مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، شماره ۵، ویژه‌نامه زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۲۳۵-۲۲۹

بررسی اثر وانادیوم بر زخم مخاطی معده ناشی از ایندومتاسین و الکل در رت

سیّدحسین داودی[۱]، سیامک نیک اقبالیان [۲]، مرجان عجمی[۳]، انوشیروان محسنی بندپی [۴]، سید شهاب الدین صدر[۵]، محمّدجواد ایوانی [۶]، حمید رضا پازکی طرودی[۷]

۱- استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیکی: hdavoodi2002@yahoo.com
۲- دانش‌آموخته دکترای داروسازی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- نویسنده مسئول: استادیار گروه تحقیقات سیاست‌گذاری و برنامه ریزی غذا و تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴- استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵- استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۷- استادیار مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: زخم معده یک بیماری گوارشی است چنان‌چه در مراحل اولیه مورد تشخیص و درمان قرار نگیرد، وضعیتی بحرانی برای فرد به وجود می‌آورد. داروهای ضد درد و ورم غیر استروئیدی، دارای عوارضی هستند که مهم‌ترین آن‌ها، ایجاد زخم سطحی مخاطی است. اتانول نیز عاملی است که دلیل زخم‌زایی آن را رهاسازی لکوترین‌ها و انقباض وریدچه‌های زیر مخاطی می‌دانند. وانادیوم یک ریز مغذی است، که در بسیاری از مکانیسم‌های دخیل در زخم‌زایی و ترشح اسیدنقش ایفا می‌کند. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر وانادیم بر زخم‌زایی تجربی ایندومتاسین و اتانول بوده است.

مواد و روش‌ها: ۷۲ رت نر Sprague Dawley به وزن ۱۸۰ g - ۱۲۰ در ۸ گروه ۹ تایی مورد آزمایش قرار گرفت. ایندومتاسین و متاوانادات سدیم در سرم فیزیولوژی NaCl ۰/۹ ٪ تهیه شده از NaCl خالص و آب دیونیزه، حل شدند. از ایندومتاسین محلولی تهیه شد تا میزان داروی ۳۰ mg/kg را تأمین نماید. از متاوانادات سدیم نیز رقت‌های تهیه شد تا در نهایت میزان داروی ۱۰ mg/kg و ۵ و ۲ را تأمین نماید. داروی ایندومتاسین از راه زیر جلدی، متاوانادات سدیم از راه درون صفاقی و الکل ۶۰ درجه، ۱ ml از راه درون معده‌ای مصرف شده‌اند.

یافته‌ها: در دسته اول، حیواناتی که ایندومتاسین ۳۰ mg/kg دریافت کرده بودند زخم‌هایی با شدت متوسط داشتند. مقایسه زخم‌ها با گروه کنترل (ایندومتاسین) نشان داد در گروه‌های ۲ و ۴ که متاوانادات سدیم به میزان‌های ۲ mg/kg و ۱۰ mg/kg دریافت کرده بودند، بهبود زخم دیده می‌شود ولی در این بهبود اختلاف معنی داری با گروه کنترل وجود نداشت. در دسته دوم، حیواناتی که اتانول دریافت کرده بودند نیز زخم‌هایی با شدت متوسط داشتند و دزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم وانادات، توانسته بود جلوی ایجاد زخم توسط اتانول را بگیرد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه یافته‌ها نشان دادند وانادات به عنوان مهارکننده پمپ اسید، نتوانست کاملاً جلوی ایجاد زخم توسط ایندومتاسین را بگیرد ولی توانست مانع ایجاد زخم توسط اتانول گردد.

واژگان کلیدی: وانادیوم، ایندومتاسین، اتانول، زخم حاد مخاطی معده

مقدمه

امروزه، وانادیوم به عنوان یک عنصر تغذیه‌ای ضروری در حیوانات شناخته شده و مقادیر کم غذایی آن برای رشد طبیعی و تکامل ضروری است. کمبود آن ممکن است سبب کاهش رشد، نقص تولید مثل و اختلال در متابولیسم چربی‌ها شود. منابع متعددی مقدار نیاز روزانه تغذیه‌ای را حدود ۲۰ μg و ذخیره کل بدن را ۲۰۰-۱۰۰ μg ذکر کرده‌اند (۱).

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

در اواخر دهه ۱۸۰۰، پیشنهاد شد وانادیوم ارزش یک مکمل غذایی ضروری را داشته باشد و در تغذیه، دیابت، آترواسکلروز و آنمی، متابولیسم چربی، ممانعت از پوسیدگی دندان و درمان عفونت به خصوص در سل و سیفلیس مؤثر باشد. در مورد دیابت یک گزارش مستند مربوط به سال ۱۸۹۹ (تقریباً ۲۳ سال قبل از کشف انسولین) وجود دارد که در آن، B. M. Lyonnet و E. Martin در فرانسه مشاهده کردند بیماران دیابتی تحت درمان با وانادات سدیم، گلوکز کمتری در ادرارشان دفع می‌کردند. خواص مقلد انسولینی شامل تحریک انتقال هگزوز در آدیپوسیت و ماهیچه اسکلتی رت، تحریک لیپوژنز، ممانعت از لیپولیز، تحریک اکسیداسیون گلوکز و تحریک گلیکوژن سنتاز در آدیپوسیت‌های رت است. علاوه بر اثرات متابولیک، این ترکیبات همانند انسولین، برداشت K^+ را در سلول‌های ماهیچه قلبی افزایش داده و سنتز DNA را در سلول‌های کشت شده تحریک می‌کنند (۲). وانادات، به دلیل تشابه ساختمانی (آنالوگی) با فسفات، به عنوان رقیبی برای فسفات، بسیاری از آنزیم‌های متابولیزه کننده فسفات را مهار و یا تحریک می‌کند. اثر نمک وانادات به همراه مهارکننده‌های متعدد ATPase مورد آزمایش قرار گرفته است. نتایج این آزمایش، اثر مهاری نمک وانادات را بر فعالیت پمپ Na^+,K^+-ATPase نشان می‌دهد. وانادات، امپرازول و SCH 28080 سبب فسفریلاسیون حساس به هیدروکسیلامین این فسفوآنزیم شدند (۳). وانادات پمپ پروتون نوع E_1E_2 را که متفاوت از ATPase نوع P (فسفریله) و نوع F_1F_0 است ، مهار می‌کند. نوع P (Na^+,K^+-ATPase) نیز توسط وانادات مهار می‌شود (۴).

نوع دیگری از H^+-ATPase وجود دارد که بر روی غشاء واکوئول‌ها قرار دارد و به H^+-ATPase واکوئولی (V-ATPas) معروف است. در مقالات متعددی بر مهار V-ATPase توسط وانادات اشاره شده است. این پمپ به موازات یک کانال یون کلر کار می‌کند که به ترشح HCL منجر می‌شود، بنابراین مهار آن توسط وانادات مانع ترشح HCL می‌شود (۵ ، ۶). در رتیکولوم سارکوپلاسمی، نوعی ATPase وجود دارد که با مصرف ATP، برداشت کلسیم را انجام می‌دهد. این نوع پمپ، به SCa^{2+}-ATPase معروف است. برداشت کلسیم، با بیرون راندن پروتون همراه است، به عبارتی بیرون راندن H^+، عمل طبیعی پمپ کلسیم است (۷).

ایندومتاسین از راه‌های مختلف (ازجمله وقفه سنتز PGهای محافظ معده) اثر کرده و با تأثیر روی ترشح شیره معده و نیز اثر روی قابلیت دفاع مخاط معده منجر به ایجاد زخم می‌شود. یکی دیگر از مکانیسم‌های احتمالی اثر زخم زایی ایندومتاسین، اختلال در گردش خون موضعی زیر مخاط است و شاید این اختلال به طور ثانوی در تکثیر سلول‌های مخاطی اثر داشته باشد. از نظر زمانی، یکی از زودرس‌ترین تغییراتی که دیده می‌شود افزایش انقباضات معده است که از آن تحت عنوان Hypercontractility نام برده‌اند. معمولاً همراه با مصرف این داروها، حجم شیره معده و اسیدیته آن افزایش می‌یابد. در جریان ایجاد زخم و شاید یکی از اولین پدیده‌ها، انقباض عروق و خصوصاً انقباض عروق زیر مخاطی و مخاطی باشد (۸). یک دقیقه پس از کاربرد اتانول بر روی مخاط معده، انقباض وریدچه (ونول) زیر مخاطی رخ می‌دهد. در دقایق کمی، قطع جریان خون در میکروسل‌های Superficial مخاطی وجود دارد ولی میکروسل‌ها پر از RBC هستند. نفوذپذیری میکرووسکولار مخاطی به طور واضحی پس از کاهش و قطع جریان خون مخاطی افزایش می‌یابد. ۱۰ دقیقه پس از وقوع سکون (Stasis) میکروسیرکولاتوری، جراحت شدید بافتی دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که انقباض وریدچه زیر مخاطی یک واکنش اولیه مهم در این رخداد ناشی از کاربرد اتانول بر تشکیل زخم مخاطی معده باشد. با ایجاد انسداد Outflow، این امر ممکن است مسئول ایجاد سکون جریان خون مخاطی باشد که مخاط را برای جراحت توسط اتانول، بیشتر مستعد می‌سازد (۹). مهار انقباض ونولی زیر مخاطی ممکن است با جلوگیری از سکون (Stasis) جریان خون مخاطی و متعاقب آن تشکیل زخم‌های مخاطی، مانع ایجاد جراحت‌های اتانول شود. در کل، لکوترین‌ها نقش پاتوژنیک مؤثری را در تشکیل جراحت مخاطی معده ناشی از اتانول بازی می‌کنند. انقباض وریدچه‌ای زیر مخاطی ناشی از اتانول، ممکن است فاکتوری باشد که تشکیل زخم را پیش ببرد، اما یک فاکتور ضروری نیست.

مواد و روش‌ها

۷۲ رت نر Sprague Dawley به وزن g ۱۸۰ – ۱۲۰ در ۸ گروه ۹ تایی مورد آزمایش قرار گرفت. رت‌ها در حرارت ۳±۲۵ درجه سانتیگراد در اتاقی که تقریباً ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی داشته است نگهداری شده‌اند. رت‌ها ۲۴ ساعت بدون غذا نگه داشته شده ولی دسترسی به آب

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

کافی داشته‌اند. به علت گرسنه ماندن، حیوان مدفوع خواری (Coprophagy) می‌کند که برای اجتناب از این امر کف قفس توری نسبتاً گشاد (Grating floor) بوده و از سطح زمین هم در حدود ۳ الی ۵ سانتیمتر ارتفاع داشته است. ایندومتاسین و متاوانادات سدیم (Merck آلمان) در سرم فیزیولوژی NaCl ۰/۹ ٪ تهیه شده از NaCl خالص و آب دیونیزه، حل شدند. از ایندومتاسین محلولی تهیه شد تا میزان داروی mg/kg ۳۰ را تأمین نماید. از متاوانادات سدیم نیز رقت‌هایی تهیه شد تا در نهایت میزان داروی mg/kg ۲ و ۵ و ۱۰ را تأمین نماید. داروی ایندومتاسین از راه زیر جلدی، متاوانادات سدیم از راه درون صفاقی و الکل ۶۰ درجه، ml ۱ از راه درون معده‌ای مصرف شده‌اند.

پس از سپری شدن مدت آزمایش، حیوان با ملایمت و رعایت مسائل اخلاقی کشته شد. شکم حیوان با یک شکاف بزرگ باز شده و معده با قطع پیلور و مری با یک قیچی بیرون آورده شد، سپس معده در طول انحنای کوچک به وسیله یک قیچی باریک شکافته و در زیر جریان آب به ملایمت شسته شد. معمولاً به علت گرسنگی ۲۴ ساعته معده‌ها خالی بودند و معده‌هایی که استثنائاً حاوی غذا بودند کنار گذاشته شدند. پس از شستشوی معده، بافت روی انگشت قرار داده شد و با چشم غیر مسلح، داشتن و یا نداشتن زخم بررسی شد و نیز درجه تقریبی زخم از روی جداول نمره‌بندی از صفر تا ۱۰ نمره داده شد (۱۰).

حیوانات مورد آزمایش به۲ دسته ۴ گروهی تقسیم شدند:

دسته اول :

۱-ایندومتاسین mg/kg ۳۰ (کنترل)

۲-ایندومتاسین mg/kg ۳۰ + متاوانادات سدیم mg/kg ۲

۳-ایندومتاسین mg/kg ۳۰ + متاوانادات سدیم mg/kg ۵

۴-ایندومتاسین mg/kg ۳۰+ متاوانادات سدیم mg/kg ۱۰

دسته دوم:

۱- اتانول ۶۰ درجه ml ۱ (کنترل)

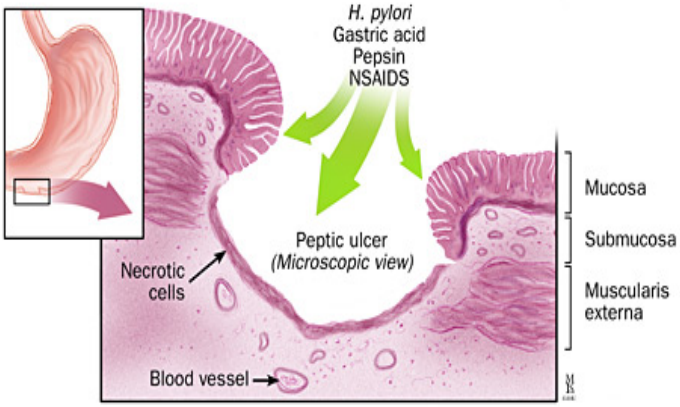
۲- اتانول ۶۰ درجه ml ۱+ متاوانادات سدیم mg/kg ۲

۳- اتانول ۶۰ درجه ml ۱+ متاوانادات سدیم mg/kg ۵

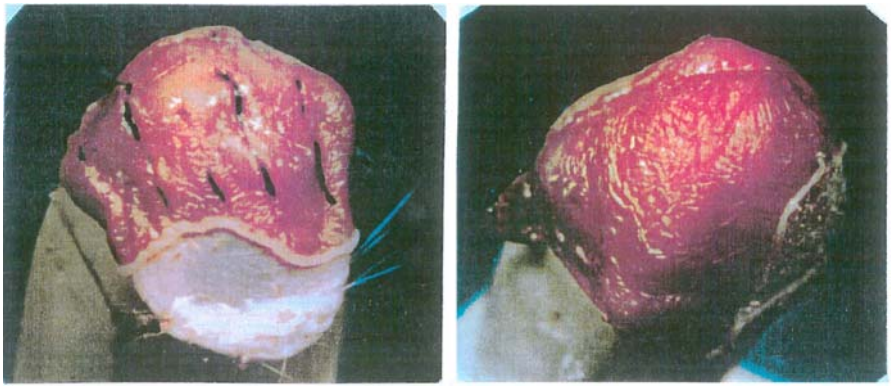
۴- اتانول ۶۰ درجه ml ۱+ متاوانادات سدیم mg/kg ۱۰

یافته‌ها

زخم‌ها به صورت لکه‌ها یا خطوط پهن طولی و موازی با چین خوردگی مخاط معده بودند (شکل‌های ۱و ۲). از نظر بافتی زخم‌ها شامل نقاط نکروهموراژیک و محدود به مخاط بوده و به لایه عضلانی جدار معده نمی‌رسیدند. اتساع و انقباض عروق زیر مخاط و هجوم سلول‌های التهابی دیده می‌شود.



شکل ۱. مقطع آسیب شناسی زخم حاد مخاطی معده

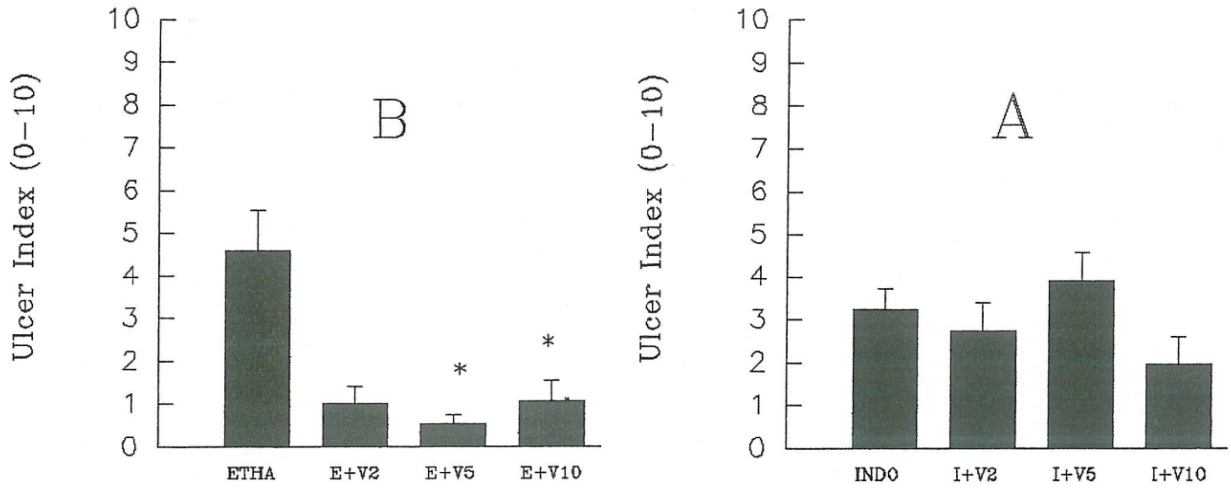


شکل ۲. التهاب و قرمزی مخاط معده ناشی از مصرف داروی NSAID's

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

در شکل ۲ در تصویر راست التهاب و قرمزی مخاط معده ناشی از مصرف داروی NSAID's دیده می‌شود. در تصویر چپ بخش غیر غده‌ای معده رت به رنگ صورتی- سفید (قسمت پایین تصویر) دیده می‌شود. نقاط و خطوط تیره رنگ، نمایانگر زخم‌ها (Ulcers) هستند.

در دسته اول، حیواناتی که ایندومتاسین ۳۰ mg/kg دریافت کرده بودند زخم‌هایی با شدت متوسط داشتند. گروه‌های ۲ و ۳ و ۴ مقادیر مختلفی از وانادات را دریافت کرده بودند. مقایسه زخم‌ها با گروه کنترل (ایندومتاسین) نشان داد که در گروه‌های ۲ و ۴ بهبود زخم دیده می‌شود ولی در این بهبود اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل وجود نداشت. در دسته دوم، حیواناتی که اتانول دریافت کرده بودند نیز زخم‌هایی با شدت متوسط داشتند. گروه‌های ۲ و ۳ و ۴ مقادیر مختلفی از وانادات را دریافت کرده بودند. مقایسه زخم‌ها با گروه کنترل نشان داد که در تمامی‌گروه‌ها بهبود زخم دیده می‌شود ولی در مورد گروه ۳ و۴، این اختلاف معنی‌دار است، یعنی دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم وانادات، توانسته است جلوی ایجاد زخم توسط اتانول را بگیرد.



شکل ۳. نمودار اثرات وانادات بر زخم زایی A : ایندومتاسین و B : اتانول

$p \leq ۰/۰۵$* در مقایسه با گروه کنترل، اختلافی معنادار و قابل قبول دارد.

(INDO&I=Indomethacin, ETHA&E=Ethanol, V2=Vanadate 2mg/kg, V5=Vanadate 5mg/kg, V10=Vanadate 10mg/kg)

بحث

تجربیات متعدد نشان داده‌اند که افزایش بیش از حد انقباض‌های معده، علت اصلی بروز زخم‌های ایندومتاسینی است. نکته قابل توجه در مورد انقباض این است که مقدم بر هر گونه پدیده دیگر مثل انقباض عروق یا اختلال تولید پروستاگلاندین ها(PGs) و یا افزایش ترشح اسید می‌باشد، به این معنی که انقباض از نظر زمان شروع و طول مدت ادامه آن از سایر عوامل گفته شده سریع‌تر اتفاق افتاده و بیشتر طول می‌کشد. منشأ انقباض را تحریک عصب واگ بر شمرده‌اند.

احتمالاً ایندومتاسین با تحریک عصب واگ باعث افزایش انقباض می‌شود. شواهدی که بر این امر دلالت دارند، متعدد هستند از جمله این که قطع عصب واگ، قبل از دو شاخه شدن در مرز معده مانع ایجاد زخم می‌شود. به‌علاوه مصرف آنتی‌کولینرژیک‌هایی مانند آتروپین، اثری همانند قطع واگ داشته است. در مورد اهمیت اثر انقباضات معدی بر زخم زایی ایندومتاسین ، می توان به مطالعه ای اشاره کرد که توسط دکتر طرودی و همکاران ، انجام شد و در آن ، دیازوکساید به خوبی جلوی بروز زخم توسط ایندومتاسین را گرفت (۱۱). دیازوکساید به عنوان داروی شل کننده عضلات صاف مصرف شده، و همچنین به عنوان یکی از آگونیست‌های کانال پتاسیم وابسته به ATP شناخته شده است. شاید هم اثر دیازوکساید از طریق شل کردن عضلات معده بوده است. از طرف دیگر، گلی بنکلامید بر عکس دیازوکساید اثر کرده است و عمل آن به صورت تشدید زخم بروز کرده است. این پدیده، شاهدی بر دخالت کانال‌های

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

پتاسیم در انقباضی است که علت ایجاد زخم ایندومتاسینی است.

NSAID's ، ضایعات مخاطی معده ایجاد می‌کنند که معمولاً با هیپر اسیدیته قابل توجهی همراه نیست، بلکه اسید فقط به مقدار مختصری افزایش می‌یابد. مصرف داروهای ضد اسید خوراکی و وقفه دهنده‌های واسطه‌های شیمیایی ترشح اسید (H_2 بلاکرها و آنتی کولینرژیک‌ها و داروهای ضد گاسترین) همگی اثر ضد اسیدی داشته و جلوی بروز زخم توسط NSAID's را می‌گیرند. از میان صدها پژوهش تجربی و بالینی که در مورد اسید و رابطه آن با زخم‌زایی NSAID's انجام شده است، یک نتیجه ساده و واحد می‌توان گرفت و آن این که حضور اسید و افزایش در آن برای ایجاد زخم لازم است همان طور که برخی محققین ، نقش مهمی را برای ترشح اسید در پاتوژنز ایجاد زخم در نظر می گیرند (۱۲).

اتانول به غشای پلاسمایی آسیب می‌رساند و منجر به تجمع درون سلولی سدیم و آب، با افزایش نفوذ پذیری (Permeability) غشایی می‌شود. این تغییرات در نهایت سبب مرگ سلولی و پوسته‌ای شدن (Exfoliation) مخاط معده می‌شود (۱۳). همچنین مشخص شده که اتانول سبب رهاسازی مدیاتورها یا واسطه‌های زخم زای اندوژن می‌شود که می‌توانند سبب تسریع ایجاد جراحت مخاطی هم به‌واسطه تغییرات عروقی نظیر ادم مخاطی و افزایش نفوذپذیری مخاطی (۱۴)، و هم به‌واسطه اثرات غیر عروقی اتانول نظیر تخلیه (Depletion) مخاط و رهاسازی آنزیم در معده شوند (۱۵)، مضاف بر این که افزایش قابل توجه ترشح اسید ، می تواند مزید بر علت باشد.

یکی از معیارهای اساسی تعیین وضعیت سد مخاطی معده ، میزان ترشح مخاط می باشد. مخاط از گلیکوپروتئین موسین (Mucin) ، که گلیکوپروتئین با وزن ملکولی بالا است ، تشکیل شده و عمدتاً مسؤول مشخصه غلظت و ژله ای بودن مخاط است. افزایش ترشح مخاط توسط سلول های مخاطی، با مکانیسم های متعددی شامل کاهش اصطکاک دیواره معده در هنگام حرکات دودی (Peristalsis) و انقباضات معده، و متعادل سازی (Buffering) اسیدیتی شیره معده با ممانعت از پس رفت یون هیدروژن، مانع زخم زایی می شود. متاوانادات سدیم، می تواند سبب کاهش ترشح اسید معده به همراه افزایش فعالیت موسین گردد (۱۶).

نقش محافظتی نیتریک اکسید نیز در زخم‌های ناشی از اتانول به‌خوبی شناخته شده است. وانادات سبب افزایش مقدار نیتریک اکسید و فعالیت آن در بافت‌های متعدد می‌شود. هم‌چنین می‌تواند بستر عروقی مزانتریک را از طریق رهاسازی این وازودیلاتورانوژن، متسع و گشاد کند (۱۷، ۱۸).

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه، متاوانادات سدیم بخوبی توانست مانع ایجاد زخم توسط اتانول شود. از مجموعه اثرات اثبات شده کاربرد وانادات که می تواند در این امر مؤثر باشد، می توان به موارد زیر اشاره کرد: مهار جایگاه Mg^{+2}- ATPase میوزین، در تولید نیروی انقباضی ماهیچه دخالت دارد (۱۹)، و در فرآیند انتقال پیام در ترشح اسید (۲۰)، مهار پمپ اسید H^+, K^+- ATPase (۲۱)، افزایش تولید پروستاگلاندین‌های محافظ نظیر $PGF_2\alpha$ و PGE_2 (که هم اثر حفاظتی دارند و هم اثر ضد ترشحی) (۱۷) ، ممانعت از انقباض عروقی به‌واسطه رهاسازی نیتریک اکسید و اتساع عروق مزانتریک . همانند روی و مس، تقویت سد مخاط معده و Vasculature مخاطی که خود تحت تأثیر پروستاگلاندین ها هستند، نیز از اثراتی است که از آن‌ها می‌توان انتظار کاهش زخم زایی اتانول را داشت. مهار عملکرد سلول‌های ایمنی، از جمله چسبیدن لکوسیت‌ها به دیواره اندوتلیوم عروق و رهاسازی واسطه‌های ایمنی نظیر لکوترین‌ها و سیتوکین‌ها، نیز می تواند از دلایل این امر باشد.

در مورد ایندومتاسین، بهبودی در زخم ها دیده نشد ، ولی نتیجه این مطالعه با مطالعه ای که توسط Suthar و همکارانش انجام شد و در آن وانادات توانست مانع ایجاد زخم توسط ایندومتاسین شود (۱۶)، تا حدی در تضاد است. شاید دلیل آن ، اثرات بعضاً متضاد وانادات باشد. اثراتی چون افزایش ترشح و رهاسازی هیستامین، اثرات محرک واگ به دلیل مهار کولین استراز و هم‌چنین کاهش گلوکز، افزایش یون کلسیم درون سلولی و cAMP، ایجاد انقباض وابسته به دز در ماهیچه نرم معده‌ای و عروقی توسط وانادات، از جمله اثراتی است که در این فرآیند نقش بحرانی دارد (۲۲)، و این در تضاد با کاهش انقباض متأثر از وانادات، به دلیل اثر آن در افزایش مقدار و فعالیت نیتریک اکسید می باشد.

در مورد اثر وانادات بر زخم‌زایی ایندومتاسین و اتانول، یافته‌ها و شواهد، هنوز در حدی نیستند که بتوان پاسخ روشنی برای اثرات مشاهده شده ارائه کرد و پیشنهاد می‌شود که در آینده، با آزمایش‌هایی دقیق‌تر و گسترده‌تر، پاسخ‌های مناسبی برای آن پیدا کرد. بررسی عملکرد پلی مورفونوکلئرها، بررسی اثر وانادات بر مرکز مغزی واگ، و

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

بررسی اثر وانادات بر هر کدام از مکانیسم‌های مورد بحث درگیر در زخم‌زایی ایندومتاسین و اتانول به طور مجزا، از جمله کارهایی است که می‌تواند به روشن شدن معماهای پیچیده و در عین حال جذاب زخم‌زایی این عوامل و به خصوص گشوده شدن فصلی جدید در گستره وسیع اثرات مفید درمانی نمک‌های وانادیوم کمک نماید.

References

1. Rehder D. Vanadium and its role in life. In: Helmut Sigel & Astrid Sigel. Metal ions in biological systems. Marcel Dekker Inc. , New York, pp: 1-43, 1995 .
2. Shechter Y. Insulin-like actions of vanadate are mediated in an insulin- dependent manner via nonreceptor protein tyrosin kinases and protein phosphor- tyrosin phosphatase. Mol Cell Biochem 1995; 153: 39-47.
3. Chatterjee PK, Das P K. Characterization of Syrian hamster gastric mucosal H+, K+ - ATPase. Mol Cell Biochem 1995; 148: 95-103.
4. Peral MJ, Calonge ML, Ilundáin AA. Cytosolic pH regulation in chicken enterocytes: Na-independent regulatory cell alkanization. Bioch Bioph Acta 1995; 1233: 84-88.
5. Mattson JP, Wallmark B, Lorentzon P, Keeling DJ. Characterization of proton transport in bone-derived membrane vesicles. Bioch Bioph Acta 1993; 1146: 106-112.
6. Hall TJ, Schaueblin MA. pharmacological assessment of the mammalian osteoclast vascular H+-ATPase. Bone Miner 1994; 27(2): 159-66.
7. Aureliano M Maderia VM C. Vanadate oligoanions interact with the ejection by the Ca+2 pump of sarcoplasmic reticulum. Biophys Res Com 1994; 205(1): 161-67.
8. Morise Z, Komatsu S, Fuseler JW, Granger DN, Perry M, Issekutz AC, et al. ICAM-1 and P-selectin expression in a model of NSAID-induced gastropathy. Am J Physiol 1998; 274: G246-G251.
9. Yonei Y, Guth PH. Ethanol-induced injury: Role of submucosal venoconstriction and leukotrienes. Dig Dis Sci 1991; 36(5): 601-608.
10. Takeuchi K, Ueki S, Okabe S. Gastric motility is an important factor in the pathogenesis of indomethacin-induced gastric mucosal lesion in rats. Dig Dis Sci 1988; 33: 209-216.
11. Toroudi HP, Rahgozar M, Bakhtiarian A, Djahanguiri B. Potassium channel modulators and indomethacin-induced gastric ulceration in rats. Scand J Gastroenterol. 1999; 34(10):962-6.
12. Goel RK, Bhattacharya SK.Gastroduodenal mucosaldefense and mucosal protective agents. Indian J Exp Biol 1991; 29:701-14.
13. Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Pathogenesis of peptic ulcer disease and current trends in therapy. Indian J Physiol Pharmacol 1997; 41: 3-15.
14. Szabo S, Brown A, Pihan G, Dali H, Neumeyer JL. Duodenal ulcer induced by MPTP (1-methyl 4-methyl 1,2,3,6,-tetrahydropyridine). Proc Soc Exp Biol Med 1985; 180: 567-71.
15. Cho CH, Chen BW, Poon YK, Ng MM, Hui WM, Lam SK, et al. Dual effects of zinc sulphate on ethanol-induced gastric injury in rats: Possibly mediated by an action on mucosal blood flow. J Pharm Pharmacol 1989; 41: 685-9.
16. Suthar PB, Jain SM, Metha AA, Santani DD. Study of anti ulcer activity of sodium metavanadate on alcohol and pylorus ligation induced gastric ulcers in rats. Indian J Pharmaceutical Sci 2007; 69(3): 454-456.
17. Offer S, Eliraz A, Fink G, Stark AH, Madar Z. Interaction between nitric oxide and arachidonic acid in lung epithelial cells: Possible roles for peroxynitrite and superoxide. Pharmacology 2004; 73: 155-61.
18. Papapetropoulos A, Fulton D, Lin MI, Fontana J, McCabe TJ, Zoellner S et al. Vanadate is a potent activator of endothelial nitric oxide synthase: Evidence foe the role of the serine/threonine kinase Akt and the 90-Kda heat shock protein. Mol Pharmacol 2004; 65:407-15.
19. Wilson GJ, Shull SE, Cooke R. Inhibition of muscle force by vanadate. Biophysical Journal 1995; 68: 216-26.
20. Urushidani T, Forte JG. Signal transduction and activation of acid secretion in the parietal cell. J Membrane Biol 1997; 159: 99-111.
21. Faller L. Mechanistic studies of the gastric H+, K+ - ATPase. Prog Clin Biol Res 1981; 73: 153-74.
22. Laniyonu A, Saifeddine M, Ahmad S, Hollenberg MD. Regulation of vascular and gastric smooth muscle contractility by pervanadate. Br J Pharmacol 1994; 113: 403-19.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]

Effect of vanadium on acute gastric mucosal ulcers induced by indomethacin and ethanol

Davoodi H[1], Nikeghbalian S[2], Ajami M[3], Mohseni-Bandpei A [4] , Sadr SSH[5], Eivani MJ[6], Pazoki-Toroudi H [7]*

1. *Assistant Prof. Dept. of Clinical Nutrition and Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran. Email:davoodih2002@yahoo.com*
2. *physiology research center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
3. ** Corresponding author: Assistant Prof, Dept. of Food and Nutrition Policy and Planning Research,, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Nutritionist80@gmail.com*
4. *Assistant Prof, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.*
5. *Prof, Dept. of Physiology, Electrophysiology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
6. *Students' Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*
7. *Assistant prof, physiology research center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

Background and objective: Gastric mucosal ulcer is a kind of digestive disease, put a person in critical situation if left untreated in a early diagnosis. One of the most side effects of NSAID's is gastrointestinal upset and gastric ulceration. Ethanol is an agent that proposed to be able to induce gastric ulcers by its ability to release of leukotrienes from mucosa and contraction of submucosal venules. Vanadium is a kind of micronutrient that is effective on many of mechanisms involved in ulceration and acid secretion. The purpose of this study , was to check the effect of vanadate on indomethacin and ethanol induced gastric ulcers in the rat.

Materials and Methods: 72 Sprague Dawley male rats weighing 180 – 120 g in 8 groups (9 in each group) were tested. Sodium metavanadate and indomethacin (Merck, Germany) were resolved in saline NaCl 0.9% made of pure NaCl and deionized water. Indomethacin was prepared from a solution 30 mg / kg. Sodium metavanadate was prepared in 3 dose ,2,5 and 10 mg / kg. Subcutaneous administration of indomethacin, intraperitoneal administration of sodium metavanadate and intragastric administration of alcohol (60 degrees,1 ml)(Merck, Germany) were used.

Results: In the first group ,animals had received indomethacin 30 mg/kg had wounds with moderate intensity. In comparison with control , groups 2 and 4 showed non significant healing (sodium Metavanadate 2 mg/kg and 10mg/kg). In the second group, the animals that had received ethanol and 5 and 10 mg vanadate,vanadate was able to prevent the injury by ethanol significantly.

Conclusion: Vanadate administered i. p. couldn't protect stomach against indo–ulceration completely , whereas was able to inhibit ulceration by ethanol. It may be concluded that this preventive effect , arise from ability of vanadate to inhibit acid secretion and vascular constriction and leukotrienes release from mucosa , and activity of PMN's too.

Keywords: Sodium metavanadate, Indomethacin, Ethanol, Gastric mucosal ulcer

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-06]