

اثر دیازینون بر هورمون‌های جنسی و اینترفرون گاما، اینترلوکین ۴ و ۱۰ در موش‌های صحرایی نر

دکتر قربان ملیجی^۱، دکتر سید غلامعلی جورسرای^{۲*}، دکتر ابراهیم ذیحی^۳، دکتر اسماعیل فتاحی^۴، عمادالدین رضایی^۵، عالیبه سوهان فرجی^۶
۱- استادیار، گروه میکروب شناسی و ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری حضرت فاطمه الزهرا(س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۳- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۴- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات آیه الله آملی. ۵- دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۶- کارشناس ارشد جنین شناسی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی بابل.

چکیده

زمینه و هدف: سموم کشاورزی از خانواده ارگانوکلره و یا ارگانوفسفره عوارض مختلفی را بر بافت‌های بدن ایجاد می‌نمایند. این مطالعه به منظور اثر دیازینون به عنوان یک حشره‌کش ارگانوفسفره غیرسیستمیک بر هورمون‌های جنسی و سایتوکاین‌های اینترفرون گاما، اینترلوکین ۴ و ۱۰ در موش‌های صحرایی نر انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به‌طور تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند. سه گروه آزمایشی به مدت ۵ روز در هفته سم دیازینون را به مدت یک ماه و با دوز ۳۰، ۳ و ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه کنترل تزریقی نداشتند. هفت روز بعد از آخرین تزریق، سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون، FSH، LH و سایتوکاین‌های اینترفرون گاما، اینترلوکین ۴ و ۱۰ اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: اینترلوکین ۱۰ در گروه آزمایشی (۳۰ mg/kg/bw) نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی‌دار و در گروه‌های آزمایشی ۳ mg/kg/bw و ۰/۳ کاهش آماری معنی‌داری یافت (P<۰/۰۵). اینترلوکین-۴ تنها در گروهی که سم دیازینون را با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کرده بودند؛ معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). کاهش اینترفرون گاما بین گروه‌های آزمایشی و کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان هورمون FSH در سه گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل دارای کاهش معنی‌داری بود (P<۰/۰۵). همچنین هورمون تستوسترون در گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافت (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: دیازینون سبب افزایش معنی‌دار سطح اینترلوکین ۱۰ و افزایش تستوسترون و کاهش هورمون FSH موش صحرایی می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: دیازینون، اینترلوکین ۱۰، FSH، LH، تستوسترون، موش صحرایی

* نویسنده مسؤول: دکتر سید غلامعلی جورسرای، پست الکترونیکی alijorsara@yahoo.com

نشانی: بابل، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری حضرت فاطمه الزهرا (س)، تلفن ۰۱۱۱-۲۲۷۴۸۸۱، شماره ۲۲۷۴۸۸۰

وصول مقاله: ۹۱/۸/۸، اصلاح نهایی: ۹۲/۱/۱۸، پذیرش مقاله: ۹۲/۲/۲

مقدمه

شد (۵). این سم یکی از عوامل شناخته شده در آلودگی محیط زیست، آب و محصولات غذایی است. پایداری آن در محیط تاحدودی طولانی بوده و می‌تواند در میوه و یا سبزیجات مختلف، به صورت پراکنده وجود داشته باشد. معمولاً بین ۱۲ تا ۱۴ هفته در خاک به صورت فعال باقی مانده و در برخورد با پوست و مخاط به آسانی جذب می‌شود (۶). انسان ممکن است از طریق آلودگی شغلی خود، مانند کشاورزی، آلوده شدن مواد غذایی و یا محیطی که در آن زندگی می‌کند؛ در معرض این گونه سموم قرار گیرد (۷). دیازینون به دلیل مهارکنندگی آنزیم کولین استراز، می‌تواند در

تماس با انواع آفت‌کش‌ها به عنوان یکی از مشکلات مهم بهداشتی مطرح است (۱). آفت‌کش‌هایی که از خانواده ارگانوکلره و یا ارگانوفسفره باشند؛ جزء سموم کشاورزی محسوب شده و قادرند با مهار طولانی مدت آنزیم کولین استراز، عوارض مختلفی را در بافت‌های بدن ایجاد نمایند (۲). اینگونه سموم از طریق پوست، مجاری تنفسی و یا دستگاه گوارش جذب بدن شده (۳) و بسیار سریع به متابولیت‌های فعال تبدیل می‌شوند (۴). دیازینون یک حشره‌کش ارگانوفسفره غیرسیستمیک است که در سال ۱۹۵۲ سنتز

آتروفی بعضی از غدد مانند تیموس و طحال می‌شوند (۱۹) و یا این که بر روی میزان سایتوکاین‌های مختلفی مثل اینترلوکین‌های ۲، ۴ و ۱۰ و نیز اینترفرون گاما که در تعدیل پاسخ‌های ایمنی بدن نقش دارند؛ اثر می‌گذارند (۱۷). ایمونوتوکسیسیته‌های ناشی از بعضی سموم، اثر مهاری شدیدی بر روی فعالیت کولین استراز پلازما و اینترلوکین-۲ دارند (۲۰). اینترلوکین-۱۰ نیز می‌تواند به عنوان یک عامل ضدالتهابی عمل نموده و در کاهش علائم پاتولوژیک ناشی از سموم موثر باشد (۲۱). لذا با توجه به فقدان اطلاعات کافی در مورد اثرات سمی دیازینون بر روی سیستم جنسی و برخی پارامترهای ایمنی، این مطالعه طراحی گردید تا اثر سمیت دیازینون بر روی میزان هورمون‌های جنسی و پارامترهای ایمونولوژیک از جمله تعیین میزان سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی در موش‌های صحرایی نر مشخص گردد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی سفید نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن ۳-۴ ماه انجام شد. موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بابل تهیه و به‌طور تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند. سه گروه از موش‌ها به عنوان گروه‌های آزمایشی و گروه چهارم نیز تحت عنوان گروه کنترل تعریف شدند. تمامی موش‌ها در قفس‌های استاندارد و در شرایط ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. همچنین شرایط کار با حیوانات بر اساس دستورالعمل موجود و مصوبه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بابل صورت پذیرفت.

سه گروه آزمایشی به مدت ۵ روز در هفته (پنج روز اول هفته و متعاقباً دو روز استراحت) سم دیازینون (شرکت شیمی کشاورز-ایران) را به مدت یک ماه و با غلظت ۳۰، ۳ و ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به ترتیب و به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۱۷ و ۱۹ و ۲۲). گروه کنترل هیچگونه تزریقی دریافت نمود. بعد از گذشت هفت روز بعد از آخرین تزریق، نمونه‌برداری از چهار گروه صورت پذیرفت. برای گرفتن نمونه، موش‌ها تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند و از ناحیه زیر بغل آنها حدود ۳ تا ۴ میلی‌لیتر خون تهیه گردید و در داخل لوله‌های آزمایشی فاقد ماده ضدانعقاد، جمع‌آوری شدند.

نمونه‌های خونی با دور ۲۰۰۰ و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. بعد از جداسازی سرم‌های خونی، نمونه‌های حاصله در داخل میکروتیوب‌ها (هر نمونه در داخل ۶ میکروتیوب) تقسیم شده و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس پارامترهای مورد آزمایش شامل هورمون‌های تستوسترون، FSH و LH با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت USCN (کشور چین) و

ایجاد بیماری‌های حاد و یا مزمن دخالت یابد. بروز علائمی مثل سردرد، تهوع، مشکلات تنفسی، ضعف عضلانی و اسهال، مسمومیت ناشی از نوع حاد آن است (۸). بعضی از افراد به خصوص کسانی که در محیط کشاورزی زندگی می‌کنند؛ قویاً در معرض دوز بالایی از ارگانوفسفره‌ها، اندوتوکسین و آلرژن‌ها در مقایسه با افراد دیگر قرار دارند. لذا ترکیبی از اینگونه مواد، از عوامل ابتلا به بیماری آسم ناشی از آلرژیک در دوران کودکی آنها به شمار می‌رود (۹). از عوارض مهم ارگانوفسفره‌ها اثر آنها بر روی هورمون‌های جنسی است. باید در نظر داشت که تاثیر آن به میزان دوز و مدت زمان تماس بستگی دارد و استفاده مستمر از آنها در مزارع و منازل، می‌تواند سیستم تولید مثل انسان و یا جانوران را در معرض خطر قرار دهد (۱۰). ارگانوفسفره‌ها می‌توانند با تاثیر بر روی سیستم غدد درون ریز بدن، باعث کاهش ترشح بعضی از هورمون‌ها شوند (۱۱). مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی حاکی از آن است که ارگانوفسفره‌ها می‌توانند اثر تخریبی خاصی بر روی سیستم هورمونی بدن داشته باشند (۱۲). تاثیر استنشاقی اینگونه سموم نیز ممکن است؛ حجم مایع سمن را کاهش داده و منجر به کاهش در حرکت، تعداد و تغییر ساختار اسپرم گردد و یا هورمون‌های جنسی را تحت تاثیر قرار داده و ترشح آنها را دچار اختلال سازد (۱۳). ارگانوفسفره‌ها می‌توانند در دوزهای مختلف، بافت بیضه را تحت تاثیر قرار داده و با دژنره کردن مجاری اسپرم‌ساز و کاهش ساخت اسپرم، یک ناباروری ناخواسته را به دنبال داشته باشند (۱۴). ارگانوفسفره‌ها با تاثیر بر روی محور هیپوفیز-گوناد، هورمون‌هایی مثل FSH، LH و تستوسترون را نیز تحت تاثیر قرار داده و با تغییراتی که در میزان ترشح آنها ایجاد می‌نمایند؛ سبب اختلال در سیستم باروری می‌گردند (۱۵).

دیازینون از طریق مهار استیل کولین استراز بر روی سیستم ایمنی بدن از جمله تولید آنتی‌بادی و اینترلوکین‌ها تاثیر گذاشته و با تحریک در تکثیر سلول‌های T و افزایش سلول‌های CD5+ و CD26+ احتمالاً در ایجاد بیماری‌های خود ایمنی نقش دارند. همچنین این احتمال وجود دارد تا حالت ایمونوتوکسیسیته دیازینون در ایجاد بیماری‌های خود ایمنی، آلرژی و یا در سرکوب سیستم ایمنی بدن اثرگذار باشد (۱۶). این سم می‌تواند بر روی سایتوکاین‌های اصلی که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی بدن دخالت دارند؛ موثر واقع شده و در فаз تاثیرگذار خود بر روی سایتوکاین‌های Th2 نیز اثر منفی داشته باشد (۱۷). ارگانوفسفره‌ها یک عامل قوی مهارکننده ایزوفریم‌های سیتوکروم P450 محسوب گردیده و باعث می‌شوند تا متابولیسم هورمون‌های استروئیدی هم دچار اختلال گردند (۱۸). همچنین با اثر مستقیم خود یک اثر تخریبی بر روی بافت‌های سیستم ایمنی بدن باقی گذاشته و باعث

همچنین سایتوکاین‌های IFN- γ و IL-10، IL-4 با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت Bender Med System (کشور اتریش) به روش ELISA انجام پذیرفت.

برای اندازه‌گیری هورمون‌ها و سایتوکاین‌ها و برای انجام هر یک از آزمایش‌ها به صورت جداگانه، میکروتیوب‌ها را از فریزر خارج نمودیم تا در دمای محیط به حالت کاملاً ذوب رسیدند. سپس با استفاده از روش ELISA نمونه‌ها و استاندارد، به چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای اضافه شد و پس از طی مراحل آزمایش الایزا، در طول موج 450nm، توسط دستگاه ELISA Reader خوانده شدند.

داده‌ها به صورت Mean \pm S.E گزارش شدند و با استفاده از آزمون One Way ANOVA و Tukey و نرم‌افزار آماری SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. همچنین سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اینترلوکین ۱۰ در گروهی که سم دیازینون را به میزان ۳۰ mg/kg دریافت کرده بودند؛ نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا نمود (P<۰/۰۰۱). همین حالت در دو گروه آزمایشی دیگر که سم دیازینون را با دوز ۳ mg/kg/bw و ۰/۳ mg/kg/bw دریافت کرده بودند؛ نسبت به گروه کنترل کاهش آماری معنی‌داری نشان داد (جدول یک).

با اندازه‌گیری اینترلوکین ۴ در گروه‌های آزمایشی، با وجود افزایش در میانگین گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل، نتایج تنها در گروه دریافت کننده سم دیازینون با دوز ۳۰ mg/kg از نظر

آماري معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۵) (جدول یک). نتایج حاصل از اندازه‌گیری اینترفرون گاما بین گروه‌های آزمایشی و گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول یک). با تعریف گروه‌های ۶ تایی، میانگین IL-10 در گروه‌های مختلف تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد و این تفاوت بین گروه‌های ۱ و ۲ (P<۰/۰۰۴) و گروه‌های ۱ و ۳ (P<۰/۰۰۱) و گروه یک و کنترل (P<۰/۰۲۱) مشاهده شد. همچنین نتایج میانگین IL-4، تنها بین گروه آزمایشی اول و کنترل معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۵) و در بقیه موارد معنی‌دار نبود. این حالت در IFN- γ هیچگونه اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد.

میزان هورمون FSH در سه گروه آزمایشی نسبت به گروه کنترل کاهش قابل ملاحظه‌ای داشته است (P<۰/۰۰۱). بین میزان هورمون LH گروه سوم (۰/۳ mg/kg) و گروه کنترل اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). در صورتی که هیچگونه اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه آزمایشی اول (۳۰ mg/kg) و دوم (۳ mg/kg) و گروه کنترل یافت نشد (جدول ۲). با اندازه‌گیری هورمون تستوسترون، بین سه گروه آزمایشی و گروه کنترل افزایش آماری معنی‌داری یافت شد (P<۰/۰۰۵) (جدول ۲).

با تعریف گروه‌های ۶ تایی مشخص شد که بین میانگین هورمون FSH در تمام گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد (P<۰/۰۰۱). همچنین تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین گروه سوم و کنترل در میزان هورمون LH مشاهده شد (P<۰/۰۰۱).

جدول ۱: میانگین میزان سرمی سایتوکاین‌های اینترفرون گاما، اینترلوکین ۴ و ۱۰ پس از دریافت سم دیازینون در گروه‌های آزمایشی و کنترل در موش‌های سفید صحرایی

IFN- γ (pg/ μ l)	IL-4(pg/ μ l)	IL-10(pg/ μ l)	سایتوکاین‌ها
Mean \pm SE	Mean \pm SE	Mean \pm SE	گروه‌های آزمایشی
۳۹/۹ \pm ۲/۲۴	۰/۵۰ \pm ۰/۲۲ *	۶۲/۱۵ \pm ۱۴/۵۴ *	گروه یک (۳۰ mg/kg/bw)
۴۳/۲ \pm ۳/۲۹	۰/۲۸ \pm ۰/۰۵	۱۵/۶۶ \pm ۳/۰۰۷ *	گروه دو (۳ mg/kg/bw)
۵۱/۷۳ \pm ۶/۹۳	۰/۲۶ \pm ۰/۰۴	۸/۰۳ \pm ۳/۶۹ *	گروه سه (۰/۳ mg/kg/bw)
۵۴/۸۶ \pm ۲/۶۸	۰/۲۶ \pm ۰/۰۶ *	۲۴/۰۱ \pm ۷/۰۰۹ *	گروه کنترل
<۰/۰۶۸	<۰/۰۵	<۰/۰۰۱	p-value

جدول ۲: میانگین میزان سرمی هورمون‌های تستوسترون، FSH و LH پس از دریافت سم دیازینون در گروه‌های آزمایشی و کنترل در موش‌های سفید صحرایی

Testosterone(mIU/mL)	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	هورمون‌ها
Mean \pm SE	Mean \pm SE	Mean \pm SE	گروه‌های آزمایشی
۱/۶۰ \pm ۰/۴۹ *	۰/۹۵ \pm ۰/۰۸	۰/۰۲ \pm ۰/۰۰۷ *	گروه یک (۳۰ mg/kg/bw)
۱/۳۵ \pm ۰/۵۷ *	۱/۰۱ \pm ۰/۱۶	۰/۰۴ \pm ۰/۰۰۶ *	گروه دو (۳ mg/kg/bw)
۰/۷۸ \pm ۰/۲۱ *	۰/۸۱ \pm ۰/۱۱ *	۰/۰۴ \pm ۰/۰۰۷ *	گروه سه (۰/۳ mg/kg/bw)
۰/۰۹ \pm ۰/۰۲ *	۱/۴۷ \pm ۰/۱۶ *	۰/۱۰ \pm ۰/۰۱۵ *	گروه کنترل
<۰/۰۰۵	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	p-value

بحث

در مطالعه حاضر، میزان هورمون‌های جنسی کاهش پیدا کردند. اینترلوکین ۴ و ۱۰ سایتوکاین‌هایی بودند که در گروه آزمایشی دریافت کننده سم دیازینون به میزان ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافتند. اینترلوکین ۱۰ نیز در دوزهای ۳ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. لذا افزایش اینترلوکین‌های ۴ و ۱۰ این نظریه را قوت می‌بخشد که سموم ارگانوفسفره، از جمله دیازینون می‌توانند با تاثیر بر روی سیستم ایمنی بدن در تولید اینترلوکین‌ها اختلال ایجاد نمایند. این حالت در افزایش پاسخ ایمنی از نوع هومورال و مهار سیستم ایمنی از نوع سلولی هم می‌تواند مطرح باشد (۲۳). سموم ارگانوفسفره می‌توانند بر روی ارگان‌هایی که در باروری و سیستم ایمنی بدن دخالت دارند؛ اثر گذاشته و باعث اختلال در عملکرد آنها شوند (۱۹). دیازینون یکی از ارگانوفسفره‌هایی است که علاوه بر ایجاد ناباروری، ایمونوتوکسیستی ناشی از آن نیز بر روی سایتوکاین‌های اصلی بدن تاثیر منفی دارد. کاهش بعضی از سایتوکاین‌ها در اثر استفاده از سمومی مثل دیازینون، نشان‌دهنده عملکرد آنها در میزان پاسخ‌های ایمنی بدن است (۱۷). بعضی از سموم، اینترلوکین ۲ و ۴ را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بعضی هم فقط بر روی اینترلوکین ۲ موثر واقع می‌شوند (۲۰). باید توجه داشت که کاهش اینگونه سایتوکاین‌ها ممکن است فقط در حالت *In vitro* و در سلول‌های مربوط به یک بافت مشخص دیده شوند (۲۴). بعضی از ذرات نانو که از مواد گوناگون منجمله سموم مختلف جدا می‌شوند؛ در درازمدت با ذخیره شدن در بافت‌های بدن، باعث تغییر در آنتی‌ژن آنها خواهند شد (۲۵). در مطالعه ما مشاهده شد که اینترلوکین ۱۰، در دوز پایین کاهش یافته است. این نتیجه با بسیاری از مطالعات دیگر مطابقت دارد. اکثر مطالعات به این مطلب اشاره دارند که حضور سموم ارگانوفسفره باعث کاهش سایتوکاین‌ها می‌شوند (۱۷ و ۱۹ و ۲۰). به نظر می‌رسد که در حالت *In vivo* روند کار، گرچه می‌خواهد پروسه کاهش را طی نماید؛ ولی زمانی که دوز سم افزایش پیدا می‌کند؛ در پاسخ به حالت ضدالتهابی، شاهد افزایش اینترلوکین ۴ و ۱۰ هستیم. این حالت شاید در مقابله با اثر تخریبی سمومی باشد که بافت‌های بدن را تحت تاثیر قرار می‌دهند. لذا این حالت را در افزایش اینترلوکین ۴ و ۱۰ که افزایش معنی‌داری را داشته‌اند؛ بهتر بتوان تبیین کرد (۲۶). افرادی که در محیط کشاورزی زندگی می‌کنند؛ نسبت به افراد دیگر، بیشتر در معرض ارگانوفسفره‌ها، اندوتوکسین و آلرژن‌ها قرار دارند (۹). هورمون‌هایی مثل FSH، LH و تستوسترون نیز بعد از در معرض قرار گرفتن با ارگانوفسفره‌ها، ممکن است به دلیل تاثیر بر روی محور هیپوفیز-گوناد، باعث افزایش و یا کاهش بعضی از آنها از جمله

تستوسترون شده (۲۷) و سیستم تولید مثل را دچار آسیب نمایند (۱۵). در این مطالعه میزان هورمون FSH، به خصوص در دوز بالا کاهش معنی‌داری یافت. این مسأله می‌تواند بیانگر آن باشد که دیازینون توانسته سیستم هورمونی بدن را مختل نموده و نهایتاً باعث کاهش آن گردد. این حالت در تغییر هورمون LH نیز مشاهده می‌گردد. کاهش میزان هورمون LH، در تمامی دوزهای مربوط به سم دیازینون مشاهده می‌شود و کاهش این هورمون در دوز پایین سم است که می‌تواند حاکی از تاثیر سریع آن بر روی سیستم هومورال بدن باشد. گرچه انتظار می‌رود که با افزایش دوز سم دیازینون، ترشح هورمون کاهش بیشتری یابد؛ اما به نظر می‌رسد روند کاهش در یک مسیر حداقلی خود از نظر ترشح قرار گرفته و سیستم فیزیولوژی بدن در صدد جبران ترشح این هورمون عمل می‌نماید. شاید بتوان این احتمال را در نظر داشت که دوزهای کمتر از ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در سمومی مثل دیازینون که تقریباً حد میانه دوز کشنده است؛ اگر بر روی میزان ترشح یک هورمون اثر نداشته باشد؛ می‌تواند بر روی یک هورمون دیگر و یا بافت معینی اثرگذار باشد. به عنوان مثال پاراتیون (نوعی ارگانوفسفره) به عنوان یک عامل مسمومیت در باروری مطرح بوده و با تخریب بافت بیضه می‌تواند بر روی پارامترهای اسپرم تاثیر منفی داشته باشد؛ ولی تاثیر قابل ملاحظه‌ای بر روی ترشح هورمون‌ها ندارد (۱۲). ارگانوفسفره‌هایی مثل کلرپیریفوس (۱۴)، هینوزان (۲۲) و یا دیازینون (۲۸) می‌توانند باعث کاهش تعداد سلول‌های ژرمینال شده و یا این که با تخریب رده‌های سلولی بافت بیضه (۲۹) یک ناباروری ناخواسته را به دنبال داشته باشند. بعضی از مقالات اشاره به این موضوع دارند که تاثیر منفی اینگونه سموم وابسته به دوز نبوده و این زمان است که تعیین کننده است (۳۰). گزارش‌های دیگری حاکی از آن است که علاوه بر مدت زمان در معرض قرار گرفتن با سموم ارگانوفسفره، دوز آنها نیز از اهمیت بالایی برخوردار است (۳۱). در مطالعه حاضر هورمون تستوسترون افزایش قابل ملاحظه‌ای یافت. اما آنچه باید بیشتر مدنظر قرار گیرد؛ افزایش این هورمون در دوزهای بالاتر است. لذا به نظر می‌رسد که دیازینون همانند بعضی از سموم دیگر که در بعضی از مطالعات به آن اشاره شده (۳۲) با احتمال این که آسیب‌هایی در نوروئیک ایجاد می‌کنند؛ با رهاسازی سروتونین سبب افزایش هورمون تستوسترون خواهند شد. با فرض این مسأله معلوم می‌شود که سموم ارگانوفسفره قبل از رسیدن به سطح کشنده خود، به جای این که بافت هدف را تحت تاثیر قرار دهند؛ به عنوان یک محرک عمل کرده و با تاثیر بر روی محور ترشح یک هورمون، افزایش آن را باعث شده‌اند. گرچه عمل سموم شیمیایی به میزان دوز و یا مدت زمان تماس آنها بستگی دارد؛ ولی با ادامه یافتن استفاده از آفت‌کش‌هایی مثل ارگانوفسفره،

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که دیازینون سبب افزایش معنی‌دار سطح اینترلوکین ۱۰ و افزایش تستوسترون و کاهش هورمون FSH موش صحرایی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۸۵۳۱۹۳) معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل بود و با حمایت مالی آن معاونت محترم انجام گردید. بدین‌وسیله از کارکنان محترم مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی به ویژه آقای محسن آقاچانپور و گروه آموزشی علوم تشریحی تقدیر و تشکر می‌شود.

References

- Katzung BG. Basic and Clinical pharmacology. 10th. London: Simon & Schuster. 2005; p:948
- Hsieh BH, Deng JF, Ger J, Tsai WJ. Acetylcholinesterase inhibition and the extrapyramidal syndrome: a review of the neurotoxicity of organophosphate. *Neurotoxicology*. 2001 Aug; 22(4):423-7.
- Oliveira-Silva JJ, Alves SR, Meyer A, Perez F, Sarcinelli PN, da Costa Mattos RC, Moreira JC. [Influence of socioeconomic factors on the pesticides poisoning, Brazil]. *Rev Saude Publica*. 2001 Apr;35(2):130-5. [Article in Portuguese]
- Schroeder JC. Metabolic susceptibility to agricultural pesticides and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31(Suppl 1):26-32.
- Kamrin MA. Pesticide profiles: toxicity, environmental impact and fate. 7th. Boca Raton: Lewis Publishers. 1997; pp: 157-9.
- Dahlgren JG, Takhar HS, Ruffalo CA, Zwass M. Health effects of diazinon on a family. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(5):579-91.
- Handal AJ, Harlow SD, Breilh J, Lozoff B. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. *Epidemiology*. 2008 Nov; 19(6):851-9.
- Vittozzi L, Fabrizi L, Di Consiglio E, Testai E. Mechanistic aspects of organophosphorothionate toxicity in fish and humans. *Environ Int*. 2001 Jan;26(3):125-9.
- Duramad P, Harley K, Lipssett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT, et al. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect*. 2006 Dec; 114(12):1916-22.
- Fattahi E, Parivar K, Jorsaraei SGhA, Moghadamnia AA. The effects of diazinon on testosterone, FSH and LH levels and testicular tissue in mice. *Iran J Reprod Med*. 2009; 7(2):59-64.
- Lacasaña M, López-Flores I, Rodríguez-Barranco M, Aguilar-Garduño C, Blanco-Muñoz J, Pérez-Méndez O, et al. Association between organophosphate pesticides exposure and thyroid hormones in floriculture workers. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Feb; 243(1):19-26.
- Blanco-Muñoz J, Morales MM, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Bassol S, Cebrián ME. Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profile in floriculturist of the state of Morelos, Mexico. *Hum Reprod*. 2010 Jul;25(7):1787-95.

در مزارع و منازل، سیستم تولید مثلی انسان و یا جانوران به مخاطره می‌افتد. همچنین سیستم ایمنی بدن در دوران حاملگی، چون از طریق سنتز و ترشح بسیاری از سایتوکاین‌ها برای حفظ دوران بارداری نقش کلیدی دارند؛ لذا فعالیت غیرمعمول هر یک از ترکیبات سیستم ایمنی می‌تواند وابسته به عوارض ناشی از سموم ارگانوفسفره در دوران بارداری باشد (۳۳). لذا باید توجه داشت که سموم ارگانوفسفره می‌توانند به عنوان یک محرک عمل کرده و با تاثیر بر روی سیستم محوری یک هورمون و یا تخریب بافت‌های هدف، باعث اختلال در ترشح هورمون‌های مختلف شوند. سایتوکاین‌ها نیز در اینگونه موارد با افزایش و یا کاهش که در آنها دیده می‌شود؛ می‌تواند در تعادل سیستم ایمنی بدن اثرگذار باشند.

- Yucra S, Rubio J, Gasco M, Gonzales C, Steenland K, Gonzales GF. Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *Int J Occup Environ Health*. 2006 Oct-Dec;12(4):355-61.
- Joshi SC, Mathur R, Gulati N. Testicular toxicity of chlorpyrifos (an organophosphate pesticide) in albino rat. *Toxicol Ind Health*. 2007 Aug;23(7):439-44.
- Sarkar R, Mohanakumar KP, Chowdhury M. Effects of an organophosphate pesticide, quinalphos, on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in adult male rats. *J Reprod Fertil*. 2000 Jan; 118(1):29-38.
- Galloway T, Handy R. Immunotoxicity of organophosphorous pesticides. *Ecotoxicology*. 2003 Feb-Aug;12(1-4):345-63.
- Alluwaimi AM, Hussein Y. Diazinon immunotoxicity in mice: modulation of cytokines level and their gene expression. *Toxicology*. 2007 Jul;236(1-2):123-31.
- Hodgson E, Rose RL. Organophosphorus chemicals: potent inhibitors of the human metabolism of steroid hormones and xenobiotics. *Drug Metab Rev*. 2006;38(1-2):149-62.
- Neishabouri EZ, Hassan ZM, Azizi E, Ostad SN. Evaluation of immunotoxicity induced by diazinon in C57bl/6 mice. *Toxicology*. 2004 Mar;196(3):173-9.
- Alluwaimi AM, Hussein Y. Diazinon immunotoxicity in mice: modulation of cytokines level and their gene expression. *Toxicology*. 2007 Jul 1;236(1-2):123-31.
- Yurumez Y, Ikizceli I, Sozuer EM, Soyuer I, Yavuz Y, Avsarogullari L, et al. Effect of interleukin-10 on tissue damage caused by organophosphate poisoning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007 May;100(5):323-7.
- Fattahi E, Jorsaraei S, Parivar K, Moghadamnia A. [The long-term effect of Hinosan on Spermatogenesis on the Balb/C Mice]. *J Gorgan Uni Med Sci*. 2008; 9(4):5-10. [Article in Persian]
- Dong GH, Liu MM, Wang D, Zheng L, Liang ZF, Jin YH. Sub-chronic effect of perfluorooctanesulfonate (PFOS) on the balance of type 1 and type 2 cytokine in adult C57BL6 mice. *Arch Toxicol*. 2011 Oct;85(10):1235-44.
- DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):300-11.
- Di Gioacchino M, Petrarca C, Lazzarin F, Di Giampaolo L, Sabbioni E, Boscolo P, et al. Immunotoxicity of nanoparticles. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Jan-Mar;24(1 Suppl):65S-71S.

26. Riahi B, Rafatpanah H, Mahmoudi M, Memar B, Brook A, Tabasi N, Karimi G. Immunotoxicity of paraquat after subacute exposure to mice. *Food Chem Toxicol.* 2010 Jun;48(6):1627-31.
27. Fattahy E, Parivar K, Jorsaraei SGhA, Moghaddamnia AA. [The effects of Diazinon on the leydig cells and the level of sex hormones in mice]. *J Babol Univ Med Sci.* 2007;9(4):15-22. [Article in Persian]
28. Fattahy E, Jorsaraei SGA, Parivar K, Moghaddamnia AA. [Influence of Diazinon on spermatogenesis in mice]. *Koomesh.* 2007; 9(1):75-82. [Article in Persian]
29. Fattahi E, Jorsaraei SGA, Parivar K, Moghaddamnia AA. The effects of a single dosage of Diazinon and Hinosan on the structure of testis tissue and sexual hormones in Mice. *Cell J Yakhteh.* 2010;12(3):405-10.
30. Jorsaraei SGhA, Beiki AA, Yousef Nia Pasha YR, Alizadeh Navaei R. [The in vitro effects of Hinosan and Diazinon on human sperm parameters]. *J Babol Univ Med Sci.* 2005; 7(2):30-34. [Article in Persian]
31. Jorsaraei SGA, Firoozjaee A, Yousofnia Pasha YR, Tahmasbpour Marzony E, Sarabi E. Histopathological Effects of Single Dose Treatment of Diazinon on Testes Structure in Rat. *Cell J Yakhteh.* 2010;12(1):39-42.
32. Slotkin TA, Seidler FJ. Developmental neurotoxicants target neurodifferentiation into the serotonin phenotype: Chlorpyrifos, diazinon, dieldrin and divalent nickel. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Dec 1;233(2):211-9.
33. Guñazú N, Rena V, Genti-Raimondi S, Rivero V, Magnarelli G. Effects of the organophosphate insecticides phosmet and chlorpyrifos on trophoblast JEG-3 cell death, proliferation and inflammatory molecule production. *Toxicol In Vitro.* 2012 Apr; 26(3):406-13.

Original Paper

Diazinon alters sex hormones, Interferon-gamma, Interleukin-4 and 10 in male Wistar rats

Maliji Gh (Ph.D)¹, Jorsaraei SGh (Ph.D)*², Zabihi E (Ph.D)³, Fattahi E (Ph.D)⁴
Rezaie E⁵, Sohan Faraji A (M.Sc)⁶

¹Assistant Professor, Department of Microbiology and Immunology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

²Associate Professor, Fatemh Zahra Infertility and Reproductive Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ³Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ⁴Assistant Professor, Department of Biology, Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch, Amol, Iran. ⁵Medical Student, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. ⁶MSc of Embryology, Department of Anatomical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Abstract

Background and Objective: Agricultural toxins including organochlorine and organophosphorus families cause damages in the various tissues in humans. Diazinon is a non-systemic organophosphate insecticide. This study was carried out to determine the effect of Diazinon on sex hormone, interferon gamma, interleukin-4 and 10 in male rats.

Methods: In this experimental study 24 adult male Wistar rats were randomly allocated into four groups. Three experimental groups were received Diazinon 5 days per week for one month at 0.3, 3 and 30 mg/kg/bw intraperitoneally, while controls received nothing. Seven days after the last injection, blood samples were obtained and the serum testosterone, FSH, LH, interferon gamma, interleukin-4 and interleukin-10 were measured.

Results: Serum level of Interleukin-10 significantly increased in experimental group (30 mg/kg/bw of Diazinon) compared to controls ($P<0.05$). Serum level of Interleukin-10 significantly decreased in 0.3 mg/kg/bw and 3mg/kg/bw of Diazinon groups compared to controls ($P<0.05$). Interleukin-4 level was only significant in the group receiving 30 mg/kg/bw of Diazinon ($P<0.05$). Reduction in interferon-gamma level was not significant between control and experimental groups. FSH significantly reduced in the three experimental groups in comparison with controls ($P<0.05$). Testosterone level was significantly increased in experimental groups compared to control ($P<0.05$).

Conclusion: Diazinon increases interleukin-10 and testosterone and reduces FSH hormone in the rat.

Keywords: Diazinon, Interleukin-10, FSH, LH, Testosterone, Rat

* Corresponding Author: Jorsaraei SGh (Ph.D), E-mail: alijorsara@yahoo.com

Received 29 October 2012

Revised 7 April 2013

Accepted 22 April 2013