IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۲۱۹-۱۹۵

مقاله مروری

اثرات سمی قارچ‌کش مانکوزب : یک مقاله مروری

محدثه محمدی ساردو[۱]، علی ماندگاری[۲*]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه جیرفت، جیرفت، ایران
۲. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی،یزد، ایران

دریافت: ۳۰ دی ۱۴۰۳ پذیرش: ۴ اسفند ۱۴۰۳

چکیده

با گسترش استفاده از آفت‌کش‌ها، نگرانی‌ها در رابطه با اثرات مضر آن‌ها بر سلامتی رو به افزایش است. شواهد متعددی رابطه بین قرار گرفتن در معرض آفت‌کش‌ها و افزایش نرخ بیماری های مزمن را نشـان داده‌اند. مانکوزب، یک قارچ کش متشـکل از پلیمر اتیلن بیس دی تیوکاربامات (EBDC) با عناصـر منگنز و روی، دارای طیف وسیعی از کاربردهای کشاورزی و صنعتی است. مطالعات اخیر تأیید می‌کنند که مانکوزب اثرات نامطلوبی بر انسان و در مدل‌های مختلف حیوانی دارد. این اثر ناشـی از توانایی مانکوزب در القای سـمیت ژنتیکی، اختلال عملکرد میتوکندری و اسـترس اکسـیداتیو اسـت که به شـدت با تغییرات ساختاری و اختلالات عملکردی در اندام‌هایی مانند کبد، سیستم عصبی و دستگاه تولید مثلی مرتبط است. این مقاله مروری، اثرات سمی مواجهه با آفت کش مانکوزب در انسان و مدل‌های حیوانی را مورد بررسی قرار می‌دهد. همچنین اصلی‌ترین مکانیسم‌های مولکولی شناخته شده سمیت این ترکیب مرور خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: سمیت، مانکوزب، مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی، مکانیسم مولکولی

مقدمه

مواد شیمیایی که برای سلامتی مضر هستند و در اثر فعالیت انسان وارد محیط‌زیست شده‌اند، آلاینده‌های محیطی نامیده شده و موجب آلوده‌کردن آب، هوا و خاک می‌شوند. استنشاق، جذب و بلع راه‌های اصلی رسیدن آلاینده‌های متعدد به بدن موجودات زنده است که به طور قابل‌توجهی سلامت عمومی و فردی را تحت تأثیر قرار داده و در نتیجه شیوع بیماری و مرگ و میر را افزایش می‌دهند. آلاینده‌های عمده زیست‌محیطی عبارتند از فلزات سنگین، پلاستیک‌ها، ذرات معلق، دود سیگار و آفت‌کش‌ها [۱].

آفتکش‌ها ترکیبات طبیعی یا سنتز شده شیمیایی هستند که برای کنترل، پیشگیری و از بین بردن انواع آفات از قبیل حشرات، جوندگان، قارچ ها و علف‌های هرز در بخش‌های مختلفی مانند بهداشت، نگهداری و فرآوری مواد غذایی، جنگلداری، کشاورزی و آبزی پروری استفاده می‌شوند [۲]. این محصولات شیمیایی برای اعمال سمیت بر گونه‌های هدف طراحی شده اند، اما ممکن است به‌طور ناخواسته اثرات مضر بر سلامت انسان و اکوسیستم ها داشته باشند. یک بررسی سیستماتیک نشان داده است که ۳۸۵ میلیون نفر در سراسر جهان سالانه دچار مسمومیت حاد غیر عمدی با آفت‌کش‌ها شده که باعث مرگ ۱۱۰۰۰ نفر می‌شود. تعداد افرادی که به طور مزمن در معرض تماس با دوزهای پایین می باشند، حتی بیشتر است [۳]. خطرات ناشی از استفاده از آفت‌کش‌ها هم به ویژگی‌های ذاتی اجزای آن‌ها (به‌عنوان‌مثال: مواد فعال، ترکیب‌کننده‌ها، کمک‌کننده‌ها) و هم به نحوه استفاده از آن‌ها از جمله تناوب، حجم و روش کاربرد و همچنین نوع محصول و خاک بستگی دارد. بسیاری از آفت‌کش‌ها به‌راحتی قابل تجزیه نیستند، در خاک باقی می‌مانند، در آب‌های زیرزمینی و سطحی شسته می‌شوند و بیشتر محیط را آلوده می‌کنند. مطالعات نشان داده است که نه تنها ماده مؤثره آفت‌کش بر محیط زیست و سلامت انسان تأثیرات منفی دارد، بلکه متابولیت‌های ناشی از تجزیه آن‌ها گاهی مضرتر از ماده اصلی هستند [۴].

* نویسنده مسئول مکاتبات: alimandegary@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-1065-9349)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

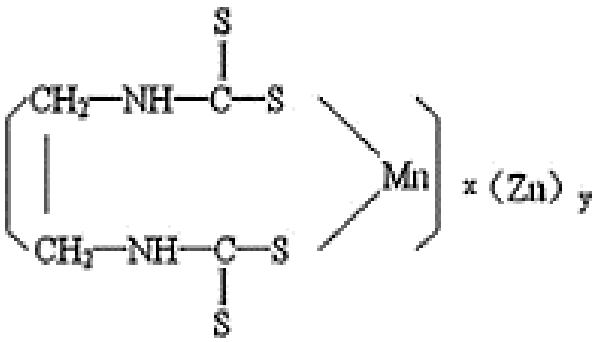
شواهد زیادی در مورد ارتباط قرار گرفتن در معرض آفت‌کش‌ها با بروز بیماری‌های مزمن انسان، از جمله سرطان، پارکینسون، آلزایمر، مولتیپل اسکلروزیس[1]، دیابت، پیری، بیماری قلبی–عروقی و بیماری مزمن کلیوی وجود دارد [۵، ۲].

قارچ‌کش‌ها به‌عنوان ابزار مهم کنترل بیماری، گروهی از آفت‌کش‌ها می‌باشند که از آسیب ناشی از قارچ‌ها به گیاهان و اثرات نامطلوب آن‌ها بر عملکرد و کیفیت محصول جلوگیری می‌کنند و یا آن را کاهش می‌دهند و بیش از ۳۵ درصد از بازار آفت‌کش‌ها را در سراسر جهان به خود اختصاص داده‌اند [۶]. استفاده مکرر از قارچ‌کش‌ها در فواصل ۱۰ تا ۱۵ روزه برای کنترل بیماری‌های قارچی در محصولات زراعی و سبزیجات، خطر آلودگی محیط‌زیست را دو برابر می‌کند. این امر به ویژه زمانی مهم است که بقایای قارچ‌کش در خاک باقی می‌مانند یا از طریق رواناب و زهکشی کشاورزی به آب‌های سطحی می‌روند. درنتیجه، افزایش تجمع زیستی آن‌ها در اکوسیستم‌های خشکی و آبی می‌تواند بر موجودات غیر هدف تأثیر منفی بگذارد [۷]. قارچ‌کش‌های اصلی بنزیمیدازول‌ها[2]، دی‌تیوکاربامات‌ها، فنیل‌آمیدها[3]، کلرونیتریل‌ها[4]، استوبیلورین‌ها[5] و تریوزول‌ها[6] هستند [۸].

اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات‌ها[7] قارچ‌کش‌هایی هستند که به طور گسترده برای محافظت از میوه‌ها، سبزیجات و محصولات زراعی در برابر طیف گسترده‌ای از بیماری‌های قارچی استفاده می‌شوند. این کلاس شامل زینب[8]، مانب[9]، مانکوزب[10]، متیرام[11] و نبام[12] است. این ترکیبات عموماً دارای سمیت کوتاه مدت در پستانداران هستند. ازسوی‌دیگر، اثرات طولانی‌مدت می‌تواند خطراتی را ایجاد کند. این گروه از قارچ‌کش‌ها اثرات سمی قابل توجهی بر روی تیروئید، غدد جنسی و کروموزوم‌ها پس از مواجهات مکرر ایجاد می‌کنند که عاری از ناهنجاری‌زایی و سرطان‌زایی در حیوانات آزمایشگاهی نیست. همچنین اثرات نوروتوکسیک این قارچ‌کش‌های پرمصرف گزارش شده است و اتیلن بیس دی تیو کاربامات طیف گسترده‌ای از اثرات عصبی رفتاری و تغییرات نوروپاتولوژیک در مغز را ایجاد می‌کنند [۹].

مطالعات نشان داده‌اند که هم بخش آلی و هم بخش فلزی قارچ‌کش‌های اتیلن بیس دی تیوکاربامات به سمیت آن‌ها کمک می‌کند [۱۰].

مانکوزب یک قارچ‌کش از کلاس کاربامات است که ساختار مولکولی آن کمپلکس پلیمری از نمک‌های منگنز و روی اتیلن‌بیس‌دی تیوکاربامات را شامل می‌شود (شکل ۱) [۱۱]. این ترکیب بسیاری از بیماری‌های قارچی (۴۰۰ پاتوژن مختلف گیاهی) را در طیف گسترده‌ای از محصولات زراعی، میوه‌ها، آجیل، سبزیجات و گیاهان زینتی کنترل می‌کند [۱۲، ۱۱]. علاوه بر فعالیت‌های کشاورزی، به‌عنوان ولکانیزه‌کننده و تسریع‌کننده در صنعت لاستیک، لکه‌کش در سیستم‌های خنک‌کننده آب و روبنده فلزات در تصفیه خانه‌های فاضلاب نیز مورد استفاده قرار می گیرد [۱۳]. مانکوزب در دهه ۱۹۴۰ تولید شد و به‌عنوان پرفروش‌ترین قارچ‌کش به‌طور گسترده مورد استفاده قرار گرفت. اولین بار در سال ۱۹۴۸ در ایالات متحده به‌عنوان یک قارچ‌کش با طیف وسیع ثبت گردید. در سال ۲۰۱۸، به‌طور متوسط ۷ میلیون پوند مانکوزب در ایالات متحده استفاده شد. تقریباً هفتاد سال اثر قارچ‌کشی در طیف گسترده‌ای از کاربردهای کشاورزی و صنعتی، ازجمله به‌عنوان یک قارچ‌کش در محصولات کشاورزی عمده (مانند سیب‌زمینی، گوجه‌فرنگی، انگور و انگور) نشان داد [۱۵، ۱۴]. در ایران میزان تدارک کلی در سال ۱۳۹۹ با فرمولاسیون wp80[13] معادل ۴۵ تن و مخلوط متالاکسیل[14] + مانکوزب ۱۳/۵ تن می‌باشد [۱۶].



شکل ۱– ساختار شیمیایی مانکوزب.

[1]Multiple sclerosis
[2]Benzimidazoles
[3]Phenylamides
[4]Chloronitriles
[5] Stobilurins
[6]Triozoles
[7] Ethylene-bis-dithiocarbamate (EBDC)
[3]Zineb
[4]Maneb
[5]Mancozeb
[6]Metiram
[7]Nabam
[13] Wettable powder
[14] Metalaxyl

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

کاربرد گسترده آن به‌دلیل سمیت حاد کم و ماندگاری کوتاه آن در محیط است [۱۷]. علیرغم داشتن ویژگی‌های مذکور، در سال ۲۰۲۰ اتحادیه اروپا تمدید مجوز برای مصرف مانکوزب را لغو کرد و این مرتبط با مسمومیت ناشی از قرار گرفتن در معرض مانکوزب بوده است [۱۴]. لذا استفاده از آن به‌عنوان آفت‌کش در کل اتحادیه اروپا[15] به دلیل سمیت مشاهده شده در تولید مثل و خواص مختل‌کنندگی غدد درون ریز ممنوع گردید. با این وجود، در چندین کشور هنوز تا حد زیادی در بخش کشاورزی بکار می‌رود [۱۵]. همچنین گزارشات اخیر نشان داده‌اند که مانکوزب یک کارسینوژن، نوروتوکسین، موتاژن و تراتوژن است [۶]. محصولات مخرب آن یون منگنز، روی، اتیلن‌تیوره[16]، اتیلن‌بی‌سیسوتیوسیانات‌سولفید[17] و اتیلن‌بی‌سیسوتیوسیانات[18] می‌باشند که این متابولیت ها حلالیت آب بالایی دارند و به راحتی قابل تجزیه نیستند [۱۳]. آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده[19] به دلیل نگرانی‌های بهداشتی و زیست‌محیطی، استفاده از مانکوزب را بررسی کرده است. در جولای ۲۰۲۴ پیشنهاد لغو تمام موارد استفاده از مانکوزب را در مزارع انگور با اشاره به خطرات احتمالی در معرض قرارگرفتن کارگران ارائه کرد. علاوه بر این سایر اقدامات به منظور کاهش خطر از جمله عدم استفاده در چمن‌های مسکونی، گیاهان زینتی، تیمارهای خاص بذر را پیشنهاد کرده است. در حالی که مانکوزب برای استفاده در بسیاری از محصولات در ایالات متحده تأیید شده است اما کاربرد آن در معرض بررسی نظارتی مداوم است. بنابراین در حالی که مانکوزب در حال حاضر محدویت کامل مصرف در تمام موارد ندارد، استفاده آن در آینده ممکن است براساس ارزیابی‌های مداوم توسط مقامات نظارتی مشمول محدودیت های بیشتری باشد [۱۹، ۱۸]. در سال‌های اخیر در ایران نیز توصیه و مصرف قارچ‌کش مانکوزب در مزارع سبزی، صیفی و دیگر محصولات تازه‌خوری ممنوع گریده است بااین‌حال استفاده از آن در مواردی مانند ضدعفونی بذور گندم منعی ندارد. همچنین این قارچ‌کش در کنترل بیماری‌های قارچی محصولاتی نظیر ذرت، پنبه، آفتابگردان و مرکبات و بادام مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین مصرف مانکوزب در ایران به‌طورکامل ممنوع نیست و محدود به برخی محصولات است [۲۰].

با توجه به بررسی متون علمی صورت‌گرفته، در این زمینه، مقالات مروری متعددی منتشر شده است اما این مقالات به صورت پراکنده و محدود به جنبه‌های سمیت مانکوزب پرداخته‌اند و بنابراین با توجه به اهمیت موضوع، در مقاله مروری حاضر برای ارائه نتایج دقیق و مقایسه‌ای سمیت مانکوزب از مدل‌های متعددی از قبیل رت، موش، خرگوش، ماهی، کشت‌های سلولی و انسانی استفاده شده است. همچنین توجه ویژه‌ای نیز به جنبه‌های مولکولی و بررسی دقیق نتایج هر مطالعه شده است. در این مقاله با تمرکز بر بازه زمانی ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ داده‌ها و نتایج علمی در زمینه اثرات مانکوزب بر سلامت، عملکرد فیزیولوژیک و بروز انواع متعدد اختلالات در برخی ارگان‌ها ارائه می‌شود.

مطالعات حیوانی

سمیت کبدی و کلیوی مانکوزب

کبد که اندامی با اهداف حیاتی برای بدن می‌باشد، حساس‌ترین و اولیه‌ترین اندام هدف در فرآیند سمیت آفت‌کش‌ها بوده و از طریق سیستم‌های سم‌زدایی (پتانسیل متابولیکی بالا) از سمیت شیمیایی جلوگیری می‌کند. از این رو، برای آزمایش‌های سم‌شناسی و فارماکولوژیک، سلول ای کبدی یک گزینه بدیهی هستند [۲۱]. آلاینده‌های محیطی متعددی از قبیل آفت‌کش‌ها، فلزات سنگین، داروهای ضدسرطان و متالوئیدها می‌توانند به کلیه‌ها آسیب رسانده و بر دفع مواد زائد اثر بگذارند. این می‌تواند ترکیب و حجم مایعات بدن و همچنین تعادل اسید و باز را تغییر دهد و به شدت بر سلامت تأثیر بگذارد [۶]. در مطالعات مختلف صورت‌گرفته بر روی کبد و کلیه پارامترهای متعددی از قبیل وزن، هیستوپاتولوژی، پارامترهای بیوشیمیایی، نشانگرهای استرس اکسیداتیو در مدل‌های مختلف مورد مطالعه قرار می‌گیرند. در این مقاله یافته‌های اخیر اثر مانکوزب بر کبد و کلیه تجزیه و تحلیل شده و ارائه خواهد شد (جدول ۱). به‌طورکلی، وزن نسبی اندام به‌عنوان یک پیش‌نیاز حیاتی برای مقایسه اثر زنوبیوتیک‌ها بر روی اندام‌های فرد تیمار شده و گروه کنترل برآورد می‌شود. در مطالعات صورت‌گرفته بر روی پستانداران (رت)، تیمار ۲۵۰، ۵۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم مانکوزب برکیلوگرم وزن بدن به‌مدت ۳۰ روز موجب افزایش وزن نسبی کبد شد. کی از دلایل ذکرشده در حمایت از این یافته این

[15] European Union (EU)
[16] Ethylenethiourea(ETU)
[17] Ethylene bisisothiocyanate sulfide
[18] Ethylene bisisothiocyanate
[19] United States Environmental Protection Agency

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- جزئیات مطالعات خطر اختلالات کبدی و کلیوی در تماس با مانکوزب در مدل های تجربی

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Nuchniyom (۲۰۲۳)	رت(*Wistar*)	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی – ۳۰ روز	کبد	تغییرات بافتی از قبیل نکروز و التهاب، افزایش ۲- هیدروکسی بوتیریک اسید[۲۰] و ۴- هیدروکسی نوننال[۲۱]، افزایش مقادیر -Lتیروزین، افزایش اکسیداسیون قندها، کاهش محتوی گلوتاتیون[۲۲] و افزایش محتوی گلوتاتیون دی سولفید[۲۳]
Yousuf (۲۰۲۴)	رت(*Wistar*)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در آب آشامیدنی- ۲۸ روز	کبد	افزایش مقادیر آلانین آمینوترانسفراز[۲۴] و آسپارتات آمینوترانسفراز[۲۵]، کاهش فعالیت آنزیم های کاتالاز[۲۶] و سوپر اکسید دیسموتالاز[۲۷] و گلوتاتیون پراکسیداز[۲۸]، افزایش مقادیر مالون دی آلدئید[۲۹]، تغییرات بافتی شامل نکروز، ادم و خونریزی
Gök (۲۰۲۲)	رت(*Wistar*)	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۳۰ روز	کبد	افزایش مقادیر آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز، نکروز، اتساع سینوزوئیدی، خونریزی، انسداد، افزایش شدید بیان کاسپاز-۳ در مرکز لوبول کبدی
Kumar (۲۰۲۳)	ماهی (*Channa punctatus*)	۱/۱۵۶ و ۲/۳۱۲ میلی گرم بر لیتر ۹۶ ساعت	کبد، کلیه	افزایش لیپید پراکسیداسیون[۳۰]، کاهش محتوی گلوتاتیون، نکروز، تخریب سیتوپلاسمی ، واکوئله شدن در کبد. هایپرتروفی و واکوئله شدن[۳۱] به همراه کاهش فضای حفره در لوله کلیوی

[20]2-Hydroxybutyric acid
[21]4-Hydroxynoneal (4-HNE)
[22]Glutathione
[23]Glutathione disulfide (GSSG)
[24]Alanine aminotransferase(ALT)
[25]Aspartate aminotransferase(AST)
[26]Catalase
[27]Superoxide dismutase (SOD)
[28]Glutathione peroxidase
[29]Malondialdehyde
[30]Lipid peroxidation
[31]Vacuolization

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۱.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Banaee (2023)	گورخر ماهی (*Danio rerio*)	۰، ۳۷، ۷۴،۱۱۱، ۱۴۸، ۱۸۵،۲۲۲ میکروگرم بر لیتر ۲۱ روز	کبد	افزایش میزان آلکالین فسفاتاز[۳۲]، آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز، افزایش فعالیت کاتالاز و افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی[۳۳] و مالون دی آلدئید. کاهش فعالیت لاکتات دهیدروژنا[۳۴]ز و گاما گلوتامیل ترانسفراز[۳۵] و کاهش محتوی گلیکوژن کبدی. افزایش بیان در دو ژن *Ces2* و *Cyp1a* و کاهش بیان ژن *Mt1*
Ahmad Khan (۲۰۲۴)	ماهی (*Channa punctatus*)	۲/۰۶۸ و ۴/۱۳۶ میلی گرم بر لیتر ۲۰،۴۰ و ۶۰ روز	کبد	افزایش رادیکال های آزاد بعد از ۶۰ روز تیمار، افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز بعد از ۲۰ و ۶۰ روز تیمار و کاهش فعالیت بعد از ۴۰ روز تیمار. افزایش مقادیر آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز و آلکالین فسفاتاز، افزایش میزان فعالیت لاکتات دهیدروژناز. افزایش بیان دو ژن *NOX4* و *XBP1s*
Saber (۲۰۱۹)	رت (*Sprague-Dawley*)	۷۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی– ۱۰ هفته	کبد	افزایش مقادیر آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز، آلکالین فسفاتاز و مالون دی آلدئید، کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز، کاهش محتوی گلوتاتیون، افزایش مقادیر فاکتورهای التهابی(اینترلوکین[۳۶] ۶ ، اینترلوکین ۱بتا، نیتریک اکساید[۳۷])، تخریب DNA، تغییرات بافتی متعدد از قبیل نکروز و تکثیر سلول های کوپفر، تغییر در عروق خونی کبد
Yahia (۲۰۱۵)	رت (*Wistar*)	۵۰۰ و ۷۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ۸ هفته– خوراکی	کبد و کلیه	افزایش قابل توجه وزن کبد و کلیه به ویژه در تیمار ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش میزان آلانین آمینوترانسفراز، آلکالین فسفاتاز و آسپارتات آمینوترانسفراز در دوز ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش میزان اوره و کراتینین[۳۸] در هر دو دوز

[32]Alkaline phosphatase (ALP)
[33]Total antioxidant
[34]Lactate dehydrogenase (LDH)
[35]Gamma- glutamyl transferase
[36]Interleukin
[37]Nitric oxide
[38]Creatinine

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۱.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Ahmed (۲۰۱۷)	رت (*Rattus norvegicus*)	۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم ۳۰ روز- خوراکی	کبد	افزایش وزن کبد و کلیه و افزایش فعالیت آنزیم آسپارتات آمینوترانسفراز در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم
Ibrahim (۲۰۲۳)	ماهی (*Oreochromis niloticus*)	۴، ۸،۱۲، ۱۶، ۲۰، ۰ میلی گرم بر لیتر ۹۶ ساعت	کبد و مغز	کاهش پارامترهای خون (تعداد گلبول های سفید و قرمز، هموگلوبین، حجم سلول) در ۸- ۲۰میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش میزان استیل کولین استراز مغز در ۴-۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش آلانین آمینوترانسفراز، آسپارتات آمینوترانسفراز و کراتینین در ۸-۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش میزان پارامترهای ایمونولوژیکی(لیزوزیم[۳۹]، نیتریک اکساید، ایمنوگلوبین ام[۴۰] و کمپلمنت ۳[۴۱]) کاهش فعالت آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی، افزایش شدت رفتار از قبیل شنا کردن و رفتار های تهاجمی و رفتار تنفسی نفس نفس زدن
SUAREZ URIBE (۲۰۲۳)	رت(*Wistar*)	۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم- خوراکی- ۱۲ هفته	کبد	افزایش میزان استیل کولین استراز[۴۲] و آلکالین فسفاتاز، افزایش تعداد میکرونوکلئوس[۴۳] در سلول های خونی و مغز استخوان(ژنوتوکسیسیتی[۴۴]) در تیمار ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم ، افزایش تخریب DNA در سلول های کبدی، کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون
Kistinger (۲۰۲۲)	رت (*Sprague-Dawley*)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۲۸ روز	کبد و کلیه	تغییر هومئوستاز مس، روی، آهن و منگنز در کبد و کلیه، افزایش فعالیت گلوتاتیون رداکتاز[۴۵] و گلوتاتیون پراکسیداز در کبد، افزایش توتال گلوتاتیون[۴۶] در کبد و کلیه

[39] lysozyme
[40] Immunoglobulin M
[41] Complement 3
[42] Acetylcholinesterase (AChE)
[43] Micronuclei (MN)
[44] Genotoxicity
[45] Glutathione reductase
[46] Total glutathione

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۱.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Yahia (۲۰۱۹)	رت (*Sprague-Dawley*)	۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی– ۷ هفته	کبد	تخریب DNA، افزایش میزان تری گلیسرید، LDL,VLDL همراه با کاهش سطح گلوکز در سرم، تغییرات بافتی از قبیل احتقان و افزایش واکنش های التهابی در ناحیه پورتال
Zhang (۲۰۲۳)	موش(*Kunming*)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی– ۳۰ روز	کلیه	دژنره شدن خفیف پوشش اپی تلیالی کلیه و آسیب گلومرولی، افزایش قابل ملاحظه کراتینین و اسید اوریک در گروه تیمار، افزایش مقادیر مالون دی آلدئید، کاهش میزان فعالیت آنزیم های سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، افزایش بیان ژن های *ndufs1* و *ndufab1* و کاهش قابل ملاحظه بیان ژن های *ndufa5*،*cox5b* و *ndufa6*، تغییر متابولیت های مرتبط با مسیر[۴۷]cGMP-PKG، مختل شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو، کاهش تولید ATP و افزایش میزان رادیکال های اکسیژنی فعال
Pirrozi (۲۰۱۶)	برون تنی	۰/۱، ۵۰۰، ۱۰۰، ۱ پی پی ام[۴۸] ۲۴ ساعت	HepG2	کاهش درصد زنده ماندن سلول ها به زیر ۵۰٪ در ۲۴ ساعت و در غلظت ۱۰۰ به مدت ۴۸ ساعت ۱۰۰٪، افزایش تجمع لیپید درون سلولی، افزایش میزان لاکتات دهیدروژناز و سیتوکروم c و القا مرگ سلولی
Petitjean (۲۰۲۴)	برون تنی	۱،۱۰ و ۱۰۰ پی پی ام ۴۸ ساعت	hepatocytes-like HepaRG cells human hepatocytes	القاء مرگ سلولی، تغییر هومئوستاز فلزی، القاء استرس اکسیداتیو، فعالسازی مسیر داخلی آپوپتوز[۴۹]، کاهش محتوی ATP

است که ازآنجاکه مانکوزب یک قارچ‌کش مختل‌کننده غدد درون‌ریز می‌باشد لذا از طریق مکانیسم اختلال عملکرد هورمون، نرخ رشد را می‌تواند تغییر دهد [۲۳–۲۱]. وجود یک عامل خارجی در قالب یک استرس شیمیایی به اندازه کافی برای ایجاد اختلال عملکرد کبدی کافی است. پارامترهای بیوشیمیایی به‌عنوان یکی از شاخص‌های عملکردی کبد در مدل‌های مختلف از قبیل ماهی و رت مورد بررسی قرار گرفته اند. از جمله مهمترین آن‌ها می‌توان به آلانین‌آمینوترانسفراز و آسپارتات‌آمینوترانسفراز اشاره کرد.

[47] cGMP-dependent protein kinase
[48] Parts per million (ppm)
[49] Apoptosis

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

مقادیر این آنزیم‌ها در شرایط نرمال در سطح خون پایین است و در شرایط آسیب کبدی به میزان بیشتری در خون آزاد می‌شوند و نشانگری برای تشخیص آسیب کبدی می‌باشند. در مطالعات متعددی مقادیر آلانین‌آمینوترانسفراز و آسپارتات‌آمینوترانسفراز افزایش‌های معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند [۲۶-۲۲، ۱۳، ۷]. در کلیه سه شاخص مهم عملکردی مانند نیتروژن اوره[۵۰]، کراتینین، و اسید اوریک[۵۱] تعیین شد و در تیمار با مانکوزب افزایش قابل‌توجهی در سطوح آن‌ها مشاهده گردید [۲۷، ۶].

در آنالیزهای بافت‌شناسی کبد، در سطح مقطع گروه کنترل، ورید مرکزی در مرکز لوبول کبد منظم بوده و سلول‌های کبدی به‌صورت شعاعی در اطراف هسته قرار داشتند. معماری ساختار بافتی کبد که یکی از محل‌های اصلی خنثی‌کننده سموم می‌باشد در ماهی و رت‌های تحت تیمار با مانکوزب تظاهرات آناتومیکی مانند واکوئله‌شدن، اتساع سینوسی، نکروز کانونی، انسداد قابل‌توجه و خونریزی ناشی از تغییرات پارانشیمی، دژنراسیون[۵۲] هیدروپیک و همچنین آسیب سلولی قابل‌توجه کبدی ناشی از دژنراسیون و انسداد عروق مرکزی را نشان داده است [۲۸، ۲۵، ۲۴، ۲۱]. فوتوگراف‌های بدست‌آمده از بافت کلیه نیز حاکی از نکروز توبولار، خونریزی، ادم و آسیب گلومرولی بود [۲۷، ۶]. به نظر می رسد که اثرات مضر بافتی ناشی از مانکوزب ممکن است مربوط به تولید رادیکال‌های آزاد تولید شده در طی واکنش استرس اکسیداتیو باشد که تجمع آن‌ها می‌تواند به مولکول‌های زیستی کلیدی آسیب رسانده و متعاقباً باعث آپوپتوز، التهاب یا نکروز می‌شود آسیب به اسکلت سلولی یا غشاء می‌تواند منجر به ازدست‌دادن ساختار سلولی می‌شود [۲۱].

به لحاظ شیمیایی ساختار مانکوزب محتوی فلزات واسطه‌ای (انتقالی) می باشد که تولید رادیکال های آزاد را از طریق واکنش فنتون کاتالیز می‌کند [۲۹]. بنابراین در تحقیقات صورت‌گرفته، نشانگرهای استرس اکسیداتیو مختلفی از قبیل لیپیدپراکسیداسیون، محصولات اکسیداسیون پروتئین[۵۳]، محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته[۵۴] ، میزان گلوتاتیون، آنزیم‌هایی از قبیل سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز مورد ارزیابی قرار گرفتند. در آنالیزهای آماری نشانگرهای استرس اکسیداتیو، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز که با تبدیل آب اکسیژنه به آب و اکسیژن مانع تجمع این عامل اکسنده می‌شود و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز که اولین خط دفاعی در برابر تشکیل رادیکال‌های اکسیژنی فعال محسوب می‌شود، در گروه‌های تحت تیمار با مانکوزب مشاهده شد [۳۰، ۲۴]. مطالعات صورت‌گرفته بر رت‌های تحت تیمار با مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز متوالی وجود واکنش‌های استرس اکسیداتیو را تأیید کرد. لیپید پراکسیداسیون با اندازه‌گیری ۲- هیدروکسی بوتیریک اسید[۵۵] و ۴- هیدروکسی نوننال آنالیز شد. ۲- هیدروکسی بوتیریک اسید محصول جانبی افزایش استرس گلوتاتیون کبدی و افزایش نسبت اشکال کاهش یافته و اکسید شده نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید[۵۶] ناشی از افزایش اکسیداسیون لیپیدی است. ۴- هیدروکسی نوننال نیز یک محصول ثانویه است که در طی پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه تولید می‌شود. یافته‌ها افزایش معنی‌دار لیپید پراکسیداسیون را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. در این مطالعه نیز افزایش معنی‌دار اکسیداسیون پروتئینی مشاهده شد. به‌عنوان نشانگر اکسیداسیون پروتئینی، محتوی L-تیروزین مورد ارزیابی قرار گرفت. این باقی‌مانده اسیدآمینه ممکن است اکسید شود، در نتیجه ساختار پروتئین‌ها را تغییر داده و باعث ایجاد پیوند متقابل، تجمع یا قطعه‌قطعه‌شدن آن‌ها در شرایط استرس اکسیداتیو مانند واکنش اکسیداسیون پروتئین ها می‌شود. مشابه نتایج لیپیدپراکسیداسیون و اکسیداسیون پروتئین ها، مانکوزب منجر به افزایش اکسیداسیون قندها شد [۲۱]. یک سیستم بیولوژیکی برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به مولکول‌های زیستی، سیستم دفاعی گلوتاتیون است. آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز ، پراکسیدهیدروژن را به آب تبدیل می‌کند. فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز در کبد موش‌های تحت تیمار با مانکوزب افزایش یافت [۳۱]. اگرچه در مطالعه یوسف[۵۷] و همکاران کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز گزارش شد [۲۴] که می‌تواند به دلیل استفاده از دوز ۸۰۰ میلی‌گرم در مقابل ۱۰۰ میلی‌گرم در مطالعه فوق باشد. در مطالعه دیگری از ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم مانکوزب به‌مدت ۱۲ هفته برای تیمار استفاده شد که کاهش قابل توجه گلوتاتیون در رت ها مشاهده گردید[۳۰]. در مدل ماهی فعالیت کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام و محتوی

[50] Blood urea nitrogene (BUN)
[51] Uric acid (UA)
[52] Degeneration
[53] Advanced oxidation protein products (AOPP)
[54] Advanced glycation end products (AGEs)
[55] Hydroxybutyric acid
[56] Nicotinamid adenine dinucleotide
[57] Yousuf

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

مالون‌دی‌آلدئید در سلول‌های کبدی افزایش نشان داد [۲۸، ۱۳، ۷].

تولید رادیکال‌های اکسیژنی فعال و اکسیداسیون لیپیدها به‌طور قابل‌توجهی در بافت کلیوی افزایش یافت. در مقابل کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانتی، توتال تیول، سطح فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز اثرات مخرب مانکوزب بر بافت کلیه را نشان می‌داد [۲۷، ۶]. در نتایج بدست آمده از مطالعه بنایی و همکاران در سال ۲۰۲۳ بر بیان ژن‌های درگیر در سم‌زدایی افزایش در بیان *Ces2* و *Cyp1a* مشاهده شد که محصولات این ژن‌ها آنزیم‌هایی می‌باشند که دفع آفت‌کش‌ها از بدن را ازطریق تبدیل زیستی آن‌ها به ترکیبات محلول در آب تسهیل می‌کنند. متالوتیونین‌ها[58] پروتئین‌های سیتوزولی هستند که با حفظ هومئوستاز یون‌های فلزی ضروری در سم‌زدایی فلزات نقش دارند. بنابراین، هرگونه تغییر در سطح بیان ژن‌های متالوتونین ها می‌تواند مکانیسم دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو و فلزات اضافی را تغییر دهد. هپاتوسیت‌ها در تیمار با مانکوزب کاهش بیان متالوتیونین- ۱ را نشان دادند. این کاهش ممکن است با افزایش تشکیل گونه‌های اکسیژنی و نیتروژنی فعال مرتبط باشد. بنابراین، می‌تواند حساسیت سلول‌های کبدی به فلز روی موجود در مانکوزب و نرخ مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی را افزایش دهد [۷]. دو ژن *XBP1s* و *NOX4* در پاسخ به استرس اکسیداتیو بیان می‌شوند که در کبد ماهی *Channa Punctatus* در معرض قرار گرفته به مدت ۶۰ روز با مانکوزب افزایش بیان آن‌ها گزارش شد [۱۳].

میتوکندری یک هدف مهم برای درک آسیب کلیه ناشی تماس با مانکوزب است. ژانگ[59] و همکاران بیان پنج ژن شناسایی شده در مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو از جمله *ndufs1*، *ndufab1*، *ndufa5*، *cox5b* و *ndufa6* را مورد ارزیابی قرار دادند. که افزایش بیان دو ژن اول و کاهش بیان سه مورد بعدی باعث افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژنی فعال گردید. بنابراین مانکوزب با انسداد مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو منجر به آسیب کلیه می‌شود [۲۷]. گفته می‌شود که مانکوزب برای پستانداران سرطان‌زا است و باعث آسیب DNA در سلول ها می‌شود. در برخی مطالعات از تست کامت[60] برای ارزیابی سمیت ژنتیکی مانکوزب بر روی بافت کبدی استفاده شد که نتایج بدست‌آمده حکایت از تخریب گسترده DNA در سلول‌های این بافت در مقایسه با گروه کنترل داشت [۳۲، ۳۰، ۱۷].

فاکتور نکروز توموری آلفا[61] به‌عنوان یک سیتوکین پیش‌التهابی مهم در ایجاد و گسترش آسیب کبدی نقش دارد. این سیتوکین توسط سلول‌های کوپفر و سلول های غیر پارانشیمی مجاور به دلیل تخریب و نکروز تولید و ترشح می‌شود. در مطالعه ارتغرل گوگ[62] و همکاران افزایش فاکتور فوق گزارش شد. سلول‌های کبدی و برخی سلول‌های بافت همبند کاسپاز-۳[63] مثبت بودند و مشاهده شد که تغییر آپوپتوز از مرکز لوبول کبدی به سمت محیط شروع شده و بیشترین تراکم سلول های منحط در اطراف رگ مشهود بود [۲۵]. غلظت‌های پایین آفت‌کش‌های اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات از جمله مانکوزب، هومئوستاز منگنز و روی را در جهت القاء استرس اکسیداتیو و آپوپتوز وابسته به کاسپاز در سلول‌های کبدی انسان مختل می‌کند [۳۳]. مطالعه برون‌تنی اثرات مانکوزب بر متابولیسم سلول‌های کبدی HepG2 و HepaRG گزارش کرد که مانکوزب استئاتوز ناشی از اسید چرب را تشدید می‌کند [۳۳، ۱۱]. به‌علاوه مانکوزب ازطریق تنظیم مثبت لاکتات دهیدروژناز و سیتوکروم c متابولیسم سلولی را تغییر داده و باعث القاء مرگ سلولی می‌شود [۱۱]. بنابراین، مانکوزب ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت بیماری مزمن در انسان داشته باشد و در دوزهای بالا خطری برای سلامت انسان به‌شمار می‌رود.

مانکوزب و آسیب سیستم عصبی

گزارش‌ها در معرض قرارگرفتن انسان با قارچ‌کش‌های خانواده اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات‌ها از قبیل مانکوزب را با آسیب‌های متعدد از درماتیت تا اختلال عملکرد سیستم عصبی مرتبط می‌دانند (جدول ۲). به‌طورخاص، مغز به دلیل عوامل متعددی مانند فسفوریلاسیون اکسیداتیو (تنها منبع انرژی برای نورون‌ها)، وجود واکنش‌های اکسایش کاهش قوی، غنی‌بودن محتوای لیپید و کمبود ظرفیت برای بازسازی یا ترمیم سلولی، بسیار مستعد آسیب اکسیداتیو است. سطوح آنتی‌اکسیدانتی تام و توتال تیول[64]، کاتالاز، پراکسیداز، در تیمار ۲۸روزه رت‌ها با میزان

[58] Metallothionein
[59]Zhang
[60]Comet assay
[61] Tumor necrosis factor (TNF-α)
[62] Ertuğrul Gök
[63]Caspase-3
[64]Total thiol

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

۸۰۰ میلی‌گرم مانکوزب کاهش معنی‌داری را با گروه کنترل نشان دادند. افزایش میزان نیتریک‌اکساید، اکسیداسیون لیپیدی و پروتئینی در بافت مغز یکی دیگر از عوارض متعدد مانکوزب بر این بافت می‌باشد [۳۴]. استیل‌کولین‌استراز که برای تنظیم فعالیت استیل‌کولین که شبکه‌های عصبی انتقال کولینرژیک را هماهنگ می‌کند ضروری است، کاهش معنی‌داری را نشان داده است [۳۴، ۲۶].

بررسی‌های آسیب‌شناسی مغز حکایت از پیامدهای سمی از قبیل اسفنجی‌شدن و تجمعات چند کانونی سلول‌های گلیایی دارد. احتقان و ادم اطراف عروقی نیز شناسایی شدند. در بخش مخچه ازدست‌دادن سلول‌های پورکنژ، اسفنجی‌شدن، ادم و خونریزی مشاهده شد [۳۴]. آفت‌کش‌ها ممکن است اثرات عصبی متفاوتی بین دو جنس داشته باشند. نتایج منتشر شده از مطالعه فاوارین[65] و همکاران آشکار می کند که تماس با مانکوزب به رفتارهای مضطرب مانند، اختلالات حرکتی، اختلال عملکرد متابولیک و اکسیداتیو در بافت‌های مغزی منجر می‌شود. همچنین به‌نظر می‌رسد موش‌های ماده نسبت به ایجاد رفتارهای اضطرابی و مهار کمپلکس‌های میتوکندری حساس‌تر هستند، درحالی‌که نرها اختلالات بیشتری در فعالیت آنزیم ها نشان می‌دهند [۱۵].

نتایج بررسی‌های نوروشیمیایی و مورفولوژیکی نشان می‌دهند که تماس مزمن مانکوزب می‌تواند باعث ایجاد تغییرات عملکردی در مدار نوروآندوکراینی غده درون ریز هیپوتالاموس شود که برای بلوغ مغز حیاتی است. مانکوزب سطح نوروترانسمیترهای تحریکی (آسپارتات و گلوتامات) و مهاری (گابا و گلایسین) هیپوتالاموس را افزایش داد که منجر به سمیت تحریکی و سمیت سلولی شده و ممکن است سرانجام به التهاب عصبی، تخریب عصبی و مرگ سلولی ختم شود. تماس با مانکوزب از اواخر دوران نوزادی تا مرحله نوجوانی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی منجر به تغییرات دژنراتیو شد که در هیپوتالاموس موش‌های بالغ جوان مشاهده گردید [۱۰].

با وجود ارزش شناخته‌شده نشانگرهای زیستی بیوشیمیایی، آنالیزهای رفتاری به‌طور فزاینده‌ای در ارزیابی خطرات اکوتوکسیکولوژیک به‌کار گرفته شده‌اند، زیرا از ارزیابی نشانگرهای زیستی کلاسیک حساس‌تر است، جایی که بسیاری از آلاینده‌های محیطی می‌توانند رفتار استاندارد موجودات آبزی را حتی در غلظت‌های پایین مختل کنند. نتایج مطالعات بر روی گورخر ماهی *Danio rerio* و *pavo Thalassoma* نشان داد که مانکوزب به‌طور قابل‌توجهی حرکت خودبه‌خودی، پاسخ‌های فرار، ظرفیت شنا و رفتار اکتشافی را در تمام زمان های در معرض قرار گرفتن تغییر داده و این تغییرات می‌تواند با اختلال در میزان فعالیت کولین‌استراز و نوروترانسمیترها و آسیب‌های سلولی در بخش‌های عصبی متعدد مرتبط باشد [۳۷-۳۵]. همچنین عملکرد رفلکسی و فعالیت‌های حرکتی در شرایط استرس‌زا در یک دوره تماس کوتاه با مانکوزب در موش‌های صحرایی نر بالغ کاهش می‌یابد [۳۸].

در مطالعه کشت سلولی بر سلول‌های نوروبلاستما سمیت عصبی مانکوزب نیز مورد بررسی قرار گرفت. قابلیت زنده‌ماندن این سلول در تماس با مانکوزب تحت تأثیر قرار گرفته و کاهش یافت. تصاویر تهیه‌شده توسط میکروسکوپ فاز متضاد از سلول‌های نوروبلاستی تیمار شده با مانکوزب سلول‌های گرد شناور با زائده‌های تغییر یافته و همراه با بقای سلولی را ثبت کرد درحالی‌که نوروبلاست‌های کنترل دارای زائده های عصبی طویل و فراوانی می‌باشند. کاهش ظرفیت آنتی‌کسیدانتی تام، کاهش نسبت گلوتاتیون به گلوتاتیون دی سولفید و تولید گونه‌های اکسیژنی فعال نیز از نتایج تأثیر مانکوزب بر سلول‌ها بود که مانکوزب به‌عنوان یک سم عصبی پرواکسیدانتی شناخته شد. سطوح فلزی در این سلول‌ها بعد از تیمار با مانکوزب مورد ارزیابی قرار گرفت و غلظت‌های مس، منگنز و روی هر سه افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند [۱۴].

خطرات تولید مثلی مانکوزب

کاهش نرخ باروری در هر دو جنس، اثرات ضدآندروژنیک، افزایش میزان سقط جنین، تغییر نسبت جنسی و تغییر در الگوی بلوغ از جمله اختلالات تولید مثلی هستند که در اثر مواجهه مزمن با آفت‌کش‌ها گزارش شده‌اند [۳۹]. قرارگرفتن در معرض آلاینده‌ای مانند قارچ‌کش مانکوزب نیز با خطرات مختلف سلامت محیطی مرتبط با سیستم تولید مثل همراه است. اگرچه دی‌تیوکاربامات مانکوزب با سمیت کم در پستانداران گزارش شده است (LD_{50} برابر ۸ گرم بر کیلوگرم در روز در موش صحرایی)، اما قرارگرفتن طولانی‌مدت و مزمن با مانکوزب می‌تواند عملکرد تولید مثلی ماده را در حیوانات و انسان در معرض آسیب مختل کند [۴۰] (جدول ۳).

[65] Favarin

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

جدول ۲- جزئیات مطالعات آسیب‌های سیستم عصبی در تماس با مانکوزب در مدل‌های تجربی

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Yousuf (۲۰۲۳)	رت(*Wistar*)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۲۸ روز	مغز و مخچه	کاهش فعالیت آنزیم های کاتالاز، گلوتاتیون رداکتاز و گلوتاتیون، کاهش ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی و توتال تیول، کاهش فعالیت آنزیم آریل استراز[۶۶] و استیل کولین استراز در اریتروسیت ها، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی همراه با افزایش میزان نیتریک اکساید در بافت مغز، اسفنجی شدن ماده سفید، تجمعات سلول های گلیایی، ادم، تخریب بافت عصبی و احتقان عروقی در بافت مغز، ورم، کاهش سلول های پورکنژ و احتقان مزانژئال به همراه خونریزی در بافت مخچه
Favarin (۲۰۲۳)	رت(*Wistar*)	۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق درون صفاقی دوبار در هفته به مدت ۶ هفته	مغز	افزایش غلظت منگنز در هیپوکامپ افراد نر و جسم مخطط افراد ماده، کاهش فعالیت کمپلکس I میتوکندریایی در بافت مغز جنس ماده، کاهش فعالیت دو آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون رداکتاز در بافت مغز جنس نر، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز در مغز هر دو جنس، افزایش میزان رادیکال های آزاد در جسم مخطط افراد ماده، کاهش فعالیت آنزیم گلوتاتیون رداکتاز و کاتالاز در جسم مخطط افراد نر، کاهش فعالیت کمپلکس I میتوکندریایی در هیپوکمپ افراد ماده، افزایش تولید رادیکال های آزاد در هیپوکمپ افراد ماده، مهار فعالیت آنزیم کاتالاز در هیپوکمپ افراد نر، افزایش تجمع منگنز در هیپوکمپ هر دو جنس و جسم مخطط افراد ماده
Morales-Ovalles (۲۰۱۸)	موش(NMRI)	۳۰، ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریق درون صفاقی- ۳ بار در هفته به مدت ۶ هفته	هیپوتالاموس	افزایش میزان نوروترانسمیترهای تحریکی آسپارتات[۶۷] و گلوتامات[۶۸] به صورت وابسته به دوز، افزایش سطح نوروترانسمیترهای مهاری گابا و گلایسین در دوز ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش میزان آپوپتور، التهاب عصبی و دمیلینه شدن در طی فرایند تکوین سیستم عصبی در هیپوتالاموس
Zizza (۲۰۲۳)	ماهی (*Thalassoma pavo*)	۰/۲ میلی گرم بر لیتر ۹۶ ساعت	مغز	افزایش رفتارهای شبه عصبی، افزایش میزان پروتئین متصل شونده به عامل واکنش دهنده به آدنوزین مونوفسفات حلقوی[۶۹] و میزان HSP90 mRNA، تخریب بافت ناحیه تلن سفال

[66] Arylesterase
[67] Aspartate
[68] Glutamate
[69] cAMP response element-binding protein

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۲.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Leandro (۲۰۲۱)	گورخر ماهی (*Danio rerio*)	۵، ۱۰، ۲۰ میکروگرم بر لیتر ۴، ۲۴، ۲۸، ۷۲ و ۱۶۸ ساعت بعد از لقاح	لارو	افزایش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در غلظت ۵ میکروگرم بر لیتر و افزایش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز در۲۰ میکروگرم بر لیتر مانکوزب و کاهش تحرکات خود به خودی در ۲۸ ساعت بعد از لقاح. افزایش میزان رادیکال های آزاد در تمام غلظت ها، افزایش فعالیت گلوتاتیون اس ترانسفراز[۷۰] و مهار فعالیت کاتالاز در غلظت ۵ و ۱۰ میکروگرم بر لیتر، افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز وکاهش فعالیت استیل کولین استراز و ظرفیت شنا در ۲۰µg/L در ۷۲ ساعت بعد از لقاح افزایش میزان رادیکال های آزاد اکسیژنی در ۱۰و ۲۰ میکروگرم بر لیتر، مهار فعالیت گلوتاتیون اس ترانسفراز در تمام غلظت ها، افزایش فعالیت کاتالاز در ۲۰ میکروگرم بر لیتر و کاهش فعالیت استیل کولین استراز در این غلظت در ۱۶۸ ساعت بعد از لقاح
Martins (۲۰۲۳)	گورخر ماهی (*Danio rerio*)	۰/۲۵ L، ۰/۵، ۰/۷۵ میلی گرم بر لیتر ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت	لارو	کاهش عملکرد حرکتی (مسافت طی شده، افزایش زمان عدم تحرک)، افزایش میزان رادیکال های آزاد اکسیژنی در ۰/۵ و ۰/۲۵ میلی گرم بر لیتر، افزایش میزان تخریب سلولی و آپوپتوز، افزایش فعالیت استیل کولین استراز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون رداکتاز، کاهش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و تیوردوکسین رداکتاز[۷۱]، افزایش سطح فسفوریلاسیون پروتئین های p38، ERK2 و Akt در ۰/۵ میلی گرم بر لیتر در ۲۴ ساعت بعد از تیمار
Ebid (۲۰۲۳)	برون تنی	۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰ میکرومولار ۳۰ دقیقه و ۲۴ ساعت	neuro-2a cells	کاهش درصد قابلیت زیستن به طور وابسته به دوز، کاهش تلاقی های سلولی، تغییرات مورفولوژیکی (تغییر زوائد و تبدیل شدن به سلول های گرد و مسطح)، افزایش غلظت مگنز، مس و روی، کاهش قابل ملاحظه نسبت گلوتاتیون به گلوتاتیون دی سولفید

استفاده از مانکوزب با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش از طریق گاواژ از روز دوم بارداری تا پایان شیردهی در نسل اول توله‌های موش، با فولیکول‌های آپوپتوتیک، کاهش قابل‌توجه سلول‌های زایا در غدد جنسی، کاهش در تعداد تخمک،

[70]Glutathione S- transferase
[71]Thioredoxin reductase

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

بلوغ تخمک، لقاح، لانه‌گزینی و نرخ باروری همراه بوده است [۴۲، ۴۱]. در تیمار پرنده با مانکوزب نیز تخمدان‌ها تغییرات پاتولوژیکی شدیدی را نشان دادند. آترزی در تمام مراحل رشد فولیکول تخمدان به‌ویژه در مراحل اولیه، نازک‌شدن لایه سلول‌های گرانولوزا و مختل‌شدن آرایش آن‌ها مشهود بود. همچنین استرومای تخمدان نفوذ سلول‌های خونی را نشان داد [۴۳].

در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم از مانکوزب، کاهش در وزن تخمدان، در تعداد پیش هسته‌ها، تعداد فولیکول‌های اولیه و تعداد فرزندان گزارش شد. بررسی میتوکندری با تغییرات غشایی و توزیع غیرطبیعی آن همراه بود. کلاهک اکتینی که در تخمک‌های طبیعی در بخش قشری مستقر است و نقش اساسی در تقسیم نامتقارن تخمک ایفا می‌کند، پس از تیمار با مانکوزب پراکندگی نشان داد. همچنین افزایش میزان گونه‌های فعال اکسیژنی و تغییرات اپی‌ژنتیکی (کاهش در H3K9me2 و H3K27me3 نسبت به کنترل) مشاهده شد [۴۴].

در موش‌هایی که روزانه ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن، مانکوزب را از طریق گاواژ به مدت ۳۱ روز دریافت کردند ساختار تخمدان موش‌ها آسیب‌دیده (کاهش تعداد فولیکول‌های درحال‌رشد و افزایش فولیکول های دژنره) و آپوپتوز (عمدتاً سلول‌های گرانولوزای جسم زرد) افزایش یافته است. نتایج تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمی و RT-qPCR نشان داد که بیان*Bax*، کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ که برای فرآیند آپوپتوز ضروری هستند به‌طور قابل‌توجهی در گروه مانکوزب افزایش یافت. در مقابل، بیان *Bcl-2* (مهارکننده آپوپتوز) به‌طور قابل‌توجهی کاهش نشان داد. توالی‌یابی رونوشت نشان داد که بیان زیرواحدهای NADH دهیدروژناز *ND3*، *ND4L*، *ND6*، ژن‌های *Cytb* و *SDHC* در میتوکندری‌ها پس از قرارگرفتن در معرض مانکوزب کاهش یافت. بنابراین مانکوزب می‌تواند بر عملکرد طبیعی زنجیره تنفسی میتوکندری تأثیر گذاشته و منجر به جدا شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو، القاء استرس اکسیداتیو و سرانجام آسیب تخمدان و آپوپتوز شود [۴۵]. در مطالعات برون‌تنی سلول‌های گرانولوزا، سلول‌های لوتئال و سلول‌های اووسیت مورد بررسی قرار گرفتند. در تیمار سلول‌های لوتئالی با یک میکروگرم مانکوزب کاهش قابل‌ملاحظه تولید استروئید در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد [۴۶].

داده‌های فراساختاری بدست‌آمده از سلول‌های گرانولوزا در شرایط برون‌تنی، تغییرات تماس بین‌سلولی، بی‌نظمی‌های غشای هسته‌ای، و حاشیه‌ای‌شدن کروماتین را در غلظت‌های پایین مانکوزب و تراکم کروماتین، حبابی‌شدن غشاء و واکوئله‌شدن سیتوپلاسم را در غلظت‌های بالاتر نشان دادند. آنالیز مورفومتریک حکایت از کاهش طول میتوکندری و افزایش وابسته به دوز ابعاد واکوئل داشت[۴۷] همچنین القاء خفیف استرس اکسیداتیو در این سلول‌ها، دخالت احتمالی مسیر پیام‌رسانی AKT/PKB در تحریک پاسخ‌های بقاء، تغییرات مرفولوژی و کاهش بیان p53 گزارش شد [۴۸].

بلوغ و لقاح اووسیت‌های بوفالو تحت شرایط تیمار با مانکوزب مورد ارزیابی قرار گرفت و مقایسه نتایج با گروه کنترل حاکی از کاهش بلوغ هسته‌ای و افزایش درصد تخمک‌های دژنره شده به‌صورت وابسته به دوز بود. مانکوزب همچنین به‌طور قابل‌توجهی نرخ تسهیم را کاهش داده و جنین‌ها را در مرحله ۲ تا ۱۶ سلولی با سیتوپلاسم قطعه‌قطعه‌شده متوقف کرد [۴۹]. بررسی‌های فراساختاری، اثر غلظت یک میکروگرم در میلی‌لیتر مانکوزب بر سلول اووسیت موش را با کاهش میتوکندری و گرانول‌های قشری، واکوئله‌شدن متوسط، کوتاه و کم شدن میکروویلی‌ها گزارش کرد [۴۰]. این قارچ‌کش به‌طور قابل‌توجهی توسعه کومولوس تخمک و بلوغ تخمک بز را کاهش داد. تغییرات قابل‌توجهی از قبیل طویل‌شدن و جداشدن سلول‌ها از ماتریکس سلولی، کوچک‌شدن ماتریکس سلولی و کاهش تراکم سلولی در مورفولوژی سلول‌های گرانولوزا با ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر مانکوزب مشاهده و به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش بقاء سلول گردید. همین غلظت‌ها باعث افزایش قابل‌توجه ترشح پروژسترون توسط سلول‌ها می‌شود که غلظت بالای آن ممکن است هورمون لوتئینیزه کننده را سرکوب کرده و مانع تخمک‌گذاری شود. تیمار به مدت ۲۴ ساعت مانکوزب (۳ و ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) با جلوگیری از تشکیل صفحه متافازی، سرعت بلوغ هسته را به‌طور قابل توجهی کاهش داد. همچنین اهش قابل‌توجهی در خروج اولین جسم قطبی در همه گروه‌های تیمار مانکوزب مشاهده شد که بسیار شبیه به داده‌های اختلال صفحه متافاز بود [۵۰]. تغییرات به‌صورت کاهش یا افزایش در میزان طبیعی هورمون‌ها در جنس ماده نیز گزارش شد که که جزئیات آن‌ها در جدول ۳ ذکر شده است. در جنس نر، مطالعات تجربی کاهش قابل توجهی در عملکرد تولید مثلی نر در مدل‌های تحت تیمار با مانکوزب نشان داد.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

جدول ۳- جزئیات مطالعات خطرات تولید مثلی مانکوزب در مدل‌های تجربی

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، مدت و نحوه تیمار	بافت/سلول	نتایج
Mahdi (۲۰۱۹)	موش(NMRI)	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- هر دو روز (از روز دوم بارداری تا پایان دوره شیر دهی)	تخمدان و بیضه	افزایش قابل ملاحظه تعداد فولیکول های آپوپتوتیک در تخمدان، افزایش تعداد سلول های آپوپتوزی در بیضه
Esmaiel (۲۰۱۹)	موش (NMRI) و برون تنی	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- هر دو روز (از روز دوم بارداری تا پایان دوره شیر دهی)	تخمدان و اووسیت	کاهش تعداد اووسیت، کاهش نرخ باروی و لانه گزینی جنین ها، کاهش تعداد اووسیت های بلوغ یافته و نرخ لقاح در شرایط برون تنی، کاهش تعداد جنین های دو سلولی
Liu (۲۰۱۷)	موش(ICR)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - ۴ هفته	تخمدان و اووسیت	کاهش تعداد و وزن زاده ها، اندازه کوچک تخمدان ها، افزایش تعداد فولیکول های آترتیک و کاهش تعداد فولیکول های اولیه، کاهش تعداد اووسیت های تکوین یافته، پراکنده شدن کلاهک اکتینی، افزایش میزان موقعیت مرکزی دوک تقسیم، افزایش میزان پروتئین Skap2، افزاش میزان اووسیت های دچار آپوپتوز، افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژنی، توزیع غیر طبیعی میتوکندری ها، افزایش فعالیت آنزیم های سوپر اکسید دیسموتازو گلوتاتیون پراکسیداز، کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری، القاء تغییرات اپی ژنتیکی (کاهش بیان H3K9me2 وH3K27me3)
Bao (۲۰۲۲)	موش (SPF Kunming)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۳۰ روز	تخمدان	افزایش میزان هورمون محرک فولیکولی[۷۲]، هورمون لوتئینیزه کننده[۷۳] و پروژسترون سرمی و کاهش استرادیول، کاهش تعداد فولیکول های در حال رشد و افزایش تعداد فولیکول های دژنره، کاهش محتوی دو آنزیم کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز و مالون دی آلدئید سرمی، افزایش پروتئین های BAX، کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ و کاهش میزان BCL2، افزایش میزان آپوپتوز، تنظیم پایین ژن های مرتبط با فسفوریلاسیون اکسیداتیو از قبیل *ND3, ND4l, ND6, Cytb* و *SDHC* در تخمدان

[72]Follicle stimulating hormone (FSH)
[73]Luteinizing hormone (LH)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۳.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Ayagirwe (۲۰۲۳)	خرگوش (New Zealand)	۱۰۰ میلی گرم برکیلوگرم خوراکی- ۵ هفته	تخمدان	کاهش جذب عذا ،وزن بدن در خرگوش های ماده باردار و شیرده، کاهش در وزن و اندازه خرگوش های ماده در تماس با مانکوزب از زمان تولد تا ۳۵ روزگی، کاهش نرخ باروری و تولید شیر در خرگوش های ماده، عدم تغییر در وزن تخمدان، افزایش وزن کبد و کلیه، افزایش غلظت سرمی اوره، کراتینین، آلانین آمینوتراسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز، کاهش هموگلوبین و گلبول های قرمز و افزایش گلبول های سفید
Mohanty (۲۰۲۵)	پرنده (Amandava amandava)	۰/۰۳۶ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۳۰ روز	تخمدان- تیروئید و هیپوفیز	آترزی فولیکولی، کاهش تعداد سلول های گرانولوزا و عدم سازماندهی آنها،کاهش تعداد و اندازه سلول های ترشح کننده هورمون لوتئینیزه کننده در هیپوفیز، کاهش میزان سرمی هورمون محرک فولیکولی، هورمون لوتئینیزه کننده و استرادیول
Atmaca (۲۰۱۸)	برون تنی	۰/۰۱ ،۰/۱ ،۱ میکرو مولار ۹۶ ساعت	bovine luteal cells	کاهش سنتز هورمون استروئید (پروژسترون)
PALMERINI (۲۰۱۸)	برون تنی	۰/۰۰۱- ۱ میکروگرم بر میلی لیتر ۳۶ ساعت	mouse granulosa cells	حاشیه ای شدن کروماتین، برگشتگی غشاء هسته، برآمدگی غشایی، کاهش تعداد و طول برآمدگی های سیتوپلاسمی، کاهش تعداد میکروویلی ها، دژنره شدن سلول های گرانولوزا، کاهش طول میتوکندری ها
Iorio (۲۰۱۵)	برون تنی	۰/۰۱ میکروگرم بر میلی لیتر ۳۶ ساعت	mouse granulosa cells	افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژنی، کاهش قابل ملاحظه محتوی گلوتاتیون، هدف گیری میتوکندری و کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری ، تغییر متابولیسم سلول و کاهش سطح ATP، کاهش میزان پروتئین p53، افزایش میزان پروتئین های فسفوریله شده pAKT و pPDK1
Gatti (۲۰۲۳)	برون تنی	۰/۰۰۱- ۱ میکروگرم بر میلی لیتر ۱۶ ساعت	Mice Oocyte-Cumulus Cell Complexes	تغییر شکل میتوکندری ها از حالت گرد با ماتریکس متراکم به شکل حفره دار، تغییر شکل میکروویلی ها به کوتاه و ضخیم و مسطح، لایه شفاف نازک، کاهش در تراکم میتوکندری، افزایش وزیکول های اتوفاژی، کاهش تعداد گرانول های قشری و میکروویلی ها

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۳.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Dinisri (۲۰۲۱)	برون تنی	۰/۳، ۳، ۳۰ میکروگرم برمیلی لیتر ۲۴ ساعت	Caprine cumulus oocyte complexes (COCs)	کاهش بسط کومولوس و اختلال در بلوغ سیتوپلاسمی تخمک، جلوگیری از از تشکیل صفحه متافازی و کاهش میزان بلوغ هسته ای، کاهش خروج اولین جسم قطبی، کاهش قابلیت زیست سلول های گرانولوزا[۷۴]، افزایش تولید پروژسترون توسط سلول های گرانولوزا
Mohammadi-Sardoo (۲۰۱۸)	موش (NMRI)	۲۵۰ ، ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۴۰ روز	بیضه و ضمائم تولید مثل	کاهش وزن پروستات، کاهش تعداد و تحرک اسپرم، افزایش میزان مالون دی آلدئید و پروتئین کربونیل در بیضه، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز، کاهش ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی و محتوی گلوتاتیون، افزایش بیان دو ژن *NOX4* و *iNOS*، کاهش بیان ژن *Gpx*، عدم یکپارچگی اپیتلیوم زاینده، مختل شدن سازماندهی سلولی در لوله ها، کاهش تولید اسپرم، خورده های سلولی فراوان در لومن، گسترش فضاهای بینابینی و کاهش تعداد سلول های بینابینی، القاء آپوپتوز، افزایش بیان پروتئین کاسپاز -۳
Yousuf (۲۰۲۳)	رت (Wistar)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۲۸ روز	بیضه	کاهش در فعالیت آنزیم های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون رداکتار، گلوتاتیون پراکسیداز و آریل استراز، کاهش میزان ظرفیت تام آنتی اکسیدانتی و توتال تیول، افزایش میزان محصول اکسیداسیون پروتئین و مالون دی آلدئید، کاهش تحرک اسپرم، تغییرات بافتی از قبیل ادم ، احتقان، دژنره شدن لوله های سمینی فروس همراه با کاهش تعداد آنها، کاهش تعداد اسپرم
Gürol (۲۰۲۰)	گور خرماهی (*Danio rerio*)	۵، ۷/۵ پی پی ام ۵ روز	بیضه	نازک شدن غشاء پایه احاطه کننده لوله های سمینی فروس، فیبروز، الحاق برخی لوله ها، جدایی بین اسپرم ها و سلول های اسپرماتوژنیک، خونریزی در فضای بین لوله ای و تشکیل واکوئول، هایپرتروفی اسپرماتوسیت ها، دژنره شدن و کاهش تعداد سلول های اسپرماتوژنیک و کاهش تعداد اسپرم

[74] Granulosa

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۳.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Saddein (۲۰۱۹)	موش (NMRI)	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی – دو روز در هفته از روز دوم بارداری تا پایان دوره شیر دهی	بیضه	کاهش تعداد و قابلیت زنده ماندن اسپرم ها، تغییر مورفولوژی اسپرم (از دست دادن سر، دم پیچ خورده، گردن خمیده، قطعه میانی لوپ شده، سر سنجاقی، کاهش تحرک اسپرم، افزایش قطر لومن سمینی فروس، کاهش تعداد دودمان سلولی اسپرم زا و سلول های سرتولی، عدم سازماندهی لوله های سمینی فروس، چروکیدگی، عدم تکامل اسپرماتوژنز، کمبود اسپرماتید، جدا شدن اسپرماتوزوا
Elsharkawya (۲۰۱۹)	خرگوش (*Oryctolagus cuniculus*)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- دوبار در هفته- ۱۲ هفته	بیضه و ضمائم تولید مثلی	کاهش سطح سرمی هورمون تستوسترون و هورمون لوتئینیزه کننده در تمام طول دوره تیمار،کاهش سطح هورمون محرک فولیکولی در هفته ۴ و ۱۲ دوره تیمار، افزایش فعالیت آنزیم ۳β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز بیضه در تمام طول دوره تیمار، کاهش فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروژناز بیضه ای در هفته ۴ و ۱۲، کاهش فعالیت آنزیم اسید فسفاتاز غیرپروستاتی و بیضوی و آلکالین فسفاتاز در تمام طول دوره، افزایش میزان اسپرم های مرده، افزایش میزان اسپرم های با شکل غیر طبیعی (دم پیچ خورده، دو دم، دو سر، بدون دم و دم کوتاه)، دژنره شدن سلول های اسپرماتوژنیک، کاهش تعداد اسپرم، عدم سازماندهی بافت بینابینی
Girish (۲۰۱۸)	رت (*Wistar*)	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۶۵ روز	بیضه و ضمائم تولید مثل	کاهش وزن بیضه، اپیدیدیم، وازودفران، پروستات و سمینال وزیکول، کاهش تولید و تعداد اسپرم، کاهش درصد زنده ماندن و تحرک اسپرم، کاهش سطح فعالیت آنزیم ۳β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و ۱۷β- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، کاهش سطح سرمی هورمون تستوسترون، افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش میزان گلوتاتیون، کاهش میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز و بیضه و نواحی مختلف اپیدیدیم

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

ادامه جدول ۳.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Laoung-on (۲۰۲۴)	رت (*Wistar*)	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۳۰ روز	بیضه	کاهش در مشخصه های متابولیکی (کراتین، کارنیتین، کولین و استیل کولین)، کاهش درصد تحرک اسپرم، کاهش اسپرم های زنده با آکروزوم سالم، تغییر مورفولوژی اسپرم (سرها و دم های غیر طبیعی)
Mohammadi-Sardoo (۲۰۱۸)	موش(NMRI)	۲۵۰، ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۴۰ روز	سد خونی- بیضه ای	کاهش بیان ژن های N- کادهرین[۷۵] و کلائودین[۷۶] و زنولااکلودنس[۷۷]، افزایش میزان نفوذپذیری سد خونی- بیضه‌ای
Alrubaie (۲۰۲۴)	رت (*Wistar*)	۳۱۳/۵ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۱۵ و ۳۰ روز	بیضه	کاهش تعداد، تحرک و زنده ماندن اسپرم ها، افزایش تعداد اسپرم های غیر طبیعی، کاهش سطح سرمی تستوسترون، هورمون لوتئینیزه‌کننده و هورمون محرک فولیکولی، تغییرات بافتی از قبیل عدم انسجام لایه زاینده، کاهش تعداد سلول های بینابینی، افزایش فضای بین سلولی، نکروز و واکوئوله شدن
Kwon (۲۰۱۸)	رت (*Sprague-Dawley*)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی- ۴ هفته	بیضه	کاهش تعداد سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماتید و اسپرماتوزوئید، هیپرتروفی سلول های سرتولی، کاهش سطح سرمی استرادیول، تستوسترون و پروژسترون
Mohammadi-Sardoo (۲۰۲۱)	برون تنی	۱/۵، ۲/۵ ، ۳/۵ میکرو مولار ۳ ساعت	mouse Sertoli–germ cells	کاهش درصد زنده ماندن سلول ها، القاء آپوپتوز، افزایش میزان رادیکال های آزاد اکسیژن، القاء پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش میزان p38 و JNK فسفوریله

[75]Cadherin
[76]Claudin
[77]Zonula occludens

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

بررسی ساختار بافتی بیضه‌ها در موش‌های تیمار شده با مانکوزب تغییرات در ساختار بافت بیضه مانند ریختن سلول‌ها به داخل مجرا و تخلیه آشکار سلول‌های اسپرم‌زا همراه با توسعه فضای بینابینی را نشان داد [۵۳-۵۱]. سعدین[۷۸] و همکاران در سال ۲۰۱۹ بیضه را در موش‌های نسل اولی که در دوران قبل و بعد از تولد در تماس با مانکوزب بودند مورد ارزیابی قرار دارند. این تغییرات هیستوپاتولوژیک با ظاهر نامنظم لوله‌های منی‌ساز و فاقد اسپرماتید و افزایش در قطر لومن قابل تشخیص بود [۵۴]. در مدل خرگوش در تیمار چهار و هشت هفته‌ای، در بیضه‌ها دژنره‌شدن، واکوئوله‌شدن و عدم جهت‌گیری صحیح سلول‌های زاینده با هسته ضخیم و چروکیده مشاهده شد. در پایان ۱۲ هفته تیمار واکوئوله‌شدن گسترده سلول‌های زاینده، بهم ریختگی بافت بینابینی، ادم و همچنین دژنره‌شدن سلول‌های لایدیگ گزارش شد. در بررسی‌های پاتولوژی اپیدیدیم ادم و فیبروز به همراه متاپلازی پوشش اپیتلیالی مورد توجه بود. در غده پروستات نیز هایپرپلازی مشاهده گردید [۵۵]. در *Danio rerio* مانکوزب می‌تواند فعالیت تولیدمثلی را مختل کند و میزان لقاح گورخرماهی را کاهش دهد. بافت‌شناسی بیضه نمونه‌های تیمارشده با مانکوزب ppm ۵ و ۷/۵، به‌صورت عدم سازماندهی لوله‌های منی‌ساز، دژنره‌شدن سلول‌های اسپرم‌ساز، هایپرتروفی اسپرماتوسیت، چروکیدگی و لیز هسته‌ای، ادم و خونریزی شناخته شد [۵۶].

پارامترهای اسپرم (از قبیل مورفولوژی، بقاء سلولی، تحرک و تعداد اسپرم و ...) نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. تجویز مانکوزب منجر به افزایش شدید مورفولوژی غیرطبیعی اسپرم‌ها نسبت به سایر گروه‌ها شد. این تغییرات شامل گردن خم‌شده، دم پیچ‌خورده، فقدان سر و دم، دو سر با یک دم، دم پیچ‌خورده و دم کوچک می‌باشد. کاهش قابل‌توجهی در میزان درصد بقاء سلولی، تحرک و تعداد اسپرم نیز گزارش شد [۵۹، ۵۷، ۵۵، ۵۴، ۵۲، ۵۱]. همچنین مواجهه مزمن با مانکوزب باعث اختلال در میزان ترشح هورمون‌های گنادی و هورمون‌های گنادوتروپی می‌شود. غلظت استرادیول، پروژسترون و تستوسترون در سرم به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت [۵۸، ۵۵، ۵۳].

استرس اکسیداتیو، عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، به‌عنوان مکانیسم اصلی سمیت آفت‌کش‌ها در بیماری‌های مختلف از جمله سمیت باروری مردانه که ممکن است منجر به ناباروری شود، درنظر گرفته شده است [۵۱]. تولید گونه‌های اکسیژنی فعال و تغییر ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی و سرانجام القاء استرس اکسیداتیو مکانیسم اصلی سمیت مانکوزب می‌باشد که در سیستم تولید مثل جنس نر مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج مطالعات متعدد در ذیل بیان می‌شود. میزان لیپیدپراکسیداسیون پروتئین کربونیل به‌طور معنی‌داری در بیضه و اپیدیدیم افزایش پیدا کرد در حالی در میزان گلوتاتیون، گلوتاتیون رداکتاز، توتال تیول، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانتی، سطح فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز در مقایسه با کنترل کاهش نشان داد [۵۷، ۵۲، ۵۱]. همچنین سطح بیان ژن‌های *iNOS, NOX4* و *Gpx1* مورد مطالعه قرار گرفت. iNOS و NOX4 ازطریق کاتالیزکردن تولید اکسید نیتریک و رادیکال‌های آزاد سوپراکسید، نقش اساسی در سمیت سموم محیطی دارند که در مطالعه محمدی و همکاران هر دو افزایش بیان نشان دادند که می‌تواند مرتبط با القاء استرس اکسیداتیو توسط مانکوزب در بیضه باشد. گلوتاتیون پراکسیداز ۱ یک دفاع ضد لیپیدپراکسیداسیون در بیضه است و بنابراین، مهار بیان و فعالیت آن توسط بسیاری از ترکیبات مانند آفت‌کش‌ها و فلزات سنگین می‌تواند باعث آسیب اکسیداتیو در بیضه‌ها شود که در این مطالعه کاهش میزان بیان آن گزارش شد [۵۱]. ترکیباتی مانند کراتین[۷۹]، کارنیتین[۸۰]، کولین و زانتورنیک اسید[۸۱] از مشخصه‌های متابولیکی مرتبط با عملکرد و خصوصیات آنتی‌اکسیدانتی سیستم تولید مثل در جنس نر می‌باشند که بر کیفیت اسپرم موثر می‌باشند. مانکوزب توانسته است با کاهش این مشخصه‌های متابولیکی اثرات سمی بر سیستم تولید مثل القاء نموده و به این ترتیب مورفولوژی، تحرک و قابلیت زیست اسپرم را تحت تأثیر قرار دهد [۵۹]. بررسی احتمال دخالت آپوپتوز در مکانیسم آتروفی بیضه ناشی از تماس با مانکوزب در دو مقاله مورد ارزیابی قرار گرفته است. در برش‌های بافتی تهیه شده از بیضه موش، افزایش معنی‌دار سلول‌های آپوپتوتیک مشاهده شد [۵۱، ۴۱]. همچنین بیان پروتئین کاسپاز-۳ نشانگر آپوپتوز در موش‌های تحت تیمار با مانکوزب به‌شدت افزایش یافت [۵۱].

سد خونی-بیضه‌ای ساختاری اختصاصی بین سلول‌های سرتولی مجاور در لوله‌های منی‌ساز است که از اتصالات

[78] Saddein
[79] Creatine
[80] Carnitine
[81] Xanthurenic acid

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

بین‌سلولی تشکیل شده است و مسئول نفوذپذیری انتخابی می‌باشد. مانکوزب با تغییر در بیان ژن‌های درگیر در تمامیت سد خونی–بیضه‌ای موجب ازدست‌رفتن یکپارچگی آن شده است که می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد بیضه گردد [۶۰]. در یک مطالعه برون تنی، محمدی و همکاران سمیت سلولی مانکوزب بر روی سیستم کشت همزمان سلول‌های زاینده–سرتولی مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که مانکوزب باعث کاهش درصد بقاء سلول و افزایش سطح گونه‌های اکسیژنی فعال و مرگ سلولی آپوپتوز می‌شود. همچنین فرم فسفوریله دو پروتئین مهم مسیر پیام‌رسانی MAPK یعنی p38 و JNK افزایش نشان داد که ممکن است نقش مهمی را در آپوپتوز ناشی از تیمار با مانکوزب ایفا کند [۶۱].

مطالعات انسانی

بر اساس داده‌های بانک جهانی، سالانه ۳۵۵۰۰۰ نفر بر اثر مسمومیت غیر ارادی با آفت‌کش‌ها جان خود را ازدست می‌دهند. طبق اعلام سازمان بین‌المللی کار[۸۲] سازمان بهداشت جهانی[۸۳]، تقریباً ۷۰ هزار کارگر در کشورهای در حال توسعه بر اثر مسمومیت حاد و مزمن با آفت‌کش‌ها جان خود را از دست می‌دهند و هفت میلیون نفر دیگر به یک بیماری غیرکشنده مبتلا می‌شوند.

چندین مطالعه پیامدهای در معرض قرار گرفتن انسان با مانکوزب را تجزیه و تحلیل کردند. در مطالعه‌ای افزایش میزان اتیلن تیوره در ادرار کارگران تاکستان که در معرض با مانکوزب (از طریق پوست) قرار گرفته‌اند، گزارش شد. همچنین اشاره شد که تعیین کمیت اتیلن تیوره به‌عنوان روشی کافی برای آشکارکردن تغییرات ایمنی در کارگرانی که به‌طور شغلی در معرض ترکیبات بالقوه سمی هستند می‌باشد [۶۲]. در مطالعه‌ای بر کارگران گلخانه در ایتالیا، افزایش سطح سرمی محصولات اکسیداسیون پروتئین ها و متابولیت‌های اکسیژنی فعال در افراد در معرض مانکوزب در مقایسه با گروه شاهد گزارش شد، درحالی‌که سطوح آنتی اکسیدانت‌های بیولوژیکی به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر بود و هر دو بیانگر افزایش میزان استرس اکسیداتیو در این افراد می باشد[۶۳]. در ژانویه ۲۰۲۱، اتحادیه اروپا به صدور مجوز مانکوزب، پرفروش‌ترین قارچ‌کش اتیلن‌دی‌تیوکاربامات به‌دلیل برخی از خواص معمول سرطان‌زاهای انسانی پایان داد. این تصمیم با طبقه‌بندی آژانس بین المللی تحقیقات سرطان [۸۴] در سال ۲۰۰۱ در رابطه با قارچ‌کش‌های اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات (گروه ۳، غیرقابل‌طبقه‌بندی ازنظر سرطان‌زایی در انسان) در تضاد است. ارزیابی شبکه داده‌های سم‌شناسی در سال ۱۹۹۶ از مانکوزب آن را عملاً غیرسمی توصیف کرد که باعث تحریک خفیف پوست و چشم و ایجاد حساسیت در خرگوش‌ها و مردانی شد که در معرض شغلی قرار دارند. اما نگرانی‌هایی از تماس مزمن با این قارچ‌کش بیان شد زیرا اتیلن تیوره به‌عنوان متابولیت اصلی مانکوزب قادر به ایجاد گواتر، نقائص مادرزادی و سرطان در مدل‌های حیوانی است. اژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده در سال ۲۰۰۵، مانکوزب را مجدد مورد ارزیابی قرار داد و به‌دلیل احتمال ایجاد حساسیت پوستی و آلرژی ازطریق تمام راه‌های مصرف و اثرات مختل‌کننده غدد درون ریز در سطح تیروئید ناشی از متابولیت اتیلن تیوره، خطرآن را برای تماس‌های شغلی تأیید کرد. مؤسسه بهداشت و سم‌شناسی ملی ایالات متحده اتیلن تیوره را در سال ۲۰۱۰ ارزیابی کرد: نتایج آن شواهد کافی از سرطان‌زایی در حیوانات از جمله در کبد و غده تیروئید به‌عنوان اندام‌های هدف ارائه نمود.

در مطالعات اپیدمیولوژیکی خطر سرطان ناشی از قرارگرفتن در معرض قارچ کش مانکوزب، دو مطالعه یکی بر اساس انستیتو مطالعه بهداشت کشاورزی ایالات متحده و دیگری مطالعه موردی–شاهدی که در یک بیمارستان پوست ایتالیا و سه بیمارستان درماتولوژی برزیل انجام شد، به‌طور مداوم افزایش خطر ملانوم بدخیم پوست را در افراد در معرض مانکوزب گزارش کردند. همچنین افزایش بیش از حد سرطان مغز در ارتباط با قرارگرفتن در معرض مانکوزب در دو مطالعه نیز گزارش شد. در مطالعه اول که در بخش جراحی مغز و اعصاب در منطقه کشمیر هند انجام شد، شیوع فراوانی این سرطان در میان کارگران باغستان‌هایی که از کلرپیریفوس[۸۵]، دایمتوات[۸۶]، مانکوزب و کاپتان[۸۷] استفاده می‌کنند، گزارش گردید. در مطالعه دوم در فرانسه، افرادی که به لحاظ شغلی با دی تیوکاربامات‌ها از جمله مانکوزب در تماس بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاکی از افزایش تقریباً دو برابری ابتلا به سرطان مغز داشت که ۱۶۴

[82] International Labour Organization
[83] World Health Organization
[84] International Agency for Research on Cancer

[85] Chlorpyrifos
[86] Dimethoate
[87] Captan

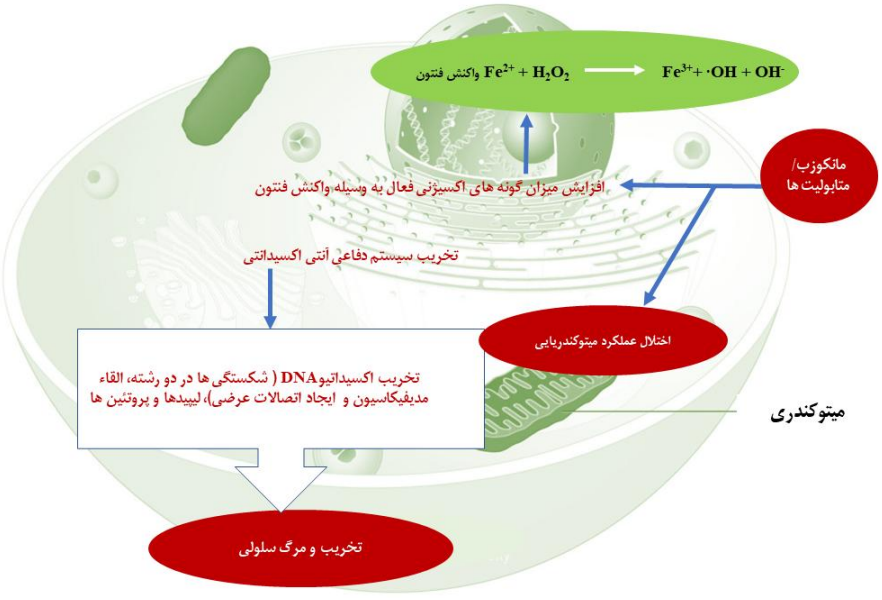
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

مورد گلیوما و ۱۳۴ مورد مننژیوم در ارتباط با قارچ‌کش‌های اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات از جمله مانکوزب، مانب و متیرام حکایت داشت. قرارگرفتن در معرض مانکوزب خطر ابتلا به لوسمی را در کشاورزان آمریکایی افزایش داد و سرطان معده هیچ ارتباطی با قرارگرفتن در معرض آن نداشت، اما یک روند مرتبط با دوز در قرارگرفتن در معرض مانکوزب و مانب در کشاورزان اسپانیایی تبار کالیفرنیا نشان داد. مطالعات سرطان پروستات یافته‌های متناقضی را به همراه داشت: در یک مطالعه موردی-شاهدی در کانادا، خطر این سرطان با قرار گرفتن در معرض زیاد با مانب و مانکوزب افزایش یافت اما براساس مطالعات انستیتو بهداشت ایالات متحده موردی گزارش نشد. براساس پیشنهاد ۲۰۱۷ انگلستان و ۲۰۱۹ آژانس مواد شیمیایی اروپا [88] در مورد مانکوزب، گسترش درماتیت تماسی در خوکچه هندی مورد تأکید قرار گرفت و مشاهده شد. در مطالعات انسانی بر کارگران تولیدی موارد آلرژی تماسی نیز گزارش گردید. بنابراین مانکوزب در دسته موادی که ممکن است موجب واکنش پوستی آلرژیک شود، طبقه بندی شد.

پوست به‌عنوان هدف سمیت‌اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات توسط مطالعه آنالیز پروتئومی بر روی کشت سلولی پوست انسان و موش تأیید شد و نشان داد در هر دو کشت سلولی دو پروتئین، یعنی کالسیکلین[89] و کالگرانولین B[90]، به‌عنوان نشانگرهای تکثیر و تمایزکراتینوسیت ها بیش از حد بیان شدند [۶۴].

مکانیسم مولکولی عملکرد مانکوزب

اتیلن‌بیس‌دی‌تیوکاربامات‌ها ترکیباتی چربی‌دوست هستند و بنابراین می‌توانند به‌راحتی از غشاء سلول عبور کرده و تخریب سلولی را موجب شوند [۲۹]. مطالعات متعدد مکانیسم سمیت مانکوزب را ازطریق سرکوب سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی و فعال‌شدن رادیکال‌های آزاد گزارش کرده‌اند. مانکوزب به‌دلیل توانایی آن در کاتالیزکردن تولید گونه‌های فعال اکسیژن و همچنین مهارکننده تنفس میتوکندریایی، به‌عنوان یک القاءکننده قوی استرس اکسیداتیو شناخته شده است. استرس اکسیداتیو ناشی از مانکوزب ممکن است به ساختار شیمیایی آن که حاوی فلزات انتقالی بوده و تشکیل گونه‌های اکسیژنی فعال را ازطریق واکنش فنتون کاتالیز می‌کند مرتبط باشد. ازآنجایی‌که مانکوزب حاوی منگنز و روی است، این یون‌ها هنگام کاتابولیزه‌شدن مانکوزب آزاد و می‌توانند با افزایش نسبت آهن II تولید گونه‌های اکسیژن فعال را ازطریق واکنش فنتون[91] افزایش دهند [۱۷، ۱۵]. منگنز موجود در ساختار مانکوزب با مراکز فعال آنزیم‌های حاوی فلز مانند سوپراکسیددیسموتاز و کاتالاز که آنتی‌اکسیدانت می‌باشند، تعامل کرده و به‌عنوان یک بازدارنده مانع از فعالیت آن‌ها می‌شود. در این حالت تعادل بین رادیکال‌های آزاد و



شکل ۲- مکانیسم القاء سمیت مانکوزب از طریق واکنش فنتون و اختلال در عملکرد میتوکندری.

[88] European Chemicals Agency
[89] Calcyclin
[90] Calgranulin
[91] Fenton reaction

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

سپورهای آن‌ها برهم خورده و به مولکول‌های زیستی کلیدی آسیب رسیده که باعث آپوپتوز، التهاب یا نکروز می‌شود [۶۶، ۶۵]. همچنین ذکر شده است که منگنز با تحت تأثیر قرار دادن جریان الکترون‌ها در سیستم انتقال الکتروژنیک و غیرفعال‌کردن مسیر پروتئین p53، عملکرد میتوکندریایی را مختل می‌کند. منگنز ازطریق کانال‌های کلسیمی جذب میتوکندری شده و تجمع آن کمپلکس‌های زنجیره تنفسی و سنتز ATP را مهار می‌کند. این یون فلزی همچنین نفوذپذیری میتوکندری را تغییر داده و واسطه‌های مرگ سلولی را به سیتوپلاسم آزاد می‌کند [۱۵]. بنابراین، تشکیل رادیکال‌های آزاد و اختلال عملکرد میتوکندری به‌عنوان مکانیسم‌های اصلی سمیت مانکوزب نام برده می‌شود (شکل ۲).

نتیجه‌گیری

ترکیبات مشتق شده از دی‌تیوکاربامات‌ها از قبیل مانکوزب پر مصرف‌ترین گروه از قارچ‌کش‌ها می‌باشند که با اسیدهای آمینه و آنزیم‌ها در سلول‌های قارچی واکنش داده و آن‌ها را غیرفعال می‌کند و این منجر به اختلال در متابولیسم لیپید، تنفس و تولید ATP می‌شود. اگرچه مانکوزب ماندگاری محدودی در محیط دارد، مصرف گسترده و در معرض قرارگرفتن با باقی‌مانده‌های موجود و متابولیت‌های آن در گونه‌های غیرهدف سمیت بالایی را ایجاد می‌کند. با بررسی‌های صورت‌گرفته در این مقاله مروری می‌توان گفت که مانکوزب یکی از علل بالقوه مرتبط با مشکلات سلامتی می‌باشد. بنابراین با کاهش منطقی استفاده از این قارچ کش و بکاربردن روش‌های جایگزین، رویکردی پیشگیرانه در ارتباط با آن پیدا کنیم.

ملاحظات مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی انجام شد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.م: ایده، انجام مطالعه و نگارش؛ ع.م: نظارت بر مطالعه.

فهرست منابع

[1] Shetty SS, D D, S H, Sonkusare S, Naik PB, Kumari N S,Madhyastha H, Environmental pollutants and their effects on human health. ***Heliyon*** 9(2023) e19496.
[2] Pathak VM, Verma VK, Rawat BS, Kaur B, Babu N, Sharma A, Dewali S, Yadav M, Kumari R, Singh S, Mohapatra A, Pandey V, Rana N,Cunill JM, Current status of pesticide effects on environment, human health and it's eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review. ***Front Microbiol*** 13(2022).
[3] Ádám B, Cocco P,Godderis L, Hazardous Effects of Pesticides on Human Health. ***Toxics*** 12(2024) 186.
[4] ROSCA M, COZMA P,HLIHOR R-M, ENVIRONMENTAL AND HUMAN IMPACTS OF THE TOXIC PESTICIDES USE IN AGRICULTURE: A REVIEW. ***Proc. Rom. Acad., Series B*** 25(2023) 185-191.
[5] Rajmohan KS, Chandrasekaran R,Varjani S, A Review on Occurrence of Pesticides in Environment and Current Technologies for Their Remediation and Management. ***ndian J Microbiol*** 60(2020) 125-138.
[6] Yousuf R, Verma PK, Sharma P, Sood S, Aït-Kaddour A,Bhat ZF, Ameliorative potential of quercetin and catechin against sodium arsenite and mancozeb-induced oxidative renal damage in Wistar rats. ***J Trace Elem Miner*** 5(2023) 100079.
[7] Banaee M, Sagvand S, Sureda A, Amini M, Haghi BN, Sopjani M,Faggio C, Evaluation of single and combined effects of mancozeb and metalaxyl on the transcriptional and biochemical response of zebrafish (Danio rerio). ***Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*** 268(2023) 109597.
[8] Aksha Sharma AS, Preeti Sharma PS, Priyanka Sharma PS, Jasuja N,Joshi S, Impact of fungicides on male reproductive health: a review. ***Res J Pharm Biol Chem Sci*** 6(2015).
[9] Debbarh I, Titier K, Deridet E,Moore N, Identification and quantitation by high-performance liquid chromatography of mancozeb following derivatization by 1,2-benzenedithiol. ***J Anal Toxicol*** 28(2004) 41-45.
[10] Morales-Ovalles Y, Miranda-Contreras L, Peña-Contreras Z, Dávila-Vera D, Balza-Quintero A, Sánchez-Gil B,Mendoza-Briceño RV, Developmental exposure to mancozeb induced neurochemical and morphological alterations in adult male mouse hypothalamus. ***Environ Toxicol Pharmacol*** 64(2018) 139-146.
[11] Pirozzi AVA, Stellavato A, La Gatta A, Lamberti M,Schiraldi C, Mancozeb, a fungicide routinely used in agriculture, worsens nonalcoholic fatty liver disease in the human HepG2 cell model. ***Toxicol Lett*** 249(2016) 1-4.
[12] Runkle J, Flocks J, Economos J,Dunlop AL, A systematic review of Mancozeb as a reproductive and developmental hazard. ***Environ Int*** 99(2017) 29-42.
[13] Dwivedi S, Kumar M, Khan A,Singh S, Perturbations in Redox Status, Biochemical Indices, and Expression of XBP1s and NOX4 in the Livers of Channa Punctatus Following Exposure to Mancozeb. ***Gene Expr*** (2024).
[14] Ebid H,Trombetta LD, Effects of glyphosate, mancozeb and their combinations on mouse neuroblastoma cells. ***Environ Toxicol Pharmacol*** 104(2023) 104302.
[15] Favarin JC, Basotti A, Baptistella AR, Mantovani A,

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Cordeiro MF, de Carvalho D,Remor AP, Neuroprotective Effect of Vitamin D on Behavioral and Oxidative Parameters of Male and Female Adult Wistar Rats Exposed to Mancozeb (manganese/zinc ethylene bis-dithiocarbamate). ***Mol Neurobiol*** 60(2023) 3724-3740.

[16] Organization PP, [cited. Available from https://monitoring.ppo.ir/.

[17] Saber TM, Abo-Elmaaty AMA,Abdel-Ghany HM, Curcumin mitigates mancozeb-induced hepatotoxicity and genotoxicity in rats. ***Ecotoxicol Environ Saf*** 183(2019) 109467.

[18] Gold K, *EPA Considers Delisting Mancozeb for Use in Grape* [cited. Available from https://graperesearch.org/2024/08/23/epa-considers-delisting-mancozeb-for-use-in-grape/.

[19] Spies J, *Call for Comments for Potential Mancozeb Registration Changes* [cited. Available from https://plant-pest-advisory.rutgers.edu/call-for-comments-for-potential-mancozeb-registration-changes/?utm_source=chatgpt.com.

[20] Organization PP, *The use of Mancozeb in vegetable and herb farms is prohibited* [cited. Available from https://www.iana.ir/.

[21] Nuchniyom P, Intui K, Laoung-on J, Jaikang C, Quiggins R, Photichai K,Sudwan P, Effects of Nelumbo nucifera Gaertn. Petal Tea Extract on Hepatotoxicity and Oxidative Stress Induced by Mancozeb in Rat Model. ***Toxics*** 11(2023) 480.

[22] Yahia E, Aiche MA, Chouabbia A,Boulakoud MS, Biochemical and hematological changes following long term exposure to mancozeb. ***Adv Biores*** 6(2015) 83-86.

[23] Ahmed A, Gamila G,Kotb A, Hemato Biochemical Responses under Stress of Mancozeb Fungicide (75% WP) in Male Albino Rat. ***Int J Adv Res Biol Sci*** 4(2017) 116-127.

[24] Yousuf R, Verma PK, Sharma P, Sood S, Pankaj NK,Bhat ZF, Hepatotoxicity induced by subacute exposure of Mancozeb and Arsenic in Wistar rats: Mitigating effect of quercetin and catechin. ***J Trace Elem Miner*** (2024) 100199.

[25] Gök E,Deveci E, Histopathological, immunohistochemical and biochemical alterations in liver tissue after fungicide-mancozeb exposures in Wistar albino rats. ***Acta Cir Bras*** 37(2022) e370404.

[26] Ibrahim RE, Elbealy MA, Salem GA, Abdelwarith AA, Younis EM, Wagih E, Elkady AA, Davies SJ,Rahman ANA, Acute mancozeb-fungicide exposure induces neuro-ethology disruption, health disorders, and immune-oxidative dysfunction in Nile tilapia (Oreochromis niloticus). ***Aquat Toxicol*** 261(2023) 106630.

[27] Zhang Y, Wen R, Bao J, Gong Y,Wang X, Mancozeb induces nephrotoxicity by impairing the oxidative phosphorylation pathway: A transcriptome study. ***Ecotoxicol Environ Saf*** 249(2023) 114471.

[28] Manoj Kumar AM, Akash Verma, Anamika Jain, Adeel Ahmad Khan, Shikha Dwivedi, Sunil P. Trivedi. Assessment of oxidative stress, genotoxicity, and histopathological alterations in freshwater food fish Channa punctatus exposed to fungicide, Mancozeb. In *J Appl Biol Biotechnol*: 1, 2023: 159-164

[29] Balaji B, Rajendar B,Ramanathan M, Quercetin protected isolated human erythrocytes against mancozeb-induced oxidative stress. ***Toxicol Ind Health*** 30(2014) 561-569.

[30] Suarez Uribe ND, Pezzini MF, Dall'Agnol J, Marroni N, Benitez S, Benedetti D, Da Silva J, Cerski CT, Dallegrave E, Macedo S, de Oliveira S,Joveleviths D, Retraction Note: Study of liver toxicity and DNA damage due to exposure to the pesticide Mancozeb in an experimental animal model - A pilot model. ***Eur Rev Med Pharmacol Sci*** 27(2023) 10156.

[31] Kistinger BR,Hardej D, The ethylene bisdithiocarbamate fungicides mancozeb and nabam alter essential metal levels in liver and kidney and glutathione enzyme activity in liver of Sprague-Dawley rats. ***Environ Toxicol Pharmacol*** 92(2022) 103849.

[32] Yahia D, El-Amir YO,Rushdi M, Mancozeb fungicide-induced genotoxic effects, metabolic alterations, and histological changes in the colon and liver of Sprague Dawley rats. ***Toxicol Ind Health*** 35(2019) 265-276.

[33] Petitjean K, Verres Y, Bristeau S, Ribault C, Aninat C, Olivier C, Leroyer P, Ropert M, Loréal O, Herault O, Amalric L, Baran N, Fromenty B, Corlu A,Loyer P, Low concentrations of ethylene bisdithiocarbamate pesticides maneb and mancozeb impair manganese and zinc homeostasis to induce oxidative stress and caspase-dependent apoptosis in human hepatocytes. ***Chemosphere*** 346(2024) 140535.

[34] Yousuf R, Verma PK, Sharma P, Sood S,Bhat ZF, Quercetin and catechin supplementation provide protection against arsenic and mancozeb-induced toxicity in Wistar rats. ***Food Chem Adv*** 3(2023) 100380.

[35] Zizza M, Di Lorenzo M, Laforgia V, Furia E, Sindona G, Canonaco M,Facciolo RM, HSP90 and pCREB alterations are linked to mancozeb-dependent behavioral and neurodegenerative effects in a marine teleost. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 323(2017) 26-35.

[36] Paganotto Leandro L, Siqueira de Mello R, da Costa- Silva DG, Medina Nunes ME, Rubin Lopes A, Kemmerich Martins I, Posser T,Franco JL, Behavioral changes occur earlier than redox alterations in developing zebrafish exposed to Mancozeb. ***Environ Pollut*** 268(2021) 115783.

[37] Martins IK, Pereira LG, Nunes MEM, Lopes AR, Leandro LP, de Mello RS, Mariano MVT, Franco JL,Posser T, Exposure to Mancozeb results in increased MAPK phosphorylation and locomotor deficits in zebrafish larvae. ***Comp Biochem Physiol C*** 270(2023) 109659.

[38] Dehghani A, Pourjafari F, Koohkan F, Haghpanh T, Pourjafari F, Sheibani V,Afarinesh MR, L-carnitine attenuates acoustic startle reflex dysfunction in adult male rats exposed to mancozeb. ***Toxicol Ind Health*** 39(2023) 115-126.

[39] Mostafalou S,Abdollahi M, Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 268(2013) 157-177.

[40] Gatti M, Belli M, De Rubeis M, Khalili MA, Familiari G, Nottola SA, Macchiarelli G, Hajderi E,Palmerini MG, Ultrastructural Evaluation of Mouse Oocytes Exposed In Vitro to Different Concentrations of the Fungicide Mancozeb. ***Biology*** 12(2023) 698.

[41] Mahdi H, Tahereh H, Esmaiel S,Massood E, Vitamins E and C prevent apoptosis of testicular and ovarian tissues following mancozeb exposure in the first-generation mouse pups. ***Toxicol Ind Health*** 35(2019) 136-144.

[42] Esmaiel S, Tahereh H, Noreddin N-MS,Massood E, Mancozeb exposure during development and lactation periods results in decreased oocyte maturation, fertilization rates, and implantation in the first-generation mice pups: Protective effect of vitamins E and C. ***Toxicol Ind Health*** 35(2019) 714-725.

[43] Mohanty B, Mancozeb exposure disrupts endocrine function of the ovary and thyroid in Red Munia (Amandava amandava). ***Chemosphere*** 374(2025) 144202.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

[44] Liu Y, Wang Y-L, He S-w, Chen M-H, Zhang Z, Fu X-P, Fu B-B, Liao B-Q, Lin Y-H,Qi Z-Q, Protective effects of resveratrol against mancozeb induced apoptosis damage in mouse oocytes. ***Oncotarget*** 8(2017) 6233.
[45] Bao J, Zhang Y, Wen R, Zhang L,Wang X, Low level of mancozeb exposure affects ovary in mice. ***Ecotoxicol Environ Saf*** 239(2022) 113670.
[46] Atmaca N, Arikan S, Essiz D, Kalender H, Simsek O, Bilmen FS,Kabakci R, Effects of mancozeb, metalaxyl and tebuconazole on steroid production by bovine luteal cells in vitro. ***Environ Toxicol Pharmacol*** 59(2018) 114-118.
[47] Palmerini MG, Belli M, Nottola SA, Miglietta S, Bianchi S, Bernardi S, Antonouli S, Cecconi S, Familiari G,Macchiarelli G, Mancozeb impairs the ultrastructure of mouse granulosa cells in a dose-dependent manner. ***J Reprod Dev*** 64(2018) 75-82.
[48] Iorio R, Castellucci A, Rossi G, Cinque B, Cifone MG, Macchiarelli G,Cecconi S, Mancozeb affects mitochondrial activity, redox status and ATP production in mouse granulosa cells. ***Toxicol In Vitro*** 30(2015) 438-445.
[49] Bianchi S, Nottola SA, Torge D, Palmerini MG, Necozione S,Macchiarelli G, Association between Female Reproductive Health and Mancozeb: Systematic Review of Experimental Models. ***Int J Environ Res Public Health*** 17(2020).
[50] Dinisri I, Kodikara S, Prasadani M, Pathirana I, Rathnayake C, Alexander B, Lee K-F,Kodithuwakku SP, Impairment of caprine oocyte maturation in vitro and alteration of granulosa cells functions by widely used fungicide mancozeb. ***Trop Anim Health Prod*** 53(2021) 406.
[51] Mohammadi-Sardoo M, Mandegary A, Nabiuni M, Nematollahi-Mahani S-N,Amirheidari B, Mancozeb induces testicular dysfunction through oxidative stress and apoptosis: Protective role of N-acetylcysteine antioxidant. ***Toxicol Ind Health*** 34(2018) 798-811.
[52] Yousuf R, Verma P, Sharma P, Sood S, Pankaj NK,Agarwal S, Testicular Toxicity following Subacute Exposure of Arsenic and Mancozeb Alone and in Combination: Ameliorative Efficacy of Quercetin and Catechin. ***Toxicol Int*** 30(2023) 255-267.
[53] Kwon D, Chung H-K, Shin W-S, Park Y-S, Kwon S-C, Song JS,Park B-G, Toxicological evaluation of dithiocarbamate fungicide mancozeb on the endocrine functions in male rats. ***Mol Cell Toxicol*** 14(2018) 105-112.
[54] Saddein E, Haghpanah T, Nematollahi-Mahani SN, Seyedi F,Ezzatabadipour M, Preventative Effects of Vitamin E on Testicular Damage and Sperm Parameters in the First-Generation Mice Pups due to Pre- and Postnatal Mancozeb Exposure. ***J Toxicol*** 2019(2019) 4763684.
[55] Elsharkawy EE, El-Nasser MA,Bakheet AA, Mancozeb impaired male fertility in rabbits with trials of glutathione detoxification. ***Regul Toxicol Pharmacol*** 105(2019) 86-98.
[56] Abar Gürol M, Arman S,Yön ND, Effects of mancozeb on the testicular histology of the zebrafish (Danio rerio). ***Ann. Limnol. - Int. J. Lim.*** 56(2020) 10.
[57] Girish BP,Reddy PS, Forskolin ameliorates mancozeb-induced testicular and epididymal toxicity in Wistar rats by reducing oxidative toxicity and by stimulating steroidogenesis. ***J Biochem Mol Toxicol*** 32(2018).
[58] Alrubaie MFK,Khafaji SS, Impact of mancozeb on sperm quality and hormonal profiles in male rats at different periods. ***Zoological and Entomological Letters*** 4(2024) 54-59.
[59] Laoung-on J, Nuchniyom P, Intui K, Jaikang C, Saenphet K, Boonyapranai K, Konguthaithip G, Outaitaveep N, Phankhieo S,Sudwan P, The Potential Effect of Bualuang (White Nelumbo nucifera Gaertn.) Extract on Sperm Quality and Metabolomic Profiles in Mancozeb-Induced Oxidative Stress in Male Rats. ***Life*** 15(2025) 6.
[60] Mohammadi-Sardoo M, Nematollahi-Mahani S, Nabiuni M, Mandegary A, Eslaminejad T,Amirheidari B, The effects of mancozeb on the integrity of blood- testis barrier and expression of associated genes. ***Cell and Tissue Journal*** 9(2018) 56-65.
[61] Mohammadi-Sardoo M, Mandegary A, Nematollahi-Mahani SN, Moballegh Nasery M, Nabiuni M,Amirheidari B, Cytotoxicity of mancozeb on Sertoli–germ cell co-culture system: Role of MAPK signaling pathway. ***Toxicol Ind Health*** 37(2021) 674-684.
[62] Dall'Agnol JC, Ferri Pezzini M, Suarez Uribe N,Joveleviths D, Systemic effects of the pesticide mancozeb - A literature review. ***Eur Rev Med Pharmacol Sci*** 25(2021) 4113-4120.
[63] Costa C, Teodoro M, Giambò F, Catania S, Vivarelli S,Fenga C, Assessment of Mancozeb Exposure, Absorbed Dose, and Oxidative Damage in Greenhouse Farmers. ***Int J Environ Res Public Health*** 19(2022).
[64] Cocco P, Time for Re-Evaluating the Human Carcinogenicity of Ethylenedithiocarbamate Fungicides? A Systematic Review. ***Int J Environ Res Public Health*** 19(2022).
[65] Costa-Silva DG, Lopes AR, Martins IK, Leandro LP, Nunes MEM, de Carvalho NR, Rodrigues NR, Macedo GE, Saidelles AP, Aguiar C, Doneda M, Flores EMM, Posser T,Franco JL, Mancozeb exposure results in manganese accumulation and Nrf2-related antioxidant responses in the brain of common carp Cyprinus carpio. ***Environ Sci Pollut Res Int*** 25(2018) 15529-15540.
[66] Atamaniuk TM, Kubrak OI, Husak VV, Storey KB,Lushchak VI, The Mancozeb-containing carbamate fungicide tattoo induces mild oxidative stress in goldfish brain, liver, and kidney. ***Environ Toxicol*** 29(2014) 1227-1235.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Review paper

Toxic effects of the mancozeb fungicide: a review article

Mohaddeseh Mohammadi-Sardoo[1], Ali Mandegary[2*]

1. *Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, University of Jiroft, Jiroft, Iran*
2. *Department of Pharmacology & Toxicology, School of Pharmacy, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran*

Received: 19 January 2025 Accepted: 22 February 2025

Abstract

The increasing use of pesticides has raised concerns about their harmful effects on human health. Various evidences indicate a link between pesticide exposure and higher rates of chronic diseases. Mancozeb, a fungicide composed of a polymer of ethylene bis dithiocarbamate (EBDC) with elements of manganese and zinc, has a wide range of agricultural and industrial applications. Recent studies confirm that mancozeb has adverse effects on humans and in different animal models. This effect is due to mancozeb's ability to induce genetic toxicity, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress, which are strongly associated with structural changes and functional impairments in organs such as the liver, nervous system, and reproductive system. This article reviews the toxic effects of mancozeb exposure in human and animal models. Also, this compound's main known molecular mechanisms of toxicity are reviewed.

Keywords: Toxicity, Mancozeb, In vivo and In vitro study, Molecular mechanism

Please cite this article as follows:

Mohammadi-Sardoo M, Mandegary A, Toxic effects of the mancozeb fungicide: a review article. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2025) 195-219.

*Corresponding authors: alimandegary@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-1065-9349)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]