ORIGINAL ARTICLE

In Vivo Protective Effect of Myricetin on Liver Biochemical Damage Induced by Endosulfan

Mohammad Shokrzadeh[1],
Hanieh Ebrahimnejad[2],
Ali Zear[3],
Aroona Chabra[4],
Farshad Naghshvar[5],
Amirhossein Ahmadi[2]

[1] Associate Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharm.D Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] MSc Student in Toxicology, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] PhD Student of Pharmacognosy, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 14, 2016 ; Accepted August 6, 2016)

Abstract

Background and purpose: Endosulfan is an organochlorine insecticide that is absorbed orally, subcutaneously and by inhalation in humans and animals and disturbs the reduction process, changes the activity of antioxidant enzymes and increases the lipid peroxidation in many organs. The aim of this study was to evaluate the protective effect of myricetin against endosulfan induced liver damage.

Materials and methods: In an experimental study 42 male Wister rats were randomly divided into 7 groups (n=6 per group). Group I served as the control and the experimental groups were as follows: group II- V received endosulfan 10 mg/kg and myricetin 5, 10, 15, and 20 mg/kg/ip for 30 days, respectively. GroupVI was treated only by 10 mg/kg endosulfan and group VII as positive control received 10 mg/kg cyclophosphamide (ip, 30 days). Twenty four hours after the last injection, all rats were anesthetized using ethyl ether. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and superoxide dismutase (SOD) levels were measured in plasma. Liver glutathione (GSH) levels were also determined.

Results: Administration of endosulfan caused elevation in ALT, AST, ALP and SOD levels, but the activity of GSH decreased in liver tissue. Receiving myricetin along with endosulfan significantly increased body antioxidant activity and normalized the liver enzyme levels ($P< 0.05$).

Conclusion: Our results indicated that myricetin with antioxidant effect could protect cells against harmful free radicals. Therefore, further clinical trials are suggested.

Keywords: endosulfan, antioxidants, glutathione, liver

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26 (143): 28-36 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۴۳ آذر سال ۱۳۹۵ (۳۶-۲۸)

بررسی اثر محافظتی میریستین بر آسیب بیوشیمیایی کبد ناشی از اندوسولفان در شرایط درون تنی

محمد شکرزاده[۱]
حانیه ابراهیم نژاد[۲]
علی زیار[۳]
آرونا چابرا[۴]
فرشاد نقشوار[۵]
امیر حسین احمدی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: اندوسولفان یک حشره‌کش ارگانوکلره است که در پستانداران از طریق خوراکی، استنشاقی و زیرپوستی جذب می‌شود و باعث اختلال در فرایند احیا، تغییر در فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در بسیاری از اندام‌ها شود. لذا در این پژوهش توانایی محافظت سلولی میریستین در برابر آسیب ناشی از اندوسولفان بر کبد ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، از موش‌های صحرایی نر استفاده شد که به طور تصادفی به ۷ گروه و به تعداد ۶ سر تقسیم شدند. (I) گروه نرمال، (II) ۵ mg/kg میریستین + اندوسولفان (۱۰ mg/kg)، (III) ۱۰ mg/kg میریستین + اندوسولفان (۱۰mg/kg)، (IV) ۱۵ mg/kg میریستین + اندوسولفان (۱۰mg/kg)، (V) ۲۰ mg/kg میریستین + اندوسولفان (۱۰mg/kg)، (VI) ۱۰ mg/kg اندوسولفان تنها و (IIV) ۱۰ mg/kg سیکلوفسفامید را به مدت ۳۰ روز به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، خونگیری انجام شد و سطح آنزیم‌های آلانین آمینوترنسفراز (ALT)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلکالن فسفاتاز (ALP)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون کبدی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تجویز اندوسولفان باعث افزایش سطح آنزیم‌های ALT,AST,ALP و سوپراکسید دیسموتاز وکاهش فعالیت گلوتاتیون کبدی شد. تجویز میریستین همزمان با مصرف اندوسولفان به طور معناداری فعالیت آنتی اکسیدانتی را افزایش داده و سطح آنزیم های کبدی را تعدیل نموده است ($p<۰/۰۵$).

استنتاج: نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میریستین به عنوان یک ترکیب آنتی اکسیدانت، از سلول‌ها در برابر عوامل زیان‌آور با خاصیت تولید رادیکال‌های آزاد محافظت می کند. لذا کارآزمایی‌های بالینی بیش‌تری توصیه می‌شود.

واژه های کلیدی: اندوسولفان، آنتی اکسیدانت ها، گلوتاتیون، کبد

مقدمه

با وجود مصرف روز افزون سموم آفت کش، مواجهه انسان با این گونه سموم تقریباً غیر قابل اجتناب بوده و می‌تواند به صورت غیر عمدی و تصادفی متعاقب استفاده از سموم آفت‌کش و یا باقی ماندن آن‌ها در

مولف مسئول: آرونا چابرا – ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: Aroona_Chabra2@yahoo.com
۱. دانشیار، گروه سم شناسی و داروشناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی دکترای حرفه ای داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی دکترای تخصصی فارماکوگنوزی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۱۲/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۵/۷/۱۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۹/۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

محیط زیست اتفاق افتد. طبق مطالعات انجام شده، میزان مسمومیت در کشورهای در حال توسعه، ۱۳ برابر بیش تر از کشورهای صنعتی می‌باشد. هم‌چنین کشورهای در حال توسعه، ۸۵ درصد از تولید جهانی آفت‌کش‌ها را مصرف می‌نمایند(۱).

خواص فیزیکی و شیمیایی سموم آلی کلردار و متابولیت‌های آن‌ها، سبب می‌شود که این ترکیبات به سهولت وارد بدن موجودات شوند. حلالیت بالا در چربی و حلالیت کم در آب، منجر به تجمع آن‌ها در بافت چربی می‌شود. میزان تجمع در موجودات بر حسب نوع، مدت و غلظت تماس در شرایط محیطی متفاوت است. این تجمع‌پذیری نشان می‌دهد که اثرات سمی می‌تواند در موجودات و حتی در مناطق دورتر از منطقه آلوده رخ دهد. سرعت تجزیه بیولوژیکی و شیمیایی این ترکیبات بسیار پایین بوده و به سهولت توسط خاک و رسوبات جذب می‌شوند، که در دراز مدت می‌توانند منبع آلودگی برای موجودات زنده در خاک باشند(۳،۲).

سیکلودی ان‌ها (مانند اندوسولفان) روی گیرنده‌های گابا تاثیر می‌گذارند و جریان یون کلر را کاهش می‌دهد. علامت شاخص در این مسمومیت، تشنج است(۲). اندوسولفان ($C_9H_6Cl_6O_3S$) یک حشره کش ارگانوکلره بوده و دارای ۲ ایزومر α: 64–67 درصد و β: 29–32 درصد است که ایزومر α نسبت به ایزومر β برای حشرات و پستانداران خطرناک‌تر است(۳). اندوسولفان با دارا بودن خاصیت آندروژنیک، سبب تاخیر در بلوغ جنسی شده و در سنتز هورمون‌های جنسی، اختلال ایجاد می‌کند. هم‌چنین با استرادیول در اتصال به گیرنده‌های استروژن رقابت می‌کند و از این طریق، مانع عملکرد صحیح هورمونی می‌شود(۴). اندوسولفان توانایی ایجاد تغییر در ماده ژنتیکی به ویژه کروموزوم‌ها را در محیط‌های کشت سلولی دارد و به مقدار زیادی در بافت کبد و کلیه تجمع می‌یابد.

مطالعات بسیاری اثبات نمودند که آفت‌کش‌ها از طریق تولید رادیکال‌های آزاد (ROS) منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو و القای لیپید پراکسیداسیون در پستانداران می‌شوند. اندوسولفان در انسان و حیوان از طریق خوراکی، استنشاقی و زیرپوستی جذب می‌شود. LD_{50} انوسولفان در رت به ترتیب برای ایزومرهای α و β، ۷۶ و ۲۴۰ mg/kg است(۵). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اندوسولفان دارای خصوصیات ژنوتوکسیک است.

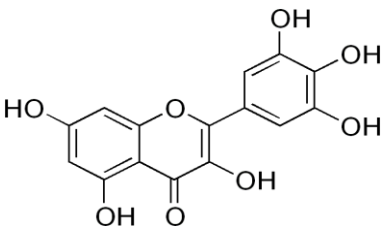
مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که مصرف سبزیجات و میوه جات موجب محافظت بدن در مقابل انواع بیماری‌ها از جمله سرطان می‌شود(۷،۶). افزایش ROS می‌تواند به پروتئین، چربی، DNA و قندها آسیب بزند و در نتیجه منجر به فرایندهای دژنراتیو و بیماری گردد. ارگانیسم‌های هوازی دارای سیستم دفاع آنتی اکسیدانتی هستند و از آسیب‌های ناشی از اکسیداتیو استرس جلوگیری می‌کنند. این مکانیسم‌های دفاعی شامل سوپراکسید دسموتاز (SOD)، که دیسموتاسیون آنیون سوپراکسید به H_2O_2 را کاتالیز می‌کند، کاتالاز (CAT)، که H_2O_2 را به آب و یک ملکول اکسیژن تبدیل می‌کند، و گلوتاتیون پراکسیداز وابسته به سلنیوم (GPx)، که با استفاده از گلوتاتیون، تخریب H_2O_2 و هیدروپراکسید را تسهیل می‌کند(۹،۸).

فلاونوئیدها از نظر ساختاری، ترکیبات پلی فنلی هتروژن هستند که به طور گسترده، در منابع غذایی گیاهی وجود دارند و اثرات مفید بسیاری دارند که از جمله آن می‌توان به حفاظت در برابر بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان، دیابت و اختلالات نورودژنراتیو اشاره کرد. قسمت عمده این اثر بخشی ناشی از خصوصیات آنتی اکسیدانتی و توانایی آن‌ها در تعدیل بسیاری از فعالیت‌های آنزیمی است. فلاونوئیدها با استفاده از مکانیسم‌های مختلف، هم به صورت کوتاه مدت و هم بلندمدت، علیه استرس اکسیداتیو فعالیت می‌کنند(۹). با توجه به این که مکانیسم اصلی در ژنوتوکسیسیتی اندوسولفان، شرایط استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش رادیکال‌های آزاد می‌باشد، لذا ترکیبات مهار کننده رادیکال‌های آزاد، موجب خنثی کردن اثرات مخرب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

این رادیکال‌ها می‌شوند و موجب کاهش عوارض برخورد این رادیکال‌های آزاد با ماکرومولکول‌های حیاتی مانند DNA می‌گردند(۱۰). مواد بیولوژیک با منشأ گیاهی، به علت سهولت دسترسی، حداقل عوارض جانبی و قیمت مناسب، به عنوان جایگزینی شایسته برای داروهای صناعی، همواره مورد بحث بوده و از چند دهه اخیر به طور خاص مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند(۱۱).

میریستین(3, 5, 7, 3′,4′,5′-hexahydroxyflavone) یک فلاونوئید طبیعی است که در چای، قهوه، میوه و سبزیجات به وفور یافت می‌شود. کاربردهای درمانی مختلفی برای آن گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به اثرات ضد ویروسی، ضد میکروبی و پیشگیری از تجمع پلاکتی اشاره کرد. هم چنین نشان داده شده است که میریستین دارای اثرات آنتی اکسیدانتی و محافظت سلولی است(۱۲). ساختار شیمیایی آن که دارای گروه‌های متعدد هیدروکسیل است، باعث ایجاد قدرت آنتی اکسیدانتی بالایی می‌شود، ضمن این که توانایی از بین بردن اکسی رادیکال‌ها را به نحو چشمگیری افزایش می‌دهد (تصویر شماره ۱) (۱۳).



تصویر شماره ۱: ساختار مولکولی میریستین

هر ساله، زراعت‌های بهاره و در سال‌های اخیر جالیز و صیفی جات در مناطق مختلف ایران در سطح وسیعی کشت می‌گردد، لذا از انواع سموم شیمیایی من جمله اندوسولفان به صورت گسترده استفاده می‌شود(۱۴). به سبب این که میریستین یک ماده طبیعی و گیاهی بی خطر و بدون عوارض جانبی می‌باشد و مطالعات قبلی نشان داده‌اند که این ماده به خوبی توانایی مهار شرایط اکسیداتیو را داراست، لذا با توجه به این که تاکنون هیچ مطالعه‌ای بر روی اثرات محافظتی آن در برابر آسیب بیوشیمیایی ناشی از اندوسولفان گزارش نشده است، این مطالعه جهت ارزیابی توانایی میزان محافظت میریستین در برابر سمیت بیوشیمیایی ناشی از اندوسولفان در کبد موش های صحرایی آزمایشگاهی انجام شده است.

مواد و روش ها

میریستین و اندوسولفان از شرکت سیگما، EDTA وDTNB و گلوتاتیون استاندارد از شرکت مرک آلمان و بافر تریس (pH =۸/۹) از شرکت Aldrich تهیه شد.

این مطالعه تجربی، روی موش های صحرایی نر با سن ۸-۱۰ هفته و وزن ۲۰± ۱۶۰ گرم که از موسسه پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شده بود، انجام شد. حیوانات در مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی در دانشکده داروسازی ساری تحت وضعیت کنترل شده (درجه حرارت بین ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی گراد) و روشنایی دوره ای ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، غذا و آب قرار گرفتند. موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، در طی انجام طرح رعایت شد.

حیوانات به طور تصادفی به ۷ گروه و به تعداد ۶ سر تقسیم و به مدت ۳۰ روز تیمار شدند. گروه اول روغن زیتون (حلال اندوسولفان و میریستین) و نرمال سالین (حلال سیکلوفسفامید) با دوز ml/kg ۱۰، گروه دوم تا پنجم اندوسولفان با دوز mg/kg ۱۰ و دوزهای مختلف از میریستین (mg/kg ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰)، گروه ششم اندوسولفان تنها با دوز mg/kg ۱۰ و گروه هفتم سیکلوفسفامید به عنوان کنترل مثبت با دوز mg/kg۱۰ به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، موش ها با اتیل اتر بیهوش گشته و با سرنگ هپارینه حدوداً ۲ سی سی از قلب حیوانات خونگیری جهت اندازگیری سطح آنزیم‌های آلانین آمینوترنسفراز (ALT)، آسپارتات

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

آمینوترانسفراز (AST)، آلکالن فسفاتاز (ALP) و سوپراکسید دیسموتاز صورت پذیرفت. پس از جراحی، کبد حیوان برای اندازه‌گیری گلوتاتیون خارج گردید. پس از سانتریفوژ نمونه‌های خونی، سرم آن‌ها جدا شد و سطح آنزیم‌های ALT،AST و ALP اندازه‌گیری شد. گلبول‌های قرمز باقیمانده با سرم فیزیولوژی ۹ درصد به نسبت ۱ به ۲ سه مرتبه شستشو داده شدند. سپس ۲ میلی‌لیتر آب دوبار تقطیر به گلبول‌های قرمز شستشو داده شده، اضافه گردید و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد انکوبه شد. از همولیزات تهیه شده به منظور سنجش فعالیت آنزیم SOD به روش Woolliams و همکاران استفاده شد(۱۵).

جهت اندازه‌گیری گلوتاتیون احیاء به روش Elman، به ۰/۱ گرم از کبد موش، ۱ میلی لیتر EDTA افزوده شد و تحت هموژناسیون قرار گرفت. سپس ۰/۵ میلی‌لیتر دیگر EDTA و ۱/۵ میلی لیتر TCA ۱۰ درصد اضافه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد.

یک میلی لیتر از محلول رویی به لوله سانتریفیوژ دیگر منتقل گردید و ۲/۵ میلی‌لیتر بافر تریس ۰/۴ مولار و ۰/۵ میلی لیتر DTNB اضافه شد. لوله به آرامی تکان داده شده تا رنگ زرد یکنواختی در آن پدیدار گردد. در نهایت جذب محلول حاصل در طول موج ۴۲۱ نانومتر قرائت شد. با مقایسه جذب حاصل با منحنی استاندارد، غلظت گلوتاتیون محاسبه و بر اساس میکرومول بر هر گرم وزن کبد ارائه شد(۱۶).

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 به صورت آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One way ANOVA) تجزیه و تحلیل انجام شد. در مقایسه میانگین بین گروه‌ها، p<۰/۰۵ به عنوان سطح معنادار تلقی گردید.

یافته ها

میانگین یافته‌های آزمایشگاهی حاصل از اثر محافظتی میریستین بر سمیت بیوشیمیایی اندوسولفان بر کبد موش صحرایی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

در بین گروه‌های تحت مطالعه، سطح گلوتاتیون سرم در گروه کنترل بیش‌تر بوده و گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید (شاهد) کم‌ترین مقدار را دارا می‌باشد.

تزریق داخل صفاقی حاد اندوسولفان منجر به کاهش معنادار سطح گلوتاتیون سرم در گروه دریافت کننده اندوسولفان تنها در مقایسه با گروه کنترل شده است (P <۰/۰۵)، که با تزریق میریستین ۳۰ دقیقه پس از دریافت اندوسولفان و نمونه برداری بعد از ۲۴ ساعت، افزایش معنی‌داری را در سطح گلوتایتون سرم گروه‌های تحت مطالعه به دلیل اثرات حفاظتی نشان داده است (p<۰/۰۵). داده‌های جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که تزریق اندوسولفان سبب افزایش معناداری در سطح آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز در بافت کبدی در مقایسه با گروه کنترل شده است (p<۰/۰۵) و مصرف میریستین سطح آن را تا ۱۴/۶۷ درصد کاهش داده است.

نتایج حاصل از ارزیابی آنزیم‌های ALT، AST و

جدول شماره ۱: اثر محافظتی میریستین بر میانگین پارامترهای بیوشیمیایی در آسیب کبدی ناشی از آندوسولفان در گروه های مختلف

پارامترهای بیوشیمیایی / گروه تیمار	GSH µmol/g	ALT U/L	AST U/L	ALP U/L	SOD µmol/g
کنترل (حلال)	۱۱۴ ± ۹/۶	۸۵ ±۴/۵۸	۱۳۹± ۳	۱۵۳/۶۶ ±۴/۵	۶۴/۶۶ ±۳/۵۱
سیکلوفسفامید(شاهد)	۵۰/۳۳ ±۳/۵۱	۱۲۰,۳۳±۱,۲۵	۱۶۹±۲	۱۸۵/۳۳ ± ۶/۳۳	۱۰۷ ±۴/۵۸
اندوسولفان+میریستین۵mg/Kg	۸۳ ±۳/۵۱	۱۰۲± ۱/۷۳	۱۶۷/۳۳ ± ۲/۵۱	۱۸۷/۶۶ ± ۶/۰۲	۸۳± ۳/۶
اندوسولفان+میریستین۱۰mg/Kg	۷۶/۶۶ ±۴/۱۶	۹۷/۶۶ ± ۲/۵۱	۱۵۹/۶۶± ۲/۵۱	۱۷۱/۶۶ ± ۴/۰۵	۷۹/۳۳ ± ۳/۷۸
اندوسولفان+میریستین۱۵mg/Kg	۸۵/۶۶± ۵/۲۹	۹۵± ۳/۵۱	۱۵۴/۶۶ ± ۳/۵۱	۱۶۹/۶۶ ± ۳/۵	۷۲/۶۶ ± ۲/۵۱
اندوسولفان+میریستین۲۰mg/Kg	۱۰۱/۳۳ ± ۵/۵۶	۸۵ ±۱	۱۴۸/۳۳ ± ۳/۰۵	۱۶۲ ± ۳/۰۶	۶۹/۶۶ ± ۱/۵۲
اندوسولفان	۷۱/۳۳ ± ۳/۰۱	۱۱۱/۲۱ ±۱	۱۶۵/۳۳ ± ۴/۰۴	۱۹۴± ۷/۵	۸۴/۳۳ ± ۳/۰۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

ALP به عنوان بیومارکرهای سنجش آسیب عملکرد کبدی، نشان دهنده آسیب معناداری در بافت کبدی می‌باشد، به طوری که استفاده از میریستین با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن همراه با اندوسولفان سبب کاهش سطح آنزیم AST به مقدار ۱۷ واحد، آنزیم ALT به میزان ۲۶/۲۱ واحد و آنزیم ALP ۳۲ واحد شده است ($p<0/05$). در حالی که مصرف میریستین با دوز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن اثر محافظتی ایده‌آلی را در برابر آسیب اندوسولفان نشان نداده است. بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده اندوسولفان، تنها تفاوت معناداری در ایجاد آسیب کبدی وجود نداشت و در هر دو گروه نشان دهنده آسیب جدی بیوشیمایی است. هم‌چنین استفاده از کمک حلال در روند آزمایش، هیچ‌گونه تداخلی را در اثر محافظتی میریستین نشان نداده است.

بحث

در این پژوهش اثر محافظتی و آنتی اکسیدانی میریستین بر سطح گلوتاتیون احیا، سوپر اکسید دیسموتاز و آنزیم‌های کبدی شامل ALT، AST و ALP بررسی شد. اندوسولفان سبب کاهش معنادار سطح گلوتاتیون احیا و افزایش سطح سوپر اکسید دیسموتاز و آنزیم های ALT، AST و ALP شده است. تجویز میریستین همراه با اندوسولفان در گروه های تیمار سبب افزایش معنادار سطح گلوتاتیون و کاهش معنادار سطح سوپر اکسید دیسموتاز، آنزیم های ALT، AST و ALP نسبت به گروه دریافت کننده اندوسولفان تنها شد. سطح گلوتاتیون کبدی در موش‌های دریافت کننده دوزهای مختلف میریستین نزدیک به سطح آن در موش‌های گروه کنترل می‌باشد که نشان دهنده این است که به سطح نرمال نزدیک شده است. بنا به تحقیق صالحی و همکاران، تماس موش‌های صحرایی با سموم ارگانوفسفره، باعث کاهش سطح GSH و افزایش سطح SOD در گروه های مورد بررسی شده است که با یافته های تحقیق ما همخوانی دارد(۱۷). اندوسولفان همانند دیگر آفت کش ها قادر به تولید رادیکال های آزاد است.

Lajmanovich و همکاران نشان دادند که اندوسولفان با دوزهای ۱۰g/l و ۵ و ۲/۵ در اریتروسیت، سمیت ژنتیکی ایجاد می‌کند و در دوزهای ۵ و ۱۰g/l تعداد ریز هسته را نسبت به گروه کنترل به طور معناداری افزایش می‌دهد(۱۸). در مطالعات دیگر نیز اندوسولفان با دوزهای mg/kg ۲ -۱۰ در روز، فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و مالون دی آلدهید را به طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش داد(۱۹،۲۰). اندوسولفان قادر به تولید گونه های غیرفعال اکسیژن (ROS) بوده که سبب ایجاد آسیب در ژنوم، غشای سلولی و راه اندازی لیپید پراکسیداسیون می گردد. مالون دی آلدهید (MDA)، محصول لیپید پراکسیداسیون، با DNA تداخل نموده که باعث ایجاد شکست در رشته های DNA، و در نتیجه گسترش شکست های کروموزومال می گردد. در مطالعه ای دیگر که توسط عبدالهی و همکاران در دانشگاه تهران به منظور بررسی سموم ارگانوکلره و ارگانوفسفره بر فعالیت استیل کولین استراز انجام شد، متوجه تغییرات گسترده‌ای در این قسمت توسط هر دو گروه از آفت‌کش‌ها شدند که با تغییرات ایجاد شده توسط اندوسولفان در تحقیق ما همخوانی دارد(۲۱). Perez و همکاران با استفاده از روش میکرونوکلئوس، نشان دادند که اندوسولفان با ایجاد ژنوتوکسیسیتی در گیاهان با دوز (5µg/l)، به طور معناداری تعداد ریز هسته را افزایش می‌دهد(۲۲).

ترکیبات آنتی اکسیدانت بسیاری از سوی محققین جهت پیشگیری از عوارض سمیت سلولی و استرس اکسیداتیو آفت‌کش‌ها پیشنهاد شده است. به طور مثال مصرف ۲۰۰mg/kg ویتامین E، اثرات حفاظتی در برابر اندوسولفان در مدل های حیوانی نشان داده است(۲۳). از این میان، میریستین به عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان و محافظت سلولی با حداقل عوارض جانبی، در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. گزارش شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

است که میریستین به صورت وابسته به دوز، سطح مالون دی آلدئید ناشی از اشعه UVB را کاهش داده و در بهبود عفونت‌های باکتریایی و از بین بردن رادیکال‌های آزاد ایجاد شده در اندام‌های حیاتی موثر بوده است. به تازگی اثر جدیدی از آن در کاهش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ به ثبت رسیده است(۲۵،۲۴).

فرحناکی و همکاران در مطالعه‌ای خواص آنتی آکسیدانی میریستین استخراج شده از میوه توت سیاه وحشی را اثبات نمودند(۲۶). در مطالعات دیگری میریستین، رادیکال های آزاد تولید شده ناشی از مصرف داروی هیدروکسی اوره را در بیماران با کم خونی سیکل سل کاهش داده است(۲۷). Wanga و همکاران نیز اظهار داشتند که میریستین از طریق مهار ROS و فعال‌سازی آنزیم‌های آنتی اکسیدانت، از آسیب DNA پیشگیری می‌کند(۱۲). اثرات محافظت سلولی میریستین را می توان به ساختار فلاوونوئیدی آن نسبت داد که با مهار تولید هیدروژن پراکسید، پراکسیداسیون لیپیدی و فعالسازی JNK همراه است(۲۳).

نتایج حاصل از مطالعه انجام شده نشان می‌دهد که میریستین دارای فعالیت محافظت سلولی ایده آلی در مدل حیوانی بوده است. از آن‌جا که استان مازندران قطب کشاورزی بوده و سرطان کولون در آن بسیار شایع است، میریستین به عنوان یک مکمل پیشگری کننده از سرطان ناشی از سموم کشاورزی و آفت‌کش‌ها قابل مصرف است. از این رو، انجام کارآزمایی‌های بالینی در جمعیت‌های مختلف انسانی و مدل‌های حیوانی بیش‌تر پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به اجراء در آمده است.

References

1. EPA. Federal Insecticide Fungicide and rodenticide act Compliance Monitoring. US Environmental Protection Agency. 2003
2. US EPA office of pesticide programs. FY Annual report. Washington DC: US Environmental Protection Agency. Available at: http://www.epa.gov/oppfead1/annual/2002/2002annualreport.pdf.
3. Jamil K, Shaik AP, Mahboob M, Krishna D. Effect of organophosphorus and organochlorine pesticides (monochrotophos, chlorpyriphos, dimethoate and endosulfan) on human lymphocytes in-vitro. Drug Chem Toxicol 2004; 27(2): 133-144.
4. Deema P, Thompson E, Ware GW. Metabolism, storage and excretion of C-endosulfan in themouse. J Econ Entomol 2003; 59(3): 546-550.
5. Ayub S, Verma J, Das N. Effect of endosulfan and Malathion on lipid peroxidation, nitrite and TNF-alpha release by rat peritoneal macrophages. Int Immunopharmacol 2003; 3(13-14): 1819-1828.
6. Naserian R. Study of phyto chemical and antibacterial effect of Myrtus communis PhD thesis Pharmacy. Shiraz, Shiraz Medical University; 1997. (Persian).
7. Sırmali M, Efkan U, Sırmali R, Aynur K, Yılmaz R, Altuntas IR, et al. Protective Effects of Erdosteine and Vitamins C and E Combination on Ischemia-Reperfusion-Induced Lung Oxidative Stress and Plasma Copper and Zinc Levels in a Rat Hind Limb Model. Biol Trace Elem Res 2007; 118(1): 43-52.
8. Mirzaei R, Allameh A, Mortazavi B, Khavanin A, Kamalian N. Effect of loud noise on oxidation and lipid peroxidation variation of liver tissue of rabbit.Tabibe-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

Shargh 2009; 11(2): 11-17 (Persian).

9. Griffith O W. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione Reductase and 2-vinypyridine. Anal Biochem 1980; 106(1): 207-212.
10. Proctor PH, Reynolds ER. Free radicals and disease in man. Physiol Chem Phys Med NMR 1984; 16(3): 175-195.
11. Ha KT, Yoon SJ, Choi DY, Kim DW, Kim JK, Kim CH. Protective effect of Lycium chinense fruit on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. J Ethnopharmacol 2005; 96(3): 529-535.
12. Wanga ZH, Kanga KA, Zhanga R, Piaoa MJ, Job SH, Kim JS, et al. Myricetin suppresses oxidative stress-induced cell damage via both direct and indirect antioxidant action. Environ Toxicol Pharmacol 2010; 29(1): 12-18.
13. Delgado ME, Haza AI, García A, Morales P. Myricetin, quercetin, (+)-catechin and (−)-epicatechin protect against N-nitrosamines-induced DNA damage in human hepatoma cells. Toxicol In Vitro 2009; 23(7): 1292-1297.
14. Ranjbar A, Pasalar P, Abdollahi M. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. Hum Exp Toxicol 2002; 21(4):179-182.
15. Wooliams JA, Wiener G, Anderson PH, Mc Murray CH. Variation in the activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase and in the concentration of copper in the blood in various breed crosses of sheep. Res Vet Sci 1983; 34(3): 253-256.
16. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 1959; 82(1): 70-77.
17. Salehi M, Jafari M S, Saleh-Moqadam M, Asgari A. The Comparison of the Effect of Diazinon and Paraoxon on Biomarkers of Oxidative Stress in Rat Serum ZJRMS 2012, 14(3): 18-23.
18. Lajmanovich RC, Cabagna M, Peltzer PM, Stringhini GA, Attademo AM. Micronucleus induction in erythrocytes of the Hyla pulchella tadpoles (Amphibia: Hylidae) exposed to insecticide endosulfan. Mutat Res 2005; 587(1-2): 67-72.
19. Lawrence E and Isioma T. Acute toxic effects of Endosulfan and Diazinon pesticides on adult amphibians (Bufo regularis). J Environ Chem Ecotoxicol 2010; 2(5): 73-78.
20. Siang H Y, Yee L M, Seng C T. Acute toxicity of organochlorine insecticide endosulfan and its effect on behaviour and some hematological parameters of Asian swamp eel (*Monopterus albus*, Zuiew). Pest Biochem Physiol 2007; 89(1): 46-53.
21. Abdollahi M, Mostafalou S, Pournourmohammadi S, et al. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in salvia and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 2004; 137(1): 29-34.
22. Perez DJ, Menone ML, Camadro EL, Moreno VJ. Genotoxicity evaluation of the insecticide endosulfan in the wetland macrophyte Bidens laevis L. Environ Pollut 2008; 153(3): 695-698.
23. Takhshid M A, Tavasuli A R, Heidary Y, Keshavarz M, Kargar H. Protective Effect of Vitamins E and C on Endosulfan-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats. Iran J Med Sci. 2012; 37(3): 173–180.
24. Huang JH, Huang CC, Fang JY, Yang C, Chan CM, Wu NL, et al. Protective effects of myricetin against ultraviolet-B-induced damage in human keratinocytes. Toxicol In Vitro 2010; 24 (1): 21-28.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]

25. Liu IM, Tzeng TF, Liou SS, Lan TW. Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats. Life Sciences 2007; 81(21-22): 1479–1488.
26. Farahnaki A, Shahidi B, Kalantari M. Phytochemical profile and antioxidant activity of wild blackberry fruit. The first National Conference snack foods. 2014, 30Apr-1May, Iran. Mashad;2014.
27. Henneberg R, Otuki M F, Ferreira Furman A E, Hermann P et al. Protective effect of flavonoids against reactive oxygen species production in sickle cell anemia patients treated with hydroxyurea. Rev Bras Hematol Hemoter 2013; 35(1): 52-55.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-05-26]