مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/دوره نوزدهم / تابستان ۱۳۹۳/۱۳۳-۱۲۴

مقایسه اثرسمیت پاراکسون و دیازینون بر روی سیستم آنتی اکسیدان بافت ریه موش صحرایی

سمیه مالمیر[۱]، مهوش جعفری[۲]

۱. کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، تهران، ایران.

۲. استاد گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، تهران، ایران. (مولف مسوول)، تلفن ثابت:۲۲۲۸۹۹۴۲-۰۲۱ داخلی ۳۳۴، m.jafari145@gmail.com

چکیده

مقدمه: دیازینون و پاراکسون دسته‌ای از ارگانوفسفره‌های آفت‌کش هستند که بطور وسیع در کشاورزی استفاده می‌شوند. بعضی از ارگانوفسفره‌ها سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردند. هدف از این مطالعه مقایسه اثر دیازینون و پاراکسون بر سیستم آنتی اکسیدان ریه موش صحرایی است.

روش بررسی: در مطالعه تجربی حاضر، ۴۹ سر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی در ۷ گروه قرار گرفتند: گروه کنترل روغن ذرت را به عنوان حلال دیازینون و پاراکسون و شش گروه آزمایش که دیازینون را در دوزهای mg/kg ۳۰، ۵۰ و ۱۰۰ و پاراکسون را در دوزهای mg/kg ۰/۳، ۰/۷ و ۱ به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. ۲۴ ساعت پس از تزریق حیوانات با اتر بیهوش و بافت ریه جدا گردید و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون S- ترانسفراز (GST) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) همچنین غلظت گلوتاتیون (GSH) و مالون دی آلدیید (MDA) توسط روش های بیوشیمیایی تعیین شدند. معنی دار بودن نتایج توسط آنالیز واریانس (ANOVA) به همراه تست توکی تعیین شد.

یافته‌ها: فعالیت آنزیم‌های SOD، CAT و GST ریه در دوزهای بالاتر از mg/kg ۰/۳ پاراکسون و در دوز mg/kg ۱۰۰ دیازینون به طور معنی‌دار افزایش یافت. افزایش فعالیت LDH و غلظت MDA و کاهش غلظت GSH ریه در دوزهای بالای پاراکسون مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: دیازینون و پاراکسون باعث القاء تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو وابسته به دوز می‌شوند. افزایش سطح پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش GSH احتمالاً نشان‌دهنده نارسایی سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان برای مقابله با رادیکال‌های آزاد و آسیب اکسیداتیو بافتی می‌باشد. اثر سمیت پاراکسون روی سیستم آنتی اکسیدان شدیدتر از دیازینون است.

کلیدواژه‌ها: دیازینون، پاراکسون، سیستم آنتی اکسیدان، موش صحرایی، ریه.

وصول مقاله : ۹۱/۷/۳ اصلاحیه نهایی:۹۲/۱۲/۱۲ پذیرش:۹۲/۱۲/۱۹

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

مقدمه

ترکیبات ارگانوفسفره (Organophosphates) به‌طور گسترده در کشاورزی، صنعت، باغبانی، دامپزشکی و منازل استفاده می‌شوند. همچنین این ترکیبات نظیر تابون (Tabun)، سارین (Sarin) و مالاتیون (Malathion) در چندین حمله شیمیایی توسط نیروهای عراقی در طی جنگ ایران و عراق به‌کار رفته است. اغلب ترکیبات ارگانوفسفره به طور کامل و یا تقریباً کامل و سریع از طریق پوست، دهان، موکوس تنفسی و گوارش جذب می گردند و توزیع آنها در بدن نیز وسیع می باشد. به‌دلیل دسترسی آسان و سمیت بالای این ترکیبات، میزان بروز مسمومیت‌های تصادفی و خودکشی وسیع بوده و مسئول حدود صد هزار مسمومیت در هر سال در دنیا است. در ایران این ترکیبات یکی از علل مرگ و میر ناشی از مسمومیت هستند (۳-۱).

دیازینون و پاراکسون از مهمترین حشره‌کش‌های ارگانوفسفره هستند که برای کنترل انواع حشرات در محصولات کشاورزی استفاده می‌شوند. پاراکسون محصول متابولیسم اکسیداتیو پاراتیون در کبد است و در بدن توسط پاراکسوناز موجود در پلاسما و کبد متابولیزه می‌شود (۵و۴). این ترکیبات با فسفریلاسیون اسیدآمینه سرین در جایگاه فعال آنزیم استیل کولین استراز باعث مهار آنزیم شده و تجمع استیل کولین باعث تحریک پذیری زیاد گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی می‌شود که در نهایت منجر به وقوع بحران کولینرژیک تشنج و در موارد حاد ضایعه مغزی و مرگ می‌شود (۶و۵).

بسیاری از اثرات ارگانوفسفره‌ها ارتباطی با مهار آنزیم استیل‌کولین استراز نداشته، بلکه توسط مکانیسم‌های دیگر سلولی القا می‌شود. یکی از مکانیسم‌هایی که بسیار مورد توجه قرار گرفته است، تولید رادیکال‌های آزاد توسط این ترکیبات و به دنبال آن تغییر در سیستم آنتی‌اکسیدان سلول و پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء و تخریب ساختمان غشا می‌باشد (۹-۷). اثرات مضر رادیکال‌های آزاد از طریق سیستم حمایتی آنتی‌اکسیدان سلولی شامل آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) خنثی می‌شود. هم‌چنین گلوتاتیون (GSH) به‌عنوان آنتی اکسیدان باعث افزایش حلالیت سموم و دفع آن‌ها از طریق کلیه می‌شود. عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان در بدن را استرس اکسیداتیو می‌نامند که علت ایجاد بسیاری از بیماری‌ها می باشد (۱۱و۱۰). یک مطالعه نشان داده است که تجویز خوراکی دیازینون به ماهی آب آزاد، باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در کبد می‌شود (۱۲). تجویز مالاتیون و کلروپیروفوس به موش‌های صحرایی منجر به افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و آنزیم‌های آنتی اکسیدان در کبد، خون و ریه می‌شود (۱۳). Yilmaz و همکاران، نشان دادند که دیازینون باعث افزایش فعالیت آنزیم SOD و سطح پراکسیداسیون لیپیدها بدون تغییر فعالیت CAT در مغز موش صحرایی می‌شود (۱۴). تفاوت در نوع و گونه مورد بررسی، دوز و زمان مواجهه وجه تمایز مطالعه‌های مختلف است. به‌دلیل تنوع استخلاف‌ها در ساختمان شیمیایی ارگانوفسفره‌ها و اثرات متفاوت بر روی بافت‌های مختلف، مطالعات تکمیلی جهت درک مکانیسم عمل این ترکیبات ضروری است. مطالعات در خصوص اثرات دیازینون و پاراکسون بر روی سیستم آنتی‌اکسیدان به صورت in vivo در بافت‌های مختلف به ویژه بافت ریه اندک است. در مطالعه حاضر اثرات دو سم دیازینون و پاراکسون بر برخی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو ریه موش صحرایی مقایسه شده است.

روش بررسی

مواد شیمیایی: نیترو بلو تترازولیوم (NBT)، ۱-کلرو ۲،۴ دی نیترو بنزن (CDNB)، دی تیو- بیس- نیترو بنزوئیک اسید (DTNB)، تری کلرو استیک اسید (TCA) و دیگر مواد شیمیایی با درجه خلوص بالا از شرکت مرک و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

سیگما- آلمان خریداری شد. دیازینون (خلوص ۱۰۰ در صد) از شرکت Supelco –USA و اتیل پاراکسون (خلوص ۹۹ درصد) از شرکت سیگما خریداری شدند. محلول‌های ذخیره (استوک) دیازینون با غلظت mg/ml ۴۰۰ و پاراکسون با غلظت ۴mg/ml در روغن ذرت به‌صورت تازه تهیه گردیدند.

حیوانات: نوع مطالعه در این تحقیق مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...(عج) بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰- ۲۰۰ گرم انجام شد. موش‌ها در حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... تحت شرایط طبیعی نور، تاریکی، غذا و آب قرار گرفتند. موازین اخلاقی کار با حیوان‌های آزمایشگاهی که مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج) بود، هنگام کار با موش های آزمایشگاهی رعایت شد.

تیمار حیوانات: ۴۹ سر موش صحرایی را به روش تصادفی به ۷ گروه در هر گروه ۷ سر تقسیم شدند: گروه کنترل که روغن ذرت را به عنوان حلال سموم و ۶ گروه آزمایش که دوزهای مختلف دیازینون (۳۰mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) و پاراکسون در دوزهای (۰/۳mg/kg، ۰/۷، ۱) را به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از تزریق با بیهوش نمودن حیوانات به وسیله اتر بافت ریه خارج گردید و به نیتروژن مایع انتقال داده شد و در $-70^{\circ}C$ تا زمان آزمایش نگهداری شدند. در روز آزمایش، بافت‌های منجمد شده به دقت توزین و به نسبت ۱:۱۰ در بافر فسفات سالین هموژنه شد و سپس نمونه ها در ۱۲۰۰۰ g در $4^{\circ}C$ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند. از محلول رویی جهت سنجش شاخص های بیوشیمیایی مورد نظر استفاده شد.

سنجش فعالیت آنزیم SOD: فعالیت SOD با استفاده از روش Winterbourn سنجیده شد (۱۵). حجم مناسبی از بافت هموژنیزه شده، EDTA ۰/۱ مولار در سدیم سیانید ۰/۳ میلی مولار و NBT ۱/۵میلی مولار در یک کووت اضافه و بعد از مخلوط کردن به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه قرار گرفت. سپس ریبوفلاوین ۰/۱۲ میلی مولار در بافر فسفات پتاسیم ۰/۰۶۷ مولار با pH=۷/۸ اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه در درجه حرارت اتاق قرار گرفت. جذب در طی ۵ دقیقه در طول موج ۵۶۰ نانومتر قرائت شد و فعالیت ویژه بر حسب واحد بر میلی‌گرم پروتئین محاسبه شد.

سنجش فعالیت آنزیم CAT: فعالیت آنزیم کاتالاز با استفاده از روش Aebi و با دنبال نمودن تجزیه پراکسید هیدروژن (H_2O_2) در طول موج ۲۴۰ نانومتر اندازه گیری شد (۱۶). به حجم معینی از عصاره بافتی اتانول مطلق (۰/۰۱ میلی گرم در میلی لیتر) اضافه و به مدت نیم ساعت در یخ اینکوبه شد. سپس به آن تریتون X-100 ده درصد با غلظت نهایی یک درصد اضافه شد. این محلول جهت اندازه‌گیری فعالیت آنزیم استفاده شد. واکنش با اضافه کردن H_2O_2 ۳۰ میلی‌مولار به حجم مناسبی از عصاره نمونه بافتی در بافر فسفات سدیم ۵۰ میلی مولار با pH= ۷ شروع شد. سپس جذب در طی ۳ دقیقه در طول موج ۲۴۰ نانومتر قرائت شد. فعالیت ویژه بر حسب واحد بر میلی‌گرم پروتئین محاسبه شد.

سنجش فعالیت آنزیم گلوتاتیون S- ترانسفراز (GST): فعالیت آنزیم GST با روش Habig سنجیده شد (۱۷). یک میلی لیتر محلول واکنش حاوی بافر فسفات پتاسیم ۵۰ میلی مولار pH=۷/۴ شامل EDTA یک میلی مولار، GSH ۲۰ میلی مولار و CDNB ۲۰ میلی مولار است. واکنش با اضافه کردن حجم معینی از عصاره بافتی شروع شد. تغییرات جذب در طول موج ۳۴۰ نانومتر در طی ۵ دقیقه قرائت شد. فعالیت ویژه بر حسب واحد بر میلی گرم پروتئین بیان شد.

سنجش فعالیت آنزیم LDH: فعالیت آنزیم LDH توسط کیت پارس آزمون صورت گرفت. اساس این اندازه‌گیری بر پایه احیای پیروات به لاکتات می‌باشد که در حضور $NADH_2$ صورت می‌گیرد. جذب نمونه‌ها در طی ۳ دقیقه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

در طول موج ۳۴۰ نانومتر قرائت شد و فعالیت ویژه بر حسب واحد بر میلی گرم پروتئین بیان شد.

سنجش غلظت GSH: برای تعیین میزان GSH بافت از روش Thietz استفاده شد (۱۸). غلظت مناسبی از نمونه هموژنه با اسیدسولفوسالسیلیک ۵ درصد مخلوط شد. نمونه در ۴ درجه به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. حجم مناسبی از محلول فوقانی به بافر دی سدیم فسفات ۰/۳ مولار اضافه گردید. سپس با اضافه کردن معرف DTNB ۰/۰۴ درصد در سیترات سدیم ۱ درصد واکنش شروع شد. تغییرات جذب در ۴۱۲ نانومتر در طی ۵ دقیقه قرائت گردید. با استفاده از محلول گلوتاتیون یک میلی گرم در میلی لیتر منحنی استاندارد رسم و غلظت گلوتاتیون نمونه‌ها محاسبه شد.

سنجش غلظت مالون دی آلدئید (MDA): برای تعیین محصول نهایی پراکسیداسیون لیپیدها (MDA) از روش Satho استفاده شد (۱۹). به حجم مناسبی از بافت هموژنه، تری کلرواستیک اسید (TCA) ده درصد اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. بعد از جدا کردن مایع رویی، تیوباربیتوریک اسید ۰/۶۷درصد اضافه کرده و به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری جوش قرارگرفت. سپس n- بوتانل به محلول اضافه و بعد از ورتکس شدید به مدت ۱۵ دقیقه در ۴۰۰۰g سانتریفوژ شد. جذب محلول رویی صورتی رنگ در طول موج ۵۳۲ نانومتر قرائت شد. منحنی استاندارد MDA با استفاده از ۱،۱،۳و۳ تتراتوکسی پروپان رسم شد و از روی این منحنی میزان غلظت MDA بر حسب نانومول در میلی گرم پروتئین محاسبه گردید.

سنجش میزان پروتئین: برای سنجش میزان پروتئین از روش برادفورد استفاده شد (۲۰). حجم مناسبی از عصاره بافتی را به حجم ۱ میلی لیتر رسانده و ۳ میلی لیتر از محلول برادفورد به آن اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه اینکوبه گردید. سپس در طول موج ۵۹۵ نانومتر جذب قرائت شد و غلظت پروتئین نمونه ها از روی منحنی استاندارد پروتئین با استفاده از محلول یک میلی گرم در میلی لیتر آلبومین سرم گاوی محاسبه شد.

تجزیه وتحلیل داده ها: داده ها پس از جمع آوری با استفاده از نرم افزار INSTAT تجزیه و تحلیل گردیدند. پس از مشخص کردن توزیع نرمال داده‌ها، برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر گروه در مقایسه با کنترل و با یکدیگر (مطالعات وابسته به دوز) با استفاده از آزمون‌های آماری پارامتریک به صورت آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی Tukey انجام شد. از برنامه Exel جهت رسم نمودارها استفاده شد. $p<۰/۰۵$ مرز معنی‌دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد. نتایج بصورت mean± SD بیان شدند.

یافته‌ها

نتایج حاصل از اثر دوزهای مختلف دیازینون و پاراکسون بر فعالیت آنزیم‌های SOD، CAT، GST و LDH در جدول ۱ نشان می دهد که فعالیت این آنزیم ها در دوزهای بالاتر از ۰/۳ mg/kg پاراکسون و همچنین فعالیت آنزیم‌های SOD، CAT و GST در دوز ۱۰۰ mg/kg دیازینون در بافت ریه در مقایسه با کنترل به طور معنی دار افزایش می یابد. فعالیت آنزیم LDH در دوزهای مختلف دیازینون در مقایسه با کنترل معنی دار نیست. افزایش فعالیت آنزیم های SOD و CAT در بافت ریه در دوز ۱ mg/kg در مقایسه با دوز ۰/۳ mg/kg ($P<۰/۰۵$) معنی دار است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

جدول۱: اثر دوز های مختلف دیازینون و پاراکسون بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان و آنزیم LDH در ریه موش صحرایی بعد از ۲۴ ساعت.

پارامترها (U/mg protein)	SOD	CAT	GST	LDH
دیازینون				
کنترل	۲۶/۰۱۵±۳/۰۱	۳۰/۳۱±۳/۲۶	۴۶/۹۹±۶/۳۳	۱۹۹/۳۶±۲۹/۸۷
۳۰	۲۷/۳۷±۳/۲۷	۳۱/۰۱±۳/۳۳	۵۱/۳۰±۵/۸۹	۲۱۵/۱۵±۲۲/۷۴
۵۰	۲۹/۶۶±۲/۷۵	۳۴/۱۵±۴/۰۱	۵۴/۳۶±۶/۰۱	۲۲۷/۲۰±۲۶/۹۸
۱۰۰	۳۱/۳۵±۳/۴۹*	۳۶/۲۵±۳/۸۹*	۵۷/۱۵±۵/۶۱*	۲۳۹/۱۹±۳۳/۱۵
پاراکسون				
۰/۳	۲۷/۷۵±۳/۰۶	۳۲/۵۴±۳/۸۵	۵۳/۱۴±۶/۲۴	۲۳۱/۰۱±۲۱/۶۶
۰/۷	۳۱/۲۱±۴/۰۲*	۳۵/۷۷±۳/۷۷*	۵۹۸/۰۱±۵/۶۶*	۲۴۵/۶۶±۲۲/۱۵*
۱	۳۳/۰۱±۳/۵۸**	۳۸/۳۳±۴/۳۳**	۶۱/۲۵±۶/۴۸**	۲۵۳/۳۳±۳۰/۲۵**

*P<۰/۰۵ و **P<۰/۰۱ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار است.

نتایج اثر دوزهای مختلف دیازینون و پاراکسون بر روی غلظت های گلوتاتیون و مالون دی آلدئید در ریه موش صحرایی در جدول ۲ نشان می دهد که کاهش غلظت GSH و افزایش غلظت MDA در بافت ریه در دوزهای بالاتر از ۰/۳ mg/kg پاراکسون در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار است. کاهش غلظت GSH در بافت ریه در دوز ۱ mg/kg در مقایسه با دوز ۰/۳ mg/kg (P<۰/۰۵) معنی دار است. کاهش غلظت GSH و افزایش غلظت MDA در ریه در دوزهای مختلف دیازینون در مقایسه با گروه کنترل معنی دار نیست.

جدول۲: اثر دوز های مختلف دیازینون و پاراکسون بر روی غلظت های GSH و MDA در ریه موش صحرایی بعد از ۲۴ ساعت.

پارامترها (nmol/mg protein)	GSH	MDA
دیازینون		
کنترل	۶۸/۶۶±۸/۳۳	۵/۹۲±۰/۶۱
۳۰	۷۲/۳۲±۸/۲۰	۶/۱۰±۰/۶۳
۵۰	۶۸/۲۴±۶/۴۶	۶/۵۴±۰/۵۹
۱۰۰	۶۴/۳۵±۷/۳۱	۶/۶۶±۰/۷۴
پاراکسون		
۰/۳	۶۶/۵۹±۸/۳۷	۶/۱۳±۰/۵۹
۰/۷	۵۷/۱۶±۷/۳۶*	۶/۹۰±۰/۷۱*
۱	۵۳/۳۲±۶/۸۹**	۷/۰۳±۰/۶۳*

*P<۰/۰۵ و **P<۰/۰۱ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

بحث

ریه همیشه در تماس با بالاترین فشار اکسیژن و آلودگی هوا و دارای سطح وسیع برای خون رسانی است و به تولید رادیکال‌های آزاد بسیار حساس است (۲۱). در این مطالعه افزایش فعالیت SOD و CAT در غلظت‌های بالاتر از ۰/۳ mg/kg پاراکسون و غلظتmg/kg ۱۰۰ دیازینون مشاهده می‌شود. آنزیم SOD اولین سد دفاعی در مقابل رادیکال‌های آنیون سوپراکسید است که آن را به H_2O_2 و اکسیژن تبدیل می‌کند. H_2O_2 توسط آنزیم CAT به آب تبدیل می‌شود. افزایش فعالیت SOD و CAT احتمالاً ناشی از افزایش تولید ROS توسط دیازینون و پاراکسون است. افزایش فعالیت SOD سبب افزایش میزان H_2O_2 و کاهش رادیکال‌های سوپراکسید و افزایش فعالیت CAT باعث کاهش میزان H_2O_2 و جلوگیری از آسیب بافتی می‌شود. افزایش فعالیت این آنزیم‌ها مربوط به مکانیسم‌های دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو است (۱۰). نتایج این تحقیق موافق نتایج مطالعاتی است که نشان می‌دهند تجویز متیل پاراتیون، دیازینون، مالاتیون، پاراکسون، و کلروپیریفوس موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT در بافت های مغز، قلب و اریتروسیت ماهی و موش صحرایی می‌گردد (۲۶-۲۲) ، در حالیکه مطالعات دیگر کاهش فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT در بافت‌های مختلف را نشان می‌دهند (۲۹-۲۷). این اختلاف نتایج در مطالعات مختلف ناشی از نوع، نژاد و گونه حیوان، نوع سم و بافت، مسیر تجویز ماده سمی و دوز و زمان مواجهه می‌باشد.

در این مطالعه افزایش فعالیت آنزیم GST در بافت ریه در دوزهای بالاتر ۰/۳mg/kg پاراکسون و دوز mg/kg ۱۰۰ دیازینون معنی‌دار است. آنزیم GST با استفاده از GSH باعث افزایش حلالیت سموم و دفع آنها از بدن می‌گردد. بنابراین نقش مهمی در محافظت بافت ها بر علیه آسیب و استرس اکسیداتیو دارد (۳۰). افزایش GST در اثر تزریق پاراکسون و دیازینون نشان دهنده افزایش مصرف GSH و افزایش دفاع بدن در مقابل این سم جهت خنثی سازی آن است (۳۱). مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که بدنبال تجویز بعضی از ارگانوفسفره ها، فعالیت GST بدون تغییر (۲۸و۳۲) یا افزایش (۳۳و۲۹و۱۲) و یا کاهش فعالیت (۳۴و۳۵) را نشان می دهد. معمولاً دوزهای کم سموم منجر به افزایش و دوزهای بالای آن باعث مهار فعالیت آنزیم‌ها می‌گردند.

گلوتاتیون فراوان‌ترین و مهمترین آنتی اکسیدان سلولی است که نقش مهمی در پاکسازی ROS و غیر سمی کردن داروها و مواد شیمیایی دارد (۱۱). همچنین GSH به عنوان کوفاکتور برای آنزیم های گلوتاتیون پراکسیداز و GST عمل می کند (۳۶ و ۲۹و ۱۰). بر طبق مطالعه حاضر تجویز پاراکسون سبب کاهش غلظت گلوتاتیون در ریه موش صحرایی می شود و دیازینون اثری روی آن ندارد. از آنجائیکه فعالیت GST نیز در بافت در اثر پاراکسون افزایش پیدا کرده است، کاهش گلوتاتیون این بافت می تواند ناشی از افزایش فعالیت آنزیم GST و مصرف آن به عنوان سوبسترا توسط این آنزیم باشد و هم مربوط به عملکرد مستقیم آن جهت حذف رادیکال های آزاد باشد (۳۷و ۱۰). GSH ریوی از کبد تامین می‌شود (۳۷) و کاهش GSH کبدی نهایتاً باعث کاهش GSH ریوی می‌گردد (۷). GSH برای تبدیل دهیدرواسکوربیک اسید به اسکوربات ضروری است که بعنوان آنتی اکسیدانت جهت خنثی کردن سوپراکسید عمل می کند. همچنین GSH در حفظ α-توکوفرول به فرم احیاء نقش دارد (۳۸). بنابراین در غلظت‌های بالاتر پاراکسون که همراه با تخلیه GSH است، احتمالاً می تواند باعث کاهش سطح اسیداسکوربیک و α-توکوفرول شود. مطالعات نشان می دهند که دیازینون، متیل پاراتیون، دی متوات و مالاتیون باعث کاهش GSH کلیه،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

ریه، کبد و اریتروسیت ها می شوند (۳۹و۴۰). Sharma و همکاران نشان دادند که تجویز ارگانوفسفره دیمتوات به صورت خوراکی به موش صحرایی، موجب تغییری در میزان گلوتاتیون کبد نمی شود (۴۱).

LDH یک آنزیم سیتوپلاسمی می باشد که جهت بررسی آسیب سلولی و به عنوان شاخص جهت بررسی سمیت یک ماده شیمیایی و لیز سلولی مورد استفاده قرار می گیرد (۴۲). در این مطالعه پاراکسون سبب افزایش فعالیت LDH ریه شده و دیازینون اثری روی آن نداشت. افزایش LDH می‌تواند ناشی از کمبود اکسیژن بافت باشد که باعث افزایش مسیر گلیکولیز می‌شود و یا شاید سنتز آنزیم افزایش می‌یابد (۷). مطالعات حیوانی نیز افزایش فعالیت LDH پس از مسمومیت با پاراکسون (۲۲)، دیازینون (۴۳) و کلرپیریفوس (۴۴) را نشان داده‌اند، در حالیکه تجویز ارگانوفسفره RPR-II به ماهی، موجب کاهش فعالیت LDH کبد و عضله اسکلتی می‌گردد (۴۵). نتایج مختلف می تواند ناشی از اختلاف در غلظت سم مورد استفاده، نوع بافت و حتی ایزوآنزیمهای خاص LDH باشد.

لیپیدها بویژه اسیدهای چرب غیراشباع در غشاء سلولی جزء حساس ترین مولکولهای بیولوژیکی هستند که در معرض حمله ROS ها قرار می گیرند و این مسئله موجب افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدها می شود (۴۶). MDA آخرین محصول پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء و به عنوان مارکر استرس اکسیداتیو شناخته می شود (۷). نتایج مطالعات متعدد نشان می دهند که سطوح پایین یا فقدان پراکسیداسیون لیپیدی، منعکس کننده اثرات محافظتی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌باشد (۴۷). در مطالعه حاضر تجویز پاراکسون بطور معنی دار باعث افزایش غلظت MDA گردیده که منجر به پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء و ایجاد استرس کسیداتیو در بافت ریه می‌شود. عدم تغییر غلظت MDA در بافت ریه بدنبال تجویز دیازینون احتمالاً نشاندهنده فعال شدن سیستم آنتی اکسیدان جهت جلوگیری از آسیب به غشاء و یا وجود استرس اکسیداتیو در مراحل اولیه می باشد. مطالعات نشان می‌دهند که تجویز خوراکی دی متوآت، متیل پاراتیون و مالاتیون به موش صحرایی موجب تغییر فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در اریتروسیت می‌گردد (۴۸و۴۹). به علاوه با مطالعه اثر دیازینون بر بافت‌های مختلف ماهی در بعضی بافتها افزایش MDA (آبشش، ماهیچه و لوله گوارش) و در بعضی عدم تغییر (کلیه) مشاهده شده است (۴۷).

مقایسه اثر دیازینون و پاراکسون بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو ریه نشان می‌دهد که سمیت پاراکسون بیشتر از دیازینون است که می‌تواند ناشی از ساختمان آن باشد. در ساختمان دیازینون پیوند P=S وجود دارد که در ساختمان پاراکسون به پیوند P=O مبدل شده است. این تغییر باعث فعالیت شدیدتر این ارگانوفسفره می شود (۵۰و۵۱).

نتیجه گیری

در مجموع نتایج پیشنهاد می‌کند که اثر پاراکسون روی سیستم دفاعی آنتی اکسیدان قلب و طحال در یک طرح وابسته به دوز است. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، کاهش غلظت گلوتاتیون و افزایش میزان MDA پس از مواجهه با پاراکسون نشاندهنده تولید رادیکال‌های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء و وقوع استرس اکسیداتیو در ریه می‌باشد. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان و سطح طبیعی MDA و GSH بعد از تجویز دیازینون نشاندهنده خنثی شدن ROSها و حفاظت ریه از آسیب اکسیداتیو است. مقایسه میزان MDA و فعالیت آنزیم LDH در اثر تجویز سموم نشان می دهد که سمیت پاراکسون شدیدتر از دیازینون است.

تشکر و قدردانی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی مرکز تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) در قالب طرح تحقیقاتی انجام گردید که بدینوسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن مرکز ابراز می‌دارند.

References

1. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee A. Pestisides and oxidative stress. Med Sci Monit 2004; 10: 141 – 7.
2. Sudakin DL, Power LE. Organophosphate exposures in the United States: a longitudinal analysis of incidents reported to poison centers. J Toxicol Environ Health 2007; 70: 141-7.
3. Abdollahi M, Mostafalou S, Pournourmohammadi S, Shadnia S. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in salvia and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. Comp Biochem Physiol 2004; 137: 29-34.
4. Stom JE, Rozman KK, Doull J. Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. Toxicol 2000; 150: 1-29.
5. Jafari M, Pourheidari GR. The reactivation effect of pralidoxime in human blood on parathion and paraoxon–induced cholinesterase inhibition. DARU 2006; 14: 37-43.
6. Mehrani H. Simplified procedures for purification and stabilization of human plasma butylcholinesterase. Process Biochem 2004; 39: 877-882.
7. Jafari M, Salehi M, Asgari A, Ahmadi S, Abbasnezhad M, Hajihoosani R, Hajigholamali M. Effects of paraoxon on serum biochemical parameters and oxidative stress induction in various tissues of Wistar and Norway rats. Environ Toxicol Pharmacol. 2012; 34: 876-887.
8. Ranjbar A, Pasalar P, Abdollahi M. Induction of oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in organophosphorous pesticide manufacturing workers. Hum Exp Toxicol 2002; 21: 179-82.
9. Vidyasagar J, Karunakar N, Reddy MS, Rajnarayana K, Surender T, Krishna DR. Oxidative stress and antioxidant status in acute ganophosphorous insecticide poisoning. Indian J Pharmacol 2004; 36:76-9.
10. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. Mutation Res Gen Toxicol Environ Mut 2009; 674:137-47.
11. Meister A. Glutathione metabolism. Methods Enzymol 1995; 251: 3–7.
12 Oruc E. Effects of diazinon on antioxidant defense system and lipid peroxidation in the liver of Cyprinus carpio (L.). Environ Toxicol 2010; 26: 571-8.
13. Ahmad RS, Seth V, Pasha ST, Banerjee BD. Influence of dietary ginger (zingiber officinales ROS) on oxidative stress induced by malathion in rat. Food Chem Toxicol 2000; 38: 443-50.
14. Yilmaz N, Yilmaz M, Altuntas I. Diazinon-induced brain toxicity and protection by vitamins E plus C. Toxicol Ind Health 2012; 28: 51-7.
15. Winterbourn C, Hawkins R, Brian M, and Carrell R. The Estimation of Red Cell Superoxide Dismutase Activity. J Lab Clin Med 1975; 85, 337.
16. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 1984; 105: 121-6.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

17. Habig WH, Jakoby WB. Glutathion Stransferases (rat and human). Methods Enzymol 1981; 77: 218-31.
18. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. Anal Biochem 1969; 27: 502–22.
19. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clin Chim Acta 1978; 90: 37-43.
20. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem 1976; 72: 248-54.
21. Jafari M, Ghanei M. Evaluation of plasma, erythrocytes, and brochoalveolar lavage fluid antioxidant defense system in sulfur mustard-injured patients. Clin Toxicol (Phila) 2010; 48: 184-92.
22. Ghani E. Mohmmadi M, Jafari M, Khoshbaten A, Asgari A. Evaluation of oxidative stress indices in rat brain following exposure to paraoxon. Kowsar Med J 2008; 1: 1-8 (Persian).
23. Monteiro DA, Alves de Almeida J, Rantin FT, Kalinin AL. Oxidative stress biomarkers in the freshwater characid fish, Brycon cephalus, exposed to organophosphorus insecticide Folisuper 600 (methyl parathion). Comp Biochem Physiol 2006; C143:141–9.
24. Buyukokuroglu ME, Cemek M, Yurumez Y. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. Cell Biol Toxicol 2008; 24: 151-8.
25. Sutcu R, Altuntas I, Buyukvanli B, Akturka O, Ozturka O, Koylu H, et al. The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat erythrocytes: role of vitamins E and C. Toxicol Ind Health. 2007; 23: 13-7.
26. Mansour SA, Mossa AH. Oxidative damage, biochemical and histological alterations in rats exposed to chlorpyrifos and the antioxidant role of zinc. Pest Biochem Physiol 2010; 96: 14-23.
27. Abdou HM, El Mzoudy RH. Oxidative damage, hyperlipidemia and histological alterations of cardiac and skeletal muscles induced by different doses of diazinon in female rats. J Hazard Mater 2010; 182: 273–8.
28. Astiz M, de Alaniz MJT, Marra CA. Antioxidant defense system in rats simultaneously intoxicated with Agrochemicals. Environ Toxicol Pharmacol 2009; 28: 465–73.
29. Salehi M, Jafari M, Masoud Saleh-Moqadam M, Alireza Asgari A. The comparison of the effect of diazinon and paraoxon on biomarkers of oxidative stress in rat serum. Zahedan J Res Med Sci 2012; 14: 18-23.
30. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S – transferases. J Biol Chem 1984; 249: 7130 – 9.
31. Manna S, Bhattacharyya D, Mandal TK, Das S. Repeated dose toxicity of alfacypermethrin in rats. J Vet Sci 2004; 5: 241–5.
32. Varo I, Navarro J.C, Nunes, B, Guilhermino L. Effects of dichlorvos aquaculture treatments on selected biomarkers of gilthead sea bream (Sparus aurata L.) fingerlings Aquaculture 2007; 266: 87–96.
33. Ezemonye L, Tongo, L. Sublethal effects of endosulfan and diazinon pesticides on glutathione-S-transferase (GST) in various tissues of adult amphibians (Bufo regularis). Chemosphere. 2010; 81: 214–7.
34. Goel A, Dani V, Dhawan D.K. Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity. Chem Biol Interact 2005; 156: 131–40.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]

35. Khan SM, Sobti RC, Kat arial L. Pesticide-induced alteration in mice hepato-oxidative status and protective effects of black tea extract. Clinica Chim Acta 2005; 358: 131-8.
36. Masella R, Benedetto RD, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. J Nut Biochem 2005; 16: 577–86.
37. Meister A, Anderson ME. Glutathione. Annu Rev Biochem 1983; 52: 711-60.
38. Ojha A, Yaduvanshi SK, Srivastava N. Effect of combined exposure of commonly used organophosphate pesticides on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rat tissues. Pest Biochem Physiol 2011; 99: 148–56.
39. Shah M.D, Iqbal M. Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. Food Chem Toxicol 2010: 48: 3345–53.
40. John S, Kale M, Rathore N, Bhatnagar, D. Protective effect of vitamin E in dimethoate and malathion induced oxidative stress in rat erythrocytes. J Nutrit Biochem 2001; 12: 500–4.
41. Sharma Y, Bashir S, Irshad M, Dogra T.D. Effects of acute dimethoate administration on antioxidant status of liver and brain of experimental rats. Toxicology 2005; 206: 49–57.
42. El-Demerdash F.M. Lipid peroxidation, oxidative stress and acetylcholinesterase in rat brain exposed to organophosphate and pyrethroid insecticides. Food Chem Toxicol 2011; 49: 1346–52.
43. Kalender S, Ogutcu A, Uzunhisarciki M, Acik Goz F. Diazinon on-induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. Toxicology 2005; 211: 197-206.
44. Ncibis, Ben Othman M, Akacha A. Opuntia ficus indica extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. Food Chem Toxicol 2008; 46: 797-802.
45. Rao JV. Sublethal effects of an organophosphorus insecticide (RPR-II) on biochemical parameters of tilapia, oreochromis mossambicus. Comparative Biochemistry and Physiology Part C 2006; 43: 492–8.
46. Caylak E, Aytekin M, Halifeoglu I. Antioxidant effects of methionine, α-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats. Exper Toxicol Pathol 2008; 60: 289–94.
47. Oruc E, Usta D. Evaluation of oxidative stress responses and neurotoxicity potential of diazinon in defferent tissues of Cyprinus carpio. Environ Toxicol Pharmacol 2007; 23: 48-55.
48. Ananya R, Subeena S, Kumar DA, Kumar DT, Kumar MS. Oxidative stress and histopathological changes in the heart following oral lindane (gammahexachlorohexane) administration in rats. Med Sci Monit. 2005; 11: 325-9.
49. Durmaz H, Sevgiler Y, Uner N. Tissue-specific antioxidative and neurotoxic responses to diazinon in oreochromis niloticus. Pes Biochem Physiol. 2006; 84: 215-26.
50. Mutch E, Blain PG, Williams FM. The role of methabolism in determining susceptibility to parathion toxicity in man. Toxicol Lett 1999; 107: 177-87.
51. Arufe MI, Romero JL, Gamero JJ, Mereno MJ. Oxidation of cholinesterase-inhibiting pesticides: A simple experiment to illustrate the role of bioactivation in the toxicity of chemicals. Biochem Educat 2000; 28: 174-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.22102/19.2.124]