● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم ، شمارهٔ ۲ پی‌درپی (۶) ، صفحه ۸ الی ۱۵ ، بهار ۱۳۷۹

اثرات محافظتی سلنیوم بر عوارض ناشی از سرب در عملکرد غده ساب‌مانديبولار موش صحرایی

دکتر محمد عبداللهی [۱]، دکتر ندا رحمت جیرده [۲]، دکتر حسن مرزبان [۳]
۱- دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- داروساز،
۳- متخصص علوم تشریح، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

سابقه و هدف: مطالعات حیوانی نشان داده است که سلنیوم تا اندازه‌ای می‌تواند اثرات سمی سرب مانند سمیت کلیوی و سمیت عصبی را کاهش دهد ولی هیچگونه مطالعه‌ای درباره امکان تداخل میان سرب و سلنیوم در عملکرد غدد بزاقی انجام نشده است. این مطالعه طراحی شد تا اثرات محافظتی احتمالی سلنیوم بر اثرات ناشی از سرب در عملکرد غده بزاقی تحت فکی موش صحرایی را بررسی کند.

مواد و روشها: بعد از بیهوش کردن موشها، بزاق خالص غدد تحت فکی از راه دهان و بوسیله کانول‌های ریز پلی‌اتیلنی جمع آوری شد و برای تحریک ترشح بزاق از پیلوکارپین استفاده شد.

یافته ها: بیست و چهار روز درمان با استات سرب ۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪ در آب خوراکی، عملکرد غدد بزاقی را تغییر داد. سرعت ترشح بوسیله سرب (۰/۰۴٪، ۰/۰۵٪) بطور قابل توجهی افزایش یافت($p< ۰/۰۱$). غلظت پروتئین تام و کلسیم بزاق نیز بطور قابل توجهی با هر دو دوز سرب کاهش پیدا کرد($p<۰/۰۱$). ضمن اینکه هر دو دوز سرب فعالیت آنزیم NAG را نیز بطور قابل توجه کاهش داد($p<۰/۰۱$). مصرف سلنیوم به تنهایی (۲/۵mg se/kg) در آب خوراکی به مدت بیست و چهار روز تغییر قابل توجهی در عملکرد ترشحی غده بزاقی ایجاد نکرد ولی در ترکیب سلنیوم با سرب کاهش فعالیت NAG و کاهش غلظت کلسیم و پروتئین ناشی از سرب بطور قابل توجه جبران شد ($p<۰/۰۱$) و به سطحی نزدیک به کنترل رسید.

نتیجه گیری: افزایش سرعت ترشح بوسیله استات سرب نیز با درمان توأم سلنیوم و سرب تحت تأثیر عملکرد غده تحت فکی موش صحرایی جلوگیری کند. همچنین توانایی سلنیوم به عنوان آنتی‌اکسیدان، پاک کننده رادیکالهای آزاد و تثبیت کننده تمامیت غشای سلولی مکانیزمهای ممکن برای اثرات محافظتی آن می‌باشد. مطالعات بیشتری درباره تداخل سرب و سلنیوم در غدد بزاقی و در سطح مولکولی لازم است تا مکانیزم اصلی تداخل آنها قابل بررسی باشد.

واژه‌های کلیدی: *سلنیوم ، سرب ، غدد بزاقی، موش صحرائی.*

مقدمه

گزارشات بسیاری از تغییرات بیوشیمیایی و ساختمانی ارگانهای مختلف با توجه به اثرات مزمن سرب وجود دارد ولی تعداد کمی از آنها به اثرات نامطلوب سرب بر غدد بزاقی دلالت دارد. تجمع سرب در غدد بزاقی تحت فکی (۱) و پاروتید (۲) و ترشح آن به داخل بزاق (۳) قبلاً گزارش شده است. شواهد نشان می دهد که مصرف سرب می‌تواند سلولهای آسینی پانکراس (۴) و غده پاروتید (۲) را تخریب کند. همچنین گزارش شده است که مصرف

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]

سرب ترشحات بزاقی پروتئین، کلسیم و آنزیم لیزوزومی N- استیل β-D گلوکز آمینیداز (NAG) در موش صحرائی را تغییر می‌دهد(۵). آنزیم لیزوزومی NAG در غلظتهای بالا در بزاق تحت فکی موش صحرائی و موش سوری وجود دارد و یک پروتئین اگزوکرین است (۶و۷). تغییرات ساختمانی در غده تحت فکی موش صحرایی نیز بوسیله سرب گزارش شده ولی مکانیزم عمل آن کاملاً مشخص نیست. سلنیوم به عنوان یکی از عناصر اصلی شناخته شده است. این عنصر به دسته‌ای از عناصر متعلق است که تنها در یک محدوده بسیار باریک مفید و مؤثر می‌باشند. تداخل میان سلنیوم و فلزات سنگین مثل جیوه، کادمیوم، آرسنیک، قلع، مس و غیره قبلاً گزارش شده است(۸). علاوه بر این، گزارشاتی از تداخل میان سلنیوم و سرب در موجودات نیز وجود دارد (۱۱-۹) که بیشتر اینها نشان دهنده اثر محافظتی سلنیوم بر سمیت سرب است(۱۲). از این گذشته مطالعات حیوانی نیز نشان می‌دهد که سلنیوم می‌تواند تا اندازه‌ای اثرات سمی سرب مثلاً سمیت کلیوی (۱۳) و سمیت عصبی (۱۴) را کاهش دهد. البته هیچ مطالعه‌ای درباره تداخل احتمالی سرب و سلنیوم در عملکرد غدد بزاقی وجود ندارد. بنابراین این مطالعه طراحی شد تا اثرات محافظتی احتمالی سلنیوم بر اثرات سمی ناشی از سرب در عملکرد غدد بزاقی تحت فکی موش صحرائی را بررسی کند.

مواد و روشها

مطالعه بر روی موش صحرائی نژاد Sprague-Dawley نر با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام شد. بعد از چند روز سازگاری با محیط موشها به شش گروه تقسیم شدند. دسته اول که فقط آب شیر دریافت می‌کرد به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شد. دسته دوم و سوم به ترتیب مقدار ۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪ استات سرب محلول در آب خوراکی دریافت کرد(۱۵). دسته چهارم و پنجم علاوه بر دریافت مقادیر ۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪ از استات سرب مقدار ۲/۵mg se/kg (۱۶) از پتاسیم سلنوسیانات در آب خوراکی دریافت می‌کردند و گروه ششم تنها ۲/۵mg/kg سلنیوم در آب خوراکی دریافت کردند.

مدت زمان درمان بیست و چهار روز بود که در این مدت میزان غذا و آب دریافتی موشها کنترل می‌شد و هر سه روز یکبار نیز توزین می‌شدند. بعد از بیست و چهار روز درمان با رژیم فوق، موشها با تزریق داخل صفاقی ۵۰mg/kg پنتوباربیتال بیهوش شدند و برای ایجاد بیهوشی کامل مجدداً بعد از ۲۰ دقیقه ۳۰mg/kg دیگر از این ماده به آنها تزریق شد(۱۷) موشها در وضعیت خوابیده به پشت با چسب محکم شدند و برای تسهیل تنفس در نای آنها مجرای تنفسی قرار گرفت. مجرای تحت فکی از طریق دهان با لوله‌های پلی‌اتیلنی کانول گذاری شد (۱۸). برای تحریک ترشح بزاق مقدار ۶mg/kg پیلوکارپین بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شد و بعد از حذف دو قطره اول بزاق، به مدت ۳۰ دقیقه بزاق تحت فکی جمع‌آوری شد و در میکروتیوبهایی که از قبل توزین شده بودند و در حرارت ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد تا مقدار پروتئین -کلسیم و فعالیت آمیلاز و NAG اندازه‌گیری شود. سپس غدد بزاقی تحت فکی حیوانات را خارج کرده و بعد از جدا کردن بافتهای پیوندی اطرافشان توزین شدند تا سرعت ترشح با توجه به حجم نمونه بزاق، وزن غده و زمان جمع آوری بزاق و با توجه به وزن مخصوص بزاق که معادل ۱/۰ می‌باشد محاسبه گردد(۱۹).

اندازه‌گیری پروتئین به روش لوری (۲۰) و بوسیله آلبومین سرم گاوی استاندارد انجام شد.

برای اندازه‌گیری کلسیم نیز از atomic absorption spectrophotometer Flame استفاده شد.

پیلوکارپین یک آگونیست مختلط سمپاتیک - پاراسمپاتیک است که طبق مطالعات انجام شده هیچ اثر قابل توجهی بر فعالیت NAG در بزاق موش ندارد(۲۲). فعالیت NAG نیز با استفاده از سوبسترای P- نیتروفنیل N -

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]

استیل - β- گلوکز آمینید اندازه‌گیری شد (۲۲و۲۳). مخلوط آزمایش برای اندازه‌گیری آنزیم شامل سوبسترا، بافر سیترات (pH=۴/۴) و نمونه بزاق تحت فکی و آب تا حجم ۳ml بود که به مدت ۱۵ دقیقه در حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد قرارگرفت و برای پایان دادن به فعالیت آنزیم ۱ml بافر گلایسین (pH=۱۰/۴)اضافه شد و سپس جذب پارانیتروفنل آزاد شده در طول موج ۴۰۵ نانومتر اندازه‌گیری شد. واحد آنزیمی معادل ۱ نانومول از پارانیتروفنل آزاد شده در دقیقه می‌باشد.

اندازه‌گیری فعالیت آمیلاز با استفاده از سوسپانسیون نشاسته انجام شد.

▣ آنالیز آماری: کلیه نتایج بدست آمده با استفاده از تستهای ANOVA و Newman-Keul's بررسی شدند.

یافته‌ها

اثرات دو دوز از استات سرب و سلنیوم بر بزاق تحت‌فکی در جدول ۱ آورده شده است. وزن و یا میزان آب و غذای دریافتی موشها طی درمان با سرب تغییر نکرد. سرعت ترشح بزاق بطور قابل توجه (p< ۰/۰۱) با سرب (۰/۰۴ ٪ و ۰/۰۵٪) افزایش یافت. غلظت پروتئین تام و کلسیم بزاق نیز بطور قابل توجه (p<۰/۰۱) با هر دو دوز سرب کاهش یافت. هر دو دوز سرب فعالیت آنزیم NAG را نیز بطور قابل توجه (p< ۰/۰۱) کاهش داد. مصرف سلنیوم به تنهایی تغییرات را در پروتئین ناشی از سرب بطور قابل توجه جبران کرده و به سطحی نزدیک به کنترل رساند (شکل ۱، p< ۰/۰۱). البته در عملکرد ترشحی تغییری ایجاد نکرد ولی در مصرف توأم با استات سرب سبب کاهش غلظت کلسیم (شکل ۲) و کاهش فعالیت NAG (شکل ۳) گردید. افزایش سرعت ترشح بزاق با استات سرب نیز با مصرف توأم سرب و سلنیوم تحت تأثیر قرار گرفت و به سطح کنترل نزدیک شد(شکل ۴).

بحث

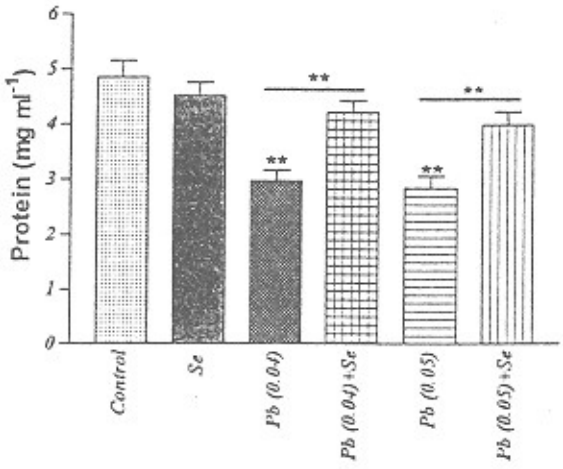
نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که سرب ترشح پروتئین، NAG و کلسیم بزاق را کاهش می‌دهد درحالیکه سرعت ترشح بزاق را افزایش می‌دهد که این با مطالعات پیشین همخوانی دارد(۱و۵). همچنین نتایج نشان می‌دهد که سلنیوم به تنهایی اثر قابل توجهی بر عملکرد ترشحی غده تحت فکی ندارد ولی مصرف توأم

جدول ۱. اثر استات سرب بر وضعیت بزاق غده تحت‌فکی موش صحرایی

	کنترل	استات سرب ۰/۰۴٪	استات سرب ۰/۰۵٪	سلنیوم
تعداد سر رت	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
نسبت وزن غده به وزن بدن(mg/gr)	۱/۱۳±۰/۰۱	۱/۰۷±۰/۰۱	۱/۰۸±۰/۰۲	۱/۰۶±۰/۰۴
سرعت ترشح(mg/gr min)	۴۳/۶۹±۲/۷	۴۹/۹۰۴±۲/۳	۵۱/۷۶±۳/۳	۴۲/۹۴۸±۲/۱
پروتئین(mg/l)	۴/۹۴۵±۰/۳۵	۳/۰۵±۰/۱	۳/۱۲±۰/۱۵	۴/۸۵۶±۰/۲۶
آمیلاز(U/l)	۱۴۳۴±۲۱/۷	۱۴۲۷±۱۶	۱۴۲۵/۳±۱۵/۵	۱۴۱۹/۷±۱۴/۳
کلسیم(mEq/l)	۶/۳۳۱±۰/۶۱	۴/۷۷۹±۰/۳۴	۴/۱۲۷±۰/۲۹	۵/۹۸۶±۰/۴۵
NAG(U/ml)	۷/۸۵±۰/۷۹	۵/۵±۰/۵۵	۵/۳۵±۰/۴۱	۷/۳۹±۰/۴۶

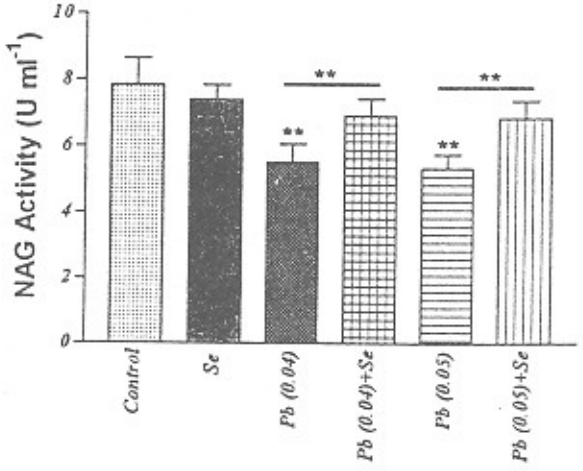
مقادیر بصورت mean±SEM در ۱۰ موش است. سرب (۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪) بصورت استات سرب و سلنیوم (۲/۵mg se/kg) بصورت پتاسیم سلنوسیانات در آب آشامیدنی حل شده و به مدت بیست و چهار روز مصرف گردید. گروه کنترل آب شیر دریافت کرد. پیلوکارپین(۶mg/kg) بعنوان محرک ترشح بزاق مصرف شد. بزاق طی ۳۰ دقیقه جمع‌آوری گردید. تفاوت بین گروه‌درمانی و کنترل یا بین گروه‌درمانی سرب و گروه‌درمانی سرب و سلنیوم توأم قابل توجه با p<۰/۰۱ است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]



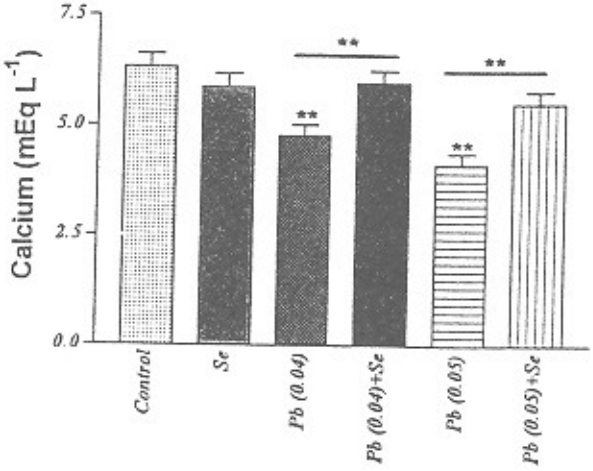
شکل ۱. اثر سلنیوم بر تغییرات ناشی از سرب در غلظت پروتئین بزاق غده تحت فکی موش صحرایی.

مقادیر بصورت mean±SEM در ۱۰ موش است. سرب (۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪) بصورت استات سرب و سلنیوم (۲/۵mg se/kg) بصورت پتاسیم سلنوسیانات در آب آشامیدنی حل شده و به مدت بیست و چهار روز مصرف گردید. گروه کنترل آب شیر دریافت کرد. پیلوکارپین(6mg/kg) بعنوان محرک ترشح بزاق مصرف شد. بزاق طی ۳۰ دقیقه جمع آوری گردید. تفاوت بین گروه‌درمانی و کنترل با بین گروه‌درمانی سرب و گروه‌درمانی سرب و سلنیوم توأم قابل توجه با $p<0/01$ است.



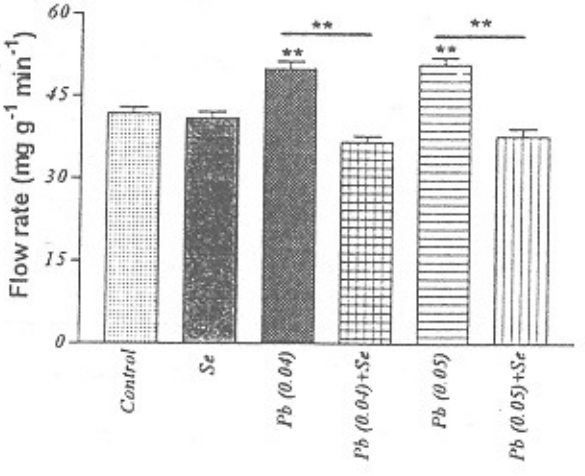
شکل ۳. اثر سلنیوم بر تغییرات ناشی از سرب در میزان فعالیت NAG بزاق غده تحت فکی موش صحرایی.

مقادیر بصورت mean±SEM در ۱۰ موش است. سرب (۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪) بصورت استات سرب و سلنیوم (۲/۵mg se/kg) بصورت پتاسیم سلنوسیانات در آب آشامیدنی حل شده و به مدت بیست و چهار روز مصرف گردید. گروه کنترل آب شیر دریافت کرد. پیلوکارپین(6mg/kg) بعنوان محرک ترشح بزاق مصرف شد. بزاق طی ۳۰ دقیقه جمع آوری گردید. تفاوت بین گروه‌درمانی و کنترل با بین گروه‌درمانی سرب و گروه‌درمانی سرب و سلنیوم توأم قابل توجه با $p<0/01$ است.



شکل ۲. اثر سلنیوم بر تغییرات ناشی از سرب در غلظت کلسیم بزاق غده تحت فکی موش صحرایی.

مقادیر بصورت mean±SEM در ۱۰ موش است. سرب (۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪) بصورت استات سرب و سلنیوم (۲/۵mg se/kg) بصورت پتاسیم سلنوسیانات در آب آشامیدنی حل شده و به مدت بیست و چهار روز مصرف گردید. گروه کنترل آب شیر دریافت کرد. پیلوکارپین(6mg/kg) بعنوان محرک ترشح بزاق مصرف شد. بزاق طی ۳۰ دقیقه جمع آوری گردید. تفاوت بین گروه‌درمانی و کنترل با بین گروه‌درمانی سرب و گروه‌درمانی سرب و سلنیوم توأم قابل توجه با $p<0/01$ است.



شکل ۴. اثر سلنیوم بر تغییرات ناشی از سرب در سرعت ترشح بزاق غده تحت فکی موش صحرائی

مقادیر بصورت mean±SEM در ۱۰ موش است. سرب (۰/۰۴٪ و ۰/۰۵٪) بصورت استات سرب و سلنیوم (۲/۵mg se/kg) بصورت پتاسیم سلنوسیانات در آب آشامیدنی حل شده و به مدت بیست و چهار روز مصرف گردید. گروه کنترل آب شیر دریافت کرد. پیلوکارپین(6mg/kg) بعنوان محرک ترشح بزاق مصرف شد. بزاق طی ۳۰ دقیقه جمع آوری گردید. تفاوت بین گروه‌درمانی و کنترل با بین گروه‌درمانی سرب و گروه‌درمانی سرب و سلنیوم توأم قابل توجه با $p<0/01$ است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]

آن با سرب از تغییرات ناشی از سرب در ترشح پروتئین، NAG، کلسیم و سرعت ترشح جلوگیری می‌کند. در مصرف توأم بنظر می‌رسد که سرب اثرات مهاری بر عملکرد غدد بزاقی دارد که توسط سلنیوم جبران می‌شود. مطالعه قبلی میکروسکوپ الکترونی ما، بر روی غده تحت فکی موش صحرائی که استات سرب دریافت کرده بودند نشاندهنده تخریب سلولی، تورم و اتساع میتوکندری و تخریب دیواره‌ها بود. اثر سرب به تغییرات ساختمانی غشاءهای داخلی و عدم توانایی آنها در تولید ATP نسبت داده شده است. در نتیجه کاهش سطح ATP، در پمپ سدیم وابسته به ATP در غشاء پلاسمایی و پمپ کلسیمی در میتوکندری اختلال ایجاد می‌شود(۱). سرب یک مهار کننده قوی آنزیمهای حاوی گروههای سولفیدریل است. به همین دلیل می‌تواند آنزیم کلیدی سوکسینیک دهیدروژناز در زنجیره تنفسی را مهار کند (۲۵). این وقایع می‌تواند موجب تخریب میتوکندری و نقصان انرژی در سلول شود(۲۷و۲۶). از آنجاکه اگزوسیتوز در غدد بزاقی نیازمند انرژی است، این نقصان انرژی می‌تواند سرعت مراحل ترشحی غده تحت فکی را کند نماید. کاملاً واضح است که ساخت پروتئین و آنزیم در غدد بزاقی بوسیله راههای وابسته به cAMP میانجیگری می‌شود(۲۸). از آنجاکه تولید cAMP وابسته به ATP است به همین دلیل نقصان ATP منجر به نقصان cAMP و سپس کاهش ساخت پروتئین می‌گردد(۲۹). کاهش فعالیت NAG بوسیله سرب نیز طبق مطالعه قبلی ما نیز نشان داده شد و ممکن است با توجه به توانایی سرب در تغییر نفوذپذیری یونی غشاء لیزوزومی و واکنش با فسفولیپیدهای غشایی و سپس ممانعت از آزاد سازی آنزیمهای لیزوزومی باشد(۳۱و۳۰). علاوه بر این تغییر کلسیم ترشحی در بزاق می‌تواند نشانه‌ای از تغییر هموستاز کلسیم باشد. هموستاز کلسیم برای عملکرد سلولهای طبیعی بزاق مهم است و تخریب عملکرد آن بوسیله سرب (۳۶-۳۲) ممکن است عملکرد غده را سرکوب کند. شواهدی وجود دارد که سرب می‌تواند گلوتاتیون و گروههای سولفیدریل متصل به پروتئین را کاهش دهد(۳۷) که منجر به تولید اکسیژن فعال می‌شود(۳۸) درنتیجه افزایش پراکسیداسیون چربی (Lipid peroxidation) (۴۱-۳۹) تخریب DNA و تغییر هموستاز کلسیم و سولفیدریل رخ می‌دهد. از سوی دیگر بخوبی مشخص شده است که سلنیوم در بسیاری از مراحل بیوشیمیایی نگهدارنده حیات عمل می‌کند. مهمترین این مراحل تنفس سلولی، بهره‌برداری سلولی از اکسیژن، رونویسی DNA و RNA، حفظ تمامیت غشاء سلولی و توقف رادیکالهای آزاد می‌باشند(۴۳). مشخص شده است که موشهایی که دچار نقصان سلنیوم هستند دچار ۳۷٪ کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز میتوکندریایی و سیتوزولی می‌باشند(۴۴). گزارش‌هایی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد سلنیوم با جلوگیری از عملکرد تخریبی رادیکالهای آزاد از سمیت سرب جلوگیری می‌کند (۴۵). همچنین سلنیوم سمیت جیوه را نیز با خنثی کردن اثر رادیکالهای آزادی که بوسیله سمیت جیوه در غشاء سلولی ایجاد می‌شوند مانع می‌شود (۴۶) علاوه بر این شواهدی نشان می‌دهد که سلنیوم کاهش DNA و RNA و محتوای پروتئینی مغز موش صحرائی ناشی از سرب را جبران می‌کند (۴۸و۴۷) و تخریب آنزیمهای هگزوکیناز و ATPase تام در مغز را بر طرف می‌کند(۴۹). در نهایت نتیجه اینکه سلنیوم می‌تواند عوارض ناشی از سرب بر عملکرد غدد بزاقی را برطرف کند. همچنین خاصیت سلنیوم بعنوان آنتی‌اکسیدان، پاک کننده رادیکالهای آزاد و نگهدارنده تمامیت غشاء سلولی می‌تواند مکانیزمهای احتمالی این اثرات حفاظتی باشد. مطالعات بعدی درباره تداخل سرب و سلنیوم در غدد بزاقی و در سطح مولکولی مورد نیاز است تا مکانیزم اصلی این تداخل را مشخص کند.

****

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]

References

1. Abdollahi M, Sharifzadeh M, Marzban H, Abri G, Torab-jahromi M. Alteration by lead acetate of rats submandibular gland morphology and ultrastructure. Toxic Subs Meach 1999; 18, 1-9.

2. Andrzejewska A, Szynaka B, Stokowska W. Ultrastructural evaluaation of the rat parotid gland after six week intoxication with lead acetate. Mater Medica Pol 1994; 27: 43-46.

3. Ghazi-Khansari M, Mortazapour Z, shayganfer N, Abdollahi M, Dehpour AR, Lead determination in parotid and submandibular salivas and whole blood in rats. Toxic Subs Meach 1997; 16: 327-335.

4. Andezejewska A, Szynaka B, stokowska W, Szynaka P. Dose lead acerate intoxication damage acinar cell nuclei in the rat pancreas? Ultrastructural observations. Mater Med Pol 1995; 27: 43-46.

5. Abdollahi M, Dehpour AR, Fooladgar M. Alteration of rat submandibulary gland secretion of protein, calcium and N-acetyl-b-D-glucosaminidase activity by lead. Gen Pharmac 1997; 29: 675-680.

6. Hosoi K, Kobayashi S, Hiranatsu M, Minami N, Ueha T. Androgenic regulation of N-acetyl-n-glucosaminidase activity in the submandibular gland of mice. J Biochem 1979; 85: 1483-1488.

7. Dehpour AR, Abdollahi M, Effects of gentamicin on rat submandibulary gland functions. Gen Pharmac 1994; 25: 1719-1722.

8. Himeno S. Selenium In: Chiba M. & Suzuki KT, Health and elements their basic knowledge. Tokyo, Nanzando, 1996; 72-79.

9. Chiba M, Fujimoto N, Oyamada N, Kikuchi M. Interaction between calcium and tin, selenium and lead, and their effects on ALAD activity in blood. Biol Trace Elem Res 1985; 8: 263-282.

10. Tandon SK, Dhawan M, Kumar A, Flora SJ. Influence of selenium supplementation during chelation of lead in rats. Indian J physiol pharmacol 1992; 36: 201-204.

11. Osman K, Schutz A, Akesson B, Maciag A, Vahter M. Interaction between essential and toxic elements in lead exposed children in katowice, poland. Clin Biochem 1998; 31: 657-665.

12. Rastogi SC, Ciausen G, Srivastava KC. Selenium and lead : mutual detoxifying effects. Tocicology 1976; 6: 377-388.

13. Flora SJS, Singh S, Tandon SK. Role of selenium in protection against lead intoxication. Acta Pharmacol Toxicol 1983; 53: 28-32.

14. Nehru B, layer A. Effect of selenium on lead -induced neurotoxicity in different brain regions of adult rats. J Environ Pathol Toxicol 1994; 13: 262-268.

15. Staessen JA, Lauwerys RR, Buipitt CJ, fagard R, Roles H, Thijs L, Amery A. Is a positive association between lead exposure and blood pressure supported by animal experiments?. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994; 3: 257-263.

16. Vadhanavikit S, Ganther HE. Nutritional availability and chronic toxicity of selenocuanate in the rat. J Nutr 1988; 118: 718-722.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]

17. Abdollahi M, AR Dehpour, Baharnouri G. Effects of rubidium on the secretory function of the submandibular gland. Toxic Subs Mech 1998, 17: 121-131.

18. Yoshida Y, Sprecher RL, Schneyer CA, Schneyer LH. Role of aoreceptors in sympathetic regulation of electrolytes in rat submaxillary saliva. Pro Soc Exp Biol Med 1967; 126: 912-916.

19. Suddick RP, shannon IL. Salivary Na, K, and CL secretion rates relationship to a fluid generation mechanism. Jpn J physiol 1970; 20: 540-549.

20. Lowry OH, Roserbrough NJ, Farr AL, Randell RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 1951; 193: 262-575.

21. Fernandez FJ, Kahn HL. Clinical methods for atomic absorption spectroscopy . Clin Chem Newsletter 1971; 24: 190-195.

22. Hiranatsu M, Hatakeyama K,Hosoi K, Minami N. Effects of autonomic agents on the secretion of N-acetyl-B-glucosaminidase of mouse submaxillary gland. J Dent Res 1980; 59: 1439-1441.

23. Borooah J, Leaback DH, Walker PG. Studies on glucisamindase and substrates for N-axetyl-B-d-glucosaminidase. Biochem 1961; 78: 106-110.

24. Bernfeld P. Enzymes of starch degradation and synthesis. Adv Enzynol 1951; 12: 379-428.

25. Szynaka B, Andrezejewska A. Ultrasrtuctural changes in acinar cell mitochondria of the rat pancreas in the course of Lead intoxication folia. Histochemica Cytobiologica 1996; 34: 17-18.

26. Haberman E, Crowell K, Janicki P. Lead and other metals can substitute for Ca calmodulin. Arch Toxicol 1983; 54: 61-70.

27. Silbergeld EK, Swedo I, Cartwright I, Viega S, Custer EM. Lead arthritis and lead poisoning following bullet wound, a clinicpathologic, ultrastructural and microanalysis study of two cases . Hum Pathol 1988; 19: 223-235.

28. Bum BJ. Neurotransmitter control of secretion. J Dent Res 1987; 66: 628-632.

29. Castle JD, Arvan P, Canmeron R. Protein Production and secretion in exocrine cells. J Dent Res 1987; 66: 633-637.

30. Nakagawa K, Asami M, Kuriama K. Inhibition of erlease of lysosomal enzymes in young rat brain by lead acetate. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 59: 86-92.

31. Nakagawa K, Asami M, Kuriyama K. Some Factors affecting enzyme relcase from cerebral iysosomes : inhibitory effects of lead. Japan J pharmacol 1983; 33: 9-15.

32. Bressler P, Goldstein GW. Mechanism of lead neurototoxicity. Biochem Pharmac 1991; 41: 479-484.

33. Goldstein GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. Neurotoxicology 1993; 14: 97-101.

34. Kaji T, Yamamoto C, Sakamoto M, kozuka H. Inhibitoty effect of lead on the relcase of tissue plasminogen activator from human vascular endothelial cells in culture. Toxicology 1992; 73: 219-227.

35. Schanne FA, Gupter PK, Rosen JF. Lead inhibits 1,25 -dihydroxy vitamin - D 3 regulation of calcium

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]

metabolism in osteoblastic osteosarcoma cells. Biochim Biophys Acta 1992; 1180: 187-194.

36. Simon TJ. Lead-calcium interactions in cellular lead toxicity. Neurotoxicology 1993; 14: 77-85.

37. Daggett DA, Oberley TD, Nelson SA, Wright LS, Kornguth SE, Siegel FL. Effects of lead on rat kidney and liver: GST expression and oxidative stress. Toxicology 1998; 128: 191-206.

38. Adonaylo VN, Oteiza PI. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. Toxicology 1999; 135: 77-85.

39. Tenchova V, petkova V, Pavlova S, Simeonov I. Lipid peroxidation in chronic lead exposure. Probl Khig 1997; 22: 54-61.

40. Achaya S, Acharya UR. In vivo lipid peroxidation responses of tissues in leadtreated swiss mive. Ind Health 1997; 35: 542-4.

41. Skocznska A. Lipid peroxidation as a toxic mode of action for lead and cadmium. Med Pr 1997; 48: 197-203.

42. Yang JL, Wang LC, chang CY, Liu TY. Singlet oxygen is the major species participating in the induction of DNA strand breakage and 8-hydroxydeoxyguanosine adduct by lead acetate. Environ Mol Mutagen 1999; 33:194-201.

43. WHO trace elements in human nutrition. Report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization, 1996.

44. Molina H, Garcia M. Enzymatic defense of the rat heart against lipid peroxidation Mechanisms of Aging & Development 1997; 97: 1-7.

45. Goyer RA. Nutrition and metal toxicity. Am J Clin Nutr 1995; 61: 6462-6502.

46. Ganther HE. Modification of methylmercury toxicity and metabolism by vitamin E and selenium Environ Health Perspect 1978; 25: 71-76.

47. Nehru B, Dua R, Iyer A. Effect of selenium on lead-induced altrations in rat brain. Biol Trace Elem Res 1997; 57: 251-8.

48. Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, Molybdenum selenium, and zinc in nutrition and health. Clin Lab Med 1998; 18: 673-85.

49. Nehru B, Dua R. The effect of dietary selenium on lead neurotoxicity. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1997; 16: 47-50.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1379.2.2.1.5]