

مکانیسم های محافظتی کوئرستین بر روی سمیت حشره کش های ارگانوفسفره (مروری بر مقالات)

نیلوفر مشهدی شریف^۱، ملیحه سودی^۲

۱- گروه سم شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- گروه سم شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

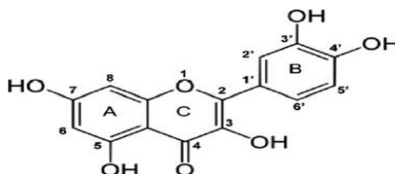
کوئرستین جزو ترکیبات شیمیایی پلی فنولی و از گروه فلاونوئیدها می باشد که به طور عمده در ترکیبات گیاهی هم چون سبزیجات، میوه ها، دانه ها و گیاهان دارویی یافت می شود. کوئرستین دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد سرطانی و ضد میکروبی می باشد. بسیاری از اثرات فارماکولوژیکی کوئرستین مانند: پاکسازی رادیکال های آزاد، کاهش سایتوکائین های التهابی، تعدیل تجمع غیر طبیعی پروتئین ها و... در ارگان های مختلف بدن از جمله، سیستم عصبی مرکزی، کبد، قلب و عروق و سایر ارگان ها مشاهده شده است. حشره کش های ارگانوفسفره که به صورت گسترده و در سراسر جهان به منظور حفاظت محصولات کشاورزی در برابر آفات استفاده می شوند؛ اثرات سوئی بر قسمت های مختلف بدن از جمله، سیستم عصبی مرکزی، دستگاه گوارش، کبد، کلیه و... دارند و هر ساله سبب مسمومیت بسیاری به ویژه در کشور های در حال توسعه می گردند. اگرچه مکانیسم اصلی این ترکیبات مهار آنزیم استیل کولین استراز می باشد اما مطالعات گوناگونی نشان داده اند که مکانیسم های دیگری مانند: استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال در میتو کندری، آپوپتوز و... نیز در سمیت ناشی از حشره کش های ارگانوفسفره دخیل هستند که می توانند سبب ایجاد بسیاری از بیماری ها (مثل آلزایمر و دیابت) گردند. در این مطالعه مکانیسم های محافظتی کوئرستین بر روی سمیت ناشی از حشره کش های ارگانوفسفره مرور شده اند.

واژگان کلیدی: کوئرستین، حشره کش های ارگانوفسفره، سمیت، استرس اکسیداتیو

مقدمه:

کوئرستین:

پلی فنول ها ترکیبات شیمیایی هستند که به طور طبیعی در گیاهان وجود دارند. پلی فنول ها ، که در مجموع بیش از ۸۰۰۰ ترکیب را شامل می شوند ، به دو گروه اصلی فلاونوئید ها و غیر فلاونوئید ها (لیگنان ها ، استیلبن ها (هیدروکربن های بلورین) ، فنولیک اسید ها ، متابولیت های غیر فنولی و سایر فنول ها) تقسیم می شوند. فلاونوئید ها نیز خود به زیر گروه هایی تقسیم می شوند که شامل : فلاونوئید ها ، فلاوانول ها ، فلاوانون ها ، فلاون ها ، فلاونول ها ، ایزوفلاون ها ، آنتوسیانین ها و آنتوسیانیدین ها هستند و آنتی اکسیدان های طبیعی می باشند که توانایی رفع رادیکال های آزاد را دارند . طیف گسترده ی عملکرد های فیزیولوژیک فلاونوئید ها از زمانی که برای اولین بار حدود ۸۰ سال پیش فعالیت های زیستی آن ها تعیین گردید ، مورد بررسی قرار گرفته است. تفاوت ها در فلاونول های رژیم غذایی به دلیل اتصال گروه های فنولیک-OH و قندهای اضافه شده در جایگاه های مختلف است. همه ی فلاونول ها ، از جمله کوئرستین ، یک ساختار اصلی مشترک (۳- هیدروکسی فلاون) دارند . کوئرستین ، بخشی از زیر گروه فلاونول از فلاونوئید ها ، نیز ماهیت مشترک دارد. فلاونوئید ها ، خانواده ای گسترده از ترکیبات گیاهی ، ساختار فلاونی مشابه از گروه های هیدروکسیل [OH] متصل شده به یک مولکول سه حلقه ای دارند. ساختار اصلی آن ها شامل دو حلقه ی آروماتیک که A و B نامیده می شوند و یک حلقه ی هتروسیکلیک که زنجیره ی ۳ کربنی C نامیده می شود ، می باشد که این دو حلقه را به یکدیگر متصل می کند. فلاونوئید ها به صورت گلیکوزید (با قند های متصل (گروه های گلیکوزیل)) یا به صورت آگلیکون ها (بدون اتصال قند ها) ایجاد می شوند. (Ulusoy & Sanlier, 2020) کوئرستین با فرمول شیمیایی $C_{15}H_{10}O_7$ یک فلاونول از خانواده ی فلاونوئید ها می باشد. (Ulusoy & Sanlier, 2020; Yang, Wang, Long, & Li, 2020) ساختار مولکولی کوئرستین (شکل ۱) شامل چهار گروه فعال به نام های: ۱) یک گروه دی هیدروکسی میان حلقه ی A ، ۲) گروه O- دی هیدروکسی B ، ۳) پیوند دو گانه ی میان C2 و C3 در حلقه ی C و ۴) کربونیل می باشد. حضور گروه هیدروکسی فنولی و پیوند های دو گانه به کوئرستین قدرت فعالیت آنتی اکسیدانی قوی می دهند. (Ulusoy & Sanlier, 2020; Yang et al., 2020)



شکل ۱: ساختار مولکولی کوئرستین

5th International Conference on Agricultural Sciences Medicinal Plants and Traditional Medicine



March 6, 2022 Tbilisi - Georgia

از آن جایی که کوئرستین یک گروه هیدروکسیل در موقعیت های ۳، ۵، ۷، ۳ و ۴ دارد به عنوان ۳، ۳، ۴، ۵ و ۷ - پنتا هیدروکسی فلاون نیز شناخته می شود. رایج ترین فرم کوئرستین که معمولاً به صورت گلیکوزیل شده یافت می شود، "روتین" (rutin) است. ساختار بدون قند کوئرستین، آگلیکون نامیده می شود. رنگ این ساختار زرد است و اگرچه که در آب سرد غیر محلول است اما آگلیکون در آب گرم قابلیت انحلال کمی دارد و در الکل و روغن انحلال پذیری خوبی دارد. (Ulusoy & Sanlier, 2020)

کوئرستین در بسیاری از سبزیجات و میوه ها از جمله سیب، توت ها، سبزیجات براسیکا (مانند: کلم بروکلی، کلم بروکسل، کلم و ...) (انگور، پیاز، پیازچه، چایی، گوجه، گشنیز، فلفل، رازیانه، تربچه، شوید و هم چنین در بسیاری از دانه ها، آجیل ها، گل ها، پوست درختان و برگ ها یافت می شود. (Ulusoy & Sanlier, 2020; Yang et al., 2020) اگرچه کوئرستین در گیاهان دارویی شامل: *Hypericum perforatum*، *Ginkgo biloba* و میوه ی اقطی (*elderberry*) نیز وجود دارد اما به طور عمده از پیاز، سیب و چایی استخراج می شود. (Yang et al., 2020) برای مثال یک کیلوگرم پیاز حاوی حدود ۳۰۰ میلی گرم کوئرستین می باشد. (Islam et al., 2021) کوئرستین که در طبیعت شکل های مختلفی دارد، در گیاهان به صورت کوئرستین-۳-۰-گلیکوزید یافت می شود که معمولاً به عنوان پیگمنت رنگی برای میوه ها و سبزی ها عمل می کند. (Ulusoy & Sanlier, 2020)

جذب کوئرستین گلیکوزیدی بعد از یک دوز ۱۰۰ میلی گرمی در مواد غذایی سالم از رنج ۳٪ تا ۱۷٪ می باشد. روتین و سایر گلیکوزید های کوئرستین به الیگوساکارید یا پلی ساکارید متصل شده و در بخش پایین تر سیستم گوارش (روده ی بزرگ) مانند آگلیکون ها توسط دگلیکوزیله شدن به وسیله ی باکتری های روده جذب می شوند. از سوی دیگر، مونوگلیکوزید های کوئرستین مانند: ایزو کوئرستین و کوئرستین-۴-گلیکوزید (Q4'G) در بخش بالاتر روده (روده ی کوچک) بعد از هیدرولیز آنزیمی توسط بتا-گلیکوزیداز نشأت گرفته از میکروبیوتای روده و / یا لاکتاز فلوریزین هیدرولاز (LPH) در موکوس روده ای جذب می شوند. البته بعضی از مونوگلیکوزید های کوئرستین نیز توسط ترانسپورتر ۱-وابسته به سدیم گلوکز (-SGLT) می توانند جذب شوند. پس از جذب، کوئرستین در ارگان های مختلفی شامل: روده ی کوچک، روده ی بزرگ، کبد و کلیه متابولیزه می شود. متابولیت های کوئرستین (فرم های متیله، سولفات و گلوکورونیده) در روده ی کوچک و کبد توسط آنزیم های بیوترانسفورماسیون در نتیجه ی فاز II متابولیسم تشکیل می گردند. متابولیت های کونژوگه ی کوئرستین در پلاسما یا سایر بافت ها و یا آگلیکون دکونژوگه در بافت های خاصی به منظور عملکرد فیزیولوژیک استفاده می شود. علاوه بر این، کوئرستین و متابولیت هایش می توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند. کوئرستین-۳-β-D-O-گلوکورونید، متابولیت اصلی کوئرستین است که توسط پلاسما به بافت های هدف منتقل می شود تا فعالیت بیولوژیکی خود را نشان دهد. نیمه ی عمر متابولیت های کوئرستین از ۱۱ تا ۲۸ ساعت متفاوت است که نیمه عمر زیادی محسوب می شود. به علاوه، کوئرستین فراهم زیستی بالایی در مقایسه با سایر مواد فیتوشیمیایی دارد. دریافت کوئرستین از مکمل ها به جای غذاها حین وعده های غذایی،

فراهم زیستی کوئرستین را کاهش می دهد. دفع کوئرستین از طریق مدفوع و ادرار صورت می گیرد. البته در دوز های بالا می تواند توسط ریه ها نیز حذف گردد. (Ulusoy & Sanlier, 2020)

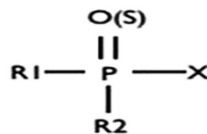
کوئرستین دارای اثرات فارماکولوژیکی از جمله: اثرات آنتی اکسیدانی و اثرات ضد میکروبی و اثر بر مایکوتوکسین ها می باشد. (Yang et al., 2020) کوئرستین هم به صورت *in vitro* و هم به صورت *in vivo* فعالیت آنتی اکسیدانی نشان می دهد. الف) مکانیسم های آنتی اکسیدانی کوئرستین به صورت *in vitro* عمدتاً شامل موارد زیر بوده اند: ۱. پاکروبی مستقیم رادیکال های آزاد: به دلیل داشتن ظرفیت آنتی اکسیدانی بالا، ۲. شلاته کردن یون های فلزی: مطالعات مرتبطی تأیید کرده اند که کوئرستین می تواند از طریق کاتکول در ساختارش سبب شود تا Cu^{2+} و Fe^{2+} نقش آنتی اکسیدانی داشته باشند و ۳. مهار لیپید پراکسیداسیون: مطالعات تأیید کرده اند که کوئرستین می تواند تغییرات اکسیداتیو لیپوپروتئین کم چگالی (LDL) را کم نماید.

ب) مکانیسم های آنتی اکسیدانی کوئرستین به صورت *in vivo* نیز عمدتاً به این گونه هستند که ظرفیت آنتی اکسیدانی کوئرستین وابسته به غلظت است و غلظت بالای کوئرستین ظرفیت آنتی اکسیدانی قوی از خود نشان می دهد: ۱. ویژگی های آنتی اکسیدانی کوئرستین: این ویژگی ها عمدتاً در تنظیم سطوح گلوکاتایون به منظور افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی آشکار می شوند. زمانی که ROS تولید می شود، SOD-2 سریعاً O_2^- را گرفته و آن را به H_2O_2 تبدیل می کند. GSH-Px به تخریب H_2O_2 به مولکول های آب که برای فراهم آوردن هیدروژن کاهش یافته نیاز به گلوکاتایون دارد؛ کاتالیز می کند. ۲. اثرات بر روی فعالیت آنزیم ها: کوئرستین می تواند بیان بعضی از آنزیم های آنتی اکسیدان مانند: گلوکاتایون ترانسفراز و آلدو-کتو ردوکتاز را افزایش دهد. سطح بیان متناسب با مقدار کوئرستین می باشد. ۳. اثر بر روی مسیر انتقال سیگنال: اثر محافظتی کوئرستین به وسیله ی تنظیم افزایشی بیان بعضی ژن های مرتبط به استرس اکسیداتیو به صورت *in vitro* و *in vivo* بر روی سلول های گرانولوزا نشان داده شده است. به علاوه، تحقیق شده است که کوئرستین به وسیله ی فعال کردن مسیر داخل سلولی P38 MAPK، افزایش سطح داخل سلولی GSH و اثر گذاری بر فعالیت های آنزیم آنتی اکسیدان، بیان Nrf2 و انتقال هسته ای را تنظیم افزایشی می نماید؛ بنابراین ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول بهبود می یابد. (Yang et al., 2020) تصور می شود که کوئرستین از بیماری های قلبی-عروقی و سایر بیماری ها در خلال پاکسازی رادیکال های آزاد، مهار لیپید پراکسیداسیون و دیگر اثرات آنتی اکسیدانی پیشگیری می کند و دارای اثرات ضد التهابی نیز می باشد. علاوه بر این، کوئرستین می تواند در بسیاری از بیماری ها، مانند: دیابت، اختلالات عصبی و چاقی مفرط مؤثر باشد. (Ulusoy & Sanlier, 2020) کوئرستین اثرات محافظتی خود بر روی سیستم عصبی را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی، سمیت تحریکی به واسطه ی گلوکاتامات و مهار فعالیت استیل کولین استراز و نیز از طریق افزایش فاکتور های نوروتروفیک و تعدیل تجمع غیر طبیعی پروتئین ها اعمال می نماید. (Islam et al., 2021)

حشره کش های ارگانوفسفره:

حشره کش ها نقش زیادی در کنترل حشرات مضر خصوصا در کشور های در حال توسعه دارند. تمامی حشره کش های شیمیایی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرند، نورو توکسیک هستند و به وسیله ی سمیت سیستم عصبی بر روی ارگانسیم هدف عمل می کنند. سیستم عصبی مرکزی حشرات بسیار پیشرفته است و بی شباهت به پستانداران نیست و سیستم عصبی محیطی آن ها اگرچه کم تر پیچیده است ولی آن هم شباهت های اساسی با سیستم عصبی محیطی پستانداران دارد. بنابراین حشره کش ها با توجه به هدف سمیت غالبا بر روی یک گونه ی خاص اثر نمی گذارند و پستانداران از جمله انسان ها نیز نسبت به سمیت آن ها حساس هستند. (Klaassen, 2018) آفت کش ها سبب القای اثرات سمی حاد و مزمن می شوند که شامل: تظاهرات عصبی، بیماری های تنفسی، آسیب های ژنتیکی و اختلالات تولید مثلی در ارگانسیم های مختلف می باشد. (Badr, 2020) تعدادی از ترکیبات ارگانوفسفره در دهه ی ۱۸۰۰ ساخته شدند اما گسترش آن ها به عنوان حشره کش تنها در اواخر دهه ی ۱۹۳۰ و اوایل دهه ی ۱۹۴۰ اتفاق افتاد. (Klaassen, 2018) واژه ی عمومی "ارگانوفسففات" برای طیف گسترده ای از مواد شیمیایی استفاده می شود که از فسفریک، فسفینیک و فسفینیک اسید ها به دست آمده اند. ساخت اولین ارگانوفسففات ها در قرن نوزدهم به شیمیدان های فرانسوی با نام های Jean Louis Lassaigne و Philip de Clermont نسبت داده شده است. در حالی که گسترش اولیه ی ارگانوفسففات ها به عنوان حشره کش و عامل های جنگ شیمیایی در اوایل قرن بیستم عمدتا به شیمیدان آلمانی یعنی Gerhard Schrader نسبت داده شده است. از آن زمان تا همین سال های اخیر، صدها ترکیب بر پایه ی ارگانوفسففات ها ساخته شده است و آن ها در حشره کش ها (برای مثال: مالاتیون، پاراتیون، دیازینون، کلرپیریفوس)، در عوامل جنگ شیمیایی (عوامل اعصاب) (برای مثال: سومان، سارین، تابون، VX)، بعضی از داروهای چشمی (برای مثال: اکوتیوفات و ایزوفلوروفات)، عوامل ضد انگلی (antihelmintics) (برای مثال: تری کلروفن)، علف کش ها (برای مثال: تریوفوس و مرفوس)، هم چنین در پلاستیک کننده ها و در افزودنی های روان کننده ها یافت می شوند. مصرف گسترده ی ارگانوفسففات ها (خصوصا به عنوان حشره کش ها) برای سال ها یک عامل نگران کننده برای سلامت محیطی بوده است و گزارشات متعددی مبنی بر امکان ارتباط ارگانوفسففات ها با افزایش خطر ابتلا به بسیاری از بیماری های مزمن شامل: بیماری های تنفسی (بیماری تنفسی انسدادی مزمن)، بیماری های متابولیک (چاقی مفرط و دیابت) و بیماری های عصبی (آلزایمر و پارکینسون) گزارش شده است. (Terry Jr, 2012) تا همین اواخر یعنی سال ۲۰۰۰، ارگانوفسففات ها حدود ۷۰٪ از کل حشره کش های مورد استفاده را تشکیل می دادند اما در سال های اخیر این مقدار نصف شده است. از سال ۲۰۰۷، رایج ترین ارگانوفسففات مورد استفاده هم در بخش کشاورزی و هم در سایر بخش ها، کلرپیریفوس و به دنبال آن آسفات و مالاتیون بوده است. (Klaassen, 2018) در ساختار عمومی ارگانوفسففات ها (شکل ۲) X، leaving group نامیده می شود و زمانی که ارگانوفسففات، استیل کولین استراز را فسفریله می کند؛ برداشته می شود و حساس ترین گروه به هیدرولیز می باشد. R1 و R2 غالبا گروه های alkoxy هستند (برای مثال: OC2H5 یا OCH3) اگرچه سایر

جانشینی ها نیز ممکن است. یک اکسیژن یا یک سولفور (در این صورت ترکیب به عنوان فسفروتیونات تعریف می شود). هم با یک پیوند دو گانه به فسفر متصل می شود. (Klaassen, 2018)



شکل ۲: ساختار عمومی ارگانوفسفات ها

ارگانوفسفات ها به وسیله ی فسفریله کردن استیل کولین استراز (آنزیمی که استیل کولین را در سیناپس های کولینرژیک و اتصالات عصب-عضله هیدرولیز می کند) و مهار این آنزیم عمل می کنند. بنابراین مهار کننده های استیل کولین استراز نامیده می شوند. مهار استیل کولین استراز سبب تجمع استیل کولین و متعاقب آن افزایش فعالیت رسپتورهای کولینرژیک موسکاربینی و هم چنین رسپتورهای نیکوتینی می شود. (Badr, 2020) از آن جایی که این رسپتورها در اکثر ارگان های بدن قرار دارند ، یک " سندروم کولینرژیک " به دنبال تحریک آن ها ایجاد می گردد که شامل: افزایش تعریق و بزاق و ترشحات برونشیا ، انقباض برونشی ، میوز ، افزایش حرکات دستگاه گوارش ، اسهال ، ترمور ، انقباض و پرش عضلات و اثرات مختلفی بر روی سیستم عصبی مرکزی می شود. در مواردی که مرگ اتفاق می افتد ، این باور وجود دارد که به دلیل نارسایی تنفسی به دنبال مهار مراکز تنفسی در ساقه ی مغزی ، انسداد برونش و افزایش ترشحات برونشیا و فلج و شلی عضلات تنفسی می باشد. (Klaassen, 2018) در حالی که بدون شک مهار آنزیم های کولین استراز نقش کلیدی در سمیت ارگانوفسفات ها دارد ، اما امروزه شواهد مهمی وجود دارند که نشان می دهند این مکانیسم به تنهایی نمی تواند طیف گسترده ی نشانه ها و اختلالاتی را که گزارش شده است را توضیح دهد. به دلیل ماهیت بسیار فعال ارگانوفسفات ها ، عجیب نیست که آن ها ممکن است عملکرد تعدادی از آنزیم ها و پروتئین های مهم دیگر را تغییر دهند. علاوه بر این ، پیشنهاد شده است که اثرات متقابل ارگانوفسفات ها با اهداف غیر کولین استراز ممکن است سبب اثرات تأخیری و پایدار بیشتری شود که در مواجهه ی مزمن با ارگانوفسفات ها دیده می شوند. لیست اهداف غیر کولین استراز برای ارگانوفسفات ها (در دوزهای محیطی مرتبط) در حال افزایش است و اکنون شامل: پروتئین ها ، رسپتور ها و آنزیم های مختلفی است. (Terry Jr, 2012) ترکیبات ارگانوفسفره به جز مهار آنزیم استیل کولین استراز با مکانیسم های دیگری نیز می توانند سبب سمیت های گوناگون شوند که عبارتند از: سمیت عصبی (القای استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی، اثر بر پروتئین های حرکتی و اسکلت سلولی نورونی و در نتیجه اختلال در انتقال آکسونی، کاهش قابل توجه رسپتورهای عصبی با تمایل بالا به فاکتور رشد (TrkA) و فرم فعال آن (TrkA فسفریله) و افزایش ProNGF و P75NTR که با آپوپتوز و مرگ نورونی مرتبط هستند و همچنین اثرات مخرب بر روی میتوکندری (Terry Jr, 2012) / سمیت کبدی (آسیب سلولی و ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب و مرگ آپوپتوتیک و تغییر در عملکرد های متابولیک کبدی که می توانند منجر به هایپر گلیسمی ، افزایش کلسترول توتال، آترواسکلروز و یا ایجاد کبد

چرب گردد.)/ سمیت کلیوی (القای استرس اکسیداتیو و لیپید پراکسیداسیون، تغییر در تست های عملکردی کلیه مانند افزایش کراتینین و اوره و هم چنین ایجاد تغییرات هیستوپاتولوژی در کلیه) / سمیت سیستم تولید مثل (به طور عمده از طریق استرس اکسیداتیو و لیپید پراکسیداسیون)/ سمیت ریوی (افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز). هم چنین تغییر در سیستم ایمنی، التهاب حاد پانکراس ، آنمی و طولانی شدن زمان انعقاد خون نیز در مواجهه با ارگانوفسفات ها دیده شده است.

ترکیبات ارگانوفسفره پتانسیل سرطان زایی و جهش زایی نیز دارند و مالاتیون به عنوان یک عامل جهش زا که هدف آن DNA می باشد ، شناخته شده و توسط مؤسسه ی بین المللی تحقیقات بر روی سرطان (IARC) به عنوان " گروه A۲ " (احتمالاً سرطان زا برای انسان ها) طبقه بندی شده است. (Badr, 2020)

روش تحقیق:

کلیدواژه های مناسب جهت جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی پاب مد و اسکوپوس استفاده گردید و تمامی مقالات مرتبط از سال ۲۰۰۰ تا سپتامبر ۲۰۲۱ بررسی شدند.

یافته ها:

از میان مقالات بررسی شده، (با کلید واژه های " کوئرستین " و " ارگانوفسفات یا ارگانوفسفره ") ۱۹۴ مقاله ی مرتبط یافت شد که از این میان ۲ مقاله به صورت *in vitro* و ۱۷ مقاله به صورت *in vivo* اثرات محافظتی کوئرستین را بر سمیت های مختلف ناشی از ارگانوفسفات های گوناگون بررسی کرده اند.

مقالات *in vitro* :

این مقالات ، اثرات محافظتی کوئرستین را بر سمیت سلولی ناشی از دیکلرووس و دی متوات در سلول های (HCT116 human colorectal carcinoma cell line) و لنفوسیت های خونی (به ترتیب) بررسی نموده (Ben Salem et al., 2011; Gargouri et al., 2016) و نشان داده اند که کوئرستین به واسطه ی خاصیت آنتی اکسیدانی خود می تواند سلول ها را در مقابل استرس اکسیداتیو (ناشی از دیکلرووس و دی متوات) و آپوپتوز (ناشی از دی متوات) محافظت نماید. کوئرستین در این سلول ها سبب کاهش لیپیدپراکسیداسیون و کاهش سطح مالون دی آلدئید (Ben Salem et al., 2016; Gargouri et al., 2011) و پروتئین اکسیداسیون (Gargouri et al., 2011) و نیز تعدیل فعالیت آنزیم های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز گردید. (Ben Salem et al., 2016; Gargouri et al., 2011) هم چنین کاهش پتانسیل غشای میتوکندری ، قطعه قطعه شدن DNA و فعالیت کاسپاز نیز در سلول های HCT116 توسط کوئرستین تقلیل یافت و بدین ترتیب کوئرستین توانست از این سلول ها در مقابل آپوپتوز ناشی از دیکلرووس محافظت نماید و زنده مانی آن ها را افزایش دهد. (Ben Salem et al., 2016)

مقالات *in vivo* :

۱۷ مقاله اثرات حفاظتی کوئرستین بر سمیت های مختلف ناشی از حشره کش های گوناگون ارگانوفسفره را بررسی نموده اند.

اثرات حفاظتی کوئرستین بر سمیت عصبی :

از میان مقالات بررسی شده، ۴ مقاله سمیت ترکیب ارگانوفسفره ی کلرپیریفوس و دیازینون را بر روی سیستم عصبی مطالعه نموده اند و مشاهده شده است که کوئرستین می تواند به وسیله ی مکانیسم هایی مانند: اثرات آنتی آپوپتوتیک، کاهش لیپید پراکسیداسیون، تعدیل فعالیت آنزیم استیل کولین استراز، اثرات آنتی اکسیدانی و افزایش بیان ژن پاراکسوناز-۲ سبب بهبود سمیت عصبی ناشی از کلرپیریفوس و دیازینون گردد. (Fereidouni, Kumar, Chadha, & Dhawan, 2019a; Abdel-Diam et al., (Ghahremani, Soodi, & Atashi, 2018; Kaur, Singla, & Dhawan, 2019a 2019)

اثرات حفاظتی کوئرستین بر سمیت تکاملی:

۲ مقاله به بررسی سمیت تکاملی (عصبی و کبدی) پرداخته و نشان داده اند که کوئرستین توسط مکانیسم های آنتی اکسیدانی و آنتی آپوپتوتیک می تواند سمیت تکاملی ناشی از فیتروتیون را بهبود بخشد. (Ibrahim et al, 2020 ; Ibrahim et al, 2021)

اثرات حفاظتی کوئرستین بر سمیت کبدی:

۲ مقاله نشان داده اند که کوئرستین به واسطه ی کاهش استرس اکسیداتیو می تواند سمیت کبدی ناشی از دیازینون و کلرپیریفوس را بهبود ببخشد و باعث کاهش آنزیم های کبدی گردد. (Abdel-Diam et al, 2019 ; Uzun & Kalender, 2013)

اثرات حفاظتی کوئرستین بر سمیت تولید مثلی:

در ۳ مقاله نیز اثرات سمی کلرپیریفوس، مالاتیون و فیتروتیون بر سیستم تولید مثلی بررسی گردید که در هر ۳ مورد کوئرستین توسط مکانیسم های آنتی اکسیدانی و نیز با بهبود وضعیت اسپرم ها توانست با سمیت ناشی از آن ها مقابله نماید. (Roshankhah et al, 2021; Kalender et al, 2012; Saber et al, 2016)

اثرات حفاظتی کوئرستین بر سمیت کلیوی و ریوی:

۲ مقاله سمیت کلیوی ناشی از دیکلرووس و ترکیبی از حشره کش های ارگانوفسفره و ۱ مقاله نیز سمیت ریوی ناشی از کلرپیریفوس را مطالعه نموده اند که در هر سه ی موارد کوئرستین با مکانیسم آنتی اکسیدانی توانست سمیت را بهبود بخشد و هم چنین سطح اوره و کراتینین را در سمیت کلیوی کاهش دهد. (Li et al., 2016; Hou et al, 2014; Uzun et al, 2010)

تاثیر کوئرستین بر تغییرات متابولیکی ناشی از ارگانوفسفره ها

در چهار مطالعه به تاثیر کوئرستین بر تغییرات متابولیکی ناشی از ارگانوفسفره ها پرداخته شده است. در دو مطالعه کوئرستین با اثر تنظیمی بر روی متابولیسم لیپیدها، آمینواسیدها و سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی سمیت ناشی از مواجهه ی مزمن با سطوح کم دیکلرووس در غذا و آب را بهبود بخشد. (Wang et al., 2014; Zeng et al., 2014) در دو مطالعه دیگر اثر کوئرستین بر تغییرات متابولیکی ناشی از مواجهه با مخلوطی از ارگانوفسفات ها (شامل: دی متوات، دیکلرووس، آسفات و

فورات) مورد بررسی قرار گرفته است نتایج این مطالعات نشان دادند که کوئرستین با تنظیم متابولیسم چربی، بهبود اختلالات سیکل تری کربوکسیلیک اسید و افزایش سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی سمیت ارگانوفسفره ها را تعدیل بخشیده است. (Cao et al., 2016; Qi et al., 2017a)

جدول شماره ۱: مکانیسم های محافظتی کوئرستین در سمیت های مختلف ناشی از حشره کش های ارگانوفسفره در مقالات *in vivo*

عنوان مقاله / مرجع	نام ترکیب ارگانوفسفات	نوع سمیت	مواجهه	نتیجه
Quercetin plays protective role in oxidative induced apoptotic events during chronic chlorpyrifos exposure to rats (Fereidouni, Kumar, Chadha, & Dhawan, 2019b)	کلرپیریفوس	عصبی (وقایع آپوتوتیک در سیستم عصبی)	کلرپیریفوس 13.5mg/kg یک روز در میان / کوئرستین 50mg/kg روزانه / هر دو به صورت گاوآژ و به مدت ۶۰ روز	افزایش پروتئین کربونیل در گروه دریافت کننده کلرپیریفوس و کاهش آن توسط کوئرستین در سرم، مخچه و مخ. کاهش فعالیت AchE در سرم، مخ و مخچه گروه دریافت کننده کلرپیریفوس و بهبود آن توسط کوئرستین کاهش بیان پروتئین Bcl-2 و افزایش بیان Bax، سیتوکروم-c، کاسپاز-۸ و کاسپاز-۹ در مخ و مخچه گروه دریافت کننده کلرپیریفوس و بهبود آنها توسط کوئرستین
Neuro-protective potential of quercetin during chlorpyrifos induced neurotoxicity in rats (Kaur, Singla, & Dhawan, 2019b)	کلرپیریفوس	عصبی	کلرپیریفوس 13.5mg/kg یک روز در میان / کوئرستین 50mg/kg/day	کوئرستین تغییرات قابل توجه در رفتار شناختی و فعالیت های حرکتی ناشی از کلرپیریفوس را بهبود بخشید. علاوه بر این، کوئرستین سبب تعدیل فعالیت

<p>AchE و کولین استیل ترانسفراز و هم چنین کاهش سطوح لیپید پراکسیداسیون ، محتوای پروتئین کربونیل ، فعالیت CAT و SOD و نیز افزایش فعالیت گلوکاتایون ردوکتاز ، ترانسفراز و محتوای کلی گلوکاتایون در مخ و مخچه نسبت به گروه کلرپیریفوس تنها گردید.</p>	<p>هر دو از طرق گاواژ و به مدت ۸ هفته</p>			
<p>در گروه کلرپیریفوس فعالیت AchE در مغز و سرم به طور محسوسی کاهش یافت و کوئرستین توانست افزایش لیپید پراکسیداسیون و کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و محتوای توتال تیول را که در گروه ارگانوفسفات اتفاق افتاده بود ، بهبود بخشد. هم چنین کوئرستین سبب افزایش قابل توجه بیان ژن PON2 (یک آنزیم لاکتوزاز که در مغز بیان می شود و فعالیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد.) در گروه (کوئرستین+ارگانوفسفات) نسبت به گروه ارگانوفسفات گردید.</p>	<p>کلرپیریفوس 10mg/kg کوئرستین 20mg/kg / هر دو به صورت خوراکی هر روز و به مدت ۱ ماه</p>	<p>عصبی</p>	<p>کلرپیریفوس</p>	<p>Quercetin ameliorates chlorpyrifos-induced oxidative stress in the rat brain: Possible involvement of PON2 pathway(Ghahremani et al., 2018)</p>
<p>کوئرستین سبب کاهش آسپاراتات و آلانین آمینوترانسفراز ها ، آلکالین فسفات ، لاکتات</p>	<p>دیازینون 20mg/kg کوئرستین</p>	<p>عصبی-کبدی</p>	<p>دیازینون</p>	<p>Curcumin and quercetin synergistically attenuate subacute</p>

<p>هیدروژناز ، گاما-گلوتامیل ترانسفراز و TNF-α / افزایش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز / کاهش قابل توجه مالون دی آلدئید که برابر با افزایش مولکول های آنتی اکسیدان مانند : گلووتاتیون ، سوپراکسید دیسموتاز ، گلووتاتیون پراکسیداز و کاتالاز می باشد در گروه (کوئرستین + دیازینون) نسبت به گروه دیازینون گردید. بنابراین اختلالات نوروهیپاتیک و التهاب با کاهش استرس اکسیداتیو در مغز و کبد توسط کوئرستین سبب بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی مغز و کبد گردید.</p>	<p>100mg/kg از طریق گاواژ به مدت ۴ هفته</p>			<p>diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats (Abdel-Diam et al., 2019)</p>
<p>در مقایسه با گروه کنترل ، فنیتروتیون سبب افزایش دوپامین ، سروتونین و سطح MDA در مغز جنین و هم چنین فعالیت CAT و SOD می شود. با این وجود ، فنیتروتیون غلظت گلووتاتیون و فعالیت AChE ، گلووتاتیون-S- ترانسفراز و گلووتاتیون ردوکتاز را کاهش می دهد. علاوه بر این ها ، به طور مشخص سبب تنظیم افزایشی بیان ژن Bax و کاسپاز-۳ می گردد. در مقابل ، کوئرستین</p>	<p>فنیتروتیون 2.31mg/kg کوئرستین 100mg/kg / از طریق گاواژ / موش های باردار از ۵ امین روز تا ۱۹امین روز بارداری</p>	<p>تکاملی (عصبی)</p>	<p>فنیتروتیون</p>	<p>Quercetin Attenuates the Oxidative Injury-Mediated Upregulation of Apoptotic Gene Expression and Catecholaminergic Neurotransmitters of the Fetal Rats' Brain Following Prenatal Exposure to Fenitrothion Insecticide (Ibrahim, Eleyan, Abd El-Rahman, Khwanes, & Mohamed, 2020)</p>

<p>سبب کاهش کمبود رشد جنین ، اختلالات انتقال عصبی ، پراکسیداسیون لیپید ها ، اختلالات آنتی اکسیدانی و آپوپتوز ناشی از فنیتروتیون با ترمیم در محدوده ی کنترل می شود. این نتایج مشخص نمود که تنظیم کاهشی ژن های وابسته به آپوپتوز و کاتکول آمین ها نمایانگر اثرات محافظتی کوئرستین خصوصا حین مواجهه با ارگانوفسفات در زمان بارداری می باشد.</p>				
<p>فنیتروتیون نسبت به گروه کنترل به طور قابل ملاحظه ای سطوح جنینی تیوباربتوریك اسید ، پروتئین کربونیل و نیتريك اسید را افزایش اما فعالیت آنزیم های گلوکوتاتیون - S – ترانسفراز ، SOD ، CAT و AChE را کاهش داد. علاوه بر این ، سبب تنظیم افزایشی بیان ژن P53 ، کاسپاز-۹ همراه با افزایش واکنش ایمنی Bax و کاسپاز-۳ و تنظیم کاهشی بیان پاراکسوناز-۱ شد. در مقابل کوئرستین به طور قابل ملاحظه ای از طریق افزایش تنظیمی پارا اوکسوناز-۱ و افزایش سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی سلولی</p>	<p>فنیتروتیون 4.62mg/kg (1/100LD50 oral) خوراکی / کوئرستین 100mg/kg ۲ ساعت قبل از تجویز فنیتروتیون / از روز ۵ ام تا ۱۹ ام حاملگی</p>	<p>تکاملی (کبدی)</p>	<p>فنیتروتیون</p>	<p>Quercetin ameliorates the hepatic apoptosis of foetal rats induced by in utero exposure to fenitrothion via the transcriptional regulation of paraoxonase-1 and apoptosis-related genes(Ibrahim, Eleyan, Khwanes, Mohamed, & Abd El-Rahman, 2021)</p>

<p>آسیب اکسیداتیو کبدی و آپوپتوز ناشی از فنیتروتیون را بهبود می بخشد.</p>				
<p>کوئرستین سبب کاهش سطح MDA و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز و فعالیت ALT ، ALP ، AST و LDH نسبت به گروه کلرپیریفوس به تنهایی گردید. هم چنین میزان کاهش پروتئین توتال و آلبومین نیز در این گروه نسبت به گروه کلرپیریفوس کمتر بود. علاوه بر این ، میزان کلسترول توتال کاهش و میزان تری گلیسرید در گروه (کوئرستین + ارگانوفسفات) افزایش یافت.</p>	<p>کلرپیریفوس 5.4 mg/kg (1/25 LD50 oral) کوئرستین 20mg/kg / از طریق گاواژ روزانه و کوئرستین ۳۰ دقیقه پیش از کلرپیریفوس گاواژ می گردد. / به مدت ۴ هفته</p>	<p>کبدی</p>	<p>کلرپیریفوس</p>	<p>Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: the role of quercetin and catechin(Uzun & Kalender, 2013)</p>
<p>در گروه (Q50+OP) نسبت به گروه دیکلرووس تنها ، فعالیت آنزیم های GPx ، CAT ، SOD ، سطح MDA در بافت کلیه ، سطوح سرمی کراتینین و اوره نیتروژن ، سطح پروتئین رتینول- کوئرستین و فعالیت N - استیل - بتا-D - گلوکورونیداز در ادرار کاهش یافت اما سطح اوریک اسید ادرار افزایش پیدا کرد. بنابراین کوئرستین با دوز بالا با مکانیسم</p>	<p>دیکلرووس 7.2mg/kg در آب آشامیدنی / کوئرستین 2,10,50mg/kg از طریق گاواژ / به مدت ۹۰ روز</p>	<p>کلیوی</p>	<p>دیکلرووس</p>	<p>Effect of quercetin against dichlorvos induced nephrotoxicity in rats(Hou et al., 2014)</p>

<p>های آنتی اکسیدانی خود از آسیب کلیوی ناشی از دیکلرووس جلوگیری می نماید.</p>				
<p>کوئرستین (خصوصاً با دوز ۵۰) در کلیه نسبت به گروه مخلوط ارگانوفسففات ها به تنهایی ؛ سبب کاهش سطح MDA ، افزایش فعالیت کاتالاز ، سوپراکسید دیسموتاز و سطوح گلوتاتیون گردید. در ادرار ، سبب پاسخ کاهشی بتا ۲ - میکروگلوبولین ، سطح پروتئین رتینول کونژوگه و فعالیت N - استیل - بتا - D - گلوکورونیداز گردید در حالی که اوریک اسید افزایش یافت. در سرم ، کراتینین و نیتروژن اوره را کاهش داد و به این ترتیب سبب محافظت از کلیه در برابر سمیت مخلوطی از ارگانوفسففات ها گردید.</p>	<p>ارگانوفسففات ها در دوز های NOAEL خود (که اثبات شده است که در ترکیب با هم سمیت مشترک می دهند.) از طریق آب آشامیدنی / کوئرستین 10, 50 mg/kg از طریق گاواژ / به مدت ۹۰ روز</p>	<p>کلیوی</p>	<p>دی متوات ، آسفات ، دیکلرووس و فورات</p>	<p>Effect of quercetin against mixture of four organophosphate pesticides induced nephrotoxicity in rats(Li et al., 2016)</p>

<p>کوئرستین سبب کاهش قابل توجه سطوح MDA، فعالیت CAT و SOD و افزایش فعالیت GPx و GST در بافت بیضه ی موش صحرائی نسبت به گروه کلرپیریفوس به تنهایی گردید. بنابراین کوئرستین می تواند سمیت ناشی از کلرپیریفوس را جز در مورد تغییرات هیستوپاتولوژی بافت بیضه ی موش صحرائی بهبود بخشید.</p>	<p>کلرپیریفوس 5.4mg/kg (1/25 LD50) کوئرستین / 20mg/kg از طریق گاواژ / به مدت ۴ هفته</p>	<p>تولید مثلی</p>	<p>کلرپیریفوس</p>	<p>Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats(Kalender, Kaya, Durak, Uzun, & Demir, 2012)</p>
<p>در گروه مالاتیون (به تنهایی) نسبت به گروه کنترل پارامترهای مربوط به اسپرم مانند : سطح MDA در بیضه ها افزایش و ظرفیت کل آنتی اکسیدانی، سطح تستسترون و قطر لایه ژرمینال کاهش یافت و در گروه (کوئرستین + ارگانوفسفات) در تمامی دوز ها به طور محسوس تمامی موارد فوق الذکر جز سطح MDA (که کاهش یافت) افزایش یافتند. هم چنین کوئرستین سبب تنظیم افزایشی Bcl2 و تنظیم کاهش زنی های تنظیمی آپوپتوز شامل: Bax، p53 و کاسپاز-۳ نسبت به گروه ارگانوفسفات</p>	<p>مرکاپتوتیون 250mg/kg تزریق داخل صفاقی / کوئرستین 7.5,15,30 mg/kg از طریق خوراکی / روزانه به مدت ۶۵ روز</p>	<p>تولید مثلی</p>	<p>مرکاپتوتیون (مالاتیون)</p>	<p>Impacts of quercetin and mercaptothion on male reproductive parameters of rats(Roshankhah et al , 2021)</p>

<p>گردید. بنابراین کوئرستین اثرات سمی مالاتیون بر پارامتر های تولیدمثلی جنس نر را کاهش می دهد.</p>				
<p>فنیتروتیون سبب کاهش تعداد و تحرک اسپرم ها و سطوح هورمون ها گردید و هم چنین افزایش قابل توجهی در اسپرم های با مورفولوژی غیر طبیعی و تنظیم کاهشی محسوس در ژن های استروئیدوژنیک و ژن های آنتی اکسیدانی (کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز) در بیضه ها در این گروه نسبت به کنترل مشاهده شد. با این وجود ، تجویز کوئرستین همراه با ارگانوفسفات سبب تعدیل و بهبود موارد فوق گردید و آسیب ناشی از سمیت را در بیضه ها تخفیف داد.</p>	<p>فنیتروتیون 20mg/kg کوئرستین 50mg/kg / گاواژ به صورت روزانه / به مدت ۷۰ روز</p>	<p>تولید مثلی</p>	<p>فنیتروتیون</p>	<p>Quercetin mitigates fenitrothion-induced testicular toxicity in rats(Saber, Abd El-Aziz, & Ali, 2016)</p>
<p>افزایش قابل توجه در فعالیت GPx و GST و کاهش در فعالیت SOD ، MDA و CAT توسط کوئرستین. هم چنین تغییرات بافتی در ریه در گروه (کوئرستین+ ارگانوفسفات) نسبت به گروه ارگانوفسفات کم تر بود. بنابراین این مطالعه نشان داد که کوئرستین سمیت ریوی ناشی از کلرپیریفوس</p>	<p>کلرپیریفوس 5.4 mg/kg (1/25 LD50) کوئرستین 20mg/kg / هر دو از طریق گاواژ و به مدت ۴ هفته</p>	<p>ریوی</p>	<p>کلرپیریفوس</p>	<p>Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats (Uzun, Demir, Kalender, Bas, & Kalender, 2010)</p>

<p>را تسکین می دهد اما کاملا محافظت نمی کند.</p>				
<p>۱۸ متابولیت شامل بیومارکرهای مواجهه ی دیکلرووس (دی متیل فسفات) و مواجهه ی کوئرستین (کوئرستین و ایزو رامنتین) در ادرار موش صحرائی توسط اسپکترومتری جرمی مایع با کارایی بالا شناسایی شدند. در گروه دیکلرووس نسبت به گروه کنترل؛ میزان ایندوکسیل سولفات، استرون سولفات، کولیک اسید، دئوکسی کولیک اسید، P - کرزول، P - کرزول سولفات و اوروتیک اسید افزایش و میزان سوپریک اسید، سیتریک اسید، سباسیک اسید، هیپوریک اسید، تائورین، فسفو کراتین، ۳- هیدروکسی آنترانیلیک اسید و کینورنیک اسید کاهش یافت اما موارد فوق در گروه (کوئرستین با دوز بالا + ارگانوفسفات) نسبت به گروه ارگانوفسفات بهبود یافت هر چند که نسبت به گروه کنترل باز هم متفاوت بود. این نتایج نشان دهنده ی اثر محافظتی کوئرستین بر سمیت دیکلرووس می باشد.</p>	<p>دیکلرووس 7.2 mg/kg/day از طریق آب آشامیدنی/ کوئرستین 2,10,50 mg/kg از طریق گاواژ /به مدت ۹۰ روز</p>	<p>سمیت مزمن ناشی از دوز کم (آنالیز متابولیت ها در ادرار)</p>	<p>دیکلرووس</p>	<p>Metabonomic analysis of quercetin against the toxicity of chronic exposure to low-level dichlorvos in rats via ultra-performance liquid chromatography-mass spectrometry (Wang et al., 2014)</p>

<p>۱۱ متابولیت شامل : کوئرستین ، ایزو رامنتین و کوئرستین-۳- گلیکوزید در پلاسمای موش صحرایی شناسایی شد. این ۱۱ متابولیت تغییرات قابل توجهی در بعضی گروه های تیمار شده نسبت به کنترل ایجاد کردند. کوئرستین (خصوصا در دوز بالا) توانست فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی CAT,SOD,GPx و سطح MDA در کبد را نسبت به گروه ارگانوفسفات کاهش دهد. بنابراین کوئرستین با اثر تنظیمی بر روی متابولیسم لیپید ها ، آمینواسید ها و سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی می تواند سمیت ناشی از مواجهه ی مزمن با سطوح کم دیکلرووس در غذا و آب را بهبود بخشد.</p>	<p>دیکلرووس 7.2mg/kg از طریق آب آشامیدنی / کوئرستین 2,10,50 mg/kg از طریق گاواژ / به مدت ۹۰ روز</p>	<p>سمیت مزمن ناشی از دوز کم (آنالیز متابولیت ها در پلاسمای سمیت کبدی)</p>	<p>دیکلرووس</p>	<p>A metabonomic analysis of the effect of quercetin on toxicity induced by chronic exposure to low-level dichlorvos in rat plasma(Zeng et al., 2014)</p>
<p>۱۴ متابولیت به طور قابل توجه در گروه های تیمار شده نسبت به گروه کنترل تغییر یافت که شامل بیومارکرهای مواجهه با ارگانوفسفات ها (دی متیل فسفات ، دی متیل دی تیوفسفات ، دی فسفات) و متابولیت های کوئرستین (کوئرستین و ایزو رامنتین) نیز بود. در گروه مخلوط ارگانوفسفات ها</p>	<p>ارگانوفسفات ها در دوزهای NOAEL خود از طریق آب آشامیدنی هر روز / کوئرستین 10,50 mg/kg از طریق گاواژ /</p>	<p>آنالیز متابولیکی اثر محافظتی کوئرستین بر سمیت ناشی از مخلوطی از ارگانوفسفات ها در ادرار</p>	<p>دی متوات ، آسفات ، دیکلرووس و فورات</p>	<p>Metabonomic analysis of the protective effect of quercetin on the toxicity induced by mixture of organophosphate pesticides in rat urine(Qi et al., 2017b)</p>

<p>به تنهایی ، میزان جنتیسیک اسید ، کراتینین ، سوپرک اسید ، هیپوریک اسید ، اوریک اسید و سیتریک اسید کاهش یافت در حالی که میزان ۷-متیل گوانین ، استرون سولفات و کولیک اسید نسبت به کنترل افزایش یافت. متابولیت ها و موارد ذکر شده در گروه (کوئرستین+ ارگانوفسفات) بهبود پیدا کرد اما حتی در دوز بالای کوئرستین نیز میزان متابولیت ها نسبت به کنترل متفاوت بود. بنابراین دوز بالای کوئرستین اثر محافظتی نسبی بر سمیت ناشی از مخلوط ارگانوفسفات ها شامل : متابولیسم اسید چرب و انرژی ، سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی ، آسیب DNA و عملکرد کبد و کلیه دارد.</p>	<p>مخلوط ارگانوفسفات و کوئرستین هر روز بین ساعت ۹ الی ۱۱ صبح (۱ بار در روز) و به مدت ۹۰ روز تجویز گردید.</p>			
<p>کوئرستین اثرات محافظتی نسبی علیه سمیت ناشی از مخلوطی از ارگانوفسفات ها نشان داد که شامل : تنظیم متابولیسم چربی ، بهبود اختلالات سیکل تری کربوکسیلیک اسید و افزایش سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی برای محافظت از کبد بود.</p>	<p>ارگانوفسفات های نام برده شده در دوز های NOAEL خود همراه با دوز کوئرستین به صورت خوراکی به مدت ۱۲ هفته</p>	<p>آنالیز متابولیسی در پلاسما (سمیت کبدی)</p>	<p>دیکلوروس،دی متوات،آسفات و فورات</p>	<p>Metabonomic analysis of quercetin against the toxicity of chronic exposure to a mixture of four organophosphate pesticides in rat plasma(Cao et al., 2016)</p>

بحث و نتیجه گیری:

کوئرستین یکی از رایج ترین انواع فلاونوئید ها در طبیعت است که در بسیاری از ترکیبات گیاهی مانند: سبزیجات، میوه ها و چایی یافت می شود و به دلیل داشتن خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و اثر بر آپوپتوز می تواند در بیماری های گوناگون همچون دیابت، بیماری های قلبی-عروقی، چاقی مفرط و نیز بیماری های عصبی و التهابی اثرات مفیدی داشته باشد. (Ulusoy & Sanlier, 2020) از سوی دیگر، حشره کش های ارگانوفسفره که عمدتاً در کشورهای در حال توسعه مصرف می شوند، هر ساله سبب مسمومیت افراد بسیاری می شوند. اثرات سوء و گسترده ی این ترکیبات بر روی سلامتی تنها ناشی از مهار آنزیم استیل کولین استراز نمی تواند باشد و مکانیسم های دیگری از جمله: القای استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد میتو کندریایی، ایجاد التهاب و آپوپتوز نیز در ایجاد سمیت ناشی از ارگانوفسففات ها مؤثرند. (Badr, 2020; Terry Jr, 2012) بنابراین در این مقاله مروری، مطالعاتی که مکانیسم های محافظتی کوئرستین بر روی سمیت های مختلف ناشی از ارگانوفسففات ها را بررسی نموده اند، گردآوری شده است. نکته ی قابل توجه در این مطالعات، این است که حشره کش های ارگانوفسفره در بعضی از موارد سبب کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند: کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز شده اند در حالی که در مطالعات دیگری باعث افزایش فعالیت این آنزیم ها شده اند. هر چند که این افزایش به منظور حفاظت از غشای لیپیدی کافی نبوده و از استرس اکسیداتیو جلوگیری ننموده است. افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی توسط ارگانوفسففات ها به علت یک پاسخ جبرانی در مقابل استرس اکسیداتیو و تولید گونه های فعال اکسیژن می باشد. (Ben Salem et al., 2016; Hou et al., 2014) لازم به ذکر است که در مطالعاتی که حشره کش های ارگانوفسفره سبب افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی شده اند، کوئرستین توانسته است با پاکسازی مستقیم رادیکال های آزاد و مارکرهای استرس اکسیداتیو فعالیت این آنزیم ها را کاهش دهد. (Hou et al., 2014) در صورتی که در مطالعاتی که ارگانوفسففات ها باعث کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی شده اند، کوئرستین با جلوگیری از تجمع گونه های فعال اکسیژن سطح این آنزیم ها را افزایش داده است. (Li et al., 2016)

در نتیجه پیشنهاد می شود که کوئرستین می تواند اثرات محافظتی در برابر سمیت های گوناگون ناشی از حشره کش های ارگانوفسفره از خود نشان دهد و می تواند به عنوان یک مکمل در افرادی که در معرض ترکیبات ارگانوفسفره هستند (مانند مواجهه های شغلی) مصرف گردد. هر چند در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتری است. هم چنین با توجه به خواص و مکانیسم های گوناگون کوئرستین در ارگان های متعدد و مطالعات محدود انجام گرفته، می تواند به عنوان یک هدف مطالعاتی مورد توجه قرار گیرد.

- Abdel-Diam, M. M., Samak, D. H., El-Sayed, Y. S., Aleya, L., Alarifi, S., & Alkahtani, S. (2019). Curcumin and quercetin synergistically attenuate subacute diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*, 26(4), 3659-3665. doi:10.1007/s11356-018-3907-9
- Badr, A. M. (2020). Organophosphate toxicity: updates of malathion potential toxic effects in mammals and potential treatments. *Environmental Science & Pollution Research*, 27. (٢١)
- Ben Salem, I., Boussabbeh, M., Graiet, I., Rhouma, A., Bacha, H., & Abid Essefi, S. (2016). Quercetin protects HCT116 cells from Dichlorvos-induced oxidative stress and apoptosis. *Cell Stress Chaperones*, 21(1), 179-186. doi:10.1007/s1227-٠٤٥١-٠١٥-١٩٢
- Cao, C., Zeng, Y., Shi, H., Yang, S., Bao, W., Qi, L., . . . Zhao, X. (2016). Metabonomic analysis of quercetin against the toxicity of chronic exposure to a mixture of four organophosphate pesticides in rat plasma. *Xenobiotica*, 46(9), 805. doi:10.3109/00498254.2015.1121552
- Fereidouni, S., Kumar, R. R., Chadha, V. D., & Dhawan, D. K. (2019). Quercetin plays protective role in oxidative induced apoptotic events during chronic chlorpyrifos exposure to rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 33. (٨)doi:10.1002/jbt.22341
- Gargouri, B., Mansour, R. B., Abdallah, F. B., Elfekih, A., Lassoued, S., & Khaled, H. (2011). Protective effect of quercetin against oxidative stress caused by dimethoate in human peripheral blood lymphocytes. *Lipids Health Dis*, 10, 149. doi:10.1186/1475-2875-10-149
- Ghahremani, S., Soodi, M., & Atashi, A. (2018). Quercetin ameliorates chlorpyrifos-induced oxidative stress in the rat brain: Possible involvement of PON2 pathway. *Journal of Food Biochemistry*, 42(3). doi:10.1111/jfbc.12530
- Hou, Y., Zeng, Y., Li, S., Qi, L., Xu, W., Wang, H., . . . Sun, C. (2014). Effect of quercetin against dichlorvos induced nephrotoxicity in rats. *Exp Toxicol Pathol*, 66(4), 211-218. doi:10.1016/j.etp.2014.01.007
- Ibrahim, K. A., Eleyan, M., Abd El-Rahman, H. A., Khwanes, S. A., & Mohamed, R. A. (2020). Quercetin Attenuates the Oxidative Injury-Mediated Upregulation of Apoptotic Gene Expression and Catecholaminergic Neurotransmitters of the Fetal Rats' Brain Following Prenatal Exposure to Fenitrothion Insecticide. *Neurotox Res*, 37(4), 871-882. doi:10.1007/s12640-020-00172-6
- Ibrahim, K. A., Eleyan, M., Khwanes, S. A., Mohamed, R. A., & Abd El-Rahman, H. A. (2021). Quercetin ameliorates the hepatic apoptosis of foetal rats induced by in utero exposure to fenitrothion via the transcriptional regulation of paraoxonase-1 and apoptosis-related genes. *Biomarkers*, 26(2), 152-162. doi:10.1080/1354750x.2021.1875505

5th International Conference on Agricultural Sciences Medicinal Plants and Traditional Medicine



March 6, 2022 Tbilisi - Georgia

- Islam, M. S., Quispe, C., Hossain, R., Islam, M. T., Al-Harrasi, A., Al-Rawahi, A., . . . Altybaeva, N. (2021). (Neuropharmacological effects of quercetin: a literature-based review. *Frontiers in Pharmacology*, 12
- Kalender, Y., Kaya, S., Durak, D., Uzun, F. G., & Demir, F. (2012). Protective effects of catechin and quercetin on antioxidant status, lipid peroxidation and testis-histoarchitecture induced by chlorpyrifos in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, 33(2), 141-148. doi:10.1016/j.etap.2011.12.008
- Kaur, S., Singla, N., & Dhawan, D. K. (2019a). Neuro-protective potential of quercetin during chlorpyrifos induced neurotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*, 42(2), 220-230. doi:10.1080/01480545.2019.1569022
- Klaassen, C. D. (2018). *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 9th Edition*: McGraw-Hill Education.
- Li, S., Cao, C., Shi, H., Yang, S., Qi, L., Zhao, X., & Sun, C. (2016). Effect of quercetin against mixture of four organophosphate pesticides induced nephrotoxicity in rats. *Xenobiotica*, 46(3), 225-233. doi:10.3109/00498254.2015.1070443
- Qi, L., Cao, C., Hu, L., Chen, S., Zhao, X., & Sun, C. (2017). Metabonomic analysis of the protective effect of quercetin on the toxicity induced by mixture of organophosphate pesticides in rat urine. *Hum Exp Toxicol*, 36(5), 494-507. doi:10.1177/0960327116652460
- Saber, T. M., Abd El-Aziz, R. M., & Ali, H. A. (2016). Quercetin mitigates fenitrothion-induced testicular toxicity in rats. *Andrologia*, 48(5), 491-500. doi:10.1111/and.12467
- Terry Jr, A. V. (2012). Functional consequences of repeated organophosphate exposure: Potential non-cholinergic mechanisms. *Pharmacology and Therapeutics*, 134(3), 355-365. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.03.001
- Ulusoy, H. G., & Sanlier, N. (2020). A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60 ,(19) .۳۳۰۳-۳۲۹۰.
- Uzun, F. G., Demir, F., Kalender, S., Bas, H., & Kalender, Y. (2010). Protective effect of catechin and quercetin on chlorpyrifos-induced lung toxicity in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48(6), 1714-1720. doi:10.1016/j.fct.2010.03.0۵۱
- Uzun, F. G., & Kalender, Y. (2013). Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: the role of quercetin and catechin. *Food Chem Toxicol*, 55, 549-556. doi:10.1016/j.fct.2013.01.056
- Wang, H., Li, S., Qi, L., Xu, W., Zeng, Y., Hou, Y . . . ,Sun, C. (2014). Metabonomic analysis of quercetin against the toxicity of chronic exposure to low-level dichlorvos in rats via ultra-

5th
International Conference on
Agricultural Sciences
Medicinal Plants and
Traditional Medicine



CINLU

Kosar University
Ministry of Science, Research and TechnologicalAvicenna International
Community College LLC

March 6, 2022 Tbilisi - Georgia

performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Toxicol Lett*, 225(2), 230-239.
doi:10.1016/j.toxlet.2013.12.014

Yang, D., Wang, T., Long, M., & Li, P. (2020). Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020 .

Zeng, Y., Qi, L., Li, S., Hou, Y., Xu, W., Wang, H., . . . Sun ,C. (2014). A metabonomic analysis of the effect of quercetin on toxicity induced by chronic exposure to low-level dichlorvos in rat plasma. *Mol Biosyst*, 10(10), 2643-2653. doi:10.1039/c4mb00299g