ORIGINAL ARTICLE

Antioxidant Effects of Defrasirox, Defropyrone, and Their Combination on Lead-Induced Nitro-Oxidative Stress in Male Rats

Somaye Keshavarz[1],
Maryam Owjfard[2],
Narges Karbalaei[3]

[1] Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[2] PhD in Physiology, Clinical Neurology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[3] Associate Professor, Histomorphometry and Stereology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received May 8, 2023 ; Accepted June 28, 2023)

Abstract

Background and purpose: Lead poisoning induces oxidative stress and causes disorders in several organs. Iron-chelating drugs can form a complex with toxic metals such as lead and lower their content in the blood and tissues. This study aims to examine the antioxidant effects of Deferasirox, Deferiprone, and their combination in rats with subchronic lead exposure.

Materials and methods: In this interventional study, lead poisoning was induced in Sprague-Dawley male rats by gavage administration of 30 mg/kg lead acetate for 60 days. The animals were treated with Deferasirox (140 mg/kg), Deferiprone (300 mg/kg), and their combination through oral gavage from days 47 to 60 of the experiment (14 days). Lead concentration was measured by flame atomic absorption spectroscopy. We examined malondialdehyde (MDA) level, nitric oxide metabolites (NOx) as nitro-oxidative stress markers, glutathione (GSH), and total antioxidant capacity (TAC) in the blood, brain, liver, kidney, and testis. Data analysis was performed in Graphpad Prism software applying one-way variance analysis and Tukey's test.

Results: Lead poisoning increased the concentration of this metal and nitro-oxidative stress and decreased the TAC and GSH in the brain, liver, kidney, and testis ($P<0.05$). Alone or in combination, Defropyrone and Defrasirox lowered the lead content in the blood and tissues of rats. In addition, treatment with these two chelators resulted in drops in MDA and NOx levels and increase in TAC and GSH levels ($P<0.05$), although these effects were most pronounced when the medicines were administered together.

Conclusion: In addition to their antioxidant properties, it seems that Defropyrone and Defrasirox have synergistic effects in lowering lead content in blood and other tissues.

Keywords: lead, oxidative stress, deferopyron, deferasirox

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 11-24 (Persian).

Corresponding Author: Narges Karbalaei - School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. (E-mail: karbalai@sums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 223 مرداد سال 1402 (24-11)

اثرات آنتی اکسیدانی دفراسیروکس و دفریپرون به تنهایی یا ترکیبی بر استرس نیترو- اکسیداتیو القایی سرب در موش‌های صحرایی

سمیه کشاورز[1]
مریم اوج فرد[2]
نرگس کربلایی[3]

چکیده

سابقه و هدف: مسمویت با سرب از طریق القای استرس اکسیداتیو منجر به اختلال در بسیاری از ارگان‌ها می‌شود. داروهای کیلیتورکننده آهن می‌توانند با تشکیل کمپلکس با فلزات توکسیک مثل سرب، غلظت آن را در خون و بافت‌ها کاهش دهند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی دفراسیروکس و دفریپرون به تنهایی یا ترکیبی بر سمیت مزمن ناشی از سرب در موش‌های صحرایی است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع مطالعه مداخله‌ای بود که مسمویت با سرب در موش‌های صحرایی نر نژاد اسپراگوداولی با خوراندن استات سرب به میزان 30mg/kg طی 60 روز به صورت گاواژ القا شد. حیوانات با دفراسیروکس (140mg/kg)، دفریپرون (300mg/kg) و ترکیب آن دو از طریق گاواژ خوراکی، از روزهای 47 تا 60 آزمایش به مدت 14 روز تیمار شدند. غلظت سرب به روش اسپکتروسکوپی جذب اتمی شعله و سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و متابولیت‌های اکسیدنیتریک(NOx) به‌عنوان پارامترهای استرس نیترو- اکسیداتیو و متابولیت آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون (GSH) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) در خون، مغز، کبد، کلیه و بیضه بررسی شد. جهت بررسی آماری نتایج از نرم‌افزار گراف پد پریزم وآنالیز واریانس یک طرفه به همراه تست Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: مسمومیت با سرب باعث افزایش غلظت این فلز، استرس نیترو- اکسیداتیو و کاهش ظرفیت تام اکسیدانی و GSH در خون و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه شد($P<0/05$). تجویز کیلیتورهای دفریپرون و دفراسیروکس به‌صورت مجزا یا ترکیبی، سبب کاهش غلظت سرب در خون و بافت‌های حیوانات شد. هم‌چنین تجویز این دو کیلیتور منجر به کاهش سطوح MDA و NOx و افزایش TAC و سطح GSH شد($P<0/05$)، اما بیش‌ترین میزان این تغییرات با مصرف همزمان هر دو دارو به‌دست آمد.

استنتاج: دو داروی دفریپرون و دفراسیروکس در کاهش غلظت سرب در خون و بافت‌های مختلف و هم‌چنین تاثیرات آنتی‌اکسیدانی خود، اثرات هم‌افزا با یکدیگر دارند.

واژه های کلیدی: سرب، استرس اکسیداتیو، دفریپرون، دفراسیروکس

مقدمه

سرب یکی از مهم‌ترین فلزات سنگین مشهور سمی و یکی از آلاینده‌های زیست محیطی است که توسط سازمان بهداشت جهانی و سازمان حفاظت محیط زیست ایالات متحده به‌عنوان یک آلاینده مهم و یک نگرانی

مولف مسئول: نرگس کربلایی- شیراز، خیابان زند، دانشکده پزشکی، ساختمان شماره 3، گروه فیزیولوژی E-mail: karbalai@sums.ac.ir
1. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
2. دکترای فیزیولوژی، مرکز پژوهشی نورولوژی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
3. دانشیار، مرکز تحقیقات هیستومورفومتری و استریولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
تاریخ دریافت : 1402/2/18 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/2/31 تاریخ تصویب : 1402/4/7

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

عمده درسلامت عمومی درنظرگرفته شده است که بیش‌تر ارگان‌ها درصورت مواجه شدن بدن با غلظت‌های بالای سرب در خطر بروز مسمومیت با آن هستند(2،1). امروزه به‌دلیل کاربرد فراوان سرب در صنعت، خروج سرب از اگزوز خودروها، جذب سرب توسط گیاهان و یا ریخته شدن به منابع آبی، قرار گرفتن انسان را در معرض این فلز افزایش داده است(3). قرار گرفتن در معرض طولانی مدت سرب باعث انباشته شدن سرب در بافت‌ها می‌شود و بر روی ارگان و سیستم‌های مختلف بدن آثار زیان‌باری می‌گذارد(2،1)، چنان‌که باعث کوتاهی قد و کاهش رشد در کودکان و آسیب‌های کلیوی، اختلالات گوارشی، آسیب‌های جدی دستگاه عصبی، استئوپورز و ایجاد تومور دستگاه تناسلی در بزرگسالان می‌شود(1،6-4). همچنین این عنصر از طریق جایگزین شدن به جای آهن در هموگلوبین باعث کم خونی نیز می‌شود(7). استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مولکولی است که می‌تواند زمینه ساز اختلالات ناشی از سمیت فلزات سنگین باشد که در نتیجه عدم تعادل بین تولید و حذف گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در بافت‌ها و اجزای سلولی است که باعث آسیب به غشای سلولی، DNA و پروتئین‌ها می‌شود(8). گزارش شده است که سرب با تولید ROS و پراکسیدهای لیپیدی باعث استرس اکسیداتیو می‌شود که نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی اختلالات ناشی از سمیت این فلز توکسیک در ارگان‌های مختلف دارد(9). مطالعات نشان داده‌اند که سرب منجر به آسیب اکسیداتیو در ارگان‌هایی چون مغز(10)، کبد(11)، کلیه و بیضه(13،12) می‌شود. هم‌چنین یکی از دلایل اختلال عملکرد و آسیب بافتی ناشی ازسمیت سرب را اختلال در تولید نیتریک اکسید (NO) می‌دانند که در فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلول دخالت دارد(15،14). امروزه از کیلیتورها در علم پزشکی در درمان بیماری‌های ناشی ازسمیت فلزات سنگین یا ترکیبات‌شیمیایی توکسیک استفاده می‌شود. یک کیلیتور با سمیت کم، توانایی نفوذ به غشای سلولی، حلالیت بالاتر و حذف سریع فلز سمی می‌تواند یک داروی موثر برای دفع فلزات سنگین باشد(8). کیلیتورهایی مانند دفریپرون و دفراسیروکس به دلیل میل ترکیبی بالا برای آهن به‌عنوان یک پاک‌کننده برای آن به‌شمار می‌آیند و برای درمان مسمومیت حاد با آهن در بیماری‌هایی چون هموکروماتوز و تالاسمی استفاده می‌شود(16). در چندین مطالعه، اثرات مفید این کیلیتورها در دفع فلزات سنگینی چون کادمیوم، سرب، آرسنیک و تالیوم از بافت‌های مختلف بدن، نشان داده شده است(20-17). داهویی و همکاران نشان دادند که مصرف دو داروی دفریپرون و دفراسیروکس به مدت ده روز توانسته باعث حذف سرب از بافت‌هایی چون قلب، طحال، کبد، روده و کاهش علائم سمیت دربدن شوند(17). یک مطالعه نیز نشان داد که مصرف دفراسیروکس به‌مدت دو هفته به‌طور معنی‌داری سطح خونی سرب را کاهش و سطح خونی آهن را به مقدار طبیعی افزایش داد(21). هم‌چنین مطالعاتی اثرات آنتی‌اکسیدانی کیلیتورها در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از فلزات سنگین و سمی را نیز گزارش کردند(8). در یک مطالعه نشان داده شده است که دفراسیروکس به تنهایی یا با ترکیب با گلیسین باعث کاهش سطح خونی پارامترهای استرس اکسیداتیو ناشی از کادمیوم شد(22). هم‌چنین نشان داده شده است که دفریپرون تولید رادیکال‌های هیدروکسیل و استرس اکسیداتیو ناشی از مسمومیت با مس را کاهش داده است(23). یک درمان موثر برای اختلالات ناشی از مسمومیت با سرب، می‌تواند استفاده از داروهایی باشد که از دو عملکرد، یکی کیلیت کردن سرب و دیگری اثرات آنتی‌اکسیدانی، برخوردار باشند و به نظر می‌رسد که این دو کیلیتور هر دو ویژگی را دارا هستند. از آن‌جایی که تا کنون اثرات آنتی‌اکسیدانی این دو کلیتور به تنهایی یا به‌صورت ترکیبی در موش‌های مسموم شده با سرب مورد بررسی قرار نگرفته است، بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثرات دو داروی دفریپرون و دفراسیروکس به‌صورت مجزا و ترکیبی درکاهش استرس نیترو- اکسیداتیو در حیواناتی است که در معرض

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مسمومیت با سرب قرار گرفته‌اند. بدین منظور در این مطالعه غلظت‌های MDA به عنوان شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی، متابولیت‌های نیتریک اکسید (NOx)، GSH و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در خون و ارگان‌های مختلف مانند مغز، کبد، کلیه و بیضه مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مواد

استات سرب از سیگما (سیگما، Lot N:3451)، داروهای دفراسیروکس و دفریپرون از شرکت نوارتیس (بازل، سوئیس)، کیت‌های تجاری GSH و TAC از کمپانی زل بیو آلمان و سایر مواد از شرکت مرک (مرک،آلمان) خریداری شد.

حیوانات مورد مطالعه

در این مطالعه که از نوع مداخله‌ای تجربی بود، 35 سر موش آزمایشگاهی نر از نژاد Sprague- Dawely در محدوده وزنی 230- 200 گرم انتخاب شدند و در شرایط استاندارد با رطوبت نسبی 6±20 درصد، دمای 3±22 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی 12 ساعته نگهداری شدند. همه حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند و استانداردهای لازم اخلاقی در مورد طرزکار با حیوانات آزمایشگاهی که مورد تایید کمیته اخلاق و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی شیراز است (IR.SUMS.MRD.REC.1395.S236)، رعایت شد.

گروه‌بندی حیوانات مورد مطالعه

پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه، حیوانات به صورت تصادفی به 5 گروه (درهر گروه 7 سر موش) تقسیم شدند که شامل گروه کنترل (Control) که به مدت 60 روز نرمال سالین را به‌صورت گاواژ مصرف می‌کردند، گروه دریافت کننده استات سرب (Pb) که حیوانات این گروه محلول استات سرب با غلظت 30 mg/kgBW به‌صورت گاواژ دریافت می‌کردند(24) و سه گروه درمانی که شامل حیوانات مسموم شده با سرب بودند که از روزهای 47 تا 60 آزمایش به مدت دو هفته از داروهای دفراسیروکس به تنهایی با غلظت 140 mg/kgBW (Pb+DFX)، دفریپرون به تنهایی با غلظت 300 mg/kgBW (Pb+DFP) و ترکیب دفریپرون و دفراسیروکس را با نصف غلظت از هر کدام (Pb+DFX+DFP) به‌صورت گاواژ دریافت می‌کردند(18). طی مدت 60 روز مطالعه، وزن حیوانات به‌صورت هفتگی اندازه‌گیری می‌شد. در پایان آزمایش، حیوانات با تزریق کتامین (80 میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (10 میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌طور عمیق بیهوش شدند. سپس 2 تا 3 میلی‌لیتر نمونه خون از قلب گرفته و سانتریفیوژ شد، پلاسما جدا و در دمای 80- درجه سانتی‌گراد منجمد شد تا بعدا جهت اندازه‌گیری غلظت سرب و پارامترهای استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار گیرد. پس از خونگیری، حیوانات بسیار سریع کشته شده و نمونه‌های بافت مغز،کبد، کلیه و بیضه جدا و با نرمال سالین سرد شسته شدند. سپس با استفاده از هموژنایزر، بافت‌های موردنظر در محلول بافر فسفات (PH=7) هموژن شدند و مایع هموژن در دور 6000g به‌مدت 10 دقیقه در 4 درجه سانتیگراد سانتریفیوژ و مایع رویی برای اندازه‌گیری غلظت سرب و پارامترهای استرس اکسیداتیو جدا شد و تا زمان انجام آزمایش در فریزر 80– نگهداری شد.

اندازه‌گیری متابولیت‌های NO (NOx) در پلاسما و بافت

با توجه به آن‌که NO در بدن بلافاصله با اکسیژن ترکیب شده و ترکیبات نیتریت(NO2) و نیترات (NO3) را به‌وجود می‌آورد، برای ارزیابی NO میزان کل نیتریت و نیترات (متابولیت‌های NO یا NOx) در سرم خون و بافت‌ها با روش رنگ‌سنجی گریس (Griess) اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی و بافتی مالون‌دی‌آلدئید (MDA)

تعیین پراکسیداسیون لیپیدی با اندازه‌گیری میزان MDA در پلاسما و بافت‌های هموژنیزه با استفاده از روش کالریمتری TBARS انجام شد. اساس واکنش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

به این صورت است که MDA با معرف تیوبابیتوریک اسید(TBA) کمپلکسی رنگی ایجاد می‌کند که میزان جذب نوری آن در طول موج 532 نانومتر خوانده می‌شود.

تعیین ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) و میزان GSH در پلاسما و بافت

ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) و هم‌چنین متابولیت آنتی‌اکسیدان گلوتاتیون (GSH) در پلاسما و بافت‌ها با استفاده از کیت‌های مربوطه وبراساس دستورالعمل انجام گرفت. اساس اندازه‌گیری TAC بر مبنای احیای Fe^{3+} به Fe^{2+} توسط ترکیبات آنتی‌اکسیدانی است که به روش رنگ سنجی در طول موج 593 نانومتر توسط میکروپلیت ریدر اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری GSH بر اساس واکنش گروه‌های سولفیدریل GSH با معرف Ellman یا DTNB و تولید ماده زرد رنگی به نام TNB است که با اندازه‌گیری جذب نوری TNB در طول موج 412 نانومتر می‌توان غلظت گلوتاتیون را به‌طور دقیق محاسبه نمود.

اندازه‌گیری غلظت سرب در پلاسما و بافت

غلظت سرب در پلاسما و بافت‌ها با روش flame atomic absorption spectrometry اندازه‌گیری شد و غلظت سرب برحسب میکروگرم در هر گرم وزن خشک بافت‌ها و میکروگرم در هر لیتر پلاسما محاسبه شد.

تجزیه وتحلیل آماری داده‌ها

به منظور بررسی نتایج از نرم افزار آماری (GraphPad Prism version 9, California USA) استفاده شد. برای ارزیابی تغییرات متغیرهای بین گروه‌های مورد مطالعه، از آنالیز واریانس یک طرفه به همراه تست Tukey استفاده شد. تمامی نتایج به صورت میانگین±خطای استاندارد بیان شد. مقادیر $P<0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر وزن بدن

اثرات مسمومیت ناشی از استات سرب و تاثیر دو داروی کیلیتور به صورت مجزا و ترکیب آن دو با هم بر وزن بدن مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طورکه در جدول شماره 1 مشاهده می‌شود هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری در وزن بدن بین گروه‌های مختلف در شروع آزمایش وجود نداشت. اما در پایان دوره 60 روزه آزمایش تفاوت معنی‌داری بین‌گروه دریافت‌کننده سرب با گروه کنترل از نظر وزن نهایی مشاهده شد. چنان‌چه درصد رشد وزنی در این گروه کم‌تر از گروه کنترل بود ($p<0/01$). هم‌چنین تنها در گروه Pb+DFX و گروه Pb+DFX+DFP کاهش وزن جبران شده بود و تفاوتی از نظر وزن نهایی و درصد تغییرات وزنی بین این دو گروه و گروه کنترل مشاهده نشد. اما بین گروه‌های کنترل و Pb+DFP تفاوت معنی‌داری از نظر وزن نهایی و درصد تغییرات وزنی وجود داشت ($P<0/05$).

جدول شماره 1: وزن بدن و درصد تغییرات وزنی در گروه‌های مختلف آزمایشی

گروه‌های آزمایشی	وزن اولیه (گرم)	وزن نهایی (گرم)	درصد تغییرات وزنی
Control	219/29 ± 4/09	312/71 ± 6/28	43/07 ± 4/78
Pb	224/57 ± 3/51	*** 271/43 ± 6/21	**21/09 ± 3/62
Pb+DFX	223/71 ± 4/61	295/43 ± 3/96	32/38 ± 3/13
Pb+DFP	222/29 ± 4/10	** 280/57 ± 6/62	* 26/53 ± 4/03
Pb+ DFX+DFP	220/28 ± 4/61	# 301/14 ± 6/36	36/98 ± 3/51

نتایج به صورت میانگین±خطای استاندارد بیان شده است.
*$P<0/05$، **$P<0/01$ نشان‌دهنده اختلاف معنی‌داری با گروه Control،
#$P<0/05$ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه Pb است.
تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر می‌باشد.

اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر غلظت سرب در بافت

همان‌طورکه در جدول شماره 2 نشان داده شده است، غلظت سرب در بافت‌های مختلف در گروه Pb در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی‌داری بالاتر می‌باشد. پس از مصرف دفراسیروکس و دفریپرون هم به صورت مجزا و هم به صورت ترکیبی، غلظت سرب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

در بافت‌های مورد مطالعه به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است، چنان‌که در بیش‌تر بافت‌ها، دفراسیروکس و دفریپرون هم به‌صورت مجزا و هم به‌صورت ترکیبی باعث کاهش معنی‌داری در غلظت سرب در گروه Pb شد. مقایسه اثرات دفراسیروکس با دفریپرون نشان داد که در بافت‌های بیضه، مغز و کبد دفراسیروکس و در بافت کلیه دفریپرون تاثیر بیش‌تری درکاهش غلظت بافتی سرب داشتند و اثرات ترکیبی این دو باهم تاثیر بیش‌تری در کاهش غلظت سرب در بافت‌ها داشته است.

جدول شماره 2: غلظت سرب در بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه حیوانات در گروه‌های مختلف آزمایشی

گروه‌های آزمایشی	غلظت سرب در بافت (µg/gr fresh tissue)			
	مغز	کبد	کلیه	بیضه
Control	0/042 ± 0/002	0/047 ± 0/004	0/031 ± 0/003	0/055 ± 0/005
Pb	*0/551 ± 0/018	*0/841 ± 0/021	*0/932 ± 0/038	*0/845 ± 0/030
Pb+DFX	#*0/251 ± 0/019	#*0/317 ± 0/014	#*0/371 ± 0/019	#*0/345 ± 0/023
Pb+DFP	#*0/291 ± 0/016	#*0/337 ± 0/021	#*0/302 ± 0/012	#*0/435 ± 0/034
Pb+DFX+DFP	#*0/179 ± 0/012	#*0/269 ± 0/016	#*0/261 ± 0/013	#*0/303 ± 0/014

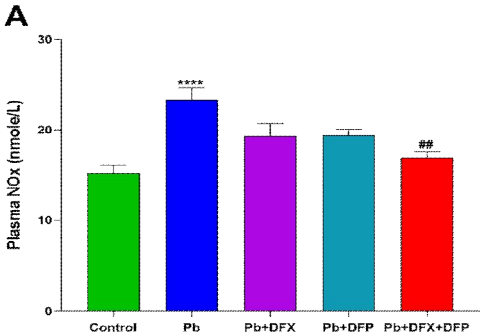
نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد بیان شده است.
P<0/05* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه Control،
P<0/05# نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه Pb است.
تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر می‌باشد.

اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر متابولیت‌های نیتریک اکسید (NOx)

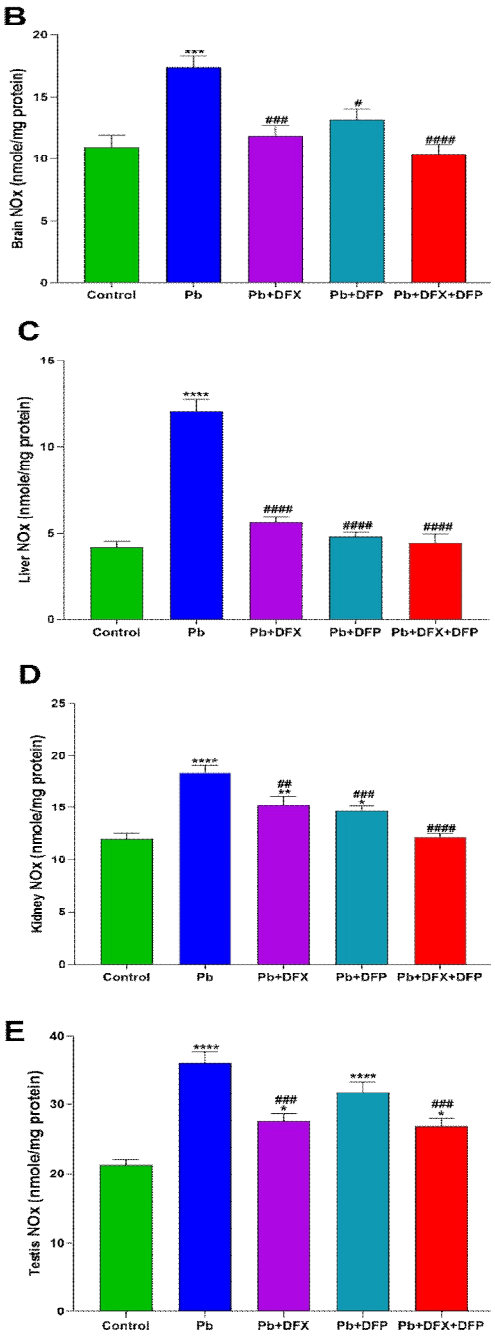
نتایج نشان داد که مصرف سرب باعث افزایش معنی‌داری در غلظت NOx در پلاسما و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه نسبت به گروه کنترل شد (P<0/01). مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون باعث کاهش غلظت NOx در پلاسما و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در هر سه گروه Pb+DFX، Pb+DFP و Pb+DFX+DFP شد (نمودار شماره 1) اما این کاهش در پلاسما تنها در گروه‌هایی که داروی دفراسیروکس و دفریپرون را با هم مصرف می‌کردند نسبت به گروه Pb معنی‌دار شد. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مصرف کننده کیلیتورهای دفراسیروکس و دفریپرون با گروه کنترل نیز مشاهده نشد(نمودار شماره A-1). کاهش غلظت NOx در بافت مغز در هر سه گروه مسموم شده با سرب دریافت‌کننده دفراسیروکس و دفریپرون به تنهایی و به‌صورت ترکیبی با هم، نسبت به گروه Pb معنی‌دار شد چنان‌که غلظت NOx به حد کنترل نزدیک شد (نمودار شماره B-1).

مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون غلظت NOx را در بافت کبد، در هر سه گروه Pb+DFX، Pb+DFP و Pb+DFX+DFP به‌طور قابل‌توجهی کاهش داد، به‌صورتی که این گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان ندادند (نمودار شماره C-1). غلظت NOx در بافت کلیه گروه‌های دریافت‌کننده دفراسیروکس و دفریپرون کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه Pb نشان داد، اما غلظت NOx فقط در گروه Pb+DFX+DFP به حد کنترل نزدیک شد و دوگروه Pb+DFX، Pb+DFP هم‌چنان تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل داشتند (نمودار شماره D-1).

مصرف دو داروی دفراسیروکس و دفریپرون منجر به کاهش غلظت NOx در بافت بیضه شد که این کاهش فقط در دو گروه Pb+DFX و Pb+DFX+DFP نسبت به گروه Pb معنی‌دار بود. تفاوت معنی‌داری در غلظت NOx بافت بیضه هر سه گروه دریافت کننده دفراسیروکس و دفریپرون با گروه کنترل مشاهده شد (نمودار شماره E-1). قابل ذکر است که کاهش غلظت NOx در پلاسما و بافت‌ها در گروهی از حیوانات که توسط دو دارو درمان شده بودند بیش‌تر از دو گروهی بود که هرکدام از آن‌ها را به تنهایی دریافت‌کرده بودند.



[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]



نمودار شماره 1: تغییرات غلظت متابولیت نیتریک اکسید (NOX) در خون و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی.
*P<0/05، **P<0/01، ***P<0/001 و ****P<0/0001 نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل،
#P<0/05، ##P<0/01، ###P<0/001 و ####P<0/0001 نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه Pb است.
تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر می‌باشد.

اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر غلظت MDA

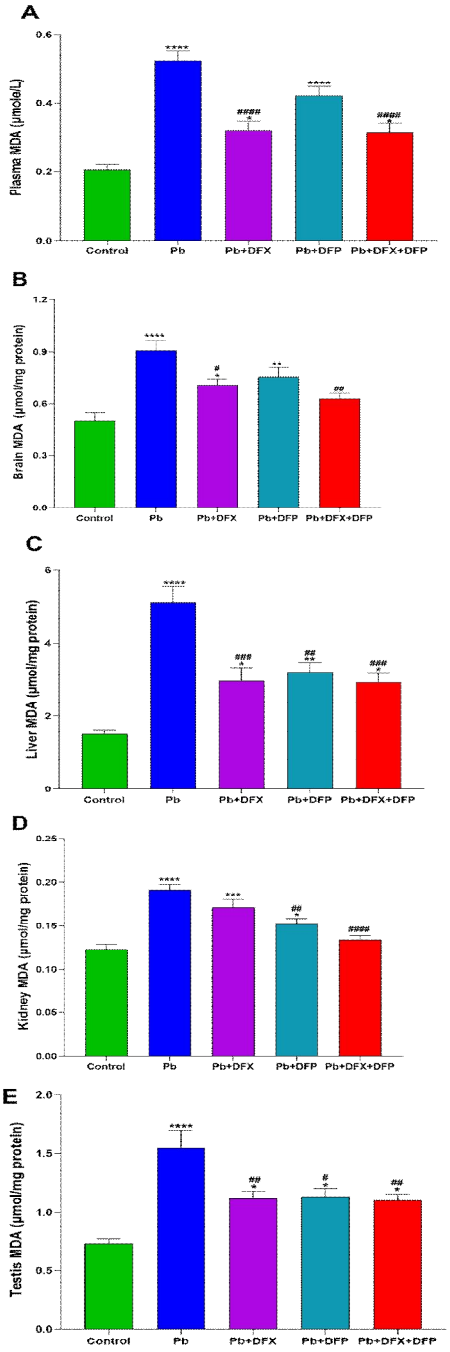
همان‌طورکه در نمودار شماره 2 نشان داده شده، غلظت MDA در پلاسما و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در گروه Pb نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون باعث کاهش معنی‌دار غلظت MDA در پلاسما فقط در دو گروه Pb+DFX و Pb+DFX+DFP نسبت به گروه Pb شد، اما هم‌چنان این تفاوت در غلظت MDA پلاسما در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود (نمودار شماره A-2). مصرف هر دو داروی دفراسیروکس و دفریپرون هم جداگانه و هم ترکیبی باعث کاهش معنی‌داری در غلظت MDA بافت مغز در دو گروه Pb+DFX و Pb+DFX+DFP نسبت به گروه Pb شد اما تنها در گروهی که به‌صورت ترکیبی دو دارو را دریافت کردند این غلظت به سطح کنترل رسید و غلظت MDA در دو گروه Pb+DFX، Pb+DFP هم‌چنان به‌صورت قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود (نمودار شماره B-2). غلظت MDA در بافت کبد هر سه گروه Pb+DFX، Pb+DFP و Pb+DFX+DFP به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه Pb کاهش نشان داد اما به حد کنترل نرسید چنان‌که هر سه گروه تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان دادند (نمودار شماره C-2). مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون باعث کاهش غلظت MDA در بافت کلیه نسبت به گروه Pb شد اما فقط در گروه Pb+DFX+DFP و Pb+DFP این کاهش معنی‌دار شد و هم‌چنین تنها در گروه Pb+DFX+DFP به حد کنترل نزدیک شد و با آن تفاوت معنی‌داری نداشت ولی گروه‌های Pb+DFX و Pb+DFP هم‌چنان تفاوت معنی‌داری در این پارامتر با گروه کنترل نشان دادند (نمودار شماره D-2). مصرف دو داروی دفراسیروکس و دفریپرون منجر به کاهش غلظت MDA در بافت بیضه شد که این کاهش تنها در گروه‌های دریافت‌کننده دفراسیروکس به‌طور جداگانه و هم به‌صورت ترکیب با دفریپرون نسبت به گروه Pb معنی‌دار بود. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده دفراسیروکس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

و دفریپرون هم به تنهایی و هم به صورت ترکیبی با گروه کنترل مشاهده شد (نمودار شماره 2-E). در پلاسما و بیش‌تر بافت‌ها، کاهش غلظت MDA در گروهی که دو دارو را به‌صورت ترکیبی مصرف کردند بیش‌تر از گروه‌هایی بود که هر کدام از کیلیتورها را به تنهایی دریافت کرده بودند.

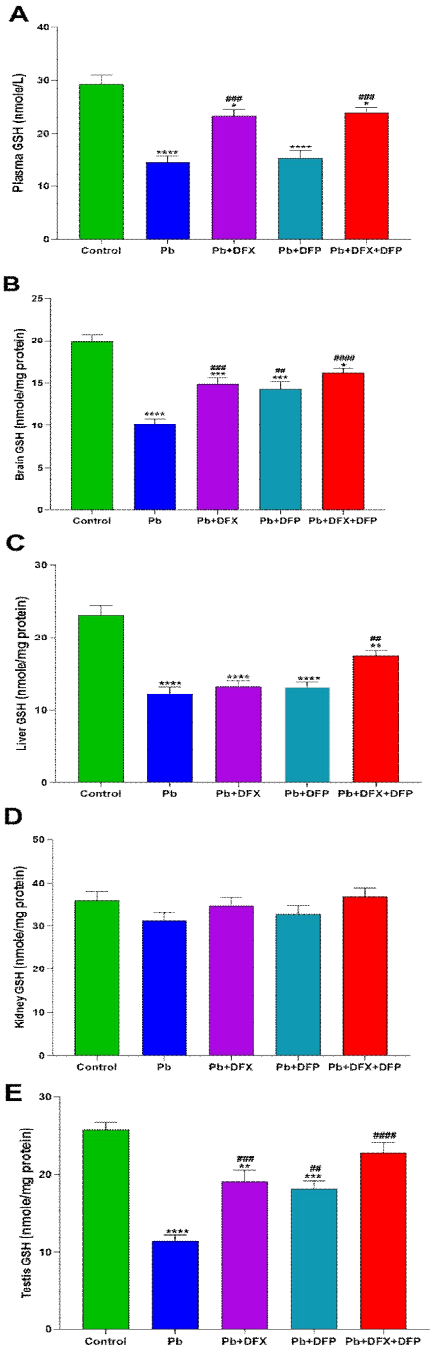
اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر سطح گلوتاتیون (GSH)

مصرف سرب باعث شد که غلظت GSH در پلاسما و بافت‌های مغز، کبد و بیضه در گروه Pb نسبت گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یابد، اما این کاهش در بافت کلیه معنی‌دار نبود (نمودار شماره 3). مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون باعث افزایش سطح GSH در پلاسما و بافت‌های مغز، کبد و بیضه در هر سه گروه Pb+DFX، Pb+ DFP و Pb+DFX+DFP شد اما این افزایش در پلاسما فقط در گروه‌های Pb+DFX و Pb+DFX+DFP نسبت به گروه Pb معنی‌دار شد. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مصرف کننده کیلیتورهای دفراسیروکس و دفریپرون با گروه کنترل نیز مشاهده شد (نمودار شماره 3-A). افزایش غلظت GSH در بافت مغز در هر سه گروه درمانی نسبت به گروه Pb معنی‌دار شد ولی به سطح کنترل نرسید (نمودار شماره 3-B). مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون غلظت کبدی GSH را فقط در گروه Pb+DFX+DFP به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه Pb افزایش داد اما این افزایش به سطح کنترل نرسید (نمودار شماره 3-C). تفاوت معنی‌داری در غلظت کلیوی GSH بین گروه Pb با سه گروه درمان شده مشاهده نشد (نمودار شماره 3-D). مصرف دو داروی دفراسیروکس و دفریپرون منجر به افزایش غلظت GSH در بافت بیضه شد که این افزایش در هر سه گروه Pb+DFX، Pb+DFP و Pb+DFX+DFP نسبت به گروه Pb معنی‌دار شد که تنها در گروهی که هردو دارو را دریافت می‌کردند به سطح کنترل رسید ولی دو گروه دیگر هم‌چنان تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان دادند (نمودار شماره 3-E).



نمودار شماره 2: تغییرات غلظت مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در خون و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد بیان می‌شود.
نشان‌دهنده *P<0/05، **P<0/01، ***P<0/001 و ****P<0/0001 اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل،
نشان‌دهنده #P<0/05، ##P<0/01، ###P<0/001 و ####P<0/0001 اختلاف معنی‌دار با گروه Pb است.
تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

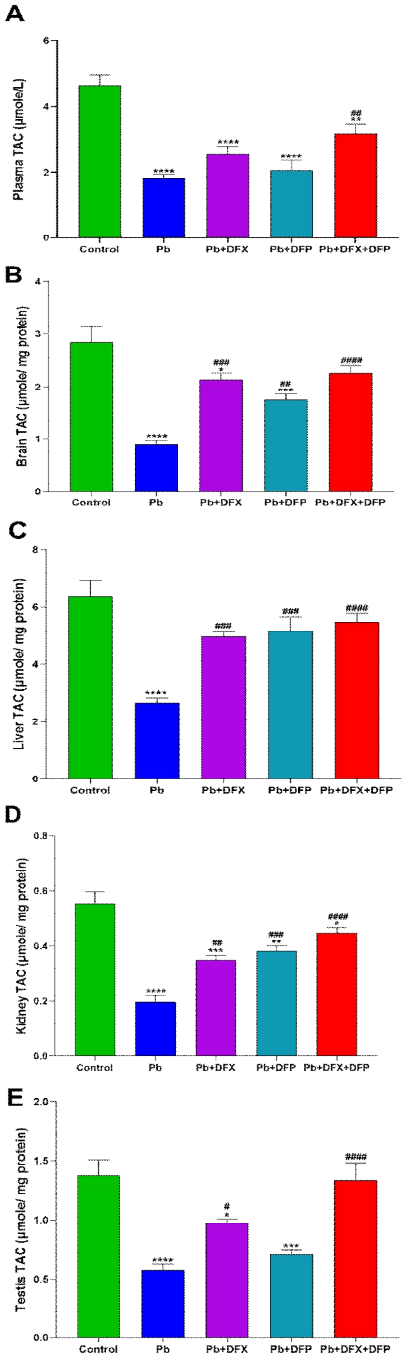


نمودار شماره 3: تغییرات سطح گلوتاتیون (GSH) در خون و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد بیان می‌شود. $^{*}P<0/05$، $^{**}P<0/01$، $^{***}P<0/001$و $^{****}P<0/0001$نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل، $^{\#}P<0/05$، $^{\#\#}P<0/01$، $^{\#\#\#}P<0/001$و $^{\#\#\#\#}P<0/0001$نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه Pb است. تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر می‌باشد.

اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC)

مصرف سرب باعث کاهش معنی‌داری در TAC پلاسما و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در گروه Pb نسبت به گروه کنترل شد. مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون باعث افزایش معنی‌داری در TAC پلاسما فقط در Pb+DFX+DFP شد. اما هر سه گروه دریافت کننده این دو کیلیتور با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان دادند (نمودار شماره A-4). پس از مصرف دفراسیروکس و دفریپرون، افزایش TAC در مغز هر سه گروه دریافت‌کننده این دو کیلیتور مشاهده شد که نسبت به گروه Pb معنی‌داری شد. اما تنها در گروهی که هر دو کیلیتور را با هم مصرف می‌کردند سطح TAC به سطح کنترل رسید و تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان نداد (نمودار شماره B-4). مصرف داروی دفراسیروکس و دفریپرون سطح TAC بافت کبد را در هر سه گروه Pb+DFX، Pb+DFP و Pb+DFX+DFP به‌طور معنی‌داری افزایش داد و به حد کنترل نزدیک کرد، چنان‌که این گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان ندادند (نمودار شماره C-4). هر چند سطح TAC در بافت کلیه هر سه گروه Pb+DFX، Pb+DFP و Pb+DFX+DFP نسبت به گروه Pb افزایش معنی‌داری را نشان داد اما به سطح گروه کنترل نرسید و هر سه گروه تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان دادند (نمودار شماره D-4). مصرف دو داروی دفراسیروکس و دفریپرون منجر به افزایش سطح TAC در بافت بیضه شد که این افزایش تنها در گروه دریافت‌کننده دفراسیروکس به طور جداگانه و هم به صورت ترکیب با دفریپرون نسبت به گروه Pb معنی‌دار شد (نمودار شماره E-4). در کل نتایج نشان داد مصرف دو دارو به‌صورت ترکیبی تاثیر بیش‌تری در افزایش سطح TAC در پلاسما و بافت‌ها نسبت به مصرف جداگانه آن می‌گذارد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]



نمودار شماره 4: تغییرات ظرفیت آنتی اکسیدانی (TAC) در خون و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد بیان می‌شود.
$^{*}P<0/05$، $^{**}P<0/01$، $^{***}P<0/001$و $^{****}P<0/0001$نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل،
$^{\#}P<0/05$، $^{\#\#}P<0/01$، $^{\#\#\#}P<0/001$و $^{\#\#\#\#}P<0/0001$نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه Pb است.
تعداد حیوانات در هر گروه 7 سر می‌باشد.

بحث

در این مطالعه، اثرات دفراسیروکس و دفریپرون بر غلظت سرب و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم و بافت‌های مغز، کبد، کلیه و بیضه موش‌های در معرض سرب مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصله نشان داد که درمان با هر دو کیلیتور به تنهایی و یا ترکیبی باعث کاهش غلظت سرب و آسیب اکسیداتیو در این بافت‌ها می‌شود، اما اثرات ترکیبی این دو کیلیتور در کاهش استرس اکسیداتیو و سمیت سرب بهتر از اثرات هر کدام از کیلیتورها به تنهایی است. با توسعه سریع صنعت مدرن، انسان‌ها در مواجه با انواع مختلفی از آلاینده‌های زیست محیطی و صنعتی ازجمله فلزات سنگینی مثل سرب هستند که موجب به خطر انداختن سلامت و اختلالات در عملکرد فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و رفتاری در حیوانات و انسان می‌شود(25) و عملکرد بسیاری ارگان‌ها و سیستم‌ها از جمله قلب، استخوان، روده، کلیه، سیستم تولید مثل و سیستم عصبی بدن را مختل می کند(27،26). استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های مهم سمیت فلزات سنگین از جمله سرب است. سرب می‌تواند باعث آسیب بافت از طریق تولید ROSها، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش سیستم‌های آنزیمی و غیرآنزیمی آنتی‌اکسیدانی شود(29،28). توانایی سرب برای تولید رادیکال‌های آزاد نیز منجر به بیان کموکاین ها و سایتوکاین‌های التهابی، اکسیداسیون اسیدهای نوکلئیک، تغییرات اپی‌ژنتیک در بیان DNA، تغییرات جهش‌زا و در نهایت سرطان ناشی از سرب می‌شود(31،30،17). سرب ممکن است از طریق پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع، به غشای سلولی آسیب برساند. MDA به عنوان شاخص‌ترین محصول پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از استرس اکسیداتیو، در سنجش میزان آسیب به لیپیدهای سلولی اهمیت دارد(32). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مسمومیت با سرب منجر به افزایش استرس نیترواکسیداتیو در بافت‌های کلیه، مغز، کبد و بیضه شد چنان‌که سطوح MDA و هم‌چنین NO که ممکن است

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

با تشکیل گونه‌های فعال نیتروژن منجر به اثرات توکسسیک شود، در پلاسما و بافت‌های کلیه، کبد، مغز و بیضه افزایش یافت. درمقابل باعث کاهش ظرفیت تام اکسیدانی و سطح متابولیت آنتی‌اکسیدان GSH این بافت‌ها شد. مطابق با این مطالعه، دیگر مطالعات نیز نشان دادند که در معرض سرب قرار گرفتن سبب افزایش غلظت سرب و پراکسیداسیون لیپیدی یا کاهش مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های مختلف بدن می‌شود. هم‌چنین، این مطالعات گزارش کردند که با مصرف سرب، در خون و بافت‌های کبد و کلیه، فعالیت آنزیم‌ها و سطح متابولیت‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش و غلظت MDA و NO افزایش می‌یابد(35-33). هم‌چنین BaSalamah و همکارانش، افزایش غلظت MDA و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را در بافت‌های کلیه و بیضه حیوانات در معرض آلودگی با سرب، گزارش کردند(13). علاوه بر این Moniem و همکارانش نیز نشان دادند که استات سرب با کاهش همزمان سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدانی، پراکسیداسیون لیپیدی و تولید NO را در سرم و بیضه‌ها افزایش می‌دهد(36). بسیاری از مطالعات، جذب/توزیع بالا، اثربخشی و ایمنی طولانی مدت دفراسیروکس و دفریپرون در حذف برخی یون‌های فلزی سمی و درمان اضافه بار آهن در بیماران تالاسمی ماژور را گزارش کرده‌اند(37،18). نتایج این مطالعه نشان داد که پس از درمان با دفراسیروکس و دفریپرون به‌طور مجزا و ترکیبی، مقدار سرب موجود در بافت‌های کبد، کلیه، مغز و بیضه موش‌های تحت درمان، به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. مشخص شده که این کیلیتورها قادر به تشکیل کمپلکس‌های قوی با سرب بوده و در نتیجه می‌توانند باعث حذف این فلز از بدن شوند(17).

در مطالعه‌ای صالحی و همکارانش نشان دادند که دفریپرون و دفراسیروکس در غلظت‌های 300 و 140 میلی‌گرم منجر به کاهش سطح سرمی و بافتی فلز توکسیک تالیوم شدند(20). در دو مطالعه دیگر نیز اثرات این دو دارو در موش‌های مسموم شده با دوزهای بالا و پایین کادمیوم و سرب مورد بررسی قرار گرفت و هر دو مطالعه اثرات مثبت این دو کیلیتور در کاهش غلظت این فلزات در بافت‌هایی چون قلب، کلیه، کبد و روده را گزارش کردند(18،17).

نتایج این مطالعه اثرات آنتی‌اکسیدانی دو کیلیتور را در کاهش استرس نیترو- اکسیداتیو در خون و بیش‌تر بافت‌ها نشان داد. چنان‌که سطوح MDA و NO در گروه‌های درمعرض سرب دریافت‌کننده کیلیتورها به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه در معرض سرب بدون کیلیت‌درمانی کاهش و میزان TAC و GSH افزایش یافت. گزارش‌هایی مبنی بر اثرات آنتی‌اکسیدانی این دو کیلیتور در کاهش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو وجود دارد. چنان‌که دفراسیروکس به تنهایی یا با ترکیب با گلیسین منجر به کاهش سطح خونی MDA ناشی از فلز کادمیوم شد(22). هم‌چنین دفریپرون با مهار تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل، سبب کاهش استرس اکسیداتیو در حیوانات مسموم شده با مس شد(23). به نظر می‌رسد که این کیلیتورها با تشکیل کمپلکس با سرب منجر به جلوگیری از تجمع آن، کاهش غلظت سرب و جلوگیری از اثرات توکسیک و استرس اکسیداتیو ناشی از آن در خون و بافت‌های بدن شدند(38). در مقایسه بین این دو کیلیتور مشاهده شد که به‌طور کلی کیلیتور دفراسیروکس، به دلیل مزایایی چون نیمه عمر و پایداری بالا و نفوذپذیری بهتر در غشای سلولی(17) توانسته در بعضی از بافت‌های مورد بررسی، کمی بهتر از کیلیتور دفریپرون در دفع عنصر سمی سرب و رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن ناشی از آن عمل کند. هم‌چنین در همه بافت‌ها اثرات حفاظتی و کاهش دهنده استرس اکسیداتیو در هنگامی که دو کیلیتور به صورت ترکیبی استفاده شد چشمگیر و موثرتر بود. علت آن، توانایی هر یک از کیلیتورها در دفع سرب در یک بافت ویژه است به طوری‌که کیلیتور دفراسیروکس در خون و بافت‌های مغز، کبد و بیضه و کیلیتور دفریپرون در بافت کلیه قابلیت بیش‌تری را در دفع سرب دارا بودند. به‌طورکلی نتایج این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مطالعه نشان می‌دهد استفاده ترکیبی دو کیلیتور، اثرات مفیدتری در کاهش غلظت خونی و بافتی سرب و هم‌چنین آسیب اکسیداتیو ناشی از آن نسبت به هرکدام از آن‌ها به تنهایی داشتند چرا که هر کیلیتور توانایی دفع عنصر سمی را از یک بافت ویژه دارد. از آن‌جاکه عوارض مختصر، قابل کنترل و برگشت‌پذیر دفریپرون نمی‌تواند مانعی بر سر راه تجویز آن باشد و نیز نظر به نتایج مطالعه حاضر مبنی بر تاثیر درمان ترکیبی در بهبود عملکرد کیلیتورها، در مواردی که افزایش بار حجمی سرب به قدر کافی با هرکدام از کیلیتورها به تنهایی کنترل نمی‌شود، مصرف ترکیبی دو داروی دفراسیروکس و دفریپرون توصیه می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی درباره پژوهش حاضر وجود ندارد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل از نتایج استخراج شده از پروژه تحقیقاتی با کد 9359 است. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به جهت تصویب و حمایت مالی این تحقیق و هم‌چنین از همکاری کارشناسان آزمایشگاه شیمی دانشکده بهداشت تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. Interdiscip Toxicol 2015; 8(2): 55-64.
2. Collin MS, Venkatraman SK, Vijayakumar N, Kanimozhi V, Arbaaz SM, Stacey RGS, et al. Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: A review. Journal of Hazardous Materials Advances 2022; 7: 100094.
3. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. Interdiscip Toxicol 2014; 7(2): 60-72.
4. Sansar W, Ahboucha S, Gamrani H. Chronic lead intoxication affects glial and neural systems and induces hypoactivity in adult rat. Acta Histochem 2011; 113(6): 601-607.
5. Nemsadze K, Sanikidze T, Ratiani L, Gabunia L, Sharashenidze T. Mechanisms of lead-induced poisoning. Georgian Med News 2009; (172-173): 92-96.
6. Khalil N, Cauley JA, Wilson JW, Talbott EO, Morrow L, Hochberg MC, et al. Relationship of blood lead levels to incident nonspine fractures and falls in older women: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2008; 23(9): 1417-1425.
7. Jang WH, Lim KM, Kim K, Noh JY, Kang S, Chang YK, et al. Low level of lead can induce phosphatidylserine exposure and erythrophagocytosis: a new mechanism underlying lead-associated anemia. Toxicol Sci 2011; 122(1): 177-184.
8. Flora SJ, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. Indian J Med Res 2008; 128(4): 501-523.
9. El-Nekeety AA, El-Kady AA, Soliman MS, Hassan NS, Abdel-Wahhab MA. Protective effect of Aquilegia vulgaris (L.) against lead acetate-induced oxidative stress in rats. Food Chem Toxicol 2009; 47(9): 2209-2215.
10. Mansour LAH, Elshopakey GE, Abdelhamid FM, Albukhari TA, Almehmadi SJ, Refaat B, El-Boshy M, Risha EF. Hepatoprotective and Neuroprotective Effects of Naringenin against Lead-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Rats. Biomedicines 2023; 11(4): 1080.
11. Fang JY, Wang PW, Huang CH, Hung YY, Pan TL. Evaluation of the hepatotoxic risk caused by lead acetate via skin exposure

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

using a proteomic approach. Proteomics 2014; 14(21-22): 2588-2599.

12. Gandhi J, Hernandez RJ, Chen A, Smith NL, Sheynkin YR, Joshi G, et al. Impaired hypothalamic-pituitary-testicular axis activity, spermatogenesis, and sperm function promote infertility in males with lead poisoning. Zygote 2017; 25(2): 103-110.
13. BaSalamah MA, Abdelghany AH, El-Boshy M, Ahmad J, Idris S, Refaat B. Vitamin D alleviates lead induced renal and testicular injuriesby immunomodulatory and antioxidant mechanisms in rats. Scientific Reports 2018; 8(1): 4853.
14. Heydari A, Norouzzadeh A, Khoshbaten A, Asgari A, Ghasemi A, Najafi S, et al. Effects of short-term and subchronic lead poisoning on nitric oxide metabolites and vascular responsiveness in rat. Toxicol Lett 2006; 166(1): 88-94.
15. Vaziri ND, Ding Y. Effect of lead on nitric oxide synthase expression in coronary endothelial cells: role of superoxide. Hypertension 2001; 37(2): 223-226.
16. Kontoghiorghes GJ, Kontoghiorghe CN. Iron and Chelation in Biochemistry and Medicine: New Approaches to Controlling Iron Metabolism and Treating Related Diseases. Cells 2020; 9(6): 1456.
17. Balooch FD, Fatemi SJ,Iranmanesh M. Combined chelation of lead (II) by deferasirox and deferiprone in rats as biological model. Biometals 2014; 27(1): 89-95.
18. Jamilaldin Fatemi S, Saljooghi AS, Balooch FD, Iranmanesh M, Golbafan MR. Chelation of cadmium by combining deferasirox and deferiprone in rats. Toxicol Ind Health 2011; 27(4): 371-377.
19. Amiri A, Mirhoseiny Z. Beneficial role of deferasirox and deferiprone in the mobilization of arsenic and recovery of iron in rat tissues. Main Group Chemistry 2017; 16(1): 1-5.
20. Salehi S, Saljooghi AS, Badiee S, Moqadam MM. Chelation of Thallium (III) in Rats Using Combined Deferasirox and Deferiprone Therapy. Toxicol Res 2017; 33(4): 299-304.
21. Zahmati M, Shokooh Saljooghi A. The Evaluation of Deferasirox on Hematological Parameters after Lead Administration. Asia Pac J Med Toxicol 2016; 5(4): 124-129.
22. Najarnezhad V, Asri Rezaei S. Therapeutic Effect of Deferasirox and Glycine on Chronic Cadmium Toxicosis in Rats. Int J Adv Biol Biom Res 2015; 3(3): 231-236.
23. Timoshnikov VA, Kobzeva T, Selyutina OY, Polyakov NE, Kontoghiorghes GJ. Effective inhibition of copper-catalyzed production of hydroxyl radicals by deferiprone. J Biol Inorg Chem 2019; 24(3): 331-341.
24. Elgawish RAR, Abdelrazek HMA. Effects of lead acetate on testicular function and caspase-3 expression withrespect to the protective effect of cinnamon in albino rats. Toxicol Rep 2014; 1: 795-801.
25. Timbrell JA. Biochemical mechanisms of toxicity: Specific examples". Principles of Biochemical Toxicology. 4th ed. Informa Health Care. 2009.
26. PearceJM. Burton's line in lead poisoning. Eur Neurol 2007; 57(2): 118-119.
27. Singh R, Gautam N, Mishra A, Gupta R. Heavy metals and living systems: An overview. Indian J pharmacol 2011; 43(3): 246-253.
28. Fan Y, Zhao X, Yu J, Xie J, Li C, Liu D, Tang C, Wang C. Lead-induced oxidative damage in rats/mice: A meta-analysis. J Trace Elem Med Biol 2020; 58: 126443.
29. Babiker F, Al-Kouh A, Kilarkaje N. Lead exposure induces oxidative stress, apoptosis, and attenuates protection of cardiac myocytes

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

against ischemia–reperfusion injury. Drug Chem Toxicol 2019; 42(2): 147-156.

30. Olaleye SB, Adaramoye OA, Erigbali PP, Adeniyi OS. Lead exposure increases oxidative stress in the gastric mucosa of HCl/ethanol-exposed rats. World J Gastroenterol 2007; 13(38): 5121-5126.
31. Chen P, Bornhorst J, Diana Neely M, Avila DS. Mechanisms and Disease Pathogenesis Underlying Metal-Induced Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev 2018; 2018: 7612172.
32. Gaweł S,Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde(MDA) as a lipid peroxidation marker. Wiad Lek 2004; 57(9-10): 453-455.
33. Wang J, Yang Z, Lin L, Zhao Z, Liu Z, Liu X. Protective effect of naringenin against lead-induced oxidative stress in rats. Biol Trace Elem Res 2012; 146(3): 354-359.
34. Mohammadi M, Ghaznavi R, Keyhanmanesh R, Sadeghipour HR, Naderi R, Mohammadi H. Caloric Restriction Prevents Lead-Induced Oxidative Stress and Inflammation in Rat Liver. Sci World J 2014; 2014: 821524.
35. Ghareeb DA, Hussien HM, Khalil AA, El-Saadani MA, Ali AN. Toxic effects of lead exposure on the brain of rats: Involvement of oxidative stress, inflammation, acetylcholinesterase, and the beneficial role of flaxseed extract. Toxicol Environ Chem 2009; 92(1): 187-195.
36. Behairy A, Hashem MM, Abo-El-Sooud K, El-Metwally AE, Hassan BA, Abd-Elhakim YM. Quercetin Abates Aluminum Trioxide Nanoparticles and Lead Acetate Induced Altered Sperm Quality, Testicular Oxidative Damage, and Sexual Hormones Disruption in Male Rats. Antioxidants 2022; 11(11): 2133.
37. Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. Blood Rev 2008; 22(Suppl 2): S35-S41.
38. Flora SJS, Pachauri V. Chelation in Metal Intoxication. Int J Environ Res Public Health 2010; 7(7): 2745-2788.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]