة المان Ellman's method المحورة من قبل (James *et al.*, 1982).

تقدير مستوى المالون ثنائي الاليهيد (MDA) في الدماغ

استخدمت الطريقة المتبعة من قبل الباحث Volken وجماعته (2001) لتقدير مستوى MDA في الانسجة.

تقدير تركيز سوهر اوكسيد دسموتيز SOD في المصل

تم تقدير تركيز SOD في المصل باستخدام جهاز Elisa وبحسب العدة المصنعة من قبل شركة (ABO, Switzerland).

تقدير تركيز الكاتليز CAT في المصل

تم تقدير تركيز الكاتليز في المصل باستخدام جهاز Elisa وبحسب العدة المصنعة من قبل شركة (ABO, Switzerland).

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

حللت نتائج التجارب باستعمال برنامج SPSS الإحصائي ، إذ استخدم اختبار (Anova) للمقارنة بين مجاميع المدروسة ومجموعة السيطرة وتم حساب اقل فرق معنوي Least Significant Differences (LSD) لاختبار معنوية النتائج (الراوي ، 2000).

النتائج والمناقشة

الدوبامين

أوضحت النتائج وجود إنخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الدوبامين في دماغ الجرذان المعاملة بكلوريد المنغنيز مقارنة مع السيطرة . واتفقت هذه النتائج مع ما توصلت إليه العديد من الدراسات (Hussain 2008 ; Martin *et al.* , 2007; Mc Millan & Spiegel-Ciobanu , 2006 ; *et al.*). وقد يعود ذلك الى تأثير المنغنيز بعدة آليات في مستوى الدوبامين ، ومنها تأثيره المباشر في الجهاز العصبي المركزي (Verhoeven *et al.* , 2011) حيث يتراكم المنغنيز في الدماغ وخاصة في المناطق الغنية بالدوبامين كالعقد الذاتية مسبباً تلف خلاياها (; Gunter *et al.* , 2010 ; Fistsanakis *et al.* , 2006 ; Tuschl *et al.* , 2013) وينقل المنغنيز في الدماغ بواسطة قنوات الكالسيوم ومنها Voltage – gated calcium channels (VGCC) ، وقد لوحظ أن التعبير الجيني للـ VGCC في الخلايا الدوبامينية أكثر من الخلايا غير الدوبامينية وهذا يفسر زيادة تجمع المنغنيز في الخلايا الدوبامينية (Ducic *et al.* , 2013) . كما يسبب المنغنيز تثبيط فعالية أنزيم Tyrosine hydroxylase (Th) المهم في عملية بناء الدوبامين (Hussain *et al.* , 2006 ; Ducic *et al.* , 2013) وقد أكد ذلك الباحث Wang وجماعته (2009) إذ لاحظوا أن المعاملة بالمنغنيز تكبح التعبير الجيني للـ Th المسؤول عن بناء أنزيم tyrosine hydroxylase مما يؤدي إلى إنخفاض مستوى الدوبامين من خلال تثبيط إنتاجه . كذلك ينشط المنغنيز بروتين Caspase-3 والذي بدوره ينشط Protein KinaseC (PKC) والأخير يلعب دوراً مهماً في حث الموت المبرمج apoptosis للخلايا الدوبامينية (; Kanthasamy *et al.* , 2003 ; Latchoumycandane *et al.* , 2005).

ومن جانب آخر، إن التعرض للمنغنيز يقلل تدريجياً من تحرر الدوبامين من خلال أن المنغنيز يسبب انخفاض amphetamine (AMPH) الذي يحفز تحرر الدوبامين (Roth *et al.*, 2013). كما يدخل المنغنيز إلى النهايات العصبية الدوبامينية بواسطة الناقل الدوباميني dopamine transporter (DAT) ويتفاعل مع البروتينات قبل التشابكية ويغير من وظيفتها ومنها بروتين α -synuclein (Uversky *et al.*, 2001) والذي يؤثر على بروتينات SNARE التشابكية الأساسية لتحرر الناقل العصبية (Chandra *et al.*, 2005 ; Guilarte *et al.*, 2008). ويحث المنغنيز أكسدة الدوبامين في سلسلة من عمليات معقدة تتضمن تكوين Semi - quinone وaminochrome اللذان يعملان على حث التأكسد العصبي (Farina *et al.*, 2013). ومن جانب آخر، أدى إضافة Se في عليقة الجرذان بالتزامن مع المنغنيز إلى ارتفاع معنوي في مستوى الدوبامين في الدماغ مقارنة مع الجرذان التي جرعت المنغنيز فقط. وقد يعود السبب في ذلك إلى الدور الإيجابي للـ Se في منع تراكم الجذور الحرة والمحافظة على الخلايا العصبية الدوبامينية في الدماغ من التحطم الناتج بسبب الإجهاد التأكسدي (Imam *et al.*, 1999). وهذا ما أكدته Zafar وجماعته (2003) إذ لاحظوا أن إعطاء الجرذان سيلينيات الصوديوم بالتراكيز (0.1-0.2-0.3) ملغم/كغم من وزن الجسم قلل من انخفاض مستوى الدوبامين وقلل من تحطم الخلايا الدوبامينية بسبب الإجهاد التأكسدي في دماغ الحيوانات التي حقنت بـ 6-hydroxydopamine (6- OHDA)، وهذا ما يدعم أهمية توفر Se في غذائنا، إذ أنه يساعد في كبح تطور الأمراض العصبية كالشلل الرعاشي (مرض باركنسون). كما ذكر Mueller وجماعته (2007) إنه للـ Se فعل مضاد للأكسدة وله القدرة على حماية العصبونات الدوبامينية من ضرر الجذور الحرة الناتجة من المعاملة بـ 6- OHDA. من جهة أخرى، أن إضافة Se يقلل من فعالية أنزيم Monoamine oxidase (MAO) في دماغ الجرذان البالغة (Tang *et al.*, 2008) وبذلك يحمي الجهاز العصبي المركزي من الإجهاد التأكسدي الناتج من أكسدة الكاتيكولامينات كالـ دوبامين والسيروتونين وتوليد H_2O_2 في الدماغ بفعل أنزيم MAO (Nagatsu & Sawada, 2006). كذلك يعمل Se بوصفه مادة مانعة للأكسدة ومضادة للإلتهاب، على زيادة فعالية أنزيم Tyrosine hydroxylase وبذلك يقلل من انخفاض مستوى الدوبامين (Talas *et al.*, 2010; Rahimdel *et al.*, 2012) كما يقلل Se من التأكسد العصبي والموت المبرمج Apoptosis للخلايا العصبية (Yoon *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2007).

الأستيل كولين

أشارت النتائج الحالية إلى حصول ارتفاع معنوي في مستوى الأستيل كولين Ach في دماغ الجرذان المعاملة بـ كلوريد المنغنيز مقارنة مع السيطرة. وقد يعزى سبب ذلك الارتفاع إلى تأثير المنغنيز في عملية أيض Ach من خلال تثبيط فعالية أنزيم Acetylcholin esterase (AChE) (Finkelstein *et al.*, 2007) المسؤول بشكل رئيس عن تحلل Ach وإنهاء الاستجابة الكولينية في مستقبلات Ach النيكوتينية nicotinic والمسكارينية muscarinic في الدماغ (Taylor *et al.*, 2009 ; Sato *et al.*, 2010) مما ينتج عن ذلك عدم تحلل Ach ومن ثم زيادة مستواه في الدماغ. وقد أكد ذلك الباحث Santos وجماعته (2012) إذ أشاروا إلى أن المنغنيز يثبط فعالية أنزيم AChE وبذلك يقلل من تحلل Ach مؤدياً إلى زيادة تجمعه في الشق التشابكي ومن ثم زيادة تحفيز مستقبلات Ach النيكوتينية والمسكارينية.

من جانب آخر، أشارت النتائج الى انخفاض مستوى Ach في الدماغ في الحيوانات التي اعطيت Se مع العليقة بالتزامن مع المنغنيز مقارنة مع الحيوانات التي جرعت المنغنيز فقط .
وقد يعود ذلك الى دور السيلينيوم بوصفه مضاداً للأكسدة فهو يعمل على كسح الجذور الحرة (Abubakar *et al.*, 2013 ; Fathi & Farahzadi, 2004 ; *al.*). كما يدخل Se في تركيب بعض الأنزيمات المضادة للأكسدة كـ Thioredoxine , GSH – PX (Attia & Nasr, 2009 ; Perottoni *et al.* , 2004) لذلك فإن إضافة Se يزيد من فعالية هذين الأنزيمين المسؤولين عن الحماية ضد التحطم التأكسدي (Lewin *et al.*, 2002 ; Venardos *et al.*, 2004).
فضلاً عن ذلك يمتلك Se القدرة على حماية فعالية ومستوى أنزيم AchE من التأثيرات السلبية التي تسببها بعض المعادن الثقيلة (Ani *et al.*, 2007) إذ لوحظ زيادة تركيز Selenoproteins في الدماغ وبالأخص Selenoprotein P (SelP) (Chen & Berry, 2003 ; Erbil *et al.*, 2008) الذي له قابلية على الارتباط مع المعادن الثقيلة كالكاديوم والنيكل والرصاص والزرنيخ وتكوين معقدات خاملة ومن ثم يقلل من سمية تلك المعادن (Chen *et al.*, 2006).
وقد لاحظ Ani وجماعته (2007) انخفاض فعالية AchE في دماغ الجرذان التي حقنت بالرصاص، وقد عزوا ذلك الى تثبيط فعالية GSH – PX و catalase وزيادة توليد الجذور الحرة ، في حين أن إضافة Se قلل من تأثير الرصاص في تثبيط فعالية AchE من خلال التخلص من الأضرار التأكسدية التي سببتها الجذور الحرة .

جدول (1): يبين تأثير سيلينات الصوديوم في مستوى الدوبامين والاستيل كولين في ذكور الجرذان المعاملة بكلوريد المنغنيز لمدة أربعة اسابيع .

المعايير المجاميع	الدوبامين (pg/ml)	الاستيل كولين (pmol/L)
المجموعة الاولى (السيطرة)	0.54±20.8 a	0.29±36 d
المجموعة الثانية	0.86±6.3 d	0.36±61.5 a
المجموعة الثالثة	0.31±14.8 c	0.47±51.1 b

- الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي .
- الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P < 0.05$) بين المجاميع .

الكلوتاثيون GSH والمالونديالدهيد MDA

أوضحت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي في مستوى الكلوتاثيون GSH يرافقه ارتفاع معنوي في مستوى MDA في أنسجة دماغ الجرذان بعد معاملتها بكلوريد المنغنيز مقارنة مع السيطرة . وهذه النتائج تتفق مع ما توصل إليه دراسات أخرى (Desole *et al.*, 1997; Li *et al.*, 2006; Fang- lin *et al.*, 2008). في حين لا تتفق مع ما ذكره (Erikson *et al.*, 2004).

كذلك توافقت هذه النتائج مع دراسة Zhao- fa وجماعته (2007) والتي أشارت إلى انخفاض مستوى GSH مع ارتفاع مستوى MDA في كبد الجرذان و كليتها و دماغها التي حقنت بكلوريد المنغنيز بتركيز (150m mol/kg) لمدة أربعة اسابيع ، وقد يعود سبب ذلك إلى الضرر التأكسدي الذي سببه المنغنيز .

وأشارت دراسة Desole وجماعته (1995) إلى انخفاض مستوى GSH مع ارتفاع مستوى Uric acid في دماغ الجرذان التي جرعت كلوريد المنغنيز بتركيز 200 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أشهر ، وقد فسّر سبب ذلك إلى أن المنغنيز حفز زيادة تكوين أصناف الأوكسجين الفعالة ROS .

ويمكن تفسير هذا الانخفاض إلى حدوث الإجهاد التأكسدي الذي أحدثه التزويد المستمر بالمنغنيز ، إذ أدى تجمع المنغنيز في الدماغ إلى زيادة توليد الجذور الحرة وخاصة أصناف الأوكسجين الفعالة (ROS) (Martinez – Finley *et al.*, 2013) ومن ثم زيادة معدل استهلاك الكلوتاثيون الذي يعدّ أهم مضادات الأكسدة غير الأنزيمية في إزالة الجذور الحرة ونواتجها ومن ثمّ يتحول إلى شكله المؤكسد (GSSG) غير الفعّال (Lands *et al.*, 1999).

وتعد الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة للأغشية الخلوية الهدف الرئيس لتفاعلات الجذور الحرة لإمتلاكها أواصر مزدوجة ، وبأكسدة هذه الحوامض الدهنية من خلال تفاعلات الجذور الحرة ينتج MDA كناتج نهائي لعملية بيروكسدة الدهون. وقد لاحظ Chen وجماعته (2006) إن حقن الجرذان بكلوريد المنغنيز بالتركيزات (25, 50, 100) ملغم/كغم من وزن الجسم أدى إلى زيادة عملية بيروكسدة الدهون وزيادة نواتجها مثل MDA في الدماغ . وقد عزوا سبب ذلك أما إلى تجمع المنغنيز في الخلايا وخاصة في الماييتوكوندريا مما يحفز تكوين جذر سوبر أوكسيد Superoxide ، أو إلى تفاعل المنغنيز مع الكاتيكولامينات كالدوبامين مؤدياً إلى تكوين جذر سوبر أوكسيد ، وفي كلتا الحالتين يزداد حدوث الإجهاد التأكسدي في الأنسجة . كما وجد Sloot وجماعته (1996) إن حقن دماغ الجرذان بكلوريد المنغنيز يزيد من توليد جذر الهيدروكسيل يتبعه زيادة تركيز نواتج عملية بيروكسدة الدهون .

إن التوافق بين انخفاض مستوى GSH وارتفاع مستوى MAD في أنسجة الجرذان ناتج عن عملية تحفيز نشاط أنزيم Fatty acyl- coA oxidase وبدء أكسدة الأحماض الدهنية مما يؤدي إلى زيادة إنتاج H_2O_2 الذي يحفز إنتاج بيروكسيدات الدهون إذ تعمل على تغيير نفاذية الأغشية الخلوية مسببة الضرر للخلايا مما ينتج عنه ارتفاع مستوى MDA (Basha& Sovers, 1996) .

ويتدخل الـ GSH باليتين لمنع التأكسد في حالات الإجهاد التأكسدي ، أما من خلال الإزالة المباشرة للجذور الحرة ، أو عن طريق الأنزيمات التي تكون مادة أساسية مثل الكلوتاثيون بيروكسيداز (GSH-PX) (Suleyman *et al.*, 2003) وبذلك يقلل من حالة الإجهاد التأكسدي وينخفض مستواه .

في حالة الإجهاد التأكسدي يتحول الـ GSH إلى شكله المؤكسد GSSG ويستنفذ محدثاً أكسدة الدهون ، وهذا يفسر ارتفاع معدلات الـ MDA بالجرذان المعاملة بكلوريد المنغنيز .

ويعد GSH أهم المركبات الثيولية التي تنتجها الخلايا ، والتي تلعب دوراً رئيساً في الوقاية ضد الأكسدة لقدرتها على إلحاق الضرر واختزال البيروكسيدات ، وأيضاً الحفاظ على الحالة الرودوكسية للخلايا (Valko *et al.*, 2005) كما يحافظ على مضادات الأكسدة ذات المصدر الخارجي مثل الفيتامينات C, E في بقائها على شكلها المختزل النشط . ويعمل GSH على حماية عضيات السيتوبلازم من التأثير المدمر لبيروكسيد الهيدروجين ، إذ يقوم باختزال H_2O_2 إلى ماء باستمرار مع أكسدة GSH وتحويله إلى GSSG وبذلك سوف

تزال سمية بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 ومن ثم يقل مستوى GSH في حالات الإجهاد التأكسدي لمشاركته الفعالة في منع الأكسدة (VanderJagt *et al.*, 2001). وقد أظهرت النتائج الحالية أن إعطاء السيلينيوم بالتزامن مع المنغنيز قد أدى إلى خفض مستوى المالمونالديهايد ورفع مستوى الكلوتاثيون ، وقد يعود سبب ذلك إلى الفعل التآزري للسيلينيوم في كبح الجذور الحرة الناتجة من الإجهاد التأكسدي ، إذ يعد Se من أقوى مضادات الأكسدة التي تعمل على كسح الجذور الحرة ومن ثم حماية الخلايا من التأثير الضار الذي تسببه تلك الجذور (Heikal *et al.*, 2012) وبذلك يقلل من إستهلاك GSH. كما يعد Se المكون الأساسي لإنزيم GSH – PX الذي يحفز إختزال بيروكسدة الدهون ويحمي الأغشية الخلوية من تأثيرها الضار المحلل للأحماض الدهنية غير المشبعة (Teodor *et al.*, 2011) وبذلك يقلل من نواتجها النهائية ومنها MDA. وإن السيلينيوم يقلل من بيروكسدة الدهن ويحمي الأغشية الخلوية من التأثيرات السلبية للجذور الحرة وكذلك يزيد من دفاعات الخلايا ضد هذه الجذور من خلال بعض الأنزيمات التي تؤدي دوراً مضاداً للأكسدة ومنها CAT, SOD (Attia& Nasr, 2009). كما لوحظ أن إعطاء Se يحمي ضد بيروكسدة الدهون الناتجة من التأثير السمي للزئبق من خلال تحفيز بناء المركبات المحتوية على Se ومنها GSH – PX و Dimethylselenide و Selenocysteine والتي تعمل مجتمعة على كبح الجذور الحرة (Madhu *et al.*, 2005).

الجدول (2): يبين تأثير سيلينات الصوديوم في مستوى الكلوتاثيون والمالمونالديهايد في ذكور الجردان المعاملة بكلوريد المنغنيز لمدة اربعة اسابيع.

المعايير المجاميع	MDA (nmol/mg)	GSH (Mmol/mg)
المجموعة الاولى (السيطرة)	0.13±0.47 d	1.1±0.87 a
المجموعة الثانية	0.01±1.52 a	0.14±0.18 e
المجموعة الثالثة	0.11±0.84 b	0.21±0.63 c

- الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي .
- الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P<0.05$) بين المجاميع .

أنزيمي سوبراوكسيد دسموتيز SOD والكاتليز CAT بينت نتائج التحليل الإحصائي حصول إنخفاض معنوي في مستوى أنزيمي SOD و CAT في مصل دم الحيوانات المعاملة بكلوريد المنغنيز ولمدتي الدراسة مقارنة مع السيطرة ، وهذا الانخفاض يزداد بزيادة مدة التجريب بكلوريد المنغنيز. واتفقت النتائج مع ذكره (Li *et al.*, 2006). وقد يعزى هذا الإنخفاض إلى زيادة توليد الجذور الحرة نتيجة الإجهاد التأكسدي الناتج من المعاملة بالمنغنيز (Zhang *et al.*, 2003; Dukhande *et al.*, 2006) مما يؤدي إلى سرعة إستهلاك الأنظمة الدفاعية المضادة للأكسدة التي تؤدي عملها بإزالة الجذور الحرة وبذلك يقل مستواها في مصل الدم. إذ يحمي أنزيم SOD الأنسجة من ضرر أصناف الأوكسجين الفعالة ROS بواسطة تحويل جذر Super oxide إلى

بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 (Chis *et al.*, 2009) في حين يكون أنزيم CAT مسؤولاً عن تحويل H_2O_2 الى جزيئة ماء و O_2 (Andringa *et al.*, 2008; Kangralkar *et al.*, 2010). وقد وجد Morello وجماعته (2007) إنخفاض التعبير الجيني للـ Mn – SOD بعد المعاملة بالمنغنيز . وسجلت نتائج الدراسة الحالية ان المعاملة بالسيلينيوم والحديد بالتزامن مع المنغنيز ادى الى تحسن واضح في مستوى انزيمي SOD و CAT في المصل . وقد أكدت ذلك عدة دراسات منها (Heikal *et al.* , 2012 ; Iweala *et al.* , 2013) إذ أشارت الى أن Se يسهم في زيادة مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة ومنها SOD , CAT التي تعمل مجتمعة على كبح الجذور الحرة وتقليل الإجهاد التأكسدي .

الجدول (3): يبين تأثير سيلينوات الصوديوم في مستوى SOD و CAT في ذكور الجرذان المعاملة بكلوريد المنغنيز لمدة اربعة اسابيع.

المعايير المجاميع	SOD (U/ml)	CAT (U/L)
المجموعة الاولى (السيطرة)	0.06±34.22 a	0.15±0.77 a
المجموعة الثانية	0.03±15.4 d	0.11±0.38 e
المجموعة الثالثة	0.13±27.7 cb	0.13±0.57 d

- الأرقام تمثل المعدل ± الخطأ القياسي .
- الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P < 0.05$) بين المجاميع .

المصادر

الراوي ، خاشع محمود (2000) . مدخل الى الاحصاء . الطبعة الثانية . كلية الزراعة والغابات . جامعة الموصل .

Abubakar, M.; Taylor, A.& Ferns, G. (2004). The effects of aluminium and selenium Supplementation on brain and liver antioxidant status in the rat. African J. of Biotechnology. 3: 88 – 93 .

Andringa, K.K.; Bajt, M.L.; Jaeschke, H.& Bailey, S.M. (2008). Mitochondrial protein thiol modifications in acetaminophen hepatotoxicity: effect on HMG–COA Synthase. Toxicol. Lett. 177(3): 188 – 197 .

Ani, M.; Moshtaghie, A .& Agha davood, M. (2007). Protective effects of selenium and zinc on the brain acetyl cholinesterase activity in lead intoxicated rat. *Res. pharmacol. Sci.* 2: 80-84 .

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). (2012). Toxicological profile for manganese. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service .

Attia, M.A.& Nasr, H.M. (2009). Evaluation of protective effect of omega-3 fatty acids and Selenium on paraquat intoxicated rats. *Slovak J. Anim. Sci.* 42(4): 180 – 187 .

Basha, B.J.& Sovers, J.R. (1996). Atherosclerosis: anupdate. *Amer. Heart J.* 131: 1192-1202.

Brown, K.& Arthur, R. (2007). Selenium, selenoproteins and human health: A review. *Pub. Heal. Nutr.* 4: 593-599.

Chen, M.; Cheng, G.; Lin, C.& Huang, Y. (2006). Effects of acute manganese chloride exposure on lipid peroxidation and alteration of trace metals in rat brain. *Bio. Trace Elem. Res.* 110: 163- 177 .

Chis, I.C.; Ungureanu, M.I.; Marton, A.; Simedrea, R.; Muresan, A.; Postescu, I.D.& Deca, N. (2009). Antioxidant effect of a grape seed extract in a rat model of diabetes mellitus. *SAGE.* 6(3): 200-204.

Desole, S.; Esposito, G.; Migheli, R.; Fresu, L.; Sircana, S.; Zangani, D.; Miele, M. & Miele, E. (1995). Cellular defence mechanisms in the striatum of young and aged rats subchronically exposed to manganese. *Neuropharmacol.* 34(3): 289 – 295 .

Diederich, J.; brielmeier, M.; Schwerdtle, T. & Michalke, B. (2012). Manganese and iron species in species in Sprague–Dawley rats exposed with $MnCl_2 \cdot 4H_2O$. *Microchem. J.* 105(1): 115 – 123 .

Ducic, T.; Barski, E.; Salome, M.; Koch, J.; Bahr, M. & Lingor, P. (2013). X–ray fluore scence analysis of iron and manganese distribution in primary dopaminergic neurons. *J. Neurochem.* 124: 250 – 261 .

Dukhande, V.; Malthankar – Phatak, A.; Hugus, J.; Daniels, C. & Lai, J. (2006). Manganese-induced neurotoxicity is differentially enhanced by glutathione depletion in astrocytoma and neuroblastoma cells. *Neurochem. Res.* 31: 1349- 1357 .

Erbil, G.; Ozbal, S.; Sonmez, U.; Pekcetin, C.; Tuggan, K.; Bagriyanik, A. & Ozogul, C. (2008). Neuroprotective effects of selenium and ginkgo biloba extract (Egb761) against ischemia and reperfusion injury in rat brain. *Neurosci.* 13(3): 233 – 238 .

Erikson, K.M.; Dobson, A.W.; Dorman, D.C.& Aschner, M. (2004). Manganese exposure and induced oxidative stress in the rat brain. *Science of the total Environment. Bio. Trace Elem. Res.* 104(2): 151-63.

Fang–lin, Z.; Zhao–fa, X. & Jian, G. (2008). Effect of manganese exposure on energy metabolism and oxidative damage of mitochondria in rat brain. *Med. Chem.* 14(3): 3-9.

Farina, M.; Avila, D.; daRocha, J. & Aschner, M. (2013). Metals, oxidative stress and neurodegeneration: A focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem. Inter.* 62: 575 – 594 .

Fathi, E. & Farahzadi, R. (2013). Investigation of the effect of Sodium selenate on acetylcholinesterase activity under extremely low frequency electromagnetic field. *J. Bio. and life Sci.* 4: 41 – 52 .

Finkelstein, Y.; Milatovic, D. & Aschner, M. (2007). Modulation of cholinergic systems by manganese. *Neurotoxicol.* 28: 1003 – 1014 .

Guilarte, T.; Burton, N.C.; McGlothan, J.L.; Verina, T.; Zhou, Y. (2008). Impairment of nigrostriatal dopamine neurotransmission by manganese is mediated by pre-synaptic mechanism (s): implications to manganese-induced parkinsonism. *J. Neurochem.* (107): 1236-1247 .

Gunter, T.; Gerstner, B.; Lester, T.; Wojtovich, A.; Malecki, J.; Gavin, C. & Gunter, K. (2010). An analysis of the effects of Mn^{2+} on oxidative phosphorylation in liver, brain, and heart mitochondria using state 3 oxidation rate assays. *Toxicol. Applied pharmacol.* 249: 65– 75.

Heikal, T.M.; EL-Sherbiny, M.; Hassan, S.; Arafa, A.& Ghanem, H.Z. (2012). Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats. *Int. J. pharmacol. Sci.* (4): 603-609.

Hussain, S.; Javorina, A.; Schrand, A.; Duhart, H.; Ali, S.& Schlager, J. (2006). The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol. Sci.* 92 (2) 456 – 463 .

Imam, S.Z.; Newport, G.D.; Islam, F.; Sliker, W.& Ali, S.F. (1999). Selenium, an antioxidant, protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Brain Res.* 818: 575 – 578 .

Iweala, E.J.; Uhegbu, F.O.& Adesanoye, O.A. (2013). Biochemical effects of leaf extracts of *Gongronema latifolium* and selenium supplementation in alloxan induced diabetic rats. *J. pharmacol. Phytotherapy.* 5(5): 91- 97.

James, R.C.; Goodman, D.R.& Harbison, R.D. (1982). Hepatic glutathione and hepatotoxicity, changes induced by selected corticosteroids. *J. Pharmacol. Therap.* 221: 708-714.

John, E. (1998). *The Elements*. 3rd ed., Oxford University press. 320.

Kangralkar, V.A.; Patil, S.D.& Bandivadekar, R.M. (2010). Oxidative stress and diabetes: A review. *Int. J. Pharmaceutical Appl.* 1(1): 38-45.

Kanthasamy, A.G.; Kitazawa, M.; Kanthasamy, A.& Anantharam, V. (2003). Role of proteolytic activation of protein kinase C δ in oxidative stress induced apoptosis. *Antioxid Redox Signal.* 5: 609 – 620 .

Kristensson, K.; Eriksson, H.; Lundh, B.; Plantin, L.& Heilbronn, E. (1986). Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. *Acta. pharmacol. Toxicol.* 59: 345- 348 .

Lands, L.C.; Grey, V.L.& Smountas, A.A. (1999). Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *J. Appl. Physiol.* 87: 1381-1385.

Latchoumy Candane, C.; Anantharam, V.; Kitazawa, M.; Yang, Y.; Kanthasamy, A.& Kanthasamy, A. (2005). Protein kinase C δ is a key

downstream mediator of manganese-induced apoptosis in dopaminergic neuronal cells. *J. Pharmacol. Exper. Therapeutics*. 313: 46 – 55 .

Li, L.; Zhao-fa, X.; Jing-hua, Y.; Bin, X.; An-ning, H.J. (2006). Experimental study of the effects of glutathione and alphalipoic acid on oxidative response induced by manganese in rats. *Int. Med. Toxicol*. 3(2): 15-20 .

Madhu, K.; Mukesh, K.S.& Ashok, K. (2005). A food supplement against Hg induced hepatic toxicity. *J. Heal. Sci*. 51(4): 424 – 430 .

Martin, K.; Huggins, T.; King, C.; Carroll; M.& Catapane, E. (2008). The neurotoxic effects of manganese on the dopaminergic innervation of the gill of the bivalve mollusk, *Crassostrea Virginica*. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol*. 148(2): 152 – 159 .

Martinez-Finley, E.J.; Gavin, C.E.; Aschner, M.& Gunter, T.E. (2013). Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species. *Free Radical Bio. Med*. 62: 65 – 75 .

McMillan, G.& Spiegel-Ciobanu, V. (2007). Manganism, Parkinson's disease and welders' occupational exposure to manganese part2: Manganese as a neurotoxicological risk to welders. *Welding and Cutting*. 6: 220 – 229 .

Mohamd, E.M.; Ahmed, H.H.; Estefan, S.F.; Farrag, H.& Salah, R. (2011). Windows into estradiol effects in Alzheimers sisease therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 15: 1131-1140 .

Morello, M.; Zatta, P.; Zambenedetti, P.; Martorana, A.; Melchiorri, G.; Bernardi, G.& Sancesario, G. (2007). Manganese intoxication decreases the expression of manganoproteins in the rat basal ganglia: an immunohisto chemical study. *Brain Res. Bull*. 74: 406 – 415 .

Mueller, S.; Drost, M.& Fox, C. (2007). Dietary and intraperitoneal administration of selenium provide comparable protection in the 6-hydroxydopamine lesion rat model of parkinson's disease. *J. for Undergraduate Pulplications in Neurosci*. 1-10 .

Nagatsu, T.& Sawada, M. (2006). Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to farkinson's diseases: possible implications of glial cells. *J. Neural. Transm. Suppl*. 71: 53 – 65 .

Radostits, O.M.; Gay, C.C.; Blood, D.C.& Hinchcliff, K.W. (1999). A guide to diagnostic clinical chemistry. Vet. Med. 9th ed. Saundress company, Philadelphia. 770-776.

Rahimdel, A; Ayat ollahi, P.; Zeinali, A.& Mellat-Ardekani, A. (2012). The Effect of selenium administration on Restless Leg Syndrome treatment. Iran. Red Crescent Med. J. 14(1): 14-19 .

Roth, J.; Li, Z.; Sridhar, S.& Khoshbouei, H. (2013). The effect of manganese on dopamine toxicity and dopamine transporter (DAT) in control and DAT transfected HEK cells. Neurotoxicol. 35: 121 – 128 .

Santos, D.; Milatovic, D.; Andrade, V.; Batoreu, M.; Aschner, M.& Santos, M. (2012). The inhibitory effect of manganese on acetyl cholinesterase activity enhances oxidative stress and neuroinflammation in the rat brain. Toxicol. 292: 90-98 .

Sato, T.; Abe, T.; Chida, D.; Nakamoto, N.; Hori, N.; Kokabu, S.; Sakata, Y.; Tomaru, Y.; Aiko, K.& Yoda, T. (2010). Functional role of acetylcholine and the expression of cholinergic receptors and components in osteoblasts. FEBS Lett. 584: 817 – 824 .

Sloot, W.; Korf, J.; Koster, J.; De Wit, L.& Gramsbergen, J. (1996). Manganese induced hydroxyl radical formation in rat striatum is not attenuated by dopamine depletion or iron chelation in vivo. Exp. Neurol. 138: 236-245 .

Smalinskiene, A.; Gaileviciute, R.; Lesaukaite, V.; Sadauskiene, I.; Abdrakhmano, O.& Ivanov, L. (2005). Effect of cadmium and zinc ions on mitotic activity and protein synthesis in mouse. Med. 41(6): 506 - 510.

Soudani, N.; Troudi, A.; Amara, I.; Bouaziz, H.& Zeghal, N. (2012). Ameliorating effect of selenium on chromium (VI) induced oxidative damage in the brain of adult rats. J. physio. Biochem. 68(3): 397-409 .

Suleyman, D.; Mustafa, Y.; Mchmet, K.; Natan, A.; Divler, A.& Ahmet, A. (2003). Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. Turk. J. Gastroenterol. 14(1): 39 – 43 .

Talas, Z.; Ozdemir, I.; Gok, Y.; Ates, B.& Yilmaz, I. (2010). Role of selenium compounds on tyrosine hydroxylase activity, adrenomedullin and total RNA levels in hearts of rats. *Regul. Pept.* 159: 137 – 41 .

Tan, S.; Lam, W.; Wai, M.; Yu, W.&Yew, D. (2012). Chronic ketamine administration modulates midbrain dopamine system in mice. *Plos one.* 7(8):1-7 .

Tang, Y.; Wang, S.& Lin, S.& Lin, S. (2008). Both inorganic and organic selenium supplements can decrease brain monoamine oxidase benzoylamine activity in adult rats. *British. J. Nutr.* 1 – 6 .

Taylor, P.; Camp, S.& Radic, Z. (2009). Acetyl Cholinesterase. *Encyclopedia of Neurosci.* 5 – 7 .

Teodor, V.; Cuciureanu, M.; Slencu, B.; Zamosteanu, N.& Cuciureanu, R. (2011). Potential protective role of selenium in acrylamide intoxication. *Biochemical Study. Studia Universitatis.* 21(2): 263-268 .

Tuschl, K.; Mills, P.& Clayton, P. (2013). Manganese and the Brain. *Int. Rev. Neuro.* 110: 277 – 312 .

Uversky, V.; Li, J.& Fink, A. (2001). Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human alpha-Synuclein. A possible molecular link between Parkinson's disease and heavy metal exposure. *J. Bio. Chem.* 276: 44284 – 96 .

Valko, M.; Morres, H.& Cronin, M. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Med. Chem.* 12: 1161-1208 .

VanderJagt, D.J.; Harrison, J.M.; Rattiff, D.M.; Hunsaker, L.A.& Vanden Jagt, D.L. (2001). Oxidative stress indices in IDDM subjects with and without long-term diabetic complication. *Clin. Biochem.* 34(4): 265-270 .

Venardos, K.; Harrison, G.& Headrick, J. (2004). Effects of dietary selenium on glutathione peroxidase and thioredoxin reductase activity and recovery from cardiac ischemia-reperfusion. *Biochem.* 18(1): 81 – 88 .

Verhoeven, W.M.; Egger, J.I.& Kuipers, H.J. (2011). Manganese and acute paranoid psychosis: a case report. *J. Med. Rep.* 5(146): 1-4 .

Volken, E.; Nurperi, G.& Ahmet, B. (2001). N-acetyl cystine reduces cerebral lipid peroxidation in a rat model of infantile hydrocephalus. *J. Neurol. Sci.* 1302-1310.

Wang, J.; Rahman, M.; Duhart, H.; Newport, G.; Patterson, T.; Murdock, R.; Hussain, S.& Ali, S. (2009). Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, Silver, or copper nanoparticles. *Neurotoxicol.* 30: 926 – 933 .

Wang, Q.; Zhang, Q.; Wu, D.; Yin, X.& Zhang, G. (2007). Neuroprotection of selenite against ischemic brain injury through negatively regulating early activation of Ask1/JNK cascade Via activation of P12K/AKT Pathway. *Acta. Pharmacol. Sin.* 28(1): 19 – 27 .

Zafar, K.; Siddiqui, A.; sayeed, I.; Ahmad, M.; salim, S.& Islam, F. (2003). Dose – dependent protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease: neurobehavioral and neurochemical evidences. *J. Neurochem.* 84: 438 – 446 .

Zhang, S.; Zhou, Z.& Fu, J. (2003). Effect of manganese chloride exposure on liver and brain mitochondria function in rats. *Envir. Res.* 93(2): 149 – 157 .

Zhao-fa, X.; Bin, X.; An-ning, H.; Li, L.; Ke, J.& Jing, L. (2007). Effect of sodium Selenite and N-acetylcysteine in oxidative damage of rat induced by manganese. *Med. Clin.* 5(1): 1-6.

Effect of selenium in the levels of dopamine and acetylcholine and oxidative stress indicators in male rats treated with manganese chloride

Ihsan R. Ibrahim

Wejdan M. kadhém

Abstract

The aim of this study was to determine the toxic effects of manganese in the brain as well as assess the role that could be played by selenium to reduce the toxic effects of manganese in male rats .

In this experiment (21) animals of male rats were divided randomly into three groups , the first group(C): it as control group was given saline physiological and given bush normal , the second group(G1): that given manganese chloride concentration of 150 mg / kg of body weight per day , the third group(G2): which given manganese chloride concentration of 150 mg / kg of body weight was also given sodium Selenate concentration of 0.5 mg / kg of diet per day.

After the end of experiment the following parameters were studied: neurotransmitters included dopamine and acetylcholine in the brain antioxidants included Glutathione and MDA in the brain and superoxide dismutase and Catalase in serum .

The results showed that given manganese chloride in rats has led to a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of dopamine in the brain with significant increase ($P < 0.05$) in the level of acetylcholine in the brain .

Also these results were showed a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of Glutathione in the brain , accompanied by a significant increase ($P < 0.05$) in the level of MDA in the brain.

While there was a significant decrease ($P < 0.05$) in SOD concentration and CAT concentration in serum .

Animals that given of Sodium Selenate simultaneously with manganese chloride in groups G2 has led to obtain a significant improvement in studied parameters compared with the group G1 which given manganese chloride and soon sometimes for control group.

