Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Investigating the Neurotoxicity Caused by Tricyclazole and Thiophanate Methyl in Wistar Rats

Z. Harsini (DVM)[1], S. M. Hosseini (PhD)[*1], F. Pourabdolhossein (PhD)[2]

1.Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, I.R.Iran.
2.Department of Physiology, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

Article Type

Research Paper

Received:
Oct 20th 2022
Revised:
Dec 10th 2022
Accepted:
Dec 14th 2022

ABSTRACT

Background and Objective: Along with the steady growth of the population, the widespread use of systemic fungicides, which leads to increased productivity and higher yield of food products, has been given a lot of attention. Therefore, considering the cytotoxic effects of systemic fungicides tricyclazole and thiophanate methyl, the present study was conducted with the aim of investigating the neurotoxicity caused by the use of fungicides tricyclazole (TCZ) and thiophanate methyl (TM) in Wistar rats.

Methods: In this experimental study, 32 male Wistar rats were randomly divided into 4 groups of 8 including: control group, groups receiving pesticide mixtures orally at doses of (A) TM 664 + TCZ 25, (B) TM 498 + TCZ 19 and (C) TM 332 + TCZ 13 (mg/kg body weight) and brain tissue sampling was done after 28 days. Nissl and hematoxylin-eosin staining were used for qualitative assessment of pathological lesions and quantitative counting of brain cells.

Findings: In the histopathological examinations of the groups that received toxins, it was observed that the neurons became necrotic, and the increase of microglia cells in the hippocampus and cerebral cortex was also observed. The results of cell counting indicated the lowest number of neurons in group A in the cerebral cortex (171.40±4.88), CA1 (152.80±5.99), CA2,3 (127.90±8.36) and CA4 (59.20±3.86), which showed a significant decrease compared to the control group ($p<0.05$).

Conclusion: The results of the study showed that the mixture of tricyclazole and thiophanate methyl caused damage to brain neurons in the cerebral cortex and different areas of the hippocampus and subsequently caused a decrease in the number of neurons in these areas; Of course, the amount of damage was directly related to increase in the dose.

Keywords: *Tricyclazole, Thiophanate Methyl, Hippocampus, Neurons, Histopathology*.

Cite this article: Harsini Z, Hosseini SM, Pourabdolhossein F. Investigating the Neurotoxicity Caused by Tricyclazole and Thiophanate Methyl in Wistar Rats. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2023; 25(1): 108-15.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

[*]Corresponding Author: S. M. Hosseini (PhD)
Address: Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, I.R.Iran.
Tel: +98 (11) 32415000. **E-mail:** dr_hosseini2323@yahoo.com

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

بررسی سمیت عصبی ناشی از مصرف تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل در موش‌های صحرایی نژاد ویستار

زهرا هرسینی (DVM)[۱]، سید محمد حسینی (PhD)[۱*]، فرشته پورعبدالحسین (PhD)[۲]

۱. گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، بابل، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۱/۷/۲۸
اصلاح:
۱۴۰۱/۹/۱۹
پذیرش:
۱۴۰۱/۹/۲۳

چکیده

سابقه و هدف: همزمان با رشد پایدار جمعیت، استفاده گسترده از قارچ‌کش‌های سیستمیکی که منجر به افزایش بهره‌وری و بازدهی بیشتر محصولات غذایی گردد، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. لذا با توجه به اثرات سیتوتوکسیک قارچ‌کش‌های سیستمیک تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل مطالعه حاضر با هدف بررسی سمیت عصبی ناشی از مصرف قارچ‌کش‌های تری‌سیکلازول (TCZ) و تیوفانات متیل (TM) در موش‌های صحرایی نژاد ویستار انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به ۴ گروه هشت تایی شامل: گروه کنترل، گروه‌های دریافت کننده مخلوط‌های آفت‌کش به صورت خوراکی با دوزهای (A) ۶۶۴ TM + ۲۵ TCZ، (B) ۴۹۸ TM + ۱۹ TCZ و (C) ۳۳۲ TM + ۱۳ TCZ (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تقسیم شدند و پس از ۲۸ روز نمونه برداری از بافت مغز صورت پذیرفت. به منظور بررسی‌های کیفی ضایعات پاتولوژیکی و شمارش کمی سلول‌های مغزی از رنگ آمیزی نیسل و هماتوکسیلین–ائوزین استفاده گردید.

یافته‌ها: در بررسی‌های هیستوپاتولوژیکی گروه‌های دریافت کننده سموم، نکروزه شدن نورون‌ها، افزایش سلول‌های میکروگلیا در ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز، مشاهده گردید. نتایج حاصل از شمارش سلولی مشخص‌کننده کمترین تعداد نورون در گروه A در ناحیه قشر مغز (۱۷۱/۴۰±۴/۸۸)، CA1 (۱۵۲/۸۰±۵/۹۹)، CA2,3 (۱۲۷/۹۰±۸/۳۶) و CA4 (۵۹/۲۰±۳/۸۶) بود که کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که ترکیب تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل باعث آسیب نورون‌های مغزی در قشر مغز و نواحی مختلف هیپوکامپ و به دنبال آن باعث کاهش تعداد نورون‌های این نواحی گردید؛ که البته میزان آسیب‌ها با افزایش دوز رابطه مستقیم داشت.

واژه‌های کلیدی: تری‌سیکلازول، تیوفانات متیل، هیپوکامپ، نورون‌ها، هیستوپاتولوژی.

استناد: زهرا هرسینی، سید محمد حسینی، فرشته پورعبدالحسین. بررسی سمیت عصبی ناشی از مصرف تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل در موش‌های صحرایی نژاد ویستار. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۲؛ ۲۵(۱): ۱۵-۱۰۸.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه زهرا هرسینی دانشجوی رشته دامپزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۵۶۲۲۰۶۳۰۰۷۴۱۱۱۴۰۰۱۶۲۴۴۵۹۹۲ دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر سید محمد حسینی
آدرس: بابل، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بابل، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتولوژی. تلفن: ۳۲۴۱۵۰۰۰-۰۱۱ رایانامه: dr_hosseini2323@yahoo.com

مقدمه

در کشورهای توسعه یافته بکارگیری آفت‌کش‌ها یکی از راه‌های افزایش تولید میوه‌ها، سبزی‌ها و غلات است. آفت‌کش‌ها با حفاظت از محصولات زراعی و بهبود بهره‌وری از دیرباز نقش مهمی در کشاورزی داشته‌اند. آفت‌کش‌ها اغلب بر اساس گونه هدفی که روی آن‌ها تأثیر می‌گذارند به طبقات حشره‌کش‌ها (حشرات)، علف‌کش‌ها (علف‌های هرز)، قارچ‌کش‌ها (قارچ، کپک) و جونده‌کش‌ها (جوندگان) تقسیم می‌شوند و در هر طبقه چندین زیر کلاس با ویژگی‌های شیمیایی و سم‌شناسی متفاوت وجود دارد. نوع یا ترکیب شیمیایی آفت‌کش‌هایی که یک فرد یا جمعیت در معرض آن قرار می‌گیرند تعیین کننده میزان درگیر شدن ارگان‌های بدن است. آفت‌کش‌ها قادر به ایجاد اثرات سمی حاد، تحت حاد و مزمن در اندام‌های بدن می‌باشند (۱).

پژوهش‌های مختلف نشان داده یکی از سیستم‌هایی که می‌تواند تحت تأثیر اثرات حاد و مزمن آفت‌کش‌ها قرار گیرد، سیستم عصبی است که به صورت علائم و نشانه‌های شدید در مواجهه حاد با دوز بالا، یا با اثرات ضعیف‌تر در مواجهه مزمن با دوزهای پایین آشکار می‌شود و می‌تواند منجر به تغییر انواع عملکردهای مرتبط با این سیستم و احتمال افزایش بیماری‌های نورودژنراتیو گردد (۲). سمیت عصبی به صورت هرگونه اثر نامطلوب بر روی سیستم عصبی مرکزی یا محیطی که توسط عوامل شیمیایی، بیولوژیکی یا فیزیکی ایجاد می‌شود، تعریف می‌گردد، می‌تواند به دلیل تعدادی از خصوصیات ذاتی این سیستم مانند وابستگی به متابولیسم هوازی، وجود حمل و نقل آکسونی یا فرآیند انتقال عصبی رخ دهد (۳).

ترکیب قارچ‌کش‌ها از یک گروه شیمیایی باعث مقاومت پاتوژن در مقابل آن‌ها می‌گردد در حالیکه ترکیب قارچ‌کش‌ها از گروه‌های شیمیایی متفاوت باعث افزایش اثر و دامنه کنترل بیماری در گیاهان می‌شود (۴). ترکیب قارچ‌کش تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل به طور گسترده در کشاورزی به منظور از بین بردن بیماری بلاست که از جمله مهم‌ترین بیماری قارچی برنج محسوب می‌شود، مورد استفاده قرار می‌گیرد (۵).

تری‌سیکلازول یک قارچ‌کش سیستمیک از خانواده تریازول است که می‌تواند بیش از ۱۱ ماه در خاک باقی بماند. به دلیل پایداری و انباشته شدن آن در خاک، حفاظت طولانی مدت برنج را در کل فرآیند رشد فراهم می‌کند به همین دلیل خطر زیست محیطی بالقوه تری‌سیکلازول قابل توجه است و می‌تواند بلافاصله پس از قرار گرفتن در معرض آن توسط پوست و غشاهای مخاطی جذب شود (۶). سرعت جذب تری‌سیکلازول در پستانداران بسیار بالا بوده و فراهمی زیستی آن از طریق خوراکی بیش از ۹۰٪ می‌باشد به طور گسترده متابولیزه شده و دفع آن از طریق ادرار، مدفوع و صفرا صورت می‌گیرد (۷). مطالعات تجربی نشان داده که قرار گرفتن طولانی مدت در معرض تری‌سیکلازول باعث افزایش تخریب هموگلوبین و کاهش سنتز آن و در نتیجه کم خونی مزمن می‌شود (۸). همچنین با مهار سیتوکروم CYP450 و سنتز کلسترول باعث آسیب به کبد می‌شود و با فعال سازی توقف رشد ضد آپوپتوز و ژن‌های القایی، آسیب DNA را افزایش می‌دهد (۶).

تیوفانات متیل یک قارچ‌کش سیستمیک با جذب داخلی گسترده است که توانایی پیشگیری و کنترل از بیماری‌های محصولات کشاورزی را دارد. مکانیسم قارچ‌کشی تیوفانات متیل به این صورت است که با تبدیل شدن به متیل ۲-بنزیم-ایدازولکاربامات (MBC) می‌تواند باعث از بین رفتن قارچ در بافت‌های حیوانی، گیاهی و همچنین در آب گردد (۹). سمیت این قارچ‌کش را می‌توان به علت آسیب اکسیداتیو به غشا گلبول‌های قرمز (۱۰)، افزایش سطح کاتکولامین‌ها و کاهش سنتز و آزاد سازی کورتیکوسترون (۱۱)، تغییر در یکپارچگی ساختاری و عملکردی پروتئین‌های مرتبط با غشاهای پلاسمایی (۱۲) نسبت داد.

چنانچه مطالعات نشان می‌دهد استفاده از قارچ‌کش‌های سیستمیک منجر به ضایعات مرتبط با سیستم عصبی شده و از طرفی استفاده از این ترکیبات به عنوان قوی‌ترین پاسخ به تهدیدات زیستی در منابع غذایی انکار ناپذیر است و بر اساس بررسی‌های ما در منابع معتبر علمی مطالعه‌ای در زمینه آسیب سیستم عصبی از جمله تغییرات بافت مغز به دنبال استفاده از ترکیب تیوفانات متیل و تری‌سیکلازول انجام نشده است؛ بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی سمیت عصبی ناشی از مصرف تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل در موش‌های صحرایی نژاد ویستار انجام پذیرفته است.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی، با کد اخلاق تصویب شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل (IR.IAU.BABOL.REC.1400.122) و رعایت دستورالعمل‌های اخلاقی، بر روی ۳۲ سر موش صحرایی (rat) نر آلبینو، نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰±۲۰۰ گرم (۸-۶ هفته) انجام پذیرفت. پس از انتخاب تصادفی موش‌ها به چهار گروه هشت تایی شامل یک گروه کنترل (ctrl) و سه گروه تجربی دریافت کننده ترکیب سم تیوفانات متیل و تری‌سیکلازول (TM (Thiophanate Methyl) + TCZ (Tricyclazole)) تقسیم شدند و در حیوان خانه با دمای ۵±۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵٪ و چرخه نور/تاریکی ۱۲ ساعت با دسترسی آزاد به رژیم غذایی و آب نگهداری شدند. شروع مطالعه بعد از یک هفته جهت سازگاری با شرایط محیط صورت پذیرفت. به گروه کنترل فقط آب عاری از مخلوط آفت‌کش‌ها داده شد و سه گروه دیگر مخلوط‌های آفت‌کش را در سه سطح دوز ترکیبی با دوزهای (A) mg/kg TM

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

۶۶۴ + ۲۵ mg/kg TCZ، ۴۹۸ mg/kg TM (B) + ۱۹ mg/kg TCZ و ۳۳۲ mg/kg TM (C) + ۱۳ mg/kg TCZ دریافت کردند که در حلال ذرت تهیه و با وزن بدن تنظیم شده بود. مخلوط آفت‌کش‌های ذکر شده به مدت ۲۸ روز به صورت هفتگی و به روش خوراکی تجویز گردید (۱۳). مصرف آب و غذا هر روز به صورت دستی کنترل شدند.

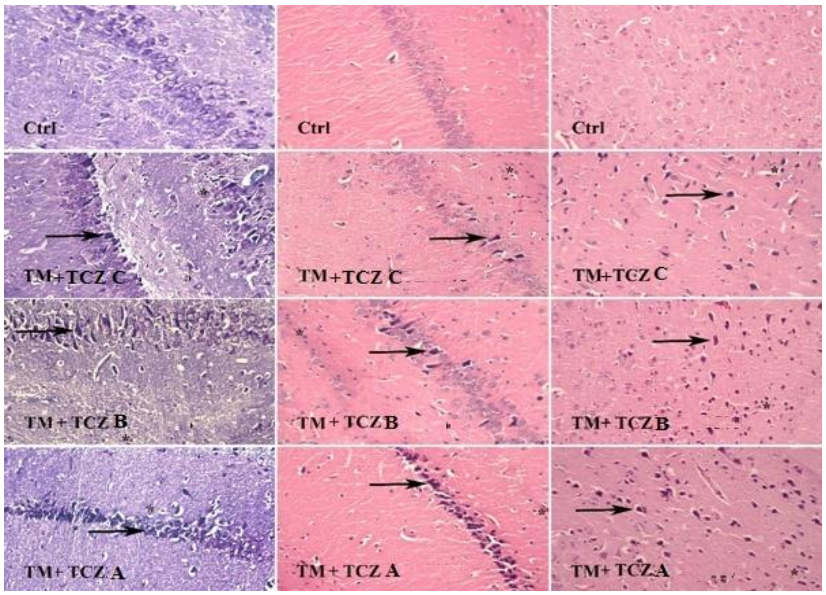
بررسی هیستوپاتولوژی: در روز ۲۸ مطالعه جهت ایجاد بیهوشی از داروی کتامین به میزان ۷۰ mg/kg و زایلازین به میزان ۲۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی استفاده گردید و سپس موش‌ها به منظور بررسی بافت شناسی نمونه برداری و نمونه‌های حاصل بلافاصله در محلول فرمالین ۱۰٪ قرار داده و پس از آن به وسیله اتانول آبگیری و در پارافین جداسازی شدند و با استفاده از دستگاه میکروتوم (مدل ۱۵۱۲ Leitz) برش‌هایی در سطوح کرونال با ضخامت ۸ میکرومتر (در ناحیه برگما، ۲/۵ تا ۴/۵ میلی‌متر از هیپوکامپ) تهیه و بر روی لام قرار داده شد و بر اساس پروتکل‌های رایج آزمایشگاهی در جهت بررسی مورفولوژی و شناسایی ساختار پایه‌ای نورون‌های سالم از نورون‌های تخریب شده در بافت مغز، لام‌ها با رنگ آمیزی هماتوکسیلین–ائوزین و نیسل با استفاده از کریزل اسات بنفش (Cresyl Violet) CV مورد بررسی قرار گرفتند (۱۴).

به منظور انجام بررسی‌های کمی و شمارش سلول‌ها پس از رنگ آمیزی نیسل، حداقل ۴ برش متوالی با فاصله ۱۰۰ میکرومتر از ۴ ناحیه قشر مغز، CA1، CA2، CA3، Dentate Gyrus, CA4 (DG) هیپوکامپ انتخاب و به وسیله میکروسکوپ نوری (مدل Olympus CX31) با بزرگنمایی 40× سلول‌های این نواحی شمارش شدند ۱۲۰ میلی‌متر مربع متناوب در قشر و ۳۲ میلی‌متر مربع در مناطق CA1-4 و ۴۲ میلی‌متر مربع در DG هیپوکامپ محاسبه شد. تصاویری توسط میکروسکوپ ثبت و سنجش نورون‌های این نواحی با استفاده از نرم‌افزار Capture صورت گرفت (۱۶و۱۵).

جهت تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از بررسی‌های بافت شناسی از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۶ و روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و آزمون مقایسه چندگانه توکی (Tukey) استفاده گردید و $p\leq ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در بررسی هیستوپاتولوژی ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز با استفاده از رنگ آمیزی هماتوکسیلین–ائوزین و نیسل گروه کنترل، نورون‌ها دارای هسته‌ها و هستک‌های کروی مشخص و سیتوپلاسم آن‌ها کاملاً واضح که نشان دهنده طبیعی بودن مشخصات مورفولوژیک و هیستولوژیک بود و هیچ گونه تغییرات سلولی و دژنراتیو خاصی در کل بافت دیده نشد. در گروه‌های دریافت کننده سموم ترکیبی تغییرات شامل کوچک شدن جسم سلولی نورون، هیپر ائوزینوفیلیک شدن سیتوپلاسم، پیکنوز شدن هسته، نکروزه شدن نورون‌ها و تغییر اندازه نورون‌های هرمی در ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز مشاهده گردید. البته در تمامی گروه‌ها در ناحیه قشر مغز و هیپوکامپ گلیوز نیز مشاهده شد (شکل ۱).



شکل ۱. بافت مغز و هیپوکامپ. شرایط نرمال بافتی در گروه کنترل، نکروز (فلش به سمت راست)، گلیوز (ستاره)، بزرگنمایی ۴۰×. ستون سمت چپ رنگ آمیزی نیسل هیپوکامپ، ستون مرکزی رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین هیپوکامپ، ستون سمت راست رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین قشر مغز.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

قرار گرفتن در معرض ترکیب سموم تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل در هر سه گروه به طور قابل توجهی منجر به کاهش تعداد نورون‌ها در قشر مغز و نواحی مختلف هیپوکامپ (CA1، CA2، CA3 و CA4) نسبت به گروه کنترل گردید (جدول ۱). اما در تعداد نورون‌های ناحیه DG در گروه A (۱۷۵/۲۰±۵/۱۶)، B (۱۷۷/۲۰±۵/۲۳)، C (۱۸۰/۸۰±۶/۷۴) نسبت به گروه کنترل (۱۹۰/۰۰±۲/۹۲) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین یافته‌های حاصل بیشترین میزان کاهش را در گروه A نسبت به سایر گروه‌ها نشان داد ($p<۰/۰۵$).

جدول ۱. مقایسه تعداد نورون‌های نواحی قشر مغز و هیپوکامپ بین گروه‌های دریافت کننده سم ترکیبی و گروه کنترل

گروه‌ها	Cortex Mean±SD	CA1 Mean±SD	CA2,3 Mean±SD	CA4 Mean±SD	DG Mean±SD
کنترل	۲۰۱/۵۰±۲/۶۲^{a}	۲۰۳/۳۰±۲/۸۲^{a}	۱۸۲/۹۵±۵/۶۹^{a}	۸۰/۰۰±۲/۵۴^{a}	۱۹۰/۰۰±۲/۹۲^{a}
تیوفانات متیل + تری‌سیکلازول (A)	۱۷۱/۴۰±۴/۸۸^{b}	۱۵۲/۸۰±۵/۹۹^{c}	۱۲۷/۹۰±۸/۳۶^{c}	۵۹/۲۰±۳/۸۶^{b}	۱۷۵/۲۰±۵/۱۶^{a}
تیوفانات متیل + تری‌سیکلازول (B)	۱۷۹/۴۰±۴/۸۸^{b}	۱۶۵/۹۰±۸/۳۴^{b,c}	۱۴۷/۰۰±۸/۵۰^{b,c}	۶۵/۳۰±۳/۲۶^{b}	۱۷۷/۲۰±۵/۲۳^{a}
تیوفانات متیل + تری‌سیکلازول (C)	۱۸۲/۸۰±۶/۵۸^{a,b}	۱۸۰/۶۰±۸/۴۳^{a,b}	۱۶۱/۰۰±۵/۹۸^{a,b}	۷۱/۶۰±۴/۳۴^{a,b}	۱۸۰/۸۰±۶/۷۴^{a}

کد حرف‌ها مشخصه میانگین‌های هر گروه بوده و تفاوت حروف در یک ستون نشان دهنده اختلاف معنی‌داری نسبت به یکدیگر می‌باشد (Tukey's test، one way ANOVA، $p<۰/۰۵$).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر بیشترین تغییرات پاتولوژیکی پس از دریافت ترکیب قارچ‌کش سیستمیک تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل با دوز (۶۶۴ mg/kg + ۲۵ mg/kg) در ناحیه قشر مغز و هیپوکامپ مشاهده گردید و از آنجائیکه کوچک‌ترین اختلال میتوکندری در سلول‌های مغزی به دلیل نیاز بالای این سلول‌ها به انرژی و برخوردار بودن از سیستم آنتی‌اکسیدانی ضعیف که منجر به از بین رفتن نورون‌ها، تغییرات برگشت ناپذیر و افزایش آسیب پذیری سیستم عصبی به دنبال استفاده از آفت‌کش‌ها می‌گردد (۱۸و۱۷). بنابراین می‌توان استدلال نمود که شدت آسیب وارد شده به سلول‌های مغزی بستگی به دوز مصرفی ترکیبات قارچ‌کش با یکدیگر دارد.

از آنجائیکه اولین پاسخ‌ها در سیستم عصبی مرکزی به دنبال آسیب ترکیبات شیمیایی به مغز، مهاجرت سلول‌های التهابی و میکروگلیاها به ناحیه آسیب دیده می‌باشد (۱۹)، در پژوهش حاضر نیز دیده شد که ترکیب سموم قارچ‌کش سیستمیک تیوفانات متیل و تری‌سیکلازول منجر به ایجاد گلیوز در ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز گردید. شواهد متعدد همچون مطالعات دیگر نشان داد که به کار بردن قارچ‌کش‌های سیستمیک منجر به افزایش سلول‌های گلیال در ناحیه قشر مغز می‌شود (۲۱و۲۰).

در پژوهش حاضر دیده شد که ترکیب قارچ‌کش‌های سیستمیک منجر به کاهش تعداد نورون‌های مغزی گردید. همچنین در مطالعه‌ای که توسط Lafon و همکاران با هدف بررسی قرار گرفتن در معرض باقی‌مانده‌های قارچ‌کش‌ها و تجمع بتاآمیلوئید در مدل موش آزمایشگاهی بیماری آلزایمر صورت پذیرفت نشان داد که ترکیب قارچ‌کش‌ها می‌تواند باعث افزایش تجمع سلول‌های میکروگلیا و کاهش و انحطاط نورون‌های مغزی مخصوصاً در ناحیه هیپوکامپ گردد (۲۲). پژوهش صورت گرفته توسط Regueiro و همکاران نیز نشان داد استفاده از قارچ‌کش‌های کرزوکسیم متیل، سیازوفامید و پیراکلواستروبین از طریق کاهش ATP و افزایش کلسیم سیتوزولی منجر به افزایش مرگ نورون‌ها و به دنبال آن کاهش تعداد سلول‌ها گردید (۲۳) که این مطالعات همسو با مطالعه حاضر می‌باشد.

از آنجائیکه در این مطالعه از ترکیب دو قارچ‌کش تری‌سیکلازول و تیوفانات متیل استفاده شد نتایج حاصله از بررسی هیستولوژی قشر مغز و هیپوکامپ نشان داد که قرار گرفتن در معرض ترکیب این سموم در دوزهای مختلف منجر به تغییرات پاتولوژیکی از جمله نکروز و تغییرات مورفولوژیکی سلول‌ها می‌گردد که البته این آسیب با افزایش دوز رابطه مستقیم داشته است که مطالعه حاضر با بررسی انجام شده توسط Abd El-Moneim Ibrahim و همکاران در میان ۸۹ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با هدف بررسی ضایعات مغزی ناشی از تأثیر ترکیب دو آفت‌کش کلروپیریفوس و سیپرمترین که منجر به انحطاط و نکروز نورون‌های هرمی در بافت مغز گردید، همسو بود (۲۴).

سموم خانواده تریازول منجر به مهار سیتوکروم CYP450 و سنتز کلسترول، افزایش سطح سرمی تری گلیسرید و لاکتات، تولید رادیکال‌های آزاد، اختلالات برگشت ناپذیر در تنظیم متابولیک‌های بدن و افزایش تعداد سلول‌ها از طریق فعال سازی فرآیندهای ضد آپوپتوز و در نهایت ضایعات نوروپاتولوژیک

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

در سیستم عصبی محیطی و مرکزی می‌گردد به همین علت این قارچ‌کش‌ها در زیرمجموعه سموم ژنتیکی و سلولی طبقه بندی می‌شوند (۲۶و۲۵و۶). تغییرات پاتولوژیکی از جمله کروماتولیز و نکروز نورون‌ها و همچنین انحطاط عصبی ثبت شده در قارچ‌کش پنکونازول از خانواده تریازول‌ها دیده شده است (۲۷) و همچنین پژوهش Hamdi و همکاران، آسیب نورون‌های مغزی، افزایش مرگ سلولی به دنبال پراکسیداسیون لیپیدی و قطعه قطعه شدن DNA پس از به کار بردن قارچ‌کش سیستمیک اپوکسی کونازول از خانواده تریازول‌ها را نشان داد (۲۸). همچنین مطالعات نشان دادند که تیوفانات متیل بر فعالیت‌های سلولی بیولوژیکی مانند سنتز ATP، سیگنال دهی، تنظیم واکنش‌های بیوسنتزی و کاتابولیک، تغییرات ماکرو مولکول‌هایی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA، کاهش سیالیت غشاء، غیرفعال شدن آنزیم‌های متصل به غشاء مانند ATPase، از دست دادن اسیدهای چرب ضروری و انتقال متابولیت‌ها و یون‌ها تأثیر می‌گذارد (۱۲و۱۰) و در نهایت این اختلالات منجر به ضایعات پاتولوژیکی در سلول‌ها از جمله نورون‌های مغزی می‌گردد (۲۹). ضایعات نورولوژیکی در ناحیه قشر مغز و هیپوکامپ یکی از ضایعات پاتولوژیکی مطرح می‌باشد که با مطالعه صورت پذیرفته از سوی Ebedy و همکاران با هدف بررسی تغییرات رفتاری به دنبال استفاده از کاربندازیم (Carbendazim) به عنوان یکی از متابولیت‌های تیوفانات متیل بر روی ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار همسو بود (۳۰).

با توجه به یافته‌های حاصل می‌توان نتیجه گرفت که ترکیب قارچ‌کش‌ها با یکدیگر در دوزهای بالا منجر به افزایش سمیت عصبی و به دنبال آن آسیب بافتی با شدت بیشتر خواهد بود.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات همکاران واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی درمانی آیت اله روحانی، خانم مینا گالشی و سایر همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کرده‌اند، قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

References

1.Lippmann M. Asbestos and other mineral and vitreous fibers. In: Lippmann M, Leikauf GD, editors. Environmental toxicants: human exposures and their health effects, 4th ed. Wiley; 2020. p. 389-453.
2.Hassanen EI, Hussien AM, Hassan NH, Ibrahim MA, Mehanna S. A Comprehensive Study on the Mechanistic Way of Hexaflumuron and Hymexazol Induced Neurobehavioral Toxicity in Rats. Neurochem Res. 2022;47(10):3051-62.
3.Costa LG, Giordano G, Guizzetti M, Vitalone A. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. Front Biosci. 2008;13(4):1240-9.
4.Carisse O. Fungicides. IntechOpen; 2010. p. 74-69.
5.Padasht Dehkaei F, Khosravi V, Dodabeinajad E, Pourfarhan H, Dariush S. Efficacy of a mixture fungicide tricyclazole + thiophanate methyl in comparison with some commonly used fungicides in controlling of rice blast disease in northern Iran. Cereal Res. 2012;2(4):317-28. [In Persian]
6.Rowshanaie T, Sadoughi M, Fattahi E. The Effects of Tricyclazole on HepaticEnzyme Changes and Tissue Damage in the Fetus of Laboratory Mice. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(7):51-7. [In Persian]
7.Corvaro M, Gollapudi BB, Mehta J. A critical Assessment of the Genotoxicity Profile of the Fungicide Tricyclazole. Environ Mol Mutagen. 2020;61(3):300-15.
8.NathPandit D, Rani U, Sardana M. Tricyclazole Induced Changes in Certain Haematological Indices of Channapunctatus (Bloch) as Diagnostic Biomarkers of Stress Response. Int J Pharm Bio Sci. 2021;12(1):b97-103.
9.Jia K, Cheng B, Huang L, Xiao J, Bai Z, Liao X, et al. Thiophanate-methyl induces severe hepatotoxicity in zebrafish. Chemosphere. 2020;248:125941.
10.Ben Amara I, Ben Saad H, Cherif B, Elwej A, Lassoued S, Kallel C, et al. Methyl-thiophanate increases reactive oxygen species production and induces genotoxicity in rat peripheral blood. Toxicol Mech Methods. 2014;24(9):679-87.
11.Capaldo A, Gay F, De Falco M, Virgilio F, Valiante S, Laforgia V, et al. The newt Triturus carnifex as a model for monitoring the ecotoxic impact of the fungicide thiophanate methyl: adverse effects on the adrenal gland. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2006;143(1):86-93.
12.Feki A, Saad HB, Jaballi I, Magne C, Boudawara O, Zeghal KM, et al. Methyl thiophanate-induced toxicity in liver and kidney of adult rats: a biochemical, molecular and histopathological approach. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2017;63(2):20-8.
13.do Amaral LA, Farias Pereira Subtil Cavalcante AC, da Silva Fleming de Almeida T, Marques Romeiro Santos M, Candeloro Portugal L, Suzuki Dos Santos B, et al. Acute and subacute (28 days) oral toxicity studies of tucum almond oil (Bactris Setosa Mart.) in mice. Drug Chem Toxicol. 2022;45(4):1754-60.
14.Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th ed. Elsevier; 2019. p. 126-37.
15.Farokhcheh M, Hejazian L, Akbarnejad Z, Pourabdolhossein F, Hosseini SM, Mehraei TM, et al. Geraniol improved memory impairment and neurotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles in male wistar rats through its antioxidant effect. Life Sci. 2021;282:119823.
16.Nobakht M, Hoseini SM, Mortazavi P, Sohrabi I, Esmailzade B, Rahbar Rooshandel N, et al. Neuropathological changes in brain cortex and hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease. Iran Biomed J. 2011;15(1-2):51-8.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]

17.Ghasemnejad-Berenji M, Nemati M, Pourheydar B, Gholizadeh S, Karimipour M, Mohebbi I, et al. Neurological effects of long-term exposure to low doses of pesticides mixtures in male rats: Biochemical, histological, and neurobehavioral evaluations. Chemosphere. 2021;264(Pt 2):128464.

18.Aloizou AM, Siokas V, Vogiatzi C, Peristeri E, Docea AO, Petrakis D, et al. Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. Toxicol Lett. 2020;326:31-51.

19.De Sousa RAL. Reactive gliosis in Alzheimer's disease: a crucial role for cognitive impairment and memory loss. Metab Brain Dis. 2022;37(4):851-7.

20.Ahmed MS, Massoud AH, Derbalah AS, Ismail AA. Pathological and Biochemical Assesment of the Fungicide (Metalaxyl) on Rats. Egypt J Comp Path &Clinic Path. 2011;24(1):136-54.

21.Ahmed MS, Massoud AH, Derbalah AS, Al-Brakati A, Al-Abdawani MA, Eltahir HA, et al. Biochemical and Histopathological Alterations in Different Tissues of Rats Due to Repeated Oral Dose Toxicity of Cymoxanil. Animals (Basel). 2020;10(12):2205.

22.Lafon PA, Wang Y, Arango-Lievano M, Torrent J, Salvador-Prince L, Mansuy M, et al. Fungicide residues exposure and β-amyloid aggregation in a mouse model of Alzheimer's disease. Environ Health Perspect. 2020;128(1):17011.

23.Regueiro J, Olguín N, Simal-Gándara J, Suñol C. Toxicity evaluation of new agricultural fungicides in primary cultured cortical neurons. Environ Res. 2015;140:37-44.

24.Abd El-Moneim Ibrahim K, Mohamed Abdelrahman S, Elhakim HK, Ali Ragab E. Single or combined exposure to chlorpyrifos and cypermethrin provoke oxidative stress and downregulation in monoamine oxidase and acetylcholinesterase gene expression of the rat's brain. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(11):12692-703.

25.Faro LR. Neurotoxic Effects of Triazole Fungicides on Nigrostriatal Dopaminergic Neurotransmission. In: Carisse O, editors. Fungicide. IntechOpen; 2010. p. 405-20.

26.Fattahi E, Mousavi Moghadam M, Khanbabaei R. The Effect of Tricyclazole on Testosterone Changes and Testicular Structure in Mice. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(2):43-9. [In Persian]

27.Morgan AM, Hassanen EI, Ogaly HA, Al Dulmani SA, Al-Zahrani FA, Galal MK, et al. The ameliorative effect of N-acetylcysteine against penconazole induced neurodegenerative and neuroinflammatory disorders in rats. J Biochem Mol Toxicol. 2021;35(10):e22884.

28.Hamdi H, Graiet I, Abid-Essefi S, Eyer J. Epoxiconazole profoundly alters rat brain and properties of neural stem cells. Chemosphere. 2022;288(Pt 3):132640.

29.Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins basic pathology, 10th ed. Elsevier; 2017. p. 32-5.

30.Ebedy YA, Hassanen EI, Hussien AM, Ibrahim MA, Elshazly MO. Neurobehavioral Toxicity Induced by Carbendazim in Rats and the Role of iNOS, Cox-2, and NF-κB Signalling Pathway. Neurochem Res. 2022;47(7):1956-71.

[DOI: 10.22088/jbums.25.1.108]