



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته سم شناسی

عنوان:

بررسی اثر آنتی اکسیدانی عصاره آویشن شیرازی بر استرس اکسیداتیو ناشی از سم  
مالاتیون در موش صحرایی نر

توسط:

احمد احمدی پور

اساتید راهنما:

دکتر سمیه کرمی مهاجری

دکتر مصطفی پورنامداری

دکتر فریبا شریفی فر

استاد مشاور:

دکتر علی ماندگاری بامکان

شماره پایان نامه ۸۷۲

تابستان ۱۳۹۵



**Kerman University of Medical Sciences**

**School of Pharmacy**

**For the certificate of Pharm. D Degree**

**Title:**

**Evaluation antioxidant effect of *Zataria multiflora* Boiss  
extract on oxidative stress induced by pesticide Malathion in  
male rat**

**By:**

**Ahmad Ahmadipour**

**Supervisors:**

**Dr. Somaye Kaarami-Mohajeri**

**Dr. Mostafa Pournamdari**

**Dr. Fariba Sharififar**

**Adviser:**

**Dr. Ali Mandegari Bamkan**

**Summer 2016**

**Thesis NO: 872**



## خلاصه

مقدمه: ترکیبات ارگانوفسفره از حشره کش ها و آفت کش های مهم هستند. این ترکیبات فعالیت آنزیم استیل کولین استراز (AChE) را مهار می کنند که باعث افزایش استیل کولین در تعدادی از سیناپس های مغزی و بخش های مختلف محل اتصال عصب عضله می شوند؛ و همچنین می توانند باعث اثرات مختلف بر روی کبد شوند. مالاتیون جزء علف کش های ارگانوفسفره است که سمیت آن باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و تکثیر رادیکال های آزاد می شود. اخیراً گزارش هایی مبنی بر تاثیر عصاره های گیاهی در کاهش اثرات سمی سموم ارگانو فسفره در حیوانات ارائه شده است. گیاه آویشن شیرازی یک گیاه بومی ایران با نام علمی *Zataria multiflora* Boiss است و اثرات آنتی اکسیدانی آن طی چندین مطالعه ثابت شده است. در مطالعه حاضر اثر عصاره گیاه آویشن شیرازی در حفاظت از موش صحرایی در برابر اثرات سمی مالاتیون مورد مطالعه قرار می گیرد.

روش ها: این مطالعه بر روی موش های صحرایی نر در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم انجام شد. بعد از یک هفته عادت دادن حیوانات به محیط قفس، موش ها به صورت تصادفی در ۶ گروه و هر گروه ۶ سر موش تقسیم شدند و به مدت ۲۸ روز مورد بررسی قرار گرفتند. یک گروه از موش ها بعنوان گروه سالم در نظر

گرفته شد و باقیمانده گروه‌ها با مالاتیون با دوز ۱۵۰ mg/kg مسموم شدند. سه گروه از موش‌های مسموم تحت درمان با عصاره آویش شیرازی در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم و یک گروه تحت درمان با ان-استیل سیستین (NAC) با دوز ۲۰۰ mg/kg قرار گرفتند و یک گروه مسموم هم روغن ذرت با دوز ۱۰ mg/kg دریافت کردند. موش‌ها یک روز پس از دوره مطالعه با رعایت اصول اخلاقی و با شرایط بی‌هوشی کامل با کتامین کشته شدند؛ نمونه بافت‌های کبد و خون قلب حیوانات جدا و در فریزر  $^{\circ}\text{C} -70$  نگهداری شد. جهت بررسی مارک‌های استرس اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان، سطح آنزیم‌های کبدی آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، کاتالاز، میزان پراکسیداسیون لیپیدی، مقدار گلوتاتیون و غلظت پروتئین کربونیل‌اندازه‌گیری شد و نمونه‌های کبدی تحت بررسی هیستوپاتولوژی قرار گرفتند. همچنین با استفاده از یک متد HPLC میزان ویتامین‌های A و E و اوریک اسید پلاسما خون سنجیده شد.

یافته‌ها: تجویز دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم سم مالاتیون باعث کاهش ۳۰ درصدی میزان آنزیم AChE و افزایش معنی‌داری در میزان پروتئین کربونیل‌اندازه‌گیری بافت کبدی گردید. تجویز خوراکی عصاره متانولی *Zataria multiflora* به

مدت ۲۸ روز بطور معنی داری ( $P_{\text{value}} < 0/001$ ) باعث کاهش میزان پروتئین کربونیل در بافت کبدی گردید.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره فراکسیون متانولی گیاه آویشن شیرازی دارای اثرات حفاظت کبدی در مدل سمیت کبدی در موش صحرایی می باشد. همچنین مشخص گردید عصاره این گیاه استرس اکسیداتیو را مهار کرده و آسیب‌های وارده به سلولهای کبدی را کاهش می‌دهد و بنابراین باعث محافظت سلولهای کبدی در مقابل مالاتیون می‌شود.

**کلمات کلیدی:** محافظت کبدی، سم مالاتیون، استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدانت، آویشن شیرازی



[121] Cooper N KR, Erdmann C, Fiene J, Lee J. Quantification of uric acid, xanthine and hypoxanthine in human serum by HPLC for pharmacodynamic studies. **J. Chrom. B** 2006;837:1-10.

[122] Kock R SS, Delvoux B, and Greiling H. A method for the simultaneous determination of creatinine and uric acid in serum by high-performance-liquid-chromatography evaluated versus reference methods. **Eur. J Clin. Chem. Clin. Biochem.** 1995;33:23-9.

### **Abstract**

**Introduction:** Organophosphorus compounds as important insecticides and pesticides inhibit the activity of enzyme acetylcholinesterase (AChE) which increases the level of acetylcholine in many synapses in the brain and in different parts of the neuromuscular junctions. They can cause different effects on the liver as well. Malathion belongs to organophosphate herbicides which its toxicity causes oxidative stress and proliferation of free radicals. Recently, some reports have been presented on the effects of plant extracts on reducing the organophosphate pesticide toxicity in animals. Zataria is a plant native to Iran with the scientific name of *Zataria multiflora* Boiss. Its antioxidant effect has been shown in several studies. In the present study, the effect of zataria extract on protecting rats against the toxic effect of malathion is studied.

**Material and method:** This study was conducted on male rats weighing 180-220 g. After one week orientation time in order to familiarize the rats with their habitat, they were randomly divided into 6 groups including 6 rats and they were studied for 28 days. One group was considered as healthy group and the remaining were intoxicated with malathion at dose of 150 mg/kg. Three intoxicated groups were treated with zataria extract at doses of 50, 100 and 200 mg/kg and one group was treated with N-acetylcysteine (NAC) at a dose of 200 mg/kg and the fifth intoxicated group received corn oil at dose of 10 mg/kg. Rats were killed one day after the study period under ethical considerations and with full anesthesia with ketamine. The liver tissue and blood samples of animals were collected and kept in freezer at -70 °C. In order to investigate

oxidative stress and anti-oxidant markers, the level of liver enzymes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), katalase, the extent of lipid peroxidation, glutathione amount and protein carbonyl concentration were measured and liver samples were examined histopathologically. In addition, the levels of retinol, alpha-tocopherol and uric acid in the rat's plasma were determined using an HPLC method.

**Result:** The dose of 150 mg.kg<sup>-1</sup> of malathion caused a 30% reduction in AChE enzyme and a significant increase in the amount of carbonyl protein in liver tissue. The oral administration of methanolic extract of *Zataria multiflora* for 28 days significantly ( $P_{\text{value}} < 0.001$ ) reduced the amount of carbonyl protein in liver tissue.

**Conclusion:** The results of this study showed that methanolic extract of zataria has hepatoprotective effects on the model of liver toxicity in rats. It was also found that the plant extract inhibited oxidative stress and reduced the damages caused to the cells of the liver and thus it can protect liver cells against malathion.

**Keywords:** liver protection, pesticide malathion, oxidative stress, antioxidant, *Zataria multiflora*