

مقاله مروری

اثرات سمی قارچ کش 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

پذیرش: ۴ اسفند ۱۴۰۳

دریافت: ۳۰ دی 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 بیماری‌های مزمن را نشان داده‌اند. مانکوزب، یک قارچ‌کش متشکل از پلیمر اتیلن بیس دی تیوکاربامات (EBDC) با عناصر 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 ناشی از توانایی مانکوزب در القای سمیت ژنتیکی، اختلال عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو است که به شدت 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 آفت‌کش 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 درون تنی و برون تنی، مکانیسم مولکولی

مقدمه

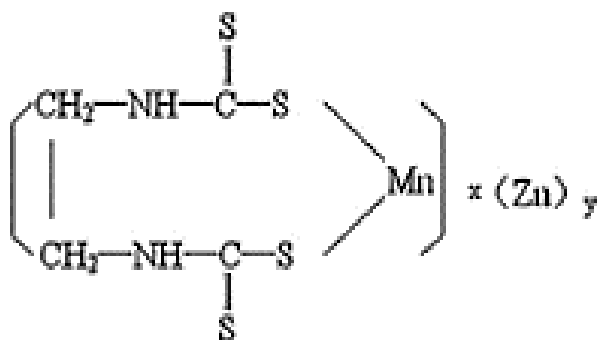
مواد شیمیایی که برای سلامتی مضر هستند و در اثر فعالیت انسان وارد محیط‌زیست شده‌اند، آلاینده‌های محیطی نامیده شده و موجب آلوده کردن آب، هوا و خاک می‌شوند. استنشاق، جذب و بلع راه‌های اصلی رسیدن آلاینده‌های متعدد به بدن موجودات زنده است که به طور قابل توجهی سلامت عمومی و فردی را تحت تأثیر قرار داده و در 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، قارچ‌ها و علف‌های هرز در بخش‌های مختلفی مانند بهداشت، نگهداری و فرآوری مواد غذایی، جنگلداری، کشاورزی و آبی‌پروری استفاده می‌شوند [۲]. این محصولات شیمیایی برای اعمال سمیت بر گونه‌های هدف طراحی شده‌اند، اما ممکن

است به‌طور ناخواسته اثرات مضر بر سلامت انسان و اکوسیستم‌ها 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 می‌باشند، حتی بیشتر است [۳]. خطرات ناشی از استفاده از آفت‌کش‌ها هم به ویژگی‌های ذاتی اجزای آن‌ها (به‌عنوان مثال: 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].

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 اتیلن بیس دی 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 روینده فلزات در تصفیه خانه‌های فاضلاب نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد [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، از جمله به‌عنوان یک قارچ‌کش در محصولات کشاورزی عمده (مانند سیب‌زمینی، گوجه‌فرنگی، انگور و انگور) نشان داد [۱۴، ۱۵]. در ایران میزان تدارک کلی در سال ۱۳۹۹ با فرمولاسیون wp80¹³ معادل ۴۵ تن و مخلوط متالاکسیل¹⁴ + مانکوزب ۱۳/۵ تن می‌باشد [۱۶].



شکل ۱- ساختار شیمیایی مانکوزب.

شواهد زیادی در مورد ارتباط قرار گرفتن در معرض آفت‌کش‌ها با بروز بیماری‌های مزمن انسان، از جمله سرطان، پارکینسون، آلزایمر، مولتیپل اسکلروزیس¹، 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 می‌ماند یا از طریق رواناب و زهکشی کشاورزی به آب‌های سطحی می‌روند. در نتیجه، افزایش تجمع زیستی آن‌ها در اکوسیستم‌های خشکی و آبی می‌تواند بر موجودات غیر هدف تأثیر منفی بگذارد [۷]. قارچ‌کش‌های اصلی بنزیمیدازول‌ها²، دی تیوکاربامات‌ها، فنیل آمیدها³، کلرونیتریل‌ها⁴، استوبیلورین‌ها⁵ و تریوزول‌ها⁶ هستند [۸].

اتیلن بیس دی تیوکاربامات‌ها⁷ 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 زینب⁸، مانب⁹، مانکوزب¹⁰، متیرام¹¹ و نپام¹² است. این ترکیبات عموماً دارای سمیت کوتاه مدت در پستانداران هستند. از سوی دیگر، اثرات طولانی مدت 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 نورووتوکسیک 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 می‌کند [۹].

³Zineb

⁴Maneb

⁵Mancozeb

⁶Metiram

⁷Nabam

¹³ Wettable powder

¹⁴ Metalaxyl

¹Multiple sclerosis

²Benzimidazoles

³Phenylamides

⁴Chloronitriles

⁵ Stobilurins

⁶Triozoles

⁷ Ethylene-bis-dithiocarbamate (EBDC)

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). به‌طور کلی، وزن نسبی اندام به‌عنوان یک پیش‌نیاز حیاتی برای مقایسه اثر زنبیوتیک‌ها 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 بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز موجب افزایش وزن نسبی کبد شد. کی از دلایل ذکرشده در حمایت از این یافته این

کاربرد گسترده آن به دلیل 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^{۱۵} 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 تراژوژن است [۶]. محصولات مخرب آن یون منگنز، روی، اتیلن‌تیوره^{۱۶}، اتیلن‌بی‌سیسوتیوسیانات‌سولفید^{۱۷} و اتیلن‌بی‌سیسوتیوسیانات^{۱۸} می‌باشند که این متابولیت‌ها حلالیت آب بالایی دارند و به راحتی قابل تجزیه نیستند [۱۳]. آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده^{۱۹} 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 محدودیت کامل مصرف در تمام موارد ندارد، استفاده آن در آینده ممکن است براساس ارزیابی‌های مداوم توسط مقامات نظارتی مشمول محدودیت‌های بیشتری باشد [۱۸، ۱۹]. در سال‌های اخیر در ایران نیز توصیه و مصرف قارچ‌کش مانکوزب در مزارع سبزی، صیفی و دیگر محصولات تازه‌خوری ممنوع‌گرفته است با این حال استفاده از آن در مواردی مانند ضدعفونی بذر گندم منعی ندارد. همچنین این قارچ‌کش در کنترل بیماری‌های قارچی محصولات نظیر ذرت، پنبه، آفتابگردان و مرکبات و بادام مورد استفاده قرار می‌گیرد. بنابراین مصرف مانکوزب در ایران به‌طور کامل ممنوع نیست و محدود به برخی محصولات است [۲۰].

با توجه به بررسی متون علمی صورت‌گرفته، در این زمینه،

¹⁸Ethylene bisisothiocyanate

¹⁹United States Environmental Protection Agency

¹⁵ European Union (EU)

¹⁶Ethylenthiourea (ETU)

¹⁷Ethylene bisisothiocyanate sulfide

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 نونال ^{۲۱} ، افزایش مقادیر -L-تیروزین، افزایش اکسیداسیون قندها، کاهش محتوی گلوکاتینون ^{۲۲} و افزایش محتوی گلوکاتینون دی سولفید ^{۲۳}
Yousuf (۲۰۲۴)	رت (Wistar)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در آب آشامیدنی - ۲۸ روز	کبد	افزایش مقادیر آلانین آمینوترانسفراز ^{۲۴} و آسپارات آمینوترانسفراز ^{۲۵} ، کاهش فعالیت آنزیم های کاتالاز ^{۲۶} و سوپر اکسید دیسموتالاز ^{۲۷} و گلوکاتینون 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 آسپارات 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 گلوکاتینون، نکروز، تخریب سیتوپلاسمی، واکوتوله شدن در کبد. هایپرتروفی و واکوتوله شدن ^{۳۱} به همراه کاهش فضای حفره در لوله کلیوی

²⁰2-Hydroxybutyric acid²¹4-Hydroxynoneal (4-HNE)²²Glutathione²³Glutathione disulfide (GSSG)²⁴Alanine aminotransferase(ALT)²⁵Aspartate aminotransferase(AST)²⁶Catalase²⁷Superoxide dismutase (SOD)²⁸Glutathione peroxidase²⁹Malondialdehyde³⁰Lipid peroxidation³¹Vacuolization

ادامه جدول ۱.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Banace (2023)	گورخر ماهی (<i>Danio rerio</i>)	۰، ۳۷، ۱۱۱، ۷۴، ۱۴۸، ۱۸۵، ۲۲۲ میکروگرم بر لیتر ۲۱ روز	کبد	افزایش میزان آلکالین فسفاتاز ^{۳۲} ، آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات آمینوترانسفراز، افزایش فعالیت کاتالاز و افزایش ظرفیت تام آنتی اکسیدانته ^{۳۳} و مالون دی آلدئید. کاهش فعالیت لاکتات دهیدروژناز ^{۳۴} و گاما گلوتامیل ترانسفراز ^{۳۵} و کاهش محتوی گلیکوژن کبدی. افزایش بیان در دو ژن <i>Mtl</i> و <i>Ces2</i> و <i>Cyp1a</i> و کاهش بیان ژن <i>Mtl</i>
Ahmad Khan (۲۰۲۴)	ماهی (<i>Channa punctatus</i>)	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، آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلکالین فسفاتاز، افزایش میزان فعالیت لاکتات دهیدروژناز. افزایش بیان دو ژن <i>NOX4</i> و <i>XBPIs</i>
Saber (۲۰۱۹)	رت (<i>Sprague-Dawley</i>)	۷۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - ۱۰ هفته	کبد	افزایش مقادیر آلانین آمینوترانسفراز، آسپاراتات 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 (<i>Wistar</i>)	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 آسپاراتات آمینوترانسفراز در دوز ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش میزان اوره و کراتینین ^{۳۸} در هر دو دوز

³²Alkaline phosphatase (ALP)³³Total antioxidant³⁴Lactate dehydrogenase (LDH)³⁵Gamma- glutamyl transferase³⁶Interleukin³⁷Nitric oxide³⁸Creatinine

ادامه جدول ۱.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Ahmed (۲۰۱۷)	رت (<i>Rattus norvegicus</i>)	۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم ۳۰ روز - خوراکی	کبد	افزایش وزن کبد و کلیه و افزایش فعالیت آنزیم آسپارات آمینوترانسفراز در دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم
Ibrahim (۲۰۲۳)	ماهی (<i>Oreochromis niloticus</i>)	۴، 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 ۸-۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش میزان استیل کولین استراز مغز در ۴-۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش آلانین آمینوترانسفراز، آسپارات آمینوترانسفراز و کراتینین در ۸-۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، کاهش میزان پارامترهای ایمنولوژیکی (لیزوزیم ^{۳۹} ، نیتریک اکساید، ایمنوگلوبین ام ^{۴۰} و کمپلمنت ^{۴۱}) کاهش فعالیت 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 (<i>Wistar</i>)	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 (ژنوتوکسیسیته ^{۴۴}) در تیمار ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، افزایش تخریب DNA در سلول های کبدی، کاهش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون
Kisting (۲۰۲۲)	رت (<i>Sprague-Dawley</i>)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - ۲۸ روز	کبد و کلیه	تغییر هموستاز مس، روی، آهن و منگنز در کبد و کلیه، افزایش فعالیت گلوتاتیون ردکناز ^{۴۵} و گلوتاتیون پراکسیداز در کبد، افزایش توتال گلوتاتیون ^{۴۶} در کبد و کلیه

³⁹lysozyme⁴⁰Immunoglobulin M⁴¹Complement 3⁴²Acetylcholinesterase (AChE)⁴³Micronuclei (MN)⁴⁴Genotoxicity⁴⁵Glutathione reductase⁴⁶Total glutathione

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 آلدهید، کاهش میزان فعالیت آنزیم های سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، افزایش بیان ژن های <i>ndufs1</i> و <i>ndufab1</i> و کاهش قابل ملاحظه بیان ژن های <i>ndufa5</i> ، <i>cox5b</i> و <i>ndufa6</i> 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	۱،۰۰۰، ۵۰۰، ۰/۱ 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

عملکرد کبدی کافی است. پارامترهای بیوشیمیایی به عنوان یکی از شاخص های عملکردی کبد در مدل های مختلف از قبیل ماهی و رت مورد بررسی قرار گرفته اند. از جمله مهمترین آن ها می توان به آلانین آمینوترانسفراز و آسپارات آمینوترانسفراز اشاره کرد.

است که از آنجا که مانکوزب یک قارچ کش مختل کننده غد درون ریز می باشد لذا از طریق مکانیسم اختلال عملکرد هورمون، نرخ رشد را می تواند تغییر دهد [۲۱-۲۳]. وجود یک عامل خارجی در قالب یک استرس شیمیایی به اندازه کافی برای ایجاد اختلال

⁴⁷cGMP-dependent protein kinase

⁴⁸ Parts per million (ppm)

⁴⁹ Apoptosis

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 نونال آنالیز شد. ۲- هیدروکسی بوتیریک اسید محصول جانبی افزایش استرس گلووتاتیون کبدی و افزایش نسبت اشکال کاهش یافته و اکسید شده نیکوتین امید آدین دی نوکلئوتید^{۵۶} ناشی از افزایش اکسیداسیون لیپیدی است. ۴- هیدروکسی نونال 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 اسیدآمیننه 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 پروتئین‌ها می‌شود. مشابه نتایج لیپیدپراکسیداسیون و اکسیداسیون پروتئین‌ها، مانکوزب منجر به افزایش اکسیداسیون قندها شد [۲۱]. یک سیستم بیولوژیکی برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به مولکول‌های زیستی، سیستم دفاعی گلووتاتیون است. آنزیم گلووتاتیون پراکسیداز، پراکسیدهایروژن را به آب تبدیل می‌کند. فعالیت گلووتاتیون پراکسیداز در کبد موش‌های تحت تیمار با مانکوزب افزایش یافت [۳۱]. اگرچه در مطالعه یوسف^{۵۷} و همکاران کاهش فعالیت گلووتاتیون 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 به مدت ۱۲ هفته برای تیمار استفاده شد که کاهش قابل توجه گلووتاتیون در رت‌ها مشاهده گردید [۳۰]. در مدل ماهی فعالیت کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیداتیو تام و محتوی

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 آسپارات‌آمینوترانسفراز 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 قابل توجهی 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 خشی‌کننده سموم می‌باشد در ماهی و رت‌های تحت تیمار با مانکوزب تظاهرات آناتومیکی مانند واکنش‌شدن، اتساع سینوسی، نکروز کانونی، انسداد قابل توجه و خونریزی ناشی از تغییرات پارانشیمی، دژنراسیون^{۵۲} هیدروپیک و همچنین آسیب سلولی قابل توجه 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 می‌رسد 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 کبدی 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) می‌باشد که تولید رادیکال‌های 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 گلووتاتیون، آنزیم‌هایی از قبیل سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز مورد ارزیابی قرار گرفتند. در آنالیزهای آماری نشانگرهای استرس اکسیداتیو،

⁵⁴Advanced glycation end products (AGEs)

⁵⁵Hydroxybutyric acid

⁵⁶Nicotinamid adenine dinucleotide

⁵⁷Yousuf

⁵⁰Blood urea nitrogene (BUN)

⁵¹Uric acid (UA)

⁵²Degeneration

⁵³Advanced oxidation protein products (AOPP)

ارزیابی سمیت ژنتیکی مانکوزب بر روی بافت کبدی استفاده شد که نتایج بدست آمده حکایت از تخریب گسترده DNA در سلول‌های این بافت در مقایسه با گروه کنترل داشت [۳۲، ۳۰، ۱۷].

فاکتور نکروز توموری آلفا^{۶۱} به‌عنوان یک سیتوکین پیش‌التهابی مهم در ایجاد و گسترش آسیب کبدی نقش دارد. این سیتوکین توسط سلول‌های کوپفر و سلول‌های غیر پارانشیمی مجاور به دلیل تخریب و نکروز تولید و ترشح می‌شود. در مطالعه ارتغرل گوگ^{۶۲} و همکاران افزایش فاکتور فوق گزارش شد. سلول‌های کبدی و برخی سلول‌های بافت همبند کاسپاز-۳^{۶۳} مثبت بودند و مشاهده شد که تغییر آپوپتوز از مرکز لوبول کبدی به سمت محیط شروع شده و بیشترین تراکم سلول‌های منحنی 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 برون‌تی 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 از طریق 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 نوروها)، 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^{۶۴}، کاتالاز، پراکسیداز، در تیمار ۲۸ روزه رت‌ها با میزان

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 *Cyp1a* و *Ces2* مشاهده شد که محصولات این ژن‌ها آنزیم‌هایی می‌باشند که دفع آفت‌کش‌ها از بدن را از طریق تبدیل زیستی آن‌ها به ترکیبات محلول در آب تسهیل می‌کنند. مثالوتیونین‌ها^{۵۸} پروتئین‌های سیتوزولی هستند که با حفظ هومئوستاز یون‌های فلزی ضروری در سم‌زدایی فلزات نقش دارند. بنابراین، هرگونه تغییر در سطح بیان ژن‌های مثالوتیونین‌ها می‌تواند مکانیسم دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو و فلزات اضافی را تغییر دهد. هپاتوسیت‌ها در تیمار با مانکوزب کاهش بیان مثالوتیونین-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 *XBPIs* 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^{۵۹} و همکاران بیان پنج ژن شناسایی شده در مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو از جمله *ndufab1*، *ndufs1*، *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 سلول‌ها می‌شود. در برخی مطالعات از تست کامت^{۶۰} برای

⁶² Ertugrul Gök

⁶³ Caspase-3

⁶⁴ Total thiol

⁵⁸ Metallothionein

⁵⁹ Zhang

⁶⁰ Comet assay

⁶¹ Tumor necrosis factor (TNF- α)

را حتی در غلظت‌های پایین مختل کنند. نتایج مطالعات بر روی گورخر ماهی *Danio rerio* و *pavo Thalassoma* نشان داد که مانکوزب به‌طور قابل توجهی حرکت خودبه‌خودی، پاسخ‌های فرار، ظرفیت شنا و رفتار اکتشافی را در تمام زمان‌های 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 زائده‌های عصبی طویل و فراوانی می‌باشند. کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی تام، کاهش نسبت گلوکوتایون به گلوکوتایون 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 (LD₅₀ 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).

۸۰۰ میلی‌گرم مانکوزب کاهش معنی‌داری را با گروه کنترل نشان دادند. افزایش میزان نیتریک‌اکساید، اکسیداسیون لیپیدی و پروتئینی در بافت مغزی 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 پورکنز، اسفنجی‌شدن، ادم و خونریزی مشاهده شد [۳۴]. آفت‌کش‌ها ممکن است اثرات عصبی متفاوتی بین دو جنس داشته باشند. نتایج منتشر شده از مطالعه فاوارین^{۶۵} و همکاران آشکار می‌کند 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 آنزیم‌ها نشان می‌دهند [۱۵].

نتایج بررسی‌های نوروشیمیایی و مورفولوژیکی نشان می‌دهند که تماس مزمن مانکوزب می‌تواند باعث ایجاد تغییرات عملکردی در مدار نورواندوکرینی غده درون ریز هیپوتالاموس شود که برای بلوغ مغز حیاتی است. مانکوزب سطح نوروترانسمیترهای تحریکی (آسپاراتات و گلوتامات) و مهار (گابا و گلیسین) 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 اوتوکسیکولوژیک به‌کار گرفته شده‌اند، زیرا از ارزیابی نشانگرهای زیستی کلاسیک حساس‌تر است، جایی که بسیاری از آلاینده‌های محیطی می‌توانند رفتار استاندارد موجودات آبری

⁶⁵Favarin

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 منچه	کاهش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، گلوکاتایون رداکتاز و گلوکاتایون، کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانتی و توتال تیول، کاهش فعالیت آنزیم آریل استراز ^{۶۶} و استیل کولین استراز در اریتروسیت‌ها، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانتی همراه با افزایش میزان نیتریک اکساید در بافت مغز، اسفنجی شدن ماده سفید، تجمع‌ات سلول‌های گلیایی، ادم، تخریب بافت عصبی و احتقان عروقی در بافت مغز، ورم، کاهش سلول‌های پورکنز و احتقان مزانژئال به همراه خونریزی در بافت منچه
Favarin (۲۰۲۳)	رت (Wistar)	۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریقی 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 گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون رداکتاز در بافت مغز جنس نر، کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز در مغز هر دو جنس، افزایش میزان رادیکال‌های آزاد در جسم مخطط افراد ماده، کاهش فعالیت آنزیم گلوکاتایون رداکتاز و کاتالاز در جسم مخطط افراد نر، کاهش فعالیت کمپلکس I میتوکندریایی در هیپوکامپ افراد ماده، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در هیپوکامپ افراد ماده، مهار فعالیت آنزیم کاتالاز در هیپوکامپ افراد نر، افزایش تجمع منگنز در هیپوکامپ هر دو جنس و جسم مخطط افراد ماده
Morales-Ovalles (۲۰۱۸)	موش (NMRI)	۳۰، ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم تزریقی درون صفاقی - ۳ بار در هفته به مدت ۶ هفته	هیپوتالاموس	افزایش میزان نوروترانسمیترهای تحریکی آسپارات ^{۶۷} و گلوتامات ^{۶۸} به صورت وابسته به دوز، افزایش سطح نوروترانسمیترهای مهارتی 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 Arylesterase⁶⁷ Aspartate⁶⁸ Glutamate⁶⁹ cAMP response element-binding protein

ادامه جدول ۲.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Leandro (۲۰۲۱)	گورخر ماهی (<i>Danio rerio</i>)	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 در ۲۰ 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 گلوکوتایون اس ترانسفراز ^{۷۰} و مهار فعالیت کاتالاز در غلظت ۵ و ۱۰ میکروگرم بر لیتر، افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاهش فعالیت استیل کولین استراز و ظرفیت شنا در ۲۰ μg/L در ۷۲ ساعت بعد از لقاح افزایش میزان رادیکال های آزاد اکسیژنی در ۱۰ و ۲۰ میکروگرم بر لیتر، مهار فعالیت گلوکوتایون 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 (<i>Danio rerio</i>)	۰/۲۵، 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 گلوکوتایون رداکتاز، کاهش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز و تیوردوکسین رداکتاز ^{۷۱} ، افزایش سطح فسفوریلاسیون پروتئین های ERK2، p38 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 گلوکوتایون به گلوکوتایون دی سولفید

در نسل اول توله های موش، با فولیکول های آپوپتوتیک، کاهش قابل توجه سلول های زایا در غدد جنسی، کاهش در تعداد تخمک،

استفاده از مانکوزب با دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش از طریق گاواژ از روز دوم بارداری تا پایان شیردهی

⁷⁰Glutathione S- transferase

⁷¹Thioredoxin reductase

شرایط برون تنی، تغییرات تماس بین سلولی، بی‌نظمی‌های غشای هسته‌ای، و حاشیه‌ای شدن کروماتین را در غلظت‌های پایین مانکوزب و تراکم کروماتین، حبای شدن غشاء و واکنش شدن 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 به صورت وابسته به دوز بود. مانکوزب همچنین به طور قابل توجهی نرخ تسهیم را کاهش داده و جنین‌ها را در مرحله ۲ تا ۱۶ سلولی با سیتوپلاسم قطعه‌قطعه شده متوقف کرد [۴۹]. بررسی‌های فراساختاری، اثر غلظت یک میکروگرم در میلی‌لیتر مانکوزب بر سلول اووسیت موش را با کاهش میتوکندری و گرانول‌های قشری، واکنش‌ده شدن متوسط، کوتاه و کم شدن میکروویلی‌ها گزارش کرد [۴۰]. این قارچ‌کش به طور قابل توجهی توسعه کومولوس تخمک و بلوغ تخمک بز را کاهش داد. تغییرات قابل توجهی از قبیل طول شدن و جدا شدن سلول‌ها از ماتریکس سلولی، کوچک شدن ماتریکس سلولی و کاهش تراکم سلولی در مورفولوژی سلول‌های گرانولوزا با ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر مانکوزب مشاهده و به طور قابل توجهی باعث کاهش بقاء سلول گردید. همین غلظت‌ها باعث افزایش قابل توجه ترشح پروتسترون 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 به طور قابل توجهی کاهش داد. همچنین اهدش قابل توجهی در خروج اولین جسم قطبی در همه گروه‌های تیمار مانکوزب مشاهده شد که بسیار شبیه به داده‌های اختلال صفحه متافاز بود [۵۰]. تغییرات به صورت 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.

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 به ویژه در مراحل اولیه، نازک شدن لایه سلول‌های گرانولوزا و مختل شدن 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. کلاسهک 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 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن، مانکوزب را از طریق گاواژ به مدت ۳۱ روز دریافت کردند ساختار تخمدان موش‌ها آسیب‌دیده (کاهش تعداد فولیکول‌های درحال رشد و افزایش فولیکول‌های 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 به طور قابل توجهی در گروه مانکوزب افزایش یافت. در مقابل، بیان *Bcl-2* (مهارکننده آپوپتوز) به طور قابل توجهی کاهش نشان داد. توالی‌یابی رونوشت نشان داد که بیان زیرواحدهای NADH دهیدروژناز *ND3*، *ND4L*، *ND6*، *Cytb* و *SDHC* در میتوکندری‌ها پس از قرار گرفتن 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 برون تنی سلول‌های گرانولوزا، سلول‌های لوتئال و سلول‌های اووسیت مورد بررسی قرار گرفتند. در تیمار سلول‌های لوتئالی با یک میکروگرم مانکوزب کاهش قابل ملاحظه تولید استروئید در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد [۴۶].

داده‌های فراساختاری بدست‌آمده از سلول‌های گرانولوزا در

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)	تخمندان و بیضه	افزایش قابل ملاحظه تعداد فولیکول‌های آپوپتوتیک در تخمدان، افزایش تعداد سلول‌های آپوپتوزی در بیضه
Esmaili (۲۰۱۹)	موش (NMRI) و برون تنی	۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - هر دو روز (از روز دوم بارداری تا پایان دوره شیر دهی)	تخمندان و اووسیت	کاهش تعداد اووسیت، کاهش نرخ باروی و لانه‌گزینی جنین‌ها، کاهش تعداد اووسیت‌های بلوغ یافته و نرخ لقاح در شرایط برون تنی، کاهش تعداد جنین‌های دو سلولی
Liu (۲۰۱۷)	موش (ICR)	۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - ۴ هفته	تخمندان و اووسیت	کاهش تعداد و وزن زاده‌ها، اندازه کوچک تخمدان‌ها، افزایش تعداد فولیکول‌های آترتیک و کاهش تعداد فولیکول‌های اولیه، کاهش تعداد اووسیت‌های تکوین یافته، پراکنده شدن کلاهدک اکتینی، افزایش میزان موقعیت مرکزی دوک تقسیم، افزایش میزان پروتئین Skap2، افزایش میزان اووسیت‌های دچار آپوپتوز، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژنی، توزیع غیر طبیعی میتوکندری‌ها، افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتازو گلوتاتیون پراکسیداز، کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری، القاء تغییرات اپی ژنتیکی (کاهش بیان H3K27me3 و H3K9me2)
Bao (۲۰۲۲)	موش (SPF Kunming)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - ۳۰ روز	تخمندان	افزایش میزان هورمون محرک فولیکولی ^{۷۲} ، هورمون لوتئینیزه‌کننده ^{۷۳} و پروژسترون سرمی و کاهش استرادیول، کاهش تعداد فولیکول‌های در حال رشد و افزایش تعداد فولیکول‌های دژنره، کاهش محتوی دو آنزیم کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز و مالون دی آلدئید سرمی، افزایش پروتئین‌های BAX، کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ و کاهش میزان BCL2، افزایش میزان آپوپتوز، تنظیم پایین ژن‌های مرتبط با فسفوریلاسیون اکسیداتیو از قبیل <i>ND3</i> ، <i>ND4</i> ، <i>ND6</i> ، <i>Cytb</i> و <i>SDHC</i> در تخمدان

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

ادامه جدول ۳.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Ayagirwe (۲۰۲۳)	خرگوش (New Zealand)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - ۵ هفته	تخمدان	کاهش جذب غذا، 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 آمینوترانسفراز و آسپارات 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	۰/۰۱۰/۱، 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 گلوکاتینون، 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 اتوفازی، کاهش تعداد گرانول های قشری و میکروویلی ها

ادامه جدول ۳.

نویسنده (سال)	مدل مطالعه	مقدار، نحوه تیمار و مدت	بافت/سلول	نتایج
Dinisri (۲۰۲۱)	برون تنی	۳، ۰/۳، ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر ۲۴ ساعت	Caprine cumulus oocyte complexes (COCs)	کاهش بسط کومولوس و اختلال در بلوغ سیتوپلاسمی تخمک، جلوگیری 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 گلوکوتایون، افزایش بیان دو ژن <i>NOX4</i> و <i>iNOS</i> ، کاهش بیان ژن <i>Gpx</i> ، 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، گلوکوتایون ردکاتاز، گلوکوتایون 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 فرس همراه با کاهش تعداد آنها، کاهش تعداد اسپرم
Gürol (۲۰۲۰)	گور خرماهی (<i>Danio rerio</i>)	۵، ۷/۵ پی پی ام روز ۵	بیضه	نازک شدن غشاء پایه احاطه کننده لوله های سمینی فرس، 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

⁷⁴Granulosa

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 (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم خوراکی - دوبار در هفته - ۱۲ هفته	بیضه و ضمائم تولید مثلی	کاهش سطح سرمی هورمون تستوسترون و هورمون لوتهینیزه کننده در تمام طول دوره تیمار، کاهش سطح هورمون محرک فولیکولی در هفته ۴ و ۱۲ دوره تیمار، افزایش فعالیت آنزیم β -۳- 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 (<i>Wistar</i>)	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 β -۳- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و β -۱۷- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، کاهش سطح سرمی هورمون تستوسترون، افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش میزان گلوکوتایون، کاهش میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز و بیضه و نواحی مختلف اپیدیدیم

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، کارنتین، 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- کادهترین ^{۷۵} و کلاژدین ^{۷۶} و زنولاکلودنس ^{۷۷} ، افزایش میزان نفوذپذیری سد خونی - بیضه ای
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 لوتئینیزه کننده 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	۳/۵، ۲/۵، ۱/۵ 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

⁷⁵Cadherin⁷⁶Claudin⁷⁷Zonula occludens

آفت‌کش‌ها در بیماری‌های مختلف از جمله سمیت باروری مردانه که ممکن است منجر به ناباروری شود، در نظر 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 که میزان گلوتاتیون، گلوتاتیون رداکتاز، توتال تیول، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانتی، سطح فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز در مقایسه با کنترل کاهش نشان داد [۵۱، ۵۲، ۵۷]. همچنین سطح بیان ژن‌های *NOX4*، *iNOS* و *Gpx1* مورد مطالعه قرار گرفت. *iNOS* و *NOX4* از طریق کاتالیز کردن 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 [۴۱، ۵۱]. 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

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 تیمار شده 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 قابل توجهی 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 قابل توجهی کاهش یافت [۵۳، ۵۵، ۵۸].

استرس اکسیداتیو، عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی، به‌عنوان مکانیسم اصلی سمیت

⁸⁰Carnitine⁸¹ Xanthurenic acid⁷⁸ Saddein⁷⁹Creatine

قارچ کش اتیلن دی تیوکاربامات به دلیل برخی از خواص معمول سرطان‌زاهای انسانی پایان داد. این تصمیم با طبقه‌بندی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان^{۸۴} در سال ۲۰۰۱ در رابطه با قارچ‌کش‌های اتیلن بیس دی تیوکاربامات (گروه ۳، غیرقابل طبقه‌بندی از نظر 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. آژانس حفاظت از محیط زیست ایالات متحده در سال ۲۰۰۵، مانکوزب را مجدد مورد ارزیابی قرار داد و به دلیل احتمال ایجاد حساسیت پوستی و آلرژی از طریق تمام راه‌های مصرف و اثرات مختل‌کننده غدد درون ریز در سطح تیروئید ناشی از متابولیت اتیلن تیوره، خطر آن 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 کبک و غده تیروئید به‌عنوان اندام‌های هدف ارائه نمود.

در مطالعات اپیدمیولوژیکی خطر سرطان ناشی از قرار گرفتن 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 قرار گرفتن 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 کلریپیرفوس^{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

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 بقا 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 از دست 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 پروتئین‌ها و متابولیت‌های اکسیژنی فعال در افراد در معرض مانکوزب در مقایسه با گروه شاهد گزارش شد، درحالی‌که سطوح آنتی اکسیدانت‌های بیولوژیکی به‌طور قابل توجهی پایین‌تر بود و هر دو بیانگر افزایش میزان استرس اکسیداتیو در این افراد می‌باشد [۶۳]. در ژانویه ۲۰۲۱، اتحادیه اروپا به صدور مجوز مانکوزب، پر فروش‌ترین

⁸⁵Chlorpyrifos

⁸⁶Dimethoate

⁸⁷Captan

⁸² International Labour Organization

⁸³ World Health Organization

⁸⁴ International Agency for Research on Cancer

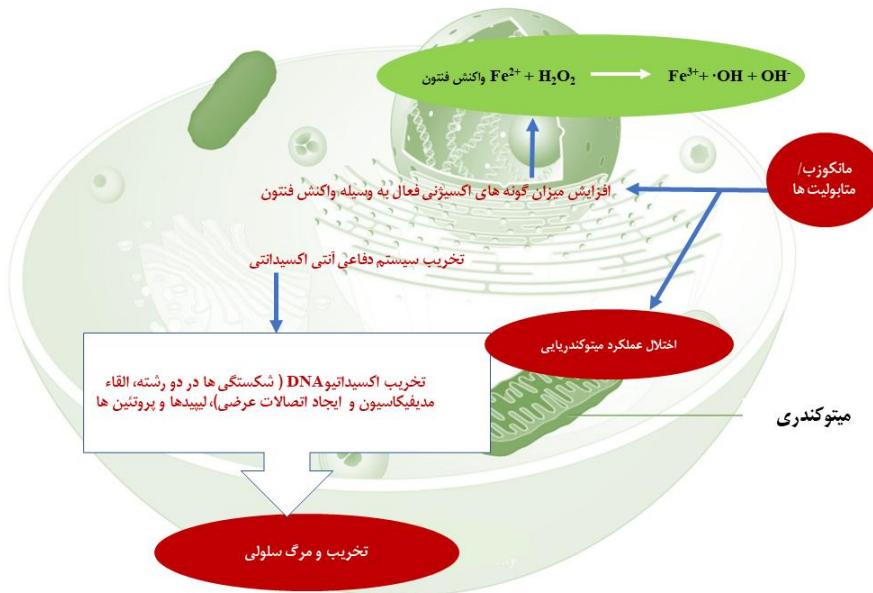
و تمایز کراتینوسیت ها بیش از حد بیان شدند [۶۴].

مکانیسم مولکولی عملکرد مانکوزب

اتیلن بیس دی تیوکاربامات ها ترکیباتی چربی دوست هستند و بنابراین می توانند به راحتی از غشاء سلول عبور کرده و تخریب سلولی را موجب شوند [۲۹]. مطالعات متعدد مکانیسم سمیت مانکوزب را از طریق سرکوب سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی و فعال شدن رادیکال های آزاد گزارش کرده اند. مانکوزب به دلیل توانایی آن در کاتالیز کردن تولید گونه های فعال اکسیژن و همچنین مهار کننده تنفس میتوکندریایی، به عنوان یک القاء کننده قوی استرس اکسیداتیو شناخته شده است. استرس اکسیداتیو ناشی از مانکوزب ممکن است به ساختار شیمیایی آن که حاوی فلزات انتقالی بوده و تشکیل گونه های اکسیژنی فعال را از طریق واکنش فنتون کاتالیز می کند مرتبط باشد. از آنجایی که مانکوزب حاوی منگنز و روی است، این یون ها هنگام کاتابولیزه شدن مانکوزب آزاد و می توانند با افزایش نسبت آهن II تولید گونه های اکسیژن فعال را از طریق واکنش فنتون^{۹۱} افزایش دهند [۱۷، ۱۵]. منگنز موجود در ساختار مانکوزب با مراکز فعال آنزیم های حاوی فلز مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز که آنتی اکسیدانت می باشند، تعامل کرده و به عنوان یک بازدارنده مانع از فعالیت آن ها می شود. در این حالت تعادل بین رادیکال های آزاد و

مورد گلیوما و ۱۳۴ مورد منژیوم در ارتباط با قارچ کش های اتیلن بیس دی تیوکاربامات از جمله مانکوزب، مانب و متیرام حکایت داشت. قرار گرفتن در معرض مانکوزب خطر ابتلا به لوسمی را در کشاورزان آمریکایی افزایش داد و سرطان معده هیچ ارتباطی با قرار گرفتن در معرض آن نداشت، اما یک روند مرتبط با دوز در قرار گرفتن در معرض مانکوزب و مانب در کشاورزان اسپانیایی تبار کالیفرنیا نشان داد. مطالعات سرطان پروستات یافته های متناقضی را به همراه داشت: در یک مطالعه موردی - شاهدهی در کانادا، خطر این سرطان با قرار گرفتن در معرض زیاد با مانب و مانکوزب افزایش یافت اما بر اساس مطالعات انستیتو بهداشت ایالات متحده موردی گزارش نشد. بر اساس پیشنهاد ۲۰۱۷ انگلستان و ۲۰۱۹ آژانس مواد شیمیایی اروپا^{۸۸} 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 به عنوان هدف سمیت اتیلن بیس دی تیوکاربامات 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^{۸۹} و کالگرانولین^{۹۰} B، به عنوان نشانگرهای تکثیر



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

⁹⁰ Calgranulin

⁹¹ Fenton reaction

⁸⁸ European Chemicals Agency

⁸⁹ Calcyclin

ATP می‌شود. اگرچه مانکوزب ماندگاری محدودی در محیط دارد، مصرف گسترده و در معرض قرار گرفتن 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 its eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review. *Front Microbiol* 13(2022).
- [3] Adam 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. *Indian J Microbiol* 60(2020) 125-138.
- [6] Yousuf R, Verma PK, Sharma P, Sood S, Ait-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*).

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 غیرفعال کردن مسیر پروتئین p53، عملکرد میتوکندریایی را مختل می‌کند. منگنز از طریق 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

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] Debarh 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,

- 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 neuroethology 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, Dallegrove 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] Kistingner 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, Esmail 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] Esmail 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.

- [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, Arikani 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, Necozone 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, Moballeghe 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.

Review paper

Toxic effects of the mancozeb fungicide: a review article

Mohaddeseh Mohammadi-Sardoo¹, 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)