

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة باجي مختار - عنابة
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR - ANNABA



كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم الكيمياء الحيوية
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

رسالة لنيل شهادة الدكتوراه في العلوم

تخصص:
كيمياء حيوية تطبيقية

الموضوع

تأثير الكوبالت والسيلينيوم على الميتابوليزم
التأكسدي عند الفئران المصابة بالداء السكري

تقديم: ملاحى لامية

المشرف: بوزرنة نور الدين
المشرف المساعد: مصارح محفوظ
جامعة باجي مختار - عنابة
جامعة باجي مختار - عنابة

لجنة المناقشة:

الرئيس: كشيريد الزين
المتحن: بصلي عبد القادر
المتحن: بولقنافد فوزي
المتحن: بن جامع عبد الله
جامعة باجي مختار - عنابة
جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
أستاذ التعليم العالي
أستاذ محاضر "أ"
أستاذ محاضر "أ"
أستاذ محاضر "أ"

شكر و تقدير

الحمد لله حمدا يليق بجلال قدرته و عظيم سلطانه، و الشكر لله أولا على ما انعم به علينا من نعمة القلم و نصيب العلم الذي وهبنا اياه، الحمد و الشكر لله عز و جل الذي هدانا و ووفقنا و ما كنا لنهتدي لولا أن هدانا، الحمد والشكر لله الذي سدد خطانا ووفقنا إلى إتمام هذا العمل، فبدونه ما كان لهذا العمل أن ينجز و لولاه ما كنا نجني ثمرة مجهودنا، فالحمد لله حتى يرضى و لله الحمد إذا رضى.

في نهاية هذا العمل لا يسعني في هذا المقام إلا أن أتقدم بأسمى عبارات الشكر و الامتنان إلى: الأستاذ بوزرنة نورالدين على إشرافه على إنجاز و إتمام هذا البحث، حيث كان نعم المشرف بنصائحه الموجهة و إرشاداته الهادفة ، كما أتمنى له الشفاء العاجل ان شاء الله. كما اخص بالشكر الجزيل الأستاذ مصارح محفوظ على مساعدته و تقديمه لي كل التسهيلات التي كانت مصدر ارتياح كبير في أصعب اللحظات و بقبوله إتمام العمل معي. و الشكر موصول إلى جميع أعضاء لجنة المناقشة لتكرمهم مناقشة هذا البحث: الأستاذ كشريد الزين الذي يشرفني قبوله رئاسة لجنة المناقشة. الأستاذ بصلي عبد القادر، الأستاذ بولقناقد فوزي و الأستاذ بن جامع عبدالله على تشريفهم لي بقبولهم مناقشة هذا البحث.

كما أتقدم بالشكر الجزيل للأستاذ جرو زهير على مساعدته و تقديمه لي كل التسهيلات التي كانت مصدر ارتياح كبير في أصعب اللحظات. و الشكر موصول إلى كل من قدم يد العون من قريب أو من بعيد و ساعدني في إتمام هذا البحث.

إهداء

إلى الينبوع الذي لا يمل العطاء إلى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها إلى نهر الحنان
المتدفق والدتي العزيزة .

إلى من سعى لأنعم بالراحة والهناء الذي لم يبخل بشيء من أجل دفعي في طريق النجاح الذي
علمني أن أرتقي سلم الحياة بحكمة وصبر إلى والدي العزيز.

إلى من حبهم يجري في عروقي و يلهج بذكراهم فؤادي إلى أختي واخوتي الاعزاء.
إلى كل أهلي و أقاربي دون استثناء.

إلى أصدقائي الأوفياء.

إلى من علمونا حروفا من ذهب وكلمات من درر وعبارات من أسمى وأجلى عبارات في العلم
إلى من صاغوا لنا علمهم حروفا ومن فكرهم منارة تنير لنا سيرة العلم والنجاح إلى أساتذتنا
الكرام.

إلى كل من ساهم في انجاز هذه الدراسة.

أهدي هذا البحث.

لامية ملاحى

الفهرس

الملخص

Résumé

Abstract

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

قائمة الاختصارات

1 المقدمة

الجزء النظري

3..... **I- مرض السكري**

3..... 1- تعريف مرض السكري و أنواعه

3..... 2- أعراض مرض السكري

3..... 1-2- الأعراض الحادة

5..... 2-2- الأعراض المزمنة

5..... 3- مرض السكري التجريبي

8..... **II- الكوبالت**

8..... 1- الخصائص الفيزيوكيميائية للكوبالت

8..... 2- تطبيقات الكوبالت

10..... 3- الوظيفة البيولوجية للكوبالت

11..... 4- استقلاب الكوبالت

11..... 1-4- الامتصاص

12..... 2-4- التوزيع

12..... 3-4- الطرح

14..... 5- تأثير نقص الكوبالت

14..... 6- سمية الكوبالت

16..... **III- السيلينيوم**

16..... 1- نبذة تاريخية

16..... 2- تعريف السيلينيوم

17..... 3- الخصائص الفيزيوكيميائية و تصنيف السيلينيوم

17..... 4- الاستعمالات الصناعية للسيلينيوم

- 5- المصادر و الاحتياجات الغذائية للسيلينيوم.....19
- 6- استقلاب السيلينيوم.....20
- 6-1- الامتصاص.....20
- 6-2- التوزيع.....23
- 6-3- الاطراح.....23
- 7- الدور البيولوجي للسيلينيوم.....24
- 8- تنظيم sélénoptéines.....30
- 9- نقص السيلينيوم.....31
- 10- حالات التسمم بالسيلينيوم.....31
- 11- التشخيص البيولوجي.....32

الجزء العملي

- I- المواد والطرق.....33
- 1- المواد.....33
- 1-1- المادة البيولوجية.....33
- 1-2- المواد الكيميائية.....33
- 1-3- طريقة جمع العينات.....35
- 1-4- تحضير الأنسجة المختلفة.....35
- 2- الطرق التحليلية.....35
- 2-1- التحاليل البيوكيميائية.....35
- 2-1-1- تقدير سكر الجلوكوز Glucose.....35
- 2-1-2- تقدير الكولسترول Cholestérol.....37
- 2-1-3- تقدير الغليسيريدات الثلاثية Triglycérides.....37
- 2-1-4- تقدير اليوريا Urée.....38
- 2-1-5- تقدير الكرياتينين Créatinine.....39
- 2-1-6- تقدير حمض اليوريك Acide urique.....39
- 2-1-7- تقدير الألبومين Albumine.....39
- 2-1-8- تقدير البيليروبين الكلي و المباشر Bilirubine totale et directe.....40
- 2-1-9- تقدير نشاط انزيم (TGO) transaminase glutamate oxaloacétique.....40
- 2-1-10- تقدير نشاط إنزيم (TGP) transaminase glutamique pyruvique.....41
- 2-1-11- تقدير نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوي (PAL) Phosphatase alcaline.....41
- 2-1-12- تقدير نشاط إنزيم Lactate déshydrogénase (LDH).....42
- 2-1-13- تقدير نشاط إنزيم α -أميلاز (α -amylase).....42
- 2-1-14- تقدير الحديد Fer.....42

43.....	2-1-15- تقدير الكالسيوم Calcium
43.....	2-1-16- تقدير المغنيزيوم magnésium
43.....	2-1-17- تقدير الدهون (الليبيدات) الكلية Lipides totaux
44.....	2-1-18- تقدير نشاط انزيم الليياز Lipase
44.....	2-1-19- تقدير البروتينات و الغلوتاتيون في الانسجة المدروسة
47.....	2-2- التحليل الدموية (تقدير المعايير الدموية (FNS)
47.....	2-3- الدراسة النسيجية
48.....	3- الدراسة الإحصائية
50.....	II- النتائج و المناقشة
121	الاستنتاج العام
124	المراجع

المخلص

الهدف من هذا البحث هو دراسة التأثيرات المضادة للاكسدة و الايجابية لكوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم على تغيرات بعض المعايير البيوكيميائية و المؤكسدة عند الفئران المصابة بالداء السكري. من خلال دراسة تاثير هذه المواد على تغيرات الوزن، استهلاك ماء الشرب، وزن الاعضاء، المعايير البيوكيميائية و الدموية، الغلوتاتيون و كذلك الدراسات النسيجية للكلى و الكبد عند فئران *Wistar albinos* المصابة بالداء السكري التجريبي الناجم عن حقن مادة الالوكسان. عولجت الفئران بكوريد الكوبالت بجرعة 2 ميلي مول المحضر في ماء الشرب، و سيلينيت الصوديوم الذي تم حقنه في تجويف البطن بجرعة 5 ميلي مول/ كلغ/ اليوم. بعد 28 يوم من المعالجة تم ذبح الفئران بعد ليلة من الصوم. اشارت النتائج الى ان الداء السكري ادى الى انخفاض الوزن، ارتفاع كمية الماء المستهلكة و ادى الى ارتفاع معنوي في اوزان كل من الكلى، الخصيتين، القلب و الرئة مع انخفاض غير معنوي في وزن الكبد و لكنه لم يؤثر على وزن الطحال، البنكرياس و المخ. اثر الداء السكري ايضا على المعايير البيوكيميائية، حيث ادى الى ارتفاع معنوي في تركيز الغلوكوز، الكولسترول، الغليسيريدات الثلاثية، الدهون، اليوريا، حمض اليوريك، نشاط بعض الانزيمات (TGO، TGP، ALP، α - اميلاز، الليباز) و تركيز الحديد. بينما تركيز الالبومين، البيليريبين الكلي، نشاط انزيم LDH بينما تركيز الغلوتاتيون (الكلي، الخصيتين، القلب، الطحال و المخ) انخفض معنويا. في حين لم يتاثر تركيز الكالسيوم، المغنيزيوم، البيليريبين المباشر و الغلوتاتيون في الكبد. من حيث المعايير الدموية تسبب الداء السكري في ارتفاع الهيماتوكريت، انخفاض عدد خلايا الدم الحمراء و تركيز الهيموغلوبين معنويا و لكن لم يؤثر على عدد خلايا الدم البيضاء. اظهرت الدراسات النسيجية للكبد و الكلى ان الداء السكري تسبب في تغيرات نسيجية مرضية مختلفة، اثرت على بنية العضو و وظيفته. لكن المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم ادت الى تاثيرات ايجابية و عملت على تحسين و استعادة المؤشرات السابقة الذكر تقريبا الى قيمها العادية. اذا ما يمكننا استنتاجه ان مركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم لعبا دورا رئيسيا كعوامل قوية مضادة للاكسدة، مما يؤدي الى خفض حدة الميتابوليزم التاكسدي الناتج عن هذا مرض السكري و بالتالي الوقاية من تطور هذا المرض، بشرط مراعاة الجرعة المناسبة.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري، كلوريد الكوبالت، سيلينيت الصوديوم، الالوكسان، الميتابوليزم التاكسدي.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'évaluer les effets antioxydants et bénéfiques du chlorure de cobalt et du sélénite de sodium sur la variation de quelques paramètres biochimiques et oxydatifs chez les rats rendus diabétiques. En étudiant les effets de ces substances sur la variation de la prise du poids corporel, de la consommation de l'eau de boisson, du poids des organes, des paramètres biochimiques et hématologiques, de la teneur en glutathion, ainsi que des études histologiques des reins et du foie chez des rats *Wistar albinos* atteints de diabète expérimental induit par l'alloxane. Les rats ont été traités avec du chlorure de cobalt à une dose de 2 mmol dans l'eau de boisson et du sélénite de sodium injecté dans la cavité abdominale à une dose de 5 mmol/kg/jour. Après 28 jours de traitement, les rats ont été euthanasiés après une nuit de jeûne. Les résultats ont indiqué que le diabète a diminué la prise de poids a augmenté la consommation d'eau et a conduit à une augmentation significative du poids des reins, des testicules, du cœur et des poumons, avec une diminution non significative du poids du foie, mais n'a pas affecté le poids de la rate, du pancréas et du cerveau. Le diabète a également affecté les paramètres biochimiques, avec une augmentation significative de la concentration de glucose, du cholestérol, des triglycérides, des lipides, de l'urée, de l'acide urique et de certaines activités enzymatiques (TGO, TGP, ALP, α -amylase et lipase) et de la concentration en fer. Tandis que l'albumine, la bilirubine totale, l'activité enzymatique LDH et la concentration en glutathion (rein, testicule, cœur, rate et cerveau) ont été significativement diminuées, mais la concentration en calcium, en magnésium, en bilirubine directe et en glutathion dans le foie n'a pas été affectée. En termes de paramètres sanguins, le diabète a entraîné une augmentation significative de l'hématocrite et une diminution du nombre de globules rouges et de la concentration d'hémoglobine, en revanche le nombre des globules blancs n'a pas été affecté. Les études histologiques du foie et des reins ont montré que le diabète a causé divers changements histopathologiques qui ont affecté la structure et la fonction des organes. Par ailleurs, le traitement par chlorure de cobalt ou le sélénite de sodium a montré des effets positifs et a rétabli tous les paramètres approximativement à leurs niveaux normaux. Pour conclure, le chlorure de cobalt et le sélénite de sodium ont probablement joué un rôle clé en tant que puissants facteurs antioxydants contre le métabolisme oxydatif provoqué par le diabète. Par conséquent, ils pourraient être apportés à la réduction du développement de cette maladie, à condition que la dose appropriée soit considérée.

Mots- clés : Diabète, chlorure de cobalt, sélénite de sodium, alloxane, métabolisme oxydatif.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the antioxidant and the beneficial effects of cobalt chloride and sodium selenite on the variation of some biochemical and oxidative parameters in diabetic rats. By studying the effect of these substances on the variation of body weight gain, drinking water consumption, organ weights, biochemical and hematological parameters, glutathione content, as well as histological studies of kidney and liver in *Wistar albinos* alloxan diabetic rats. The rats were treated with cobalt chloride at a dose of 2 mmol in the drinking water and sodium selenite injected intraperitoneally at a dose of 5 mmol/kg/day. After 28 days of treatment, the rats were euthanized after an overnight fast. The results showed that diabetes decreased body weight gain, increased water consumption and led to a significant increase in kidney, testes, heart, and lung weights, with a non-significant decrease in liver weight, but did not affect spleen, pancreas and brain weights. Diabetes also affected biochemical parameters with significantly increased levels of glucose, cholesterol, triglycerides, lipids, urea, uric acid and some enzyme activities (TGO, TGP, ALP, α -amylase and lipase) and iron concentration. While albumin, total bilirubin, LDH enzyme activity and glutathione concentration (in kidney, testis, heart, spleen and brain) were significantly decreased. However concentrations of calcium, magnesium, direct bilirubin and glutathione concentration in liver were not affected. Regarding blood parameters diabetes caused a significant increase in hematocrit, a decrease in red blood cell count and hemoglobin concentration, but did not affect white blood cell count. Histological studies of the liver and kidney showed that diabetes caused a variation histo- pathological changes that affected organ structure and function. However, the administration of cobalt chloride or sodium selenite has shown positive effects and restored all the previous parameters approximately to their normal values. To conclude, cobalt chloride and sodium selenite probably played a key role as antioxidant potent factors against oxidative metabolic provoked by diabetes. Therefore, they might be contributed in reduction of this disease development, provided the appropriate dose is considered.

Key- words: Diabetes, cobalt chloride, sodium selenite, alloxan, oxidative metabolism.

قائمة الاشكال

الصفحة	العنوان	الرقم
7	تأثير نقص الأنسولين في الجسم	1
22	المسارات الايضية للاشكال المختلفة من تناول السيلينيوم	2
22	التمثيل الغذائي الخلوي للسيلينيوم.	3
26	دور glutathion peroxydase في الخطوات الرئيسية للتفاعلات الجذرية	4
56	وزن الكبد، الكلية، الخصية، الطحال، البنكرياس، الرئة و المخ عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	5
60	تركيز الجلوكوز، الكولسترول، الغليسيريدات الثلاثية و الدهون الكلية في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	6
81	تركيز اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك و الألبومين في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	7
90	تركيز البيليروبين الكلي و المباشر في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	8
92	نشاط إنزيم TGO ، إنزيم TGP ، و إنزيم ALP عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	9
97	نشاط إنزيم LDH، إنزيم α - أميلاز و إنزيم الليباز في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	10
101	تركيز الغلوتاتيون الكبد، الكلية، الخصية، القلب، الطحال و المخ عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	11
107	تركيز الحديد، الكالسيوم و المغنيزيوم في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	12
110	عدد خلايا الدم البيضاء، عدد خلايا الدم الحمراء، تركيز الهيموغلوبين و نسبة الهيماتوكريت عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	13
115	الدراسة النسيجية للكبد عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	14
118	الدراسة النسيجية للكلية عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	15

قائمة الجداول

الصفحة	عناوين الجداول	الرقم
4	أنواع مرض السكري	1
9	الخصائص الفيزيوكيميائية للكوبالت	2
13	تركيز الكوبالت في أعضاء مختلفة عند فرنان معالجة بكلوريد الكوبالت	3
15	أهم التأثيرات السمية للكوبالت في الجسم	4
18	الاشكال الكيميائية الرئيسية لمركبات السيلينيوم الطبيعية	5
34	مكونات الغذاء لكل كيلو غرام غذاء (ONAB)	6
36	مجموعات فرنان الدراسة	7
51	الوزن الابتدائي (غ) ، معدل النمو (غ) و كمية الماء المستهلكة (ملل/ 24 سا/فار) عند فرنان مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة	8

قائمة الاختصارات

الاختصارات باللغة العربية:

دل : ديسيلتر

سم³: سنتيمتر مكعب

غ: غرام

كغ: كيلوغرام

ل: لتر

م°: درجة مئوية

مغ: ميليغرام

مكغ: ميكروغرام

ملل: ميليلتر

و. د: وحدة دولية

الاختصارات باللغة الاجنبية:

Degré celsius : °C

4- aminophénazone : **4- AF**

6- phosphogluconate déshydrogénase : **6-PGD**

Hormone antidiurétique : **ADH**

Adiponectin receptor 1 : **ADIPOR1**

Adenosine- 5- diphosphate : **ADP**

Advanced glycation end- product : **AGE**

Serine/ threonine protean kinase 2 : **Akt 2**

Protéine kinase B : **AKT**

Phosphatase alcaline : **ALP**

Alanine amino transférase : **ALT**

Adénosine monophosphate cyclique : **AMPc**

Acide ribonucléique messenger : **ARNm**

Translocateur nucléaire de recepteur d'aryl hydrocarbure : **ARNT**

Aspartate amino transférase : **AST**

Adénosine triphosphate : **ATP**

Bleu Brillant de Coomassie : **BBC**

Bovine serum albumin : **BSA**

Calcium : **Ca⁺⁺**

Catalase : **CAT**

Cholestérol estérase : **CHE**

Cholestérol oxydase : **CHOD**

2- chlorine-4-nitrophenol : **CNP**

Maltroside 2 chlorine4-nitrophenyl : **CNPG2**

Alpha maltotrioside 2-chlore-4- nitrophényle : **CNPG3M**

Cobalt : **Co**

dioxyde de carbone : **CO₂**

Chlorure de cobalt : **CoCl₂**

Connective tissue growth factor : **CTGF**

Cystéine : **Cys**

Dihydroxyacetone phosphate : **DAP**

2- 4 diclorophénol sulphonate : **DCPS**

Dose létale : **DL**

Acide 5,5' dithiodis-2-nitrobenzoïque :**DTNB**
Ethylène diamine tétraacétique :**EDTA**
Erythropoïétine :**EPO**
Fatty acid synthase :**FAS**
Fasting blood glucose :**FBG**
Ion ferreux :**Fe²⁺**
Fédération Internationale du Diabète :**FID**
(Hémogramme) Numération de la formule sanguine :**FNS**
Fasting plasma glucose :**FPG**
Groupe :**G**
Glycerol 3- phosphate :**G3P**
Glucose 6- phosphate déshydrogénase :**G-6-PD**
Glucokinase :**GK**
Transporteurs membranaires du glucose :**GLUT**
Glucose oxydase :**GOD**
Glutamate oxaloacetate transaminase :**GOT**
Glycerol phosphate dehydrogenase :**GPO**
Glutamate pyruvate transaminase :**GPT**
Glutathion :**GSH**
Glutathion peroxydase :**GSHPx**
(Disulfure de glutathion) Glutathion oxydé :**GSSG**
Hydrogen peroxide :**H₂O₂**
hydrogène sulfuré :**H₂S**
Acide sulfurique :**H₂SO₄**
Acide orthophosphorique :**H₃PO₄**
Hémoglobine glyquée :**HbA1c**
Chlorure d'hydrogène :**HCl**
Hématocrite :**HCT**
(Bon cholestérol) Low density lipoprotein :**HDL**
Hémoglobine :**HGB**
Hypoxia inducible factor :**HIF**
Hypoxia inducible factor1, alpha subunit inhibitor :**HIF1AN**
Hexokinase :**HK**
Hème oxygénase :**HO- 1**
Homeostasis model of assessment of beta- cell function :**HOMA- B**
Homeostasis model of assessment of insulin resistance :**HOMA- IR**
Interleukine 1- β :**IL1- β**
Interféron γ :**INF- γ**
Insulin receptor :**INSR**
Insulin receptor :**IR**
Insulin receptor substrate 1 :**IRS- 1**
Insulin receptor substrate 2 :**Irs- 2**
Insulin receptor substrate I :**IRSI**
Intravenous glucose tolerance test :**IVGTT**
Joules :**J**
Kelvin :**K**
L- type pyruvate kinase :**L- PK**
(Mauvais cholestérol) High density lipoprotein :**LDL**
Lipoprotéine lipase :**LPL**
Méthionine :**Met**

Magnésium :**Mg**
Mole :**Mol**
v- myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog :**MYC**
Sodium :**Na**
Sélénite de sodium :**Na₂O₃Se**
Chlorure de sodium :**NaCl**
Nicotinamide Adénine Dinucléotide forme oxydée :**NAD⁺**
Nicotinamide Adénine Dinucléotide forme réduite :**NADH**
Ammoniac :**NH₃**
Nanomoles :**nmol**
Dioxygène :**O₂**
Oral glucose tolerance test :**OGTT**
Organisation mondiale de la santé :**OMS**
Office national des aliments de bétails :**ONAB**
Pyruvate carboxylase :**PCX**
Pyruvate dehydrogenase complex :**PDC**
Pyruvate déhydrogénase :**PDH**
Pyruvate déhydrogénase (lipoamide) alpha subunit :**PDHA**
Pyruvate déhydrogénase (lipoamide) beta subunit :**PDHB**
Pyruvate déhydrogénase kinase :**PDK**
Phosphoénolpyruvate carboxykinase :**PEPCK**
Potentiel hydrogène :**pH**
Prolyl hydroxylases :**PHDs**
Phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase :**PH-GSHPx**
Phosphoinositide- 3- kinase regulatory subunit 2 (beta) :**PIK3R2**
Pyruvate kinase :**PK**
p- nitrophenylphosphate :**pNPP**
Peroxydase :**POD**
Insulin sensitivity check index :**QUICKI**
Red blood cells :**RBC**
Reactive oxygen species :**ROS**
Sélénocystéine lyase :**SCLY**
Standard deviation :**SD**
Sélénium :**Se**
Superoxyde dismutase :**SOD**
Température :**T**
Triiodothyronine :**T3**
Prohormone thyroxine :**T4**
Tris Buffered Saline :**TBS**
Beta transforming growth factor :**TGF- β**
Transforming growth factor β :**TGF- β**
Tumeur necrosis factor α :**TNF- α**
Trishydroxyméthylaminométhane :**Tris**
Vasvular endothelial growth factor :**VEGF**
White Blood Cells :**WBC**

المقدمة

المقدمة

يعتبر الداء السكري أحد الامراض المزمنة، المستعصية الواسعة الانتشار التي تصيب مختلف الفئات العمرية، حيث انه لا يقتصر على عمر محدد ولا على جنس معين (Togo, 2010؛ El-khodary et al., 2022) ما جعله يعرف بمرض العصر؛ نظرا لانعكاساته على الصحة الجسمية والنفسية معا.

وفقاً لمنظمة الصحة العالمية (OMS, 2011) Organisation mondiale de la santé، يعاني أكثر من 220 مليون شخص من اضطرابات التمثيل الغذائي للكربوهيدرات المصنفة تحت مصطلح "السكري". لقد أصبح هذا المرض مشكلة صحية عامة حقيقية، واعتبرتها منظمة الصحة العالمية وباء (Wild et al., 2004) و قد قدر عدد المصابين بالداء السكري وفقا للاتحاد الدولي للسكري Fédération Internationale du Diabète (FID) سنة 2019 بـ 463 مليون شخص و من المتوقع ان يصل هذا العدد الى 578 مليون سنة 2030 و 700 مليون سنة 2045 (Atlas mondial de diabète, 2019). الداء السكري هو مجموعة من الأمراض الأيضية التي تتميز بفرط سكر الدم المزمن الناتج عن خلل في إفراز الأنسولين و / أو عمل هذا الهرمون (Sharma et al., 2008؛ Patterson et al., 2019؛ Kim, 2022). كما انه يعد من الامراض المتعلقة بالغدد كونه يظهر من خلال الخلل الذي يحدث على مستوى البنكرياس و منه ضعف عمل الانسولين الذي بدوره يعدل نسبة السكر في الدم. و قد تنوعت أسبابه بين الوراثة و ردود الأفعال المناعية والفيروسية؛ بالإضافة الى عوامل الخطر كالسمنة و الضغوط النفسية. فخطورة السكري كداء لا تكمن فقط في اختلال التوازن في عملية استقلاب الجلوكوز بل تكمن الخطورة الأكبر في مضاعفاته على الصحة العامة للفرد، لاسيما القلب، الكلى، العين، الأعصاب و غيرها.

أن ارتفاع تركيز السكر في الدم هو أحد الأسباب الرئيسية للإجهاد التأكسدي stress oxydant، والذي بدوره يساهم بشكل كبير في تطور مضاعفات مرض السكري (Malardé, 2012). يعرف الإجهاد التأكسدي بأنه اختلال التوازن بين العمليات الكيميائية الحيوية لإنتاج الجذور الحرة radicaux libres من ناحية وتلك الخاصة بالدفاعات المضادة للأكسدة défenses antioxydantes من ناحية أخرى (Browne et al., 2008؛ Powers et al., 2010).

نظرا لتدخل الإجهاد التأكسدي في مضاعفات مرض السكري، يمكن تقديم خيار علاجي فريد لعلاج مرض السكري من خلال استخدام مضادات الأكسدة أو المغذيات الدقيقة micronutriments ذات القدرة العالية المضادة للأكسدة (Taylor, 2005).

يعتبر الكوبالت من المركبات الهامة في الجسم (Lison, 1996) حيث يلعب دور هام في تركيب الفيتامين B12 (cobalamine) (Jose et al., 1988؛ Bouman et al., 1986). كما يعمل على تنشيط العديد من المرافقات الإنزيمية ، و الإنزيمات التي لها دور هام في الميتابوليزم (Lison, Taylor et Marks, 1978؛ Lison, 1996) و نقصه في الجسم يؤدي إلى الإصابة بمرض الأنيميا (Smith et Klucik et Palcovicova, 1973؛ Fisher, 1973).

السيلينيوم عنصر غذائي دقيق micronutrimnt له أهمية كبيرة في تغذية الإنسان. يعرف السيلينيوم بأنه ينتمي الى مضادات الأكسدة القوية ، ويقوم بالعديد من الوظائف البيولوجية الأخرى، وذلك بفضل مجموعة من البروتينات التي تحتويه و المرتبطة به (Sélénoprotéines). يتدخل، على وجه الخصوص في حماية الجسم من الجذور الحرة radicaux libres الناتجة عن بعض الأمراض المزمنة، مكافحة بعض أنواع السرطان أو في وظيفة المناعة. السيلينيوم هو أحد المكونات الأساسية لـ Glutathion peroxydase و هو إنزيم مضاد للأكسدة (Barchielli et al., 2022؛ Rakotovao, 2009).

و نظرا لوجود علاقة ما بين انخفاض تركيز سكر الغلوكوز عند الحيوانات المصابة بمرض السكري تحت تأثير مركب كلوريد الكوبالت chlorure de cobalt (Saker et al., 1998؛ Ybarra et al., 1997) و سيلينيت السيلينيوم sélénite de sodium (Can et al., 2005؛ Ayaz et al., 2004) أي بمعنى آخر التأثير التثبيطي لكلوريد الكوبالت و سيلينيت السيلينيوم على تخليق سكر الغلوكوز من عدة مصادر مختلفة، أردنا في هذا البحث أن نقوم بدراسة تأثير مركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت السيلينيوم على بعض المعايير الأخرى الى جانب التغيرات التي حدثت لسكر الغلوكوز. هذه المعايير تشمل المواد الكربوهيدراتية، المواد البروتينية، و المواد الدهنية. و ذلك عن طريق دراسة تغيرات:

- تركيز المعايير المذكورة سابقا (المواد الكربوهيدراتية، المواد البروتينية، و المواد الدهنية).
- نشاط بعض الإنزيمات المختارة و التي لها علاقة بتخليق سكر الغلوكوز.
- تركيز الجلوتاتيون.
- تركيز بعض المعادن.
- بعض المعايير الدموية.
- الدراسة النسيجية للكلى و الكبد.

و هذا عند فئران مصابة بمرض السكري المحدث بواسطة مادة الألوكسان، لمعرفة تأثير مركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت السيلينيوم على نظام إعادة تخليق سكر الغلوكوز من مصادر مختلفة.

الجزء النظري

I- مرض السكري:

1- تعريف مرض السكري و أنواعه:

مرض السكري هو حالة أيضية مزمنة (Seo *et al.*, 2004) ناتجة عن عدة أسباب (وراثية، طبيعية او غذائية) (DeFonzo *et al.*, 1977؛ Hartman-Petrycka *t al.*, 2022). يتصف بظهور خلل في ميتابوليزم الكربوهيدرات، البروتينات، الدهون (Silva *et al.*, 2002؛ Telbert et Willoquet, 2000)، الماء و الإلكتروليتات (Chapfon et Zhimin, 1999)، و كل هذه الظواهر ناتجة عن نقص أو عدم إفراز هرمون الأنسولين (Perilleux *et al.*, 1999؛ O'Brien et Granner, 1996)، أو خلل في وظيفته (Silva *et al.*, 2002) مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز السكر في الدم hyperglycémie و البول hyperglucosurie (Clinton, 1998؛ Perilleux *et al.*, 1999)، أو انخفاض حساسية الخلايا للغلوكوز (Staehr *et al.*, 2001).

و لمرض السكري عدة انواع نذكر اهمها:

- مرض السكري المعتمد على الأنسولين (Type I).
- مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين (Type II).
- مرض السكري الكلوي.
- مرض السكري الكاذب.

الجدول (1) يوضح انواع الداء السكري، اسباب و اعراض كل نوع من الانواع المذكورة.

2- أعراض مرض السكري:

1-2- الأعراض الحادة:

تؤدي الإصابة بمرض السكري من النوع الأول إلى ظهور عدة أعراض خطيرة منها: الحموضة الخلونية و هي ارتفاع تركيز الأجسام الكيتونية نتيجة زيادة تحلل الدهون (Domart et Berneuf, 1981)؛ اضطرابات في ميتابوليزم الغليسيريدات الثلاثية، الكولسترول و البروتينات، زيادة تسكر البروتينات دون تدخل الإنزيمات و هذا في حالة ارتفاع تركيز السكر في السوائل خارج خلوية (مثل: الهيموغلوبين، و بقايا الحمضين الأمينيين Argenine، و Lysine) (Hennen, 1996). أما النوع الثاني فإنه يؤدي إلى غيبوبة فرط الأسموزية (ارتفاع الأسموزية البلازمية) مما يؤدي إلى ظهور حالة جفاف نتيجة ارتفاع تركيز سكر الدم (Metais *et al.*, 1988؛ Domart et Berneuf, 1981).

جدول (1): أنواع مرض السكري.

النوع	النسبة (%)	الفئة المصابة	الأسباب	الأعراض	المراجع
مرض السكري المعتمد على الأنسولين (Type I)	15 - 10	الأطفال المراهقين أي عمر	- عوامل وراثية - عوامل مناعية - عوامل خارجية (الفيروسات)	- ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم والبول. - نقص إفراز الأنسولين. - زيادة هدم البروتينات و الدهون. - كثرة العطش، الجوع و التبول. - ارتفاع تركيز الأجسام الكيتونية. - جفاف البشرة. - التهاب الأوعية الدموية. - ارتفاع الضغط الدموي. - نقص الوزن.	Charle 'Bloom et Ireland, 1981) Domart et 'et Danaud, 1981 Metais et al., 'Berneuf, 1981 Nair et al., 'Khiati, 1993 '1988 Mosol, 'Hennen, 1996 '1995 Patterson 'Darmaun, 2002 '1997 (Kim, 2022 'et al., 2019).
مرض السكري غير المعتمد على الأنسولين (TypeII)	90 - 85	البالغين بعد 40 سنة	- عوامل وراثية - البدانة و قلة النشاط. - نقص المستقبلات النوعية للأنسولين.	- عوز إفراز هرمون الأنسولين. - ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم والبول. - كثرة العطش، الجوع و التبول. - ارتفاع في الأسموزية الخلوية والبلازمية. - ارتفاع تركيز الجذور الحرة. - التهاب الأوعية الدموية.	La grande 'Gaucher, 1965) Ducimetiere 'encyclopedia, 1973 Bloom et Ireland, 'et al., 1980 'Neusholme et Leech, 1983 '1981 'Mathieu, 1995 'Etienne, 1990 'Jaouhari et al., 1999 (Seghrouchni et al., 2002).
مرض السكري الكلوي	-	-	- خلل في تركيب الأنابيب الكلوية. - عدم إعادة امتصاص سكر الغلوكوز.	- تركيز السكر في الدم عادي. - ارتفاع تركيز السكر في البول. - كثرة التبول.	'Williams et Tomson, 1965) Khiati, 'Berneuf et Demart, 1982 (Perilleux et al., 1999 '1993).
مرض السكري الكاذب	-	الأطفال و الكبار	- عدم إفراز هرمون ADH (تورم الغدة النخامية)	- اضطراب في إستقلاب الماء. - كثرة الشرب و التبول (بول مخفف). - حدوث جفاف للجسم.	'Domart et Berneuf, 1981) Perilleux et 'Ruckebusch, 1981 (al., 1999).

2-2- الأعراض المزمنة:

تكون أكبر نسبة في النوع الثاني و هي: التهاب الأوعية الدموية (Pazaglu et al., 2004) و خاصة الأوعية التاجية (Massol, 1997) مما يؤدي إلى تصلب الشرايين (Konukoglu et al., 1996؛ Giugliano et al., 1996) وكذلك التهاب الأوعية الدموية الدقيقة (Talbert et Willoquet, 2000) الخاصة بالنيفرونات (تصيب 40 % من الفئة المصابة) (Zelko et al., 2002؛ Konukoglu et al., 1999) فتؤدي إلى ارتفاع تركيز البروتينات البولية (Hennen, 1996؛ Massol, 1997) نتيجة العوز الكلوي على ترشيح الدم و تزداد هذه الأعراض نتيجة تطور الارتفاع في الضغط الدموي الشرياني (Etienne, 1990). و كذلك التهاب أوعية الشبكية للعين مما يؤدي إلى ظهور مرض Cataracte (Hinokio et al., 1999) و هذا بعد حوالي 15 سنة من الإصابة (Charle et Danaud, 1981؛ Hennen, 1996). كما لوحظ ظهور أمراض عصبية (Clinton, 1998؛ VanDam et al., 1995) . بالإضافة إلى ظهور التهابات مزمنة (Domart et Berneuf, 1981) و هي عبارة عن التهابات جلدية موضعية (Etienne, 1990): فطرية (Hennen, 1996) أو بكتيرية (Clinton, 1998؛ Etienne, 1990) تظهر خاصة في المسالك البولية (Etienne, 1990). كما يؤدي النوع الثاني إلى زيادة تكوين الجذور الحرة (Yildiz et al., 2002)، و نقص مدة حياة الخلايا الدموية الحمراء (Lahrman, 1977؛ Jain et al., 1989).

3- مرض السكري التجريبي:

يمكن إحداثه عند الحيوانات التجريبية لأجل معرفة أصل و تأثير هذا المرض عند الإنسان حيث يعتبر العالمين Von Mering et Minkowski 1980 (Charle et Danaud, 1981) أول من أحدث هذا النوع من التجارب حيث قاما باستئصال كلي للبنكرياس عند الكلاب فلاحظ ارتفاع نسبة السكر في الدم و البول ثم الموت نتيجة ارتفاع تركيز الأجسام الكيتونية. و يمكن إحداث هذا النوع من المرض عن طريق التأثير على إفراز أو عمل هرمون الأنسولين، حيث هذا الأخير له عدة وظائف تعمل على تعديل نسبة السكر في الدم و نذكر منها:

- يشجع عملية نقل الغلوكوز عبر أغشية الخلايا العضلية و الدهنية إلى داخلها للحصول على الطاقة

اللازمة (Gaucher, 1965).

- يشجع تكوين الغليكوجين من الغلوكوز و تخزينه في الكبد والعضلات عن طريق تنشيطه لإنزيم

glucokinase، glycogène synthétase (Gaucher, 1965).

- يثبط عملية تكوين الكربوهيدرات من مصادر غير كربوهيدراتية مثل: الأحماض الامنية و الغليكوجين في الكبد (Gaucher, 1965؛ West et Todd, 1951) و ذلك عن طريق تثبيط نشاط كل من الإنزيمين pyruvate carboxylase، phosphoenol pyruvate carboxylase (Neusholme et Leech, 1983).
- يزيد من عملية تخليق البروتينات (Nair et al., 1995؛ Darmaun, 2002)، بنقل الأحماض الأمية للخلايا، أو تنبيه تخليق الأحماض النووية مما يؤدي إلى نقص النيتروجين في الدم (West et Todd, 1951).

- يساعد على بناء الدهون في الأنسجة الدهنية و يقلل من تحرر الأحماض الدهنية (West et Todd, 1951).

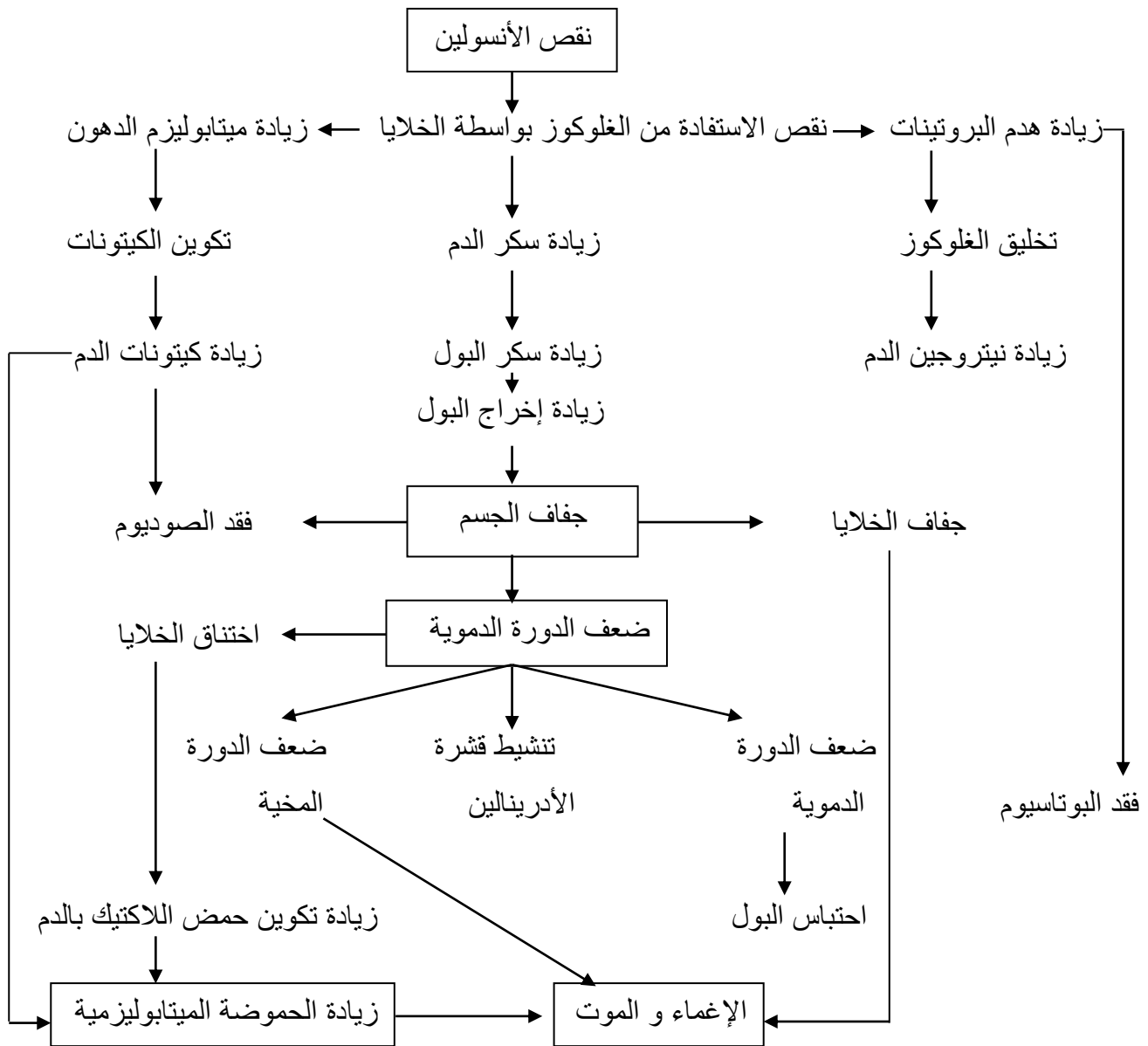
أما أعراض نقص الأنسولين فيمكن تلخيصها في الشكل (1).

يمكن التأثير على إفراز هرمون الأنسولين بالاستئصال الكلي للبنكرياس (Gaucher, 1965؛ Charle et Danaud, 1981)، أو الحقن المتكرر لمستخلصات هرمونية تعمل على رفع تركيز السكر في الدم مثل: مستخلصات antohypophyse، cortico-surrénale، حقن هرمون adrenaline، حقن هرمونات الغدة الدرقية أو عن طريق حقن مواد كيميائية خاصة تعمل على تخريب الخلايا البنكرياسية β (Gaucher, 1965) مثل:

- Alloxane : مشتق من البريميدات يعمل على تخريب الخلايا β فيثبط افراز هرمون الأنسولين (Gaucher, 1965؛ Charle et Danaud, 1981).

- Streptozotocine : مضاد حيوي يفرز من فطر *Streptomyces achromagenes* له نفس عمل الألوكسان (Gaucher, 1965).

- Diazoxine : تركيبه الكيميائي يشبه Les sulfamides لكن له تأثير عكسي فيثبط إفراز الخلايا β (Gaucher, 1965).



شكل (1): تأثير نقص الأنسولين في الجسم (Tepperman, 1968).

II- الكوبالت:

الكوبالت هو المعدن الناقل في المجموعة (VIII B) من الجدول الدوري (الموقع 27 من الجدول). يعد الكوبالت احد العناصر الكيميائية الانتقالية المهمة في الطبيعة، يصنف في زمرة الحديد ($Z = 26$) Fe و النيكل ($Z = 28$) Ni. يتميز بصلابته العالية و لمعانه ذو لون زمادي فضي عند درجة حرارة الغرفة، و ارتفاع درجة انصهاره و غليانه، و له الكثير من الخصائص المشابهة للحديد و النيكل و يعد مادة مغناطيسية بامتياز و قد اكتشفه العالم الكيميائي السويدي Georg BRANDT حوالي سنة 1735 م و استخلصه من خاماته (Greenwood et Earnshaw, 1997).

من الصعب تحديد المعلومات الخاصة بالكوبالت، فالكوبالت الصلب يتبلور في بنية سداسية، حجم الشبكة $a = 2.051 \text{ \AA}$ (Tinouche, 2010؛ Guesmia, 2017)، يكون الكوبالت 0.00023 % وزنا من القشرة الارضية، و ياتي في المرتبة الثلاثين من حيث الانتشار، و يعد المصدر الاساسي للنيكل. و هذه الخامات توجد في كندا، جمهورية الكونغو الديمقراطية و زامبيا (Greenwood et Earnshaw, 1997).

1- الخصائص الفيزيوكيميائية للكوبالت:

الكوبالت عدده الذري 27 هذا ما يجعل توزيعه الالكتروني الخارجي كالآتي $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^7 4s^2$ ([Ar] 3d⁷4s²)، يمتلك نظير واحد مستقر و هو ^{59}Co و نظائر اخرى مشعة معروف منها ^{57}Co و ^{60}Co و يمكن ان يتواجد في حالي اكسدة هما (+2، +3) (Ben Belkacem, 2012)؛ (Walton, 2013؛ Audion, 2013). يمكننا تلخيص اهم الخصائص الفيزيوكيميائية للكوبالت في الجدول (2).

2- تطبيقات الكوبالت:

الكوبالت معدن يدخل في تكوين المعادن الصلبة (Métaux durs) إذ أنه يضاف إلى المعادن الكربونية métiaux carboniques لتكثيف أجزائها مثل: vanadium، titane، silicium، tungstène (Chappuis, 1991) حيث 80 % من الكوبالت تستغل في المجال الصناعي المعدني (Stokinger, 1981) مثل: الصناعة الكهربائية، الطيران والسيارات، وهذا بمزجه مع معادن أخرى (الكروم، النيكل، الألمنيوم). كما يستعمل في صناعة الفولاذ لأنه يعمل على الرفع من هذه الإمتزاجات للحرارة الشديدة (Chappuis, 1991). تستعمل أملاح الكوبالت في صناعة الزجاج والخزف (Plalinsek et Newkirk, 1979). كما يستعمل كملون في الطلاء، البرنيق و الحبر (Smith et Carson, 1981) Agency for toxic substances and

جدول (2): الخصائص الفيزيوكيميائية للكوبالت.

المراجع	القيمة	الخصائص
(Tinouche, 2010)؛ Bran, Mahjabin, 2011؛ Godillot, 2012؛ 2012؛ (Audion et al., 2013)	Co	الرمز الكيميائي
	Z = 27	العدد الذري
	[Ar] 3d ⁷ 4s ²	التوزيع الالكتروني
	فلزي انتقالي	تصنيف العنصر
	نظام بلوري سداسي	البنية البلورية
	رمادي فلزي	اللون
	58.39 غ/مول	الكتلة المولية
	125 بيكومتر	نصف القطر الذري
	صلب بلوري	المظهر (الحالة الفيزيائية)
	1495 م°	درجة الانصهار
	2927 م°	درجة الغليان
	غير منحل في الماء	الذوبانية
	62.4 nΩ.m (عند T=20°C)	المقاومة الكهربائية
	8.90 غ/سم ³	الكثافة (عند درجة حرارة الغرفة)
	24.81 K.mol/j	السعة الحرارية المولية (عند T=20°C)

(Beyersmann et Hartwig, 1992 'disease registry, 1992) و يعتبر عامل هام في صناعة المحفزات (Morrat, 1979).

أما تطبيقات الكوبالت في المجال الطبي الغذائي و البيطري (Haguenoer et Furon, 1982) فهي متنوعة حيث يدخل في تركيب الفيتامين B12 (Calabresa et al., 1985) المستعمل كعامل مضاد للأنيما factor anti-pernicieux ضد مرض Bierner (Agency for toxic substances and disease registry, 1992). كما يستعمل مركب EDTA-dicobaltique في علاج التسمم بـ cyanide (Nagler et al., 1978). أما في الطب البيطري فإن كلوريد الكوبالت يستعمل كملحق غذائي (Chappuis, 1991).

3- الوظيفة البيولوجية للكوبالت:

لم تعرف الوظيفة البيولوجية للكوبالت إلا في القرن العشرين (Chappuis, 1991) و في سنة 1948 اتضحت أهمية الكوبالت كونه يعتبر عنصر هام لتغذية الإنسان (Lison, 1996)، إذ أنه يدخل في تركيب الفيتامين B12 بنسبة 4 % (Verhamme, 1973) و يعتبر المركب الهام الذي يحتوي على الكوبالت في جسم الإنسان (Lison, 1996)، إذ أن هذا الفيتامين له دور هام في العديد من الوظائف البيوكيميائية في الجسم، كما يعمل على التحفيز الكيميائي للعديد من التفاعلات الإنزيمية (Lison, 1996؛ Verhamme, 1973) و نأخذ كمثال: تخليق méthionine، و تحويل حمض méthylnalonique إلى حمض succinique (1996) و (Lison, 1996؛ Chappuis, 1991)، و له دور كذلك في تخليق الهيموغلوبين في الجسم. أي نقص في هذا الفيتامين يكون سببا لظهور مرض الأنيميا لأن الهيموغلوبين يدخل في تكوين كريات الدم الحمراء (Verhamme, 1973).

جسم الإنسان و الثدييات غير المجتررة لا يستطيع تخليق هذا الفيتامين في الجسم (Lison, 1996)، لكن بكتيريا الفلورا المتواجدة في القناة الهضمية للمجترات تستطيع تخليقه انطلاقا من أيونات الكوبالت (Lison, 1996؛ Chappuis, 1991). لذلك فهو يعتبر ذو مصدر خارجي عند الإنسان (Lison, 1996)، يستطيع الحصول عليه من الغذاء (Underwood, 1975). و تتراوح الكمية اليومية للفيتامين عند الشخص البالغ 3 مكغ و هي توافق حصول الشخص على ما يعادل 0.012 مكغ من الكوبالت (Lison, 1996). حيث نسبة امتصاص الفيتامين B12 تكون متعلقة بعامل ذاتي (عبارة عن غليكوبروتين يفرز من طرف بعض الخلايا الجدارية للمعدة)، حيث تكون نسبة الامتصاص 70 % في حالة تواجده و 2 % في حالة غيابه (Leboulanger, 1977).

كما يلعب الكوبالت دور هام داخل الجسم إذ أنه يعمل على تنشيط و تنظيم عمل العديد من العوامل المرافقة Co-facteur مثل: Acétyle coenzyme، و كذلك الإنزيمات مثل: Cytochrome P450،

Maines et () tyrosine iodinase lipoprotéine lipase (Lison, 1996)، و إنزيمات ميتابوليزم الهيم (Maines et al., 1976؛ Dematties et Gibbs, 1976؛ Kappas, 1974) كما يدخل في تكوين érythropoïétine (عبارة عن هرمون غيكوبروتيني يفرز من نخاع العظم يستعمل لنضج خلايا الدم الحمراء) (Janda et al., 1965؛ Brown et Meineke, 1958)، و كذلك العامل الذي يعمل على تخليق كريات الدم الحمراء و هذا باحتمال تدخل الحديد و النحاس (Elinder et Friberg, 1986) و له دور كذلك في تعديل الضغط الدموي (Perry et Schoeder, 1954؛ Calabresa et al., 1985) و يحث على تخليق métallothionine في الكبد (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2000).

4- استقلاب الكوبالت:

4-1- الامتصاص:

يمكن للكوبالت أن يدخل إلى الجسم عن طريق إحدى الطرق التالية:

- الامتصاص عبر الجهاز التنفسي (الاستنشاق):

و هذا في حالة الكوبالت على شكل مسحوق حيث يمتص المسحوق المستنشق و يخزن في الرئتين ثم يمتص ببطء. كما لوحظ أن أكسيد الكوبالت يتم امتصاصه بسرعة من طرف النسيج الرئوي وخاصة عند تواجد الأوكسجين (Weinzier et Webb, 1972) حيث لا يبقى منه إلا نسبة قليلة تقدر بـ 0.33 إلى 1.1 % في رئة الفأر بعد 3-4 أيام (Wehner et Craig, 1972).

- الامتصاص عبر الجلد:

و هذا عندما يكون في حالته السائلة، لكن لا يمكن قياس كميته (Chritie et al., Wehlberg, 1973) (1976).

- الامتصاص المعدي- المعوي (الهضم):

الكوبالت الممتص عن طريق الهضم يخزن في المخاط المعوي ثم يحرر بواسطة النسيج الطلائي، و لا تكون النسبة الممتصة كلية بل بنسبة 5-45 % وهذا يرجع إلى إمكانية طرحه مع البول و الفضلات. إن امتصاص الكوبالت عبر القناة الهضمية يعيق عملية امتصاص عنصر الحديد عند الفأر و الإنسان (Thomson, et Velberg, 1972؛ Velberg, 1971)، و هذا يعود إلى أن طريقة النفاذية للعنصرين متشابهة. كما لهما نفس آلية النقل و نفس المستقبلات (Schade et al., 1970)، حيث لوحظ عند الإنسان أن نقص الحديد يؤدي إلى ارتفاع امتصاص الكوبالت دون التغيير في طريقة نقله (Chappuis, Velberg, 1971) (1991). كما أن الامتصاص المعدي- المعوي للكوبالت يتأثر بالعوامل الغذائية فمثلا توفر الألبومين albumine و اللاكتوز lactose يساعدان على امتصاصه (Underwood, 1975).

2-4- التوزيع:

يتوزع الكوبالت عند الإنسان كما عند الحيوان و هو لا يتراكم بصفة اختيارية في عضو ما بعد التعرض له (Gregus et Klassen, 1986)، حيث لوحظ أن نسبة الكوبالت تكون مرتفعة في الرنتين، الكلى و الكبد و هذا عند الكلب المعرض لأكسيد الكوبالت الموسوم $^{60}\text{Co}_3\text{O}_4$ ، ^{60}CoO (Underwood, 1975). أما عند الإنسان فإن الكبد و الكلى يحتويان على أكبر نسبة من الكوبالت (Alessio et Dell'Orta, 1988) الكبد وحده يحتوي على حوالي $1/5$ من الكوبالت الكلي في الجسم (Smith et al., 1972). كما لوحظ أنه يتوزع بكمية كبيرة في الكبد، الكلى و القلب و هذا عند استعمال الكوبالت الذائب عن طريق الهضم عند الفئران (Alexanderson, 1988؛ Stenberg, 1983؛ Hollins et McCullough, 1971) و نفس النتيجة يمكن ملاحظتها عند الأرانب المعرضة للكوبالت عن طريق الهضم أو الحقن الوريدي (Gregus et Klassen, 1986).

كما يظهر الكوبالت في منحنى الدم بعد حوالي 3 إلى 4 ساعات من عملية الهضم عند الفئران و هذا ما يبين أن الكوبالت يكون داخل خلايا الدم الحمراء erythrocytes في شكله الحر أو المثبت مع الهيموغلوبين (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2000)، و لا يقتصر وجوده في كريات الدم الحمراء و البيضاء فقط و لكن يوجد في المصل (Merrit et al, 1984) حيث يتم نقله عن طريق حامل و هو الألبومين (Jones et Pzrkins, 1965). أما العظام فهي تحتوي على حوالي 25 % من النسبة الموجودة في الكبد (Taylor et al., 1977). و الجدول رقم (3) يوضح تركيز الكوبالت نسبة توزيعه المقدرة بالمطياف الضوئي ذو الامتصاص الذري في أنسجة مختلفة مأخوذة من فئران بعد أسبوع من الدراسة حيث حقنت بجرعة مقدرة بـ 40 ملغ / كغ من كلوريد الكوبالت تحت الجلد (Taylor et Marks, 1978).

3-4- الطرح:

إن عملية التخلص من الكوبالت عند الإنسان تتم أساسا عن طريق البول حيث تعتبر الكلية هي العضو الأساسي لعملية الطرح (Scansetti et al., 1985؛ Smith et Carson, 1981)، أما الكمية القليلة المتبقية فيمكن طرحها مع الفضلات، حيث لوحظ أن من 50 إلى 190 مكغ / ل من الجرعة تظهر في البول و 23 إلى 60 مكغ / يوم تظهر في الفضلات (Schroeder et al, 1967؛ Tipton et al., 1966). كما لوحظ أنه بعد الحقن تحت الجلدي للكوبالت فإن 30 % من الجرعة تظهر في البول بعد 24 سا و 63 % يتم طرحها بعد 6 أيام، و النسبة المتبقية يتم طرحها مع الفضلات. كما أثبتت التجارب أن ثلثي الجرعة المحقونة في الوريد intraveineuse عند الإنسان من ^{57}Co يمكن ملاحظتها في البول بعد 24 سا (Taylor et Marks, 1978). حيث العديد من التجارب و الملاحظات أثبتت أنه عند هضم الكوبالت فإن

جدول (3): تركيز الكوبالت و نسبة توزيعه في أعضاء مختلفة عند فرنان معالجة بكلوريد الكوبالت
(Taylor et Marks, 1978).

النسبة %	الكوبالت (مكغ)	العضو
11.0	30 ± 2188	الكبد
0.66	10 ± 130	الكلية
0.16	7 ± 32	البنكرياس
0.05	2 ± 10	الطحال
0.06	2 ± 2	الدم

حوالي 80 % من الجرعة لا يتم امتصاصها و إنما يتم طرحها مع البول و الفضلات (Gregus et Klassen, 1986) ، و هذا ما يثبت أن الجزء الأكبر من كمية الكوبالت المستهلكة مع الغذاء لا يتم امتصاصها (Sorbie et al., 1971).

كما لوحظ أن عملية الطرح تتم على مرحلتين الأولى تكون سريعة و يتم التخلص فيها من حوالي 90 % من $CoCl_2$ من الجرعة المحقونة و تطرح في بضعة أيام، و مرحلة ثانية تكون بطيئة حيث تقدر الكمية المطروحة بـ 10 % و يتم التخلص منها بمدة نصف حياة هذا العنصر، و تختلف مدة المرحلتين حسب نوعية المركب و طريقة امتصاصه (Smith et al., 1972؛ Baboric et Dusek, 1972).

5- تأثير نقص الكوبالت:

أثبتت عدة دراسات أن أعراض نقص الكوبالت في الجسم قد لوحظت عند المجترات، و كل هذه التأثيرات لها علاقة بنقص الفيتامين B12 حيث يحدث خلل في تركيبه من طرف الكائنات الحية الموجودة في معدة هذه الحيوانات، بينما لا يمكن ملاحظة هذه الظاهرة عند الحيوانات غير المجتررة و الإنسان حيث يكون لها علاقة مع الفيتامين B12 الغذائي (Underwood, 1975). أما نقص الفيتامين B12 فإنه يؤدي إلى ظهور مرض (maladie de Bierner) l'anémie mégalo-blaste، الذي يتصف بظهور ثلاثة أعراض و هي: أعراض هضمية، أعراض أنيميا، و أعراض عصبية و كل هذه الأعراض ناتجة عن غياب العامل الذاتي (Lehninger, 1985).

6- سمية الكوبالت:

دراسات عديدة أثبتت أن زيادة الكوبالت عن الحد الطبيعي يؤدي إلى ظهور حالات تسمم خطيرة تتناسب مع تركيز الجرعة، نوع المركب و كذلك طريقة دخوله إلى الجسم. وله عدة تأثيرات سمية عند الإنسان و الحيوان نذكر أهمها في الجدول (4).

جدول (4): يوضح أهم التأثيرات السمية للكوبالت في الجسم.

المراجع	التأثيرات	العضو
(Roche et Layrisse, 1956)	يؤثر على القناة التنفسية و الحويصلات الرئوية فيؤدي إلى عسر التنفس و كذلك ظهور الربو.	الجهاز التنفسي
Smith et Klucif et Palcovicova, 1973 Lanwerys, Clyne et al., 1990؛ fisher, 1973 (1999)	يؤدي إلى زيادة وزن القلب و التدفق، يؤثر على النسيج العضلي، و كذلك يؤدي إلى ظهور احمرار الدم و انخفاض تخليق الـ ATP في الميتوكوندريا.	القلب
Schirmacher, Roche et Layrisse, 1956 (Prscott et Coll, 1992؛ 1967)	إضطرابات وظيفية و مورفولوجية (hypothyroidisme) نتيجة تشكل الأورام.	الغدة الدرقية
(Merrit et al., 1984؛ Hakanson et al ., 1974)	يعمل على تخريب الخلايا α .	البنكرياس
Institut Haguenoer et Furon, 1982) National de Recherche et de Sécurité, (2000)	يؤثر على الأنابيب الكلوية و على بعض الإنزيمات.	الكلية

III- السيلينيوم:

1- نبذة تاريخية:

يعتبر السيلينيوم (se) أحد العناصر النادرة في المحيط و هو عنصر اساسي olégoélément essentiel و يتميز بكونه من المغذيات الدقيقة الاساسية micronutriments essentiels (Ductos et Favier, 2004) و لكنه سام ايضا في حالة استعمال الجرعات العالية و لقد تم اكتشافه في سنة 1817 م عن طريق العالم الكيميائي السويدي Suédois Jakob Jons Berzelius اثناء الانتاج الصناعي لحمض الكبريت H₂SO₄ (Tinggi, 2003). تم اكتشاف الدور الأساسي لعنصر السيلينيوم في سنة 1957 م من قبل Schwarz et Foltz (Schwarz et Foltz, 1957) الذي أظهر دوره الاساسي عند الحيوانات و هو التأثير الوقائي للتنكس النخري للكبد dégenérescence nécrotique du foie. من خلال استهلاكه في النظام الغذائي. حيث تم استعماله في علاج العديد من الحالات المرضية: ضمور العضلات، امراض القلب و الأوعية الدموية عند الحيوانات عن طريق إعطاء السيلينيوم و / أو فيتامين E. في الواقع، أشارت العديد من الدراسات إلى أن السيلينيوم و الفيتامين E يعملان بشكل تآزري على حماية أغشية الخلايا ولكن طريقة عمل السيلينيوم لم تكن معروفة (Ductos et Favier, 2004). في عام 1973 اظهر الباحث Rotruck (Rotruck et al., 1973) وجود السيلينيوم في الموقع النشط للإنزيم glutathion peroxydase (GSHPx) عند الثدييات و بالتالي فصل طريقة عمله عن تلك الخاصة بالفيتامين E. لم يتم اثبات دوره الاساسي عند البشر الا في سنوات 1980 عن طريق استعمال مكملات سيلينيت الصوديوم sélénite de sodium حيث هذه المكملات تعمل على انعكاس هذه المظاهر السريرية المرتبطة بنقص السيلينيوم: ألم عضلي (Van Rij et al., 1979)؛ Robnson et al., (1981)، اعتلال عضلة القلب المستوطن في كيشان (Keshan) cardiomyopathie endémique du keshan (Disease Research Group, 1979).

استقلاب السيلينيوم تمت دراسته بدقة و تعمق و أصبح معروفاً الآن أكثر من 20 بروتين يحتوي على السيلينيوم sélénoprotéines (Hatfield et Gladyshev, 2002). يلعب السيلينيوم دوراً هيكلياً و إنزيمياً كمضاد للأكسدة. نقص السيلينيوم عند البشر يؤدي الى تطور عدة أمراض من بينها: السرطان، أمراض القلب والأوعية الدموية و/ أو الأمراض التنكسية (Ductos et Favier, 2004) maladies dégénératives.

2- تعريف السيلينيوم :

يعتبر السيلينيوم من مضادات الأكسدة التي تحمي الخلايا من التلف الذي تسببه الجذور الحرة فهو يعمل على تدمير المركبات الكيميائية الشديدة التفاعل التي باستطاعتها تكوين الجذور الحرة (Ductos et Favier, 2004).

3- الخصائص الفيزيوكيميائية و تصنيف السيلينيوم:

السيلينيوم هو عنصر كيميائي رقمه الذري (34)، رمزه الكيميائي (Se)، مادة ضرورية للجسم و مضاد للأكسدة ينتمي الى عائلة Chalcogènes، يتسبب نقصه في زيادة نسبة التعرض للسرطانات و هو عنصر طبيعي معدني من العناصر التي تتوزع في الطبيعة في معظم الصخور و التربة ، ينتمي الى المجموعة السادسة من الجدول الدوري ، الكتلة المولية لعنصر السيلينيوم هي 78.96 غ / مول (Johan et al., 2007)، الكثافة 4.80، درجة الذوبان و الغليان على التوالي 217° و 685° (Thérond et al., 1997). في درجة حرارة الغرفة يكون السيلينيوم في شكل صلب ومستقر و غير قابل للذوبان في الماء (Johan et al., 2007) و المذيبات العضوية المشتركة. و هناك العديد من الاشكال العضوية و الغير عضوية من السيلينيوم كما هو مبين في الجدول رقم (5) ولها خصائص مختلفة.

يحتوي السيلينيوم غير العضوي على ستة نظائر مستقرة وأربع حالات تكافؤ: 0- (séléniure)، +4 (selenium élémentaire)، +6 (sélénite)، يوجد في الجسم على شكل sélénoi (R-Se-H) أو sélénoéther (R-Se-R). يمكن أيضاً أن يتحد مع الكبريت (RS-Se-H أو RS-Se-SR) أو تحل محل الكبريت في الأحماض الأمينية الكبريتية لتكوين مركبات السيلينيوم التناظرية: (Se- sélénométhionine) (Met) و (Se-cys) sélénocystéine. غالباً ما يكون cystéine في الشكل البروتوني protonée عند درجة الحموضة الفيزيولوجية بينما يكون sélénocystéine بشكل أساسي في الشكل الأنوني، مما يسهل الدور التحفيزي catalytique للسيلينيوم في بروتينات السيلينيوم sélénoprotéines (Ductos et Favier, 2004).

4- الاستعمالات الصناعية للسيلينيوم:

السيلينيوم له مجال واسع من الاستخدامات من الزراعة الى العمليات الصناعية ذات التقنية العالية. يتم استخدامه في:

- الصناعة الكهربائية و الالكترونية و الخلايا الكهروضوئية.
- صناعة المعادن لانتاج السبائك بسهولة، تكون ذات مقاومة اكبر للتآكل و المعالجة السطحية للمعادن.
- صناعة مواد التشحيم و المادة المضافة لصناعة أيون التشحيم .
- صناعة الزجاج و السراميك للتلون و التصبيغ .
- صناعة الدهانات و الورنيش و الأصباغ الغير عضوية .
- صناعة المطاط .

الجدول (5): الأشكال الكيميائية الرئيسية لمركبات السيلينيوم الطبيعية (Simonoff et simonoff, 1991).

الاختصار	حالة التكافؤ	الصيغة الكيميائية	التسمية
	Se(+IV) Se(+VI) Se(0) Se(-II)	H ₂ SeO ₃ , HSeO ₃ ⁻ , SeO ₃ ⁻² , H ₂ SeO ₄ , HSeO ₄ ⁻ , SeO ₄ ²⁻ H ₂ Se, HSe ⁻ , Se ²⁻	المركبات الغير عضوية Composé inorganiques السيلينات Sélénite السيلينات Séléniate السيلينيوم الجزيئي Sélénium élémentaire السيلينيور Séléniure
Se-Met Se-Cys DMSe DMDSe TMSe	Se(-II)	CH ₃ Se(CH ₂) ₂ CHNH ₂ COOH SeCH ₂ CHNH ₂ COOH (CH ₃) ₂ Se (CH ₃) ₂ Se ₂ (CH ₃) ₃ Se ⁺	المركبات العضوية Composé organiques Sélénométhionine <i>acide) Homologue de la méthionine (aminé soufré</i> Sélénocystéine <i>acide) Homologue de la cystéine (aminé soufré</i> Diméthylséléniure Diméthyldiséléniure Ion triméthysélénonium

- الصناعة الغذائية، الدوائية و الطبية (شامبو كعامل مضاد للقشرة) و المكملات الغذائية للانسان (Johan et Jan, 2007).
- الزراعة كسماد، مكملات غذائية للحيوانات مع العلف و كذلك المبيدات الحشرية (Simonoff et al., 1991؛ Johan et Jan, 2007).

5- المصادر و الاحتياجات الغذائية لسيلينيوم :

احتياجات الانسان و الحيوان للسيلينيوم يكون مصدرها الاساسي المواد الغذائية ، حيث أن محتوى السيلينيوم في النظام الغذائي يعتمد على وفرة هذا العنصر في بيئته الأصلية (Tan et al., 1994). عموماً يتواجد السيلينيوم في الأطعمة البروتينية (اللحوم و الاسماك ...) (Johan et Jan, 2007).

كمية السيلينيوم الموصى بهل في الغذاء في الولايات المتحدة في عام 2000 هو 55 ميكرو غرام / اليوم بغض النظر عن الجنس، حيث تعتبر الكمية الكافية لاحتياجات جسم الانسان (Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, 2000)، على الرغم من أن العديد من الدراسات تعتبر ان المساهمة 90 ميكروغرام ضرورية (Duffield et al., 1999) لتحقيق أقصى قدر لنشاط الانزيم البلازمي glutathion peroxydase. علاوة على ذلك ، هناك العديد من sélénoprotéines التي يتم تنظيم تركيبها بشكل مختلف اعتماداً على الكمية المستهلكة من السيلينيوم، كما يعتقد بعض الباحثين أن هذه الكمية غير كافية، اظهرت العديد من الدراسات انه يجب ان يكون هناك مساهمة إضافية من الكمية المستهلكة في الغذاء لتقليل خطر الإصابة بالسرطان. في فرنسا ، اختيرت جرعة يومية مقدرة بـ 1 ميكرو غرام/ كغ من وزن الجسم (Ducros, 2000).

الاغذية التي تحتوي على البروتين (الاغذية البروتينية) مثل: (اللحوم، الأسماك، المحار، البيض والحبوب) هي الأغنى بالسيلينيوم ، لكن توفرها الحيوي متغير حيث تقدر النسبة:

- 20 إلى 50 ٪ بالنسبة للمأكولات البحرية.
- أكثر من 80 ٪ بالنسبة للحبوب (كمية السيلينيوم التي تحتويها الحبوب تعتمد بشكل كبير على محتوى السيلينيوم في التربة التي نمت فيها).

تتوفر معلومات قليلة بشأن الطبيعة الكيميائية لمصادر السيلينيوم في النظام الغذائي. حيث تم تحديد sélénométhionine على أنه المركب الرئيسي لبعض الحبوب (القمح وفول الصويا)، الخمائر و اللحوم الحيوانية. كما تم التعرف على السيلينيوم غير العضوي (sélénate، sélénite) في مياه الشرب التي تحتوي على نسبة منخفضة نسبياً من السيلينيوم وتستخدم في المكملات الغذائية (Ductos et Favier, 2004).

6- استقلاب السيلينيوم :

6-1- الامتصاص:

• الامتصاص عن طريق الرئة :

تقدر لقيمة الممتصة عن طريق الرئة بـ 4.2 نانوغرام/ اليوم. و هي قيمة ضئيلة ليس لها اي معنى (Mahapatra et al., 2001).

• الامتصاص عن طريق الجلد :

كما في الحالة السابقة يعتبر التعرض عن طريق الملامسة بالجلد ليس طريقا رئيسيا لامتصاص السيلينيوم.

• الامتصاص عن طريق الجهاز الهضمي :

الأشكال المختلفة للسيلينيوم الموجودة في الغذاء تمتص من طرف الأمعاء عند الانسان بنسبة (50-100%) (Navarro-Alarcon et Cabrera-Vique, 2008). هذا الامتصاص يعتمد على الشكل الكيميائي الذي يعتمد على آليات الامتصاص المختلفة.

• L- Séléniomethionine و يمتص من الامعاء الدقيقة بواسطة آليات فعالة و نشطة للأحماض الأمينية (Na⁺ dépendant) مع نفس الناقل لـ L- methionine و الأحماض الأمينية المحايدة (Tapiro et al., 2003).

• Séléniate يتم امتصاصه بواسطة النقل النشط مثل الكبريتات (Navarro-Alarcon et Cabrera-Vique, 2008).

• Sélénite يتم امتصاصه عن طريق الانتشار البسيط ولكن يتم تحفيز امتصاصه من خلال وجود عناصر غذائية تحتوي على مجموعات الثيول مثل: glutathion او cystéine (Favier, 2003).

• Sélénocystéine لا يمتص عن طريق النقل النشط (Navarro-Alarcon et Cabrera-Vique, 2008).

يبدو أن الاشكال العضوية امتصاصها يكون أفضل بنسبة (75 – 90 %) من الأشكال الغير عضوية (45 – 70%) (Simonoff et Simonoff, 1991). فالسيلينيوم الغير العضوي Séléniates يكون امتصاصه اعلى بكثير من امتصاص Sélénites (Dodig et Cepelak, 2004). بعد امتصاص السيلينيوم من طرف الأمعاء يتم التقاطه أو استقبله من قبل الكبد و خلايا الدم الحمراء ثم بعد ذلك يتم تحريره من كريات الدم الحمراء الى البلازما. ويتم استعمال جزء من السيلينيوم على شكل (Se – Cys) للإنتاج Sélénoprotéines. يتم افراز السيلينيوم الممتص في شكل مشتقات الميثيل يفرز أساسا عن طريق البول و/ أو الرنتين (Ducros et Favier, 2004؛ Ganther, 1999).

- الامتصاص المعوي:

نسبة امتصاص السيلينيوم عالية (50 – 95 %). يعتمد ذلك على شكل تناول السيلينيوم، وما إذا كان السيلينيوم مناسباً أم لا، وما إذا كانت الأطعمة الأخرى موجودة أم لا. يتم امتصاص sélénométhionine بشكل أفضل من sélénite بواسطة آلية نشطة *mécanisme actif* مماثلة لتلك الخاصة بـ *méthionine*، يتم امتصاص sélénite عن طريق الانتشار البسيط، حيث يتم تحفيز امتصاصه من خلال وجود العناصر الغذائية التي تحتوي على مجموعات الثيول *thiol* مثل *cystéine* أو الجلوتاثيون *glutathion*. يتم امتصاص sélénite تقريباً مثل *sélénométhionine*، بواسطة آلية نقل نشطة مماثلة لتلك الموجودة في الكبريتات. تترك الجسم جميع الأشكال العضوية والغير عضوية من السيلينيوم، لكن عملية التمثيل الغذائي مختلفة (*Ductos et Favier, 2004*). الشكل (2) يوضح المسارات الأيضية للأشكال المختلفة للسيلينيوم المستهلك.

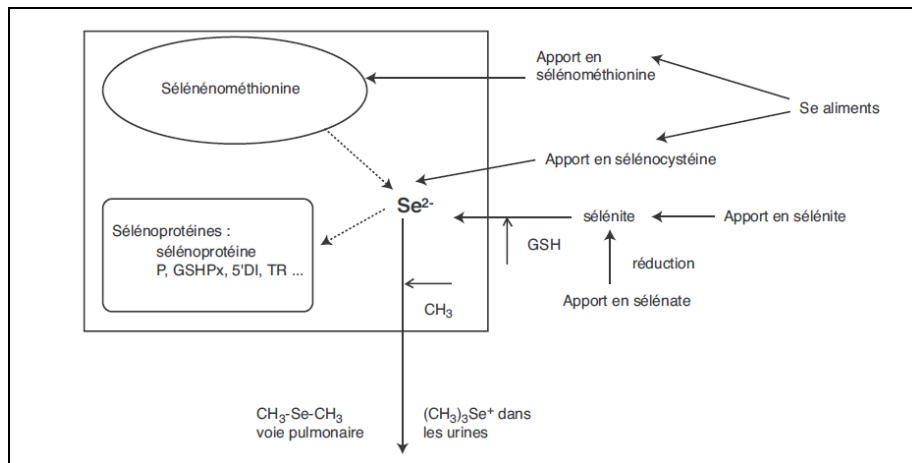
- استقلاب الخلية:

يدخل sélénite الخلايا من خلال ناقل الأنيون و يتحد بسرعة مع الغلوتاثيون *glutathion* على شكل *séléno-glutathion*. الغلوتاثيون يزيد بشكل كبير من امتصاص السيلينيوم بواسطة الخلايا في وسط الزرع *cellules en culture*. في خلايا هيللا *hela*، تم العثور على معظم السيلينيوم المستعمل في شكل سيلينيت مشع *sélénite radioactive* في وسط الزرع *milieu de culture* على شكل *séléno-glutathion*، قليل من *sélénodimercaptoéthylamine*، *sélénotrisulfure*، *mercaptoéthylamine* والغلوتاثيون *glutathione*. تستعمل الأحماض الأمينية التي تحتوي على السيلينيوم *acides amines sélénités* ناقلات الغشاء لنظائرها من الكبريت.

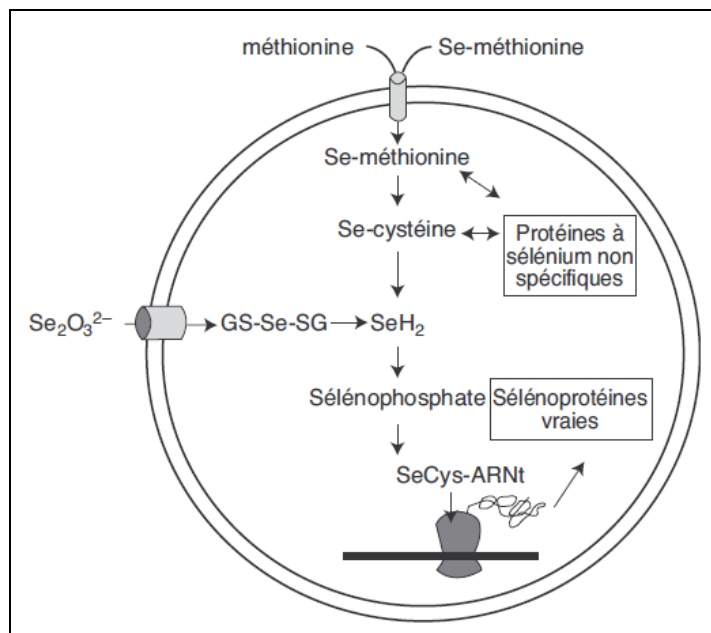
لا توجد بروتينات تخزين في حد ذاتها. تأتي مخازن السيلينيوم من خلال تحرره أثناء هدم البروتينات بأشكال مرتبطة أو مدمجة بشكل سلبي مع البروتينات بدلاً من الكبريت مثل: *sélénométhionine*. ثم يتم استقلاب الأشكال المختلفة من السيلينيوم العضوي باستخدام المسارات الأنزيمية لأنزيمات الكبريت (*Ductos et Favier, 2004*). التمثيل الغذائي الخلوي للسيلينيوم موضح في الشكل (3).

- وسائل النقل:

في البلازما، يرتبط السيلينيوم بالبروتينات التي لم يتم تحديدها بشكل جيد بعد. حالياً، يمكن تمييز 3 أنواع: *glutathion peroxydase* الذي يمثل 12 إلى 15% من السيلينيوم البلازمي عند البشر، و *séléno-protéine- P* الذي يمثل أكثر من النصف (*Saito et al., 1999*) و *séléno-protéines non spécifiques* حيث يتم دمج السيلينيوم في هذه البروتينات بشكل غير محدد و ذلك عندما يحل



شكل (2): المسارات الأيضية للأشكال المختلفة للسيلينيوم المستهلك (Ductos et Favier, 2004).



شكل (3): التمثيل الغذائي الخلوي للسيلينيوم (Ductos et Favier, 2004).

للبروتين. هذه *sélenoprotéines non spécifiques* يتم دمجها بشكل أساسي مع *séleñoalbumine* لأن الألبومين هو بروتين البلازما الأكثر وفرة (Ductos et Favier, 2004).

6-2- التوزيع :

يختلف محتوى السيلينيوم في جسم الإنسان من 3 إلى 14.6 مغ اعتماداً على الكمية المستهلكة و مصادر السيلينيوم التي هي في حد ذاتها مرتبطة بنسبة السيلينيوم الموجودة في التربة. حيث بعد امتصاص السيلينيوم من طرف الأمعاء يتم استقباله من قبل الكبد و خلايا الدم الحمراء ثم يتم تحريره من خلايا الدم الحمراء الى البلازما.

يوجد عضوان غنيان بالسيلينيوم: الكبد و الكلى. الكلى المكان الرئيسي لتخليق انزيم glutathion peroxydase plasmique (Avisar et al., 1989؛ Whitin et al., 2002). يحتوي هذا الاخير على أعلى محتوى من السيلينيوم لكل وحدة وزن. كما يبدو أن العضلات الهيكلية تعمل كعضو تخزين للسيلينيوم، والتي تحتوي على 45 ٪ من إجمالي السيلينيوم في الجسم. كما تحتوي الخصيتين على نسبة عالية تأتي بعد الكلى و الكبد (Ductos et Favier, 2004).

6-3- الاطراح :

يُفرز السيلينيوم الممتص في صورة مشتقات المثيل *(Sélenosucres) dérivés méthylés* (Gammelgaard et al., 2008) و بشكل رئيسي عن طريق الكلى (المسالك البولية حوالي 60٪). يتم تنظيم معدل إفراز البول حسب الكمية المستهلكة. كما ان الجسم ينظم توازن السيلينيوم جزئياً حيث يعمل على الحفاظ على السيلينيوم الذي سيتم توجيهه إلى الأعضاء ذات الأولوية (الدماغ والغدد الصماء،..... إلخ) في حالة انخفاض الكمية المستهلكة (Ductos et Favier, 2004).

يتم اطراح السيلينيوم الممتص او الصادر عن الافرازات الهضمية في البراز وهو الطريق الثاني للطرح ويمثل حوالي 35 ٪ من محتويات السيلينيوم المطروح (Navarro - Alarcon et Cabrera- Vique, 2008).

7- الدور البيولوجي للسيلينيوم :

للسيلينيوم دور بيولوجي هام ، فهو من مضادات الأكسدة ويعتبر عامل أساسي لحماية الخلية من التلف الذي تسببه الجذور الحرة . وجود السيلينيوم بتركيزات منخفضة ضروري لحياة الانسان و النبات

والحيوان والكانونات الحية الدقيقة وتؤكد المعطيات الأخيرة أهمية دور السيلينيوم في العديد من الحالات المرضية وخاصة اثناء الزيادة في التعرض للأمراض المختلفة التي تتضمن الاكسدة مثل : أمراض القلب والأوعية الدموية، الأمراض الالتهابية، الالتهابات الفيروسية ، الأمراض العصبية والسرطانية (**Roussel et al., 2009**). عند الانسان يتواجد السيلينيوم على شكل Sélénocysteine في الموقع النشط لـ Sélénoprotéines و يساهم في العديد من الوظائف البيولوجية الأساسية مثل: مضادات الأكسدة، مضادات الالتهاب و انتاج هرمون الغدة الدرقية النشط (**Rayman, 2012**).

منذ اكتشاف glutathion peroxydase plasmique، تم تحديد العديد من sélénoprotéines أخرى.

يوجد حالياً ما يصل إلى 23 نوع عند الثدييات (**Hatfield et al., Behne et Kyriakopoulos, 2001**) تحتوي جميعها على sélénocystéine مدمج بشكل خاص و ذرة سيلينيوم واحدة في مركزها النشط باستثناء بروتين P-sélénoprotéine، وهو glycoprotéine plasmique يحتوي على 10 ذرات سيلينيوم لكل متعدد ببتيد (**Ductos et Favier, 2004**).

• Glutathion peroxydase :

الـ GSHPx إنزيمات مضادات للاكسدة، تشكل أحد خطوط الدفاع الرئيسية ضد الهجمات التي تنتجها جذور الأوكسجين الحرة radicaux libres de l'oxygène. توجد خمسة أشكال متساوية isoformes يختلف موقعها في الجسم. داخل الخلايا ، يتم تمييز الشكل الخلوي cytosolique و الميتوكوندري mitochondriale (GSHPx الخلوي أو GSHPx1)، الشكل الغشاء (phospholipide hydroperoxyde GSHPx أو GSHPx4). يوجد أيضاً شكل خارج الخلية extracellulaire، GSHPx plasmique (GSHPx3) و شكل خاص بالأعضاء: GSHPx المعدي المعوي (GSHPx2). تختلف مادة glutathion peroxydase كيميائياً و لكنها تشترك في نفس دور إزالة السموم détoxifiant من أنواع الأوكسجين التفاعلية espèces réactives de l'oxygène (peroxyde d'hydrogène، hydroperoxydes organiques). لذلك فهي تمنع إنتاج الجذور الحرة عالية التأكسد مثل: radical hydroxyl المشتق من peroxyde d'hydrogène و radical alkoxy المشتق من hydroperoxydes organiques. يتناسب النشاط الانزيمي لهذه الانزيمات بشكل مباشر مع كمية السيلينيوم المستهلكة و بالتالي هناك صلة وثيقة بين نقص السيلينيوم و الاجهاد التاكسدي (**Richard et al., 1997**).

تضمن انزيمات GSHPx بالتعاون مع الجزيئات الأخرى ذات الطبيعة الأنزيمية (superoxyde dismutase, catalase) او غير الأنزيمية (فيتامين C، E، caroténoïdes، groupements thiols)، التوازن داخل وخارج الخلية لتوازن المؤكسد- مضادات الأكسدة (**Ductos et Favier, 2004**). دور glutathion

peroxydase في الخطوات الرئيسية للتفاعلات الجذرية موضح في الشكل (4).

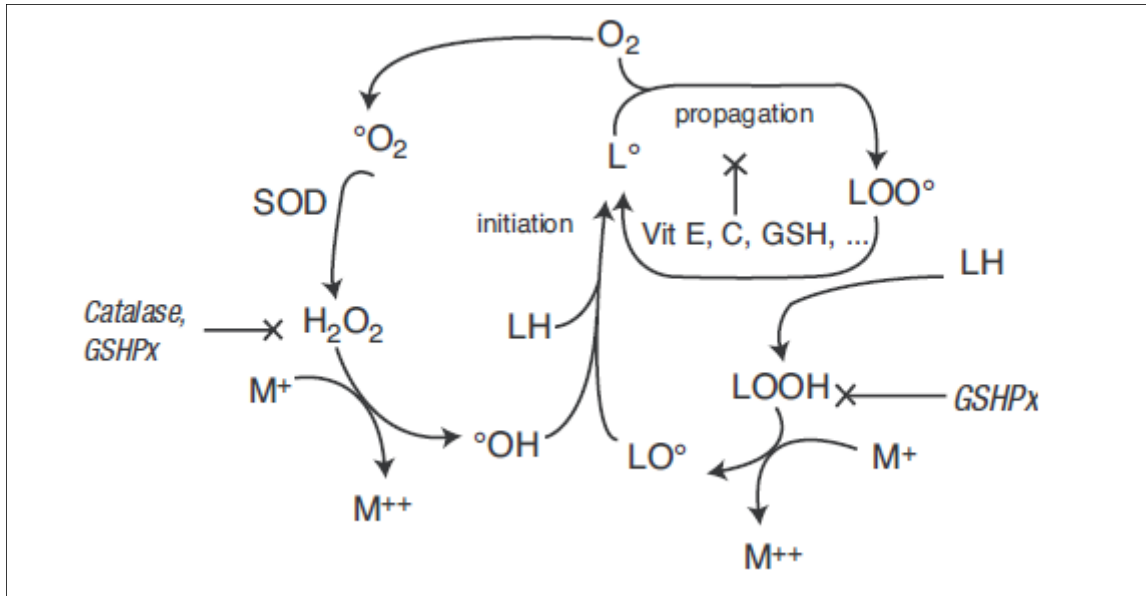
• **Désiodases**

النوع الثاني من sélénoprotéines المميز هو désiodase (Berry et al., Behne et al., 1990) (1991)، ساعد في تفسير سبب أهمية السيلينيوم في عمل هرمونات الغدة الدرقية (Arthur et al., 1990). يوجد انزيمين من désiodases (5'DII، 5'DI) يقومان بتحويل هرمون T4 prohormone thyroxine إلى T3 triiodothyronine هذا الاخير عبارة عن هرمون نشط على مستوى الأنسجة و يعمل désiodase (5'DIII) على إلغاء تنشيط هرمون thyroxine عن طريق تحويله إلى مستقلبه غير النشط وهو la reverse T3 triiodothyronine. ويضمن أيضاً تحويل T3 إلى diiodothyronine (Ductos et Favier, 2004).

التواجد النسيجي لهذه sélénoenzymes الثلاثة مهم من الناحية الفيزيولوجية. تم العثور على désiodase I بشكل رئيسي في الكبد و الكلى و الغدة الدرقية، بينما النوع الثاني désiodase II موجود بكثرة في الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك الغدة النخامية، الـ désiodase II له نشاط على مستوى الجنين بشكل رئيسي وهو موجود بشكل خاص في المشيمة و الرحم. هناك علاقة وثيقة للغاية بين استقلاب السيلينيوم واستقلاب اليود Iode. حيث اثبت في وسط إفريقيا أن انتشار نقص اليود أعلى بكثير بين السكان الذين يعانون من حالة انخفاض السيلينيوم مقارنة باولئك الذين لديهم حالة سيلينيوم مناسبة (Vanderpas et al., 1990؛ Vanderpas et al., 1993).

• **Sélénoprotéine- P**

يتمركز هذا sélénoprotéine بشكل أساسي في البلازما (Hill et al., 1996) ولكن وجد كذلك مرتبطاً بالخلايا الظهارية في البطانة الوعائية (Burk et al.,) cellules épithéliales de l'endothélium vasculaire (1997). لا تزال وظيفته غير مفهومة بشكل جيد. نظراً لغنى هذا البروتين بالسيلينيوم، يتم استحضار دور نقل هذا البروتين لـ Se. هذا الدور، الذي بدا غير مرجح بسبب الرابطة التساهمية لـ Se في sélénocystéine و التي تعبر عنها العديد من الأنسجة، تم تأكيده مؤخراً عند الخلايا المتكاثرة (Saito) cellules proliférative (Saito et Takahashi, 2002). علاوة على ذلك، تم تعيين دوره كمضاد للأكسدة خارج الخلية (Mostert, 2000)؛ (Tujebajeva et al., 2000). كما تم إثبات أن sélénoprotéine- P في المختبر يزيل peroxynitrites الذي ينتج عن تفاعل أيونات superoxyde مع monoxyde d'azote، وكلاهما ينتج بكثرة في المواقع الالتهابية



شكل (4): دور glutathion peroxydase في الخطوات الرئيسية للتفاعلات الجذرية

(Ductos et Favier, 2004).

(Arteel et al., 1998). قد يمتلك P-sélnoprotéine أيضاً نشاط peroxydase خاص phospholipides (Saito et Takahashi, 2000; Saito et al., 1999). تشير خاصية ارتباطه بـ protéoglycans في البطانة الوعائية endothélium vasculaire إلى أنه يمكن أن يحمي هذه الخلايا من الهجمات التأكسدية و بالتالي سيساهم في منع تصلب الشرايين athérogenèse. وقد ثبت أيضاً أن P-sélnoprotéine يتم تصنيعه بواسطة الخلايا النجمية في وسط الزرع astrocytes en culture (Yang et al., 2000) و أنه يحسن بقاء الخلايا العصبية في وسط الزرع cellules neuronales en culture (Yan et Barrett, 1998).

لا يعرف سوى القليل عن تنظيم تركيبه: فمدة نصف حياته في البلازما يتراوح بين بضع ساعات (3 إلى 4 ساعات) ويتم تثبيط تعبيره في خلايا وسط الزرع بواسطة السيتوكينات cytokines، ولا سيما عن طريق β -interleukine 1- β (IL1- β)، γ -interféron (INF- γ)، عامل نخر الورم α tumor necrosis factor α و بعامل النمو المتحول β transforming growth factor β (TGF- β) (Dreher et al., 1997) (TNF- α) (Mostert et al., 1999).

• Thiorédoxine réductase

Sélnoprotéine ثنائي الجزيء dimérique اكتشف مؤخراً، وهو موجود في سيتوبلازم الخلايا البشرية ويحفز اختزال NADPH المعتمد على thyroxine (Tamura et Stadtman, 1996). نظراً لتواجده بثلاثة أشكال متساوية isoformes، فإنها تلعب دوراً أساسياً في عمليات مضادات الأكسدة عن طريق اختزال جسور ثاني كبريتيد ponts disulfures داخل جزيئات البروتينات و عن طريق تحفيز تجديد الشكل المختزل للمواد مثل: فيتامين C و فيتامين E. كما أنها تشارك بشكل حاسم في تنظيم عوامل النسخ (NF- κ B، Ref-1، P53) و التعبير الجيني لها. من ناحية أخرى، تبين أن thiorédoxine و thiorédoxine réductase يظهران بشكل مفرط في عدد من الأورام البشرية. يزيد افراز thiorédoxine الذي له قوة تحفيز النمو، مما يزيد من تحفيز نمو هذه الخلايا السرطانية (Berggren et al., 1996). يشير هذا إلى انخفاض الـ thiorédoxine بواسطة thiorédoxine réductase سيكون آلية مهمة لتنظيم نمو الخلايا الطبيعية أو الخلايا السرطانية، ولكن أيضاً موت الخلايا المبرمج (Didier et al., 2001) و بالتالي نقص السيلينيوم سيكون عامل خطر لتطور الأورام.

• Sélnoprotéine oxydoréductase

هو استنساخ إنزيم قادر على تجديد GSSG و thiorédoxine oxydée وتخفيض pyridine nucléotides disulfures، كما أنه يحتوي على sélénocystéine مشفرة codée بواسطة الشيفرة (كودون

TGA (codon) يشير هيكلها إلى التطور عن طريق ادماج الـ thiorédoxine réductase و glutarédoxine (Sun *et al.*, 2001).

• **Sélénoprotéine R او méthionine R sulfoxyde réductase (Sel R):**

لقد ثبت ان دور Sélénoprotéine R (ويسمى أيضاً Sel R) على أنه méthionine R sulfoxyde réductase à cofacteur zinc (Kryukov *et al.*, 2002). ليس له تأثير على méthionines S sulfoxydes. Sel R هو بروتين صغير يحتوي على السيلينيوم كتلته الجزيئية 12 كيلو دالتون، لوحظ في الثدييات. ومع ذلك، تم التعرف على البروتينات المتماثلة protéines homologue التي تحتوي على cystéine بدلا من sélénocystéine في البكتيريا و حقيقيات النوى (Ductos et Favier, 2004).

• **Sélénoprotéines أخرى:**

- sélénoprotéine نواة الحيوانات المنوية:

من نوع 4 GSHPx، هو إنزيم مضاد للأكسدة يحمي الحيوانات المنوية من التلف التأكسدي، من خلال بلمرته في الحيوانات المنوية الناضجة و له دور بنيوي يحافظ على استقرار و حركة الحيوانات المنوية (Ursini *et al.*, 1999).

- Sélénoprotéine W:

أصله عضلي ولكن معبر عنه في العديد من الأنسجة، قد يكون له دور مضاد للأكسدة يعتمد على الغلوتاتيون (Jeong *et al.*, 2002).

- Sélénophosphate synthétase:

يسمح مركب sélénophosphate، و هو في حد ذاته sélénoprotéine، بدمج sélénocystéine في sélénoprotéines عن طريق تحفيز تخليق sélénomonophosphate (Ductos et Favier, 2004).

- Sélénoprotéine de 15 KDa:

موجود في العصارة الخلوية للخلايا الظهارية الغدية للبروستات cytosol des cellules épithéliales و grandulaires prostatiques، يظهر نشاط مماثل لنشاط glutathion peroxydase و يتم الحفاظ على تركيبه او انتاجه بطريقة جيدة في حالة نقص السيلينيوم (Behne *et al.*, 2000).

- Sélénoprotéine de 18 KDa :

موجود في الميتوكوندريا للعديد من الأنسجة (الكلية، الكبد و الدماغ) ليس له وظيفة بيولوجية محددة و لكنه محفوظ بدرجة عالية في حالة نقص السيلينيوم (Behne et al., 2000).

• أدوار بيولوجية أخرى:

- الالتهابات و المناعة:

بالإضافة إلى دوره كمضاد للأكسدة، فإن السيلينيوم يساهم في إزالة السموم الغريبة او الاجنبية من الجسم xénobiotiques وبعض المعادن الثقيلة عن طريق تكوين complexes métal- séléniure (Rayman et Clark, 2000). كما أنه يعمل كمعدلٍ للاستجابات الالتهابية و المناعة من خلال المساعدة في الحفاظ على تنظيم تركيز peroxydes في موقع الالتهاب و ذلك عن طريق تقليل إنتاج leucotrienne و عن طريق تحفيز المناعة الخلوية. ارتبط نقص السيلينيوم بانخفاض الوظيفة المناعية. علاوة على ذلك، فإن مكملات السيلينيوم عند شحص لا يظهر عنده نقص السيلينيوم بشكل واضح تحفز الاستجابة المناعية (Kiremidjian- Schumacher et al., 1994)؛ مقدار 200 ميكروغرام / يوم من سيلينيت الصوديوم sélénite de sodium لمدة 8 أيام يعمل على زيادة الاستجابة المناعية الخلوية بتحفيز المستضد antigéniques عند الأشخاص الأصحاء (Kiremidjian-Schumacher et al., 1994 ؛ Roy et al., 1994). يلعب السيلينيوم دوراً في تنظيم تعبير السيتوكينات cytokines وبالتالي في تمايز الخلايا التائية T cellules المنشطة إلى خلايا سامة cytotoxiques. كما تم وصف نتائج مهمة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي arthrite rhumatoide، الربو asthme و التهاب البنكرياس (Rayman, 2000) pancréatite.

- عدوى فيروسية:

يبدو أن نقص السيلينيوم يزيد من انتشار أو تطور بعض أنواع العدوى الفيروسية. في مرض كيشان maladie de keshan، كما يبدو أن فيروس coxsackie هو عامل مساعد cofacteur لتطور اعتلال عضلة القلب cardiomyopathie. أظهرت التجارب التي أجريت على الفئران التي تعاني من نقص السيلينيوم أن الحقن بهذا الفيروس غير المؤذي عادة يؤدي إلى حدوث طفرة في الجينوم الفيروسي mutation du génome viral المسؤول عن شكل القلب (Beck et al., 1995). يمكن أن تؤدي الزيادة في الإجهاد التأكسدي الناتج عن نقص السيلينيوم إلى حدوث طفرات أو تغييرات في تعبير جينات فيروسية معينة. وبالتالي فقد يتدخل نقص السيلينيوم في تطور عدوى فيروس نقص المناعة البشرية VIH. لقد ثبت أن السيلينيوم مثبت محتمل لتكاثر فيروس نقص المناعة البشرية في المختبر (Sappey et al., 1994). بالنسبة لفيروسات الحمض النووي الريبي ARN الأخرى مثل: فيروس التهاب الكبد C و B فإن مكملات السيلينيوم

من شأنها إبطاء تطور الفيروس (Ductos et Favier, 2004).

- التكاثر و الدماغ:

السيلينيوم مهم لخصوبة الذكور، ضروري لتخليق testosterone وتكوين الحيوانات المنوية. تشير العديد من المؤشرات إلى أن السيلينيوم مهم على المستوى الدماغي، في حالة وجود نقص، يتم حفظه جيداً في هذا النسيج (Behne et al., 2000). هناك علاقة بين الانخفاض في الوظائف المعرفية وانخفاض السيلينيوم لدى كبار السن (Berr et al., 2000). له دور أيضاً في الحالة المزاجية (Hawkes et al., 1996).

أمراض القلب والأوعية الدموية:

السيلينيوم كمضاد للأكسدة (ربما عن طريق GSHPx و PH GSHPx) يمكنه أن يحد من أكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL). وبالتالي يمنع أمراض القلب التاجية. في الواقع، ليست كل الدراسات تؤكد على العلاقة بين انخفاض تركيز السيلينيوم في البلازما وزيادة حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية (Rayman et Clark, 2000).

- السرطان

بجرعة فوق التغذية dose supranutritionnelle (على الأقل 200 ميكروغرام/اليوم)، السيلينيوم له خصائص علاجية دوائية، لا سيما في علم الأورام (سرطان البروستات، القولون و الرئة) (Rayman et al., 2000). يرتبط تأثير السيلينيوم المضاد للسرطان ارتباطاً وثيقاً بزيادة الاستجابة المناعية وأيضاً بإنتاج المستقبلات مثل: méthylsélénol الذي من شأنه يعطل عملية التمثيل الغذائي للخلايا السرطانية (Ip et al., 2000).

8- تنظيم sélénoprotéines:

يعتمد التعبير عن sélénoprotéines في بعض الاعضاء أو الانسجة، اعتماداً على حالة السيلينيوم وشكل استهلاكه. في حالة نقص السيلينيوم، يتم تقليل تركيزات sélénoprotéines مع الحفاظ على sélénoprotéines معينة في أنسجة محددة للغاية (الدماغ، الأعضاء التناسلية، الغدد الصماء) (Behne et al., 1988؛ 1994). من بين GSHPx، يتم الحفاظ على التخليق الحيوي لـ PH- GSHPx بشكل تفضيلي في حالة نقص السيلينيوم. إنتاج DI 5' لـ P- sélénoprotéine لها الأولوية على GSHPx. في معظم الأنسجة يبدو أن GSHPx الخلوي هو الإنزيم الأقل حفظاً في حالة نقص السيلينيوم على حساب

9- نقص السيلينيوم :

يعتبر السيلينيوم عنصرا أساسيا في تغذية الانسان حيث يرتبط ارتباطا وثيقا بصحته. النقص الحقيقي للسيلينيوم يحدث عندما يكون الاستهلاك منخفض جدا للأغذية التي تحتوي على هذا العنصر، ولا سيما لأسباب جغرافية (التربة تكون فقيرة من السيلينيوم) (Navarro - Alarcon et Lopez – Martnez, 2000). في حالة نقص السيلينيوم، يكون هناك انخفاض للسيلينيوم في البلازما أو GSHPx كريات الدم الحمراء أو الصفائح الدموية، عدم قدرة الخلايا على استقلاب peroxydes، كبر الكريات macrocytose، انحلال الدم، تغيرات في الأنشطة الأنزيمية التي تعكس وظائف الكبد والعضلات، اضطرابات المناعة، وتركيزات عالية من T4 (Nève, 1993). سريريا يمكن ملاحظة واحد أو أكثر من الأعراض التالية أثناء نقص تركيز السيلينيوم في الجسم: ضمور عضلات الهيكل العظمي، ونقص التصبغ في الزوائد الجلدية، و فقر الدم، ومظاهر هشاشة العظام، وتأخر النمو العصبي، زيادة تواتر العدوى، وحتى عدم انتظام ضربات القلب. يمكن عكس هذه الاضطرابات بشكل عام عن طريق إعطاء السيلينيوم (Nève, 1993). ارتبط مرضان بنقص السيلينيوم المتوطن الحاد endémique sévère:

- مرض كيشان La maladie de keshan: هذا المرض هو عبارة عن اعتلال في عضلة القلب، لوحظ أيضا أن اسباب أمراض نقص السيلينيوم ليس هو العامل الوحيد ولكنه ينتج أيضا على عدوى الفيروسات المعوية (Ducros et Favier, 2004).
- مرض كاشين بيك La maladie de Kaschin – Beck: يؤثر بنسبة واسعة على السكان في البلدان التي لديها نقص في نسبة السيلينيوم ، و هناك نقص جنبا الى جنب للسيلينيوم و اليود ، واحد أو أكثر هذه الاعراض قد لوحظ خلال نقص السيلينيوم: حيث يتميز بموت خلايا الغضروف و التخلف في النمو و غالبا ما يؤدي هشاشة العظام في سن مبكرة و تشمل الأعراض ألام في المفاصل ، تصلب وعدم المرونة ، نقص حركة وعدم انتظام عضلات القلب (Ducros et Favier, 2004).

10- حالات التسمم بالسيلينيوم :

التسمم بالسيلينيوم نادر الحدوث عند البشر حيث ان الزيادة في نسبة السيلينيوم هي أقل شيوعا من تلك التي ترتبط بنقص السيلينيوم. تم الإبلاغ عن حالات قليلة فقط. العلامات السريرية الرئيسية التي لوحظت أثناء التسمم لدى العمال المعرضين للأبخرة الغنية بالسيلينيوم هي تهيج الشعب الهوائية و الجلد

و كذلك اضطرابات الجهاز الهضمي (معدية و معوية) و رائحة معينة للجلد والتنفس (رائحة الثوم) (Ducros et Favier, 2004).

ما يصل الى 1000 ميكروغرام/ اليوم من تناول السيلينيوم لن تؤدي الى ظهور اعراض او علامات سريرية للتسمم (Thérond et al., 1997). تقدر الجرعة المميتة النصفية عن طريق الفم DL50 لدى البشر ما بين 0.5 و 1 غ من السيلينيوم المعدني (Nève, 1995). و قد تم تحديد القيمة القصوى البالغة 5 ميكروغرام/ كغ/ اليوم و تعريفها على انها الجرعة التي لا تسبب اثار ضارة طوال الحياة (Levander et Whanger, 1996). و مع ذلك تم اقتراح جرعة حد امان dose limite de sécurité قدرت بـ 150 ميكروغرام/ اليوم في فرنسا باستخدام عامل الامان 10 facteur de sécurité (Martin, 1996)، هذا الحد يعتبر منخفض عندما نعلم ان الكمية المستهلكة يوميا لبعض الاوروبيين (فنلندا) هو 100-200 ميكروغرام/ اليوم. القيمة الدقيقة للجرعة الضارة لسيلينيوم بالنسبة للإنسان لا تزال غير مؤكدة و لكن مع ذلك فان منظمة الصحة العالمية (OMS) توصي على كمية الحد الاقصى 400 ميكروغرام / اليوم للبالغين (World Health Organisation et al., 1996). سمية السيلينيوم عند الانسان تعتمد على الشكل الكيميائي له حيث لا يوجد اجماع على درجة سمية الأشكال المختلفة له و مع ذلك وفقا لمنظمة الصحة العالمية الأشكال الغير عضوية هي الأكثر سمية بالنسبة للأشكال العضوية حيث sélénate تكون أكثر ضررا من sélénite (Dodig et Cepelak, 2004). التركيزات العالية للسيلينيوم تصبح مؤيدة للأكسدة. حيث ان خصائصه المؤكسدة قد تكون سمية و ترجع الى استبدال الكبريت بالسيلينيوم في تركيب البروتينات (Thérond et al., 1997).

11- التشخيص البيولوجي:

من بين المعايير او المؤشرات المختلفة المستخدمة لتقييم نقص السيلينيوم، يعتبر السيلينيوم البلازمي sélénium plasmique و glutathion peroxydase لكريات الدم الحمراء érythrocytaire أكثر المعايير الموصى بها في البيولوجيا السريرية حاليا (Richard et al., 1997). لا يزال استخدام sélénoprotéines (thiorédoxines réductases، désiodases، sélénoprotéine P) كمؤشرات حيوية سرية للغاية لأن طرق الفحص المناسبة غير متطورة (Ducros et Favier, 2004).

الجزء العملي

I- المواد والطرق :

1- المواد :

1-1- المادة البيولوجية :

استعمل في هذه التجربة 42 فأرا كلها ذكور من سلالة Wister أعمارهم حوالي شهرين، أما أوزانهم فهي تتراوح ما بين (250 غ - 300 غ) جلبت من معهد باستور بالجزائر .
وتمت التجربة والتربية في بيت لتربية الحيوانات (animalerie) بقسم البيولوجيا (جامعة باجي مختار- عنابة) وتركت الفئران لمدة 15 يوم قبل إجراء التجربة لغرض التأقلم على المكان والغذاء.
وضعت هذه الفئران في أقفاص بلاستيكية بمعدل (7 فئران في كل قفص). كما تم تعليمها بواسطة علامات خاصة. وذلك لتفادي الخلط أثناء الوزن، وكذلك أثناء أخذ العينات. ولقد وضع الماء في رضاعات خاصة، والأكل و هو عبارة عن غذاء كامل و متوازن (الغذاء أحضر جاهزا من مركب ONAB بالحروش، سكيكدة، الجزائر و الجدول (6) يوضح مكونات الغذاء) وتركت الفئران حرة في ما يخص استهلاك الاكل و الماء. أما درجة الحرارة فكانت في حدود 22 ± 2 °م مع رطوبة عادية تتراوح ما بين 40 - 70 % و 12 سا ضوء/ظلام، أما الأقفاس فقد كانت تنظف باستمرار يوميا في الصباح قبل تقديم الطعام.

1-2- المواد الكيميائية :

- مادة alloxane : لإحداث مرض السكر

تم حقن الفئران في تجويف البطن داخل الصفاق (injection intrapéritonéale) بمادة الألوكسان بتركيز 150 مغ/كغ (Garg et al., 2005) وذلك بواسطة إبرة معقمة.
وتركت لمدة حتى تم التأكد من إصابتها بمرض السكري. وكان ذلك بقياس تركيز الجلوكوز في الدم بواسطة جهاز glucomètre وسحب الدم من ذيل الفأر .

- مادة كلوريد الكوبالت $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ chlorure de cobalt :

بعد التأكد من الإصابة بمرض السكر تمت المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت المحضر في ماء الشرب (voie orale) وكانت الجرعة المقدمة 2 ميلي مول (Saker et al., 1998؛ Ybarra et al., 1997).

- مادة سيلينيت الصوديوم $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ sélénite de sodium :

بعد التأكد من الإصابة بمرض السكر تمت المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم المحضر في الماء المقطر وكانت الجرعة المقدمة 5 ميكرو مول/كغ من وزن الجسم/ يوم (Ayaz et al., 2004؛ Can et al., 2005) عن طريق الحقن في تجويف البطن داخل الصفاق (injection intrapéritonéale) بواسطة إبرة معقمة.

جدول (6): مكونات الغذاء لكل كيلوغرام غذاء (ONAB).

النسبة (%)	الكمية (غ/ كلغ)	المادة الغذائية
62	620	ذرى
26	260	صوجا
1.6	16	فوسفات
1.0	10	سيليلوز
1.0	10	معادن
1.0	10	فيتامينات

و الجدول (7) يوضح كيفية تقسيم الفئران إلى أفواج .

وكانت مدة هذه التجربة من بداية المعالجة بكلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم 28 يوما. كما تم وزن الفئران وقياس كمية الماء المستهلكة يوميا.

1-3- طريقة جمع العينات:

بعد نهاية التجربة، وفي اليوم 28 تم ذبح الفئران صباحا وهي صائمة حيث نزع الغذاء لمدة ليلة كاملة قبل الذبح لتفادي تأثير مكونات الغذاء على المعايير البيوكيميائية وخاصة الغلوكوز. حيث تم تقسيم الدم لكل فأر إلى أنبوبين :
- الأول: يحتوي على مادة مانعة للتجلط héparine لتقدير المعايير الدموية (عدد خلايا الدم البيضاء WBC عدد خلايا الدم الحمراء RBC، تركيز الهيموغلوبين HGB و نسبة الهيماتوكريت HCT) .

- الثاني: لا يحتوي على مادة مانعة للتجلط أين تم وضعها في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/ دقيقة لمدة 10 دقائق، ثم وضع المصل في أنابيب صغيرة و حفظ في درجة حرارة 20 °م، وهذا لأجل تقدير المعايير البيوكيميائية(غلوكوز، كولسترول، الغليسيريدات الثلاثية، اليوريا، الكرياتنين، حمض اليوريك، الألبومين، الدهون الكلية، البيليروبين، GOT، GPT، ALP، LDH، و α -أميلاز، الكالسيوم، الحديد و المغنيزيوم).

1-4- تحضير الأنسجة المختلفة:

جميع الأنسجة التي أخذت من الحيوانات (الكبد، الكلى، الخصى، القلب، البنكرياس، الرئة، المخ و الطحال) كما تم تنظيفها من النسيج الشحمي، ثم توضع في محلول كلوريد الصديوم (0.9%) ثم توزنت و تم وضعها في ورق الألمنيوم وحفظت في درجة حرارة 20°م لحين تقدير تركيز الجلوتاتيون. أما بعض الكلى وجزء من الكبد فقد تم حفظهم في الفورمول formol من اجل الدراسة النسيجية.

2- الطرق التحليلية:

2-1- التحاليل البيوكيميائية: كل المعايير البيوكيميائية تم تقديرها حسب البطاقة التقنية Spinreact.

2-1-1- تقدير سكر الغلوكوز Glucose :

المبدأ:

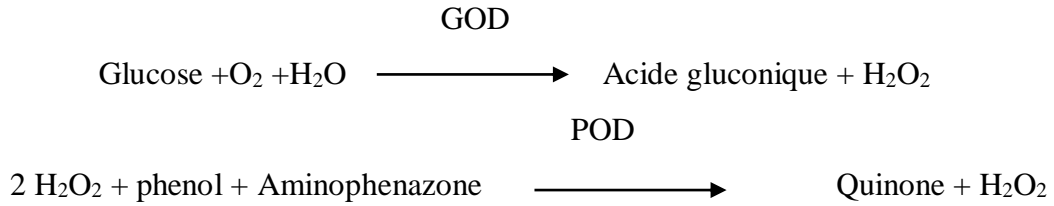
يؤكسد الغلوكوز في وجود إنزيم glucose oxydase (GOD) وينتج acide gluconique . يتم الكشف

عن H₂O₂ peroxyde d'hydrogène عن طريق مستقبل oxygène chromogénique،

جدول (7): مجموعات فئران الدراسة.

المجموعة	عدد الفئران	المعالجة
G1	7	فئران غير مصابة بمرض السكري وغير معالجة.
G2	7	فئران غير مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب كلوريد الكوبالت.
G3	7	فئران غير مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب سيلينيتت الصوديوم.
G4	7	فئران مصابة بمرض السكري و غير معالجة.
G5	7	فئران مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب كلوريد الكوبالت.
G6	7	فئران مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب سيلينيتت الصوديوم.

phenol- aminophenazone وفي وجود إنزيم peroxydase (POD) ويكون ذلك حسب المعادلات التالية :

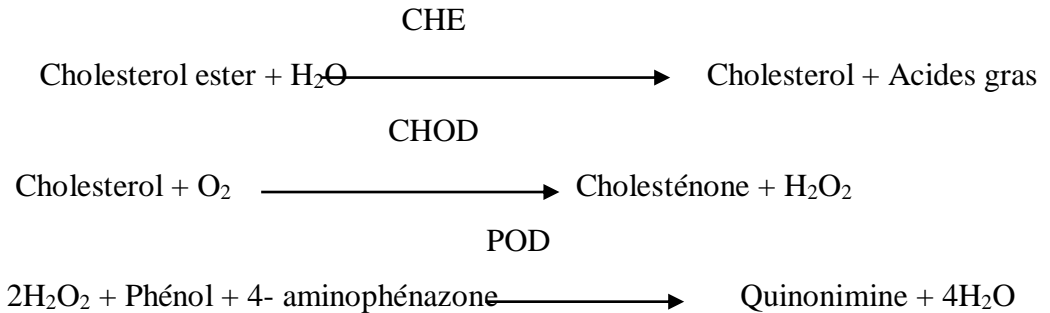


كثافة اللون المتكون تتناسب مع تركيز الغلوكوز في العينة (Trinder, 1969؛ Kaplan *et al.*, 1984).

2-1-2- تقدير الكولسترول Cholestérol :

المبدأ:

ينتج عن الكولسترول الموجود في العينة مركب ملون، وفقا للمعادلات التالية:



تتناسب شدة اللون المنكون مع تركيز الكولسترول في العينة (Meiattini, 1978؛ Naito, 1984).

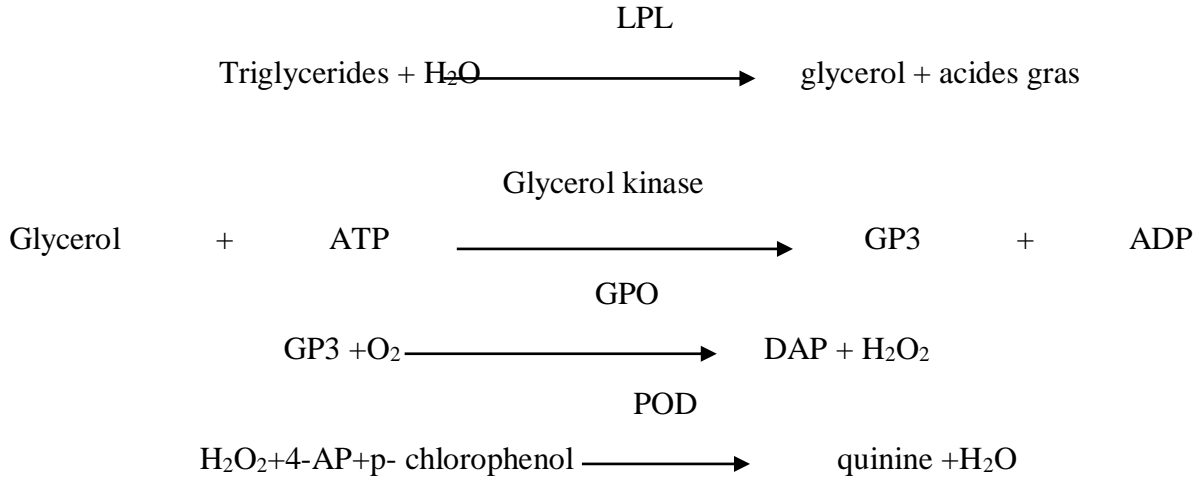
2-1-3- تقدير الغليسريدات الثلاثية Triglycérides :

المبدأ:

تتحلل الغليسريدات الثلاثية إنزيميا إلى أحماض دهنية حرة و glycerol بواسطة lipoproteine lipase (LPL). يتحول glycerol المتحرر تحت تأثير كل من glycerol kinase و ATP إلى glycerol 3-phosphate (G3P) و adenosine- 5- diphosphate (ADP). ثم بعد ذلك يتحول G3P إلى dihydroxyacetone phosphate (DAP) و hydrogen peroxide (H₂O₂) تحت تأثير glycerol phosphate déshydrogenase (GPO) ثم بعد ذلك يتفاعل hydrogen peroxide مع

الجزء العملي: المواد و الطرق

حمراء. والمعادلات التالية توضح ذلك :
ليكون مادة ملونة
4- aminophénazone (4-AP) و P-chlorophenol في وجود peroxydase (POD)

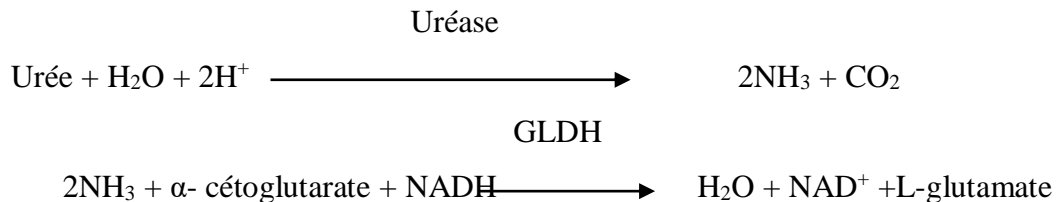


حيث أن شدة اللون المتكون تتناسب مع تركيز الغليسيريدات الثلاثية في العينة (*Buccolo et al.* 1973؛ 1982؛ *Fossati, 1984*؛ *Kaplan et al., 1984*).

2- 1- 4- تقدير اليوريا : Urée

المبدأ:

يحفز uréase انحلال اليوريا الموجود في العينة إلى الأمونيا ammoniac (NH₃) وثاني أكسيد الكربون anhydride carbonique (CO₂).
يتم دمج الأمونيا المتكونة في α- céto glutarate عن طريق عمل glutamate déshydrogénase (GLDH) مع أكسدة موازية لـ NADH إلى NAD⁺:



يتناسب الانخفاض في تركيز NAD⁺ في الطريقة مع تركيز اليوريا في العينة (*Kaplan, 1984*).

2-1-5- تقدير الكرياتينين Créatinine :

المبدأ:

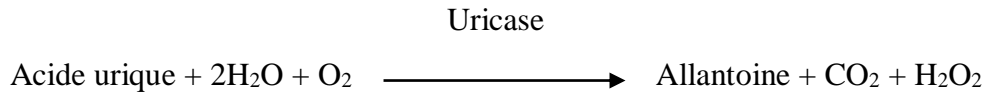
يعتمد اختبار الكرياتينين على تفاعل الكرياتينين مع بيكرات الصوديوم picrate de sodium، كما وصفه Jaffé.

يتفاعل الكرياتينين مع البكرات القلوية picrate alcalin مكوناً معقداً احمر اللون. الفاصل الزمني المختار للقراءات يلغي معظم التداخل المعروف للطريقة. تتناسب شدة اللون المتكون مع تركيز الكرياتينين الموجود في العينة (Murray, 1984).

2-1-6- تقدير حمض اليوريك Acide urique :

المبدأ:

يتأكسد حمض اليوريك بواسطة uricase الى allantoin و بيروكسيد الهيدروجين peroxyde d'hydrogène (2H₂O₂) والذي بوجود peroxidase (POD)، 4-aminophénazone (4-AP) و 2-4 diclorophénol sulphonate (DCPS) يشكل مركباً وردياً:



تتناسب شدة Quinonaimine الأحمر المتكون مع تركيز حمض اليوريك الموجود في العينة (Schultz, 1984؛ Fassati et al, 1980).

2-1-7- تقدير الألبومين Albumine :

المبدأ:

يتحد الألبومين مع vert de bromocrésol، عند درجة حموضة حمضية طفيفة، مما يتسبب في تغير اللون من الأصفر المخضر إلى الأخضر المزرق، ويتناسب مع تركيز الألبومين الموجود في العينة (Gendler, 1984؛ Webster, 1974).

2-1-8- تقدير البيليروبين الكلي و المباشر Bilirubine totale et directe :

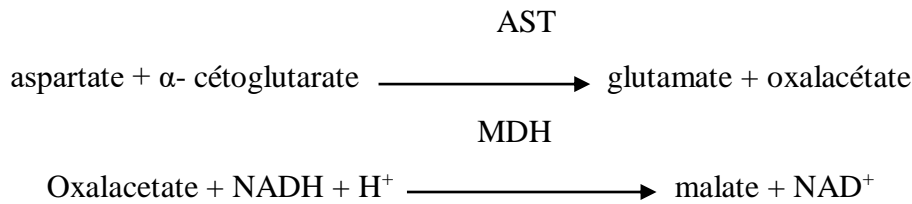
المبدأ:

يتم تحويل البيليروبين إلى azobilirubine باستخدام حمض sulfonilique diazote ويتم قياسه ضوئياً. من بين الجزئين الموجودين في مصل الدم ، البيليروبين-غلوكورونيد bilirubine- glucuronide والبيليروبين الحر bilirubine libre المرتبط بالألبومين ، يتفاعل الجزء الأول فقط في وسط مائي (البيليروبين المباشر bilirubine directe). يتفاعل الثاني فقط عن طريق الذوبان مع ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) diméthylsulfoxyde (البيليروبين غير المباشر bilirubine indirecte). في تحديد البيليروبين غير المباشر ، يتم تحديد المباشر أيضاً ، والنتيجة المقابلة لمجموع البيليروبين (البيليروبين الكلي bilirubine totale) . تتناسب شدة اللون المتكون مع تركيز البيليروبين الموجود في العينة (Malloy, 1937؛ kaplan et al., 1984).

2-1-9- تقدير نشاط انزيم TGO transaminase glutamate oxaloacétique (AST):

المبدأ :

يحفز Aspartate amino transférase (AST)، الذي يُطلق عليه في الأصل transaminase aspartate glutamate oxaloacétique (GOT) ، النقل القابل للانعكاس للمجموعة الامينية من الأسبارتات aspartate إلى α -cétoglutarate مكوناً glutamate و oxalacétate. يتم اختزال oxalacétate المنتجة إلى malate في وجود نازعات الهيدروجين déshydrogénées (MDH) و NADH:

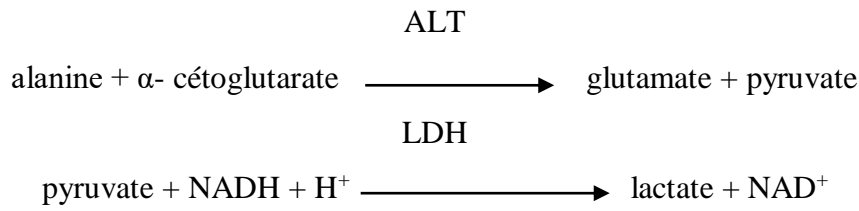


يتناسب معدل انخفاض تركيز NADH في المركز ، المحدد رقمياً ، مع التركيز التحفيزي لـ AST في العينة (Murray, 1984).

2-1-10- تقدير نشاط إنزيم TGP transaminase glutamique pyruvique (ALT):

المبدأ:

يحفز Alanine amino transférase (ALT)، الذي يُطلق عليه في الأصل transaminase glutamique pyruvique (GPT)، النقل القابل للانعكاس للمجموعة الامينية للالانين إلى α -cétoglutarate مكونًا glutamate و pyruvate. يتم اختزال pyruvate المنتجة إلى lactate في وجود نازعات الهيدروجين lactate déshydrogénées (LDH) و NADH:

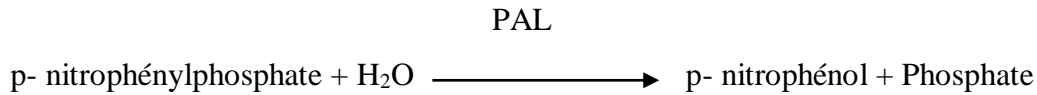


يتناسب معدل انخفاض تركيز NADH في المركز ، المحدد رقميًا ، مع التركيز التحفيزي لـ ALT في العينة (Murray, 1984).

2-1-11- تقدير نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوي Phosphatase alkaline (PAL):

المبدأ:

يحفز الفوسفاتاز القلوي phosphatase alkaline (PAL) التحلل المائي لـ p-nitrophenylphosphate-P (pNPP) في $\text{pH} = 10.4$ ، مما يؤدي إلى إطلاق p-nitrophénol والفوسفات phosphate، وفقًا للتفاعل التالي:



معدل تكوين p-nitrophénol ، الذي يحدده المطياف الضوئي ، يتناسب مع التركيز التحفيزي للفوسفاتاز القلوي في العينة (Wenger et al., 1984؛ Rosalky, 1993).

2-1-12- تقدير نشاط إنزيم Lactate déshydrogénase (LDH):

المبدأ:

يحفز LDH lactate déshydrogénase (LDH) اختزال pyruvate بواسطة NADH، وفقاً للتفاعل التالي:

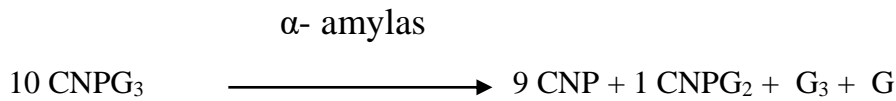


يتناسب معدل النقص في محتوى NADH في الوسط الذي يحدده المطياف الضوئي مع التركيز التحفيزي لـ LDH في العينة (Pesce, 1984).

2-1-13- تقدير نشاط إنزيم α - أميلاز (α -amylase):

المبدأ:

يعمل α - amylase على التحلل المائي لـ alpha maltotriose 2-chlore-4- nitrophényle او (CNP) 2- chlorine-4-nitrophenol و يشكل كل من maltrioside 2 chlorine4-nitrophenyl (CNP) و (CNP) 2- chlorine-4-nitrophenol (CNP) و (G) maltotriose (G) و (G) glucose ، يكون حسب التفاعل التالي:

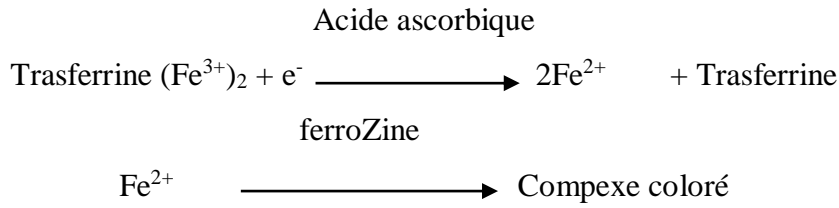


يتناسب معدل تكوين 2- chlore 4-nitrophenol ، المحدد بالمطياف الضوئي مع التركيز التحفيزي لـ α - amylase في العينة (Ying et al., 1998).

2-1-14- تقدير الحديد Fer:

المبدأ:

ينفصل الحديد عن مركب fer- transferrine في الدم في وسط حمضي ضعيف. يتم اختزال الحديد الحر إلى أيون حديد ion ferreux عند ملامسته لحمض ascorbique. تشكل الأيونات الحديدية في وجود ferroZine مركباً ملوناً:

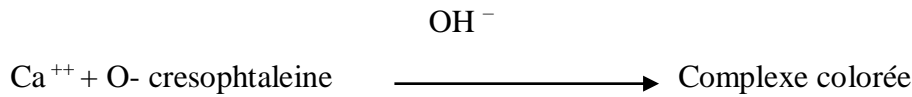


كثافة اللون المتكون تتناسب مع تركيز الحديد في العينة (Perrotta, 1984؛ Itano, 1978).

2-1-15- تقدير الكالسيوم Calcium:

المبدأ:

إن تقدير الكالسيوم في عينة يعتمد على تشكيل المعقد الملون بين الكالسيوم و O- cresophtaleine في وسط قاعدي.



شدة اللون المتكون تكون متناسبة مع تركيز الكالسيوم في العينة (Connerty *et al.*, 1969؛ Farrell,

1984).

2-1-16- تقدير المغنيزيوم magnésium:

المبدأ:

يشكل المغنيسيوم مركبًا ملونًا عن طريق التفاعل مع Magon sulfoné في محلول قلوي. كثافة اللون المتكون تتناسب مع تركيز المغنيسيوم في العينة (Farrell, 1984).

2-1-17- تقدير الدهون (الليبيدات) الكلية Lipides totaux :

المبدأ:

تتفاعل الدهون غير المشبعة مع حامض الكبريتيك acide sulfurique لتكوين أيونات الكربون ions carbonium. في الخطوة الثانية ، تتفاعل أيونات الكربون ions carbonium مع phosphovainilline لإعطاء لون وردي.

تتناسب شدة اللون المتكون مع تركيز الدهون الكلي في العينة (Cottet *et al.*, 1965؛ Kaplan *et*

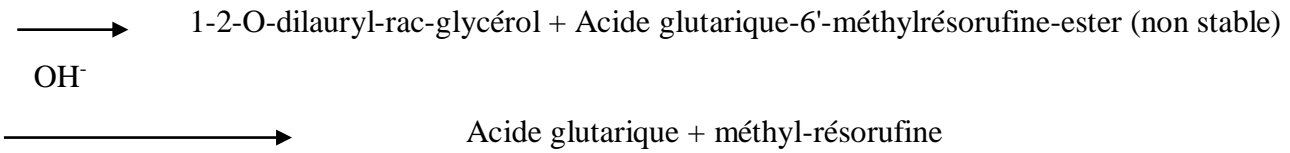
al, 1984).

2-1-18- تقدير نشاط انزيم الليباز Lipase:

المبدأ:

ليباز البنكرياس lipase pancréatique في وجود colipase، أيونات الكالسيوم ions calcium و désoxycholate ، يحلل مائيا المادة (6'-méthyl-1-2-O-dilauryl-rac-glycérol-3 acide glutarique- ester)-résorufine. تسلسل التفاعلات التي تهدف إلى تحديد الليباز بشكل مباشر هي كما يلي:
1-2-O-dilauryl-rac-glycérol-3 acide glutarique-(6'-méthyl-résorufine)-ester

Lipase



معدل تكوين méthyl-résorufine ، الذي تم تحديده بالمطياف الضوئي ، يتناسب مع التركيز المحفز في العينة (McNeely et al., 1984).

2-1-19- تقدير البروتينات و الغلوتاتيون في الانسجة المدروسة :

• تحضير محاليل المعايرة:

- محلول EDTA (0.02 مول):

يذاب 1.8612 غ من المسحوق في 250 ملل من الماء المقطر.

- محلول منظم Tris (0.4 مول) يحتوي على EDTA (0.02 مول):

يذاب 12.114 غ من Tris و 1.8612 غ من EDTA في 250 ملل من الماء المقطر، و يحدد درجة

pH عند 9.6.

- محلول acide salicylique (0.25 %):

يذاب 0.25 غ من المسحوق في 100 ملل من الماء المقطر.

- محلول DTNB (0.01 مول):

يذاب 0.79 مغ من المسحوق في 20 ملل من الميثانول المطلق.

- محلول BSA (مصل ألبومين العجل) تركيزه 1 مغ/ ملل:

يذاب 1 مغ من BSA في 1 ملل من الماء المقطر.

- كاشف براد فورد Bradford :

يذاب 100 مغ من أزرق الكوماسي bleu de coomassie في 50 ملل من الإيتانول (تركيز 95 %)، يرج الخليط لمدة ساعتين باستعمال جهاز الرج، يضاف بعد ذلك 100 ملل من حمض أورثوفوسفوريك (H₃PO₄) orthophosphorique (تركيز 85 %) ثم يكمل الحجم إلى 1 ل بالماء المقطر. يرشح بعد ذلك المحلول الناتج بواسطة ورق الترشيح، و يحفظ المحلول بعيدا عن الضوء فيوضع في قارورة سوداء، و مغطاة بورق الألمنيوم. و يبقى هذا الكاشف ثابتا تحت درجة حرارة 4 °م لمدة شهر.

• طريقة العمل:

تم استخدام 1 غ من كل نسيج (الكبد ، الكلى ، القلب ، الخصية) من المجموعات المختلفة التي تمت دراستها. بعد طحن وتجانس الأنسجة في محلول TBS (50 ميلي مول، NaCl 150 ميلي مول، pH = 7، تم الطرد المركزي للمعلق الخلوي (9000 دورة / دقيقة ، 4 م° ، 15 دقيقة). يتم وضع المواد الطافية التي تم الحصول عليها في أنابيب صغيرة eppendorfs ثم تخزينها في درجة حرارة - 20 م° لحين القيام بتقدير تركيز البروتينات و الغلوتاتيون في الانسجة.

• طريقة قياس تركيز البروتينات:

يتم قياس تركيز البروتينات باستعمال طريقة Bradford (Bradford, 1976) و التي تعتمد على ارتباط الجزيئات البروتينية مع الكاشف الملون bleu de coomassie (BBC) و تكوين المعقد بروتين - ملون أزرق اللون. حيث يتفاعل الملون مع المجاميع الأمينية NH₂ للبروتينات (ظهور اللون يرجع إلى تأين الوسط الحامضي، و شدته تعبر عن تركيز البروتينات في السائل) و يكون ذلك كمايلي:

- 0.1 ملل من المحلول المتجانس لكل نسيج.

- 5 ملل من الكاشف الملون bleu de coomassie.

يرج الخليط جيدا، و يترك لمدة 5 دقائق. ثم تقرأ الكثافة الضوئية في جهاز المطياف الضوئي على طول موجة 595 نانومتر مقابل الشاهد الذي يحتوي على الماء المقطر بدل المحلول المتجانس. و من ثم يقدر تركيز البروتين في العينة من خلال مقارنة النتائج بمنحنى المعايرة المحضر مسبقا باستعمال محلول BSA (مصل ألبومين العجل) بتركيز 1 مغ/ ملل.

• طريقة قياس تركيز الغلوتاتيون:

يتم قياس تركيز الغلوتاتيون في المحلول المتجانس لنسيج الكبد أو الكلية بواسطة طريقة (Weckbeker et Cory, 1988) باستعمال طريقة المطياف الضوئي. حيث يتم قياس الكثافة الضوئية الناتجة عن تكوين مادة acide 2- nitro- 5- mercapturique من خلال اختزال مادة acide dithio- bis 2- nitro

الجزء العملي: المواد و الطرق

benzoique (DTNB) و الذي يعرف بكاشف Ellman بواسطة مجاميع (-SH) الموجودة في الغلوتاتيون GSH. و من أجل إزالة البروتينات Déprotéinesation و الابقاء على مجاميع (-SH) الخاصة بـ GSH نقوم بالآتي:

- 0.8 ملل من المحلول المتجانس لكل نسيج.

- 0.2 ملل من المحلول acide salicylique (0.25%).

يمزج الخليط جيدا بواسطة جهاز الرج، و يترك لمدة 15 دقيقة في الثلاجة ثم يعامل بجهاز الطرد المركزي على 1000 دورة/ دقيقة لمدة 5 دقائق، و المحلول الطافي يستعمل في قياس الغلوتاتيون كمايلي:

- 0.5 ملل من المحلول الطافي.

- 1 ملل من المحلول المنظم Tris pH = 9.6.

- 0.025 ملل من DTNB (0.01 مول).

يترك الخليط لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة، ثم تقاس الكثافة الضوئية في جهاز المطياف الضوئي على طول موجة 412 نانومتر مقابل الشاهد الذي يحتوي على الماء المقطر بدل المحلول الطافي. يحسب تركيز الغلوتاتيون كمايلي:

$$[GSH] = \frac{DO \times 1 \times 1.525}{13.1 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg protéine}}$$

حيث:

[GSH]: تركيز الغلوتاتيون (nmol GSH/ mg prot).

DO: شدة الكثافة الضوئية للعينة.

1: حجم المزيج المستعمل لإزالة البروتينات (0.8 ملل من المحلول المتجانس لكل نسيج + 0.2 ملل من المحلول acide salicylique).

1.521: حجم الخليط الكلي.

13.1: ثابت الامتصاص لمجاميع (-SH) عند 412 نانومتر.

0.8: حجم المحلول المتجانس في خليط إزالة البروتينات.

0.5: حجم المحلول الطافي في الخليط النهائي.

mg protéine: تركيز البروتينات الموجودة في العينة بـ (مغ).

2-2- التحاليل الدموية (تقدير المعايير الدموية FNS):

تمت باستعمال جهاز يدعى Coulter يعتمد على العد الآلي للخلايا و هو قادر على إعطاء أكثر من 15 مؤشرا من مكونات الدم، حيث يوضح لنا عدد و نوع الخلايا (WBC، Lymphocytes، Monocytes، Basophile، RBC، HGB، HCT، MCV، MCH، MCHC، PLT).

يعتمد مبدأ عمل الجهاز على العد الآلي و الإلكتروني للخلايا حيث يؤخذ الدم مباشرة من الأنابيب الحاوية على المادة المانعة للتجلط (Héparine) حيث تنتقل كمية من الدم تقدر بـ 10 ميكرو لتر عبر فتحة (قطرها 80 ميكرو متر بالنسبة للخلايا البيضاء، و 60 ميكرو متر بالنسبة للخلايا الحمراء) ثم يمرر تيار كهربائي و عند مرور أحد الخلايا عبر الفتحة فإن مقاومة هذه الأخيرة ترتفع حيث تتناسب شدة هذه المقاومة مع حجم الخلايا، فتسجل داخل الجهاز على شكل ترددات كهربائية. و تظهر بعدها النتائج بنسبها المئوية و الكمية مع رسم تخطيطي لتركيزها في منحنى بياني.

2-3- الدراسة النسيجية:

اجريت المقاطع النسيجية في مستشفى ابن رشد عناية ، مصلحة التشريح المرضي. والتقنية المستخدمة هي طريقة (Houlot, 1984) وتكون حسب الخطوات التالية:

- التثبيت Fixation:

تم تثبيت العينات في محلول الفورمول formol. توضع العينات المأخوذة بعد ذلك في unicassette خاصة ذات جدران مثقوبة للسماح بمرور السوائل.

- التجفيف لنزع الماء Déshydratation:

تجفيف العينات يتم باستخدام جهاز آلي يسمح للعينات بالمرور تلقائيًا وتدرجيًا عبر حمامات الإيثانول بتركيز متزايد (70% ، 95% و 100%).

- التغليف و تحضير القوالب Inclusion et réalisation des blocs :

ثم يتم غمر الأجزاء في حمامات البارافين السائل لكي تغلف و تثبت بالبارافين paraffine. يتم الاحتفاظ بالأنسجة ونقعها في البارافين ، ثم تأتي خطوة تحويل الانسجة الى كتل صلبة التي تتمثل في تحويل الأنسجة المشبعة الى كتلة من البارافين لكي تصبح صلبة ، تسمح بقطع الانسجة بطريقة سهلة. تستخدم هذه العملية أجهزة "dits à inclusion" تغلق خزان البارافين المحفوظ في الحالة السائلة بواسطة نظام تسخين وصنوبر صغير ولوحة معدنية مبردة لتحقيق تصلب سريع لكتلة البارافين التي تحتوي على الأنسجة.

الجزء العملي: المواد و الطرق

يمكن انجاز مقاطع رقيقة من بضعة ميكرونات (5 ميكرومتر في المتوسط) بفضل جهاز خاص يسمى "ميكروتوم microtome". يتم وضع هذه العينات على شرائح، وتثبيتها باستخدام الماء الجيلاتيني الساخن.

- تلوين coloration:

للتلوين يمكن اتباع تقنية Hematoxylin-Eosin أو (Haematein-Eosin) ؛ الذي يتطلب وجود الكحول الحمضي (100 مل من كحول إيثيلي alcool éthylique 70 % + 50 مل من حمض الهيدروكلوريك HCl)، ماء الأمونيا eau ammoniacale (100 مل من الماء المقطر + 2 مل من الأمونيا ammoniacale) ومحلول éosine (100 مل من محلول مائي Eosine 3%، 125 مل من الكحول الإيثيلي alcool éthylique 95%، 375 مل من الماء المقطر وقطرتان من حمض الأسيتيك acide acétique) و ذلك باتباع الخطوات التالية:

- نزع البرافين déparaffiner و غسل الشرائح بماء الحنفية، ثم غسلها بالماء المقطر.
- غمس الشرائح في حمام Hématoxyline de Harris (15 دقيقة) الذي يلون المكونات القاعدية للخلية (النواة) باللون الأزرق الأرجواني.
- غمس الشرائح في الكحول الحمضي (مرة واحدة او مرتين) ؛ ثم وضع الشرائح في حمام ماء الحنفية.
- التلوين باللون الأزرق في حمام ماء النشادر eau ammoniacale.
- وفي الاخير تغمس الشرائح في حمام éosine (15 ثانية إلى دقيقتين) الذي يلون المكونات الحمضية للخلية (السيتوبلازم) باللون الوردي.
- يتم الفصل بين كل هذه الحمامات عن طريق الغسل بماء الحنفية.
- بعد انتهاء عملية التلوين تثبت الساترة على الشريحة تم بعد ذلك تجفيف المستحضرات ، وملاحظتها تحت المجهر الضوئي و تاخذ صور للعينات باستعمال آلة تصوير.

3- الدراسة الإحصائية:

تظهر القيم التي تحصلنا عليها من هذه الدراسة في شكل معدلات مع الانحراف المعياري ($M \pm SD$) و هذا لسنة مجموعات مختلفة و هي: فئران غير مصابة بمرض السكري G1، فئران غير مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب كلوريد الكوبالت G2، فئران غير مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب سيلينيت الصوديوم G3، فئران مصابة بمرض السكري G4، فئران مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب كلوريد الكوبالت G5 و فئران مصابة بمرض السكري و معالجة بمركب سيلينيت الصوديوم G6.

و للمقارنة فيما بينها أو لمعرفة مدى تأثير مرض السكر و مركب كلوريد الكوبالت او مركب سيلينيت الصوديوم استخدمنا اختبار ANOVA و اختبار Student t- test و الذي يشترط فيه أن يكون عدد العينات أقل من ثلاثين (Bailey, 1959). مع العلم أنه لدراسة النتائج قد تم استعمال الحد الأدنى للمدلول باحتمال 95 % أي ($p \leq 0.05$).

حيث اجرينا 4 مقارنات خلال هذه الدراسة :

- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1 (*: فرق معنوي ($p \leq 0.05$), **: فرق معنوي عالي ($p \leq 0.01$), ***: فرق معنوي عالي جدا ($p \leq 0.001$)).
- المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2 (&: فرق معنوي ($p \leq 0.05$), &&: فرق معنوي عالي ($p \leq 0.01$), &&&: فرق معنوي عالي جدا ($p \leq 0.001$)).
- المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4 (# : فرق معنوي ($p \leq 0.05$), ##: فرق معنوي عالي ($p \leq 0.01$), ###: فرق معنوي عالي جدا ($p \leq 0.001$)).
- المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5 (+ : فرق معنوي ($p \leq 0.05$), ++: فرق معنوي عالي ($p \leq 0.01$), +++: فرق معنوي عالي جدا ($p \leq 0.001$)).

II- النتائج و المناقشة:

يشكل مركب الكوبالت و السيلينيوم أهمية كبيرة في الجسم لما لهما من دور في العمليات الحيوية، و هذا حسب ما ذكرناه سابقا حيث يعملان على تنشيط العديد من الإنزيمات التي لها علاقة بالميتابوليزم. كما أثبتت دراسات سابقة أن لهما علاقة بتحسين الميتابوليزم عند الفئران المصابة بمرض السكري التجريبي. لذلك أجرينا هذا البحث لدراسة تأثير مركب كلوريد الكوبالت (chlorure de cobalt) $CoCl_2$ و سيلينيت الصوديوم (sélénite de sodium) (Na_2O_3Se) على تغيرات معدل النمو، كمية الماء المستهلكة، وزن بعض الأعضاء (الكبد، الكلية، الخصية، القلب، الطحال، البنكرياس، الرئة و المخ)، استقلاب بعض المعايير البيوكيميائية و التي تشمل: المواد الكربوهيدراتية، المواد الدهنية و المواد البروتينية، نشاط بعض الإنزيمات و التي لها دور في إعادة تخليق الجلوكوز من مصادر مختلفة، تركيز الغلوتاتيون في بعض الاعضاء الحساسة (الكبد، الكلية، الخصية، القلب، الطحال، البنكرياس و المخ)، تركيز بعض المعادن كالحديد، الكالسيوم و المغنيزيوم، تغيرات بعض المعايير الدموية و كذلك تأثيرهما على البنية النسيجية لكل من الكبد و الكلية و هذا عند الفئران الغير مصابة، و المصابة بمرض السكري التجريبي المحدث بواسطة مادة الألوكسان.

معدل النمو و كمية الماء المستهلكة:

نتائج تغيرات معدل النمو و كمية الماء المستهلكة موضحة في الجدول (7).

لاحظنا من خلال نتائج الجدول (7) أن هناك انخفاض معنوي في معدل النمو ($p \leq 0.001$) عند الفئران المصابة بالداء السكري مقارنة مع الفئران الغير مصابة وهذه النتيجة تتوافق مع عدة نتائج عدة ابحاث نذكر منها ما تحصل عليه كل من (Ybarra et al., 1997؛ Melhem et al., 2002؛ Tedong et al., 2006). في حين تحصل كل من (Sheng et al., 2005؛ Al-quraishy et al., 2015) على انخفاض كبير غير معنوي.

كما لاحظنا ارتفاع معنوي في كمية الماء المستهلكة ($p \leq 0.001$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تتفق بصورة فعلية مع نتائج كل من (Priya et al., 1997؛ Ybarra et al., 1997؛ Mert et al., 2005).

المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت أدت إلى ارتفاع معنوي في معدل النمو ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتوافق مع ما تحصل عليه

جدول (7): الوزن الابتدائي (غ) ، معدل النمو (غ) و كمية الماء المستهلكة (ملل/ 24 سا/ فار) عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

G6	G5	G4	G3	G2	G1	
37.0±256.8	52.5±255.8	34.9±255.4	52.8±296.8	26.6±295.0	49.2±290.3	الوزن الابتدائي
1.3±11.5 (###***)	1.0±11.0 (###***)	1.0±5.0 (***)	1.5±26.6 (&&***)	1.7±18.1 (***)	1.7±41.0	معدل النمو
2.5±93.0 (++###***)	4.2±78.5 (###***)	4.0±134.0 (***)	2.6±40.5 (&&&)	1.0±24.5 (**)	2.9±38.7	كمية الماء المستهلكة

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + $CoCl_2$ ، G3: فئران غير مصابة + Na_2O_3Se ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + المقارنت:

- *: المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
- &: المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
- #: المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
- +: المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

(Vasudevan et McNeill, 2007). في حين اثبت (Saker et al., 1998) ان العلاج بالكوبالت لم يؤثر على وزن الفئران عند الفئران المصابة والمعالجة مقارنة بالفئران المصابة.

كما لاحظنا انخفاض معنوي في معدل النمو ($p \leq 0.001$) عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و هذا ما يتماشى مع نتيجة (Domingo et al., 1984؛ Ybarra et al., 1997؛ Nomura et al., 2005).

بالإضافة إلى ذلك لاحظنا أن المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت قد أثرت على كمية الماء المستهلكة حيث ان المعالجة عند الفئران المصابة أدت إلى انخفاض معنوي في كمية الماء المستهلكة ($p \leq 0.001$) و هذا عند مقارنتها مع الفئران المصابة و هي نتيجة تتناسب مع نتيجة (Ybarra et al., 1997؛ Nomura et al., 2005؛ Yildirim et Buyukbingol, 2002). المعالجة ادت ايضا الى انخفاض كمية الماء المستهلكة و لكن هذا الانخفاض يبقى دائما مرتفعا مقارنة مع الفئران العادية.

نفس النتيجة تحصلنا عليها عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة ($p \leq 0.01$) و هذه النتيجة تتوافق مع نتيجة (Domingo et al., 1984؛ Ybarra et al., 1997؛ Yildirim et Buyukbingol, 2002) و يعزى ذلك ربما إلى عدم تقبل الفئران للمزيغ (ماء + كلوريد الكوبالت).

أما المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم أدت إلى ارتفاع معنوي في معدل النمو ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتوافق مع ما تحصل عليه (Sheng et al., 2005؛ Fatmi, 2014؛ Al- quraishy, 2015)، بينما تحصل كل من (Ayaz et al., 2004؛ Sheng et al., 2004) على انخفاض في الوزن.

كما لاحظنا انخفاض معنوي في معدل النمو ($p \leq 0.01$) عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و هذا ما يتماشى مع نتيجة (Sheng et al., 2005؛ Zeng et al., 2009؛ klibet, 2016)، بينما تحصل (Al- quraishy, 2015) على ارتفاع طفيف غير معنوي. فيما تحصل كل من (Ayaz et al., 2004؛ Can et al., 2005؛ Tebani, 2014) على عكس ذلك.

بالإضافة إلى ذلك لاحظنا أن المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم اثرت على كمية الماء المستهلكة عند الفئران المصابة و المعالجة حيث المعالجة أدت إلى انخفاض معنوي في كمية الماء المستهلكة ($P \leq 0.001$) و هذا عند مقارنتها مع الفئران المصابة و هذا ما تحصل عليه (Becker et al., 1996).

في حين المعالجة لم تؤثر على كمية الماء المستهلكة حيث ادت الى ارتفاع طفيف غير معنوي في كمية الماء المستهلكة عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا فلا يوجد فرق معنوي بين الفوجين بالنسبة لتغيرات معدل النمو و ارتفاع معنوي بالنسبة لكمية الماء المستهلكة ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع المعالجة بكلوريد الكوبالت.

في حين لاحظنا ارتفاع معنوي بالنسبة لتغيرات معدل النمو ($p \leq 0.01$) و كمية الماء المستهلكة ($p \leq 0.001$) عند الفئران الغير مصابة و المعالجة بمركب سيلينات الصوديوم مقارنة مع المعالجة بكلوريد الكوبالت.

يستخدم الانخفاض في الوزن كمؤشر عام للاحتفاظ بصحة الفئران و هذا ربما يرجع الى نقص كمية الغذاء (Smialowicz et al., 1987؛ Pardeep et al., 2004) و هذا دلالة على نقص الشهية، الاضطرابات الهرمونية و عدم توازنها، سوء امتصاص العناصر الغذائية المختلفة و / او الهدم المفرط للبروتينات و الدهون و انخفاض مستوياتها (Erdogan et al., 2005). بالإضافة الى ذلك في مرض السكري يمكن ان يعزى فقدان وزن الجسم الى استخدام الاحماض الدهنية النسيجية و الاحماض الدهنية للعضلات للحصول على الطاقة و تكوين السكر (Erbayraktar et al., 2007)، كما قد يكون هذا التأثير بسبب نقص الانسولين مما يؤدي الى هدم البروتينات الهيكلية المعروفة بمساهمتها في وزن الجسم (Rajkumer et al., 1991؛ Govindarajulu, 2004؛ Vats et al., 2010؛ Kasetti et al., 2010).

و ترجع الزيادة في كمية الماء المستهلكة عند الفئران المصابة ربما إلى جفاف الجسم الناتج عن كثرة عملية التبول (Rebinger et al., 1998؛ Youcef et al., 2004؛ Siu et al., 2006) مما يؤدي إلى كثرة الشرب و هي تعتبر من العلامات المميزة لتشخيص مرض السكري (Gunes et al., 1999).

افادت العديد من التجارب السابقة التأثير المحسن للكوبالت على وزن الجسم و كمية الماء المستهلكة. حيث اثبت (Saker et al., 1998) انخفاض حجم الماء الذي يتم استهلاكه بشكل معنوي عند الفئران المصابة بعد يوم او يومين من العلاج بالكوبالت لكنه ظل 3.5 اضعاف مثيله عند الفئران العادية المعالجة بالكوبالت. كما افاد العديد من الباحثين ان الانخفاض في تناول الماء عند الفئران العادية و المصابة التي عولجت بالكوبالت (2 ميلي مول) لم يكن مرتبط بفرط صوديوم الدم hypernatrémie (Ybarra et al., 1997). و لكن لوحظ ارتفاع الهيماتوكريت (Ybarra et al., 1997)؛ Endoh et al., (2000)، في نفس الدراسة ايضا لوحظ ان العلاج بالكوبالت يؤدي ايضا الى كثرة كريات الدم الحمراء polycythémie. كما ان كثرة كريات الدم الحمراء الناتجة عن علاج الكوبالت عند الفئران المصابة بالداء السكري تشير الى تنشيط العامل المحفز لنقص الاكسجين HIF-1 α facteur induit par l'hypoxie (hypoxia) HIF-1 α (inducible factor) عن طريق العلاج.

كما ان الانخفاض في كمية الماء المستهلكة يرجع الى نقص الغلوكوز في البلازما مما يؤدي الى نقص افراز السوائل في البول (Vasudevan et McNeill, 2007).

بالاضافة الى ذلك ادى علاج الفئران بالسيلينيوم الى استعادة زيادة وزن الجسم، السيلينيوم هو عنصر اساسي لنمو الحيوانات و عامل هيكلي مهم لانزيم 5' désiodases الذي يعمل على انتاج triiodothyronine (T3)، و هو هرمون رئيسي ينظم النمو عن طريق التحكم في بناء البروتين (Yanyan et al., 2011).

اقترحت دراسات اخرى ان استعمال مكملات السيلينيوم عند البشر المتطوعين قللت من استهلاك الطاقة و بالتالي ادت الى زيادة الوزن و ان هذا التحسن يرجع الى التأثير الوقائي للسيلينيوم (Jotty et al., 2009)؛ (Soudani et al., 2011).

McNeill في دراسته (McNeill et al., 1991) اثبت ان السيلينيوم له تأثير شبيه بالانسولين عند الفئران المصابة بالسكري المحدث بواسطة الستربتوزوتوسين عن طريق حقن سيلينيت الصوديوم داخل الصفاق 10-15 ميكرومول/كغ/ يوم لمدة 7 ايام، حيث ادى الى استعادة تركيز الغلوكوز في البلازما، كمية الطعام و كمية الماء المستهلكة الى مستوى قريب من المستوى الطبيعي للفئران. كما تحصلت دراسات

اخرى على ان استهلاك السيلينيوم عن طريق الفم عند الفئران المصابة على نتائج مماثلة (Ghosh *et al.*, 1994؛ Becker *et al.*, 1996).

في حين دراسة Sheng (Sheng *et al.*, 2004) اثبتت ان جرعة السيلينيوم فشلت في زيادة اوزان الجسم للفئران المصابة لانه لم يكن هناك فرق كبير في اوزان الجسم مقارنة مع المجموعة المصابة. و مع ذلك يبدو ان هذه الدراسة حصلت على نتيجة سلبية على الخصائص الشبيهة للانسولين حيث في الاول كانت النتيجة متشابهة للدراسات و هذا ربما يعود الى الفترة الطويلة مما ادى الى تسمم الجسم بالسيلينيوم.

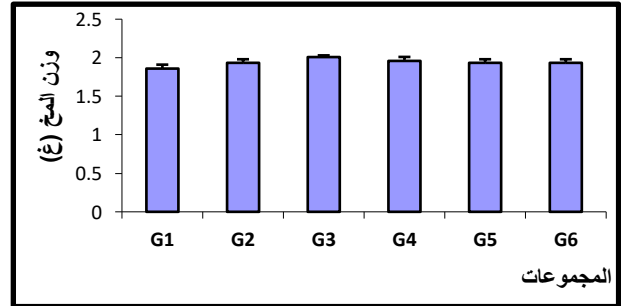
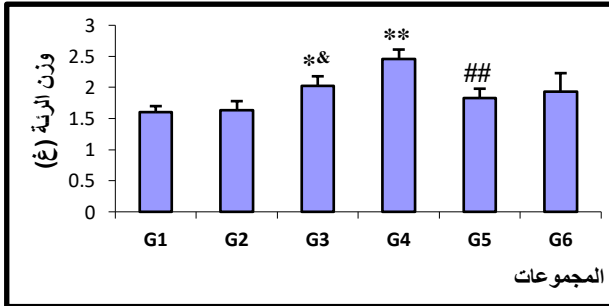
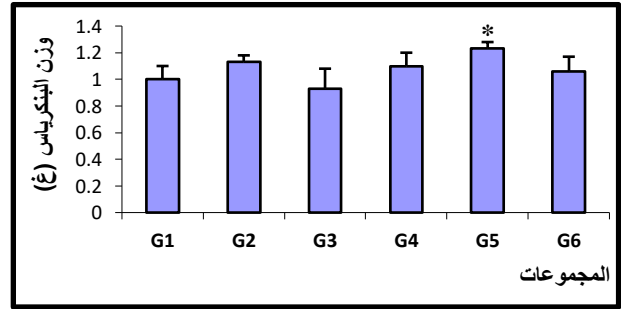
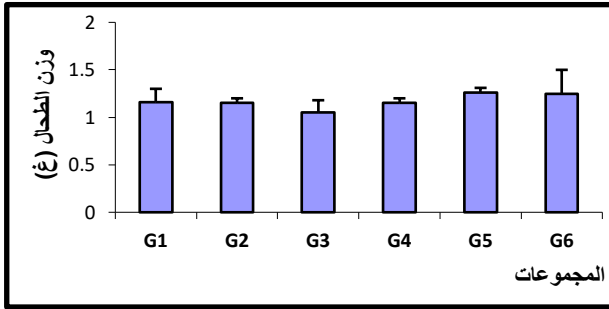
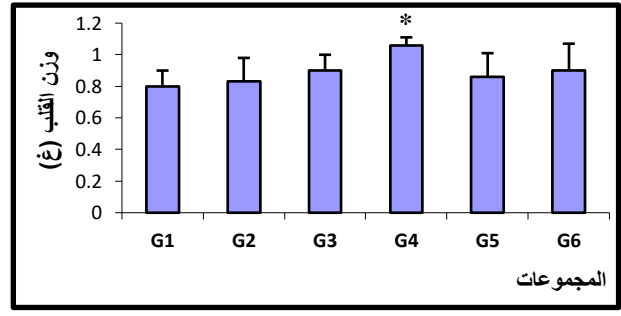
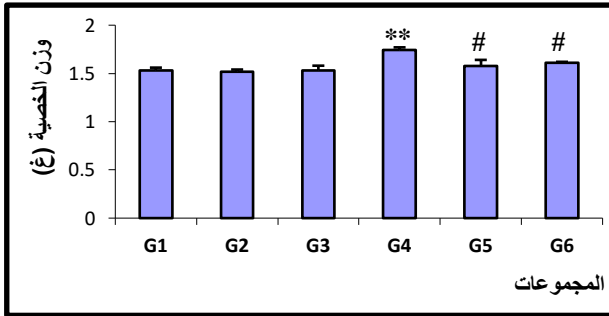
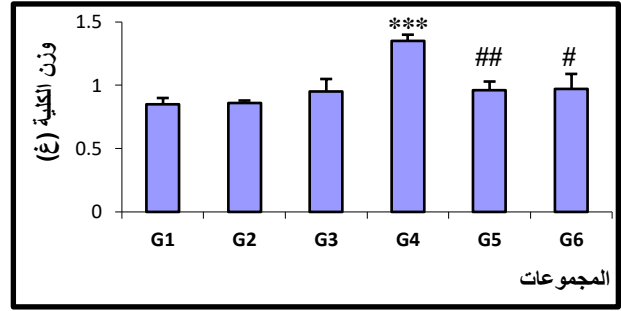
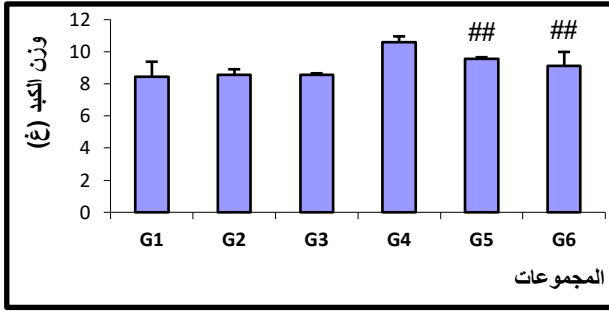
ان ارتفاع ممستويات الانسولين عند الفئران المصابة بمجرد علاجها بالسيلينيوم او الانسولين يؤدي الى تحسين التحكم في نسبة السكر في الدم و بالتالي منع فقدان الوزن (Al- quraishy *et al.*, 2015).

وزن الاعضاء:

الشكل (5) يوضح تغيرات وزن بعض الاعضاء المدروسة (الكبد، الكلية، الخصية، القلب، الطحال، البنكرياس، الرئة و المخ).

الدراسة الإحصائية لنتائج الشكل (5) توضح أن لمرض السكري تأثير على وزن بعض الاعضاء المدروسة، حيث عند مقارنة الفئران المصابة مع الفئران الغير مصابة نجد أن هناك ارتفاع معنوي في وزن الكلية ($p \leq 0.001$) حيث تحصل كل من (Schaefer *et al.*, 1994؛ Schankland *et al.*, 1994؛ Aishwarya *et al.*, 2012) على نفس النتيجة. كما لاحظنا ارتفاع معنوي في وزن الخصية ($p \leq 0.01$)، وزن القلب ($p \leq 0.05$) و كذلك وزن الرئة ($p \leq 0.01$)، حيث اثبتت دراسة (Boussekine, 2014) نفس النتيجة بالنسبة لوزن الخصية، في حين تحصلت على ارتفاع غير معنوي بالنسبة لوزن القلب. في حين لم تؤثر الإصابة بمرض السكري على وزن الكبد (ارتفاع كبير غير معنوي)، الطحال، البنكرياس و كذلك المخ في حين تحصلت دراسة (Hwang *et al.*, 2005؛ Boussekine, 2014) على ارتفاع معنوي فيما يخص وزن الكبد.

أما المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت فقد أدت إلى ظهور انخفاض معنوي في وزن الكبد ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة، حيث تحصلت دراسة (Maines *et*



شكل (5): وزن الكبد، الكلية، الخصية، الطحال، البنكرياس، الرئة و المخ عند فئران مجموعات الدراسة بعد

28 يوم من المعالجة.

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G6: فئران مصابة + CoCl_2 .

- المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
 - المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
 - المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
 - المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

(Kappas, 1974) على نفس النتيجة، كذلك لاحظنا انخفاض معنوي في وزن كل من الكلية ($p \leq 0.01$) و هذا ما يتوافق مع نتائج (Aaishwarya et al., 2012)، الخصية ($p \leq 0.05$) و الرئة ($p \leq 0.01$) في حين لم تؤثر المعالجة على وزن باقي الاعضاء.

في حين لم تؤثر المالجة بمركب كلوريد الكوبالت على وزن كل الاعضاء المدروسة عند الفئران الغير مصابة و المعالجة أثناء مقارنتها الفئران الغير مصابة و هو ما أثبت من طرف (Domingo et al., 1984) فيما يخص وزن الكبد.

أما المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم فقد أدت إلى ظهور انخفاض معنوي في وزن الكبد ($p \leq 0.01$)، الكلية ($p \leq 0.05$) و الخصية ($p \leq 0.05$) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و هي نتيجة تتوافق مع نتيجة (Boussekine, 2014) حيث تحصلت على انخفاض كبير لكنه غير معنوي. في حين لم تؤثر المعالجة بسيلينيت الصوديوم على وزن القلب و قد اثبت دراسة (Boussekine, 2014) نفس النتيجة، الطحال، البنكرياس، الرئة و كذلك المخ و هذا عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة بالفئران المصابة.

كما اثبتت النتائج ارتفاع معنوي في وزن الرئة ($p \leq 0.05$) عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و الغير معالجة. في حين لم نلاحظ اي تأثير لمركب سيلينيت الصوديوم على وزن باقي الاعضاء المدروسة عند الفئران الغير مصابة و المعالجة أثناء مقارنتها الفئران الغير مصابة، حيث تحصلت الدراسات التالية (Boussekine, 2014؛ Tebani, 2014؛ Klibet, 2016) على نفس النتائج فيما يخص وزن الكلية، الخصية، القلب، و المخ.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم كل واحد على حدا فلا يوجد فرق معنوي بين المجموعتين بالنسبة لكل الاعضاء المدروسة. نفس النتيجة بالنسبة للفئران الغير المصابة و المعالجة بالمركبين ماعدا وزن الرئة اين لاحظنا ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) عند الفئران المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة بالفئران المعالجة بكلوريد الكوبالت.

وفقا لدراسة (Yves Patrice et al., 2006) يرتبط تضخم الكبد hypertrophie hépatique او hépathomégalie المرتبط بزيادة معتدلة لناقلات الامين ارتباطا مباشر بالدهون الزائدة في حالات: السمنة diabète السكري و زيادة شحوم الدم hypertriglycéridémie.

كما أثبتت دراسة (Rebinger et al., 1998) أن الإصابة بمرض السكري تؤثر على وزن ووظيفة الكلية. و يرجع ذلك إلى تأثير مرض السكري على البنية النسيجية للكلية حيث أثبت في العديد من الدراسات أن الإصابة تؤدي إلى إتلاف الأنابيب الكلوية، و الكبيبات كما لوحظ تكاثر سريع للكبيبات بالإضافة إلى تأثيرها على الأوعية الدموية الكلوية (Prakasam et al., 2004؛ Bulut et al., 2001).

تم تسجيل تضخم القلب hypertrophie cardiaque عند الفئران المصابة و هذا ربما يفسر كالتالي يؤدي ارتفاع السكر في الدم الناجم عن الداء السكري أيضا الى انتاج انواع الاكسجين الحرة espèces réactives d'oxygène (ERO) و النيتروجين l'azote (ERN) مما يؤدي الى الاجهاد التاكسدي و تغيير التعبير الجيني و اشارات الترجمة و تنشيط الخلايا و مسارات موت الخلايا المبرمج apoptose (Vishwanath et al., 1986). بالإضافة الى ذلك تسكر بقايا الليزين للكولاجين يمنع تحليلها مما يعزز تليف عضلة القلب myocardique، احد اسباب اعتلال عضلة القلب cardiomyopathie الناتج عن السكري لدى البشر و الحيوانات (Haunstetter et Isumo, 1998). و فقا للدراسة التي اجراها Regan و مشاركيه (Regan et al., 1974) على الكلاب المصابة بالداء السكري كانت هناك زيادة في النسيج الضام الخلالي tissu conjonctif interstitiel مع غياب التلف على مستوى الخلايا العضلية myocytes، لوحظت بعد عام من الاصابة بمرض السكري. لوحظ ايضا زيادة في التليف الخلالي fibrose interstitielle في قلوب الفئران المصابة (Fischer et al., 1981؛ Fredersdorf et al., 2004). الى جانب تليف عضلة القلب فان تضخم البطين hypertrophie ventriculaire يعتبر من الاسباب الاساسية لاعتلال عضلة القلب الناتج عن السكري cardiomyopathie diabétique. تم العثور على تضخم البطين في الدراسات الوبائية التي اجراها (Hamby et al., 1974) عند مرضى السكري الذين يعانون من مضاعفات خطيرة و قصور في القلب insuffisance cardiaque.

عند مرضى السكري لوحظ ايضا انخفاض استخدام الغلوكوز في القلب (Feuvray et al., 1979)، كما يمكن لأكسدة الاحماض الدهنية المشاركة في اكثر من 90 % من انتاج الطاقة (Morgan et al., 1961)؛ (Randle, 1978). في الواقع يرتبط نشاط قلب مرضى السكري بالاحماض الدهنية بشكل حصري تقريبا لانتاج الطاقة. تشير التقديرات الى ان قلب المصاب بالسكري يمكن ان يتلقى 90 % من احتياجاته من الطاقة عن طريق اكسدة هذه الاحماض الدهنية و يرتبط هذا اساسا باختلال تحفيز تحليل الغلوكوز و اكسدة الغلوكوز (Wall et Lopaschuk, 1989). في الواقع لوحظ انخفاض كبير في مخزون الغلوكوز في عضلة القلب و الاستفادة منها في كل من خلايا عضلة القلب cardiomyocytes المعزولة من الفئران المصابة بالداء السكري (Chen et al., 1984) و من مرضى السكري (Ohtake et al., 1995). في الواقع

دراسة (Garvey *et al.*, 1993) اظهرت انخفاضا بنسبة 53 % في نشاط نقل الغلوكوز في حويصلات غمد الليف القلبية vésicules de sarcolemme cardiaque عند الفئران المعالجة بالستربتوزوتوسين مقارنة بالعادة و هذا يرجع الى الانخفاض في عدد ناقلات الغلوكوز (GLUT4, GLUT1) في غمد الليف العضلي لخلية القلب اثناء مرض السكري (Osborn *et al.*, Stanley *et al.*, 1994؛ Eckel et Reinaner, 1990؛ Depre *et al.*, 2000؛ 1997). التغيرات التي تحدث في ناقلات الغلوكوز تؤدي الى زيادة التمثيل الغذائي للاحماض الدهنية فترتفع (Randel *et al.*, 1964)، و هو مرتبط بمستويات عالية من الاحماض الدهنية الحرة، يساهم ايضا في تقليل استخدام الغلوكوز من طرف عضلة القلب عند المصابين بالسكري (Boussekine, 2014) le myocarde diabétique.

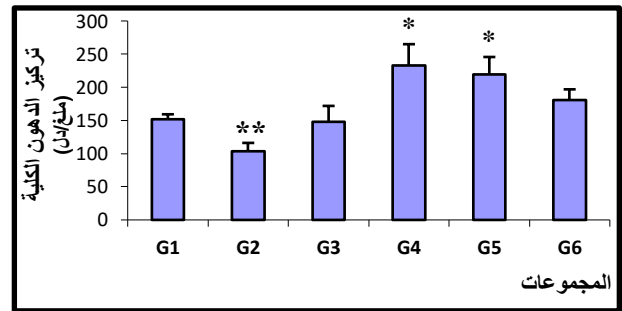
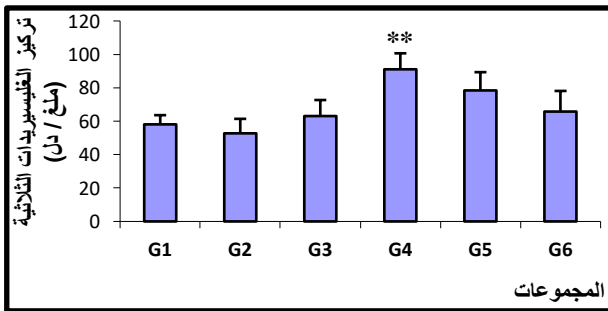
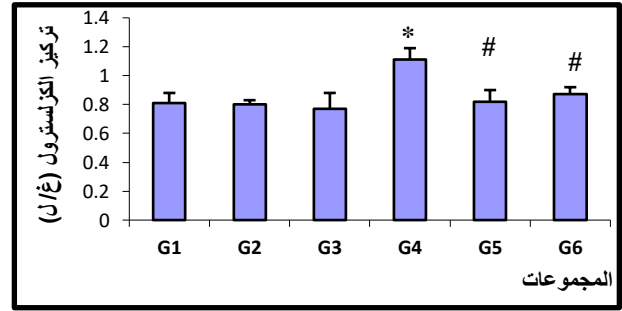
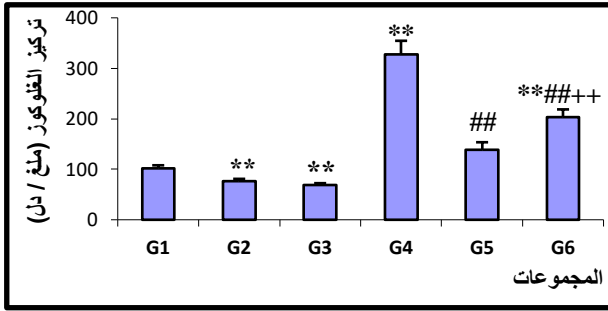
كما ان لأكسدة الدهون تأثير مثبت على مركبات نازعات هيدروجين البيروفات complexe pyruvate déshydrogénase و بالتالي على أكسدة الغلوكوز. و بالتالي فان التغير في ناقلات الغلوكوز مرتبط بزيادة استقلاب الاحماض الدهنية في انسجة عضلة القلب عند المصابين بالداء السكري و هي تمثل التغيرات الايضية الرئيسية لعضلة القلب. يبدو ان هذه التغيرات هي السبب الاول لاحداث هذا المرض الخاص بعضلة القلب myocarde (Rodrigues *et al.*, 1998). و مع ذلك و من المهم ان نلاحظ ان هذه الاضطرابات الايضية ترجع مباشرة الى حالة ارتفاع السكر في الدم و انه يمكن عكسها الى حد كبير بواسطة الانسولين لان تحسين التحكم في التمثيل الغذائي عن طريق علاج الحيوانات المصابة بمرض السكري بالانسولين يعكس هذه الاضطرابات (Garvey *et al.*, 1993).

كما اثبت الباحث (Aaishwarya., 2012) ارتفاع وزن الكلى الجاف عند الفئران المصابة مقارنة بالفئران الغير مصابة و انخفاض وزنها عند الفئران المصابة و المعالجة بكلوريد الكوبالت و هذا ما يدل على انخفاض التضخم hypertrophie الناتج عن الالتهابات.

الغلوكوز و الدهون: (الغلوكوز، الكولسترول، الغليسيريديت الثلاثية و الدهون الكلية)

تغيرات تركيز كل من الغلوكوز، الكولسترول، الغليسيريديت الثلاثية و الدهون الكلية موضحة في

الشكل (6).



شكل (6): تركيز الغلوكوز، الكولسترول، الغليسريدات الثلاثية و الدهون الكلية في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

- G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G6: فئران مصابة + CoCl_2 .
- المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
 - المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
 - المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
 - المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

الغلوكوز:

من خلال نتائج الشكل (6) لاحظنا ظهور ارتفاع معنوي في تركيز الغلوكوز ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة بمرض السكري مقارنة مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تؤكد ما أثبت في العديد من الدراسات من بينها ما أثبته كل من (Szaletzky et al., 1998؛ Feille- condray et al., 1999؛ Aaishwarya et al., 2012). يعتبر الارتفاع في تركيز الغلوكوز من المؤشرات الأكثر أهمية للتشخيص حيث يتم تقديره في الدم و البول.

أما إذا أخذنا تراكيز الكولسترول، الغليسيريدات الثلاثية و الدهون الكلية فنلاحظ أن الإصابة بمرض السكري تؤدي إلى ظهور ارتفاع معنوي في تراكيز هذه المعايير ($p \leq 0.05$) ($p \leq 0.01$) ($p \leq 0.05$) على التوالي و هذا ما أثبتته الدراسة الإحصائية عند مقارنة الفئران المصابة مع الفئران الغير مصابة، و هذه النتائج تتماشى مع ما تحصل عليه كل من (Nikkila et Kekki, 1973؛ Kechrid et al., 2002؛ Ugochukwa et al., 2003). (Saker et al., 1998) و (Ugochukwa et al., 2003) فيما يخص تركيز الكولسترول و الغليسيريدات الثلاثية، فيما تحصل (Al- quraishy et al., 2015) على ارتفاع معنوي في تركيز الدهون الكلية.

اما معالجة الفئران المصابة بمرض السكري بمركب كلوريد الكوبالت ينتج عنها انخفاض معنوي في تركيز الغلوكوز ($p \leq 0.01$) و هذا عند مقارنتها مع الفئران المصابة، و هذه النتيجة تتفق مع نتائج عدة ابحاث من بينها (Ybarra et al., 1997؛ Saker et al., 1998؛ Yildirim et Buyukbingol., 2002؛ Aaishwarya et al., 2012).

المعالجة ادت كذلك الى الانخفاض المعنوي في تركيز الكولسترول ($p \leq 0.05$) و هذه النتيجة تتوافق مع نتيجة (Saker et al., 1998) الذي بدوره تحصل على انخفاض لكنه غير معنوي، و انخفاض غير معنوي في تركيز كل من الغليسيريدات الثلاثية التي ننتجتها تتماشى مع نتيجة (Saker et al., 1998) و الدهون الكلية.

كما لاحظنا تأثير مركب كلوريد الكوبالت على تركيز الغلوكوز ($p \leq 0.01$) و الدهون الكلية ($p \leq 0.01$) حيث أدى إلى انخفاض معنوي لتركيزهما، في حين لم يؤثر على تركيز الكولسترول و الغليسيريدات الثلاثية و هذه النتيجة اثبتت من طرف (Saker et al., 1998) بالنسبة للغلوكوز و الكولسترول و الغليسيريدات الثلاثية عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و الغير معالجة.

معالجة الفئران المصابة بمرض السكري بمركب سيلينيت الصوديوم ينتج عنها انخفاض معنوي في تركيز الغلوكوز ($p \leq 0.01$) و هذا ما يتفق مع نتائج كل من (Sheng et al., 2005؛ Can et al., 2005)؛ (Fatmi, 2014؛ Boussekine, 2014)؛ الكولسترول ($p \leq 0.05$) و هذا ما يتفق مع نتائج (Fatmi, 2014)؛ (Al- quraishy, 2015) و هذا عند مقارنتها مع الفئران المصابة و انخفاض غير معنوي في تركيز كل من الغليسيريديت الثلاثية و الدهون الكلية (انخفاض كبير غير معنوي) و هذه النتائج تتوافق مع نتيجة (boussekine, 2009) في حين تحصل كل من (Al- quraishy, 2015؛ Fatmi, 2014) على انخفاض معنوي في تركيز الغليسيريديت الثلاثية. اما نتيجة الدهون الكلية فهي تتماشى مع نتائج كل من (Fatmi, 2014؛ Al- quraishy, 2015)؛ في حين دراسة (boussekine, 2009) فقد تحصلت على انخفاض معنوي في تركيز الدهون الكلية.

إما بالنسبة للفئران الغير مصابة و المعالجة بسيلينيت الصوديوم مقارنة بالفئران الغير مصابة لاحظنا ان هناك انخفاض معنوي في تركيز الغلوكوز ($p \leq 0.01$)، في حين لم تؤثر المعالجة على تركيز كل من الكولسترول، الغليسيريديت الثلاثية و الدهون الكلية و هذه النتيجة تتوافق مع نتائج (Al- quraishy, 2015) بالنسبة لتركيز الكولسترول، في حين تحصل هذا الاخير على انخفاض معنوي في تركيز كل من الغليسيريديت الثلاثية و الدهون الكلية.

اما مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا بالنسبة للفئران المصابة فقد لاحظنا وجود ارتفاع معنوي في تركيز الغلوكوز ($p \leq 0.01$) عند الفئران المعالجة بسيلينيت الصوديوم مقارنة بالفئران المعالجة بكلوريد الكوبالت، في حين لم نلاحظ اي فرق معنوي في تركيز كل من الكولسترول، الغليسيريديت الثلاثية و الدهون الكلية.

إما عند مقارنة الفئران الغير مصابة و المعالجة بالمركبين سواء المعالجة بكلوريد الكوبالت او بسيلينيت الصوديوم فلا يوجد اي فرق معنوي بالنسبة لكل المعايير المدروسة المذكورة سابقا.

كل هذه التغييرات للاصابة بالداء السكري ناتجة عن زيادة هدم المواد الدهنية لإنتاج الطاقة (Ghosh et Suryawanshi, 2001؛ Pari et Latha, 2002)، زيادة تحلل الغليكوجين في الكبد و العضلات و تحويله إلى غلوكوز (Losert et al., 1966؛ William et Goldberg, 1967؛ Sabu et al., 2002) و كذلك انخفاض نشاط إنزيم Lipoprotéine lipase (Ghosh et Suryawanshi., 2001). كما اثبت (Pari et Latha, 2002) ارتفاع نشاط إنزيم Glucose- 6- phosphatase عند الفئران المصابة بمرض السكري، حيث أن كل هذه

الاضطرابات وما ينجم عنها ترجع بالدرجة الأولى إلى نقص إفراز هرمون الأنسولين نتيجة تخريب الخلايا البنكرياسية β (Jarrett, 1946؛ Pari et Latha, 2004). كما أثبت Ugochukwa و زملائه في دراسته (Ugochukwa et al., 2003) أن ارتفاع تركيز الكولسترول يمكن أن يكون كنتيجة لبداية ظهور الإصابة بمرض تصلب الشرايين. أما الزيادة في هدم المواد الدهنية فهي تفسر انخفاض معدل النمو عند الفئران المصابة و هو ما أثبت سابقا.

تمت دراسة دور الكوبالت في النظام البيولوجي بشكل مكثف في السنوات الاخيرة بسبب تأثيره على تخفيض نسبة السكر في الدم (Saker et al., 1998؛ Ybarra et al., 1997). الكوبالت هو عنصر غذائي اساسي و له قيمة علاجية في الجرعات الصيدلانية و لكنه يعتبر سام اذا كانت الجرعة كبيرة او مركزة و بالتالي يعمل على تحفيز انتاج H_2O_2 و peroxydation lipidique (Hann et al., 1992).

النتائج المتحصل عليها توحى بان للكوبالت تأثير مثبط على لامتصاص الامعاء للغلوكوزو / او قد يكون هناك تأثير تحفيزي على افراز الانسولين عن طريق تجديد الخلايا β و تحسين وظيفتها (Hii et al., 1984؛ Zafar et Singh, 1990؛ Hassanien et al., 2020).

اثبت Nomura في دراسته (Nomura et al., 2005) انه بعد اسبوعين من العلاج بالكوبالت انخفض تركيز غلوكوز الدم عند الفئران المصابة معنويا على الرغم من انه ظل اعلى من ذلك عند الفئران العادية، كما ان الكوبالت لم يغير مستوى الغلوكوز في الدم عند الفئران العادية. بعد ذلك درس تأثير علاج الكوبالت على مستوى الانسولين في البلازما، حيث ادى العلاج الى تغيير مستويات الانسولين عند الفئران العادية و المصابة. كان مستوى الانسولين في البلازما في المجموعات المصابة حوالي 20 % من الفئران العادية.

كما كان محتوى الغليكوجين في كبد الفئران المصابة منخفضا مقارنة بالفئران العادية و كان الارتفاع في تركيز الغليكوجين معنويا عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة بالفئران المصابة. في حالة الغليكوجين للنسيج العضلي كان لدى الفئران العادية او الطبيعية محتوى اقل مما هو عليه عند الفئران المصابة و لم يكن هناك فرق معنوي. كانت التغيرات في تركيز الغليكوجين في الكبد و العضلات بسبب حقن الستربتوزوتوسين متوافقة مع دراسة سابقة (Chen et Ianuzzo, 1982). عندما تم اعطاء الكوبالت للفئران العادية، ظل الغليكوجين في الكبد دون تغيير و لكن الغليكوجين العضلي زاد بشكل معنوي. على الرغم من انه تم الابلاغ على ان الحقن اليومي تحت الجلد للكوبالت (2 ميلي مول/ 100 غ وزن الجسم)

ادى الى زيادة بمقدار ضعفين تقريبا من تركيز الغليكوجين في الكبد (Eaton, 1972). في حين هذه النتائج تتعارض مع النتائج المتحصل عليها عند الفئران العادية الكوبالت تم اعطاؤه للفئران المصابة زادت محتويات الغليكوجين في الكبد بشكل معنوي بينما بقي الغليكوجين العضلي دون تغيير. لم يكن هناك فرق معنوي بين محتوى الغليكوجين في الكبد في مرضى السكري مع علاج الكوبالت و بين ذلك في الجرذان العادية بدون علاج (Nomura et al., 2005).

كما اظهرت دراسة (Nomura et al., 2005) لاول مرة ان الغليكوجين في الكبد يزداد مع انخفاض نسبة الغلوكوز في الدم عندما تم استعمال الكوبالت عند الفئران المصابة بالداء السكري المحرض بواسطة حقن الستربتوزوتوسين. و بالتالي فان تأثير خفض نسبة السكر في الدم للكوبالت ينطوي على تعديل التمثيل الغذائي للغليكوجين و كذلك تثبيط تخليق الغلوكوز كما هو مقترح سابقا في دراسة (Saker et al., 1998). يتم تنظيم تحلل و تخليق الغليكوجين بواسطة AMPc داخل الخلايا و Ca^{2+} من خلال هرمونات متعددة (Nordlie et al., 1999).

نظرا لان تثبيط نسخ PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) لا تؤثر بشكل مباشر على استقلاب الغليكوجين، قد تعدل العوامل الاخرى مثل العامل المحفز لنقص الاكسجين *facteur induit par hypoxie* (hypoxia inducible factor) HIF-1 α المنشط بالكوبالت التمثيل الغذائي (Nomura et al., 2005).

يمكن تفسير الزيادة في الغليكوجين العضلي للفئران الطبيعية عن طريق علاج الكوبالت عن طريق تعزيز تأثير الانسولين كما هو موصوف من طرف (Mick et al., 2002؛ Yang et al., 2002)، على الرغم من ان مسار امتصاص الغلوكوز بواسطة عوامل اخرى غير معروفة، حيث يمكن الا لهرمون الانسولين ان يساهم في ذلك. تشير الزيادة في الغليكوجين العضلي التي تعزيز حساسية مستقبلات الانسولين و / او نقل الاشارات داخل الخلايا. نظرا لان علاج الكوبالت لم يزيد الانسولين البلازمي للفئران العادية قد يكون من الصعب اكتشاف تغيرات طفيفة في الغليكوجين العضلي عند الفئران المصابة حيث تم استنفاد الانسولين بغض النظر عن تحسين نقل الاشارات (Nomura et al., 2005).

من ناحية اخرى فان الزيادة في نسبة الغليكوجين في الكبد عند الفئران المصابة و المعالجة بالكوبالت تشير الى تدخل عوامل اخرى غير اشارات الانسولين المحسنة. ان علاج الستربتوزوتوسين لا يؤدي الى انخفاض تركيز غلوكاغون البلازما (Johnson et al., 1982؛ Ybarra et al., 1997). حيث وجد

ان تعبير مستقبل الغلوكاغون في الكبد يكون وفير بينما التعبير في العضلات الهيكلية كان منخفضا جدا (Hansen et al., 1995). زيادة الغليكوجين في الكبد عند الفئران المصابة و المعالجة بواسطة الكوبالت قد يكون بسبب قمع اشارات الغلوكاغون. حيث ان هذه النتيجة تتماشى مع النتيجة التي اظهرت عدم وجود تاثير الكوبالت على الغليكوجين العضلي في الفئران المصابة (Nomura et al., 2005). ان الزيادة في نسبة الغليكوجين في الكبد لدى الفئران المصابة بداء السكري مصحوبة بانخفاض نسبة الغلوكوز في الدم يشير الى ان الكوبالت يزيد من استعمال الكبد للغلوكوز من مجرى الدم (Nomura et al., 2005).

في دراسة سابقة تم اثبات ان اطلاق الغلوكوز عن طريق تحلل الغليكوجين الناجم عن الغلوكاغون قد تم تثبيطه بواسطة الكوبالت في كبد الفئران العادية (Mine et al., 1986). من الممكن ان يثبط الكوبالت adenylyate cyclase و/ او يعمل على اضطراب حركة Ca^{2+} مما يؤدي الى منع القنوات على نقل اشارات الغلوكاغون (Nomura et al., 2005).

علاوة على ذلك، نظرا لان الكوبالت يثبط نسخ PEPCK (Saker et al., 1998) فقد يتضمن الكوبالت ايضا التحكم في نسخ الغلوكاغون، مستقبلات الغلوكاغون و مسار الاشارات داخل الخلايا و مع ذلك فيما يتعلق بمساهمة العامل المحفز لنقص الاكسجين HIF-1 α facteur induit par l'hypoxie (hypoxia inducible factor) في تحويل الاشارة. يلزم اجراء تحليل مفصل بما في ذلك نشاط phosphorylase و glycogène synthase (Nomura et al., 2005).

في حين لوحظ في دراسة Vasudevan et Mcneill (2007) ان مستوى الانسولين نفسه طول مدة التجربة عند الفئران المصابة الغير معالجة و المعالجة حيث اثبتت النتائج انه لا يوجد فرق معنوي في تركيز الانسولين عند الفئران المصابة الغير معالجة او المعالجة بعد ليلة من الصيام و هذه النتائج تتماشى مع نتائج ابحاث سابقة (Cam et al., 1993؛ Mcneill et al., 1994؛ Nagareddy et al., 2005) و هذا ما يثبت ان الكوبالت قد يحاكي الانسولين في اجراءات تنظيم الغلوكوز.

كما اثبتت دراسة Ybarra (1997) ان علاج الفئران المصابة بداء السكري الناجم عن الستربتوزوتوسين باستعمال كلوريد الكوبالت يؤدي الى انخفاض كبير في تركيز الغلوكوز في الدم، من حيث المبدأ يمكن ان يكون التأثير الخافض لسكر الدم بواسطة كلوريد الكوبالت كنتاجا ثانويا اما لانخفاض انتاج الغلوكوز او زيادة امتصاص السكر في الانسجة او مزيج من هاتين الاليتين، حيث لوحظ خلال تجربة (Saker et al., 1998) ارتفاع المحتوى النسبي لـ ARNm الخاص بـ phosphoenolpyruvate

PEPCK carboxykinase (الانزيم المفتاح في مراقبة اعادة تخليق الجلوكوز gluconéogénèse في الكبد) عند الفئران المصابة بالداء السكري (Saker et al., 1998).

كما اثبت ان التعبير الجيني لـ PEPCK الخاص بالعصارة الخلوية في الكبد يتم تنظيمه بشكل كبير بواسطة عدة هرمونات بما في ذلك الجلوكاغون، الانسولين، هرمون النمو و الكورتزول بالاضافة الى حالة التغذية للحيوانات (Hanson et Patel, 1994)، نظرا للدوار الموافقة و المعارضة للجلوكاغون (التي تعمل من خلال توسط الـ AMPc) و الانسولين في تنظيم تعبيره (Eaton, 1973؛ Lamers et al., 1982)، لوحظ انه لا يوجد اي تغيير في تركيز الانسولين و الجلوكاغون عند الفئران المصابة والمعالجة بكلوريد الكوبالت (Saker et al., 1998). كما لم ينتج عن العلاج بكلوريد الكوبالت اي تغيير في مستويات AMPc في الكبد. تشير النتائج الى ان تأثير خفض نسبة السكر في الدم لكلوريد الكوبالت يتم توسطه عن طريق انخفاض معدل المظهر الجهازى للجلوكوز و تكوين او تخليق السكر في الكبد (Saker et al., 1998). يشير التحريض الملحوظ لـ ARNm لـ GLUT-1 في العديد من انسجة الفئران المعالجة الى ان زيادة امتصاص الجلوكوز (تلعب دورا مهما في التأثير اعلاه) (Ybarra et al., 1997). اي ان الانخفاض في تركيز السكر في الدم عند الفئران المصابة و المعالجة يرتبط بانخفاض كبير في محتوى الكبد من ARNm لـ PEPCK (Saker et al., 1998).

كما انه من الممكن ان يؤدي الانخفاض الملحوظ في تركيز الجلوكوز في الدم لدى الفئران المصابة خلال فترة الحرمان من الطعام الى انخفاض معدل امتصاص الجلوكوز في الانسجة و بالتالي يؤدي الى اخفاء اي انخفاض اضافي في امتصاص الجلوكوز عن طريق العلاج بكلوريد الكوبالت. تماشيا مع هذه الفرضية فقد تبين ان الحرمان من الطعام لمدة 72 ساعة عند الفئران العادية يقلل من حساسية الانسجة المحيطة لافعال الانسولين (Barzilai et al., 1995) و مع ذلك فان تلخيص قيم امتصاص الانسجة يعكس امتصاصها في الجسم كله، و بالتالي انخفاضه عند الحيوانات المعالجة بكلوريد الكوبالت (Saker et al., 1998).

و تجدر الاشارة ايضا الى ان الانخفاض في التخلص من الجلوكوز المتواجد في الدورة الدموية عند الفئران المصابة و المعالجة قد يساعد في اكتشاف ان مستويات الجلوكوز في الدم لهذه الفئران ليست اقل من تلك الموجودة عند الحيوانات المصابة والغير معالجة (Saker et al., 1998).

اكتشف الباحث **Saker (1998)** إمكانية العلاج باستخدام كلوريد الكوبالت حيث يعمل على تقليل تكوين الغلوكوز في الكبد، و هي عملية يتم التحكم فيها جزئيا بواسطة نشاط **PEPCK (Valera et al., 1994)**. نظرا لان نشاط **PEPCK** يرتبط ارتباطا وثيقا بمستوى **ARNm** الخاص به (**Lynedjiam et al., 1977**). قام (**Saker et al., 1998**) في دراسته بقياس الوفرة النسبية لـ **PEPCK ARNm** في كبد الفئران المصابة بالداء السكري و العادية المعالجة بكلوريد الكوبالت. بالاتفاق مع نتائج سابقة، كانت الوفرة في **PEPCK ARNm** مرتفعة في كبد الفئران المصابة مقارنة مع الفئران العادية (**Friedman et al., 1993**). اما المعالجة بكلوريد الكوبالت فقد ادت الى انخفاض مستوى **PEPCK ARNm** معنويا في الكبد عند الفئران المصابة الصائمة والغير صائمة و نفس النتيجة لوحظت عند الفئران الغير و مصابة المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و مع ذلك يوجد دائما تطابق مباشر بين **PEPCK ARNm** و انتاج الغلوكوز الكبدي لا سيما في ظل ظروف تجريبية و غذائية مختلفة (**Saker et al., 1998**). الالية التي يغير بها كلوريد الكوبالت مستوى **PEPCK ARNm** في كبد الفئران المصابة بالسكري مثير للاهتمام. عند اضافة كلوريد الكوبالت الى الخلايا في وجود الاكسجين، فان العديد من اثاره على التعبير الجيني تحاكي التأثيرات التي تظهر استجابة لانخفاض تركيز الاكسجين (**Goldberg et al., 1988**). على سبيل المثال يتم تحفيز نسخ الجين المشفر **GLUT-1** استجابة لنقص الاكسجة **l'hypoxie** بواسطة جزيئات حساسة للاكسجين و التي يمكن ايضا تنشيطها بواسطة الكوبالت (**Behrouz et Ismail- beigi, 1997**).

يعتقد ان الكوبالت يغير النسخ الجيني عن طريق زيادة مستوى **HIF-1**. و هو عامل نسخ يرتبط بعنصر تنظيمي (**CGTGCTG**) محفز عدد من الجينات و بشكل اكثر تحديدا **érythropoïétine** و عامل نمو بطانة الاوعية الدموية **facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Wang et al., 1995)**. تحدث الحالة المستقرة لـ **HIF-1** عن طريق نقص التاكسج **hypoxie** او كلوريد الكوبالت بواسطة الية تتضمن تثبيت البروتين ضد التحلل مما يؤدي الى تراكم عامل النسخ (**Salceda et Caro, 1997**).

لقد ثبت ايضا ان جين **PEPCK** يستجيب للتغيرات في حالة الاكسدة و الاختزال لخلايا الكبد المزروعة (**Halkamp et al., 1991**). يتم التعبير عن هذا الجين في الكبد بتدرج متناقص من المنطقة المحيطة بالبواب **périportale** الى المنطقة المحيطة بالمركز **péricentrale (Jungermann et Katz, 1996)**. و ربما يرجع ذلك الى ارتفاع مستويات الاكسجين و المواد المغذية التي يتم توفيرها للخلايا الكبدية في المنطقة المحيطة بالبواب (**Saker et al., 1998**).

دراسة سابقة اخرى اجراها Halkamp و مساعديه (Halkamp et al., 1991) اظهرت ان النسخ الناجم عن الغليكوجين من طرف PEPCK يتم توقيفه عن طريق تقليل الاكسجين من 16 الى 18%.

على الرغم انه من الممكن ان يكون تأثير كلوريد الكوبالت الذي شوهد في دراسة (Saker et al., 1998) ناتجا عن تثبيط نسخ جين PEPCK في الكبد عبر الية تتضمن HIF-1، فمن المحتمل ان تكون عناصر متعددة من محفزات PEPCK تدخلت في تأثير الكوبالت على التعبير الحيني لـ PEPCK. يتم التحكم في التعبير الجيني للجين PEPCK العصاري الخلوي في الكبد من خلال عدد من الهرمونات و الظروف الفيزيولوجية و خاصة الغلوكاغون و الانسولين اللذان يشاركان في التنظيم الايجابي و السلبي. تم الابلاغ ايضا ان كبد الفئران المصابة و الغير مصابة كانت "غير حساسة" نسبيا لعمل الغلوكاغون، حيث يتم تقليل اطلاق الغلوكوز من الكبد استجابة للغلوكاغون في كل من الجسم الحي و في المختبر in vivo et in vitro (Eaton, 1973).

كما توصل (Ybarra et al., 1997) في دراسته الى النتائج التالية: يرتبط العلاج بالكوبالت بانخفاض كبير و مستمر لتركيز الغلوكوز في الدم عند الفئران المصابة بالسكري و هو تأثير يظهر في كل من حالات الصيام و غير الصيام. لا يتم التوسط في تأثير خفض الغلوكوز للكوبالت عن طريق زيادة تركيز الانسولين في المصل. الاهم من ذلك انه لم تكن هناك زيادة في مستويات الانسولين في الدم عند الفئران المصابة التي تم علاجها باستخدام الكوبالت و التي تم قياسها في ظل ظروف غير صائمة و التي من المفترض ان تحفز الانسولين الى اقصى حد بواسطة خلايا β المتبقية. العلاج بالكوبالت نتج عنه زيادة في محتوى GLUT1ARNm في العديد من الانسجة (قشرة الكلى، عضلة القلب، العضلات الهيكلية، المخ و الكبد) عند مجموعات الفئران العادية او المصابة (و غالبا كلاهما). و مع ذلك لم يكن التأثير محددًا بشكل صارم على GLUT1 (GLUT1 isoform-specific). على سبيل المثال لم يكن للعامل اي تأثير على تغيير الـ GLUT2ARNm في الكلى في حين انه زاد من محتوى GLUT2ARNm في الكبد للفئران العادية. ربما اكثر اهمية تسبب العلاج بالكوبالت في زيادة محتوى GLUT4ARNm لعضلة القلب عند الفئران العادية لكنه لم يؤثر على محتواه عند الفئران المصابة بداء السكري. كما ادى العامل الى زيادة محتوى GLUT4ARNm في العضلات الهيكلية في كل من الفئران العادية و المصابة. في حين ان الكوبالت لم يزيد GLUTARNms، بخلاف GLUT1ARNm بطريقة نظامية، فمن الواضح ان تأثير هذا العامل ليس خاصا بـ GLUT1ARNm (GLUT1ARNm-specific) نوعية. تتوافق هذه الدراسة مع نتائج دراسة سابقة اجريت على الفئران المعالجة بالكوبالت مع احتمال زيادة نقل الغلوكوز في هذه الحيوانات (Eaton, 1972).

من الممكن ان يكون تأثير خفض نسبة السكر في الدم بواسطة الكوبالت يتم توسطه جزئيا عوامل اخرى. عن طريق انخفاض معدل تخليق السكر او تحلل الغليكوجين. و مع ذلك فقد اوضحت دراسات اخرى ان مستويات الغلوكاغون في الدم مرتفعة عند الفئران العادية المعالجة بالكوبالت (Eaton, 1972)؛ (Eaton, 1973). وجد (Ybarra et al., 1997) ايضا ارتفاعا في مستويات الغلوكاغون في الدم عند الفئران المصابة التي عولجت بالكوبالت لكن التغيير لم يكن له دلالة احصائية معنوية. في حين تحصل على نتيجة متناقضة فيما يخص الاستجابة لتحلل الغليكوجين لكل من الغلوكاغون الداخلي و الخارجي حيث تضاءلت عند الحيوانات الطبيعية المعالجة بالكوبالت (Eaton, 1973؛ Mine et al., 1986). و مع ذلك في انظمة زراعة الخلايا التي تم ايقافها حتى الان تؤدي الزيادة في محتوى GLUT1ARNm بعد التعرض للكوبالت الى زيادات نسبية في محتوى GLUT1 (نتائج غير منشورة) و في معدل نقل الغلوكوز (Behrooz et al., 1997). من الضروري اجراء مزيد من الدراسات لتحديد الالية التي يؤدي بواسطتها الكوبالت الى الانخفاض الكبير الملحوظ في نسبة السكر في الدم لدى الفئران المصابة بالداء السكري.

عند الحيوانات المصابة بالداء السكري لوحظ ان للسيلينيوم تاثيرات مختلفة على معايير التمثيل الغذائي مثل تحلل الغلوكوز، تكوين الغلوكوز و تخليق الاحماض الدهنية تسمى هذه التاثيرات مقلد الانسولين (محاكي الانسولين) mimétique de l'insuline لانها تحدث ايضا عن طريق اعطاء الانسولين (Sheng et al., 2005؛ Battell et al., 1998؛ Berg et al., 1995).

كما ان لمكملات السيلينيوم بعض الاثار المفيدة ضد تطور مرض السكري من بينها اظهار خصائص مضادات للاكسدة في النماذج التجريبية لمرض السكري (Zeng et al., 2009؛ Barbosa et al., 2008). بالاضافة الى ذلك للسيلينيوم تاثيرات محاكية للانسولين عند القوارض المصابة بالسكري المحدث بواسطة الستربتوزوتوسين (Mueller et Pallauf, 2006؛ McNeill et al., 1991).

السيلينيوم قادر على محاكاة تاثير الانسولين عن طريق تنشيط (AKT) protéine kinase B و كذلك kinases للانسولين (سلسلة اشارات الانسولين مثل p70 S6 kinase) (Loeschner et al., 2014). فيما يتعلق بتنظيم التمثيل الغذائي للكربوهيدرات فان خصائص محاكاة السيلينيوم للانسولين تشبه الى حد كبير لتاثيرات مركبات الفاناديوم. و مع ذلك يمكن دعم التاثير الخافض لسكر الدم للسيلينيوم من خلال اليات اخرى مثل تثبيط نقل الغلوكوز المعوي و الذي تمت ملاحظته في المختبر في حالة استعمال السيلينات sélénate. تم اثبات ان السيلينيوم ايضا يسرع افراز الغلوكوز الكلوي عند الفئران (Becker et al., 1996).

دراسة مبكرة اجريت على الخلايا الدهنية المعزولة من الفئران اكدت ان السيلينيوم يحفز امتصاص الغلوكوز عن طريق نقل ناقلات الغلوكوز الى غشاء البلازما و تنشيط انزيمات serine/ threonine kinase بما في ذلك S6 kinase (Ezaki, 1990؛ Hei et al., 1998).

كما اظهرت الدراسات الحديثة بعض التأثيرات المحاكية للانسولين عن طريق السيلينيوم عند الحيوانات المصابة بداء السكري مما ادى الى تحسين زيادة الوزن و انخفاض في مستويات الغلوكوز في البلازما تقريبا الى القيمة الطبيعية دون تغيير في انخفاض مستويات الانسولين في البلازما (Burtis et al., 1994؛ Ashwood, 1994؛ Berg et al., 1995؛ Becker et al., 1996). في دراسة اخرى باستخدام السيلينيوم عند الفئران المصابة كان هناك تأثير ضئيل للغاية و لكن مهم على مستوى السكر في الدم مع عدم وجود معطيات على مستوى الانسولين في البلازما (Cocmen et al., 2000).

بالاضافة الى ذلك تبين ان حساسية الانسولين sensibilité à l'insuline لكامل الجسم تتحسن عند الفئران db/db المصابة بالداء السكري من النوع 2، عند تلقى جرعات السيلينيوم فوق التغذية supranutritionnel (Mueller et Pallauf, 2006). علاوة على ذلك حسن السيلينيوم توازن الغلوكوز homéostasie de glucose عند القوارض المعالجة بالستربتوزوتوسين (Becker et al., 1996). يعمل السيلينيوم عند الفئران المعالجة و المصابة بالسكري باستخدام الستربتوزوتوسين الى الانعكاس الجزئي للتعبير الغير الطبيعي و نشاط انزيمات الكبد المحللة و المنتجة للغلوكوز في حين لم تزداد مستويات الانسولين في البلازما عند اعطاء السيلينيوم (Becker et al., 1996).

ينظم الانسولين عملية التمثيل الغذائي من خلال التحكم في امتصاص و استهلاك الغلوكوز في الاعضاء مثل الكبد، الكلى، الانسجة الدهنية و العضلات الهيكلية يتم تحقيق هذا التنظيم من خلال التحكم في تصرفات الانزيمات الايضية المختلفة. يؤدي نقص افراز الانسولين او حتى الغياب التام الى حدوث اضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات و بالتالي تقليل عدد من الانزيمات الرئيسية بما في ذلك HK hexokinase، G6PD glucose-6- phosphate déshydrogénase و PK pyruvate kinase (Sheikh et al., 2015). يشارك انزيم HK في فسفرة الغلوكوز اثناء تحليل الغلوكوز، خطوة تحويل الغلوكوز الى glucose- 6- phosphate. نظرا لان مرض السكري مرتبط بانخفاض كبير في نشاطه فان هذا النقص في استخدام الغلوكوز قد يفسر زيادته في الدم (Maiti et al., 2013). الـ G6PD هو ايضا انزيم مهم في تنظيم مسار تكوين الغلوكوز و قد ثبت ان نشاطه يزيد عند الفئران المصابة (Kim et al., 2009). لذلك فان التأثير

الخافض للسكر في الدم للسيلينيوم يتضح في التأثيرات الموجودة في الكبد حيث استعاد العلاج بالسيلينيوم مستويات ARNm جزئياً و انشطة الانزيمات المحللة للسكر (Al- quraishy et al., 2015).

يعتبر الغليكوجين شكل اساسي من اشكال التخزين داخل الخلايا للغلوكوز في الانسجة المختلفة. حيث يعتمد ترسبه على الانسولين في الظروف الفيزيولوجية الطبيعية. ينشط الانسولين الـ glycogène synthase و يثبط glycogène phosphorylase و بالتالي يعزز ترسبه، الدراسة التي اجريت من طرف Sharma و Rhyu (Sharma et Rhyu, 2015) تبين ان الفئران المعالجة بالسيلينيوم اظهرت محتوى غليكوجين محسنا في الكبد و الكلى من خلال تحفيز نشاط glycogène synthase.

كما افاد (Esaki, 1990) ان السيلينيوم له تأثيرات شبيهة بالانسولين في المختبر في الخلايا الشحمية للفئران، كذلك هناك العديد من الدراسات التي تركز على خصائص محاكاة السيلينيوم للانسولين في المختبر و كذلك في الجسم الحي.

في حين لم يستطع العلاج بالسيلينيوم استعادة فرط ارتفاع مستوى السكر في الدم الى مستوى القيم الطبيعية. كما اظهرت نتائج فحص تركيز الانسولين في البلازما ان تأثير نقص السكر في الدم لعلاج السيلينيوم عند الفئران المصابة لم يكن ناتجا عن زيادة افراز الانسولين البنكرياسي المحفز بواسطة السيلينيوم. لانه لا توجد فروق لتركيزه في البلازما بين مجموعة مرضى السكري المعالجة والغير معالجة على عكس ذلك كان مستوى انسولين المجموعة الطبيعية المعالجة اقل من المجموعة الطبيعية الغير معالجة (Sheng et al., 2005). على الرغم من ذلك اظهرت نفس الدراسة ان السيلينيوم كان له تأثير خفض سكر الدم عند الفئران المصابة بالسكري من النوع 2 و هذا الانخفاض لم يكن ناتج عن زيادة افراز الانسولين البنكرياسي بواسطة السيلينيوم، مما يشير الى ان للسيلينيوم خصائص محاكية للانسولين المحيطي لتوضيح هذه المشكلة يجب اجراء المزيد من الدراسات خاصة في المختبر (Sheng et al., 2005).

فيما اكد Mueller في دراسته (Mueller et al., 2003) ان للسيلينيوم دور مصحح لتحمل الغلوكوز و مخفض لمقاومة الانسولين عند الفئران المصابة بداء السكري من النوع 2. و هو ما يعتبر من الادوار المهمة للسيلينيوم

في دراسة (Zeng et al., 2009) انخفض مستوى الغلوكوز في الدم بشكل كبير و هو ما يتوافق مع دراسات (Sheng et al., 2005؛ McNeill et al., 1991). و مع ذلك لم يكن لاعطاء السيلينيوم للفئران

المصابة اي تأثير على رفع مستوى الانسولين في البلازما (نتائج غير معروضة) كان ذلك متفقا مع الدراسات السابقة التي اجراها و مع ذلك فان الالية لا تزال غير معروفة عمليا (Zeng et al., 2009).

في حين (McNeill et al., 1991) McNeill اثبت ان السيلينيوم اظهر تاثيرا مشابها للانسولين عند الفئران المصابة بداء السكري الناجم عن الستربتوزيتوسين، لمدة 7 ايام استطاعت الفئران المعالجة بالسيلينيوم استعادة القيم الطبيعية تقريبا لكل من تركيز الغلوكوز في البلازما، كمية الطعام و كمية الماء المستهلكة كما حصلت دراسات كل من (Becker et al., 1996؛ Ghosh et al., 1994) على نتائج مماثلة في حالة استعمال السيلينيوم عن طريق الفم.

على الرغم من وجود دراسات تركز على الية خصائص السيلينيوم الشبيهة بالانسولين مثل تنشيط البروتينات الرئيسية التي تدخل في سلسلة اشارات الانسولين، تحفيز امتصاص الغلوكوز و تنظيم عمليات التمثيل الغذائي مثل تحلل الغلوكوز، تكوين الغلوكو، تخليق الاحماض الدهنية و مسار البنروز فوسفات (Stapleton et al., 1997؛ Hei et al., 1998)، هناك حاجة الى مزيد من الدراسات لتوضيح الالية وراء الطريقة المحددة للافعال المشابهة و المختلفة للسيلينيوم مع الانسولين.

كما لاحظ (Erbayraktar et al., 2007) في دراسته انخفاض تركيز الغلوكوز البولي عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة مع المصابة. تم اقتراح اليات مختلفة فيما يتعلق بالتاثير التنظيمي للسيلينيوم على توازن الغلوكوز homeostasie حيث اكتشف ان السيلينيوم يعمل على زيادة مستويات ARNm وانشطة الانزيمات المحللة للسكر (glycokinase, L- pyruvate kinase) مع انخفاض مستويات ARNm لانزيمات تكوين الغلوكوز (phosphoenol pyruvate carboxykinase PEPCK) (Becker et al., 1996). كما تم اثبات ان السيلينيوم يعمل على نقل الغلوكوز من الحيز داخل الخلايا الى الغشاء البلازمي و يمارس تاثيره خارج المستقبلات (Stapleton, 2000؛ Furnsium et al., 1996؛ Ezaki, 1990).

اجريت الدراسة التي قام بها (Al-quraishy et al., 2015) Al-quraishy لتحديد كيفية خفض السيلينيوم لمستويات الغلوكوز في الدم عن طريق تغيير تعبير الجينات المشاركة في استقلاب الغلوكوز و الدهون. حيث في الانسجة الكبدية كان تعبير جينات glucokinase (GK)، acide gras synthase (fatty acid) و جينات lipoprotéine lipase (LPL) عند الفئران المصابة اقل بكثير من تلك الموجودة عند الفئران العادية في حين ان التعبير في جينات pyruvate kinase (PK) و sous- unité 2 régulatrice de la phosphoinositide- 3- kinase (phosphoinositide- 3- kinase) و

substrat du و (IR insulin receptor) récepteur de l'insuline ، (PIK3R2 regulatory subunit 2 (beta) (IRSI insulin receptor substrate I) récepteur de l'insuline كان مرتفعا معنويا. في المقابل كان التعبير في جينات PIK3R2 و IR في الانسجة الكلوية اقل معنويا. حفز السيلينيوم بشكل كبير تعبير ARNm لهذه الجينات في الفئران المصابة مقارنة بالفئران المصابو و الغير معالجة.

يمكن ان تساهم عدة اليات اخرى نظريا في التأثير الخافض للسيلينيوم لتركيز سكر الدم عن طريق الفم عند الفئران المصابة بالداء السكري التي عولجت بشكل مزمن (Becker et al., 1996). اولا لوحظ تثبيط نقل الجلوكوز المعوي بواسطة السيلينيوم في المختبر (Wolffram et al., 1985). علاوة على ذلك كان تأثير السيلينيوم قابلا للاكتشاف خلال اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الوريد test de tolérance au glucose par voie intraveineuse (test IVGTT intravenous glucose tolerance test) و كذلك اختبار تحمل الجلوكوز عن طريق الفم test de tolérance au glucose par voie orale (oral glucose tolerance test) عند الحيوانات الصائمة (Becker et al., 1996).

ثانيا يمكن ايضا استعادة عملية تسريع افراز الجلوكوز عن طريق الكلية (الجلوكوز الكلوي) نظرا لانخفاض تركيز الجلوكوز في البول في حد ذاته عند الفئران المعالجة بالسيلينيوم (Starke et al., 1985).

ثالثا كما يمكن ان يساهم الانخفاض في الهرمونات المضادة لتنظيم الانسولين في ذلك فقد ثبت ان العلاج الحاد بالسيلينيوم يزيد من مستويات corticostérone في البلازما عند الفئران العادية (Rasekh et al., 1991).

رابعا من المحتمل ان يكون لعمله الشبيه بالانسولين على الانسجة المستهدفة للانسولين اهمية كبيرة في التأثيرات على الجسم الحي (McNeill et al., 1991). و يدعم هذا تحسن كبير في تحمل الجلوكوز عن طريق الفم او عن طريق الوريد، على الرغم من عدم وجود تغيرات في دوران مستويات الانسولين و مخزون الانسولين في البنكرياس.

يتضح هذا ايضا من خلال تأثيرات السيلينيوم على الكبد حيث استعاد علاج السيلينيوم جزئيا مستويات ARNm و انشطة اثنين من انزيمات تحليل السكر (GK glucokinase و L- type pyruvate kinase) كما انه يقلل من مستوى ARNm و النشاط المرتفع لانزيم PEPCK و هو انزيم رئيسي لتخليق السكر ، و بالتالي فان استعمال السيلينيوم عن طريق الفم قد حول جزئيا التدفق السائد لتخليق السكر

و الذي ينتشر في كبد المصاب بالسكري الى تدفق حال للغلوكوز و من المثير للاهتمام ان تركيز السيلينيوم في كبد الفئران المعالجة (70 ميكرو مول/ كغ) قريب من ذلك الذي يحدث تاثيرات شبيهة للانسولين في المختبر (100 ميكرو مول/ كغ) (Ezaki, 1990).

في حين اثبت (Ulusu et Turan, 2005) ان هناك نتائج مختلفة تتعلق بتاثير السيلينيوم على مستوى السكر المتغير في الدم و مستوى الانسولين في البلازما عند الفئران المصابة بالداء السكري الحرض بواسطة الستربتوزوتوسين. و يشمل هذا التعديل و/ او الانخفاض الكبير في هذه القيمة، في حين ان الانخفاض الضعيف في مستوى الغلوكوز المرتفع في الدم ليس له اي تاثير على انخفاض مستوى الانسولين في البلازما (Furnsinn et al., 1996؛ Battell et al., 1998؛ Gocmen et al., 2000). حيث لاحظ في تجربته انخفاضا طفيفا (حوالي 10 %) و لكن معنويا في مستوى الغلوكوز في الدم مع انخفاض اضافي بنسبة 25 % في تركيز انسولين البلازما المنخفض للفئران المصابة بداء السكري و المعالجة بالسيلينيوم (Ulusu et Turan, 2005).

هذا الاختلاف في النتائج المتعلقة بمستويات الغلوكوز في الدم والانسولين الناتج عن العلاج بالسيلينيوم على الأرجح يرجع الى الاختلاف في البروتوكولات التجريبية (Battell؛ Mneill et al., 1991؛ Gocmen et al., 2000؛ et al., 1998). على الرغم من انه في الغالب تكون التاثيرات البيولوجية للسيلينيوم متشابهة في الغالب حيث كلها تتشارك في عملية التمثيل الغذائي للبروتينات التي تحتوي على السيلينيوم (Rao et al., 2001؛ Poster et Sumar, 1997) sélénoptéines.

إما Jablonska (Jablonska et al., 2016) فقد لاحظ خلال دراسته ان 6 اسابيع من استعمال المكملات التي تحتوي على 200 ميكروغرام من السيلينيوم على شكل خميرة السيلينيوم قد ادت الى انخفاض كبير في مستوى تسكر الهيموغلوبين HbA1c hémoglobine glyquée، من ناحية اخرى لم يلاحظ اي تغيرات على مستوى تركيز الغلوكوز البلازمي اثناء الصيام (Glycémie à jeun fasting plasma glucose) حيث يعكس FPG حالة نسبة السكر في الدم في وقت القياس. يعتبر HbA1c علامة اكثر موثوقة لانه يشير الى تغيرات طويلة الاجل في التحكم في نسبة السكر في الدم، و بالتالي فان تاثير مكملات السيلينيوم على مستويات HbA1c التي لوحظت في هذه الدراسة يؤكد ان السيلينيوم يتدخل في عمليات استقلاب الغلوكوز. علاوة على ذلك فقد تم الحفاظ على انخفاض كبير في مستويات HbA1c بعد 4 اسابيع من التوقف عن تناول المكملات. مما يدل بوضوح على ان تاثير السيلينيوم في التحكم في نسبة السكر في الدم كان قويا نسبيا (Jablonska et al., 2016).

التفسير البديل لانخفاض مستويات HbA1c بعد المعالجة بالسيلينيوم هو احتمال ان السيلينيوم قد يمنع عملية تسكر الهيموغلوبين يمكن اقتراح ذلك على اساس دراسة اجراها Yu و زملائه و التي تبين ان جزيئات السيلينيوم الدقيقة Se nanoparticles تمنع تسكر البروتين في المختبر in vitro (Yu et al., 2015).

لا يوجد سوى عدد قليل من الدراسات التي تشير الى تاثير مكملات السيلينيوم على توازن الجلوكوز عند البشر. اظهرت 3 تجارب منها و كلها عشوائية تاثيرا مفيدا لمكملات السيلينيوم قصيرة المدى. في الدراسة الاولى تم تزويد 70 امراة مصابة بسكري الحمل بالسيلينيوم بجرعة 200 ميكرو غرام يوميا لمدة 6 اسابيع لوحظ تحسن توازن الجلوكوز و ينعكس ذلك من خلال انخفاض مستويات FPG و الانسولين في الدم. بالإضافة الى انخفاض قيم نموذج تقييم الاتزان لقياس مقاومة الانسولين modèle d'évaluation homeostasis model of assessment of) l'homéostasie pour quantifier la résistance à l'insuline (Asemi et al., 2015).

اجريت الدراسة الثانية على 70 امراة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض، بعد 8 اسابيع من استعمال مكملات مع السيلينيوم بمعدل 200 ميكروغرام في اليوم كان هناك انخفاض معنوي في مستويات تركيز الانسولين في الدم، HOMA- IR و نموذج مماثل لتقييم الاتزان لوظيفة الخلايا بيتا β modèle d'évaluation homeostasis model of assessment of) l'homéostasie pour quantifier la fonction des cellules β indice de contrôle (HOMA- B beta- cell function) و زيادة في مؤشر فحص حساسية الانسولين كميًا (QUICKI insulin sensitivity check index quantitative) quantitatif de la sensibilité à l'insuline بينما ظل FBG (fasting blood glucose) دون تغير (Jamilian et al., 2015).

بحثت الدراسة الاخيرة تاثير مكملات السيلينيوم عند مجموعة من النساء المصابون بالسمنة المركزية بعد 6 اسابيع من تناول مكملات السيلينيوم 200 ميكروغرام يوميا لوحظ انخفاض معنوي في مستويات الانسولين في الدم و قيم HOMA- IR (Alizadeh et al., 2012).

اظهرت ايضا دراسة اخرى اجريت على 60 شخصا من كلا الجنسين (20 ذكرا و 40 انثى) تم تشخيص اصابتهم بداء السكري من النوع 2 و امراض القلب التاجية تاثيرا ايجابيا لمكملات السيلينيوم (200 ميكرو غرام يوميا لمدة 8 اسابيع) و ذلك عن طريق انخفاض الانسولين، HOMA- IR، و معايير HOMA- B و زيادة QUICKI (Farrokhian et al., 2016).

على العكس من ذلك اشارت دراسة واحدة فقط من التجارب العشوائية اجريت على المرضى الذين يعانون من السكري من النوع 2 (العدد 60: 34 ذكرا و 26 انثى) ان استعمال مكملات السيلينيوم (200 ميكرو غرام/ يوم) لمدة ثلاثة اشهر ادى الى زيادة مستويات FPG (Faghihi et al., 2014). تظهر الدراسات المذكورة سابقا بوضوح ان السيلينيوم يمارس تاثيرات تفاضلية في ظل ظروف صحية مختلفة.

الى جانب انخفاض HbA1c عند تناول مكملات السيلينيوم لاحظ (Jablonska et al., 2016) في دراسته انخفاضا كبيرا في مستويات ARNm لسبعة جينات لكريات الدم البيضاء leucocytes تشارك في خطوات مختلفة لتنظيم استقلاب الجلوكوز المجموعة الاولى هي ARNm لمستقبلات الانسولين récepteur de l'adiponéctine 1 و مستقبلات الاديونكتين 1 (INSR insulin receptor) de l'insuline (ADIPOR1 adiponectin receptor 1) المعنية بمستقبلات هرمونات الغدد الصماء: الانسولين insulin و الاديونكتين adiponectine و هما هرمونان رئيسيان لتنشيط اشارات الانسولين المسؤولة عن امتصاص الجلوكوز الخلوي. لوحظت التاثيرات القمعية للانسولين على مستقبلات الانسولين في دراسة سابقة اجريت على فئران بالحمل و نسلها (Zeng et al., 2012)، حيث لوحظ انخفاض الـ ARNm لـ INSR بالإضافة الى جينات اشارات الانسولين الاخرى بما في ذلك (ركيزة مستقبلات الانسولين 1 substrat du récepteur de l'insuline 1 IRS- 1 (insulin receptor substrate 1) و ركيزة مستقبلات الانسولين 2 Irs- 2 (receptor substrate 2) و سيرين/ تريونين بروتين كيناز 2 Akt 2 sérine/ thréonine protéine kinase 2 (serine/ threonine protean kinase 2). كما لوحظ ان استعمال السيلينيوم بجرعة 3 مغ / كغ في الغذاء (مقارنة بالاجيال التي تتغذى على النظام الغذائي العادي) يؤدي الى ظهور تغيرات مماثلة في الكبد عند الاجيال (نسل)، مصحوبة ايضا بانخفاض مستويات البروتين لمستقبلات الانسولين في نسل الاجيال التي تتلقى ايضا نظاما غذائيا عالي السيلينيوم في الوقت نفسه. ارتبط النظام الغذائي عالي السيلينيوم عند الاجيال بفرط انسولين الدم hyperinsulinémie و مقاومة الانسولين resistance à l'insuline و عدم تحمل الجلوكوز intolerance au glucose (Zeng et al., 2012).

انخفاض كبير في تعبير ARNm لـ ADIPOR1 لوحظ في هذه الدراسة بعد اسبوعين من استعمال المكملات و كان مصحوبا بانخفاض كبير عن الحد الأدنى لـ ADIPOR2. يتم التعبير عن ADIPOR2 بشكل رئيسي في الكبد و هكذا في كريات الدم البيضاء، كان من المرجح اكثر ملاحظة تاثر كبير في حالة ADIPOR1 و التي يتم التعبير عنها في كل مكان (Freitas Lima et al., 2015). يرتبط كلا المستقبلين بمستوى Adiponectine و هي هرمون تنتجه الخلايا الشحمية و يشارك في استقلاب الجلوكوز عن طريق تعديل حساسية الانسولين (Freitas Lima et al., 2015).

قد يشير انخفاض التعبير عن الجينات الأساسية المشاركة في استقلاب الجلوكوز مثل تلك المشفرة لمستقبلات الانسولين و adiponectine الى تأثيرات ضارة الى حد ما لمكملات السيلينيوم في مجموعة الدراسة (Jablonska et al., 2016).

تضمنت المجموعة الثانية من الجينات الخاضعة للتنظيم في دراسة (Jablonska et al., 2016) الـ LDH lactate déshydrogénase، PDHA pyruvate déshydrogénase (lipoamide) alpha subunit و PDHB pyruvate déshydrogénase (lipoamide) beta subunit. و جميع هذه انزيمات الثلاثة تشارك في استقلاب البيروفات pyruvate و هو المنتج النهائي لتحلل السكر و يعتمد ايضه الاضافي على تركيز الاكسجين الخلوي. في ظل الظروف اللاهوائية يتم تحويله بواسطة LDH الى حمض اللاكتيك lactique بينما في ظل الظروف العادية يتم استقلابه بواسطة مركب نازعات هيدروجين البيروفات lactique pyruvate déshydrogénase complexe (PDC pyruvate déshydrogénase complexe) الى مرافق انزيم استيل أ (acetyl coA) acetyl coenzyme A و الذي يرتبط بالتفاعل الاخير لتحلل السكر بدورة كربس cycle de krebs (Jablonska et al., 2016).

الاهم من ذلك ان اعادة تدوير البيروفات recyclage de pyruvate (الذي يحدث عبر اغشية الميتوكوندريا) هي منظم مهم لافراز الانسولين بسبب انتاج NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) الجزيء المطلوب لافراز حبيبات الانسولين من خلايا β (Luo et al., 2015).

كما تبين ان استقلاب البيروفات يتدخل في مرض السكري و يتضح ذلك من خلال زيادة نشاط PDK pyruvate déshydrogénase kinase عند مرضى السكري (يلعب PDK دورا مهما في التخلص من الجلوكوز لانه يقلل نشاط PDC complexe pyruvate déshydrogénase) (Jeoung, 2015). حيث تبين ان مسار التحلل السكري غير منظم عند مرضى السكري (guo et al., 2012).

و من المثير للاهتمام ان زيادة مستويات البيروفات في الكبد و زيادة التعبير عن انزيمات استقلاب البيروفات (PCX pyruvate carboxylase و PDH pyruvate déshydrogénase). ظهرت عند الفئران ذات الجين المنزوع لـ SCLY sélénocystéine lyase (SCLY sélénocystéine lyase) الانزيم المحفز لتحويل من sélénocystéine الى alanine و sélénide و هذه الخطوة تعتبر مهمة في استقلاب السيلينيوم، حيث ان sélénide عبارة عن ركيزة للتخليق الحيوي للبروتينات (Seale et al., 2015).

كما لاحظ (Jablonska et al., 2016) بالإضافة الى النتائج السابقة ان السيلينيوم قد يؤثر ايضا على التنظيم النسخي لتحلل السكر حيث ادى الى انخفاض معنوي في تعبير v- myc avian myelocytomatosis (بروتين MYC viral oncogene homolog) c-MYC المشفر بواسطة جين MYC مسؤول عن تنظيم النسخ لجميع الاهداف التي تؤدي الى تحلل السكر، بما في ذلك pyruvate kinase، pyruvate kinase، lactate déshydrogenase و déshydrogenase). الاله من ذلك انه ثبت ايضا انه ينظم تعبير ناقلات الغلوكوز 2 و 4 (GLUT2 و GLUT4) (Yeung et al., 2008). لم يتاثر تعبير ARNm للمنظم النسخي الرئيسي الثاني لتحلل السكر HIF1 (HIF1 : hypoxia inducible factor1, alpha subunit) عند استعمال مكملات السيلينيوم في دراسته. في حين لوحظ انخفاض كبير في مثبطه و لكن فقط بعد اسبوعين من استعمال المكملات (مثبط HIF1A هو HIF1AN : hypoxia inducible factor1, alpha subunit inhibitor) اجمالا تشير هذه النتائج الى الحاجة الى لاجرات دراسات اكثر تعمقا لدراسة العلاقة بين السيلينيوم و تحلل الغلوكوز عند البشر (Jablonska et al., 2016).

و في الاخير تشير نتائج دراسة (Jablonska et al., 2016) الى ان السيلينيوم قد يتحكم في نسبة سكر الدم على مستويات مختلفة من التنظيم حيث لا يرتبط ذلك فقط باشارات الانسولين، و لكن ايضا بمسار تحلل السكر و استقلال البيروفات.

في دراسة اخرى قام بها Sheng (Sheng et al., 2004) تم استخدام جرعة عالية من السيلينيوم (4 مغ/ كغ/ اليوم) لتحفيز انخفاض السكر في الدم سريعا، و لكنه فشل في الحفاظ على هذا التأثير الشبيه للانسولين عند الفئران المصابة عن طريق حقن الالوكسان و هذا راجع لسمية السيلينيوم.

الدهون:

ادى مرض السكري الناجم عن الستربتوزوتوسين عند الفئران الى ظهور ارتفاع كبير في تركيز الدهون الكلية، الغليسيريدات الثلاثية، الكولسترول الكلي و LDL في المصل و ادى الى انخفاض تركيز HDL عند الفئران المصابة مقارنة بالفئران العادية و يمكن تفسير هذه الزيادة من خلال التحلل الشديد للمركبات الدهنية في الانسجة الدهنية (Fatmi, 2014؛ Al- quraishy et al., 2015) لتوفير الطاقة اللازمة لوظائف الجسم الحيوية مع انخفاض امتصاص الانسجة الدهنية للاحماض الدهنية (Gupta et al., 2008). من ناحية اخرى يتسبب ارتفاع السكر في الدم في حدوث اضطراب استقلابي يتم التعبير عنه من خلال

التغيرات في مسار الغلوكوز الطبيعي (حيث يتم تحويل جزء من الغلوكوز الى احماض دهنية و غليسيرول ثم تخليق الدهون الثلاثية و كولسترول) (Valdiguie, 2000, Patricia et al., 1995).

يتم تركيب الكولسترول بشكل رئيسي في الكبد و هو ضروري كمحفز للهرمونات الستيرويدية، الاحماض الصفراوية و كذلك كمثبت للانسجة البيولوجية و تركيزه العالي في الدم hypercholestérolémie يعني خطر الاصابة باضرار في القلب و من بين الاسباب التي تؤدي الى ارتفاع الكولسترول هي فرط البروتينات الدهنية hyperlipoprotéinémie او قصور الغدة الدرقية hypothyroidie (Kim et al., 2010).

التاثير الخافض للدهون بواسطة الكوبالت يمكن ان يكون ناتج عن الخصائص المضادة للاكسدة للكوبالت (Hassanien et al., 2020).

ادى العلاج بالسيلينيوم الى تحسين نسبي في تركيز الدهون و ذلك من خلال تاثيره القوي على الانزيمات المضادة للاكسدة كما يسمح ايضا بتجديد جزيئات الدهون عن طريق اعادة التدوير على مستوى غشاء الخلية (Karakilçil et al., 2003).

تظهر نتائج دراسة (Fatmi, 2014) ايضا انخفاض في تركيز هذه المعايير عند الفئران المصابة و المعالجة بالسيلينيوم هذا الاخير له خصائص تحاكي الانسولين بما في ذلك تحفيز امتصاص الغلوكوز، تنظيم تحلل و تخليق السكر و تخليق الاحماض الدهنية و كذلك مسار فوسفات البننتوز pentose phosphate (Stapleton, 2000).

بينما قل السيلينيوم بشكل كبير من تراكيز الدهون الكولسترول و الغليسيريدات الثلاثية من خلال تاثيره الايجابي على تغلغل الغلوكوز في الخلايا الدهنية و تحويله الى احماض دهنية بالاتفاق مع دراسات اخرى (Gur et cinel, 2003؛ Halim et Hussain, 2002؛ Baydas et al., 2002).

يلعب السيلينيوم دورا اساسيا في تخليق هرمونات الغدة الدرقية و لقد لاحظت العديد من الدراسات التي اجريت على البشر و الحيوانات اضطرابات الغدة الدرقية اثناء نقص هذا العنصر (Beckett et al., 1987؛ Vadhanavikit et al., 1990). الـ 5'- désiodase انزيم يحفز تحويل T4 thyroxine الى T3 triiodothyronine و خاصة في الغدة الدرقية، الكبد والكلى و يوفر معظم T3 المنتشر من اصل كبدي. قبل بضع سنوات تم انشاء رابط بين هذا الانزيم و السيلينيوم، بعد ذلك حدد ان 5'- désiodase و عرف بانه

sélénenzyme حيث تم العثور على السيلينيوم في الموقع النشط له، كمخلفات لـ sélénocystéine (Hmidi *et al.*, 1996). لوحظ ايضا في دراسات سابقة ان نقص السيلينيوم الغذائي عند الحيوانات المختلفة يشهد ايضا على اهمية هذا العنصر النادر oligoélément في وظيفة الغدة الدرقية (Hmidi *et al.*, 1996).

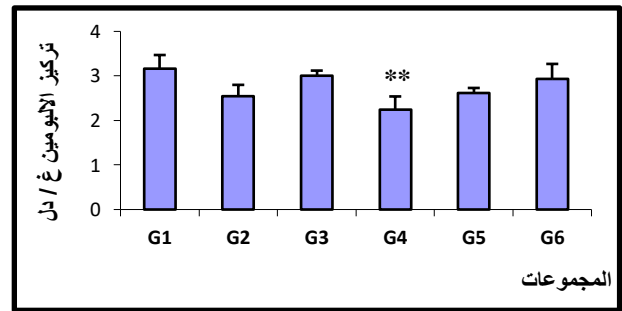
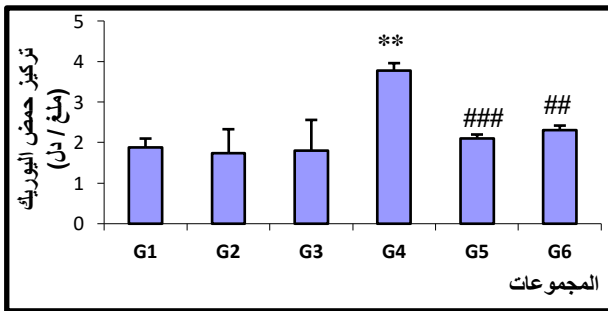
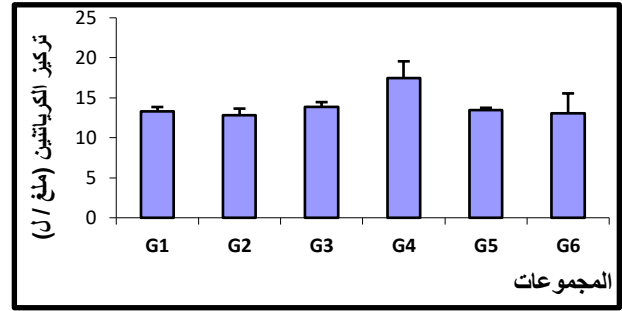
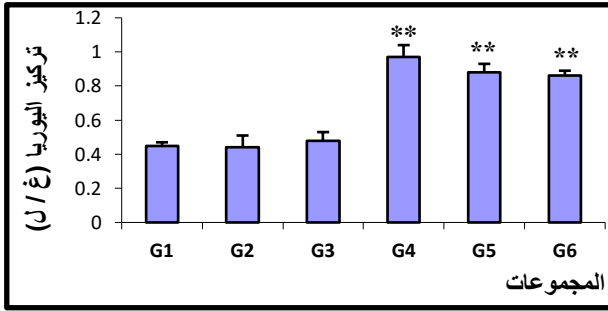
الوظيفة الكلوية: (اليوريا ، الكرياتينين، حمض اليوريك و الالبومين)

نتائج تغيرات المعايير الخاصة بالوظيفة الكلوية موضحة في الشكل (7).

توضح النتائج المتحصل عليها في الشكل (7) أن الإصابة بمرض السكر تؤدي إلى ارتفاع معنوي في تركيز اليوريا ($p \leq 0.01$) و حمض اليوريك ($p \leq 0.01$) حيث ان اليوريا و حمض اليوريك يعتبران من المؤشرات الاساسية لتشخيص وظيفة الكلية و كذلك تشخيص الداء السكري. و يعتبر حمض اليوريك من المكونات التي تعمل على حماية الجسم ضد الأوكسدة، و هذه النتيجة تؤكد ما تحصل عليه بعض العلماء نذكر منهم (Braunish *et al.*, 1994؛ Babu *et al.*, 2003؛ Prakasam *et al.*, 2004) في حين هذه النتيجة لا تتوافق مع نتائج دراسة (Garg *et al.*, 2005).

اما بالنسبة لمعايرة الألبومين فلاحظنا انخفاض معنوي في تركيزها ($p \leq 0.01$)، حيث أثبت كل من (Hulten *et al.*, 1996؛ Rumble *et al.*, 1997) نفس النتيجة. فيما تحصل (Saker *et al.*, 1998) على انخفاض غير معنوي.

في حين ان المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت للفئران المصابة أدت إلى انخفاض معنوي في تركيز حمض اليوريك ($p \leq 0.001$) مقارنة مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتوافق مع نتيجة (Aalshwarya *et al.*, 2012). أما إذا أخذنا تركيز اليوريا فنلاحظ أن هناك انخفاض غير معنوي في تركيزها عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتماشى مع نتيجة (hassanien *et al.*, 2020) أما (Aalshwarya *et al.*, 2012) فقد تحصل على انخفاض معنوي. في حين المعالجة للفئران المصابة لم تؤثر على تركيز الألبومين حيث ادت الى ارتفاع طفيف غير معنوي عند مقارنتها مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتطابق مع نتيجة (Saker *et al.*, 1998).



شكل (7): تركيز اليوريا، الكرياتينين، حمض اليوريك و الألبومين في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + CoCl_2 ، G6: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$.
المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
- المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
- المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
- المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

بينما لاحظنا عدم تأثير مركب كلوريد الكوبالت على تركيز كل من اليوريا، حمض اليوريك و الالبومين عند الفئران الغير مصابة و المعالجة و هذا عند مقارنتها مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تتوافق مع نتيجة (Hassanien et al., 2020) بالنسبة لتركيز اليوريا، في حين تحصل (Hassanien et al., 2020) على انخفاض معنوي (Saker et al., 1998) على انخفاض غير معنوي بالنسبة لتركيز الالبومين.

اما المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم للفئران المصابة فقد أدت إلى انخفاض معنوي في تركيز حمض اليوريك ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتوافق مع نتيجة (Boussekine, 2014؛ Fatmi, 2014). أما إذا أخذنا تركيز اليوريا فنلاحظ أن هناك انخفاض في تركيزها و لكنه غير معنوي عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و هذه النتيجة تتماشى مع نتيجة (Boussekine, 2014) في حين تحصل كل من (Fatmi, 2014؛ Al-quraishy et al., 2015) على انخفاض معنوي في تركيز اليوريا .

في حين معالجة الفئران المصابة أدت إلى ارتفاع طفيف غير معنوي في تركيز الألبومين عند مقارنتها مع الفئران المصابة، أما دراسة (Fatmi, 2014) فتحصلت على ارتفاع معنوي في تركيزها. كما يمكن ان يعتبر الالبومين من مضادات الاكسدة الرئيسية في البلازما لانه يحتوي على مجموعة التبول (SH) (Klibet, 2016).

بينما لاحظنا عدم تأثير العلاج بمركب سيلينيت الصوديوم على تركيز كل من اليوريا ، حمض اليوريك و الالبومين عند الفئران الغير مصابة و المعالجة، و هذا عند مقارنتها مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تتوافق مع نتائج كل من (Boussekine, 2014؛ Tebani, 2014؛ Klibet, 2016) بالنسبة لتركيز اليوريا و (Klibet, 2016, Tebani, 2014) بالنسبة لتركيز حمض اليوريك و الالبومين.

أما بالنسبة لمعايرة الكرياتنين فنلاحظ أن الإصابة بمرض السكري لم تؤثر على تركيزه و هذه النتيجة تتطابق مع ما أثبتته (Prechel et al., 1997؛ Rumble et al., 1997؛ Rebinger et al., 1998). في حين تحصل (Aalshwarya et al., 2012) على ارتفاع معنوي.

كما لم تؤثر المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت على تركيزه و هذا عند الفئران المصابة أو الغير مصابة، حيث أثبت (Domingo et al., 1998؛ Saker et al., 1998) نفس النتيجة ، في حين تحصل (Aalshwarya et al., 2012) على انخفاض معنوي عند معالجة الفئران المصابة.

و كذلك لاحظنا عدم تأثير مركب سيلينيت الصوديوم على تركيزه عند الفئران المصابة و كذلك الفئران الغير مصابة و هي نتيجة تتوافق مع نتيجة (Fatmi, 2014، Boussekine, 2014) بالنسبة للفئران المصابة و كذلك نتيجة (Klibet, 2016، Tebani, 2014) بالنسبة للفئران الغير مصابة.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا فنلاحظ عدم وجود فرق معنوي في تركيز كل من اليوريا، حمض اليوريك و الالبومين عند الفئران المصابة والمعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة والمعالجة بمركب كلوريد الكوبالت. كذلك نفس النتيجة بالنسبة للفئران الغير المصابة و المعالجة بالمركبين.

الارتفاع في هذه المعايير عند الفئران المصابة يفسر انخفاض تركيز البروتينات عند الفئران المصابة الناتج عن زيادة هدم البروتينات و تحويلها إلى مركبات أخرى مثل اليوريا. و ربما يرجع الانخفاض في تركيز الالبومين إلى ارتفاع نسبة البروتينات المطروحة في البول (Makino et al., 2002، Youcef et al., 2004)، حيث أثبت دراسة كل من (Porte et Halter, 1981، Rebinger et al., 1998، Siu et al., 2006) ارتفاع تركيز الألبومين في البول عند الفئران المصابة بمرض السكري. كما أثبت (Vanke et Wong, 1991) أن الإصابة بمرض السكري تؤدي إلى تثبيط المحفزات التي تعمل على تخليق الألبومين في الكبد. حيث يتم تشخيص حمض اليوريك، الألبومين و البروتينات كذلك في البول للتأكد من الإصابة بمرض السكري.

حيث كل هذه الاضطرابات الناتجة في ميتابوليزم اليوريا، حمض اليوريك و الألبومين فهي ترجع بالدرجة الأولى إلى تأثير مرض السكري على نشاط الكلية، حيث أوضحت العديد من الدراسات أن الإصابة تؤدي إلى ظهور اضطراب في نشاطها و كذلك تؤثر على البنية النسيجية، و هو ما يفسر الارتفاع في وزن الكلية المستنتج سابقا.

على الرغم من استعمال العلاجات التقليدية مثل الانسولين والادوية المضادة لمرض السكري لتقليل مستويات الغلوكوز في الدم و مضاعفات مرض السكري لا تزال هناك حاجة علاجية لادوية فعالة للقصور الكلوي في حالة ارتفاع السكر في الدم (Vasudevan et McNeill, 2007). يعد اعتلال الكلية السكري nephropathie diabetique الان سببا رئيسيا للفشل الكلوي في العديد من البلدان.

قد تكون النماذج الجيوانية المستعملة لدراسة الاصابات الكلوية السكرية اداة قيمة لتحديد الاليات الجزيئية للتطور القبل السريري لاستراتيجيات علاجية جديدة (Tesch et Allen, 2007).

كانت الكلى محور العديد من الدراسات فيما يتعلق بالمضاعفات الشائعة المرتبطة بمرض السكري حيث تتشارك العديد منها في نفس العوامل لتطور اعتلال الكلى السكري néphropathie diabétique و القصور الكلوي insuffisance rénale (Almadal et Vilstrup, 1998؛ Al-quraishy et al., 2015) و امراض الاوعية الدموية الدقيقة (Al-quraishy et al., 2015).

في دراسة اجراها (Al-quraishy et al., 2015) لوحظ ارتفاع مستويات حمض اليوريك، اليوريا و الكرياتينين في الدم عند الفئران المصابة الغير معالجة و هي مؤشرات واضحة على ضعف وظائف الكلى (Nabi et al., 2013). و ينعكس هذا الخلل الكلوي ايضا في الخصائص النسيجية لاعتلال الكلية السكري المبكر بما في ذلك توسع المسراق expansion mésangiale، سماكة الغشاء القاعدي الكبيبي المنتشر épaissement diffuse de la membrane basale glomerulaire و زيادة المسراق الخلوي cellularité (Huang et al., 2014) mésangiale.

كما اوضح (Al-rawi, 2007 b) ان للداء السكري تأثيرا على وظيفة الكلية و كذلك البنية النسيجية لها و هذا ما يؤدي الى ارتفاع تركيز هذه المعايير.

من ناحية اخرى ينخفض تركيز البروتينات الكليه و الالبومين في الدم و يقصر ذلك حقيقة تحلل البروتينات الى احماض امينية ثم الى يوريا (Prangthip et al., 2012) و الكرياتينين. كما يمكن ان يؤدي تسكر البروتينات في مرض السكري الى ضمور العضلات و تحلل الاحماض النووية الى حمض اليوريك (Valdiginé, 2000) و زيادة افراز البيورين purine المصدر الاساسي لحمض اليوريك (Boussekine, 2009).

على هذا النحو اثبتت دراسة (Asayama et al., 1993) ان الانخفاض في البروتينات عند الحيوانات المصابة بالسكري يرجع الى انخفاض تركيبها في الكبد.

في دراسة قام بها Ultimura (Ultimura et al., 2003) عند الفئران، حيث جعل ذكور فئران wistar منزوعة الكلية uninephrectomisé (استئصال الكلية اليمنى) مصابة بالداء السكري عن طريق

الحقن الوريدي للستربتوزوتوسين و قام بتقدير تركيز الغلوكوز في الدم بعد يومين حيث تم الحفاظ على تركيز السكر بين 300-400 مغ/ دل للاشهر الثمانية التالية. لقد استخدم هذا النموذج للحث على اعتلال الكلية السكري الذي يؤدي في النهاية الى الفشل الكلوي المزمن. حيث اثبتت نتائج هذه الدراسة ان الاعتلال الكلوي الناتج عن الداء السكري يؤدي الى فشل كلوي مزمن كما وجد ارتفاع كبير في تركيز الكرياتينين، حمض اليوريك و اليوريا في البلازما (Ultimura et al., 2003).

يؤدي عدم التوازن بين امداد الاكسجين و استهلاكه الى اضطراب التمثيل الغذائي المحلي ما يؤدي الى نقص الاكسجة في الانسجة. هناك ادلة واضحة على ان نقص الاكسجة المزمن في الكلى هو النتيجة النهائية لعمليات و اليات متعددة عند المرضى الذين يعانون من امراض الكلى المزمنة (Nangaku et al., 2008). على الرغم من ان تدفق الدم الى الكلى مرتفع نسبيا الا ان حضور و توزيع الاكسجين بين الاوعية الدموية الوريدية والشريانية التي تعمل بتقريب متكافئ يحافظ على توتر الاكسجين في الانسجة الكلوية منخفضا نسبيا. مما يشير الى نقص الاكسجة كاحد العوامل المحددة في حساسية الكلى للتغيرات في توصيل الاكسجين (Nangaku, 2006؛ Pine et al., 1998).

الـ HIF هو عامل نووي ثنائي الجزيء غير متجانس و هو وسيط حاسم في اليات الدفاع ضد نقص الاكسجة و قد يوفر تنشيطه نهجا لحماية الانسجة ناقصة التاكسج عن طريق تحفيز واسع و متناسق. يتكون الـ HIF من وحدتين فرعيتين وحدة فرعية HIF- alpha حساسة للاكسجين sensible à l'oxygène و وحدة فرعية HIF- beta معبر عنها بشكل اساسي exprimé de manière constitutive (تسمى ايضا ARNT المترجم النووي لمستقبلات aryl - aryle hydrocarbure translocateur nucléaire de recepteur d'aryl - aryle hydrocarbure). يتم تقليل الاستقرار بشكل جذري لـ HIF عن طريق prolyl hydroxylases (PHDs) التي تحفز الهيدروكسيل المعتمد على الاكسجين لبقايا البرولين داخل بروتين HIF (Aalshwarya et al., 2012).

و من المثير للاهتمام ان الكوبالت يمنع تحلل HIF بواسطة prolyl hydroxylases PHD و بالتالي يعزز نشاط HIF (Rosenberger et al., 2008). تظهر النتائج التي تحصل عليها (Aalshwarya et al., 2012) ان الكوبالت يحسن الفشل الكلوي في نموذج الفئران المصابة بالسكري من النوع 2 الذي يعاني من السمنة و ارتفاع ضغط الدم بشكل مستقل عن الحالة الايضية و ضغط الدم. يعزى تاثير كلوريد الكوبالت الى زيادة تنظيم HIF و الجينات الخاضعة للتنظيم من طرف HIF و كذلك يعمل على انخفاض نسبة التسكر المتقدمة و الاجهاد التاكسدي (Ohtomo et al., 2008). تم الابلاغ سابقا عن تاثير مماثل

للكوبالت في نماذج حيوانية اخرى تعاني من اصابات كلوية (Matsumoto et al., 2003؛ Tanaka et al., 2005). و مع ذلك لا تزال اليات الحماية الكلوية للكوبالت بعيدة المنال (Salnikow et al., 2004).

استنادا الى نتائج التجارب على الحيوانات الدراسية السابقة نفرض ان تنشيط HIF دون المستوى الامثل كسلسلة لنقص الاكسجة المزمن يمكن ان يزداد بواسطة عامل تثبيط PHD و بالتالي استقرار HIF. و قد تم استعمال كلوريد الكوبالت باعتباره مثبط غير نوعي لـ PHD في الدراسة لظهور التأثير على الحد من الفشل الكلوي تم تحقيق تحسن كبير في وظائف الكلى على اساس انخفاض تراكيز المعايير البيوكيميائية مثل اليوريا، الكرياتينين و حمض اليوريك في البلازما (Deshmukh et al., 2012). كما ادى علاج كلوريد الكوبالت الى خفض وزن الكلية عند الحيوانات مما يدل على انخفاض التضخم hypertrophie الناتج عن الالتهاب (Hassanien et al., 2020).

كما توصل (Deshmukh et al., 2012) الى ان علاج الجرذان المصابة بالداء السكري الناتج عن الستربتوزوتوسين بكلوريد الكوبالت يؤدي الى انخفاض كبير في تركيز الغلوكوز في الدم (Ybarra et al., 1997) و بالتالي فان علاج كلوريد الكوبالت لديه امكانية هائلة لحماية الكلى و الحد من ارتفاع السكر في الدم عند الفئران مما يؤدي الى تنشيط HIF بالاضافة الى مثبطات prolyl 4- hydroxylase مما يدل على استقرار العامل المحرض لنقص الاكسجة و التخفيف من الخلل البطاني لاعتلال الكلى السكري. و يعتبر كاستراتيجية علاجية جديدة لاعتلال الكلى السكري. حيث لوحظ انخفاض في تركيز اليوريا، الكرياتينين و حمض اليوريك في البلازما (Deshmukh et al., 2012).

لوحظت عدة تأثيرات للكوبالت على وظيفة الكلية في دراسة (Ohtomo et al., 2008) حيث لوحظ ان الاطراح البولي للبروتينات protéinurie يكون اقل عند الفئران المعالجة. كما لوحظ ان هناك تأثير ايجابي للكوبالت على الجروح الكلوية على مستوى الكبيبات lésions glomérulaires و كذلك الانابيب الداخلية. المعالجة بالكوبالت تعمل على الارتفاع المعنوي لعدد الخلايا الموجبة لـ HIF- 1 alpha، فالكوبالت هو منشط HIF عن طريق تثبيط PHD. حيث يعمل الكوبالت على توقيف هدم HIFs بواسطة PHDs و بالتالي يعمل على تنشيطه (Salnikow et al., 2004) من خلال زيادة تنظيم الجينات المعدلة بواسطة العامل HIF (HO- 1 hème oxygénase)، عامل النمو البطاني الوعائي facteur de croissance de l'endothélium vasculaire -VEGF، و مكون الكريات الحمراء (EPO érythropoïétine). هناك دراسات اخرى اثبتت نفس النتائج عند انواع اخرى من الحيوانات التي تعاني من الاصابات الكلوية (Matsumoto et al., 2003؛ Tanaka et al., 2005). يعمل الكوبالت على

حماية الشعيرات الدموية حول الانابيب. كما الكوبالت يعمل على زيادة تعبير EPO لـ VEGF، و OH- 1 في الكلية فوق المستوى الملحوظ عند الفئران الشاهدة، حيث اثبت حديثا ان EPO يعمل على التحسن المباشر لجروح الخلايا الرجلاء (خلية ظهارية باطنية) lésions des podocytes (مما يساعد على منع اتلاف الكلى) و تصلب الكبيبات (Eto et al., 2007).

المعالجة بالكوبالت تعمل على انخفاض تعبير ARNm كل من عامل النمو المحول β facteur de croissance transformant β ((transforming growth factor TGF- beta) و عامل نمو النسيج الضام (connective tissue growth factor CTGF) facteur de croissance du tissu conjonctif في الكلية تحت المستوى الملحوظ عند الفئران العادية ، و تعتبر هذه العوامل من العوامل المعروفة عند تطور التليف الكلوي (fibrose rénale) (Ohtomo et al., 2008).

يوفر علاج الكوبالت المزيد من الاحتمالات لحماية الكلى، اظهرت العديد من الدراسات ان نقص انتاج NOS oxyde nitrique synthase البطاني الكلوي في مرض السكري لفترات طويلة قد يؤدي الى تغيرات الدورة الدموية للكبيبات و تطور الداء السكري (Prabhakar, 2004). قد يحسن الكوبالت من تعبير eNOS من خلال عمل HIF- 2 و قد يؤدي الى تغيرات في ديناميكا الدم للكبيبات (Coulet et al., 2003). يمكن للكوبالت ان يعطل نشاط انزيم prolyl 4- hydroxylase للكولاجين و الذي يلعب دورا رئيسيا في تخليق الكولاجين و يمكن ان يحسن من تراكمه (تراكم المصفوفة matrice) خارج الخلية (Myllyharju, 2003؛ Salnikow et al., 2004) كما تم تأكيد ان للكوبالت التأثيرات الوقائية على التليف الانبوبي الخلالي (fibrose tubule- interstitielle) (Ohtomo et al., 2008).

العلاج بالكوبالت يعمل على الانخفاض المعنوي لـ pentosidine على مستوى الكلية (pentosidine) هو مؤشر للاجهاد التاكسدي و التسكر المتقدم (glycation avancée). حيث ان التسكر المتقدم تعد ظاهرة ناتجة عن الجروح الكلوية عند المصابين بالداء السكري (Nishikawa et al., 2000؛ Bohlender et al., 2005). لاتزال اليات حماية الكلية باستعمال الكوبالت بعيدة المنال (Ohtomo et al., 2008).

العلاج بالسيلينيوم يمكن ان يساعد في تاخير ظهور الاعتلال الكلوي عن طريق تعديل قيم مضادات الاكسدة الذاتية antioxydants endogènes و تنشيط العديد من البروتينات التي تحتوي على السيلينيوم (sélénoproteins) (Douillet et al., 1999).

كما هو مبين في نتائج التجربة التي اجراها (Becker et al., 1996) لم يكن لعلاج السيلينيوم اي اثار جانبية سامة واضحة على الكلية، حيث تم تعديل تصفية الكرياتين التي زادت عند الفئران المصابة بسبب معدل الترشيح الكبيبي المفرط (Jensen et al., 1981) عند الفئران المعالجة بالسيلينيوم. كما تم تعديل تركيز البروتينات المتواجدة في البول protéinurie اليومية. اما الارتفاع الملحوظ في تركيز اليوريا في البلازما في كلا المجموعتين المصابة و المصابة المعالجة و كذلك ظهور تحفيها هامشيا déshydrataion marginale فهو يكون ناتج إما عن زيادة حجم البول عند الفئران المصابة او انخفاض استهلاك السوائل عند الفئران المعالجة بالسيلينيوم (Becker et al., 1996).

بينما في المجموعة المصابة و المعالجة سجلت دراسة (Boussekine, 2014) انخفاضا في اليوريا و الكرياتين مقارنة بالفئران المصابة، حيث ادت مكملات السيلينيوم الى خفض مستويات السكر في الدم بشكل كبير و بالتالي حماية انسجة الكلى من التلف الذي يمكن ان يسببه ارتفاع السكر في الدم لفترة طويلة. وفقا لـ (Wolf, 2005) يلعب ارتفاع السكر في الدم و البروتينات المعدلة protéines modifiées بسبب ارتفاع السكر في الدم مثل منتجات amadori و المنتجات النهائية للتسكر المتقدم AGE produits de glycation avancés (advanced glycation end- product) دورا رئيسيا في حدوث الاعتلال الكلوي السكري néphropathie diabétique و الفشل الكلوي l'insuffisance rénale.

من جهة اخرى اظهرت نتائج (Fatmi, 2014) زيادة ملحوظة في تركيز البروتين الكلي والالبومين و انخفاض في تركيز اليوريا الكرياتين و حمض اليوريك في المصل و هذا ما يتوافق مع نتائج (Sarada et al., 2002) الذي اثبت ان مكملات السيلينيوم تمنع هدم البروتينات.

في حين اثبت كل من (Ramakrishana et Jaikanil, 2008؛ Nahla et al., 2006؛ Kade et al., 2008) ان المعالجة بالسيلينيوم للفئران المصابة تظهر انخفاضا في تركيز اليوريا الكرياتين و حمض اليوريك و لكن مع اختلاف ضئيل، بينما يظل مستوى البروتين و الالبومين دون تغيير و هو ما يفسر التأثير الايجابي للسيلينيوم على توازن الجلوكوز و بالتالي على استقلاب الخلية.

الوظيفة الكبدية: (البيليريبيين الكلي و المباشر، TGO، TGP، ALP)

البيليريبيين الكلي و المباشر:

أما من أجل معرفة مدى تأثير مرض السكري و المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت و سيلينيوم الصوديوم على الوظيفة الكبدية فقد قمنا بدراسة تغيرات تركيز البيليريبيين، و كذلك نشاط أهم الإنزيمات

التي لها علاقة واضحة على إعادة تخليق الغلوكوز من مصادر مختلفة. توضح نتائج الشكل (8) تغيرات تركيز البيليروبين الكلي و المباشر.

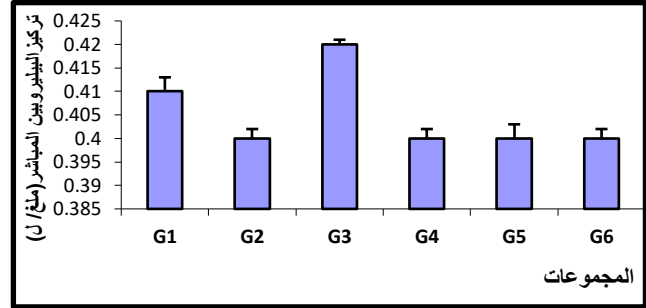
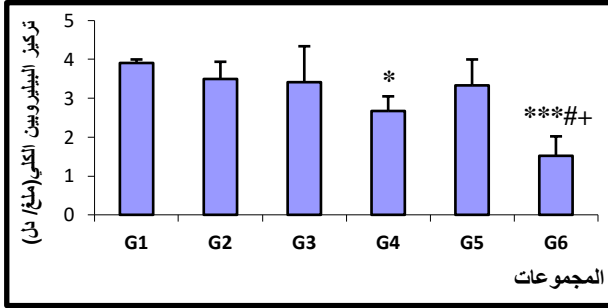
من خلال النتائج التي تحصلنا عليها لاحظنا انخفاض معنوي في تركيز البيليروبين الكلي ($p \leq 0.05$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة، حيث يعتبر البيليروبين من المكونات التي تعمل على حماية الجسم ضد الأوكسدة. كما أن النتيجة التي تحصلنا عليها تتطابق مع نتيجة كل من (Prechel et al., 1997؛ Pepato et al., 2004) اما (Al- quraishy et al., 2015) فقد تحصل على انخفاض طفيف غير معنوي. في حين الإصابة بمرض السكري لم تؤثر على تركيز البيليروبين المباشر و هي نتيجة تتماشى مع نتيجة (Boussekine, 2014) إما دراسة (Fatmi, 2014) تحصلت على انخفاض معنوي.

كما لم تؤثر المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت على تركيز البيليروبين الكلي (ارتفاع غير معنوي) و المباشر و هذا عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة و نفس النتيجة تحصلنا عليها عند الفئران الغير مصابة و المعالجة أثناء مقارنتها مع الفئران الغير مصابة وهذه النتائج تتوافق مع نتائج (Domingo et al., 1984) بالنسبة للفئران المصابة و الغير مصابة.

بينما لاحظنا انخفاض معنوي لتركيز البيليروبين الكلي ($p \leq 0.05$) عند الفئران المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة و قد توصلت دراسة (Fatmi, 2014) الى نفس النتيجة. في حين توصلت دراسة كل من (Boussekine, 2014؛ Gueroui, 2016) الى انخفاض غير معنوي و (Al- quraishy et al., 2015) الى ارتفاع غير معنوي.

اما البيليروبين المباشر فلم يؤثر على تركيزه و هذا عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة وهذه النتيجة تتوافق مع نتيجة (Boussekine, 2014؛ Gueroui, 2016). في حين تحصلت دراسة (Fatmi, 2014) على انخفاض معنوي. نفس النتيجة تحصلنا عليها عند الفئران الغير مصابة و المعالجة أثناء مقارنتها مع الفئران الغير مصابة حيث لوحظ عدم وجود فرق معنوي بالنسبة للبيليروبين الكلي و المباشر وهذه النتيجة تتوافق مع نتائج كل من (Tebani, 2014؛ Gueroui, 2016؛ Klibet, 2016) في حين تحصل (Al- quraishy et al., 2015) على انخفاض معنوي في تركيز البيليروبين الكلي.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا فنلاحظ انخفاض معنوي في تركيز البيليروبين الكلي ($p \leq 0.05$) و عم وجود فرق معنوي في تركيز البيليروبين المباشر عند الفئران



شكل (8): تركيز البيلروبين الكلي و المباشر في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

- G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G6: فئران مصابة + CoCl_2 .
- المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
 - المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
 - المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
 - المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

المصابة والمعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة والمعالجة بمركب كلوريد الكوبالت.

بينما لم نلاحظ اي فرق معنوي في تركيز البليروبين الكلي و المباشر عند مقارنة الفئران الغير المصابة و المعالجة بالمركبين.

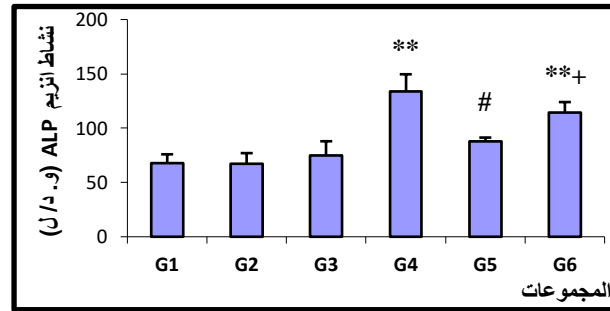
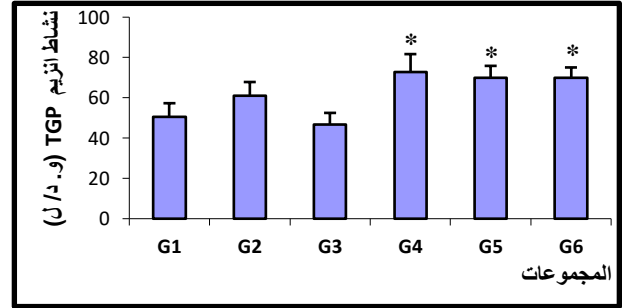
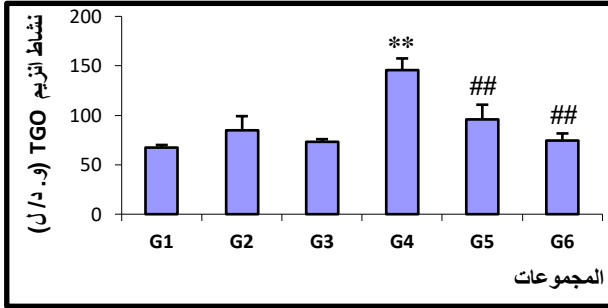
هذا الانخفاض في تركيز البيلوروبين الكلي ربما يكون ناتجا عن ارتفاع أكسدة المواد البروتينية و الدهنية و بالتالي زيادة إنتاج الجذور الحرة، أو عن انخفاض تحلل الهيموغلوبين. علاوة على ذلك قد يكون الانخفاض في مستوى البيلوروبين الكلي عند الفئران بسبب تأثيره المضاد للاكسدة *effet antioxydant* (Klibet, 2016). عند المجموعة المعالجة بالسيلينيوم، لوحظ سابقا ان السيلينيوم يمكنه تثبيت غشاء الخلية الكبدية ضد النتائج الثانوية الخلوية المختلفة التي يسببها اي مركب سام للكبد *hépatotoxique* يمكن ان يعزى ذلك الى خاصية السيلينيوم المضادة للاكسدة (Soudani et al., 2011؛ Karakilçil et al., 2003).

الزيادة المميزة للبيلوروبين الكلي و المباشر في الدم عند الفئران المصابة دليل على الضرر الكبدية لان البيلوروبين يجب ان تمتصه الخلايا الكبدية *hépatocytes* بعد التفكك من الالبومين. و يتأكد هذا الضرر من خلال نشاط انزيمات الكبد بالاضافة الى انخفاض تخليق البروتين و خاصة الالبومين حيث يعتبر هو الناقل الرئيسي للبيلوروبين (El- demerdash et al., 2005).

نشاط الانزيمات ناقلات الامين و الفوسفاتاز القلوي (TGO، TGP و ALP):

إن لمرض السكر تأثير كبير على نشاط الإنزيمات التي لها علاقة بميتابوليزم الجلوكوز. حيث توضح نتائج الشكل (9) تغيرات نشاط إنزيمات ناقلات الأمين (TGO، TGP) و إنزيم الفوسفاتاز القوي (ALP).

يوضح الجانب الإحصائي ظهور ارتفاع معنوي في نشاط إنزيم TGO ($p \leq 0.01$) و TGP ($p \leq 0.05$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تتوافق مع نتائج عدة ابحاث من بينها (Rumble et al., 1997؛ Gunes et al., 1999). كما أثبت (Bugum et Shanmugasundam, 1978؛ Ghosh et Suryawanshi, 2001؛ Al- quraishy et al., 2015) أن الإصابة بمرض السكري تؤدي إلى ارتفاع نشاط TGO، TGP في الكبد.



شكل (9): نشاط إنزيم TGO ، إنزيم TGP ، و إنزيم ALP عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + CoCl_2 ، G6: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$.

المقارنات:

- المجموعات G2،G3،G4،G5،G6 مقارنة مع المجموعة G1.
- المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
- المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
- المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

أما فيما يخص تغيرات نشاط إنزيم ALP فنلاحظ أن نشاطه يكون جد مرتفعا معنويا ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تتماشى مع نتائج كل من (Sabu et al., 2002؛ Prince et al., 1997؛ Gonzalez et Fevery, 1992).

أما المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت فقد أدت إلى الانخفاض المعنوي في نشاط TGO ($p \leq 0.01$) و ALP ($p \leq 0.05$)، بينما ادت الى انخفاض غير معنوي في نشاط انزيم TGP عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران مصابة.

بينما لاحظنا عدم تأثير مركب كلوريد الكوبالت على نشاط TGO، TGP و ALP عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة، و هذا ما يتوافق مع النتائج المتحصل عليها من طرف (Domingo et al., 1984؛ Jose et al., 1988؛ Liobet et Domingo, 1983). انطلاقا من هذه النتائج يمكن القول أن لمركب كلوريد الكوبالت تأثيرا واضحا على نظام إعادة تخليق الغلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية (البروتينات).

أما المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم فقد أدت إلى الانخفاض المعنوي في نشاط TGO ($p \leq 0.01$) و هذا ما اثبت من طرف (Boussekine, 2014؛ Fatmi, 2014؛ Al-quraishy et al., 2015) حيث تحصلوا على نفس النتيجة، بينما ادت الى انخفاض و لكن غير معنوي في نشاط انزيم TGP و انخفاض غير معنوي في نشاط ALP و هذه النتائج تتوافق مع النتائج المتحصل عليها من طرف (Boussekine, 2014؛ Fatmi, 2014؛ Al-quraishy et al., 2015) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة.

بينما نلاحظ عدم تأثير مركب سيلينيت الصوديوم على نشاط TGO عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة، و هذا ما يتوافق مع النتائج المتحصل عليها من طرف (Boussekine, 2014؛ Klibet, 2016). في حين تحصل (Al-quraishy et al., 2015) على انخفاض معنوي في نشاط TGO و عدم وجود فرق معنوي في نشاط TGP و ALP.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بكلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم كل منهما على حدا فنلاحظ ارتفاع معنوي في نشاط انزيم ALP ($p \leq 0.05$) و عم وجود فرق معنوي في نشاط

كل من الانزيمات TGO، TGP (TGO انخفاض كبير لكنه غير معنوي) عند الفئران المصابة والمعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة والمعالجة بمركب كلوريد الكوبالت

بينما لاحظنا انخفاض غير معنوي في نشاط كل من TGO، TGP و ارتفاع غير معنوي في نشاط ALP عند مقارنة الفئران الغير مصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المعالجة بكلوريد الكوبالت.

يعتبر الكبد العضو الرئيسي و المؤثر في الحفاظ على مستويات الغلوكوز في الدم ضمن حدود طبيعية. بالاضافة الى وظيفته الحيوية في التمثيل الغذائي، التخزين، ازالة السموم و اخراج المواد الحيوية الغريبة xénobiotiques و مستقلباتها (Al-quraishy et al., 2015).

التغير في نشاط هذه الإنزيمات يستعمل في تشخيص نشاط الكبد (Singh et al., 2005) و أي اضطراب في نشاطها يدل على اضطراب الميتابوليزم في الكبد. كما أثبت في دراسات عديدة أن الإصابة بمرض السكري تؤثر على النسيج الكبدي (Mohan et al., 1989؛ Piyachaturawat et al., 1991؛ Celik et Yegin, 2002) حيث يعتبر الانخفاض في إفراز هرمون الأنسولين من الأسباب الأكثر تأثيرا على ارتفاع نشاط هذه الإنزيمات و ما ينجم عنها من اضطرابات (Lehninger, 1982).

تعتبر ناقلات الامين transaminases من المؤثرات الحيوية شديدة الحساسية و قد ارتبطت ارتباطا وثيقا بالضرر الكبدي و السمية (Dkhil et al., 2014) و قد اثبت (Maiti et al., 2013) ان الزيادة في أنشطة TGO، TGP و ALP في مصل الفئران المصابة بداء السكري سببها تسرب هذه الانزيمات من العصارة الخلوية cytosol للكبد الى مجرى الدم نتيجة الاصابة الكبدية الناتجة عن الستربتوزوتوسين (Maiti et al., 2013). و قد ارتبطت زيادة مستويات TGO و TGP نتيجة نقص الانسولين بزيادة تكوين الغلوكوز gluconéogénèse اثناء مرض السكري (Nabi et al., 2013).

فيما يتعلق بانزيمات الكبد (TGO و TGP) لاحظنا ارتفاع كبير في نشاط هذين الانزيمين عند الفئران المصابة مقارنة بالفئران الغير مصابة و المعالجة و المصابة و المعالجة و يفسر ذلك بتدمير الخلايا الكبدية cytolysé hépatique (انحلال الخلايا الكبدية بالمواد السامة: التأثير السام للالوكسان) (Barbosa, 2006). بالاضافة الى ذلك فان الزيادة في ناقلات الامين تفسر بتراكم الاحماض الامنية مثل l'alanine و l'acide glutamique في الدم الناتج عن هدم او تحلل بروتينات الجسم و بالتالي يمكن تحويل هذه

الاحماض الامنية بواسطة ناقلات الامين الى مركبات كربوكسيلية composés carboxyliques مثل حمض pyruvique و حمض α - céto- glutamique. و هي تعتبر من الانزيمات المهمة في العمليات البيولوجية، تعمل هذه الانزيمات على تحويل الاحماض الامنية الى حمض α - cétonique الذي بدوره يكمل عملية الميتابوليزم في دورة krebs (Osuna et al., 1977؛ Shakoori et al., 1994) ثم تتحول الى غلوكوز و هذا ما يعكس النشاط الانزيمي القوي لناقلات الامين (Boussekine, 2014). كما يفسر الارتفاع في نشاط ناقلات الأمين الانخفاض في تركيز البروتينات، لأن هذه الإنزيمات تعمل على هدم البروتينات لإنتاج الأحماض الأمية (Ghosh et Suryawanshi, 2001؛ Kechrid et Bouzerna, 2004) لأجل تخليق الغلوكوز، أو تحويلها إلى أجسام كيتونية (Ghosh et Suryawanshi, 2001).

انزيم الفوسفاتاز القلوي ALP ينتمي الى عائلة hydrolase peu spécifique يحفز التحليل المائي لمختلف استرات الفوسفوريك esters phosphoriques عند درجة الحموضة القلوية تطلق مولا واحدا من orthophosphate ، alcool واحد، phénol واحد و سكر ose واحد من مادة (ركيزة) الفوسفور الطبيعي او الاصطناعي و هي موجودة في العديد من الانسجة بما في ذلك العظام، الكبد، الكلى، خلايا الدم البيضاء و المشيمة و لكن بكميات كبيرة في الامعاء عند الفئران (Gueroui, 2016؛ Evans et al., 2009). يلعب دورا مهما اثناء تفاعلات التحلل المائي لاسترات الفوسفوريك esters phosphoriques التي تحدث اثناء استقلاب الكربوهيدرات و الفوسفوليبيد و يمكن ايضا ان يعزى الى النقل النشط للفوسفات غير العضوي عبر اغشية الخلايا. كما يشارك في بعض عمليات التحول الخلوي على مستوى الوظائف الافرازية التي تقع حصريا على مستوى الاغشية السيتوبلازمية (Henny et Schiele, 1981).

بالاتفاق مع دراسة الباحثين (Al-rawi, 2007 a؛ Ene et al., 2007) اظهرت النتائج انخفاضا ملحوظا في انشطة TGO و TGP عند الفئران المصابة و المعالجة بالكوبالت عند مقارنتها مع الفئران العادية. قد يكون هذا الانخفاض ناتج عن زيادة التخليص clairance و/ او انخفاض التسرب fuites عبر اغشية الخلايا الكبدية hépatocytes نتيجة لقدرة الكوبالت على قمع الاجهاد التاكسدي الناجم عن مرض السكري كما تم اثباته سابقا (Hassanien et al., 2020).

كما اثبتت الدراسة التشريحية النسيجية ان الكوبالت له تاثير علاجي و وقائي اقوى اتجاه خلايا الكبد لدى الفئران المصابة بالسكري (بنية الكبد طبيعية، خلايا الكبد طبيعية، عدم وجود نخر nécrose و لكن تنكس خفيف لخلايا الكبد dégenescence des hépatocytes المرتبطة بقدرة تجديد عالية). لذلك يمتاز

الكوبالت بقدرة عالية على تجديد خلايا الكبد المرتبطة بعدم وجود نخر. قد تعزى هذه الاجراءات الوقائية للكبد الى خصائصه المضادة للاكسدة القوية (Hassanien et al., 2020).

كما اشارت نتائج الدراسة التي اجريت من طرف (Fatmi, 2014) الى ظهور انخفاض كبير في نشاط ناقلات الامين بعد استعمال السيلينيوم نظرا لان السيلينيوم يمتلك خصائص محاكية للانسولين (Sheng et al., 2005)، بما في ذلك تحفيز امتصاص الغلوكوز، تنظيم عملية تخليق و تحلل السكر، و كذلك انخفاض تحلل البروتينات.

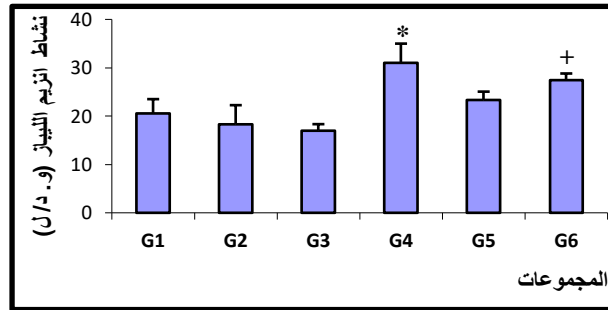
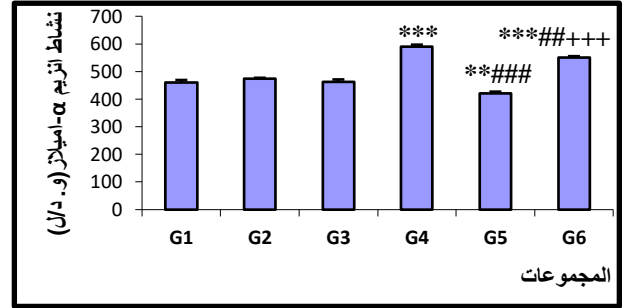
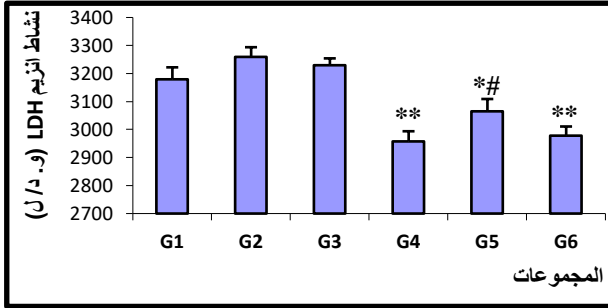
اظهر (Al- quraishy et al., 2015) Al- quraishy في الدراسة التي قام بها ان العلاج بالسيلينيوم اعاد انشطة TGO، TGP و ALP نحو المستويات الطبيعية و يمكن تفسير هذه النتيجة بسبب خاصية الكسح الجذري propriété de piégeage des radicaux للسيلينيوم و اهمية السيلينيوم في حماية سلامة و وظائف الانسجة (Messarah et al., 2012). مما يعني ان السيلينيوم يمكنه ان يثبط التلف الكبدي الناجم عن الالوكسان (Murray et al., 1990؛ Gur et Cinel, 2003؛ Koyuturk et al., 2005).

كما ان السيلينيوم معروف بقدرته المضادة للاكسدة و ذلك عن طريق تثبيط عملية اكسدة الدهون و البروتينات الدهنية في اغشية الخلايا من خلال علاقته التفاعلية مع المستقبلات الوسيطة (Karakilçil et al., 2003؛ Ozardalia et al., 2004).

انزيمات اخرى: (LDH، α - اميلاز، الليباز)

أما نتائج تغيرات كل من نشاط إنزيم LDH، α - أميلاز و الليباز فهي موضحة في الشكل (10).

النتائج المتحصل عليها تبين تاثير الاصابة بمرض السكري على نشاط انزيم LDH حيث لاحظنا انخفاضه معنويا ($p \leq 0.01$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة كما أثبت كل من (Rayder et al., 1987؛ Cai, 1989؛ Boussekine, 2014) انخفاض نشاطه عند الفئران المصابة بمرض السكري و هذه النتائج تتوافق مع النتائج التي تحصلنا عليها و هذا ما يثبت عدم ظهور الحموضة اللاكتيكية لأن هذا الإنزيم يعمل على زيادة الأكسدة اللاهوائية للغلوكوز في مستوى العضلات و ذلك عن طريق تحويل حمض البيروفيك إلى حمض اللاكتيك. بينما اثبت كل من (Margiavichen et al., 1986؛ Tanaka et al., 1988؛ Oliver et al., 1993) عدم تأثير مرض السكري على نشاط إنزيم LDH فيما أثبت (Awaji et al., 1991؛ Zappacosta et al., 1995) أن الإصابة بمرض السكري تؤدي إلى ارتفاع نشاط إنزيم LDH.



شكل (10): نشاط إنزيم LDH، إنزيم α -أميلاز و إنزيم الليباز في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

- G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G6: فئران مصابة + CoCl_2 .
- المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
 - المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
 - المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
 - المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

كما لاحظنا ارتفاع معنوي في نشاط كل من إنزيم α - أميلاز ($p \leq 0.001$) عند الفئران المصابة و هي نتيجة تتماشى مع النتيجة التي تحصل عليها (Ghosh et Suryawanshi, 2001)، في حين تحصلت دراسة (Boussekine, 2014) على نتائج عكس نتائجا حيث ادت الاصابة الى ارتفاع نشاطه، إنزيم α - أميلاز يعمل على تخليق الغلوكوز من مصادر كربوهيدراتية (السكريات المتعددة) مثل: الغليكوجين و كذلك إنزيم الليباز ($p \leq 0.05$).

المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت الى ارتفاع معنوي في نشاط إنزيم LDH ($p \leq 0.05$) و ادت الى انخفاض معنوي في نشاط إنزيم α - أميلاز ($p \leq 0.001$) و انخفاض غير معنوي في نشاط إنزيم الليباز هذا عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة.

في حين المعالجة بالكوبالت لم يؤثر على نشاط كل هذه الانزيمات المذكورة سابقا و هذا عند الفئران الغير المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة.

اما المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم فقد ادت الى انخفاض معنوي في نشاط إنزيم α - أميلاز ($p \leq 0.01$) و هي نتيجة لا تتوافق مع نتيجة كل من (Boussekine, 2014؛ Fatmi, 2014) حيث تحصلوا على ارتفاع معنوي في نشاطه، في حين لم تؤثر المعالجة على نشاط كل من إنزيم LDH في حين تحصلت (Fatmi, 2014) على ارتفاع معنوي في نشاطه و كذلك نشاط إنزيم الليباز.

كما أن المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم لم تؤثر على نشاط كل من إنزيم α - أميلاز، LDH و الليباز و هذا عند الفئران الغير المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة، كما تحصلت كل من (Boussekine, 2014؛ Tebani, 2014) على نفس النتيجة بالنسبة لل- α - أميلاز.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا فنلاحظ ارتفاع معنوي في نشاط كل من إنزيم α - أميلاز ($p \leq 0.001$) و الليباز ($p \leq 0.05$) و عدم وجود فرق معنوي في نشاط إنزيم LDH (انخفاض لكنه غير معنوي) عند الفئران المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة و المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت

بينما لاحظنا عدم وجود فرق معنوي بالنسبة لنشاط الانزيمات الثلاثة عند مقارنة الفئران الغير مصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مع المعالجة بكلوريد الكوبالت.

يمكن ان يعزى الارتفاع في نشاط انزيم LDH الى عدة اسباب من بينها: زيادة تخليق هذا الانزيم، مرض القلب او اضطراب متعلقة بالانسجة العضلية (Burtis et Ashwood, 1999؛ Al- attar, 2004). يحفز هذا الانزيم تفاعل اكسدة L- lactate الى pyruvate في وجود العامل المساعد NAD^+ . ولكنه ايضا يحفز التفاعل العكسي (Gueroui, 2016).

بالاضافة الى ذلك يشير مستوى LDH الى حالة متطلبات الجسم للطاقة و قد يكون النشاط العالي نتيجة للتنفس الخلوي اللاهوائي وقد اثبت ذلك من خلال الدراسة التي قام بها (Al- attar, 2004) حيث وجد ان الانخفاض في استهلاك الاكسجين بالاضافة الى انخفاض أنشطة انزيمات السلسلة التنفسية على مستوى الكبد يكون مصحوبا بارتفاع كبير في نشاط كل من LDH و glucose- 6- phosphate déshdrogénase (Al- attar, 2004). بالاضافة الى ذلك تم العثور على نشاط مرتفع لانزيم LDH في الكبد، القلب، الكلى، عضلات الهيكل العظمي و كريات الدم الحمراء (Gueroui, 2016).

قمنا بتشخيص وظيفة البنكرياس عن طريق قياس نشاط α - أميلاز و الليباز البنكرياسي. بالنسبة للـ α - أميلاز الارتفاع في نشاطه يمكن تفسيره من خلال التغيرات في تركيب و افراز هذا الانزيم من طرف خلايا acineuses للبنكرياسية الناتجة عن اضطرابات وظيفة هذا العضو (Dormer et al., 1973؛ Kim et al., 1992؛ Majumdar et Dubick, 1991).

بالنسبة لنشاط α - أميلاز اظهرت نتائج دراسة (Boussekine, 2014) انخفاضا واضحا جدا في نشاطه عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران العادية. و هذا ما يتفق مع نتائج دراسات اخرى (Navarro et al., 1993؛ Liu et al., 2008) يمكن تفسير هذا الانخفاض من خلال ظهور حالات نخر necrose على البنكرياس الناجم عن تأثير الالوكسان و بالتالي عدم افراز انزيمات البنكرياس (Hincu et al., 2006). بالاضافة الى ذلك يلعب بيروكسيد الدهون دورا رئيسيا في تثبيط العديد من الانزيمات (Szweda et al., 1993) في حين ان العلاج بالسيليينيوم ادى الى تحسن كبير في نشاط هذا الانزيم.

المعالجة بالسيليينيوم ادت الى انخفاض نشاط هذا الانزيم و هذا ما يمكن تفسيره بتحسين وظيفة البنكرياس. بفضل تحسين نفاذية الاغشية مما يؤكد نتائجنا السابقة اين سجلنا تحسنا في مستوى تركيز الغلوكوز.

في العديد من الاعضاء يتبع الضرر الخلوي اطلاق عدد من الانزيمات السيتوبلازمية في الدم و هي ظاهرة تستعمل اساسا للتشخيص السريري (Tebani, 2014).

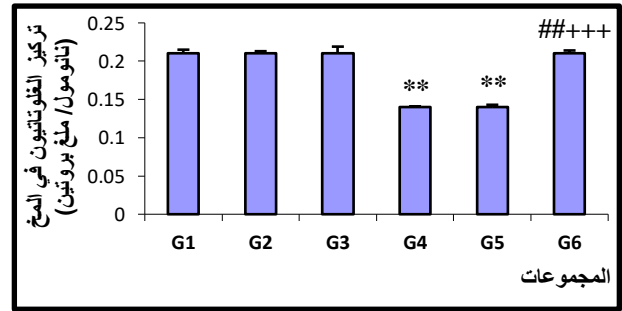
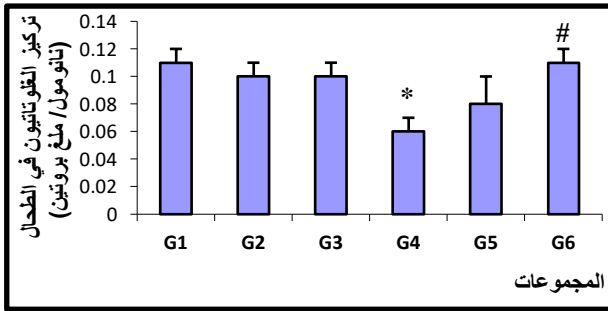
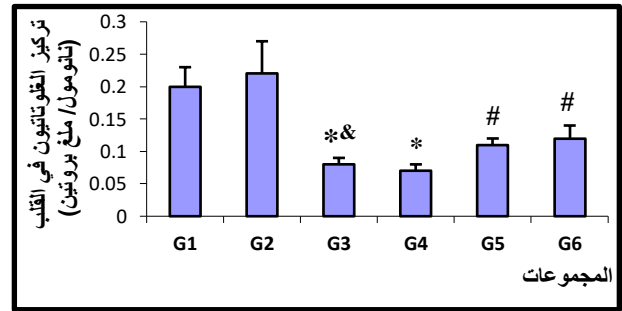
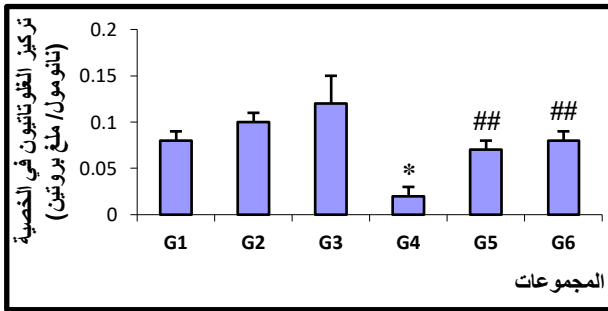
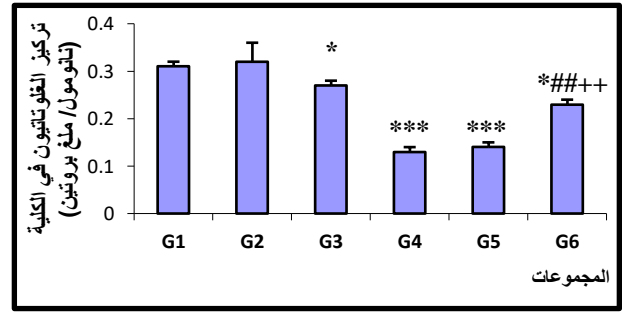
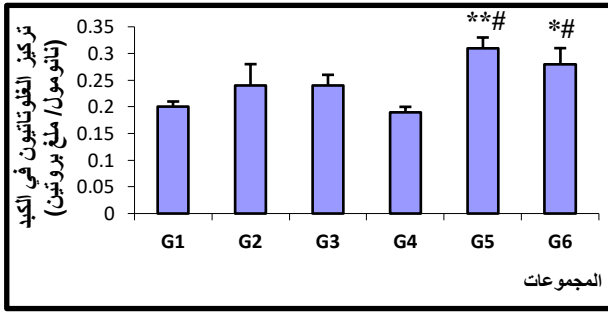
كما تحصلت دراسة (Gueroui, 2016) على زيادة كبيرة في نشاط انزيم الليباز حيث يلعب هذا الانزيم البنكرياسي دورا في تحلل المائي للغليسيريدات الثلاثية الى غليسيريد glycérides، غليسيرول glycérol و احماض دهنية حرة acides gras libres بالطبع قد تعكس اضطرابات النشاط الانزيمي لهذا الانزيم مرض البنكرياس (McNeely, 1984)، حيث ان هذا الارتفاع يستجيب لاضطرابات التمثيل الغذائي للدهون، شحميات الدم dyslipidémie التي ترتبط بارتفاع تركيز كولسترول الدم hypercholestérolimie الذي تم الحصول عليه سابقا.

الغلوتاتيون:

إذا نظرنا إلى نتائج الشكل (11) و التي توضح تأثير الإصابة بمرض السكر، المعالجة بكلوريد الكوبالت و مركب سيلينبت الصوديوم على النظام الدفاعي للجسم حيث قمنا بدراسة تركيز الغلوتاتيون في عدة اعضاء مهمة و حساسة من الجسم و ذلك بدراسة تركيزه في كل من: الكبد، الكلية، الخصية، القلب، الطحال و المخ.

النتائج توضح ظهور انخفاض معنوي في تركيز الغلوتاتيون في الكلية ($p \leq 0.001$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة و نفس النتيجة تحصلنا عليها بالنسبة لتركيزه في الخصية ($p \leq 0.05$)، القلب ($p \leq 0.05$) و هي نتيجة توافق النتيجة المتحصل عليها في دراسة (Sheng et al., 2005)؛ (Boussekine, 2014) بالنسبة لتركيزه في الكلية، الخصية و دراسة (Boussekine, 2014) بالنسبة لتركيزه في القلب. الطحال ($p \leq 0.05$) و المخ ($p \leq 0.01$) في حين (Sheng et al., 2005) تحصل على انخفاض غير معنوي لتركيزه بالنسبة للطحال و المخ. اما بالنسبة لنتائج الكبد فقد لاحظنا انخفاض غير معنوي لتركيزه و هي نتيجة تتوافق مع نتيجة (Can et al., 2005) في حين تحصل كل من (Dominguez et al., 1998؛ Cakatay et al., 2000؛ Davis et al., 2002) على انخفاض معنوي بالنسبة لتركيزه في الكبد.

المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت اثرت على تركيز الغلوتاتيون عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة، حيث ادت الى ارتفاع معنوي لتركيزه في الكبد ($p \leq 0.05$)، الخصية ($p \leq 0.01$) و كذلك القلب ($p \leq 0.05$)، في حين لاحظنا ارتفاع غير معنوي في تركيز الغلوتاتيون في كل من الكلية، الطحال و المخ.



شكل (11): تركيز الغلوتاثيون الكبد، الكلى، الخصية، القلب، الطحال و المخ عند فئران مجموعات الدراسة

بعد 28 يوم من المعالجة.

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G6: فئران مصابة + CoCl_2 . المقارنات:

- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
- المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
- المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
- المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

اما بالنسبة لتاثير مركب كلوريد الكوبالت على تركيز الغلوتاتيون عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة فقد لاحظنا عدم تاثير هذا المركب على تركيزه في كل الاعضاء المدروسة (الكبد، الكلية، الخصية، القلب، الطحال و المخ). في حين تحصل (Stelzer et Klaassen, 1985) على نفس النتيجة بالنسبة لتركيزه في الكبد حيث تحصل على ارتفاع غير معنوي.

اما المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم فقد ادت الى ارتفاع معنوي في تركيز الغلوتاتيون في الكبد ($p \leq 0.05$) و هي نتيجة تتفق مع نتائج كل من (Fatmi, 2014؛ Boussekine, 2014؛ Sheng et al., 2005)، الكلية ($p \leq 0.01$) و الخصية ($p \leq 0.01$) و هي نفس النتيجة التي تحصلت عليها دراسة كل من (Fatmi, 2014؛ Boussekine, 2014)، في حين تحصل (Sheng et al., 2005) على ارتفاع غير معنوي بالنسبة للكلية و الخصية، القلب حيث تحصلت دراسة (Boussekine, 2014) على نفس النتيجة بالنسبة لتركيز الغلوتاتيون على مستوى القلب، الطحال ($p \leq 0.05$) إما دراسة (Sheng et al., 2005) تحصلت على ارتفاع غير معنوي بالنسبة للطحال و كذلك المخ ($p \leq 0.01$) و هي توافق نتيجة (Sheng et al., 2005) و هذا عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة

اما بالنسبة لتاثير مركب سيلينيت الصوديوم على تركيز الغلوتاتيون عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة فقد لاحظنا انخفاض معنوي في تركيزه على مستوى الكلية ($p \leq 0.05$) إما دراسة كل من (Klibet, 2016؛ Boussekine, 2014؛ Sheng et al., 2005) فقد تحصلت على عدم وجود فرق معنوي على مستوى الكلية و كذلك القلب ($p \leq 0.05$) و هو ما لا يتوافق مع نتيجة الدراسة التي اجريت من طرف (Boussekine, 2014) حيث تحصلت هذه الاخيرة على ارتفاع غير معنوي. في حين لاحظنا عدم تاثيره على تركيز الغلوتاتيون في كل من الكبد، الخصية و هو ما اثبت من طرف (Boussekine, 2014؛ Tebani, 2014؛ Klibet, 2016) في حين (Sheng et al., 2005) تحصل على انخفاض معنوي في الكبد و غير معنوي في الخصية، نفس النتيجة بالنسبة للطحال و المخ و هي نتيجة توافق النتيجة التي تحصل عليه كل من (Sheng et al., 2005) بالنسبة للطحال و (Sheng et al., 2005؛ Tebani, 2014) بالنسبة للمخ.

اما عند مقارنة الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا فنلاحظ ارتفاع معنوي في تركيز الغلوتاتيون في كل من الكلية ($p \leq 0.01$) و المخ ($p \leq 0.001$) و عدم وجود فرق معنوي في كل من الكبد، الخصية، القلب و الطحال عند الفئران المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة و المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت.

بينما لاحظنا عدم تأثير مركب سيلينيت الصوديوم على تركيز الغلوتاتيون في كل الاعضاء المدروسة ماعدا القلب حيث لاحظنا انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) عند مقارنة الفئران الغير مصابة و المعالجة بمركب سيلينات الصوديوم مع المعالجة بكلوريد الكوبالت.

الغلوتاتيون هو احد مضادات الاكسدة القوية، مهم لحماية الخلايا و ازالة سموم مركبات الاكسجين التفاعلية (reactive oxygen species ROS) les espèces réactives de l'oxygène حيث يعمل على الاقتران مع الجزيئات السامة و اخرجها (Soudani et al., 2011؛ Brown et al., 2004).

الغلوتاتيون (γ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine) عبارة عن ثلاثي البيبتيد يتكون من cystéine، acide glutamique و glycine و يتم تمثيل المجموعة النشطة له عن طريق مجموعة الثيول (SH) لبقايا cystéine (Soudani et al., 2011؛ Nilson, 1995) فهو مهم في تخزين و نقل الـ cystéine و بالتالي يلعب دورا مهما ايضا في الدفاعات الخلوية ضد الجذور الحرة و البيروكسيدات (Soudani et al., 2011).

الغلوتاتيون هو الثيول الخلوي الرئيسي الذي يشارك في تفاعلات الاكسدة و الاختزال الخلوية réaction redox cellulaire (Sies, 1999؛ Can et al., 2005). كما انه يلعب دورا مهما على مستويات مختلفة في مكافحة الاجهاد التاكسدي حيث يعتبر مركبا اساسيا يحافظ على سلامة الخلية نظرا لخصائصه المختزلة و المشاركة في استقلاب الخلية (Ben amara et al., 2011).

كما يلعب استقلاب الغلوكوز عبر مسار فوسفات البنروز دورا مهما في توفير NADPH بواسطة انزيمات G-6-PD glucose 6- phosphate déshydrogénase و 6- phosphogluconate déshydrogénase و بالتالي الحفاظ على النسبة الطبيعية للغلوتاتيون GSH بالنسبة للغلوتاتيون المؤكسد glutathion 6-PGD و حالة الاكسدة و الاختزال الطبيعية في الخلايا (Fang et al., 2002).

قد تعتمد معظم المضاعفات طويلة المدى لمرض السكري على زيادة انتاج ROS (Paller et al., 1984؛ Wolff, 1993؛ King et Brownlee, 1996؛ Baynes et Thorne, 1999) مما يؤدي الى اقتراح نوع جديد من العلاج بالاضافة الى الانسولين كاستعمال مضادات الاكسدة او كاسحات ROS piègeurs. كما يجب ان ياخذ في الاعتبار الجدية في العلاج طويل الامد لحماية الانسجة من ROS. حيث اثبت ان هذه الاخيرة لديها امكانية كبيرة للتسبب في تلف الخلايا مثل: جذور الاكسيد الفائق radicaux superoxyde، جذور

الهيدروكسيل radical hydroxyde ، الاكسجين المنفرد oxygène singulet و بيروكسيد الهيدروجين peroxyde d'hydrogène (Zimmerman, 1995 ؛Cheeseman et Slater, 1993 ؛Meneghini, 1988).

يمكن ان يكون سبب زيادة مستويات ROS عند مرضى السكري هو زيادة مستويات الغلوكوز في الدم. كما يمكن ان يزيد الغلوكوز من ROS من خلال الاكسدة الذاتية (التلقائية) auto-oxydation و كذلك التسكر الغير انزيمي للبروتينات (Yildirim et Buyukbingol, 2002).

أما الانخفاض الملاحظ في تركيز الغلوتاتيون فهو كنتيجة لزيادة تكوين الجذور الحرة (Mccord et al., 1969 ؛Fridovich, 1969 ؛Halliwell et Gutteridge, 1985)، نتيجة لارتفاع نشاط إنزيم Lipide peroxydase و هذا ما أثبت في العديد من الدراسات (Aydin et al., 2001 ؛Cho et al., 2002 ؛Bhor et al., 2004)، بالإضافة إلى زيادة تكوين الأجسام الكيتونية الناتجة عن هدم البروتينات (Bhor et Sivakami, 2003) أو تسكرها (Sasvari et Nyakas, 2003) أو تسكرها (Wolff et al., 1991)، هدم الدهون (Sasvari et Nyakas, 2003) و هو ما استنتجناه سابقا حيث لاحظنا ارتفاع تركيز الكولسترول و الغليسيريدات الثلاثية و كذلك الأوكسدة الذاتية للغلوكوز (Limaye et al., 2003 ؛Hunt et al., 1988) و كل هذه التغيرات تؤدي إلى تنشيط النظام الدفاعي و بالتالي تؤثر على نشاط الإنزيمات المضادة للأوكسدة (CAT و SOD ،GSHpx) مما يؤدي إلى انخفاض تركيز الغلوتاتيون (Pazaglu et al., 2004).

في ظل ارتفاع السكر في الدم يتم استخدام الغلوكوز بواسطة مسار voie de polyols و يتحول الى sorbitol و هذا التفاعل يستهلك NADPH و هذا الاخير ضروري لتجديد جزيئات الغلوتاتيون بواسطة الانزيم glutathion réductase الذي يفسر الانخفاض في الغلوتاتيون في مرضى السكري (Baynes, 1991)؛ West, 2000) بالإضافة الى ذلك يعزى انخفاض مستوى الغلوتاتيون بسبب ارتفاع superoxyde و الجذور الحرة، كما يتم تحويل GSH الى الغلوتاتيون المؤكسد GSSG glutathion oxydé (Bedwal, 1983) Loven ؛Jia et al., 2009) وفقا لدراسة Jia (Jia et al., 2009) ارتفاع مستوى superoxyde و الجذور الحرة يحول الغلوتاتيون إما الى الغلوتاتيون المؤكسد GSSG او H₂S مما يؤدي الى انخفاض مستوى الغلوتاتيون الكبدي.

في ظل التأثيرات المختلفة لانخفاض تركيز السكر في الدم بعد المعالجة بكلوريد الكوبالت، اجريت لدراسة فعالية علاج الكوبالت في التحكم في حالة مضادات الاكسدة المتغيرة لكبد الفئران المصابة بالسكري. اظهرت دراسة (Yildirim et Buyukbingol, 2002) ان تناول الكوبالت عن طريق الفم بجرعة علاجية 0.5 ميكرو مول يؤدي الى تعديل انزيمات مضادات الاكسدة المرتفعة و مستوى بيروكسيد الدهون

peroxydation lipidique عند الفئران المصابة بالداء السكري المحرض بواسطة الستراتوتوزوتوسين. حيث لوحظ ان المعالجة بالكوبالت للفئران المصابة بالداء السكري قد جعلت أنشطة SOD و CAT في الكبد طبيعية تقريبا و هو نسيج يعتمد على الانسولين. و هذا ما يؤكد ان الكوبالت يمكنه ان يعمل كمضاد قوي للاكسدة و هذا عن طريق تحسين بيروكسيد الدهون في الكبد.

يمكن ان يلعب السيلينيوم دورا مهما في عملية التمثيل الغذائي للغلوتاتيون مما يؤدي بدوره الى زيادة تركيز thiol و بالتالي زيادة قوة مضادات الاكسدة داخل الخلية و بالتالي تحسين توازن *équilibre* antioxydant/ pro- oxydant في الانسجة (Bhatti ؛Nemliche *et al.*, 2007 ؛Kumar et Selvam, 2003) (Cemek *et al.*, 2010 ؛*et al.*, 2010).

في حين اثبت (Sheng *et al.*, 2005) في دراسته ان العلاج بالسيلينيوم عند الفئران المصابة بالداء السكري ادى الى زيادة كبيرة في مستويات الغلوتاتيون في الكبد والدماغ و لكن ليس في الدم، الطحال و الخصية غير ان العلاج بالسيلينيوم عند لفئران العادية ادى الى انخفاض ملحوظ في مستويات الغلوتاتيون في الكبد مقارنة بالفئران العادية الغير معالجة. مما يشير الى ان تناول 2 مغ/ كغ من السيلينيوم عن طريق الفم كان له تأثير سام عند الفئران العادية. كما لوحظ تاثير مفيد و مماثل للعلاج بالسيلينيوم على مستوى الكبد عند الفئران المصابة بداء السكري من قبل دراسة (Naziroglu et Cay, 2001) كما تحصلت هذه الدراسة من ناحية اخرى محتوى الغلوتاتيون في الكبد يكون في نفس المستوى عند الفئران العادية و المصابة بالداء السكري. يمكننا الاستنتاج من خلال النظر في استعادة مستويات الغلوتاتيون في كبد الفئران المصابة عن طريق علاج السيلينيوم ان مرض السكري قلل من سمية الجرعة العالية للسيلينيوم عند الفئران، الالية الكامنة من وراء هذه الظاهرة تحتاج الى مزيد من الدراسة.

استعاد العلاج باستخدام السيلينيوم في دراسة (Boussekine, 2014) بشكل كبير مستوى الغلوتاتيون في الاعضاء المدروسة (كبد، كلى، القلب و الخصيتين) مقارنة مع الفئران المصابة و هو ما يتوافق مع نتائج كل من (Sheng *et al.*, 2004 ؛Barbosa *et al.*, 2006 ؛Nahla *et al.*, 2006 ؛Kade *et al.*, 2008). كما يزيد السيلينيوم من تركيزه في القلب و هذا ما اثبت من طرف (Murat *et al.*, 2004 ؛Meister *et al.*, 1983).

العلاج بالسيلينيوم (مكملات السيلينيوم) للفئران المصابة يؤدي الى ارتفاع مستوى الغلوتاتيون و هو امر مهم للحد من تكوين superoxyde اثناء مرض السكري (Mutherjee *et al.*, 1998). يمكن ان يمنع

السيلينيوم انتاج الجذور الحرة، تقليل بيروكسيد الدهون peroxydation lipidique و تجديد الـ الغلوتاتيون (Gan et al., 2002).

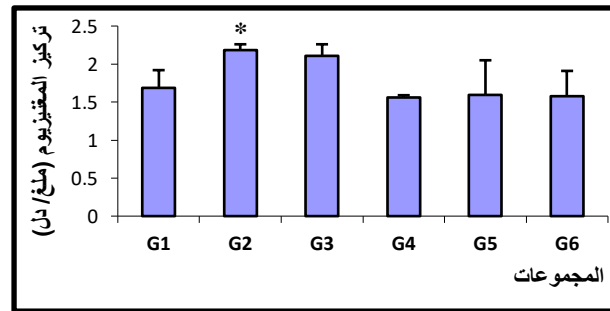
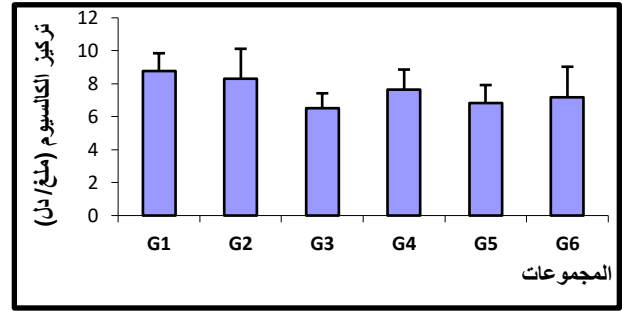
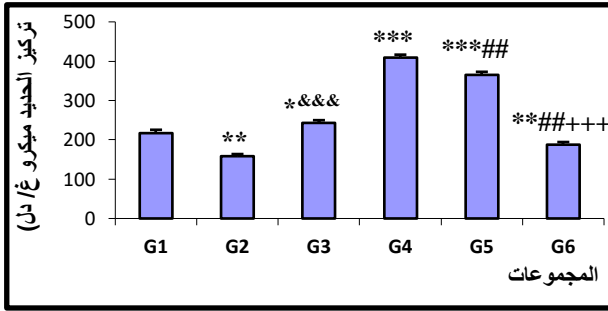
كما يعتبر السيلينيوم انه عامل مضاد للاكسدة من خلال تعزيز انظمة مضادات الاكسدة و الحماية من اضرار البيروكسيدات للكائنات الحية. اهم الانزيمات المضاد للاكسدة في الخلية هو G6PD و ايضا 6-PGD و الذي يحفز الخطوة الاولى لمسار فوسفات البانتوز و الذي تتمثل وظيفته الاكثر اهمية في تقليل NADP الى NADPH المستخدم لتقليل الغلوتاتيون المؤكسد GSSG الى الحالة المخفضة، لتقليل ثاني الكبريتيدات الذي يكون مختلطا مع الغلوتاتيون و البروتينات الخلية (Lee et al., 1993).

كما ان للسيلينيوم دورا مهما في التحكم في حالات الاكسدة و تغيير الية الدهون و بالتالي الحفاظ على التوزيع المناسب للاحماض الدهنية في اغشية الخلايا للانسجة المتاثرة لمضاعفات مرض السكري (Ulus et Turan, 2005).

المعادن: (الحديد، الكالسيوم و المغنيزيوم)

أما نتائج الشكل (12) فهي توضح تغيرات تراكيز بعض المعادن و المتمثلة في تغيرات تركيز كل من الحديد، الكالسيوم و المغنيزيوم في المصل.

إن لمرض السكري تأثيرا واضحا على ميتابوليزم الحديد حيث لاحظنا ارتفاع معنوي في تركيز الحديد ($p \leq 0.001$) في المصل عند الفئران المصابة بمرض السكري مقارنة بالفئران الغير مصابة و هذا ما يتفق مع ما توصل اليه كل من (Asayama et al., 1994؛ Feillet- Condray et al., 1999؛ Abi et al., 2001). في حين أثبت (Bazid et al., 2004؛ Mert et al., 2005) عدم وجود فرق معنوي في تركيز الحديد في المصل عند الفئران المصابة بمرض السكري. بينما لاحظنا انخفاض غير معنوي في تركيز المغنيزيوم و هي نتيجة تتناسب مع نتيجة (Saker et al., 1998) في حين اثبتت نتيجة دراسة (Boussekine, 2014) انخفاض معنوي في تركيزه.



شكل (12): تركيز الحديد، الكالسيوم و المغنيزيوم في المصل عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

- G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G6: فئران مصابة + CoCl_2 .
- المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
 - المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
 - المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
 - المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت إلى الانخفاض المعنوي ($p \leq 0.01$) في تركيز الحديد في المصل عند الفرن المصابة و المعالجة مقارنة مع الفرن المصابة. في حين لم يتأثر تركيز المغنيزيوم بالمعالجة و هذا ما اثبت من طرف (Saker et al., 1998).

في حين ادت المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت للفرن الغير مصابة عند مقارنتها مع الفرن الغير مصابة الى الانخفاض المعنوي في تركيز الحديد ($p \leq 0.01$) في المصل، كما ادت الى ارتفاع تركيز المغنيزيوم معنويا ($p \leq 0.05$) و هي نتيجة لا تتماشى مع نتيجة (Saker et al., 1998) حيث تحصل على انخفاض غير معنوي في تركيز المغنيزيوم.

المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم ادت إلى انخفاض معنوي ($p \leq 0.01$) في تركيز الحديد في المصل عند الفرن المصابة و المعالجة مقارنة مع الفرن المصابة و هي نتيجة لا تتوافق مع نتيجة دراسة (boussekine, 2009) حيث تحصلت على ارتفاع معنوي في تركيزه في حين لم يتأثر تركيز المغنيزيوم بالمعالجة و هذا ما اثبت من طرف (Boussekine, 2014).

في حين ادت المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم للفرن الغير مصابة عند مقارنتها مع الفرن الغير مصابة الى ارتفاع معنوي في تركيز الحديد ($p \leq 0.05$) في المصل، بينما ادت الى ارتفاع كبير لكنه غير معنوي في تركيز المغنيزيوم و هذه النتيجة تتماشى مع نتيجة (Boussekine, 2014).

اما عند مقارنة الفرن المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا فنلاحظ انخفاض معنوي في تركيز الحديد ($p \leq 0.001$) و عدم وجود فرق معنوي بالنسبة لتركيز المغنيزيوم عند الفرن المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفرن المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت

نفس النتيجة تحصلنا عليها عند مقارنة الفرن الغير مصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مع المعالجة بكلوريد الكوبالت.

أما بالنسبة لتغيرات تركيز الكالسيوم فقد لاحظنا من خلال النتائج عدم تأثير كل من مرض السكر و كذلك مركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم على تركيزه سواء عند الفرن المصابة او الغير مصابة. حيث نتائج الفرن المصابة مقارنة مع الفرن الغير مصابة تتوافق مع نتائج كل من (Saker et al., 1998؛ Boussekine, 2009). اما نتائج مركب كلوريد الكوبالت فهي توافق النتائج التي تحصل عليها

(Saker *et al.*, 1998) في دراسته، في حين نتائج مركب سيلينيت الصوديوم تتوافق مع نتائج (Boussekine, 2009).

أن الإصابة بمرض السكري تعمل على ارتفاع نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة مما يؤدي إلى انخفاض قدرة المعادن الحاملة في المصل، كما أثبتت دراسة (Craft *et Faillie*, 1983) أن نسبة امتصاص الحديد عند مرضى السكري تكون مرتفعة في مستوى الأمعاء نتيجة ارتفاع شهية الأكل التي يتصف بها المصابون بهذا المرض. حيث لوحظ ارتفاع تركيزه في الأنسجة و خاصة الكبد (Bazid *et al.*, 2004)، إلا أن نسبة كبيرة من الحديد الموجود في المصل يتم طرحها مع البول (Lau *et Failla*, 1984)؛ *Abi et al.*, (2001).

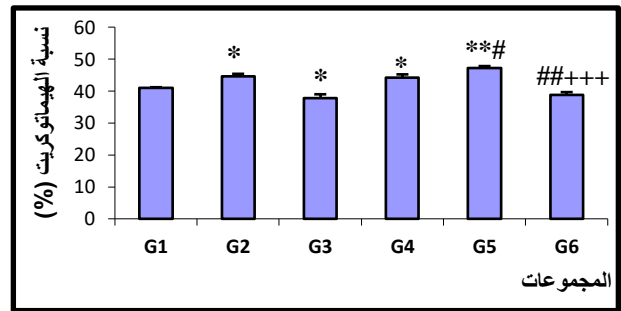
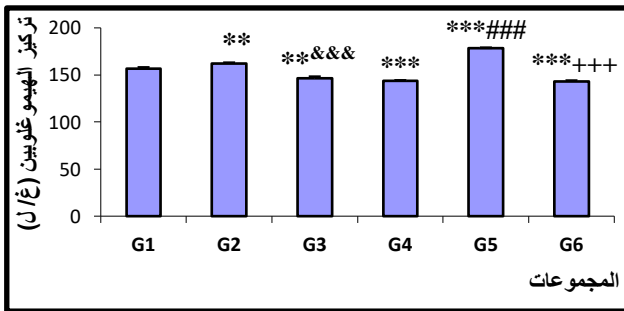
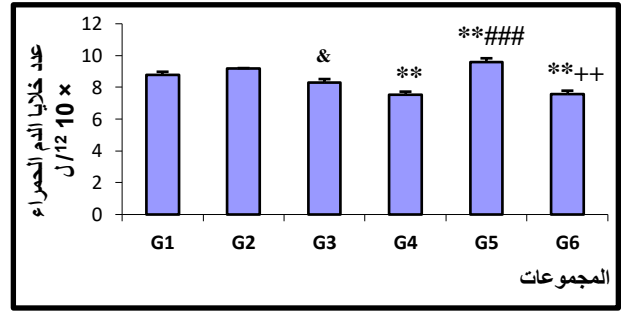
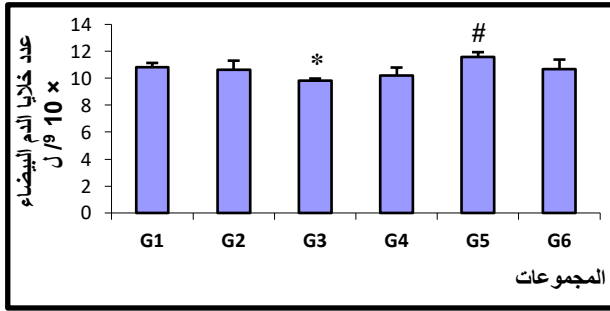
العلاج باستخدام الكوبالت قلل من تركيز المعايير الكلوية و لوحظ ظهور قيم طبيعية جزئيا في نهاية الدراسة. تعد شوارد البلازما ضرورية لتقييم وظائف الكلى الطبيعية، حيث لوحظ تغير كبير في مستوياتها في مجموعة السكري غير المعالجة بكلوريد الكوبالت و التي تمت استعادتها في المجموعة المعالجة (Aalshwarya *et al.*, 2012).

حيث أثبت (Holly *et Omaha*, 1955) أن كلوريد الكوبالت و الحديد يعملان على علاج مرض الأنيميا عند الفئران العادية، و هذا ما يثبت أن الكوبالت يحسن من ميثابوليزم الحديد في الجسم.

في حين الانخفاض في تركيز الحديد في الدم عند الفئران المعالجة ربما ترجع هذه النتيجة الى تنافس هذه المركبات و الحديد على مستوى المستقبلات الغشائية.

المعايير الدموية: (خلايا الدم البيضاء، خلايا الدم الحمراء، الهيموغلوبين و الهيماتوكريت)

عند تطبيق الجانب الإحصائي على تغيرات المعايير الدموية (عدد خلايا الدم البيضاء، عدد خلايا الدم الحمراء، تركيز الهيموغلوبين و نسبة الهيماتوكريت) نتحصل على النتيجة المبينة في الشكل (13).



شكل (13): عدد خلايا الدم البيضاء، عدد خلايا الدم الحمراء، تركيز الهيموغلوبين و نسبة الهيماتوكريت عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة.

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + $CoCl_2$ ، G3: فئران غير مصابة + Na_2O_3Se ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + $CoCl_2$ ، G6: فئران مصابة + Na_2O_3Se .
المقارنات:
- المجموعات G2، G3، G4، G5، G6 مقارنة مع المجموعة G1.
- المجموعة G3 مقارنة مع المجموعة G2.
- المجموعتين G5، G6 مقارنة مع المجموعة G4.
- المجموعة G6 مقارنة مع المجموعة G5.

من خلال النتائج لاحظنا ان مرض السكري اثر على هذه المعايير حيث ادت الاصابة الى الانخفاض المعنوي في عدد خلايا الدم الحمراء ($p \leq 0.01$) و تركيز الهيموغلوبين ($p \leq 0.001$) عند الفئران المصابة مقارنة مع الفئران الغير مصابة. و هذه النتائج تتطابق مع النتائج التي تحصل عليها (Rajasekaran et al., 2005)، كما تحصل (Priya et al., 1997) على انخفاض كبير لكنه غير معنوي في هذه المعايير. كما لاحظنا ارتفاع معنوي في نسبة الهيماتوكريت ($p \leq 0.05$) و هو ما لا يتوافق مع نتيجة (Priya et al., 1997) حيث تحصل هذا الاخير على انخفاض معنوي في نسبته. كما توضح النتائج عدم تأثير مرض السكري على عدد خلايا الدم البيضاء و هذا ما لاحظناه عند الفئران المصابة أثناء مقارنتها مع الفئران الغير مصابة و هذه النتيجة تتطابق مع نتيجة (Priya et al., 1997) اما (Sabu et al., 2002) فقد تحصل على انخفاض معنوي في عدد خلايا الدم البيضاء.

المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت إلى الارتفاع المعنوي في عدد خلايا الدم البيضاء ($p \leq 0.05$)، عدد خلايا الدم الحمراء ($p \leq 0.001$)، تركيز الهيموغلوبين ($p \leq 0.001$) و نسبة الهيماتوكريت ($p \leq 0.05$) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران المصابة.

كما لاحظنا تأثير مركب كلوريد الكوبالت على تركيز الهيموغلوبين ($p \leq 0.01$) و نسبة الهيماتوكريت ($p \leq 0.05$) حيث ادت المعالجة الى ارتفاع معنوي لكل منهما عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة بالفئران الغير مصابة. كما أثبت كل من (Liobet et Domingo, 1983؛ Domingo et al., 1984؛ Jose et al., 1988) ارتفاع تركيز الهيموغلوبين عند الفئران العادية بعد معالجتها بمركب كلوريد الكوبالت. بينما لاحظنا عدم تأثير المعالجة على عدد خلايا الدم البيضاء و الحمراء عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة.

المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم ادت الى الانخفاض المعنوي في نسبة الهيماتوكريت ($p \leq 0.01$)، في حين لم تؤثر على باقي المعايير المدروسة (عدد خلايا الدم البيضاء، عدد خلايا الدم الحمراء، تركيز الهيموغلوبين) عند الفئران المصابة و المعالجة مقارنة الفئران المصابة.

في حين لاحظنا تأثير مركب سيلينيت الصوديوم على عدد كريات الدم البيضاء ($p \leq 0.05$)، الهيموغلوبين ($p \leq 0.01$) و الهيماتوكريت ($p \leq 0.05$) حيث ادت المعالجة الى انخفاض هذه المعايير الثلاثة معنويا. في حين ادت الى انخفاض طفيف غير معنوي في عدد خلايا الدم الحمراء و هو ما يتوافق مع نتائج دراسة كل من (Tebani, 2014؛ Klibet, 2016) بالنسبة لنتيجة عدد كريات الدم الحمراء في حين لم يكن

هناك فرق معنوي بالنسبة لباقي المعايير الدموية المدروسة و هذا عند الفئران الغير مصابة و المعالجة مقارنة مع الفئران الغير مصابة.

المقارنة بين الفئران المصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حدا بينت ان هناك انخفاض معنوي في كل من عدد خلايا الدم الحمراء ($p \leq 0.01$)، تركيز الهيموغلوبين ($p \leq 0.001$) و نسبة الهيماتوكريت ($p \leq 0.001$) و عدم وجود فرق معنوي بالنسبة لعدد خلايا الدم البيضاء عند الفئران المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مقارنة مع الفئران المصابة و المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت

نفس النتيجة عند مقارنة الفئران الغير المصابة و المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم مع المعالجة بكلوريد الكوبالت حيث لاحظنا انخفاض معنوي في كل من عدد خلايا الدم الحمراء ($p \leq 0.05$)، تركيز الهيموغلوبين ($p \leq 0.001$) و عدم وجود فرق معنوي بالنسبة لعدد خلايا الدم البيضاء و نسبة الهيماتوكريت.

ان الانخفاض في عدد كريات الدم الحمراء، الهيموغلوبين و الهيماتوكريت يسبب فقر الدم من نوع microcytaire. و ترجع الاصابة بهذا النوع من فقر الدم من ناحية الى تأثيرات الجذور الحرة الناتجة عن تأثير الداء السكري على خلايا الدم الحمراء حيث بعض الجذور الحرة مثل O_2^- و $OH\cdot$ هي انواع شديدة التفاعل قادرة على التسبب في تلف الخلايا من خلال بيروكسيد الدهون الغشائية peroxydation de lipides membranaires حيث ان بيروكسيد الدهون la peroxydation lipidique هو عملية تحلل ناتجة عن الاجهاد التاكسدي تحدث بسهولة في الانسجة الغنية بالاحماض الدهنية المتعددة الغير مشبعة. ينتج عن اكسدة الدهون في الاغشية البيولوجية اضطراب في السلامة الهيكلية و فقدان السيولة و انخفاض امكانات الاغشية و زيادة نفاذية الاغشية للايونات تؤدي هذه التغيرات الى تمزق الاغشية و تحرير محتويات الخلايا (Tebani, 2014). اغشية خلايا الدم الحمراء غنية بالاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة و هي هدف اساسي للتفاعلات الناجمة عن الجذور الحرة و التي تجعل كريات الدم الحمراء عرضة للتلف التاكسدي (Soudani et al., 2011). علاوة على ذلك فانه في وجود تركيزات عالية من هذه الجذور يمكن ان يتأكسد الهيموغلوبين بسهولة (Gurer et al., 1998؛ Hughes, 2002؛ Modi et al., 2006).

الانخفاض في تركيز الهيموغلوبين فهو ربما يدل على بداية عملية التسكر الغير إنزيمي للهيموغلوبين، حيث أثبت في العديد من الدراسات أن الارتفاع في تركيز الجلوكوز يؤدي إلى تسكر البروتينات و الهيموغلوبين (Prechel et al., 1997؛ Pari et Latha, 2002؛ Sabu et al., 2002؛ Rajasekaran et al., 2005). كما ثبت ان عملية التسكر la glycation من المحتمل ان تحفز نشأة ROS في

حالة السكري. و يعتبر قياس HbA1c من المؤشرات الحيوية الهامة لتقييم مستوى الاجهاد التاكسدي في الداء السكري (Bravi *et al.*, 2006) و بالتالي من المفترض ان يكون مستوى HbA1c مؤشرا شديدا الحساسية لتنظيم نسبة السكر في الدم (Jain *et al.*, 1989). حيث شوهد ارتفاع كبير في HbA1c ارتفاعا خارج نطاق السيطرة او التحكم في مرض السكري الغير مراقب (Bunn *et al.*, 1978)، و هذا ما يثبت انخفاض تركيز الهيموغلوبين.

و يرجع الارتفاع في هذه المعايير الدموية المدروسة عند الفئران المصابة و المالجة بمركب كلوريد الكوبالت ربما إلى تأثير هذا المركب على إفراز هرمون érythropoïétine الذي يعمل على تحفيز تكوين كريات الدم الحمراء (Lison, 1996) و هذا ربما يؤكد الزيادة في وزن الطحال عند الفئران المصابة و المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت.

حيث أثبت كل من (Jose *et al.*, 1988؛ Domingo *et al.*, 1984؛ Liobet et Domingo, 1983) ارتفاع تركيز الهيموغلوبين عند الفئران العادية بعد معالجتها بمركب كلوريد الكوبالت. و سبب ذلك هو تأثير مركب كلوريد الكوبالت على انزيمات ميتابوليزم الهيم (Lison, 1996؛ Taylor et Marks, 1978)، و ربما يعزى السبب كذلك إلى انخفاض تسكر البروتينات عند الفئران المصابة بعد المعالجة و هذا ما يؤكد انخفاض تركيز الغلوكوز، و ارتفاع تركيز البروتينات في المصل عند الفئران المصابة و المعالجة.

افادت العديد من الدراسات ان الانخفاض في تناول الماء للفئران المصابة بالداء السكري و التي عولجت بـ 2 ميلي مول من الكوبالت لم يكن مرتبطا بفرط الصوديوم في الدم hypernatrémie و لكن زيادة الهيماتوكريت (Indoh *et al.*, 2000؛ Nordlie *et al.*, 1999) و هو ما يتفق مع نتائجنا حيث لاحظنا ارتفاع الهيماتوكريت عند الفئران المعالجة بالكوبالت.

توصل (Nomura *et al.*, 2005) في الدراسة التي قام بها الى ان العلاج بالكوبالت يؤدي ايضا الى كثرة كريات الدم الحمراء polycythémie مع زيادة الهيماتوكريت عند الفئران العادية (بيانات او معطيات او نتائج غير معروضة) كما لوحظ كثرة كريات الدم الحمراء polycythémie عند معالجة الفئران المصابة بالداء السكري بالكوبالت و هذه النتيجة تتوافق مع النتائج التي تحصلنا عليها.

ادى العلاج بالسيلينيوم الى تحسين بعض الاضطرابات التي حدثت على بعض المعايير الدموية (عددخلايا الدم الحمراء، تركيز الهيموغلوبين و نسبةالهيماتوكريت) وهذا في الدراسة التي اجريت من طرف (Tebani, 2014).

و اعتبرت دراسات اخرى ان السيلينيوم عنصر اساسي يمكن استخدامه كمكمل غذائي ضد فقر الدم نظرا للدور المهم للسيلينيوم في منع تكوين جذور الهيدروكسيل radicaux hydroxyles و كذلك في حماية وظائف الانسجة المختلفة، قد يكون الناقث الوقائي للسيلينيوم بسبب خصائصه حيث يعمل على تثبيت غشاء الخلية و ذلك عن طريق تثبيط عملية بيروكسيد الدهون peroxydation lipidique (Inan et al., 1998)؛ (Soudani et al., 2011).

الدراسة النسيجية: (الكبد و الكلية)

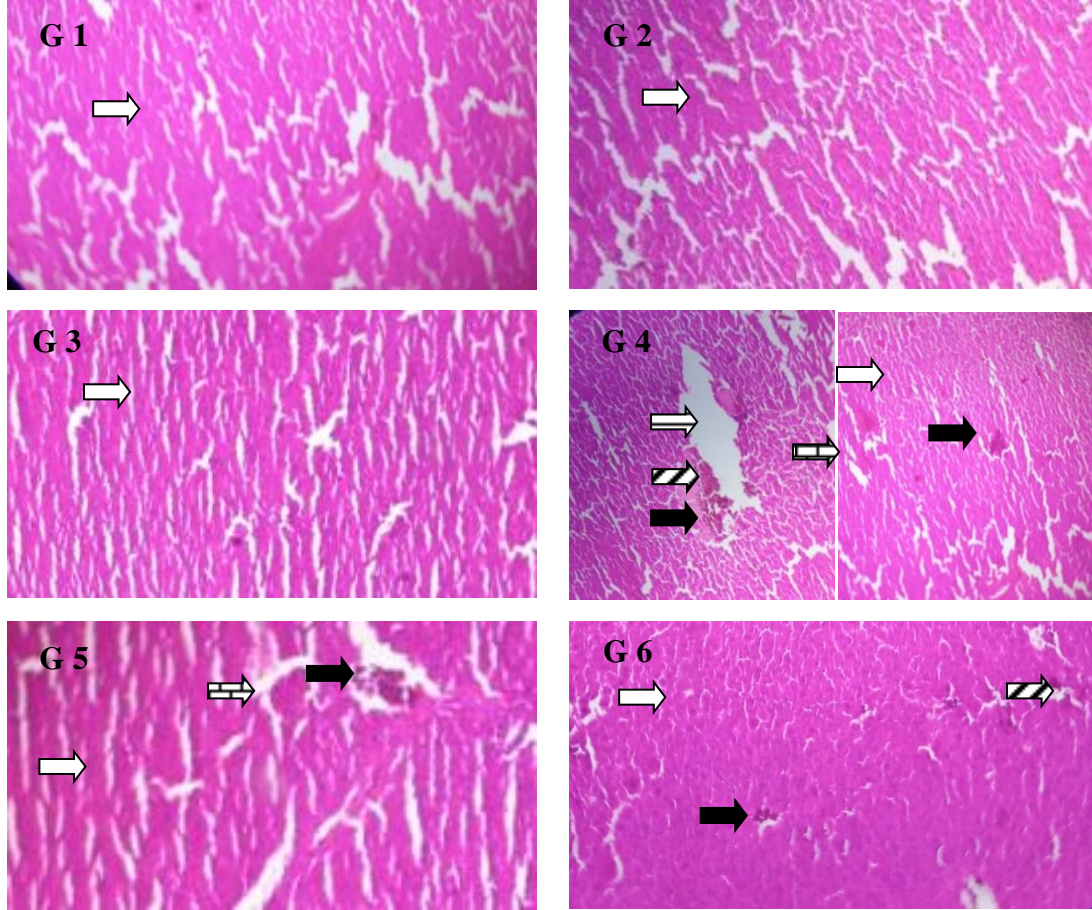
الفحص المجهرى لكل من الكبد و الكلية موضح في الشكل (14) و الشكل (15).

الكبد: شكل (14)

يعتبر الكبد العضو المؤثر الرئيسي في الحفاظ على مستويات الجلوكوز في الدم ضمن حدوده الطبيعية، بالإضافة الى وظيفته الحيوية في التمثيل الغذائي، ازالة السموم، التخزين و افراز المواد الحيوية الغريبة و مستقبلاتها (Al-quraishy et al., 2015).





اظهرت الملاحظة النسيجية للكبد للفئران الغير مصابة بنية او تركيبية نسيجية طبيعية لخلايا الكبد hépatocytes architecture cellulaire normale du foie، حيث تتكون الفصيصات lobules من خلايا كبدية طبيعية مميزة، ذات سيتوبلازم وفير و نواة noyaux hépatocytaires دائرية منتظمة، اوردة مركزية veines centrolobulaires و جيوب sinusoïdes طبيعية.

كما كشف التحليل النسيجي المجهرى لكبد الفئران المصابة ان الداء السكري اثر بشكل كبير على البنية النسيجية و كذلك على عضيات الكبد حيث ادت الاصابة الى ظهور تغيرات نسيجية مرضية ادت الى اضرار هيكلية و وظيفية شديدة تتميزت بظهور نخر كبدى nécrose hépatocytaire في منطقة الفصوص المركزية. centrolobulaire، تسلل و غزو الخلايا الالتهابية infiltration et invasion de cellules inflammatoires، تنكس الخلايا الكبدية dégénérescence des hépatocytes و كذلك التوسع الجيبي dilatation sinusoidale، كما اظهرت النتائج ظهور شوائب خلوية débris cellulaires عديدة بالإضافة الى



شكل (14): الدراسة النسيجية بالمجهر الضوئي للكبد عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة (تكبير $\times 10$).

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + CoCl_2 ، G6: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$.

خليا كبدية hépatocytes 
 نخر nécrose 
 شوائب خلوية débris cellulaires 
 خلايا كبد مفرغة hépatocytes vacuoles 
 تسلل و غزو الخلايا الالتهابية infiltration et invasion de cellules inflammatoires 

ظهور العديد من الخلايا الكبدية مفرغة *hépatocytes vacuolées*. و هذا ما تم ملاحظته كذلك في دراسة كل من (De Paepe *et al.*, 1995؛ Kashimata *et al.*, 1987؛ Can *et al.*, 2005)، حيث تم تشويه صفائح خلايا الكبد *plaques de cellules hépatiques* مع تنكس الخلايا *dégénérescence des hépatocytes*، ظهرت العديد من خلايا الكبد مفرغة *hépatocytes vacuolées*، ترافق التوسع الجيبي *dilatation sinusoïdale* مع تضخم الخلايا الكبدية *hypertrophie des cellules hépatocellulaires* والجيبيية *sinusoïdales*، كما أظهرت خلايا الكبد المنتفخة *hépatocytes gonflés* شوائب داخل الهيولى *inclusions intracytoplasmiques*.

كما اثبتت العديد من الدراسات ان الاصابة تؤدي الى ظهور العديد من التغيرات النسيجية المرضية بما في ذلك زيادة التجويف *vacuolisation* في سيتوبلازم الخلايا الكبدية (Hassanien *et al.*, 2020)، احتقان الاوردة الكبدية *congestion des veines hépatiques*، غزو الخلايا الالتهابية، تصلب *pycnose* و تحلل النواة *caryolyse* (Al-quraishy *et al.*, 2015).

في حين معالجة الفئران بمركب كلوريد الكوبالت ادت الى ظهور تحسن جزئي في مستوى بنية خلايا الكبد حيث اظهرت اقسام الكبد خلايا كبدية طبيعية، بنية كبدية طبيعية مع فجوات خفيفة في خلايا الكبد، عدم وجود نخر و لكن تنكس خفيف لخلايا الكبد.

كما ادى العلاج بسيلينيت الصوديوم الى عكس هذه التغيرات الى الشبه الطبيعي.

في حين ان المعالجة سواء بمركب كلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم لم يكن لها اي اثار جانبية تقريبا على الفئران الغير مصابة و المعالجة و هو ما يتوافق مع دراسة (Can *et al.*, 2005) بالنسبة للمعالجة بالسيلينيوم.

تتزامن الحالات النخرية و ما ينجم عنها من اضطرابات مع دراستنا البيوكيميائية و التي تظهر الارتفاع المعنوي في نشاط الانزيمات الخاصة بالوظيفة الكبدية *TGO*، *TGP*، *ALP* و كذلك انخفاض تركيز الالبومين. ظهور النخر في الانسجة مع وجود التهاب ممكن ان يكون بسبب تثبيط الاستجابة المناعية، كما يمكن ان تسبب الهيدروبيروكسيدات المتراكمة *hydroperoxydes accumulées* سمية خلوية *cytotoxicité* و التي ترتبط باكسدة الفوسفوليبيدات الغشائية *peroxydation des phospholipides* membranaires بواسطة هيدروبيروكسيدات الدهون *hydroperoxydes lipidiques* و التي تعتبر اساس تلف الخلايا (Cempel *et Janicka*, 2002).

كشفت الدراسة النسيجية للفئران المصابة و المعالجة بكلوريد الكوبالت او بسيلينيت الصوديوم عن ظهور تحسن جزئي على مستوى البنية الخلوية للكبد حيث كانت حالات الالتهاب الخلوي في حده الأدنى و النخر بدرجة اقل.

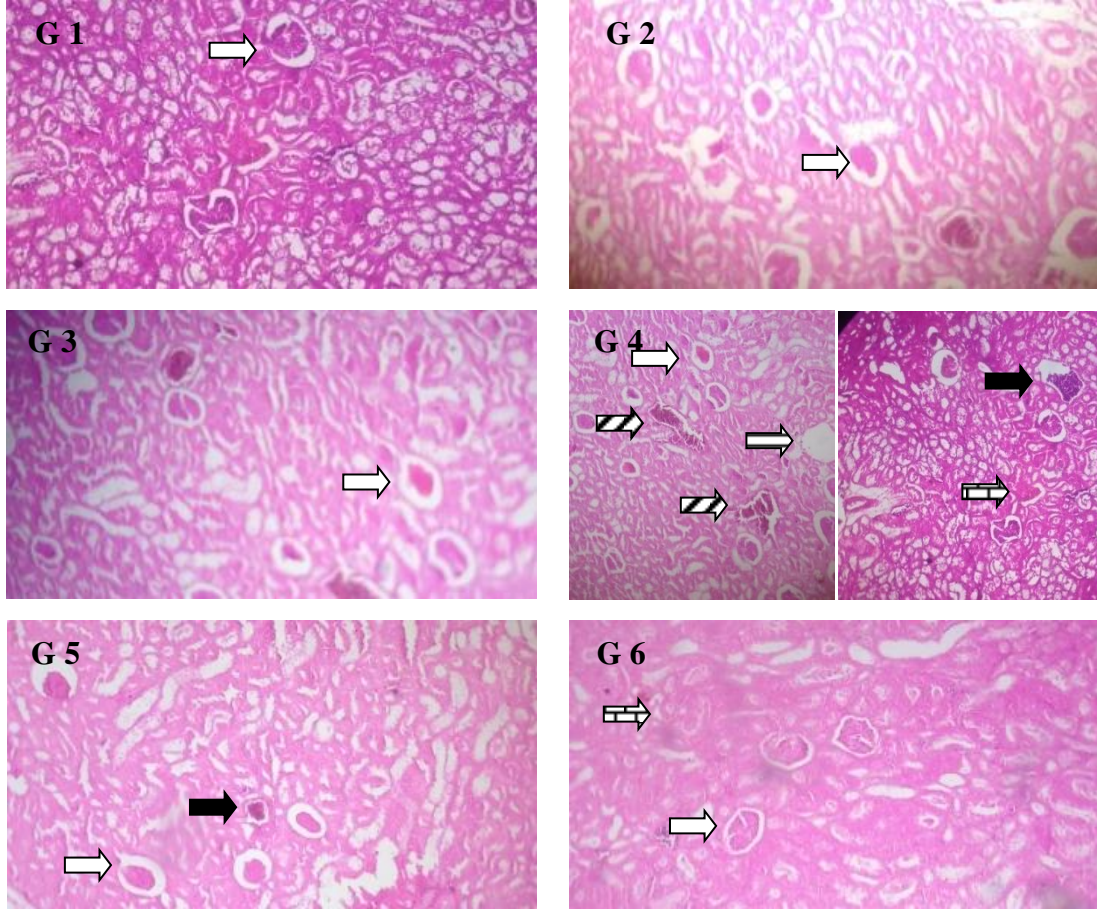
المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت الى ظهور تحسن جزئي في مستوى بنية خلايا الكبد و هذا لان الكوبالت يتمتع او يمتاز بقدرته العالية على تجديد خلايا الكبد المرتبطة بعدم وجود نخر و قد يعزى ذلك (هذه الاجراءات الوقائية) الى خصائصه المضادة للاكسدة القوية (Hassanien et al., 2020).

يمكن ان يعزى التحسن الذي احدثته المعالجة بالسيلينيوم الى قدرته المضادة للاكسدة حيث يعمل على تقليل خطر الجذور الاكسجين radicaux oxygénées و زيادة تجديد بنية الكبد régénération de la structure du foie مما يؤدي الى الحد من التغيرات المرضية (Bansal et al., Hanafy et soltan, 2004). كما يمكنه ان يمنع اكسدة الدهون peroxydation lipidique و البروتينات الدهنية lipoprotéines على مستوى الانسجة (Soudani et al, 2010) Ben (Amara et al, 2011؛ Hfaiedh et al, 2012؛ Stawiarska-Pieta et al, 2012). كما يعمل السيلينيوم على حماية سلامة وظائف الانسجة (Messarah et al, 2012).

كما ان المعالجة بكلوريد الكوبالت او بسيلينيت الصوديوم عكست بوضوح التغيرات الهيكلية البنوية و البيوكيميائية الخاصة بانسجة الكبد.

الكلية: شكل (15)

كانت الكلى محور الكثير من الدراسات، فيما يتعلق بالمضاعفات الشائعة المرتبطة بمرض السكري. حيث تتشارك العديد منها في نفس العوامل الخاصة بتطور اعتلال الكلية السكري néphropathie diabétique (Al-quraishy et al., 2015).



شكل (15): الدراسة النسيجية بالمجهر الضوئي للكلية عند فئران مجموعات الدراسة بعد 28 يوم من المعالجة (تكبير $\times 10$).

G1: فئران غير مصابة و غير معالجة، G2: فئران غير مصابة + CoCl_2 ، G3: فئران غير مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$ ، G4: فئران مصابة غير معالجة، G5: فئران مصابة + CoCl_2 ، G6: فئران مصابة + $\text{Na}_2\text{O}_3\text{Se}$.

كبيبات كلوية glomérules
نخر nécrose
تجزئة الكبيبات الكلوية fragmentation des glomérules rénaux
تفريغ vacuolisation
مظاهر التهابية aspects inflammatoires

تكشف الملاحظة المجهرية لكلية الفئران العادية الغير مصابة عن وجود بنية طبيعية architecture normale للنسيج الكلوي parenchyme rénal. تتكون من انابيب كلوية مستقيمة tubes rénaux rectilignes و كبيبات glomérules محاطة بمساحات ضيقة و واضحة.

إما المجموعة المصابة فالاصابة تؤدي الى تغيرات و عدم تنظيم désorganisation البنية الكلوية parenchyme rénal، التي تتميز بتفريغ vacuolisation واسع النطاق، و تمدد انبوبي dilatation tubulaire، تنكس dégénérescence و تجزئة الكبيبات الكلوية fragmentation des glomérules rénaux، مظاهر التهابية aspects inflammatoires، تليف fibrose و كذلك ظهور نخر nécrose.

في حين اظهرت البنية النسيجية للكلية عند الفئران المصابة و المعالجة بكلوريد الكوبالت انخفاضا كبيرا في هذه التغيرات الناجمة عن الاصابة من بينها التلف الكلوية lésions rénales و هي نتيجة تتوافق مع نتيجة (Ohtomo et al., 2008).

نفس النتيجة بالنسبة للفئران المعالجة بسيلينيت الصوديوم و هي توافق النتيجة المتحصل عليها من طرف (Al-quraishy et al., 2015).

بينما لم يلاحظ اي تغير عند الفئران الغير مصابة و المعالجة بالمركبين كل منهما على حد.

أظهرت العديد من الدراسات أن نقص إنتاج eNOS nitric oxide synthase في مرض السكري لفترات طويلة قد يؤدي الى التغيرات الديناميكية الكبيبية dynamique glomérulaire وتطور اعتلال الكلية السكري (Prabhakar, 2004) néphropathie diabétique.

بالتوازي مع تحسين المعايير الخاصة بالوظيفة الكلوية، حسن الكوبالت من التصلب الكبيبي sclérose glomérulaire (تصلب الكبيبات glomérulosclérose) (Eto et al., 2007)، التليف الانبوبي الخلوي fibrose tubule- interstitielle و الالتهابات (تسلل الخلايا الالتهابية infiltration de cellules inflammatoires). كما ان تثبيط التسكر المتقدم glycation avancée و الاجهاد التاكسدي stress oxydatif يحسن كل من الاصابة على مستوى الكبيبات lésions glomérulaires و الانابيب الخلوية tubulo- interstitielles (تسلل الخلايا الالتهابية والتليف البيني الخلوي) (Isuhara et al., 2005). اذن العلاج بالكوبالت يؤدي الى ظهور احتمالات أكثر لحماية الكلى. حيث يمكن ان يعزز الكوبالت تعبير nitric oxide

eNOS synthase عن طريق تنشيط HIF-2 و قد يعمل على تحسين الديناميكا الدموية للكبيبات hémodynamique glomérulaire المتغيرة في الكلى المصابة بالداء السكري (Coulet *et al.*, 2003).

في حين اظهرت البنية للفئران المصابة و المعالجة بسيلينيت الصوديوم انخفاضا كبيرا في التغيرات الكلوية، حيث اوضح (Al-quraishy *et al.*, 2015) في دراسته انه تم عكس الخلل الكلوي عند الفئران المصابة بعد المعالجة، و هذا ما يفسر تاثير نقص السكر في الدم effet hypoglycémiant للسيلينيوم جزئيا مما يؤدي الى تحسين الوظيفة الكلوية عند الفئران المصابة و المعالجة. علاوة على ذلك يمكن ان يساعد السيلينيوم في تحسين اعتلال الكلية السكري néphropathie diabétique عن طريق تعديل مضادات الاكسدة الذاتية antioxydants endogènes و تفعيل العديد من البروتينات التي تحتوي على السيلينيوم sélénoprotéines (Douillet *et al.*, 1999).

حيث ان المعالجة بكلوريد الكوبالت او بسيلينيت الصوديوم عكست بوضوح التغيرات الهيكلية البنوية و البيوكيميائية الخاصة بالانسجة الكلوية.

الاستنتاج العام

ان لداء السكري تأثير واضح على تغيرات معدل النمو، كمية الماء المستهلكة، وزن بعض الاعضاء، استقلاب بعض المعايير البيوكيميائية، نشاط بعض الانزيمات التي لها دور في اعادة تخليق الجلوكوز من مصادر مختلفة، تركيز الغلوتاتيون في بعض الاعضاء الحساسة، تركيز بعض المعادن و كذلك تغيرات بعض المعايير الدموية المهمة بالاضافة الى تأثيره على البنية النسيجية لكل من الكبد و الكلية.

اما مركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم فهما تأثير واضح على تحسين بعض التغيرات التي تحدث اثناء الاصابة بالداء السكري و اهم الاستنتاجات التي تحصلنا عليها من خلال هذا البحث هي:

- الاصابة بالداء السكري ادت الى الانخفاض المعنوي في معدل النمو و الارتفاع في كمية الماء المستهلكة معنويا، في حين المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم ادت الى تحسين ذلك حيث ادت الى الارتفاع في معدل النمو و الانخفاض في كمية الماء المستهلكة معنويا.

- فيما يخص تغيرات وزن الاعضاء المدروسة فان الاصابة بالسكري ادت الى الارتفاع المعنوي لوزن كل من الكلية، الخصية، القلب، الرئة و الارتفاع الغير معنوي لوزن الكبد في حين لم تؤثر على وزن المخ. المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت الى الانخفاض المعنوي في وزن كل من الكبد، الكلية، الخصية، الرئة و ارتفاع لوزن البنكرياس في حين لم تؤثر على وزن القلب، الطحال و المخ. اما المعالجة بسيلينيت الصوديوم ادت الى الانخفاض المعنوي لوزن الكبد، الكلية، الخصية و الانخفاض الغير معنوي لوزن القلب و الرئة في حين لم تؤثر على وزن باقي الاعضاء (الطحال، البنكرياس و المخ).

- دراسة تغيرات بعض المعايير البيوكيميائية المسؤولة على مصادر الطاقة في الجسم من مصادر مختلفة اوضحت ان لمرض السكري تأثير على ارتفاع تركيز كل من الجلوكوز، الكولسترول، الغليسيريدات الثلاثية و الدهون الكلية. المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم ادت الى تأثير ايجابي على بعض المعايير حيث المعالجة ادت الى الانخفاض المعنوي في تركيز الجلوكوز، الكولسترول، في حين ادت الى الانخفاض الغير معنوي في تركيز الغليسيريدات الثلاثية و الدهون الكلية.

- دراسة الوظيفة الكلوية بينت ان لمرض السكري تأثير معنوي على ارتفاع تركيز كل من اليوريا، حمض اليوريك و لم يؤثر على تركيز الالبومين. المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم ادت الى الانخفاض المعنوي في تركيز حمض اليوريك في حين الانخفاض في تركيز

- اليوريا كان غير معنويا. بينما ادت الى الارتفاع الغير معنوي في تركيز الالبومين. في حين لم يؤثر الداء السكري و المعالجة بالمركبين على تركيز الكرياتينين.
- دراسة الوظيفة الكبدية اوضحت ان لمرض السكري تاثير كبير على وظيفتها حيث ادت الاصابة الى الارتفاع المعنوي في نشاط كل من انزيم TGO، TGP و ALP و الانخفاض المعنوي في تركيز البيلبيريين الكلي. المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت الى انخفاض نشاط الانزيمات الثلاثة معنويا و الى الارتفاع الغير معنوي في تركيز البيلبيريين الكلي، بينما المالجة بمركب سيلينيت الصوديوم ادت الى انخفاض معنوي في نشاط TGO و تركيز البيلبيريين الكلي في حين الانخفاض في نشاط TGP و ALP كان غير معنويا. في حين لم يؤثر الداء السكري و المعالجة بالمركبين على تركيز البيلبيريين المباشر.
- اما فيما يخص نشاط الانزيمات الاخرى المدروسة (LDH، α -اميلاز و الليباز) فقد ادت الاصابة الى الارتفاع المعنوي لنشاط α -اميلاز و الليباز و الانخفاض المعنوي لنشاط LDH. المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت و سيلينيت الصوديوم ادت الى انخفاض نشاط كل من α -اميلاز و الليباز معنويا، اما نشاط LDH فان مركب كلوريد الكوبالت ادى الى ارتفاعه معنويا في حين لم يتاثر مركب سيلينيت الصوديوم نشاطه.
- كان للاصابة بمرض السكري تاثير واضح على تركيز الغلوتاتيون حيث ادت الى الارتفاع المعنوي لتركيزه على مستوى كل من الكلية، الخصية، القلب، الطحال و المخ في حين ادت الى انخفاض غير معنوي لتركيزه على مستوى الكبد. اما المعالجة فقد حسنت من تغييره حيث ادت المعالجة بالمركبين الى ارتفاع تركيزه في الكبد، الخصية و القلب. في حين ادت المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت الى الارتفاع الغير معنوي لتركيزه على مستوى الكلية، الطحال و المخ، في حين المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم ادت الى ارتفاع تركيزه معنويا في كل من القلب، الطحال و المخ.
- الاصابة بمرض السكري ادت الى الارتفاع المعنوي في تركيز الحديد و الانخفاض الغير معنوي في تركيز المغنسيوم. المعالجة بالمركبين سواء كلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم ادت الى انخفاض تركيز الحديد معنويا في حين لم تؤثر على تركيز المغنسيوم. كما لم تؤثر الاصابة و المعالجة بالمركبين على تركيز الكالسيوم.
- دراسة المعايير الدموية اظهرت ان لمرض السكري تاثير واضحا و معنويا على ارتفاع نسبة الهيماتوكريت و انخفاض عدد خلايا الدم الحمراء و تركيز الهيموغلوبين، في حين ادت الى الانخفاض غير معنوي في عدد خلايا الدم البيضاء. المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت ادت الى الارتفاع المعنوي لكل المعايير المدروسة. في حين المعالجة بمركب سيلينيت الصوديوم ادت

الى الانخفاض المعنوي لنسبة الهيماتوكريت، الارتفاع الغير معنوي في عدد خلايا الدم البيضاء في حين لم تؤثر على باقي المعايير المدروسة.

- الدراسة النسيجية للكبد و الكلية اوضحت ان الاصابة بالداء السكري ادت الى ظهور عدة تغيرات نسيجية مرضية، اثرت على البنية النسيجية للعضوين المدروسين و بالتالي تؤدي الى اضرار و اضطرابات هيكلية، نسيجية و كذلك وظيفية. في حين المعالجة بمركب كلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم ادت الى ظهور تحسن جزئي على مستوى بنية هذه الاعضاء و عملت على عكس هذه التغيرات الى البنية الشبه طبيعية. حيث كانت التغيرات في حدها الادنى و بدرجة اقل. هذه التحسنات كانت بالتوازي مع التحسنات التي تحصلنا عليها بالنسبة للمعايير البيوكيميائية المدروسة الخاصة بهذين العضوين.

و في الاخير يمكن القول ان مركب كلوريد الكوبالت او سيلينيت الصوديوم ساهما بشكل ايجابي في التأثير على تحسين بعض الاضطرابات الميتابوليزمية التاكسدية و الدراسة النسيجية للاعضاء المدروسة. حيث انهما يعملان إما على اعادة القيم الى طبيعتها او تحسينها و هذا عند الفئران المصابة بالداء السكري التجريبي.

مقترحات في المستقبل:

و انطلاقا من العمل المنجز خلال هذه الدراسة نطمح في المستقبل الى:

- دراسة الانزيمات المضادة للاكسدة (MDA، GST، GPx و catalase.....).
- دراسة مستقبلات الجلوكوز على الانسجة.
- دراسة انزيمات اخرى لها علاقة بميتابوليزم (تكوين و هدم) الجلوكوز.

المراجع

المراجع

- **Aaishwarya, D., Jayvadan, P., Ashish, P. (2012).** Ameliorating effect of cobalt chloride on renal failure and glucose lowering effect in diabetic nephropathy induced in uninephrectomized diabetic rat. *Drugs and Therapy Studies*, 2 (e5) : 20-25.
- **Abi, K., Guede, G., Sess, D., N'kom. (2001).** Etude des cations chez l' africaine diabetic pregravide. *Médecine d'afrique noire*, 48 (12): 499-504.
- **Agarwal, R., Goel, S. K., Chandra, R. et al. (2011).** Role of vitamin E in preventing acute mercury toxicity in rat. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 29: 70-78.
- **Agency for toxic substances and disease registry. (1992).** Toxicological profile for cobalt.U. S. Departement of health and human services ATSDR. Atlanta. GA.
- **Al-Attar, A. M. (2004).** The influence of dietary grapeseed oil on DMBA-induced liver enzymes disturbance in the frog, *Rana ridibunda*. *Pakistan Journal of Nutrition*, 3 (5): 304-309.
- **Alessio, L., Dell'Orta, A. (1988).** Biological monitoring of cobalt unit of occupational Health, PP: 407-417.
- **Alexanderson, R. (1988).** Blood and urinary concentration as estimators of cobalt exposure. *Arch Environ Health*, 43: 299-303.
- **Alizadeh, M., Safaeiyan, A., Ostadrahimi, A., Estakhri, R., Daneghian, S., Ghaffari, A., Gargari, B. P. (2012).** Effect of L-arginine and selenium added to a hypocaloric diet enriched with legumes on cardiovascular disease risk factors in women with central obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Nutr Metab*, 60: 157-168.
- **Almadal, T. P, Vilstrup, H. (1988).** Strict insulin treatment normalizes the organic nitrogen contents and the capacity of urea-N synthesis in experimental diabetes in rats. *Diabetologica*, 31: 114-118.
- **Al-Quraishy, S., ADkhil, M., Abdel Moneim, A. E. (2015).** Anti-hyperglycemic activity of selenium nanoparticles in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Nanomedicine*, 10 : 6741-6756.
- **Al-Rawi, M. M. (2007a).** Effect of *Trifolium sp.* flowers extract on the status of liver histology of streptozotocin-induced diabetic rats. *Saud J Biol Sci*, 14: 21-8.
- **Al-Rawi, M. M. (2007b).** Effect of *Trifolium alexandrinum* extracts on the kidneys of diabetic rats: biochemical and histological study. *Egypt J Hosp Med*, 29: 537-45.

- Arteel, G. .E., Mostert, V., Oubrahim, H., Briviba, K., Abel, J., Sies, H. (1998). Protection by selenoprotein P in human plasma against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration. *Biol Chem*, **379**:1201-1205.
- Arthur, J., Nicol, F., Hutchinson, A., Beckett, G. (1990). The effects of selenium depletion and repletion on the metabolism of thyroid hormones in the rat. *J Inorg Chem*, **39**: 101-108.
- Asayama, K., Nakane, T., Uchida, N., Hayashihe, H., Dobashi, K. Nakazawa, S. (1994). Serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat. *Horm Metab Res*, **26**: 313-315.
- Asayama, K., Nakane, T., Uchida, N., Hayshibe, H., Dobashi, K., Nakazawa, S. (1994). Serum antioxidant status in streptozotocin- induced diabetic rat. *Horm Metab Res*, **26**: 313-315.
- Asayama, K., Uchida, N., Nakane, T., Hayashibe, H., Dobashi, K., Amemiya, S., Kato, K., Nakazawa, S., Dobashi, K., Amemiya, S., Kato, K., Nakazawa, S. (1993). Antioxidant in the serum of children insulin dependent diabetes mellitus. *Free Radic. Biol. Med*, **15**: 597-602.
- Asemi, Z., Jamilian, M., Mesdaghinia, E., Esmailzadeh, A. (2015). Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, **31**: 1235-1242.
- ATLAS (Fédération internationale du diabète). (2019). Atlas mondial de diabète. 9^{ème} édition, P :176.
- Audion, A. S., Hocquard, C., Labbé, J. F., Dupuy, J. J. (2013). Panorama du marché du cobalt.
- Avissar, N., Whitin, J. C., Allen, P. Z., Wagner, D. D., Liegey, P., Cohen, H. J. (1989). Plasma selenium-dependent glutathione peroxidase. Cell origin and secretion. *J Biol Chem*, **264**: 15850-15855.
- Awaji, Y., Hastimoto, H., Matsui, Y., Kawaguchi, K., Okumura, K., Ito, T., Stake, T. (1990). Isoenzyme profiles of creatine kinase, lactate dehydrogenase and aspartate aminotrasferase in diabetic heart: comparison with hereditary and caticholamine cardiomyopathies. *Cardivasc Res*, **24** (7): 547-54.
- Ayaz, M., Ozdemir, S., Ugur, M., Vassort, G., Turan, B. (2004). Effects of selenium on altered mechanical and electrical cardiac activities of diabetic rat. *Arch Biochem Biophys*, **426**: 83-90.
- Ayaz, M., Ozdemir, S., Ugur, M., Vassort, G., Turan, B. (2004). Effects of selenium on altered mechanical and electrical cardiac activities of diabetic rat. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **426**: 83-90.

-
- **Ayaz, M., Turan, B.** (2006). Selenium prevents diabetes-induced alterations in $[Zn^{2+}]$ and metallothionein level of rat heart via restoration of cell redox cycle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290: H1071-H1080.
- **Aydin, A., Orhan, H., Sayal, A., Ozata, M., Sahin, G., Ismer, A.** (2001). Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus : effect of glycemic control. *Clin Biochem*, 34: 65-70.
- **Baboric, M., Dusek, J.** (1972). Cardiomyopathy accompanying industrial cobalt exposure. *Br Heart J*, 34: 113-116.
- **Babu, V., Gangadevi, T., Subramoniam, A.** (2003). Antidiabetic activity of Ethanol extract of *Cassia kleinii* leaf in streptozotocin- induced diabetic rats and isolation of an active fraction and toxicity evaluation of the extract. *Indian Journal of Pharmacology*, 35: 290-296.
- **Baily, N. T.** (1959). Statistical methods in biology. Holder and Stoughton, London, Sydney, Auckland. Toronto, PP: 45-49.
- **Bansal, A. K., Bansal, M., Soni, G., Bhatnagar, D.** (2005). Protective role of Vitamin E pre-treatment on N-nitrosodiethylamine induced oxidative stress in rat liver. *Chemico-Biological Interactions*, 156: 101-111.
- **Barbosa, N. B. V., Rocha, J. B. T., Wandracek, D. C., Perottoni, J., Zeni, G, Nogueira, W.** (2006). Diphenyl diselenide reduces temporarily hyperglycemia: possible relationship with oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 163: 230-238.
- **Barbosa, N. B., Rocha, J. B., Soares, J. C., Wandracek, D. C., Goncalves, J. F., Schetinger, M. R., Nogueira, C. W.** (2008). Dietary diphenyl diselenide reduces the STZ-induced toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 46 (1): 186-94.
- **Barchielli, G., Capperucci, A., Tanini, D.** (2022). The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants*, 27;11(2):251.
- **Barzilai, N., Massillon, D., Rossetti L.** (1995). Effects of fasting on hepatic and peripheral glucose metabolism in conscious rats with near-total fat depletion. *Biochem J*, 310: 819-826.
- **Battell, M. L., Delgatty, H. L. M., McNeill, J. H.** (1998). Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 179: 27-34.
- **Baydas, B., Karagoz, S., Meral, I.** (2002). Effect of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 88: 247-253.
- **Baynes, J. W.** (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40: 405-412.
-

- **Baynes, J. W., Thorne, S.** (1999). Role of oxidative stress diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, 48: 1-9.
- **Bazid, M. M., Barrak, A. H., Abuzeid, H., Fahmy, M. A., Abu-Srie, A.** (2004). Hepatic iron in type II diabetes. *The Egyptian Journal of hospital Medicine*, 14: 79-85.
- **Beck, M. A., Shi, Q., Morris, V. C., Levander, O. A.** (1995). Rapid genomic evolution of a non-virulent Coxsackievirus B3 in seleniumdeficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nat Med*, 1:433-436.
- **Becker, D. J., Reul, B., Ozcelikay, A. T., Buchet, J. P., Henquin, J. C., Brichard, S. M.** (1996). Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats. *Diabetologia*, 39 (1): 3-11.
- **Beckett, C. J., Beddows, S. E., Morrice, P. C., Nicol, F., Arthur, T. R.** (1987). Inhibition of hepatic deiodination of thyroxine is caused by selenium deficiency in rats. *Biochem*, 248: 443-7.
- **Bedwal, R. S., Nair, N., Sharma, M. P., Mather, R. S.** (1983). selenium its biological perspectives. *Med Hypothesis*, 41: 150-159.
- **Behne D, Pfeifer H, Röthlein D, Kyriakopoulos, A.** (2000). Cellular and subcellular distribution of selenium and selenium- containing proteins in the rat. In: Roussel AM, Anderson RA, Favier AE, editors. *Trace elements in Man and Animals. Proceedings of the tenth international symposium on trace elements in man and animals. New York: Plenum Press*, PP: 29-33.
- **Behne, D., Hilmert, H., Scheid, S., Gessner, H., Elger, W.** (1988). Evidence for specific selenium target tissues and new biologically important selenoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 966: 12-21.
- **Behne, D., Kyriakopoulos, A.** (2001). Mammalian selenium-containing proteins. *Annu Rev Nutr*, 21:453-473.
- **Behne, D., Kyriakopoulos, A., Meinhold, H., Köhrle, J.** (1990). Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun*, 173:1143-1149.
- **Behne, D., Weiss-Nowak, C., Kalcklösch, M., Westphal, C., Gessner, H., Kyriakopoulos, A.** (1994). Studies on the distribution and characteristics of new mammalian selenium-containing proteins. *Analyst*, 120:823-825.
- **Behrooz, A., Ismail-Beigi, F.** (1997). Dual control of GLUT1 glucose transporter gene expression by hypoxia and by inhibition of oxidative phosphorylation. *J Biol Chem*, 272: 5555-5562.

- **Ben Amara, I., Soudani, N., Troudi, A., Bouaziz, H., Boudawara, T., Zeghal, N.** (2011). Antioxidant effect of vitamin E and selenium on hepatotoxicity induced by dimethoate in female adult rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74 : 811-819.
- **Ben Belkacem, N.** (2012). Synthèse et caractérisation de complexes mixtes de cobalt (III) avec l'éthylène-diamine, une série d'acides aminés et des bases azotées. Mémoire de Magister. Univ-Mouloud Mamri- Tizi Ouzou.
- **Berg, E. A., Wu, J. Y., Campbell, L., Kagey, M., Stapleton, S. R.** (1995). Insulin-like effects of vanadate and selenate on the expression of glucose-6-phosphate dehydrogenase and fatty acid synthase in diabetic rats. *Biochimie*, 77: 919-924.
- **Berggren, M., Gallegos, A., Gadaska, J. R., Gadaska, P. Y., Warneke, J., Powis, G.** (1996). Thioredoxin and thioredoxin reductase gene expression in human tumors and cell lines, and the effects of serum stimulation and hypoxia. *Anticancer Res*, 16 (6B): 3459-66.
- **Bernard, S.** (1984). Biochimie clinique. Maloine, Paris.
- **Berneuf, J., Demart, A.** (1982). Larousse de la médecine. Tome 1. Larousse. Paris, PP: 279-196.
- **Berr, C., Balansard, B., Arnaud, J., Roussel, A. M., Alperovitch, A.** (2000). Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *J Am Geriatr Soc*, 48: 1285–1291.
- **Berry, M. J., Banu, L., Larsen, P. R.** (1991). Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*, 349: 438-440.
- **Beyersmann, D., Hartwig, A.** (1992). The genetic toxicology of cobalt. *Toxicol Appl Pharmacol*, 115: 137-145.
- **Bhatti, G. K., Kiran, R., Sandhir, R.** (2010). Modulation of ethion-induced hepatotoxicity and oxidative stress by vitamin E supplementation in male Wistar rats. *Pestic Biochem Phys*, 98: 26-32.
- **Bhor, V. M., Raghuram, N., Sivakami, S.** (2004). Oxidative damage and altered antioxidant enzyme activities in the small intestine of streptozotocin-induced diabetic rats. *The International Journal of Biochemistry and Cell biology*, 36: 89-97.
- **Bhor, V. M., Sivakami, S.** (2003). Regional variations in intestinal brush border membrane fluidity and function during diabetes and the role of oxidative stress and non-enzymatic glycation. *Mol Cell Biochem*, 252: 125-132.
- **Bloom, A., Ireland, J.** (1981). Atlas en couleur du diabète. Maloine S. A. Editeur. Paris, PP: 8-15.

- **Bohlender, J. M., Franke, S., Stein, G. et al.** (2005). Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289: F645–F659.
- **Bouman, A. A., Platencamp, A. J., Pasma, F. D.** (1986). Determination of cobalt in urine by flameless atomic absorption spectroscopy comparison of direct analysis using Zeeman background correlation and indirect analysis using extraction inorganic solution. *Ann Clin Biochem*, 23: 346-350.
- **Boussekine, S.** (2009). Contribution à l'étude de l'effet de sélénium sur le diabète induit chez le rat wistar. Thèse de magister Université Badji Mokhtar Annaba.
- **Boussekine, S.** (2014). Contribution a l'étude de l'effet du sélénium sur le mécanisme biochimique chez le diabète expérimental. Thèse de doctorat Université Badji Mokhtar Annaba.
- **Bradford, M. M.** (1976). A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. *Anal Biochem*, 72: 248-254.
- **Bran, J.** (2012). Elaboration et caractérisation de nanostructures Cu-Co : corrélation avec les propriétés magnéto-résistives. Thèse de Doctorat. Univ-Rouen.
- **Braunich, H., Marx, F., Stein, G.** (1994). Glutathione status, lipid peroxidation and kidney function in streptozotocin diabetic rats. *Exp Toxicol Pathol*, 46: 143-147.
- **Bravi, M. R, Armiento, A., Laurenti, O., Cassano-Faldetta, M., De Luca, O., Morettia, A., De Mattia, G.** (2006). Insulin decreases intracellular oxidative stress in patient with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55 (5): 691-5.
- **Brown, L. A., Harris, F. L., Ping, X. D., Gauthier, T. W.** (2004). Chronic ethanol ingestion and the risk of acute lung injury: A role for glutathione availability. *Alcohol*, 33: 191-197.
- **Brown, T. E., Meineke, H. A.** (1958). Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 99, 435. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
- **Browne, R.W., Bloom, M.S., Schisterman, E.F., Hovey, K., Trevisan, M., Wu, C., Liu, A., Wactawski-Wende, J.** (2008). Analytical and biological variation of biomarkers of oxidative stress during the menstrual cycle. *Biomarkers*, 13 (2): 160-83.
- **Buccolo, G., et al.** (1973). Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem*, 19 (5): 476-482.
- **Bugum, N., Shanmugasundaram, K. R.** (1978). Transaminasees in experimental diabetes. *Arogya J Health Sci*, 4: 116-122.
- **Bulut, H. E., Onarlioglu, B., Kaloglu, C., Ozdemir, O., Ayan, S.** (2001). Effect of experimental diabetes and insulin treatment on rabbit renal morphology : Aquantitative and qualitative study. *Turk J Med Sci*, 31: 209-216.

- **Bunn, H. G., Gabby, K. H., Gallop, P. M.** (1978). The glycosylation of hemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science*, 200: 21-7.
- **Burk RF, Hill KE, Boeglin ME, Ebner FF, Chittum HS.** 1997. Selenoprotein P associates with endothelial cells in rat tissues. *Histochem Cell Biol*; **108**:11–15.
- **Burtis, A. B., Ashwood, E. R.** (1994). eds., Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed., W.B. Saunders, Philadelphia, PP: 1990-1992.
- **Burtis, C. A., Ashwood, E. R.** (1999). Tietz Textbook of clinical chemistry. 3rd edition. Philadelphia : W.B. Saunders Co. PP: 750-785.
- **Cai, F.** (1989). Studies of enzymes histochemistry and ultrastructure of myocardium in rats with streptozotocin- induced diabetes. *Zhaughua Yi Xue Za Zhi*, 69 (5): 276-8.
- **Cakatay, U., Telci, A., Kayali, R., Sivas, A., Akcay, T.** (2000). Effect of alpha- lipoic acid supplementation on oxidative protein damage in the streptozotocin- diabetic rat. *Res Exp Med (Bert)*, 199: 243-251.
- **Calabresa, E. J., Canada, A. T., Sacco, C.** (1985). Trace elements and public health. *Annu Rev Public Health*, 6: 131-146.
- **Cam, M. C., Pederson, R. A., Brownsey, R. W., McNeill, J. H.** (1993). Long-term effectiveness of oral vanadyl sulphate in streptozotocin- diabetic rats. *Diabetologia*, 36: 218-224.
- **Can, B., Ulusu, N. N., Kiliç, K., Acan, N. L., Saran, Y., Turan, B.** (2005). Selenium Treatment Protects Diabetes-Induced Biochemical and Ultrastructural Alterations in Liver Tissue. *Biological Trace Element Research*, 105 : 135-150.
- **Celik, I., Yegin, E.** (2002). Effect of experimental diabetes mellitus on plasma lactate dehydrogenase and glutamic oxaloacetic transaminase levels in rabbits. *Turk J Biol*, 26: 151-154.
- **Cemek, M., Buyukben, A., Buyukokuroglu, M. E., Aymelek, F., Tur L.** (2010). Protective roles of vitamin E (α -tocopherol), selenium and vitamin E plus selenium in organophosphate toxicity in vivo: A comparative study. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 96: 113-118.
- **Cempel, M., Janicka, K.** (2002). Distribution of nickel, zinc, and copper in rat organs after oral administration of nickel (II) chloride. *Biol Trace Elem Res*, 90(1-3): 215-226.
- **Chaofon, Z., Zhimin, Y.** (1999). Consideration in making prescriptions for diabetes. *Journal of Traditional Chines Medecine*, 19 (2): 150-153.
- **Chappuis, P.** (1991). Les oligoéléments en médecine et biologie. Editions médicales internationales, PP: 88-554.
- **Charle, Danaud, J.** (1981). Que sais-je ? Le diabète. Volume 124. 8^{eme} Edition. Presses universitaires de France, PP: 15-18.

- **Cheeseman, K. H., Slater, T. F.** (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 49 (3): 481-493.
- **Chen, V., Ianuzzo, C. D.** (1982). Dosage effect of streptozotocin on rat tissue enzyme activities and glycogen concentration. *Can J Physiol Pharmacol*, 60: 1251-1256.
- **Chen, V., Ianuzzo, C. D., Fong, B. C., Spitzer, J. J.** (1984). The effects of acute and chronic diabetes on myocardial metabolism in rats. *Diabetes*, 33 (11): 1078-84.
- **Cho, S. Y., Park, J. Y., Park, E. M., Choi, M. S., Lee, M. Y., Jeon, S. M., Jang, M. K., Kim, M. J., Park, Y. B.** (2002). Alternation of hepatic antioxidant enzyme activities and lipid profile in streptozotocin- induced diabetic rats by supplementation of dandelion water extract. *Clin Chem Acta*, 317: 109-117.
- **Chritie, O. H. J., Dinh Nguyen, N., Vencent, J.** (1976). Spark source mass spectrographic study of metal allergenic substances on the skin. *J Invest Derm*, 67: 587-590.
- **Clarck, W. L., Balinski, E. L., Maie, S. S., Zak B.** (1975). Spectrometric Study of a direct determination of Serum Calcium. *Microchem J*, 20: 22-3.
- **Clement, D. B., Sawchuk, L. L.** (1984). Iron status and sport performance. *Sports Med*, 1: 65-74.
- **Clinton, J. C.** (1998). Diabetes mellitus. *Journal of Chinese Medicine*,
- **Clyne, N., Wibom, R., Havu, N., Haltman, E., Lins, L. E., Pehrsson, S. K., Person, B., Rydstrom, J.** (1990). The effect of cobalt on mitochondrial ATP-production in the rat myocardium and skeletal muscle. *Scand J Clin Lab Invest*, 50 (2): 153-159.
- **Connerty, H. V., et al.** (1996). *Am J Clin Path*, 45 (3): 200-296
- **Cottet, M.J., et al.** 1965. Dosage des lipides sériques par la méthode sulfo-phosphovanillique (1) de E Chabrol et R. Charonnat. *Académie National de Médecine*, 149: 331-338.
- **Coulet, F., Nadaud, S., Agrapart, M. et al.** (2003). Identification of hypoxiaresponse element in the human endothelial nitric-oxide synthase gene promoter. *J Biol Chem*, 278: 46230- 46240.
- **Darmaun D.** (2002). Insulin, diabète et métabolisme des acides aminés. *Flammarion médecine-science-journées de diabétologie*, PP: 105-115.
- **Davis, R. L., Lavine, C. L., Arredondo, M. A., McMahon, P., Tenner, Jr. T. E.** (2002). Differential indicators of diabetes- induced oxidative stress in New Zealand white rabbits: Role of dietary vitamin E supplementation. *J Int Experimental Diab Res*, 3: 185-192.
- **De Paepe, M. E., Keymeulen, B., Pipeleers, D., Kloppel, G.** (1995). Proliferation and hypertrophy of liver cells surrounding islet grafts in diabetic recipient rats. *Hepatology*, 21(4): 1144-1153.

-
- **DeFonzo, R. A., Banadonna, R. C., Ferrannini, E.** (1977). Pathogenesis of NIDDM In: K. G. M. M. M. Albertim, P. Zimmet, R. A. Defonzo, H. Keen. Editors International textbook of diabetes mellitus (Second ed.)Wiley, New York, PP: 635-711.
- **Dematties, F., Gibbs, A. H.** (1976). Ann. Clin. Res. 8, suppl. 17, 193 In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
- **Depre, C., Young, M. E., Ying, J., Ahuja, H. S., Han, Q., Garza, N., Davies, P. J. A., Taegtmeier, H.** (2000). Streptozotocin-induced changes in cardiac gene expression in the absence of severe contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*, 32: 985-996.
- **Deshmukh, A.B., Patel, J.K., Prajapati, A.R., Mishra, B.** (2012). Investigating the Effect of CoCl₂ Administration on Diabetic Nephropathy and Associated Aortic Dysfunction. *Kidney Blood Press Res*, 35: 694-697.
- **Didier, C., Kerblat, I., Drouet, C., Favier, A., Beani, J. C., Richard, M. J.** (2001). Induction of thioredoxin by ultraviolet-A radiation prevents oxidative-mediated cell death in human skin fibroblasts. *Free Radic Biol Med*, 31:585-598.
- **Dkhil, M. A., Al-Quraishy, S., Diab, M. M., Othman, M. S., Aref, A. M., Abdel Moneim, A. E.** (2014). The potential protective role of *Physalis peruviana* L. fruit in cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol*, 74: 98-106.
- **Dodig, S., Cepelak, I.** (2004). The facts and controversies about selenium. *Acta pharmaceutica*, 54: 261-276.
- **Domart, A., Berneuf, J.** (1981). Nouveau Larousse médicale. Libraire-larousse. Paris, PP: 320-322.
- **Domingo, J. L., Liobet, J. M., Bernat R.** (1984). A study of the effect of cobalt administered orally to rats. *Arch de Pharmacol Y Toxicol*, 10: 105-132.
- **Dominguer, C., Ruiz, E., Gussinye, M., Carrascosa, A.** (1998). Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes care*, 21: 1736-1742.
- **Dormer, R. L., Kerbey A. L., Mcpherson M. et al.**(1973).The Effect of Nickel on Secretory Systems studies on the release of amylase, insulin and growth hormone. *Biochem J*, 140: 135-142.
- **Douillet, C., Tabib, A., Bost, M., Accominotti, M., Borson-Chazot, F., Ciavatti, M.** (1999) Selenium in diabetes: effects of selenium on nephropathy in type I streptozotocin-induced diabetic rats. *J Trace Elements Exp Med*,12(4):379-392.
- **Douillet, C., Tabib, A., Bost, M., Accominotti, M., Borson-Chazot, F., Ciavatti, M.** (1999). Selenium in diabetes: effects of selenium on nephropathy in type I streptozotocin-induced diabetic rats. *J Trace Elements Exp Med*, 12 (4): 379–392.
-

- **Dreher, I., Jakobs, T. C., Kohrle, J.** (1997). Cloning and characterization of the human selenoprotein P promoter. *J Biol Chem*, 272: 29364-29371.
- **Ducimetiere, P., Eschwege, E., Papoz, L.** (1980). Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle age population. *Diabetologia*, 19: 105-210.
- **Ducros, V.** (2000). *Selenium*. In: Martin A, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris: Tec et Doc, PP: 165-168.
- **Duffield, A., Thomson, C., Hill, K., Williams, S.** (1999). An estimation of selenium requirements for new Zealanders. *Am J Clin Nutr*, 70:896- 903.
- **Eaton, R. P.** (1972). Cobalt chloride-induced hyperlipemia in the rat: effects on intermediary metabolism. *Am J Physiol*, 222: 1550-1557.
- **Eaton, R. P.** (1973). Glucagon secretion and activity in the cobalt chloride-treated rat. *Am J Physiol*, 225: 67-72.
- **Eckel, J., Reinauer, H.** (1990). Insulin action on glucose transport in isolated cardiac myocytes: signalling pathways and diabetes-induced alterations. *Biochem Soc Trans*, 18 (6): 1125-7.
- **El-Demerdash, F. M., Youcef, M. I., Abou El-Naga, N. I.** (2005). Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol*, 43: 57-63.
- **El-khodary, N. M., Dabees, H., Werida, R. H.** (2022). Folic acid effect on homocysteine, sortilin levels and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrition and Diabetes*, 12 (1) : 33.
- **Elinder, C. G., Friberg, L.** (1986). Cobalt, in Hand book on the toxicology of metals, Friberg L., Nordberg G., Vouk V. Eds., Elsevier science publishers, Amsterdam.
- **Endoh, H., Kaneko, T., Nakamura, H., Doi, K., Takahashi, E.** (2000). Improved cardiac contractile functions in hypoxia-reoxygenation in rats treated with low concentration Co(2+). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 6: 2713- 2719.
- **Endoh, H., Kaneko, T., Nakamura, H., Doi, K., Takahashi, E.** (2000). Improved cardiac contractile functions in hypoxia-reoxygenation in rats treated with low concentration Co(2+). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 6: 2713-2719.
- **Ene, A., Nwanko, E., Samdi, L.** (2007). Alloxan-induced diabetes in rats and effects of black caraway (*Carum carvi L.*) oil on their body weight. *Res J Med Med Sci*, 2 (2): 48-52.

- **Erbayraktar, Z., Yilmaz, O., Artmann, A. T., Cehreli, R., Coker, C.** (2007). Effects of Selenium Supplementation on Antioxidant Defense and Glucose Homeostasis in Experimental Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*, 118: 217–226.
- **Erdogan, Z., Erdogan, S., Celik, S., Unlu V.** (2005). Effects of ascorbic acid on cadmium-induced oxidative stress and performance of broilers. *Biol Trace Elem Res*, 104: 19-31.
- **Etienne, A.** (1990). Encyclopedie: Larousse de la santé. Larousse. Paris, PP : 283-466.
- **Eto, N., Wada, T., Inagi, R. et al.** (2007). Podocyte protection by darbepoetin: preservation of the cytoskeleton and nephrin expression. *Kidney Int*, 72: 455- 463.
- **Evans, G.O., O'Brien, P. J., Watterson, C. L.** (2009). Assessment of Hepatotoxicity. *In* : Evans G.O. Animal clinical chemistry. Boca Raton : Taylor & Francis Group. PP: 37-66.
- **Ezaki, O.** (1990). The insulin-like effects of selenate in rat adipocytes. *J Biol Chem*, 265 (2): 1124-1128.
- **Faghihi, T., Radfar, M., Barmal, M., Amini, P., Qorbani, M., Abdollahi, M., Larijani, B.** (2014). A randomized placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: Effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther*, 21: 491-495.
- **Fang, Y., Yang, S., Wu, G.** (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition, *Nutrition*, 18: 872-879.
- **Farell, E. C.** (1984). Calcium. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1051-1255 and 418.
- **Farrell, E. C.** (1984). Magnesium. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1065-1069
- **Farrokhian, A., Bahmani, F., Taghizadeh, M., Mirhashemi, S. M., Aarabi, M. H., Raygan, F., Aghadavod, E., Asemi, Z.** (2016). Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-crp in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Horm Metab Res*, 48: 263-268.
- **Fatmi, W.** (2014). L'effet de la vitamine C et le sélénium sur le développement de diabète chez les rats alimentés par un régime alimentaire carencé en zinc. Thèse de doctorat Université Badji Mokhtar Annaba.
- **Feillet- Coudry, C., Rock, E., Coudray, C., Grzelkowska, K., Azais- Braesco, V., Dardevet, D., Mazur, A.** (1999). Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clinica Chemica Acta*, 284: 31-43.
- **Feuvray, D., Idell-Wenger, J. A., Neely, J. R.** (1979). Effects of ischemia on rat myocardial function and metabolism in diabetes. *Circ Res*, 44: 322-329.

- **Fine, L. G, Orphanides, C., Norman, J. T.** (1998). Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int Suppl*, 65: S74-S78.
- **Fischer, V. W., Leskiw, M. L., Barner, H. B.** (1981). Myocardial structure and capillary basal laminar thickness in experimentally diabetic rats. *Exp Mol Pathol*, 35 (2): 244-56.
- **Flechet, B.** (1990). Guide des Analyses Spécialisées, Laboratoires CERBA. Dans la Banque Télématicque de la Société Française de Biologie Clinique.
- **Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.** (2000). Selenium. Dietary reference intake for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Washington: National Academy Press*, PP: 284–324.
- **Fossati, P., et al.** (1980). *Clin Chem*, 26: 227-231
- **Fossati, P., et al.** (1982). *Clin. Chem*, 28(10): 2077-2080.
- **Foster, L. H. , Sumar, S.** (1997). Selenium in health and disease: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 37: 211-228.
- **Fredersdorf, S., Thumann, C., Ulucan, C., Griese, D. P., Luchner, A., Riegger, G. A., Kromer, E. P., Weil, J.** (2004). Myocardial hypertrophy and enhanced left ventricular contractility in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Pathol*, 13 (1): 11-9.
- **Freitas Lima, L. C., Braga, V. A., do Socorro de Franca Silva, M., Cruz, J. C., Sousa Santos, S. H., de Oliveira Monteiro, M. M., Balarini, C. M.** (2015). Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association. *Front Physiol*, 6: 304.
- **Friedman, J. E., Yun, J. S., Patel, Y. M., McGrane, M. M., Hanson R. W.** (1993). Glucocorticoids regulate the induction of P-enolpyruvate carboxykinase (GTP) gene transcription during diabetes. *J Biol Chem*, 268: 12952-12957.
- **Furnsinn, C., Englisch, R., Ebner, K., Nowotny, P., Vogl, C., Waldhaust, W.** (1996). Insulinlike vs. noninsulin- like stimulation of glucose metabolism by vanadium, tungsten, and selenium compounds in rat muscle. *Life Sci*, 59 (23): 1989–2000
- **Gammelgaard, B., Gabel-Jensen, C., Stürup, S., Hansen, H. R.** (2008). Complementary use of molecular and element-specific mass spectrometry for identification of selenium compoundrelated to human selenium metabolism. *Anal Bioanal Chem*, 390: 1691-1706.
- **Gan, L., Liu, Q., Xu, H. B., Zhu, Y. S., Yang, X. L.** (2002). Effects of selenium overexposure on glutathione peroxidase and thioredoxin reductase gene expressions and activities. *Biol. Trace Elem*, 89 (2): 165-175.
- **Ganther, H. E.** (1999). Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*, 20(9): 1657-1666.

- **Garg, M. C., Chaudhary, D. P., Bansal D.** (2005). Effect of vitamin E supplementation on diabetes induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 43: 177-180.
- **Garvey, W. T., Hardin, D., Juhaszova, M., Dominguez, J. H.** (1993). Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rat: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*, 264: H837-844.
- **Gaucher, M.** (1965). Encyclopédie médicale Quillet. Nouvelle encyclopédie pratique de médecine et d'hygiène. Librairie Aristide Quillet. Paris, PP: 586-591.
- **Gendler, S.** (1984). Uric acid. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1268-1273 and 425.
- **Ghosh, R., Mukherjee, B., Chatterjee, M.** (1994). A novel effect of selenium on streptozotocin- induced diabetic mice. *Diabetes Res*, 25: 165-171.
- **Ghosh, S., Suryawanshi, S. A.** (2001). Effect of *Vinca rosea* extracts in treatment of alloxan diabetes in male albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 39: 748-759.
- **Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G.** (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19: 257-263.
- **Gocmen, C., Secilmis, A., Kumcu, E. K., et al.** (2000). Effects of vitamin E and sodium selenate on neurogenic and endothelial relaxation of corpus cavernosum in the diabetic mouse. *Eur J Pharmacol*, 398: 93-98.
- **Godillot, G.** (2012). Electrodes pour super condensateurs à base d'oxydes de cobalt conducteurs. Thèse de Doctorat, Univ-Bordeaux 1.
- **Goldberg, M. A., Dunning, S. P., Bunn H. F.** (1988). Regulation of the erythropoietin gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science*, 242: 1412-1415.
- **Gonzalez, J., Fevery, J.** (1992). Spontaneously diabetic biobeeing rats and impairment of bile acid- independent bile flow and increased biliary bilirubin, calcium and lipid secretion. *Hepatology*, 16: 426-432.
- **Greenwood, N.N. and Earnshaw, A.** (1997) Chemistry of the Elements. 2nd Edition. Butterworth-Heinemann. Oxford, P: 340, ISBN 0-7506-3365-4
- **Gregus, Z., Klassen, C. D.** (1986). Disposition of metals in rats: A comparative study of fecal, urinary, and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals. *Toxicol Appel Pharmacol*, 85: 24-38.
- **Gueroui, M.** (2014). Etude de l'effet combiné de la vitamine e et du sélénium contre la toxicité du nitrate d'argent chez le rat de la souche wistar. Thèse de doctorat Université Badji Mokhtar Annaba.

- **Guesmia, N.** (2017). L'effet de la molarité sur les propriétés des couches minces de Co_3O_4 élaborées par spray pneumatique. *Mémoire de Master. Univ-Med Khider – Biskra.*
- **Gunes, H. V., Degirmenci, I., Aydin, M., Bozan, B., Aral, E., Tunalier, Z., Ustuner, C., Ercakir, M., Baser, K. H. C., Basaran, A.** (1999). The effect of *Rumex patientia* L. and *Urtica dioica* L. on some blood and urine parameters, and liver and kidney histology in diabetic rats. *Tr J of Medical Science*, 29: 227-232.
- **Gunes, H. V., Degirmenci, I., Aydin, M., Bozan, B., Aral, E., Tunalier, Z., Ustuner, C., Ercakir, M., Baser, K. H. C., Basaran, A.** (1999). The effect of *Rumex patientia* L. and *Urtica dioica* L. on some blood and urine parameters, and liver and kidney histology in diabetic rats. *Tr J of Medical Science*, 29: 227-232.
- **Guo, X., Li, H., Xu, H., Woo, S., Dong, H., Lu, F., Lange, A. J., Wu, C.** (2012). Glycolysis in the control of blood glucose homeostasis. *Acta Pharm Sin B*, 2: 358-367.
- **Gupta A. D., Das S. N., Dhundasi S. A., Das K. K.** (2008). Effect of Garlic (*Allium sativum*) on Heavy Metal (Nickel II and Chromium VI) Induced Alteration of Serum Lipid Profile in Male Albino Rats. *Int J Environ. Res Public Health*, 5 (3): 147-151.
- **Gur, S., Cinel, I.** (2003). Sodium selenate partially corrects impaired functional responses in detrusor muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *Faculty of Medicine, Mersin University, Mersin, Turkey*, 93: 171-187.
- **Gurer, H., Ozunes, H., Neal, R., Spitz, D. R., Ercal, N.** (1998). Antioxidants effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead exposed rats. *Toxicology*, 120: 181-189.
- **Haguenoer, J. M., Furon, D.** (1982). Cobalt In: Toxicologie et hygiène industrielles. Tome 2: Les dérivés minéraux. Technique et documentation. Paris, PP: 507-541.
- **Hakanson, R., Lundquist, I., Sundler, F.** (1974). Elevated levels of insulin like activity and 5-hydroxytryptamine in Guinea pig pancreas following CoCl_2 treatment. *Endocrinology*, 94: 318-324.
- **Halim, E. M., Hussain, A.** (2002). Hypoglycemic, Hypolipidemic and antioxidant properties of combination of curcumin from *curcuma longa*, Linn, and partially purified product from *abroma augusta*, Linn. In streptozotocin induced diabetes. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 17 (2): 33-43.
- **Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C.** (1985). Free radicals in biology and medicine. Clarendon press, oxford London. PP: 22-53.
- **Hamby, R. I., Zoneraich, S., Sherman, L.** (1974). Diabetic cardiomyopathy. *J A M A*, 229 (13): 1749- 54.

- **Hanafy, S., Soltan, M. E.** (2004). Effects of Vitamin E pretreatment on subacute toxicity of mixture of Co, Pb, and Hg nitrate-induced nephrotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 17: 159-167.
- **Hanna, P. M., Kaduska, M. B., Mason, R. P.** (1992). Oxygen-derived free radical and active oxygen complex formation from cobalt (II) chelates in vitro. *Chem. Res. Toxicol*, 5: 109-115.
- **Hansen, L. H., Abrahamsen, N., Nishimura, E.** (1995). Glucagon receptor mRNA distribution in rat tissues. *Peptides*, 16: 1163-1166.
- **Hanson, R. W., Patel Y. M.** (1994). Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP): the gene and the enzyme. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 56: 203-281.
- **Hartman-Petrycka, M., Knefel, G., Lebedowska, A., Nowak, M., Błońska-Fajfrowska, B.** (2022). Taste perception and food preferences in patients with diabetic foot ulcers before and after hyperbaric oxygen therapy. *Nutrition and Diabetes*, 12 : 41.
- **Hassanien, M. M., Saad, E. A., Radwan, K. H.** (2020). Antidiabetic activity of cobalt–quercetin complex: A new potential candidate for diabetes treatment. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(12) : 044-052.
- **Hatfield, D. L., Gladyshev, V. N.** (2002). How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol*, 22: 3565-3576.
- **Haunstetter, A., Izumo, S.** (1998). Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res*, 82 (11): 1111-29.
- **Hawkes., W. C., Hornbostel, L.** (1996). Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry*, 39:121-128.
- **Hei, Y. J., Farahbakhshian, S., Chen, X., Battell, M. L., McNeill, J. H.** (1998). Stimulation of MAP kinase and S6 kinase by vanadium and selenium in rat adipocytes. *Mol Cell Biochem*, 178 (1–2): 367-375.
- **Hellkamp, J., Christ, B., Bastian, H., Jungermann K.** (1991). Modulation by oxygen of the glucagon-dependent activation of the P-enolpyruvate carboxykinase gene in rat hepatocyte cultures. *Eur J Biochem*, 198: 635-639.
- **Hennen, G.** (1996). Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne. *DeBoeck. Bruxelles*, PP : 459-475.
- **Henny, J., Schiele, F.** (1981). Phosphatases alcalines totales. Variations biologiques et valeurs de référence. *In: Siest G., Henny J., Schiele F. Interprétation des examens de laboratoire.* PP 284-298.

- **Hfaiedh, N., Murat, J. C., Elfeki, A.** (2012). A combination of ascorbic acid and α -tocopherol or a combination of Mg and Zn are both able to reduce the adverse effects of lindane-poisoning on rat brain and liver. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26: 273-278.
- **Hii, C., Howell, S.** (1984). Effects of epicatechin on rat islets of Langerhans. *Diabetes*, 33: 291-6.
- **Hill, K. E., Xia, Y., Akesson, B., Boeglin, M. E., Burk, R. F.** (1996). Selenoprotein P concentration in plasma as an index of selenium supplemented chinese subjects. *J Nutr*, 126:138-145.
- **Hincu, M., Pantea, S., Anca, M., Coman, E.M et Mehedinti, T.** (2006). L'effet de l'alloxane sur l'histologie du tissu pancreatique. Fascicula XVII, Anul V.
- **Hinokio, Y., Suzuki, S., Hirai, M., Chiba, M., Hirai, A., Toyota, T.** (1999). Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: Its association with diabetic complication. *Diabetologia*, 42: 995-998.
- **Hmidi, N., Kessabi, M., Bénard, P., Lachkar, H., Hamliri, A., Benjelloun, W.** (1996). Sélénium et fonction thyroïdienne. *mini-synthèse medecine/sciences*, 12: 1142-4.
- **Hollins, J., McCullough, R. S.** (1971). Radiation dosimetry of intestinal concentration by inorganic compounds of cobalt: An analysis of cobalt metabolism in rats. *Health phys*, 21: 233-246.
- **Holly, R. G., Omaha, M. D.** (1955). Studies on iron and cobalt metabolism. *J Am Med Assoc*, 158: 1349-1352.
- **Houlot, R.** (1984). Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. Ed. Maloine, 19-21, 225-227.
- **Huang, S. S., Yan, Y. H., Ko, C. H., Chen, K. M., Lee, S. C., Liu, C. T.** (2014). A comparison of food-grade Folium mori (Sang Ye) extract and 1-Deoxynojirimycin for glycemic control and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Tradit Complement Med*, 4 (3): 162-170.
- **Hughes, M. F., Pickering, I. J., Prince, R. C., Younis, H. S., Winzerling, J. J.** (2002). Arsenic toxicity and potential mechanism of action. *Chem Res Toxicol*, 15: 1466-1471.
- **Hulten, U. L., Cao, Z., Rumble, J. R., Cooper, M. E., Johnston, C. I.** (1996). Vascular hypertrophy and albumin permeability in a rat model combining hypertension and diabetes mellitus. Effect of calcium antagonism, angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II AT-1 receptor blockad. *Am J Hypertens*, 9: 895-901.

- **Hunt, J. V., Dean, R. T., Wolff, S. P.** (1988). Hydroxy radical production and autoxidative glycosylation. Glucose autoxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Bio Chem J*, 256: 205-212.
- **Hwang, H. J., Kim, S. W., Lim, J. M., Joo, J. H., Kim, H. O., Kim, H. M., Yun, J. W.** (2005). Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sciences*, 76 : 3069-3080.
- **Inan, C., Kılınc, K., Kotiloğlu, E., Akman, H. O., Kılıc, I., Michl, J.** (1998). Antioxidant therapy of cobalt and vitamin E in hemosiderosis. *J Lab Clin Med*, 132: 157-165.
- **Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).** (2000). Cobalt et composés minéraux. Hygiène et sécurité de travail. 4 e trimestre, N° 181-FT N° 128-1600 ex.
- **Ip, C., Thompson, H. J., Zhu, Z., Ganther, H. E.** (2000). In vitro and in vivo studies of methylselenic acid: evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemopreventive. *Cancer Res*, 60: 2882-2886.
- **Itano, M. M. D.** (1978). Cap Serum Iron Survey. (70): 516-522.
- **Iynedjian, P. B., Hanson R. W.** (1977). Increase in the level of functional mRNA coding for P-enolpyruvate carboxykinase (GTP) during induction by cAMP. *J Biol Chem*, 252: 655-662.
- **Izuhara, Y., Nangaku, M., Inagi, R. et al.** (2005) Renoprotective properties of angiotensin receptor blockers beyond blood pressure lowering. *J Am Soc Nephrol*, 16: 631- 641.
- **Jablonska, E., Reszka, E., Gromadzinska, J., Wieczorek, E., Krol, M. B., Raimondi, S., Socha, K., Maria H. Borawska, M. H., Wasowicz, W.** (2016). The Effect of Selenium Supplementation on Glucose Homeostasis and the Expression of Genes Related to Glucose Metabolism. *Nutrients*, 8 : 772.
- **Jain, S. K., McVie, R. Duett, J., Herbest, J. J.** (1989). Erythrocyte membrane lipid prooxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, 38: 1539-1543.
- **Jamilian, M., Razavi, M., Fakhrie Kashan, Z., Ghandi, Y., Bagherian, T., Asemi, Z.** (2015). Metabolic response to selenium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 82: 885-891.
- **Janda, W. E., Fried, W., Gurney, C. W.** (1965). Proc. Soc. Exp. Biol. (NY)120, 443. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
- **Jaouhari, J. T., Lazrek, H. B., Seddik, A., Jana, M.** (1999). Hypoglycemic response to *Zygophyllum gaetulum* extracts in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 64: 211-217.

- **Jarrett, I. G.** (1946). Alloxan diabetes in ruminants. *Nature*, 4: 715.
- **Jensen, P. K., Christiansen, J. S., Steven, K., Parving, H. H.** (1981). Renal function in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 21:409-414.
- **Jeong D, Kim TS, Chung YW, Lee BJ, Kim I.** 2002. Selenoprotein W is a glutathione-dependent antioxidant in vivo. *FEBS letters*; **517**:225–228.
- **Jeoung, N.H.** (2015). Pyruvate dehydrogenase kinases: Therapeutic targets for diabetes and cancers. *Diabetes Metab J*, 39: 188-197.
- **Jia, J., Zhang, X., Hua, Y. S., Wua, Y., Wang, Q. Z., Li, N. N., Guo, Q. C., Dong, X. C.** (2009). Evaluation of in vivo antioxidant activities of Ganoderma lucidum polysaccharides in STZ-diabetic rats. *Food Chemistry*, 115 (1): 32-36.
- **Johan, H., Jan, A.** (2007). Selenium. *Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition)*, 783-807.
- **Johnson, D. G., Goebel, C.U., Hruby, V.J., Bregman, M.D., Trivedi, D.** (1982). Hyperglycemia of diabetic rats decreased by a glucagon receptor antagonist. *Science*, 215: 1115-1116.
- **Jones, H. D. C., Pzrkins, D. J.** (1965). Metal-ion Binding of human transferrin. *Bioche Biophys Acta*, 100: 122-127.
- **Jose, L., Palernain, J. L., Jacinto, C.** (1988). Developmental toxicity of cobalt in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 24: 193-200.
- **Jose, L., Palernain, J. L., Jacinto, C.** (1988). Developmental toxicity of cobalt in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 24: 193-200.
- **Jotty, K., Ojeda, M. L., Nogales, F. et al.** (2009). Selenium tissue distribution changes after ethanol exposure during gestation and lactation: Selenite as a therapy. *Food and Chemical Toxicology*, 47: 2484-2489.
- **Jungermann, K., Katz N.** (1982). Functional hepatocellular heterogeneity. *Hepatology*, 2: 385-395.
- **Kade, I. J., Borgesv, C., Savegnago, L., bukun, E. O., Zeni, G., Nogueira, C. W. G., Rocha, J. B. T.** (2008). Effect of oral administration of diphenyl diselenide on antioxidant status, and activity of delta aminolevulinic acid dehydratase and isoforms of lactate dehydrogenase, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biol Toxicol*, 25: 415-424.
- **Kaplan, A.** (1984). Glucose. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1032-1036.
- **Kaplan, A.** (1984). Urea. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1257-1260 and 437 and 418.

- **Kaplan, A., et al.** (1984). Bilirubin. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton* 1238-1241. 436 and 650.
- **Kaplan, A., et al.** (1984). Tryglycerides. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*; 437 and *Lipids*, 1194-1206.
- **Kaplan, A., et al.** 1984. Lipids. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 918-919.
- **Karakilçik A. Z., Hayat A., Zerin M., Çay M.** (2003). Effects of intraperitoneally injected selenium and vitamin E in rats anesthetized with halothane. *J Trace Elem Med Biol*, 17 (1): 33-38.
- **Kasetti, R. B., Rajasekhar, M. D., Kondeti, V. K., et al.** (2010). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of methanol:water (4:1) fraction isolated from aqueous extract of *Syzygium alternifolium* seeds in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol*, 48 (4): 1078–1084.
- **Kashimata, M., Hiramatsu, M., N. Minami.** (1987). Effect of streptozotocin-induced diabetes on epidermal growth factor receptors in rat liver plasma membrane. *Biochim Biophys Acta*, 923(3): 496-500.
- **Kechrid, Z., Bouzerna, N.** (2004). Effect of zinc deficiency and experimental diabetes on glutamate oxaloacetate, glutamate pyruvate aminotransferases and alkaline phosphatase activities in rats. *Int J Diabetes and Metabolism*, 11: 14-18.
- **Kechrid, Z., Demir, N., Abdennour, C., Bouzerna, N.** (2002). Effect of low dietary intake and experimental diabetes on the zinc and carbohydrate metabolism in rats. *Turk. J Med Sci*, 32: 101-105.
- **Keshan Disease Research Group.** (1979). Observations on effects of sodium selenite in prevention of Keshan Disease. *Chinese Med J*, 92: 471-476.
- **Khiati, M.** (1993). Le diabète sucré chez l'enfant. *Office du publication universitaire. Alger*, PP : 11-27.
- **Kim, H. K., Kim, M. J., Lyu, E. S., Shin, D. H.** (2009). Improvement of diabetic complication by *hydrangea dulcis folium* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*, 32 (1): 153-156.
- **Kim, J. E.** (2022). Illness Experiences of Adolescents with Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2022 :1
- **Kim, S. K., Cuzzort, L. M, Mc Keam, R. K.** (1992). Amylase mRNA synthesis and ageing in rat parotid glands following isoproterenol-stimulated secretion. *Arc. Oral Biol*, 37: 349-354.

- Kim, Y. S., Song, M. Y., Park, J. D., Song, K. S., Ryu, H. R., Chung, Y. H., Chang, H. K., Lee, J. H., Oh, K. H., Kelman, B. J. *et al.* (2010). Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Part Fibre Toxicol*, 7: 20.
- King, G. L., Brownlee, M. (1996). The molecular and molecular mechanisms of diabetic complications, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 25 (2): 255-270.
- Kiremidjian-Schumacher, L., Roy, M., Wishe, H. I., Cohen, M. W., Stotzky, G. (1994). Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res*, 41: 115-127.
- Klibet, F. (2016). Impact du sélénium sur la cytotoxicité induite par l'arsenic chez le rat de la souche Wistar : Exploration des effets protecteurs de *Pistacia lentiscus*. Thèse de doctorat Université Badji Mokhtar Annaba.
- Klucik, I., Palcovicova, M. (1973). Level of erythropoietin in the serum of employees engaged in the hydrometallurgic production of cobalt. *Bratisl Lec Tistg*, 60: 445-155.
- Konukoglu, D., Akcay, T., Dincer, Y., Hatemi, H. (1999). The susceptibility of red blood cells to autoxidation in type II diabetic patients with angiopathy. *Metabolism*, 48: 1481-1484.
- Koyuturk, M., Tunali, S., Bolkent, S., Yanardag, R. (2005). Effect of vanadyl sulphate on liver of streptozotocine induced diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 104: 233-247.
- Kryukov, G.V., Kumar, R. A., Koc, A., Sun, Z., Gladyshev, V. (2002). Selenoprotein R is a zinc-containing stereo-specific methionine sulfoxide reductase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 4245-4250.
- Kumar, M. S., Selvam, R. (2003). Supplementation of vitamin E and selenium prevents hyperoxaluria in experimental urolithic rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14: 306-313.
- La grande encyclopedie. (1973). Volume 7. *Librairie Larousse. Canada*, PP: 3828-3830.
- Lahrman, M. C. (1977). Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus A. *Intern Med*, 8: 425-429.
- Lamers, W. H., Hanson, R. W., Meisner H. M. (1982). CyclicAMP stimulates transcription of the gene for cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase in rat liver nuclei. *Proc Natl Acad Sci USA*, 79: 5137-5141.
- Lanwerys, R. (1999). Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 4^e ed. Paris. Masson.
- Lau, A. L., Failla, M. L. (1984). Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin- diabetic rat. *J Nutr*, 114: 224-233.
- Leboulanger, J. (1977). Vitamine B12 In: Les vitamines, biochimie mode d'action et intérêt thérapeutique. Produits roche S. A. (eds.), édition SIF, PP: 153-162.

- Lee, G. R., Bithell, T. C., Foerster, J., Athens, J. W., Lukens, J. N. (1993). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related deficiencies involving the pentose phosphate pathway and glutathione metabolism, in *Wintrobe's Clinical Hematology*, G. R. Lee, ed., Lea and Febiger, Philadelphia, PP: 1006-1016.
- Lehninger, A. L. (1982). Principles of biochemistry. *Worth publishers Inc. New York*, PP. 712-14.
- Lehninger, A. L. (1985). Vitamin B12 In: principles of biochemistry worth publishers. Inc. New York, 1982. Traduction française de Kamoun P. Principes de biochimie. *Flammarion Medecine sciences*, 262-264, 773-774.
- Lescure, A., Fagegaltier, D., Carbon, P., Krol, A. (2002). Protein factors mediating selenoprotein synthesis. *Curr Protein Pept Sci*, 3:143–151.
- Levander OA, Whanger PD. 1996. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *J Nutr*; **126**: 2427S–2434S.
- Limaye, P. V., Raghuram, N., Sivakami, S. (2003). Oxidative stress and gene expression of antioxidant enzymes in the renal cortex of streptozotocin- induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 243: 147-152.
- Liobet, J. M., Domingo, J. L. (1983). Acute toxicity and hematologic and seric alterations from cobalt salt in rats. *Rev Exp Fisiol*, 39: 291-298.
- Lison, D. (1996). Human toxicity of cobalt containing dust and experimental studies on the mechanism of interstitial lung disease (Hard metal disease). *Critical Reviews in Toxicology*, 26(6): 585-616.
- Liu, Z., Li, J., Zeng, Z., Liu, M, Wang, M. (2008).The antidiabetic effects of Cysteinyl Metformin, a newly synthesized agent, in alloxan- and streptozocin-induced diabetic. *Chemico-Biological Interactions*, 173: 68-75.
- Loeschner, K., Hadrup, N., Hansen, M., *et al.* (2014). Absorption, distribution, metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats. *Metallomics*, 6 (2): 330-337.
- Losert, W., Sneft, G., Silt, R., Schultz, G., Kaess, H. (1966). Participation of insulin in diazoxide produced hyperglycemia. *Archiv Fuer Exp Path Und Pharma*, 253: 388.
- Loven, D., Schedl, H., Wilson, H., Daabees, T. T., Stegink, L. D., Diekus, M, Oberley, L. (1986). Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin induced diabetes. *Diabetes*, 35: 503-507.

- **Luo, X., Li, R., Yan, L. J.** (2015), Roles of pyruvate, NADH, and mitochondrial complex I in redox balance and imbalance in beta cell function and dysfunction. *J Diabetes Res*, 2015: 512618.
- **Magriavichene, L. E., Gribausckas, P. S., Norkus, A. V., Gribouskene, R. A., Masalskene, V. V.** (1986). Lipid metabolism and the activity of cardiospecific enzymes in diabetes mellitus. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 32 (5): 28-32.
- **Mahapatra, S., Tripathi, R. ,M., Raghunah, R., Sadasivan, S.** (2001). Daily intake of Se by adult population of Mumbai, India. *The Science of the Total Environment*, 277: 217-233.
- **Mahjabin, T.** (2011). Structural, optical and electrical properties of cobalt doped zinc oxide thin films prepared by spray pyrolysis. *Thesis Univ-Engineering Technology-Bangladesh*.
- **Maines, M. D., Janousek, V., Tomio, J. M., Kappas, A.** (1976). Proc. Natun. Acad. Sci. USA. 73, 1499. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
- **Maines, M. D., Kappas, A.** (1974). Proc. Natun. Acad. Sci. USA. 71, 4293. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
- **Maiti, S., Ali, K. M., Jana, K., Chatterjee, K., De, D., Ghosh, D.** (2013). Ameliorating effect of mother tincture of *Syzygium jambolanum* on carbohydrate and lipid metabolic disorders in streptozotocin-induced diabetic rat: Homeopathic remedy. *J Nat Sci Biol Med*, 4 (1): 68–73.
- **Majumdar, A., Dubick, M. A.** (1991). Gastrin affects enzymes activity and gene expression in the aging rat pancreas. *Exp Gerontol*, 26 : 57-64.
- **Makino, H., Tanaka, I., Mukoyama, M., Sugawara, A., Mori, K., Muro, S., Suganama, T., Yahata, K., Ishbashi, R., Ohuchida, S., Maruama, T., Narumiya, S., Nakao, K.** (2002). Prevention of diabetic neuropathy in rats by prostaglandin E receptor EP1- selective antagonist. *J Am Soc Nephrol*, 13: 1757-1765.
- **Malardé, L.** (2012). Activité physique et produits dérivés du soja : intérêts dans la prise en charge du stress oxydant associé au diabète de type 1. *Thèse de doctorat, Sciences Humaines et Sociales. L'Université européenne de Bretagne*.
- **Malloy, H. T., et al.** (1937). The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem*, 112 (2): 481-491.
- **Martin, A.** (1996). Sélénium. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, Les limites de sécurité dans les consommations alimentaires des vitamines et des minéraux. *Technique et Documentation, Lavoisier, Paris*. PP: 35-56.
- **Massol, J.** (1997). Décision en endocrinologie, diabétologie et nutrition. Edition Vigot. Paris, PP : 232-266.

- **Mathieu, R.** (1995). Biologie Campbell adaptation et révision scientifique. *De Boeck université*, PP: 923-924.
- **Matsumoto, M., Makino, Y., Tanaka, T., et al.** (2003). Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol*, 14: 1825-1832.
- **Mccarthy, .D. M., Nicolson, J. A, Kim, Y. S.** (1980). Intestinal enzyme adaptation to normal diets of different composition; *Am J Physiol*, 239: 445-451.
- **McCord, J. M., Fridovich, I.** (1969). Superoxide dismutase : an enzymic function for erythrocyte (hemocytin). *J Biol Chem*, 244: 6049-6055.
- **McNeely, M.** (1984). Lipase. *In: Kaplan A. et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*, 1130-1134. 892.
- **McNeely, M.** (1984). Lipase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*, 1130-1134, 892
- **McNeill, J. H., Battell, M., Cam, M., et al.** (1994). Oral vanadium and lowering of blood glucose. *Diabetes*, 43: 1268-1270.
- **McNeill, J. H., Delgatty, H. L. M., Battell, M. L.** (1991). Insulin-like effects of sodium selenate in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 40: 1675-1678.
- **Meiattini, F., et al.** (1978). The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone Chromogenic System. *Clin Chem*, 24 (12): 2161-2165
- **Meister, A., Anderson, M. E.** (1983). *Annu Rev Biochem*, 52: 711-760.
- **Melhem, M. F., Craven, P. A. and Derubertis, F. R.** (2002). Effect of dietary supplementation of α - lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*, 12: 124-133.
- **Meneghini, R.** (1988). Genotoxicity of active oxygen species in mammalian cells. *Mutat Res*, 195: 215-230.
- **Merrit, k., Brown, S. A., Sharkey, N. A.** (1984). Blood distribution of nickel, cobalt, and chromium following intramuscular injection into hamsters. *J Biomed Mater Res*, 18: 991-1004.
- **Mert, M., Korkmaz, M., Temizel, M., Acar, M.** (2005). The level of ferritin in diabetic and non diabetic patients with acute myocardial infarction. *Turk J Med Sci*, 35: 25-34.
- **Messarah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., et al.** (2012). Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Exp Toxicol Pathol*, 64 (3):167-174.
- **Metais, P., Agneray, G., Fruchart, J. C., Jardiller, J. C., Revol, A., Siest, G., Stahl, A.** (1988). Biochimie clinique 2: biochimie métabolique. *Edition Simp SA. France*, PP. 126-154.

-
- **Mick, G., Wang, X., McCormick, K.** (2002). White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology*, 143: 948–953.
 - **Mine, T., Kimura, S., Osawa, H., Ogata, E.** (1986). Inhibition of the glycogenolytic effects of alpha-adrenergic stimulation and glucagon by cobalt ions in perfused rat liver. *Life Sci*, 38: 2285-2292.
 - **Modi, M., Kaul, R. K., Gurusamy, M., Kannan, G. M., Flora, S. J. S.** (2006). Co-administration of zinc and n-acetylcysteine prevents arsenic-induced tissue oxidative stress in male rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 20: 197-204.
 - **Mohan, R. G. M., Margam, L. O., Kabar, M. N., Benmohamud, B. M., Ashibani, K.** (1989). Serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamate pyruvate transaminase (GPT) levels in diabetes mellitus. *Indian J Med Sci*, 5: 118-122.
 - **Morgan, H. E., Cadenas, E., Regen, D. M., Park, C. R.** (1961) Regulation of glucose uptake in muscle. II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats. *J Biol Chem*, 236: 262-8.
 - **Morral, F. R.** (1979). Cobalt compound, in Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology, Vol 6, 3rd ed., Grayson M. and Echroth D., Eds., John Wiley and sons, NY, P: 495.
 - **Mostert, V.** (2000). Selenoprotein P: properties, functions and regulation. *Arch Biochem Biophys*, 376: 433-438.
 - **Mostert, V., Dreher, I., Kohrle Abel, J.** (1999). Transforming growth factor-beta 1 inhibits expression of selenoprotein P in human liver cells. *FEBS Lett*, 460: 23-26.
 - **Mueller, A. S., Pallauf, J.** (2006). Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses, in vivo and in vitro investigations with type II diabetic db/db mice. *J Nutr Biochem*, 17 (8): 548-560.
 - **Mueller, A. S., Pallauf, J., Rafael, J.** (2003). The chemical form of selenium affects insulinomimetic properties of the trace element: investigations in type II diabetic db/db mice. *J Nutr Biochem*, 14: 637-47.
 - **Murray, R.** (1984). Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1088-1090.
 - **Murray, R.** (1984). Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1112-1116.
 - **Murray, R. K, Mayers, P. K, Granner, D. K., Rodwell, V. W.** (1990). Chemical constituents of blood and body fluids. in *Harper's biochemistry*. 22nd edition, 679-693.
 - **Murray, R.L.** (1984). Creatinine. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1261-1266 and 418.
-

- **Myllyharju, J.** (2003). Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis. *Matrix Biol*, 22: 15-24.
- **Nabi, S. A., Kasetti, R. B., Sirasanagandla, S., Tilak, T. K., Kumar, M. V., Rao, C. A.** (2013). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Piper longum root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*, 13: 37.
- **Nabi, S. A., Kasetti, R. B., Sirasanagandla, S., Tilak, T. K., Kumar, M. V., Rao, C. A.** (2013). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Piper longum root aqueous extract in STZ induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med*, 13: 37.
- **Nagareddy, P. R., Vasudevan, H., McNeill, J. H.** (2005). Oral administration of sodium tungstate improves cardiac performance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 83: 405-411.
- **Nagler, J., Porvoost, R. A., Parizel, G.** (1978). Hydrogen cyanide poisoning: treatment with cobalt EDTA. *T Occup Med*, 20: 414-416.
- **Nahla, S., Elshenaw, Y., Ismail, M., Abdel-Nabi.** (2006). Hypoglycemic effect of cleome droserifolia athanolic leaf extract in experimental diabetes, and on non enzymatic antioxidant, glycogen,thyroid hormone and insulin levels. *Diabetologia Croatica*, 35-1.
- **Nair, K. S., Ford, G. C., Ekberg, K. et al.** (1995). Protein dynamics in whole body and in splanchnic and leg tissues in type I diabetic patients. *J Clin Invest*, 95: 2926-2937.
- **Naito, H.K.** (1984). Cholesterol. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1194-11206 and 437.
- **Nangaku, M.** (2006). Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 17: 17-25.
- **Nangaku, M., Inagi, R., Miyata, T., Fujita, T.** (2008). Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor in Renal Disease. *Nephron Exp. Nephrol*, 110 :e1-e7.
- **Navarro, C. M., Montilla, P. M., Martin, A., Jimenez, J, Utrilla, P. M.** (1993).Free radicals scavenger and antihepatotoxic activity of Rosmarinus, *Plant Medicine*, 59: 312-314.
- **Navarro-Alarcon, M., Cabrera-Vique, C.** (2008). Selenium in food and the human body: A review. *Science of the Total Environment*, 400: 115-141.
- **Naziroglu, M., Cay M.** (2001). Protective role of intraperitoneally administered vitamin E and selenium on the antioxidative defense mechanisms in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Biol Trace Elem Res*, 79: 149-59.
- **Nemmiche, S. Chabane-Sari, D., Guiraud, P.** (2007). Role of α -tocopherol in cadmium-induced oxidative stress in Wistar rat's blood, liver and brain. *Chemico-Biological Interactions*, 170: 221-230.

-
- Neusholme, E. A., Leech, A. R. (1983). Biochemistry for the medical sciences. *John Wiley and sons Chichester, New York, Brisbane, Toronto*, PP: 562-582.
 - Nève, J. (1993). Rôle essentiel et indications cliniques du sélénium. *Méd Hyg*, 51: 741-746.
 - Nève, J. (1995). Le sélénium. *Dossier scientifique de l'Institut Français pour la Nutrition*, 7: 71-76.
 - Nielson, F. (1995). Other trace elements. In: Ziegler EE, Filer LJ, editors. Present knowledge in nutrition. 7th ed. Washington. DC: ILSI Press, 353-77.
 - Nikkila, E. A., Kekki, M. (1973). Plasma transport kinetics in diabetes mellitus. *Metabolism*, 22: 1.
 - Nishikawa, T., Edelstein, D., Brownlee, M. (2000). The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl*, 77: S26-S30.
 - Nomura, Y., Okamoto, S., Sakamoto, M., Feng, Z., Takao Nakamura, T. (2005). Effect of cobalt on the liver glycogen content in the streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 277: 127-130.
 - Nordlie, R. C., Foster, J. D., Lange, A. J. (1999). Regulation of glucose production by the liver. *Annu Rev Nutr*, 19: 379-406.
 - O'Brien, R. M., Granner, D. K. (1996). Regulation of gene expression by insulin. *Physiological Reviews*, 76: 1109-1161.
 - Ohtake, T., Yokoyama, I., Watanabe, T., Momose, T., Serezawa, T., Nishikawa, J., Sasaki, Y. (1995). Myocardial glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients evaluated by FDG-PET. *J Nucl Med*, 36 (3): 456-63.
 - Ohtomo, S., Nangaku, M., Izuhara, Y., et al. (2008). Cobalt ameliorates renal injury in an obese, hypertensive type 2 diabetes rat model. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1166-72.
 - Oliver, R. C., Tervoner, T., Flynn, D. J., Keenan, K.M. (1993). Enzyme activity in crivicular fluid in relation to metabolic control of diabetes and other periodontal risk factors. *J Periodontal*, 91 (5): 423-6.
 - Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2011). Journée mondiale du diabète. Centre des médias.
 - Osborn, B. A., Daar, J. T., Laddaga, R. A., Romano, F. D., Paulson, D. J. (1997). Exercise training increases sarcolemmal GLUT 4 protein and mRNA content in diabetic heart. *J Appl Physiol*, 82: 828-834.
 - Osuna, O., Edds, G. T., Blakespoor, H. D. (1977). Toxic effect of aflatoxin B1 in male Holstein calves with prior infection by flukes (*Fasciola hepatica*). *Am. Vet. Res*, 38: 341-349.
-

- **Ozardalia, I., Bitirena, M., Karakilçik, A. Z., et al.** (2004). Effects of selenium on histopathological and enzymatic changes in experimental liver injury of rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 56: 59-64.
- **Paller, M. S., Hoidal, J. R., Ferris, T. F.** (1984). Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*, 74: 1156-1164.
- **Pardeep, S., Garg, M.L., Dhawan, D.K.** (2004). Protective role of zinc in ickeI induced hepatotoxicity in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 150: 199-209.
- **Pari, L., Latha, M.** (2002). Effect of *Cassia auriculata* flowers on blood suger levels, serum and tissue lipids in streptozotocin diabetic rats. *Singapore med J*, 43 (12): 617-621.
- **Pari, L., Latha, M.** (2004). Protective role of *Scoparia dulcis* plant extract on brain antioxidant status and lipid peroxidation in STZ diabetic male Wistar rats. *BMC complementary and alternative medicine*, 4: 16.
- **Patricia, I. O., Wtherine, L. O., Cesar, C. F., Carl, L. K.** (1995). Zinc deficiency causes oxidative damage to protein, lipids and DNA in rats testes. *Nutr*, 125: 823-829.
- **Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P. et al.** (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. 9th edition. *Diabetes Research And Clinical Practice*, vol. 157, article 107842.
- **Pazaglu, H., Sancak, B., Bukan, N.** (2004). Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type II diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med*, 203: 211-218.
- **Pepato, M. T., Baviera, A. M., Vendramini, R. C., Brunetti, I. L.** (2004). Evaluation of toxicity after one-months treatment with *Bauhinia forficata* decoction in streptozotocin-induced diabetic. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4: 1-7
- **Perilleux, E., Richard, D., Anselme, B. Demond, J. M., Volet, P.** (1999). Biologie humaine: anatomie, Physiologie, Santé. *Nathon. Paris*, PP: 308-333.
- **Perrotta, G.** (1984). Iron and iron-binding capacity. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*, 1063-1065.
- **Perry, H. M. Jr., Schoeder, H. A.** (1954). Studies on control of hypertension by hyphex, pharmacological and chemical observations on *I*-hydralazine ophthalazine. *Am J Med Sci*, 228: 396-404.
- **Pesce, A.** (1984). Lactate dehydrogenase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*, 1124-117, 438.
- **Piyachaturawat, P., Poprasit, J., Glinsukon, T.** (1991). Gastric mucosal secretions and lesions by different doses of streptozotocin in rats. *Toxicology Letters*, 55: 21-29.

-
- **Plalinsek, F., Newkirk, J. B.** (1979). Cobalt and cobalt alloys, in Kirk othmer Encyclopedia of chemical Technology, Vol 6, 3th ed., Grayson M., Eckroth D., Eds., *John Wiley and sons NY*, PP: 481.
- **Pogliaro, L., Notarbartola, A.** (1961). LDH in liver of diabetic subjects. *Boll Del Soc Ital Di Biol Sper*, 37: 334.
- **Porte, D. Jr., Halter, J. B.** (1981). Textbook of endocrinology. edited by R. H. Williams (W. B. Saunders Co., Philadelphia), PP. 715.
- **Powers, S.K., Smuder, A.J., Kavazis, A.N., Hudson, M.B.** (2010). Experimental guidelines for studies designed to investigate the impact of antioxidant supplementation on exercise performance. *Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 20: 2-14.
- **Prabhakar, S. S.** (2004). Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 24: 333-344.
- **Prabhakar, S. S.** (2004). Role of nitric oxide in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 24: 333-344.
- **Prakasam, A., Sethupathy, S., Pugalendi, K. V.** (2004). Influence of *Casearia esculenta* root extract on protein metabolism and marker enzymes in streptozotocin- induced diabetic rats. *Pol J Pharmacol*, 52: 587-593.
- **Prangthip, P., Surasiang, R., Charoensiri, R., Leardkamolkarn, V., Komindr, S., Yamborisut, U., Vanavichit, A., Kongkachuichai, R.** (2012). Amelioration of hyperglycemia, hyperlipidemia, oxidative stress and inflammation in steptozotocin-induced diabetic rats fed a high fat diet by riceberry supplement. *Functional Foods*, 5 (1): 195-203.
- **Prechel, J., Szaleczky, E., Pusztai, P., Kocsis, I., Tulassay, Z., Somogyi, A.** (1997). Effect of clinlcal duration of diabetes mellitus on various antioxidants in blood. *Med Sci Monit*, 3 (2): 167-170.
- **Prince, P. S. M., Menon, V. P., Pari, L.** (1997). Effect of *Syzigium cumini* extracts on hepatic hexokinase and glucose- 6- phosphatase in experimental diabetes. *Phytother Res*, 11: 529-531.
- **Priya, C. B., Anitha, K., Mohan, E. M., Pillai, K. S. and Murthy, P. B.** (1997). Toxicity pf fluoride to diabetic rats. *Fluoride*, 30 (1): 51-58.
- **Prscott, E., et al.** (1992). Effect of occupational exposure to cobalt blue dyes on the thyroid volume and function of female plate painters. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 18: 101.
- **Rajasekaran, S., Sivagnanam, K., Subramanian, S.** (2005). Antioxidant effect of Aloevera gel extract in streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmacological Reports*, 57: 90-96.
-

- **Rajkumar, L., Govindarajulu, P.** (1991). Increased degradation of dermal collagen in diabetic rats. *Indian J Exp Biol*, 29:1081-3.
- **Rakotovao, A.** (2009). Sélénium et cardiopathies ischémiques: effets d'une supplémentation nutritionnelle chez le rat. *Thèse de doctorat, Chimie et Sciences du Vivant. Grenoble.*
- **Ramakrishna, V., Jaikani, R.** (2008). Oxidative stress in non insulindependent diabetes mellitus (NIDDM) patient. *Acta Diabetol*, 45: 41-46.
- **Randle, P. J., Newsholme, E. A., Garland, P. B.** (1964). Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J*, 93 (3): 652-65.
- **Rao, L., Puschner, B., Prolla, T. A.** (2001). Gene expression profiling of low selenium status in the mouse intestine: transcriptional activation of genes linked to DNA damage, cell cycle control and oxidative stress. *J Nutr*, 131(12): 3175-3181.
- **Rasekh, H. R., Potmis, R. A., Nonavinakere, V. K., Early, J. L., Iszard, M. D.** (1991). Effect of selenium on plasma glucose of rats: the role of insulin and glucocorticoids. *Toxicol Lett*, 58: 199-207.
- **Rayman, M. P.** (2012). Selenium and human health. *Lancet*. 379: 1256-1268.
- **Rayman, M. P., Clark, L. C.** (2000). Selenium in cancer prevention. In: Roussel AM, Anderson RA, Favier AE, editors. *Trace Elements in Man and Animals. New York: Plenum Press*, PP: 575-580. Proceedings of the tenth international symposium on trace elements in man and animals.
- **Rayman, M.P.** (2000). The importance of selenium to human health. Review. *Lancet*, 356: 233- 241.
- **Rebinger, D., Weiss, O., Zarfati, D., Popovtzer, M. M., Raz, I.** (1998). The effect of low dose octreotide administration on renal function and on gene expression of IGF- I axis components in experimental diabetes mellitus. *Journal of Endocrinology*, 159: 133-140.
- **Regan, T. J., Ettinger, P. O., Khan, I. M., Jesrani, M. U., Lyons, M. M., Oldewurtel, H. A., Weber, M.** (1974). Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. *Circ Res*, 35: 222-237.
- **Richard, M.J., Belleville, F., Chalas, J., Ceballos-Picot, I., Vitoux, D., Boyer, M.J., et al.** (1997). Les glutathion peroxydases: intérêt de leur dosage en biologie clinique. *Ann Biol Clin*, 55:195- 207.

- **Robinson, M. F., Campbell, D. R., Stewart, R. D., Rea, H. M., Thomson, C. D., Snow, P. G., et al.** (1981). Effect of daily supplements of selenium on patients with muscular complaints in Otago and Canterbury. *New Zealand Med J*, 93: 289-291.
- **Rocha, J. B. T.** (2008). Effect of oral administration of diphenyl diselenide on antioxidant status, and activity of delta aminolevulinic acid dehydratase and isoforms of lactate dehydrogenase, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biol Toxicol*, 1-10.
- **Roche, M., Layrisse, M.** (1956). Effect of Co on thyroid uptake of ¹³¹I. *J Clin Endocrinol*, 16: 831-833.
- **Rodrigues, B., Cam, M. C., McNeill, J. H.** (1998). Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*, 180 (1-2): 53-7.
- **Rosalki, S., et al.** 1993. *Clin Chem* 39/4: 648-652.
- **Rosenberger, C., Khamaisi, M., Abassi, Z., et al.** (2008). Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney. *Kidney Int*, 73: 34-42.
- **Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A. B., Hafeman, D. G., Hoekstra, W. G.** (1973). Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179: 588-590.
- **Roussel, A. M., Hininger-Favier, I.** (2009) Éléments-trace essentiels en nutrition humaine: chrome, sélénium, zinc et fer. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie- Nutrition*, 10-359-B
- **Roy, M., Kiremidjian-Schumacher, L., Wishe, H. I., Cohen, M. W., Stotzky, G.** (1994). Supplementation with selenium and human immune cell functions. I. Effect on lymphocyte proliferation and interleukin 2 receptor expression. *Biol Trace Elem Res*, 41:103-114.
- **Rozanski, G. J., Xu, Z., Didion, S. P., Mayhan, W. G.** (1997). Metabolic basis of decreased transient outward K⁺ current in ventricular myocytes from rats with experimental heart failure. *Circulation*, 96: 1-7.
- **Ruckebusch, Y.** (1981). Physiologie pharmacologie, Thérapeutique animale. 2^{ème} édition. *Maloine S. A. editeur. Paris*, P: 570.
- **Rumble, J. R., Cooper, M. E., Soulis, T., Cox, A., Wu, L., Youssef, S., Jasik, M., Jerums, G., Gilbert, R. E.** (1997). Vascular hypertrophy in experimental diabetes. Role of advanced glycation and products. *J Clin Invest*, 99: 1016-1027.
- **Ryder, E., Campos, G., Moales-Villalobos, L. M.** (1987). Enzymatic changes in polymorphonuclear cells isolated from type II diabetics. *Biochem Med Metab Biol*, 37 (2): 205, 12.

-
- **Sabu, M. C., Smitha, K. , Kuttan, R.** (2002). Anti- diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 109-116.
- **Saito, Y., Hayashi, T., Tanaka, A., Watanabe, Y., Suzuki, M., Saito, E., et al.** (1999). Selenoprotein P in human plasma as an extracellular phospholipid hydroperoxide glutathione peroxydase. Isolation and enzymatic characterization of human. *J Biol Chem*, 274: 2866- 2871.
- **Saito, Y., Takahashi, K.** (2000). Selenoprotein P: its structure and functions. *J Health Sci*, 46: 409- 413.
- **Saker, F., Ybarra, J., Leahy, P., Hanson, R. W., Kalhan, S. C., Ismail-Beigi, F.** (1998). Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rats: role of decreased gluconeogenesis. *Am J Physiol*, 274: E 984- 991.
- **Salceda, S., Caro J.** (1997). Hypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions: its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J Biol Chem*, 272: 22642- 22647.
- **Salnikow, K., Donald, S. P., Bruick, R. K. et al.** (2004). Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress. *J Biol Chem*, 279: 40337- 40344.
- **Salnikow, K., Donald, S. P., Bruick, R. K., et al.** (2004). Depletion of intracellular ascorbate by the carcinogenic metals nickel and cobalt results in the induction of hypoxic stress. *J Biol Chem*, 279: 40337-40344.
- **Sappey, C., Legrand-Poels, S., Best-Belpomme, M., Favier, A., Rentier, B., Piette, J.** (1994). Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. *AIDS Res Hum Retrovir*, 10:1451- 1461.
- **Sarada, S. K. S., Sairam, M., Dipti, P., Anju, B., Pauline, T., Kain, A. K., Sharma, S. K., Bagawat, S., Ilavazhagan, G., Kumar, D.** (2002). Role of selenium in reducing hypoxia-induced oxidative stress: an in vivo study. *Biomed Pharmacother*, 56: 173-178.
- **Sasvari, M., Nyakas, C.** (2003). Time dependent changes in oxidative metabolism during chronic diabetes in rats. *Acta Biol Szeged*, 47 (1-4): 153-158.
- **Scansetti, G., Lanon, S., Talarico, S., Botta, G. C., Spinelli, R., Sulolto, F., Fantoni, F.** (1985). Urinary cobalt as a measure of exposure in the hard metal industry. *Int Aron Occup Environ Health*, 57: 19-26.
- **Schade, S. G., Felsher, B. F., Bernier, G. M., Conrad, M. E.** (1970). J. Lab. Clin. Med. 75, 435. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
-

-
- Schaefer, L., Schefer, R. M., Ling, H., Teschner, M., Heidland, A. (1994). Renal proteinases and kidney hypertrophy in experimental diabetes. *Diabetologia*, 37: 567-571.
 - Schirrmacher, V. O. F. (1967). Case of cobalt poisoning. *Brit Med J*, 1: 544-545.
 - Schroeder, H. A., Nason, A. P., Tipton, I. II. (1967). J. Chrom. Dis. 20, 869. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
 - Schultz, A. (1984). Uric acid. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. *Princeton*, 1261-1266 and 418.
 - Schwarz, K., Foltz, C. M. (1957). Selenium as an integral part of factor 3 against necrotic dietary liver degeneration. *J Am Chem Soc*, 79: 3292- 3293.
 - Seale, L. A., Gilman, C. L., Hashimoto, A. C., Ogawa-Wong, A. N., Berry, M. J. (2015). Diet-induced obesity in the selenocysteine lyase knockout mouse. *Antioxid Redox Signal*. 23: 761-774.
 - Seghrouchni, I., Draï, J., Bannier, E., Rivier, J., Calmard, P., Garcia, I., Orgiazzi, J., Revol, A. (2002). Oxidative stress parameters in type I, type II and insulin treated type II diabetes mellitus, insulin treatment efficiency. *Clin Chim Acta*, 321: 89-96.
 - Seo, J. S., Lee, K. S., Jang, J. H., yang, Z. Q. K. M., Burr, B. J. (2004). The effect of dietary supplementation of β -carotene on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Recrrech*, 24: 1011-1021.
 - Seyer-Hansen, k. (1976). Renal hypertrophy in streptozotocin- diabetic rats. *Clin Sci Med*, 51:551-555.
 - Shakoori, A. R., Butt, U., Riffat, R., Aziz, F. (1994). Hematological and biochemical effects of danitol administered for two months on the blood and liver of rabbits. *Zeitschrift fuer Angewandte Zoologie*, 80: 165-180.
 - Shankland, S. J., Scholey, C. W., Ly, H., Thai, K. (1994). Expression of transforming growth factor- beta 1 during diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int*, 46: 434-442.
 - Sharma, B. R., Rhyu, D. Y. (2015). Lespedeza davurica (Lax.) Schindl. extract protects against cytokine-induced beta-cell damage and streptozotocin-induced diabetes. *Biomed Res Int*, 2015: 169256.
 - Sharma, S.B., Balomajumder, C., Roy, P. (2008). Hypoglycemic and hypolipidemic effect of flavonoide rich extract from Eugenia jambolana seeds on streptozotocin induced diabetics rats. *Food and Chemical Toxicology*, 46: 2376-2383.
 - Sheikh, B. A., Pari, L., Rathinam, A., Chandramohan, R. (2015). Trans-anethole, a terpenoid ameliorates hyperglycemia by regulating key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Biochimie*, 112: 57-65.
-

- **Sheng, X. Q., Huang, K. X., Xu, H. B.** (2004). New experimental observation on the relationship of selenium and diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res*, 99: 241-53.
- **Sheng, X. Q., Huang, K. X., Xu, H. B.** (2005). Influence of alloxan-induced diabetes and selenite treatment on blood glucose and glutathione levels in mice. *J Trace Elem Med Biol*, 18 (3): 261-267.
- **Sies, H.** (1999). Glutathione and its role in cellular functions, *Free Radical Biol Med*, 27(9-10): 16-26.
- **Silva, F. R. M. B., Pizzolatti, B. S. M. G., Willrich, M. A. V., Sousa, E.** (2002). Acute effect of *Bauhinia forficata* on serum glucose levels in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 83: 33-37.
- **Simonoff, M., Simonoff, G.** (1991). Le sélénium et la vie. *Editions Masson, Paris*, P: 242.
- **Singal, P.K., Petkau A., Gerrard J.M., Hrushovetz, S., Foerster, J.** (1988). Free Radicals in health and disease. *Mol Cell Biochem*, 84: 121-122.
- **Singh, N., Kamath, V. and Rajini, P. S.** (2005). Protective effect of potato peel powder in ameliorating oxidative stress in streptozotocin diabetic rats. *Plant foods for Human Nutrition* 60: 49-54.
- **Siu, B., Saha, J., Smoyer, W. E., Sullivan, K. A., Brosius, F. C.** (2006). Reduction in podocyte density as a pathologic feature in early diabetic nephropathy in rodents: prevention by lipoic acid treatment. *BMC Nephrology*, 7: 6.
- **Smialowicz, R. J., Rogers, R. R., Rowe D. G.** (1987). The effects of nickel on immune function in the rat. *Toxicology*, 44: 271-281.
- **Smith, I. C., Carson B. L.** (1981). Cobalt In: trace metals in the environmental exposure. *Ann Arbok science*, 6: 1202-1206.
- **Smith, R. J., Fisher, J. W.** (1973). Effect of cobalt on the renal erythropoietic factors and kidney hydrolase activity in the rat. *Blood*, 42: 893-905.
- **Smith, T., Edmonds, C. G., Barnaby, C. F.** (1972). Health phys. 22: 359-367. In: 50-Chappuis P. (1991). Les oligoéléments en médecine et biologie. *Editions médicales internationales*, PP: 88-554.
- **Sorbie, J., Olatunbosum, D., Gorbett, W., Welberg, G. S.** (1971). Can. Med. Assoc. J. 104: 777-782. In: Chappuis P. (1991). Les oligoéléments en médecine et biologie. *Editions médicales internationales*, PP: 88-554.
- **Soudani, N., Ben Amara, I., Sefi, M., Boudawara, T., Zeghal, N.** (2011). Effects of selenium on chromium (VI)- induced hepatotoxicity in adult rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63: 541-548.

- **Soudani, N., Sefi, M., Ben Amara, I., Boudawara, T., Zeghal, N.** (2010). Protective effects of Selenium (Se) on Chromium (VI) induced nephrotoxicity in adult rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73: 671-678.
- **Soudani, N., Troudi, A., Bouaziz, H., Ben Amara, I., Boudawara, T., Zeghal, N.** (2011). Cardioprotective effects of selenium on chromium (VI)-induced toxicity in female rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 74: 513-520.
- **Staehr, P., Nielson, O. H., Holst, J. J., Neilson, H. B.** (2001). Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 50: 1363-1370.
- **Stanley, W. C., Hall, J. L., Smith, K. R., Cartee, G. D., Hacker, T. A., Wisneski, J. A.** (1994). Myocardial glucose transporters and glycolytic metabolism during ischemia in hyperglycaemic diabetic swine. *Metabolism*, 43 (1): 61-69.
- **Stapleton, S. R.** (2000). Selenium: an insulin-mimetic. *Cell Mol Life Sci*, 57 (13-14): 1874-1879
- **Stapleton, S. R., Garlock, G. L., Foellmi-Adams, L. et al.** (1997). Selenium: potent stimulator of tyrosyl phosphorylation and activator of MAP kinase. *Biochim Biophys Acta*, 1355: 259-269.
- **Starke, A., Grundy, S., McGarry, J. D., Unger, R. H.** (1985). Correction of hyperglycemia with phlorizin restores the glucagon response to glucose in insulin-deficient dogs: implications for human diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82: 1544-1546.
- **Stelzer, K. J. and Klaassen, C. D.** (1985). Effect of cobalt on biliary excretion of bilirubin and glutathione. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15: 813-822.
- **Stenberg, T.** (1983). The distribution in mice of radioactive cobalt administered by two different methods. *Acta Odontol Scand*, 41: 144-148.
- **Stokinger, H. E.** (1981). The metals in: " Patty' s industrial hygiene and toxicology-Third revised edition " G. Clayton and F. E. Clyton. Eds. Wiley Interscience publication. *John Wiley and sons New York, Chichester, Brisbane, Toronto*, PP: 1065-1619.
- **Sun, Q. A., Kinarsky, L., Sherman, S., Gladyshev, V.** (2001). Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 3673-3678.
- **Szaleczky, E., Prechl, J., Ruzicska, E., Feher, J., Braun, L., Banhegelyi, G., Csala, M., Mandl, J., Somogyi, A.** (1998). Reduction of glucated hemoglobin levels by long term. High dose ascorbic acid supplementation in healthy and diabetic patients. *Med Sci Monit*, 4 (2): 241-244.

- **Szweda, L. I., Uchidat, K., Tsai, L., Stadtman, E. R.** (1993). Inactivation of glucose- 6-phosphate dehydrogenase by 4-Hydroxy-2- nonenal. Selective modification of an active- site lysine. *Biological chemistry*, 268 3342-3347.
- **Talbert, M., Willoquet, G.** (2000). Guide pharmaco: avec la collaboration de Danis. *LabayeLe. Edition Lamarre. 3^{eme} edition*, PP: 333-364.
- **Tamura, T., Stadtman, T. C.** (1996). A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93: 1006-1011.
- **Tan, J. A., Wang, W. Y., Wang, D. C., Hou, S. F.** (1994). Adsorption, Volatilization, and Speciation of Selenium in Different Types of Soils in China. *Dekker New York*, 47-67.
- **Tanaka, T., Kojima, I., Ohse, T., et al.** (2005). Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Lab Invest*, 85: 1292-1307.
- **Tanaka, T., Matsumoto, M., Inagi, R., et al.** (2005). Induction of protective genes by cobalt ameliorates tubulointerstitial injury in the progressive Thy1 nephritis. *Kidney Int*, 68: 2714-2725.
- **Tanaka, T., Nanbara, S., Koide, H., Hayashi, T.** (1988). Aminotransferase activity in liver of diabetic mice. *Diabetes Res Clin Pract*, 19: 71-5.
- **Tapiero, H., Townsend, D. M., Tew, K. D.** (2003). The antioxidant role of selenium and selenocompounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57: 134-144.
- **Taylor, A. MSC., Marks V. DM. FRCP.** (1978). Cobalt : a review. *Journal of Human Nutrition*, 32: 165-177.
- **Taylor, A., Markes, V., Shabaan, A. A., Mahmoud, M. A., Duckham, J. M., Lee, H. A.** (1977). Cobalt induced lipaemia and erythropoiesis. In clinical chemistry and chemical toxicology of metals, ed. S. S. Brown, Amsterdam. *Elsevier/ North-Holand*, P: 105.
- **Taylor, C.G.** (2005). Zinc, the pancreas and diabetes; insights from rodent studies and future directions. *Biometals*, 18: 305-312.
- **Tebani, M.** (2014). L'apport du sélénium et de la vitamine E dans la toxicité du nickel chez le rat *Wistar Albinos*. Thèse de doctorat Université Badji Mokhtar Annaba.
- **Tedong, L., Demo, T. D., Zeufiet, P. D. D., Asongalem, A. E., Sokeng, D. S., Callard, P., Flejou, J. F. and Kamtchoung, P.** (2006). Antihyperglycemic and renal protective activities of *Anacardium occidentale* (Anacardiaceae) leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *Afr J Trad CAM*, 3 (1): 23-35.
- **Tepperman, J.** (1968). In: Potemkin, V. (1989). Endocrinology. 2nd edition. *Mir Publishers. Moscow*, P: 243.

- **Tesch, G. H., Allen, T. J.** (2007). Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology*, 12: 261-266.
- **Thérond, P., Malvy, D., Favier A.** (1997). Toxicité du sélénium à doses pharmacologiques par voie oral. *Nutrition clinique et métabolisme*, 11: 91-101.
- **Thomson, A. B. R., Velberg, L. S.** (1972). Intestinal uptake of iron, cobalt and manganese in the iron deficient rat. *Am J Physiol*, 223: 1327-1329.
- **Tinggi, U.** (2003). Essentiality and toxicity of selenium and its status in Australia: a review. *Toxicology Letters*, 137: 103-110.
- **Tinouche, M.** (2010). Élaboration et caractérisations de couches minces à base de cobalt. *Mémoire de Master. Univ- Ferhat Abbas- Sétif*.
- **Tipton, I. H., Steward, P. L. and Martin, P. J.** (1966). Health physics. 12, 1683. In: Taylor A. MSC., Marks V. DM. FRCP. (1978). Cobalt: a review. *Journal of Human nutrition*, 32: 165-177.
- **Togo, A. D.** (2010). Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du diabète chez l'enfant et l'adolescent. *Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie. Université de BAMAKO*, PP : 12-26.
- **Trinder, P.** (1969). *Ann Clin Biochem*, 6: 24-33.
- **Tujebajeva, R. M., Harney, J. W., Berry, M. J.** (2000). Selenoprotein P expression, purification, and immunochemical characterization. *J Biol Chem*, 275: 6288- 6294.
- **Ugochukwu, N. H., Babady, N. E., Cobourne, M., Gasset, S. R.** (2003). The effect of *Gongronema latifilium* extract on serum lipid profile and oxidative stress in hepatocytes of diabetic rats. *J Biosci*, 28 (1): 1-5.
- **Ulusu, N. N., Turan, B.** (2005). Beneficial effects of selenium on some enzymes of diabetic rats heart. Humana Press Inc. *Biological trace element research*, 103: 207-215
- **Underwoodn, E. J.** (1975). Cobalt. The importance of cobalt in biology. *Nutr Rev*, 65, 69.
- **Ursini, F., Heim, S., Kiess, M., Maiorino, M., Roveri, A., Wissing, J., et al.** (1999). Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*, 285: 1393-1396.
- **Utamura, R., Fujihara, C. K., Mattar, A. L., et al.** (2003). Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int*, 63: 209-16.
- **Vadhanavikit, S., Canther, H. E.** (1990). Effects of selenium depletion and repletion on hepatic 5'deiodmase (type 1), glutathione-S-transferase, and glutathione peroxydase in the rat. *FASEB*, 4: A37.
- **Valdigué, P.** (2000). *Biochimie Clinique. Edition Médicales internationales (2ème édition)*. Paris, P: 340.

- Valera, A., Pujol, A., Pelegrin, M., Bosch F. (1994). Transgenic mice overexpressing PEPCK develop non-insulin-dependent diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 9151-9154.
- Van Rij, A. M., Thomson, C. D., McKenzie, J. M., Robinson, M. F. (1979). Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, 32: 2076-2085.
- VanDam, P.S., VanAsbeck, b. S., Erkelens, D. W., Marx, J. M., Gispen, W. H., Bravenber, B. (1995). The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev*, 11: 181-192.
- Vanderpas, J. B., Contempré, B., Duale, N. .L., Goosens, W., Bebe, N., Thorpe, R., *et al.* (1990). Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in northern Zaire. *Am J Clin Nutr*, 52: 1087- 1093.
- Vanderpas, J. B., Contempré, B., Duale, N. L., Deckx, H., Bebe, N., Longombé, A. O., *et al.* (1993). Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. *Am J Clin Nutr*, 57: 271S- 275S.
- Vasudevan, H., McNeill, J. H. (2007). Chronic cobalt treatment decreases hyperglycemia in streptozotocin-diabetic rats. *bioMetals*, 20 : 129-134.
- Vasudevan, H., McNeill, J. H. (2007). Chronic Cobalt Treatment Decreases Hyperglycemia in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Bio Metals*, 20: 129-34.
- Vats, V., Yadav, S. P, Grover, J. K. (2004). Ethanolic extract of *Ocimum sanctum* leaves partially attenuates streptozotocin induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol*, 90: 155- 160.
- Velberg, L. S. (1971). In: Intestinal absorption of metal ions, trace elements and radionuclide. Skoryna. S. C. and Waldron-Edward (Eds.). *Pergamon Press Montreal*, PP: 257-263.
- Venkateswaran, S., Pari, L. (2002). Antioxidant effect of *Phaseolus vulgaris* in streptozotocin- induced diabetic rats. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 11: 206- 209.
- Verhamme, E. N. (1973). Contribution to the evaluation of the toxicity of cobalt. *Cobalt*, 2: 29-32.
- Vishwanath, V., Frank, K. E., Elmets, C. A., Dauchot, P. J., Monnier, V. M. (1986). Glycation of skin collagen in type I diabetes mellitus. Correlation with long-term complications. *Diabetes*, 35(8):916-21.
- Wall, S. R., Lopaschuk, G. D. (1989) Glucose oxidation rates in fatty acid-perfused isolated working hearts from diabetic rats. *Biochim Biophys Acta*, 1006 (1): 97-103.
- Walton, R. (2013) Cobalt Market Report. *The magazine of the Minor Metals Trade Association*.

- Wang, G. L., Jiang, B. H., Rue, E. A., Semenza G. L. (1995). Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 5510-5514.
- Wanke, I. E., Wong, N. C. (1991). Diabetes mellitus decreases the activity of the albumin promoter in vitro. *J Biol Chem*, 266: 6068.
- Webster, D. (1974). *Clin Chem. Acta*, 53: 109-115
- Weckbeker, G., Cory, J. G. (1988). Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione- depleted mouse leukemia L 1210. Cell in vitro. *Cancer letters*, 40: 257-264.
- Wehlberg, J. E. (1973). Tresholds of sensitivity in metal contact allergy. II the value of percutaneous absorption studies for selection of the most suitable vehicle. *Berufsdermatosen*, 23: 151-158.
- Wehner, A. P., Craig, D. K. (1972). Toxicology of inhaled NiO and CoO in Syrian golden hamsters. *Amer Ind Hyg Assoc J*, 33: 146-155.
- Weinzierl, S. M., Webb, M. (1972). Introduction of carcinogenic metals with tissue and body fluids. *Br J Cancer*, 26: 279-291.
- Wenger, C., et al. (1984). Alkaline phosphatase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*, 1094-1098.
- West, E. S., Todd, W. R. (1951). Textbook of biochemistry. *The Macmillan company, New York*.
- West, I. C. (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabetic Medicine*, 17: 171-180.
- Whitin, J. C., Bhamre, S., Tham, D. M., Cohen, H. J. (2002). Extracellular glutathione peroxidase is secreted basolaterally by human renal proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*, 281: F20- F28.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5): 1047-1053.
- William, K. W., Goldberg, N. D. (1967). Dependence of insulin of the apparent hydrocortisone activation of hepatic synthetase. *Proc Nat Aca Sci U S A*, 58: 1515.
- Williams, A. R., Tompson, A. (1965). Blacks medical dictionary. Wheaton and co. Ltd., *Exeter, Devon, Great. Britain*, P: 246.
- Wolf, G. (2005). Mecanismes moleculaires de l'atteinte renale d'origine diabetique. *Flamarion Medecine-sciences université de Hambourg, Allemagne*, 205-216.
- Wolff, S. P. (1993). Diabetes mellitus and free radicals. *Br Med Bull*, 49(3): 642-652.
- Wolff, S. P., Jiang, Z. Y., Shunt, J. V. (1991). Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and aging. *Free Rad Biol Med*, 10: 339-352.

- **Wolffram, S., Arduser, F., Scarrer, E.** (1985). In vivo intestinal absorption of selenate and selenite by rats. *J Nutr*, 115: 454-459.
- **Yan, J., Barrett, J. N.** (1998). Purification from bovine serum of a survival-promoting factor for cultured central neurons and its identification as selenoprotein P. *J Neurosci*, 18: 8682- 8691.
- **Yang, L., Crans, D., Miller, S., La Cour, A., Anderson, O., Kaszynski, P., Godzala, M., Austin, L., Willsky, G.** (2002). Cobalt (II) and cobalt (III) dipicolinate complexes: solid state, solution, and in vivo insulin-like properties. *Inorg Chem*, 41: 4859- 4871.
- **Yang, X., Hill, K. E., Maguire, M. J., Burk, R. F.** (2000). Synthesis and secretion of selenoprotein P by rat astrocytes. *Biochem Biophys Acta*, 1474: 390- 396.
- **Yanyan, Z., Suzhen, Z., Xuepeng, W., Chunyang, W., Fuchang, L.** (2011). The effect of dietary selenium levels on growth performance, antioxidant capacity and glutathione peroxidase 1 (GSHPx1) mRNA expression in growing meat rabbits. *Animal Feed Science and Technology*, 169: 259-264.
- **Ybarra, J., Behrooz, A., Gaberiel, A., Koeoglu, M. H., Ismail-Beigi, F.** (1997). Glycemia-lowering effect of cobalt chloride in the diabetic rats: increased GLUT-1 mRNA expression. *Mol Cell Endocrinol*, 133: 151-160.
- **Yildirim, O., büyükbingöl, Z.** (2002). Effects of Supplementation with a Combination of Cobalt and Ascorbic Acid on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation Levels in Streptozocin-Diabetic Rat Liver. *Biological Trace Element Research*, 90 : 143-154.
- **Yildiz, D., Zeynep, A., Hasan, I., Tulay, A.** (2002). Susceptibility of glutathione and glutathione related antioxidant activity to hydrogen peroxide in patients with type II diabetes: Effect of glycemic control . *Clin Biochem*, 35: 297-301.
- **Ying Foo, A., et al.** (1998). Amylase measurement with 2-chloro-4nitrophenyl maltotrioside as substrate. *Clin Chem*, 272; 137-147.
- **Youcef, W. M., Morsey, M. D., Abdelwaheed, M. M., Ghanayem, N. M., Omar, A. H.** (2004). Effect of some calcium channel blockers in experimentally induced diabetic nephropathy in rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 3 (2): 45-56.
- **Yu, S. X., Zhang, W. T., Liu, W., Zhu, W. X., Guo, R. C., Wang, Y. S., Zhang, D. H., Wang, J. L.** (2015). The inhibitory effect of selenium nanoparticles on protein glycation in vitro. *Nanotechnology*, 26: 145703.
- **Yves Patrice, L. T., Jean-François S., Jean H., Vincent M.** (2006). Hépatomégalie et masse abdominale. *Faculté de Médecine de Marseille*, 12 : 1-4.
- **Zafar, R., Singh, J.** (1990). Antidiabetic activity of *Punica granatum Linn.* *Sci Cult*, 56 (7): 3.

- **Zappacosta, B., DeSol, P., Rossi, C., Marra, G., Ghirlanda, G., Giardina, B.** (1995). Lactate dehydrogenase activity of platelets in diabetes mellitus. *Eur J Clin Chem Biochem*, 33 (8): 487-9.
- **Zelko, I. N., Mariani, T. J., Folzo, R. J.** (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2), and EC-SOD (SOD 3) gene structure, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 33: 337-349.
- **Zeng, J., Zhou, J., Huang, K.** (2009). Effect of selenium on pancreatic proinflammatory cytokines in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 20 : 530-536.
- **Zeng, M. S., Li, X., Liu, Y., Zhao, H., Zhou, J. C., Li, K., Huang, J. Q., Sun, L. H., Tang, J. Y., Xia, X. J., et al.** (2012). A high-selenium diet induces insulin resistance in gestating rats and their offspring. *Free Radic Biol Med*, 52: 1335-1342.
- **Zimmerman, J. J.** (1995). Oxyradical pathophysiology. *Adv Pediatr*, 42: 243-285.

Participation aux congrès scientifiques :

Communications Internationales :

- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
16^{èmes} journées biologiques de l'ATSB du 20 au 23 Mars 2006, TUNISIE. « The effect of cobalt chloride for reducing gluconeogenesis in experimental diabetes ».
- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
1^{er} colloque maghrébin sur la catalyse (1^{er} CMC) du 08 au 09 Mai 2006, Tizi ouzou, ALGERIE. « Effect of cobalt chloride on some enzymes activities in experimental diabetes ».
- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
2^{ème} congrès international de biotechnologie de L'AMB et des 18^{èmes} journées de l'ATSB du 25 au 28 Mars 2007, TUNISIE. « Influence of cobalt chloride on protein metabolism and marker enzymes in alloxan induced diabetic rats ».
- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
3^{ème} congrès international de biotechnologie de L'AMB et des 19^{èmes} journées de l'ATSB du 24 au 27 Mars 2008, TUNISIE. « Antihyperglycemic and renal protective activities of cobalt chloride in alloxan induced diabetic rats ».
- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
Colloque international de biologie environnementale (CIBE' 2009) du 08 au 10 Novembre 2009, Skikda, ALGERIE. « Antidiabetic activity of cobalt chloride in alloxan-induced diabetic rats ».
- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
5^{ème} rencontre scientifique de l'association tunisienne des sciences de la nutrition du 9 au 11 Avril 2010, TUNISIE. « The effect of cobalt chloride on serum parameters in experimental diabetic rats ».
- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**
29^{ème} congrès international des sciences biologiques et de biotechnologie de l'ATSB du 26 au 29 Mars 2018, TUNISIE. « Protective effect of cobalt chloride in ameliorating glucose concentration in alloxan diabetic rats ».
- **MELLAHI L., BOUZERNA N.**
30^{ème} congrès international des sciences biologiques et de biotechnologie de l'ATSB du 25 au 28 mars 2019, TUNISIE. « Beneficial effects of sodium selenite on some serum biochemical parameters in alloxan- induced diabetic rats ».

Communications Nationales :

- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**

VI^{ème} symposium national de chimie organique industrielle et pharmaceutique (VI^{ème} SNCOIP) du 04 au 05 Décembre 2006, Annaba, ALGERIE. « Effect of cobalt chloride in treatment of alloxan diabetes in male albino rats ».

- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**

Deuxième journées nationales sur la biodiversité, l'environnement naturel et la qualité de vie dans la région des Aurès du 27 au 29 Mai 2007, Batna, ALGERIE. «Effect of cobalt chloride on protein metabolism in alloxan induced diabetic rats ».

- **MELLAHI L., LAYACHI N., DERAÏ E., KECHRID Z., BOUZERNA N.**

Journées scientifiques de nutrition et technologie alimentaire du 12 et 13 Novembre 2007, Constantine, ALGERIE. « Hypoglycemic effect of cobalt chloride on alloxan diabetic rats ».

Publication :

Lamia Mellahi, Zouhir Djerrou, Nouredine Bouzerna. (2020) Beneficial effects of sodium selenite on some serum biochemical parameters in alloxan- induced diabetic rats. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 2095-2100



Beneficial effects of sodium selenite on some serum biochemical parameters in alloxan-induced diabetic rats

Lamia Mellahi^{*1,2}, Zouhir Djerrou^{2,3}, Nouredine Bouzerna¹

¹Laboratory of Biochemistry and Microbiology Application, Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Badji Mokhtar, Annaba, Algeria

²Department of Nature and Life Sciences, Faculty of Sciences, University of Skikda, Algeria

³Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Institute of Veterinary Sciences, University of Mentouri Constantine, Algeria

Article History:

Received on: 23.09.2019

Revised on: 15.12.2019

Accepted on: 20.12.2019

Keywords:

Diabetes,
sodium selenite,
hypoglycemia,
alloxan,
rats,
kidney,
liver

ABSTRACT

The present study aimed to determine the possible protective effects of intraperitoneally administered sodium selenite for preventing diabetes in rats. Twenty-eight male albino rats were randomly divided into four equal groups of seven each: untreated control (G1), sodium selenite treated control (G2), untreated diabetic (G3), and sodium selenite-treated diabetic group (G4). Diabetes was induced by alloxan (150 mg/kg body weight) in groups G3 and G4 and rats were then treated with sodium selenite (5 μ mol/kg body weight/day) for 4 weeks (G4). On day 28 after an overnight fasting, rats were killed and concentrations of serum glucose, total cholesterol, triglycerides, total lipid, urea, creatinine, uric acid, albumin and some enzymes activities: pancreatic lipase, glutamic oxalic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), Alkaline phosphatase (ALP) were also estimated. The administration of alloxan significantly increased serum glucose, total cholesterol, triglycerides, total lipid, urea, uric acid levels, pancreatic lipase, GOT, GPT and ALP activities, body weight gain and albumin level were significantly decreased. This alteration was restored back to near normal in diabetic rats intraperitoneal treated with sodium selenite in comparison to non treated diabetic animals. Serum creatinine concentration was normal in all groups. The study concludes that alloxan diabetes mellitus induced severe biochemical alterations in the glucose, lipid profile concentrations, liver and kidney function markers and sodium selenite has shown protective effects preventing at least partially diabetic complications.



*Corresponding Author

Name: Lamia Mellahi

Phone:

Email: lamiamellahi@yahoo.fr

ISSN: 0975-7538

DOI: <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i2.2152>

Production and Hosted by

IJRPS | www.ijrps.com

© 2020 | All rights reserved.

INTRODUCTION

Diabetes mellitus, characterized by a loss of glucose homeostasis, is a metabolic disease caused by insulin deficiency (Nazıroğlu *et al.*, 2012) and/or feeble tissue response to insulin. It affects the function of various organs as long-term complications. Rats treated with Streptozotocin (STZ) display many of the features seen in human subjects, including hyperglycemia, polyuria, polydipsia, and weight loss (Fein *et al.*, 1980; Regan *et al.*, 1977).

In experimental diabetic animals, some trace elements were found to have positive effects on some

parameters of glucose metabolism (Shechter, 1990; Mukherjee *et al.*, 1998). Selenium is a ubiquitous trace element in nature, which is essential for humans (Erbayraktar *et al.*, 2007).

Selenium is a mineral antioxidant which is an essential constituent of the enzyme glutathione peroxidase, which protects membrane lipids and other cell constituents from oxidative damage by free radicals (Al-Bideri, 2011). Previous studies have demonstrated a correlation between selenium supplementation and carbohydrate metabolism in rendered diabetic animals (Mcneill *et al.*, 1991). A lot of works have reported the efficacy of selenium either in diabetic animals or diabetic patients (Douillet *et al.*, 1998; Turan *et al.*, 2001).

The aim of this study was to evaluate the possible protective effects of intraperitoneally sodium selenite administration for prevention of the development of diabetic pathology in rats by evaluating body weight gain, biochemical parameters: glucose lipid profile tests, kidney and liver functional markers (total lipid, total cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, uric acid, albumin) and the activities of some enzymes (pancreatic lipase, GOT: glutamic oxalic transaminase, GPT: glutamic pyruvic transaminase, ALP: Alkaline phosphatase) in serum of alloxan-induced diabetic rats.

MATERIALS AND METHODS

Animals

Twenty-eight male albino (Wistar) rats of 8 weeks of age, weighing between 250 -300 g, were purchased from Pasteur Institute (Algiers, Algeria). Rats were acclimated for two weeks at animal house, Badji Mokhtar University of Annaba. Animals were maintained in the same laboratory conditions of photoperiod (12 h light/12 h dark) with a relative air humidity of 40 – 60 % and room temperature of 22 ± 2°C. Standard rat food and water were available *ad libitum*.

Induction of diabetes

In this study, diabetes was induced experimentally with monohydrate alloxan solution, which was intraperitoneally administered at a dose of 150 mg/kg body weight (Garg *et al.*, 2005). Glycemia was measured one week after alloxan administration to confirm the induction of diabetes on samples taken from the tail vein, using a glucose-meter (ACCU-CHEK).

Experimental procedure

In this study, 28 rats were used and were divided into four groups: (G1) untreated control, (G2)

sodium selenite treated control, (G3) untreated diabetic, and (G4) sodium, selenite-treated diabetic groups. Diabetic animals were randomly divided into two groups. The second group received sodium selenite (Sodium selenite was administered at a dose of 5 μ mol/kg body weight/day for 4 weeks) (Can *et al.*, 2005). Sodium selenite was dissolved in distilled water. Normal rats were divided into two groups the second group received sodium selenite (5 μ mol/kg body weight/day for 4 weeks) (sodium selenite-treated control group).

Blood collection

At the end of the experimental period (28 days) after an overnight fast, rats were decapitated and blood samples were transferred into ice cold centrifuge tubes. The serum was prepared by centrifugation, for 10 min at 3000 rpm and utilized for serum analysis of biochemical parameters.

Measurement of biochemical parameters and activities of some enzymes in serum

Glucose, lipid profile tests (total lipid, total cholesterol, triglycerides, and pancreatic lipase), kidney functional markers (urea, creatinine, uric acid and albumin) and liver functional markers (GOT: glutamic oxalic transaminase, GPT: glutamic pyruvic transaminase, ALP: Alkaline phosphatase) were measured with commercial kits (Spinreact, Spain).

Statistical analysis

Results are expressed as means \pm SEM. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare multiple group means, followed by a student's *t*-test to determine statistical significance ($p \leq 0.05$) among the different groups. All statistical analysis was performed using MINITAB software (version 17).

RESULTS AND DISCUSSION

Effect of administration of sodium selenite on body weight gain

The results are presents in Table 1. In the present study, we observed after four weeks of treatment a significant decrease ($P \leq 0.01$) in body weight gain in untreated diabetic rats (G 3) compared to untreated control rats (G 1). Whereas diabetic rats intraperitoneally treated with 5 μ mol/kg body, weight/day of sodium selenite resulted a significantly increase in body weight gain in sodium selenite-treated diabetic rats (G4) compared to untreated diabetic rats (G3) and a significantly decrease in body weight gain in sodium selenite treated control rats (G 2) compared with untreated control rats (G1).

Effect of administration of sodium selenite on

Table 1: Effect of administration of sodium selenite on body weight gain, serum biochemical parameters: Glucose, lipid profile tests (total cholesterol, triglycerides, total lipid and pancreatic lipase) of the studied groups

Parameters	Control			Diabetic		
	Untreated (G1)	Sodium selenite treated (G2)	Untreated (G3)	Sodium selenite treated (G4)		
Initial body weight (g)	390.3 a ± 49.2	296.8 a ± 52.8	255.4 a ± 34.9	256.8 a ± 37.0		
Bodyweight gain (g)	41.00 a ± 1.73	26.66 b ± 1.52	5.00 c ± 1.0	11.50 d ± 1.23		
Glucose (mg/dl)	101.79 a ± 6.11	69.40 b ± 3.03	327.00 c ± 27.2	203.33 d ± 15.28		
Total cholesterol (g/l)	0.81 a ± 1.73	0.77 a ± 0.11	1.11 b ± 0.08	0.87 a ± 0.05		
Triglycerides (mg/dl)	58.18 a ± 5.43	63.19 a ± 9.49	90.89 b ± 9.96	65.66 ab ± 12.45		
Total lipid (mg/dl)	152.03 a ± 7.24	147.80 a ± 24.1	232.90 b ± 32.1	180.4 ab ± 16.48		
Pancreatic lipase (U/L)	20.50 ac ± 3.01	17.20 a ± 1.31	30.99 bc ± 4.00	27.50 bc ± 1.31		

^{a,b,c} values within a horizontal line with different superscript letters were significantly different ($P \leq 0.05$)

Table 2: Effect of administration of sodium selenite on serum biochemical parameters of kidney function: urea, creatinine, uric acid and albumin concentrations of the studied groups

Parameters	Control			Diabetic		
	Untreated (G1)	Sodium selenite treated (G2)	Untreated (G3)	Sodium selenite treated (G4)		
Urea (g/l)	0.45 a ± 0.02	0.48 a ± 0.05	0.97 bc ± 0.07	0.86 c ± 0.03		
Creatinine (mg/l)	13.29 a ± 0.56	13.86 a ± 0.60	17.44 a ± 2.12	13.10 a ± 2.45		
Uric acid (mg/dl)	1.88 a ± 0.22	1.80 a ± 0.76	3.77 b ± 0.19	2.30 a ± 0.12		
Albumin (g/dl)	3.16 a ± 0.31	3.01 a ± 0.11	2.24 b ± 0.30	2.93 ab ± 0.34		

^{a,b,c} values within a horizontal line with different superscript letters were significantly different ($P \leq 0.05$)

Table 3: Effect of administration of sodium selenite on serum biochemical parameters of liver function: GOT: glutamic oxalic transaminase, TGP: glutamic pyruvic transaminase, ALP: Alkaline phosphatase activities of the studied groups

Parameters	Control			Diabetic		
	Untreated (G1)	Sodium selenite treated (G2)	Untreated (G3)	Sodium selenite treated (G4)		
GOT (U/L)	67.08 a ± 2.92	72.92 a ± 2.92	145.83 b ± 11.67	74.37 a ± 7.29		
GPT (U/L)	50.56 a ± 6.74	46.67 a ± 5.83	72.92 bc ± 8.75	69.97 c ± 5.08		
ALP (U/L)	67.65 a ± 8.25	74.72 a ± 13.20	133.92 bc ± 15.67	114.40 c ± 9.59		

^{a,b,c} values within a horizontal line with different superscript letters were significantly different ($P \leq 0.05$)

serum biochemical parameters

Glucose and lipid profile tests

The results are presents in Table 1. The experimentally induced diabetes caused a significant increased the level of serum glucose ($P \leq 0.01$), total cholesterol ($P \leq 0.05$) triglycerides ($P \leq 0.05$), total lipids ($P \leq 0.05$) concentrations and pancreatic lipase activity ($P \leq 0.05$) in untreated diabetic rats (G 3) compared to untreated control rats (G 1).

The administration of sodium selenite resulted in a significant decrease in serum glucose ($P \leq 0.05$), cholesterol ($P \leq 0.05$) concentrations and no significant decrease in triglycerides, total lipid concentrations and pancreatic lipase activity ($P > 0.05$) in sodium selenite-treated diabetic rats (G4) compared to untreated diabetic rats (G3). Treatment with sodium selenite reversed these changes to near normalcy.

On the other hand, the administration of sodium selenite resulted a significantly decrease in serum glucose ($P \leq 0.01$) and no change ($P > 0.05$) in biochemical parameters (total cholesterol, triglycerides, total lipids and pancreatic lipase in sodium selenite treated control rats (G 2) compared with untreated control rats (G1).

Kidney function

The results are presents in Table 2. The experimentally induced diabetes caused a significant increased the level of serum urea ($P \leq 0.01$), uric acid ($P \leq 0.01$) concentrations. However, a significant decrease in serum albumin ($P \leq 0.05$) concentration in untreated diabetic rats (G 3) compared to untreated control rats (G 1).

The administration of sodium selenite resulted in a significant decrease in serum uric acid ($P \leq 0.01$) concentration and no significant decrease in urea concentration ($P > 0.05$). However, a no significant increase in serum albumin ($P > 0.05$) concentration in sodium selenite-treated diabetic rats (G4) compared to untreated diabetic rats (G3). These markers were maintained at close to normal levels in the sodium selenite treated diabetic rats.

The administration of sodium selenite resulted in no change ($P > 0.05$) in the biochemical parameters: (urea, creatinine, uric acid and albumin) in sodium selenite treated control rats (G 2) compared with untreated control rats (G1).

Serum creatinine concentration is normal in all groups.

Liver function

The results are presents in Table 3, which depicts the activities of GOT, GPT and ALP in the serum of

experimental groups of rats. There was a significant increase in the activities of GOT ($P \leq 0.01$), GPT ($P \leq 0.05$) and ALP ($P \leq 0.01$) in the serum of untreated diabetic rats (G 3) compared to untreated control rats (G 1).

Daily intraperitoneal administration of 5 $\mu\text{mol/kg}$ body weight/day of sodium selenite to diabetic rats for 28 days resulted in a significantly decrease in serum TGO activity ($P \leq 0.01$) and no significantly decrease in TGP, and ALP ($P > 0.05$) activities in sodium selenite-treated diabetic groups (G4) compared to untreated diabetic rats (G3).

This alteration was restored back to near normal in diabetic rats intraperitoneal treated with sodium selenite.

The administration of sodium selenite resulted no change in GOT, GPT, and ALP in the serum ($P > 0.05$) of sodium selenite treated rats (G 2) to near untreated control rats (G1).

This experiment was conducted to evaluate some protective effects of sodium selenite in rats rendered diabetic by alloxan administration.

Previous studies have presented conflicting results on the effects of selenium on diabetes mellitus. Some of these studies showed the protective effect of selenium against diabetes. In these studies, higher levels of selenium serum were observed in non-diabetes, while lower levels of selenium serum were observed in diabetic patients (Kornhauser *et al.*, 2008; Kilinc *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2012).

The onset of diabetes mellitus is characterized by insulin resistance in tissues like liver, skeletal muscle and adipose tissue, leading to hyperglycemia, impaired lipid profiles and thus the potential risk of developing cardiovascular diseases (Kim *et al.*, 2009; Rezaei-Kelishadi, 2017). It is known that during the lack of insulin, the organism increase the protein catabolism activating the gluconeogenesis process which leads consecutively to weight loss (Kasetti *et al.*, 2010). Some authors have reported that sodium selenite administration may improve glycemic index and prevent weight loss (Moneim *et al.*, 2015).

An improvement of glycemia was observed, in our experiment, in rats treated with sodium selenite compared with the diabetic control. Selenium mediates insulin-like activities, including the stimulation of glucose absorption and the regulation of lipogenesis, gluconeogenesis, glycolysis, and the phosphogluconate pathway (S R Stapleton, 2000). Insulin-like and anti-diabetes effects of selenate and selenomethionine have been already observed in diabetes-induced in animals (Zeng *et al.*, 2009).

Other mechanisms of hypoglycemic activity of Selenium were documented as the intestinal glucose transport inhibition and the acceleration of renal glucose excretion in rats (Becker *et al.*, 1996).

Our findings have shown also an elevation of serum levels of total lipids, pancreatic lipase, triglycerides and cholesterol in diabetic animals; these disturbances may be attributed to the insulin deficiency. This later hormone may intervene in different ways in lipidic metabolism in normal conditions as reported elsewhere (Douaouya and Bouzerna, 2016; Shirwaikar *et al.*, 2004).

The results also demonstrated the beneficial effects of selenium in the restoration of lipidemic profile in diabetic treated rats which is in accordance with other findings (Ueki *et al.*, 1993; Ness *et al.*, 1994; Boussekine *et al.*, 2014). Sodium selenite has also ameliorated renal function in treated diabetic rats in comparison to diabetic non treated animals which have shown a renal dysfunction marked by high levels of urea and uric acid with low concentration of albumin.

Other studies showed that the treatment with selenium nanoparticles improves and reduces the levels of urea and creatinine in diabetic-induced rats (Moneim *et al.*, 2015), which is in according to our findings.

The results of this study showed that the serum albumin levels increased in the diabetic group receiving sodium selenite compared with diabetic controls.

A study of selenium effects on diabetic-induced rats has shown that the treatment with selenium leads to the restoration of endothelial dysfunction and vascular disorders through regulating antioxidant enzymes and releasing nitric oxide (Oztürk *et al.*, 2015).

Finally, the restoration of the enzyme activities of ALP, AST and ALT by the administration of sodium selenite may be attributed to the radical scavenging activity of this later (Messarah *et al.*, 2012).

CONCLUSIONS

The results obtained in the present study indicate that alloxan diabetes mellitus induced severe biochemical alterations in glucose, lipid profile concentrations, and liver and kidney functional markers. In addition, sodium selenite may exert some protective effects and reduces diabetic complications risk, which may be attributed to its scavenging activity.

REFERENCES

- Al-Bideri 2011. Histopathological study on the effect of antioxidants (vitamin E and selenium) in hepatotoxicity induced by lead acetate in rats. *QMJ*, (12):7-7.
- Becker, D. J., Reul, B., Ozcelikay, A. T., Buchet, J. P., Henquin, J. C., Brichard, S. M. 1996. Oral selenate improves glucose homeostasis and partly reverses abnormal expression of liver glycolytic and gluconeogenic enzymes in diabetic rats. *Diabetologia*, 39(1):3-11.
- Boussekine, S., Bouzerna, N., Rouabhi, R. 2014. Protective effect of selenium supplementation on antioxidant defense and cardiovascular diseases in alloxan diabetic rats. *International Journal of Biosciences (IJB)*, 4(5):1-10.
- Can, B., Ulusu, N. N., Kiliç, K., Acan, N. L., Saran, Y., Turan, B. 2005. Selenium Treatment Protects Diabetes-Induced Biochemical and Ultrastructural Alterations in Liver Tissue. *Biological Trace Element Research*, 105(1-3):135-150.
- Douaouya, L., Bouzerna, N. 2016. Effect of Garlic (*Allium sativum* L) on Biochemical Parameters and Histopathology of Pancreas of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(6):202-206. SE-Original Article(s)).
- Douillet, C., Bost, M., Accominotti, M., Borson-Chazot, F., Ciavatti, M. 1998. Effect of selenium and vitamin E supplements on tissue lipids, peroxides, and fatty acid distribution in experimental diabetes. *Lipids*, 33(4):393-399.
- Erbayraktar, Z., Yılmaz, O., Artmann, A. T., Cehreli, R., Coker, C. 2007. Effects of Selenium Supplementation on Antioxidant Defense and Glucose Homeostasis in Experimental Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 118(3):217-226.
- Fein, F. S., Kornstein, L. B., Strobeck, J. E., Capasso, J. M., Sonnenblick, E. H. 1980. Altered myocardial mechanics in diabetic rats. *Circulation Research*, 47(6):922-933.
- Garg, M. C., Chaudhary, D. P., Bansal, D. D. 2005. Effect of vitamin E supplementation on diabetes-induced oxidative stress in experimental diabetes in rats. *Indian Journal of Experimental Biology (IJB)*, 43(2):177-180.
- Kasetti, R. B., Rajasekhar, M. D., Kondeti, V. K., Fatima, S. S., Kumar, E. G. T., Swapna, S., Rao, C. A. 2010. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activities of methanol: water (4:1) fraction isolated from aqueous extract of *Syzygium alternifolium* seeds in streptozotocin-induced diabetic

- rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(4):1078-1084.
- Kilinc, M., Guven, M. A., Ezer, M., Ertas, I. E., Coskun, A. 2008. Evaluation of Serum Selenium Levels in Turkish Women with Gestational Diabetes Mellitus, Glucose Intolerants, and Normal Controls. *Biological Trace Element Research*, 123(1-3):35-40.
- Kim, H. K., Kim, M. J., Lyu, E. S., Shin, D. H. 2009. Improvement of Diabetic Complication by Hydrangea Dulcis Folium in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 32(1):153-156.
- Kornhauser, C., Garcia-Ramirez, J. R., Wrobel, K., Pérez-Luque, E. L., Garay-Sevilla, M. E., Wrobel, K. 2008. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Primary Care Diabetes*, 2(2):81-85.
- Mceill, J. H., Delgatty, H. L. M., Battell, M. L. 1991. Insulinlike Effects of Sodium Selenate in Streptozocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes*, 40(12):1675-1678.
- Messarrah, M., Klibet, F., Boumendjel, A., Abdennour, C., Bouzerna, N., Boulakoud, M. S., Feki, A. 2012. Hepatoprotective role and antioxidant capacity of selenium on arsenic-induced liver injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(3):167-174.
- Moneim, A., Al-Quraishy, S., Dkhil, M. A. 2015. Anti-hyperglycemic activity of selenium nanoparticles in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Nanomedicine*, 6741.
- Mukherjee, B., Anbazhagan, S., Roy, A., Ghosh, R., Chatterjee, M. 1998. Novel implications of the potential role of selenium on antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 52(2):89-95.
- Nazıroğlu, M., Dikici, D. M., Dursun, Ş. 2012. Role of Oxidative Stress and Ca²⁺ Signaling on Molecular Pathways of Neuropathic Pain in Diabetes: Focus on TRP Channels. *Neurochemical Research*, 37(10):2065-2075.
- Ness, G. C., Zhao, Z., Wiggins, L. 1994. Insulin and glucagon modulate hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity by affecting immunoreactive protein levels. *Journal of Biological Chemistry*, 269(46):29168-29172.
- Oztürk, Z., Gurpinar, T., Vural, K., Boyacıoğlu, S., Korkmaz, M., Var, A. 2015. Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin-induced diabetic rats fed a high-fat diet. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(7):506-515.
- Park, K., Rimm, E. B., Siscovick, D. S., Spiegelman, D., Manson, J. E., Morris, J. S., Mozaffarian, D. 2012. Toenail Selenium and Incidence of Type 2. *Diabetes in U.S. Men and Women. Diabetes Care*, 35(7):1544-1551.
- Regan, T. J., Lyons, M. M., Ahmed, S. S., Levinson, G. E., Oldewurtel, H. A., Ahmad, M. R., Haider, B. 1977. Evidence for Cardiomyopathy in Familial Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 60(4):885-899.
- Rezaei-Kelishadi 2017. Effects of selenium nanoparticles on kidney and liver function disorders in streptozotocin-induced diabetic rats. 21:155-162.
- S R Stapleton 2000. Selenium: an insulin-mimetic. *Cell Mol Life Sci*, 57:1874-1883.
- Shechter, Y. 1990. Insulin-Mimetic Effects of Vanadate: Possible Implications for Future Treatment of Diabetes. *Diabetes*, 39(1):1-5.
- Shirwaikar, A., Rajendran, K., Kumar, C. D., Bodla, R. 2004. Antidiabetic activity of aqueous leaf extract of Annona squamosa in streptozotocin-nicotinamide type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(1):171-175.
- Turan, B., Acan, N. L., Ulusu, N. N., Tezcan, E. F. 2001. A Comparative Study on Effect of Dietary Selenium and Vitamin E on Some Antioxidant Enzyme Activities of Liver and Brain Tissues. *Biological Trace Element Research*, 81(2):141-152.
- Ueki, H., Ohkura, Y., Motoyashiki, T., Tominaga, N., Morita, T. 1993. Increase in lipoprotein lipase activity in isolated rat adipose tissue by selenate. *Biol Pharm Bull*, 16(1):6-10.
- Zeng, J., Zhou, J., Huang, K. 2009. Effect of selenium on pancreatic proinflammatory cytokines in streptozotocin-induced diabetic mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20(7):530-536.