



## A Review on Antioxidant-rich Products as Protective and Therapeutic Agents Against Chlorpyrifos Hepatotoxicity

**Reza Pourbabaki**, Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

**Sajjad Samiei**, Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Monireh Khadem**, Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Saba Kalantari**, Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Zahra Beigzadeh**, Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**Seyed Jamaledin Shahtaheri**, (\*Corresponding author), Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. [shahtaheri@sina.tums.ac.ir](mailto:shahtaheri@sina.tums.ac.ir)

### Abstract

**Background and aims:** Recently, the growing concerns of the scientific community has been focused on the threat to health caused by environmental pollutants, including pesticides such as Chlorpyrifos (CPF). Therefore, finding effective ways to treat and prevent the unfavorable health effects of being exposed to such pollutants is needed. Particularly, promising for CPF, and thus arousing the greatest interest, is the possibility of using various ingredients that are present in plants, including mainly polyphenol compounds. As the liver is one of the organs that protects us against this pesticide, any disturbance in the proper functioning of this organ could lead to serious consequences for health. Thus, the aim of the present review was to discuss the possibility of using polyphenol-rich food products as a strategy for the protection against this xenobiotic hepatotoxicity and treatment of this pesticide-induced liver damage.

**Methods:** A comprehensive search was performed in various databases, using specific keywords such as "biologically active compounds", "antioxidants", "Chlorpyrifos/CPF", "environmental exposure", "health effects", "hepatotoxicity", "liver damage", "mechanisms of Chlorpyrifos/CPF action", "oxidative stress", "preventive strategies", "polyphenols", "protection", "risk for health", and "treatment".

**Results and Conclusions:** Due to the ability and the strong antioxidative potential of polyphenols, as well as their abundance in dietary products, it seems to be of high importance to consider the possibility of using polyphenols, as potential preventive and therapeutic agents against CPF hepatotoxicity, determined by its strong pro-oxidative properties. Although most of the data on the effectiveness of polyphenols, comes from animal testing, the fact that some of them are derived from experimental models reflecting human exposure to this pesticide, allows us to assume that some polyphenol food products may have promising protective effects against CPF hepatotoxicity in humans.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Keywords

Chlorpyrifos  
Liver  
Hepatotoxicity  
Protective effects  
Oxidative stress  
Antioxidants

Received: 2019/07/9

Accepted: 2020/02/3

**Introduction**

Organophosphate pesticides, are the major class of agricultural chemicals, commonly used in controlling a wide range of pests in the field crops, fruits, and vegetables. Chlorpyrifos (CPF; O, O-diethyl O-3, 5, 6-trichloropyridin-2-yl phosphorothioate), is a colorless to white crystalline solid organophosphate insecticide. Due to the risks posed by chlorpyrifos to human health, the US environmental protection agency in the year 2000 placed restrictions on its domestic applications. In spite of that, chlorpyrifos is still widely used as an insecticide in agricultural practices. In fact, chlorpyrifos is currently used for the maintenance of public recreational areas. Exposure to chlorpyrifos is known to produce numerous detrimental effects, such as neurotoxicity, genotoxicity, teratogenicity, and endocrine disruption in both humans and animals. Recently, the growing attention of the scientific community has been focused on the threat to health caused by the environmental pollutants, including pesticides such as chlorpyrifos, and the need to find effective ways to treat and prevent unfavorable health effects of exposure to them. Particularly, promising for chlorpyrifos, and thus arousing the greatest interest, is the possibility of using various ingredients that are present in plants, including mainly polyphenol compounds. The available data from epidemiological studies, provide increasing evidence on the close connection between human health status and the

quality of diet, as well as chemical pollution of the natural and occupational environments. These data, together with reports on the unavoidable and increasing lifetime exposure of the general population in industrialized countries to numerous substances hazardous to health, have attracted growing attention, that has now been focused not only on recognizing the main environmental risk factors for human health, but also on effective ways of preventing the unfavorable effects of exposure to them, or at least to ameliorating these effects. It is particularly important in regard to organs and systems at the highest risk of damage, such as the liver. The liver is one of the largest organs in the human body. This organ is particularly exposed to various noxious substances and poisonous products of their biotransformation, including the Free Radicals (FR) and Reactive Oxygen Species (ROS). Moreover, many xenobiotics, such as chlorpyrifos, are characterized by their ability to accumulate in the liver. Figure 1, illustrates the etiological factors of the liver injury. In mammals, a sophisticated antioxidant system has been developed to maintain the redox homeostasis in the liver (Figure 2). As the liver is one of the organs for the elimination of this pesticide from the body, and disturbances in the proper functioning of this organ has serious consequences for health, the aim of the present review was to discuss the possibility of using polyphenol-rich food products as the strategy for the protection against this xenobiotic



Internal	External
<p><b>medical</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reye Syndrome</li> <li>➤ Inflammation</li> <li>➤ Gilbert's <i>syndrome</i></li> <li>➤ Fatty liver disease</li> <li>➤ Hemochromatosis                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmune Hepatitis</li> </ul> </li> <li>➤ Viral infections                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis A virus</li> <li>• Hepatitis B virus</li> <li>• Hepatitis C virus</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Occupational and environmental pollution</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pesticides                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorpyrifos</li> <li>• <u>Endosulfan</u></li> </ul> </li> <li>➤ Organic solvents                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xylene</li> <li>• Carbon tetrachloride</li> <li>• chloroform</li> </ul> </li> <li>➤ Heavy metal                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mercury</li> <li>• Lead</li> <li>• Cadmium</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Toxins</b></p> <p>Mycotoxins Plant toxins Bacteria</p>	<p><b>Other factors</b></p> <p>Ethanol Cigarette smoke Amphetamine</p>

Fig. 1. Etiological factors of the liver injury

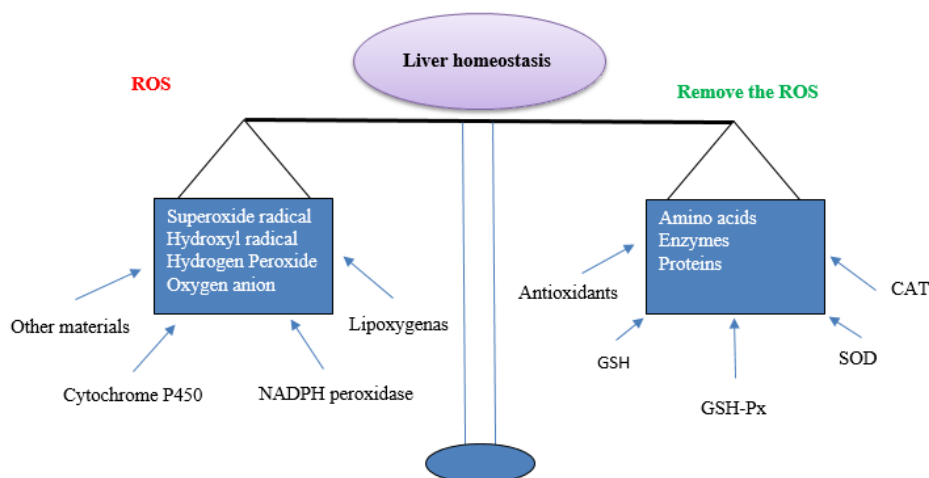


Fig. 2. Homeostasis of the liver in the body

hepatotoxicity and treatment of this pesticide-induced liver damages.

### Methods

As it is necessary to obtain information about the mechanism of the liver damage caused by CPF, the pathways of this damage and useful antioxidants to reduce the effects, are presented in this article. In preparing this review, we searched for data in the bibliographic databases, such as Web of Science, ScienceDirect, Medline, Scopus, and PubMed. using keywords such as biologically active compounds, antioxidants, Chlorpyrifos/CPF, environmental exposure, health effects, hepatotoxicity, liver damage, mechanisms of Chlorpyrifos/CPF action, oxidative stress, preventive strategies, polyphenols, protection, risk for health, and treatment. Research papers published in English and Persian from 1960 to 2020 in these databases were used, and items such as editorials, letters to the editor, papers presented at conferences, and reports were excluded from the study. Keywords were selected based on the PICO principle. Then, the review process, screening and removal of duplicate and irrelevant information was performed. In addition, the resources were retrieved, and after preparing the full text of the input articles, the data was extracted.

### Results

Searchers found a total of 502 studies. Based on the inclusion and exclusion criteria, a total of 158 articles were finally included in this systematic review. Studies were published from 1960 to 2020. Most of the studies, focused on the effects of the chlorpyrifos and the damages this toxin has on the liver, kidney, testis, lungs, and brain tissue. Studies of the mechanism of chlorpyrifos toxicity on the liver tissue, as well as the study of antioxidant substances in order to protect

people against liver damages caused by chlorpyrifos was investigated (Table 1). Experimental data have shown that polyphenol-rich food ingredients such as lycopene and beta-carotene, can be used for the protection against chlorpyrifos-induced toxicities. Carotenoids, are a family of fat-soluble pigments, found in many fruits and vegetables. Numerous studies have shown that carotenoids can be used to reduce oxidative stress. Lycopene, is a natural carotenoid and one of the most effective antioxidants in the carotenoids family. Cactus ingredients, green tea, and curcumin, appear to be effective in preventing and treating the liver damage. While honey, quercetin, fennel, and ziziphora oil extracts can be useful in the treatment of the damages caused by chlorpyrifos. In addition, the ingredients in curcumin and cocoa are able to improve the liver function, prior to exposure to chlorpyrifos toxin. All of the substances that were studied, as well as their effective constituents, directly protect people against liver damages, and can reduce the accumulation of this toxin in the liver.

### Conclusion

Since occupational and environmental exposure to chlorpyrifos is still a serious health problem, particularly in industrialized and developing countries, it is important to have an effective strategy to be protected and treat the adverse effects of chlorpyrifos. Since the liver is a major organ in the metabolism of toxins, it is important to investigate the ways to prevent oxidative stress in this organ. It is very important to notice that polyphenols are effective in offering protection against chlorpyrifos toxicity to other organs and tissues, including the kidneys, brain, and lungs, indicating the beneficial effects of these compounds on the whole organism. Moreover, polyphenolic compounds are known to protect the liver

**Table 1.** Changes in the morphological structure of the liver caused by acute and subacute intoxication with CPF

Type of exposure	Dosage / duration of exposure	Exposure pathway	Animal species	Morphological changes in the liver
Acute	2.25, 4.5 and 6.75 micrograms per liter / 24 hours	oral	Salmon	Hyperplasia and degeneration of liver tissue
	51 micrograms per liter / 24 hours	oral	goldfish	Lipid peroxidation, Changes in the level of activity of antioxidant enzymes
Subacute	1,2,4,8 and 10 Micrograms per gram / 14 days	oral	Chicken	Damage and excessive size of the liver
	10 milligram per Kilogram/ 7 days	oral	Female rats	Decreased GSH <sup>1</sup> and GST <sup>2</sup> activity
	15 and 75 Micrograms per gram / 14 days	oral	Nile tilapia	Liver damage and changes in antioxidant enzyme levels, Decreased GSH, Increased MDA, Damage to the epithelial lining, And increase interstitial space.
	5 milligram per Kilogram / 14 days	oral	Male rats	Increased levels of IL- $\beta$ <sup>3</sup> , NO <sup>4</sup> and TNF- $\alpha$ <sup>5</sup> and inflammation of the liver
	20 milligram per Kilogram / 15 days	oral	Male mouse	Increase ALP <sup>6</sup> , AST <sup>7</sup> and ALT <sup>8</sup> levels
	3 and 6.2 milligram per Kilogram / 28 days	oral	Male rats	Changes in the liver parenchyma
	1, 0.1 and 0.01 micrograms milligram per liter / 25 days	oral	Salmon	Induction of oxidative stress and changes in CAT <sup>9</sup> and SOD <sup>10</sup> enzyme levels
	50, 100 and 200 milligram per Kilogram / 3 days	oral	Male rats	The decrease in <i>Superoxide dismutase</i> , catalase and glutathione peroxidase enzymes, increase in Malondialdehyde levels in the liver
	50 and 100 milligram per Kilogram / 3 days	Intra Protaneal (IP)	Male rats	Genetic toxicity and DNA damage
	12 and 24 micrograms per liter / 96 hours	Intramuscular injection (IM)	tilapia	Increase CAT and decrease SOD
3.1 and 6.2 milligram per Kilogram / 28 days	oral	Male rats	Cell nucleus damage, inflammation, and changes in the structure of liver tissue and swelling of the cytoplasm	

<sup>1</sup> Glutathione<sup>2</sup> Glutathione S-transferases<sup>3</sup> Interleukin-1  $\beta$ <sup>4</sup> Nitric Oxide<sup>5</sup> Tumor Necrosis Factor alpha<sup>6</sup> Alkaline phosphatase<sup>7</sup> Aspartate transaminase<sup>8</sup> Alanine transaminase<sup>9</sup> Catalase<sup>10</sup> Superoxide dismutase

from the hepatotoxic action of other xenobiotics such as diethylnitrosamine, diazinon, and deltamethrin. It should be underlined that the beneficial properties of these compounds are widely used in the prevention and therapy of numerous diseases in humans, such as obesity, diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. The epidemiological investigations, confirm the favorable impact of polyphenols on the liver in people with various diseases of this organ, as well as in healthy individuals. Nevertheless, further studies on this subject are needed to fully elucidate and confirm the potential prophylactic and therapeutic effects of the consumption of products rich in polyphenolic compounds, on the liver of individuals that are environmentally and occupationally exposed to chlorpyrifos. Future investigations, should focus on exploring the connection between the intake of polyphenols and these compounds, as well as the concentrations of their metabolites in the blood and urine, and the chlorpyrifos concentration in these biological fluids in relation to the liver status, evaluated based on the measurement of biomarkers of this organ damages. Experimental studies

show, that the polyphenol-rich dietary products, may be effective factors in the protection against chlorpyrifos-induced liver injuries. Due to the lack of specific therapy for chlorpyrifos poisonings, polyphenolic compounds are promising agents that may be used not only in the prevention but also in the treatment of this pesticide intoxication in humans. Thus, it is necessary to evaluate the relation between the liver status and consumption of polyphenols by humans and to find the most effective and safe method to counteract the negative effects of being exposed to this toxic. Although, further studies need to be done on this subject, based on the results of the experimental investigations, including our own experimental findings, which were discussed in the present review, it can be concluded that, the use of polyphenol-rich products may be a good strategy for prevention and treatment of liver damages in humans exposed to chlorpyrifos.

#### **Conflict of interest**

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this manuscript.

#### **How to cite this article:**

Reza Pourbabaki, Sajjad Samiei, Monireh Khadem, Saba Kalantari, Zahra Beigzadeh, Seyed Jamaledin Shahtaheri. A Review on Antioxidant-rich Products as Protective and Therapeutic Agents Against Chlorpyrifos Hepatotoxicity. *Iran Occupational Health*. 2021 (01 May);18:9.

**\*This work is published under CC BY-NC- 4.0 licence**





## استفاده از ترکیبات سرشار از مواد آنتی اکسیدان به عنوان یک عامل حفاظتی و درمانی در برابر آسیب کبدی ناشی از سم کلرپیریفوس - مطالعه مروری

**رضا پوربابکی:** دانشجوی دکتری تخصصی، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.  
**سجاد سمیعی:** کارشناس ارشد، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
**منیره خادم:** استادیار، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
**صبا کلانتری:** استادیار، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
**زهرا بیگ زاده:** دانشجوی دکتری تخصصی، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
**سیدجمال الدین شاه طاهری:** (\* نویسنده مسئول) استاد، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
shahtaheri@sina.tums.ac.ir

### چکیده

**کلیدواژه‌ها**  
کلرپیریفوس  
کبد  
سمیت کبدی  
اثر حفاظتی  
استرس اکسیداتیو  
آنتی اکسیدان

**زمینه و هدف:** اخیراً، جامعه علمی توجه فزاینده ای نسبت به تهدیدات سلامتی ایجاد شده ناشی از آلاینده های محیطی، شامل آفت کش ها از جمله کلرپیریفوس داشته است، و بنابراین یافتن راهکارهای موثر برای درمان و پیشگیری از اثرات نامطلوب ناشی از مواجهه با این ترکیبات، مورد نیاز بوده و استفاده از ترکیبات مختلف موجود در گیاهان از جمله ترکیبات عمدتاً پلی فنولی توجه بسیاری را به خود معطوف داشته است. کبد یکی از اندام های هدف برای این آفت کش بوده و اختلال در عملکرد مناسب این اندام پیامدهای جدی برای سلامتی در پی دارد. هدف از مطالعه مروری حاضر، بررسی احتمال استفاده از محصولات غذایی سرشار از ترکیبات پلی فنولی به عنوان یک استراتژی برای حفاظت و درمان در برابر سمیت کبدی ناشی از کلرپیریفوس می باشد.

**روش بررسی:** جهت انجام این مطالعه کلید واژه ها در پایگاه های داده ای مانند Web of Science، PubMed و Medline، Elsevier، ScienceDirect، Scopus مورد جستجو قرار گرفته اند. کلمات کلیدی مورد بررسی شامل آنتی اکسیدان، ترکیبات فعال زیستی، ترکیبات فعال بیولوژیکی، استرس اکسیداتیو، کلرپیریفوس/CPF، سمیت کبدی، مواد معدنی، درمان، اثر حفاظتی، پلی فنول ها و ویتامین ها می باشند. مقالات تحقیقاتی که به زبان انگلیسی و فارسی در این پایگاههای اطلاعاتی منتشر شده بودند از سال ۱۹۶۰ تا سال ۲۰۲۱ مورد استفاده قرار گرفته اند.

**یافته ها:** در مطالعات ورودی مکانیسم سمیت کلرپیریفوس بر روی بافت کبد و همچنین بررسی مواد آنتی اکسیدانی به منظور حفاظت در برابر آسیب کبدی ناشی از کلرپیریفوس پرداخته شده و به نظر میرسد مواد تشکیل دهنده کاکتوس، چای سبز و همچنین کورکومین میتوانند در پیشگیری و درمان آسیب های کبدی موثر باشند. در حالی که عصاره های عسل، کوئرستین، روغن رازیانه و کاکوتی میتوانند در درمان آسیب های ناشی از کلرپیریفوس موثر باشند.

**نتیجه گیری:** تحقیقات تجربی نشان داده اند که پلی فنول ها به صورت غیر مستقیم می توانند باعث کاهش جذب گوارشی کلرپیریفوس و تجمع این سم در کبد شده و نتیجتاً باعث جلوگیری از القا استرس اکسیداتیو شوند. قابل ذکر است که ترکیبات پلی فنول میتوانند نقش موثری در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از کلرپیریفوس در سایر اندام ها ایفا کنند.

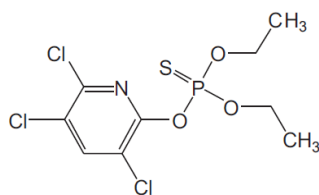
**تعارض منافع:** گزارش نشده است.  
**منبع حمایت کننده:** ندارد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۴/۱۸  
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۱۴

### شیوه استناد به این مقاله:

Reza Pourbabaki, Sajjad Samiei, Monireh Khadem, Saba Kalantari, Zahra Beigzadeh, Seyed Jamaledin Shahtaheri. A Review on Antioxidant-rich Products as Protective and Therapeutic Agents Against Chlorpyrifos Hepatotoxicity. Iran Occupational Health. 2021 (01 May);18:9.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC 4.0 صورت گرفته است



شکل ۱. ساختار کلرپیریفوس

اکسیژن فعال است (۲۶-۲۸). (شکل ۳)

نتایج بدست آمده از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بین وضعیت سلامت انسان، کیفیت رژیم غذایی و همچنین آلودگی شیمیایی محیط‌های طبیعی و شغلی ارتباط نزدیکی وجود دارد (۲۹-۳۲). این نتایج به همراه اطلاعات بدست آمده مربوط به مواجهه اجتناب ناپذیر با بسیاری از مواد خطرناک، در کشورهای توسعه یافته (۳۳، ۳۴) توجه بیشتری را به خود جلب کرده است که محققان در حال حاضر نه تنها به شناسایی عوامل اصلی خطرات زیست محیطی برای سلامت انسان بلکه بر شیوه‌های موثر جهت جلوگیری از اثرات نامطلوب و یا به حداقل رساندن و بهبود این اثرات تمرکز دارند (۳۲، ۳۵-۳۷). این موضوع اهمیت ویژه‌ای در ارتباط با اندام‌های بدن مخصوصاً کبد دارد (۳۵، ۳۸، ۳۹).

نتایج حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد قرار گرفتن در معرض سم کلرپیریفوس حتی در غلظت‌های پایین می‌تواند باعث آسیب کبدی شود (۴۰). بنابراین شناسایی راه‌های موثر پیشگیری در برابر اثرات ناشی از این سم مورد توجه سازمان بهداشت جهانی، متخصصان تغذیه و سم‌شناسان قرار گرفته است (۳۵، ۴۱).

با توجه به اینکه کبد یکی از ارگان‌های اصلی مسمومیت ناشی از سم کلرپیریفوس است و اختلال در عملکرد مناسب این اندام منجر به عواقب جدی برای سلامتی انسان می‌شود. در این بررسی بر روی مواد غذایی سرشار از پلی فنول‌ها و خاصیت آنتی اکسیدانی قوی این ترکیبات و فراوانی این ترکیبات در محصولات غذایی تمرکز شده است. به نظر می‌رسد که استفاده از مواد حاوی پلی فنول به عنوان پیشگیری و درمان بالقوه داروهای ضد سمیت کبدی ناشی از کلرپیریفوس می‌تواند به عنوان یک راهبرد موثر در حفاظت از آسیب‌های کبدی ناشی از سم کلرپیریفوس مورد استفاده قرار گیرد.

### روش بررسی

همانگونه که کسب اطلاعات در خصوص مکانیسم‌های آسیب کبدی ناشی از سم کلرپیریفوس ضروری است، مسیرهای این آسیب و مواد آنتی اکسیدان مفید

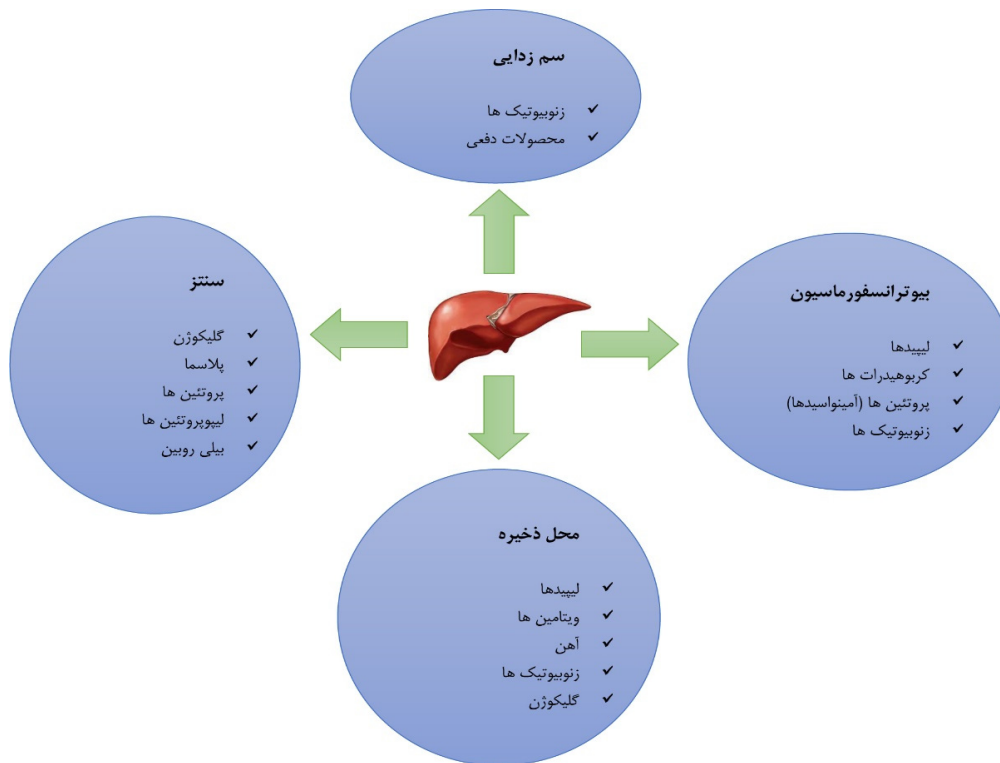
### مقدمه

آفت‌کش‌های ارگانوفسفره اصلی‌ترین دسته از سموم کشاورزی هستند که به طور گسترده‌ای جهت کنترل محدوده وسیعی از آفات در مزارع ذرت، میوه و سبزیجات و گاه‌ها جنگل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱). سالانه بیش از ۱۰۰۰۰۰۰۰ مرگ و میر در اثر مسمومیت حاد ناشی از سموم ارگانوفسفره گزارش شده، که یک تهدید جهانی برای سلامت انسان است (۲، ۳). این سموم با مهار استیل کولین استراز (AChE) و افزایش سطح استیل کولین در سیناپس‌های کولینرژیک علاوه بر اثرات کولینرژیک، باعث ایجاد استرس اکسیداتیو میشوند (۴-۷).

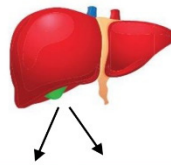
کلرپیریفوس (CPF) (با نام آیوپاک: ۳، ۵، ۶-تری کلرو-۲-پیریدال فسفروتیونات) (شکل ۱) یکی از سموم ارگانوفسفره سفید رنگ است که به طور گسترده‌ای در فعالیت‌های مختلف کشاورزی، صنعتی و کاربردهای خانگی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸). مواجهه با این سم می‌تواند باعث اثرات عصبی، سیستمیک (۹)، ایمونولوژیک (۱۰)، تولید مثلی (۱۱)، رشد، و سرطان‌زایی (۱۲) شود. با توجه به خطراتی که CPF بر سلامت انسان دارد آژانس حفاظت از محیط زیست آمریکا (EPA<sup>2</sup>) در سال ۲۰۰۰ استفاده از این سم را ممنوع اعلام کرد با این وجود این سم همچنان در کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۳، ۱۴).

مطالعات نشان داده‌اند که آفت‌کش‌ها به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال کمک می‌کنند که به نوبه خود می‌تواند باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت‌های مختلف شود (۱۵-۱۸). بسیاری از مطالعات آسیب اکسیداتیو را به عنوان مکانیسم اصلی سمیت تلقی می‌کنند (۱۹-۲۲). آسیب اکسیداتیو به طور عمده از طریق تولید گونه‌های اکسیژن فعال، از جمله رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن بوجود می‌آید که در طی واکنش با مولکول‌های بیولوژیکی در نهایت باعث آسیب رساندن به غشاهای و سایر بافت‌ها می‌شود (۲۳-۲۵). یکی از مهمترین اندام‌هایی که بسیار مستعد استرس اکسیداتیو است کبد می‌باشد که دارای وظایف مختلفی از جمله سنتز و ترشح پروتئین‌های پلاسما و دیگر ترکیبات مهم از قبیل صفرا و گلیکوژن و همچنین بیوترانسفورماسیون، ذخیره مواد مغذی و زئوبیوتیک‌ها و تنظیم متابولیسم لیپیدها می‌باشد. (شکل ۲) این ارگان در معرض انواع مواد خطرناک و محصولات سمی ناشی از بیوترانسفورماسیون از جمله رادیکال‌های آزاد و گونه‌های

1 Chlorpyrifos  
2 Environmental Protection Agency



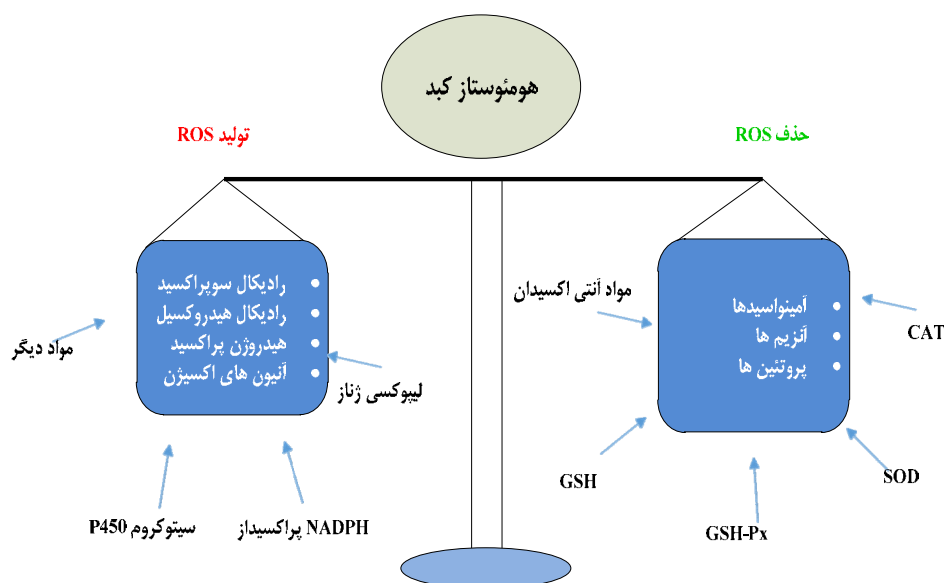
شکل ۲. عملکرد کبد در بدن



خارجی	داخلی
<p>آلودگی های شغلی و محیطی</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ آفت کش ها</li> <li>• کلریپریفوس</li> <li>• اندوسولفان</li> <li>✓ حلال های آلی</li> <li>• زایلن</li> <li>• کربن تتراکلرید</li> <li>• کلروفرم</li> <li>✓ فلزات سمی</li> <li>• جیوه</li> <li>• سرب</li> <li>• کادمیوم</li> </ul>	<p>پزشکی</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ سندرم رینی</li> <li>✓ التهاب</li> <li>✓ سندرم ژلیبرت</li> <li>✓ بیماری ویلسون</li> <li>✓ بیماری کبد چرب</li> <li>✓ هموکروماتوز</li> <li>• هپاتیت اتوایمیون</li> <li>✓ عفونت های ویروسی</li> <li>• ویروس هپاتیت A</li> <li>• ویروس هپاتیت B</li> <li>• ویروس هپاتیت C</li> </ul>
<p>فاکتورهای دیگر</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ اتانول</li> <li>✓ دود سیگار</li> <li>✓ آمفتامین</li> </ul>	<p>توکسین ها</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ مایکوتوکسین ها</li> <li>✓ سموم گیاهان</li> <li>✓ باکتری ها</li> </ul>

شکل ۳. فاکتورهای موثر در ایجاد آسیب کبدی





شکل ۴. هومئوستاز کبد در بدن

صورت گرفته بود. در مطالعات ورودی به مکانیسم سمیت کلرپیریفوس بر روی بافت کبد و همچنین بررسی مواد آنتی اکسیدانی به منظور حفاظت در برابر آسیب کبدی ناشی از کلرپیریفوس پرداخته شده است.

#### ۱- کبد یکی از اندام های اصلی به منظور تجمع و سمیت کلرپیریفوس

کبد نقش بسیار مهمی در متابولیسم روزانه فرد و همچنین در متابولیسم زنبیوتیک ها دارد (۴۲، ۴۳). در کبد اولین سلول هایی که تحت تاثیر استرس اکسیداتیو قرار می گیرند سلول های پارانشیم هستند. در صورت ایجاد استرس اکسیداتیو، گونه های اکسیژن فعال در سلول های پارانشیم کبد توسط میتوکندری، میکروزوم ها و پراکسی زوم ها تولید می شوند. علاوه بر این در سلول های کوپفر انواع مختلفی از سیتوکین ها تولید میگردد که این امر میتواند منجر به التهاب و آپوپتوز در کبد شود (۴۴-۴۶). در پستانداران جهت حفظ حالت هموستاز کبد یک سیستم آنتی اکسیدانی پیشرفته وجود دارد (شکل ۴). استرس اکسیداتیو نه تنها باعث آسیب سلولی در کبد می شود بلکه با آسیب به DNA نتیجتاً منجر به اختلال در رونویسی ژن می گردد. زمانی که ROS<sup>۱</sup> بیش از حد تولید شود هومئوستاز کبد مختل و بیماری های مختلف کبدی ایجاد می گردد (۴۷-۴۹). سموم ارگانو فسفره دارای ساختار مولکولی غیرقطبی هستند بنابراین پس از جذب به سرعت می توانند در کبد، غده های بزاقی

جهت کاهش اثرات کبدی، در مقاله حاضر ارائه شده است. جهت انجام این مطالعه کلید واژه ها در پایگاه های داده ای مانند Elsevier, Medline, Web of Science, ScienceDirect, Scopus و PubMed مورد جستجو قرار گرفتند. کلمات کلیدی مورد بررسی شامل آنتی اکسیدان، ترکیبات فعال زیستی، ترکیبات فعال بیولوژیکی، استرس اکسیداتیو، کلرپیریفوس/CPF، سمیت کبدی، مواد معدنی، درمان، اثر حفاظتی، پلی فنول ها و ویتامین ها می باشد. مقالات تحقیقاتی که به زبان انگلیسی و فارسی در این پایگاه های اطلاعاتی منتشر شده بودند از سال ۱۹۶۰ تا سال ۲۰۱۹ مورد استفاده قرار گرفتند و مواردی از جمله سرمقاله، نامه به سردبیر، مقالات ارائه شده در کنفرانسها و گزارشات، از مطالعه حذف گردیدند کلیدواژه ها بر اساس اصل PICO انتخاب گردیده و سپس با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، فرایند مرور، غربالگری و حذف اطلاعات تکراری و غیرمرتبط انجام شده اند. علاوه بر این بازیابی مجدد منابع انجام و پس از تهیه متن کامل مقالات ورودی، استخراج داده ها انجام گردید.

#### یافته ها

در جستجوهای اولیه در مجموع ۵۰۲ مطالعه یافت شده و بر اساس معیارهای ورود و خروج، در نهایت تعداد ۱۵۸ مقاله وارد این مرور سیستماتیک شدند. مطالعات ورودی در طی سال های ۱۹۶۰ تا ۲۰۱۹ منتشر شده بودند. بیشتر مطالعات در خصوص اثرات کلرپیریفوس و آسیب این سم به بافت کبد، کلیه، بیضه، ریه و مغز

به خودی خود مهار کننده قوی آنزیم AchE نمی باشد ولی تبدیل شدن آن به فرم اکسون (CPF-oxon) (شکل ۵) سبب مستعد شدن بیشتر اتم فسفر مولکول، برای حمله نوکلئوفیلی به گروه هیدروکسیل اسید آمینه سرین در جایگاه فعال آنزیم، و در نتیجه مهار قویتر آنزیم می شود (۸۰).

CPF در بدن به اکسون متابولیزه و سپس به سرعت به ۳، ۵ و ۶ تری کلروپیریدینول (3, 5, 6-TCP) هیدرولیز می شود. در بدن انسان دوزهای پایین به طور کامل متابولیزه شده و از طریق ادرار متابولیت کلرپیریفوس (3, 5, 6-TCP) دفع می گردد. از دیگر متابولیت های CPF در بدن میتوان به ا-اتیل تری کلروپیریدیل فسفروتیوات (O-ethyl trichloropyridyl phosphorothioate) اشاره کرد که از طریق گنزوگاسیون گلوکوتایون از بدن دفع می شوند (۸۱).

کلرپیریفوس در بدن توسط سیستم سیتوکروم P450 کبدی و دسولفوراسیون اکسیداتیو به متابولیت فعال سمی خود oxon تبدیل می گردد (۸۲). متابولیسم CPF در جمعیت های انسانی براساس تفاوت در آنزیم های کبدی افراد مورد مطالعه قرار گرفته است. مشخص گردید در افرادی که سطوح بالاتری از ایزوفرم های CYP2B6<sup>۲</sup> و CYP3A4<sup>۳</sup> دارند مکانیسم دسولفوراسیون بیشتر انجام میشود. همچنین مشاهده گردید که ایزوفرم CYP3A4 در هر دو فرایند دسولفوراسیون و دیاریلیشن<sup>۴</sup> نقش به سزایی دارد بنابراین تفاوت های متابولیکی افراد نقش به سزایی در سم زدایی سموم دارد (۸۳، ۸۴).

### ۳- استراتژی های امکان پذیر جهت حفاظت در برابر آسیب های کبدی ناشی از سم کلرپیریفوس

امروزه پیشگیری و یافتن راه هایی جهت درمان موثر مسمویت های ناشی از سم کلرپیریفوس یکی از مهم ترین مسائل مربوط به سم شناسی مدرن می باشد (۸۵). اخیرا افزایش علاقه شرکت های دارویی و جوامع علمی به امکان استفاده از انواع ترکیبات تشکیل دهنده گیاهان که بسیاری از آنها دارای خصوصیت آنتی اکسیدانی هستند جهت حفاظت در برابر آسیب های ناشی از کلرپیریفوس مورد استفاده قرار گرفته اند (۸۶، ۸۷). توجه ویژه محققان درخصوص موادی است که بتوانند جذب را کاهش داده و سرعت حذف کلرپیریفوس از اندام ها را افزایش دهند (۸۸). گزارش شده موادی از قبیل ترکیبات

و کلیه تجمع یابند (۵۰). سموم ارگانوفسفره در کبد میتوانند باعث آسیب های فراوانی از جمله آسیب های بیوشیمیایی، متابولیکی، آسیب به میتوکندری و تغییر در بیومارکرهای کبدی شوند (۵۱، ۵۲). سم کلرپیریفوس با توجه به دوز می تواند باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک در کبد شود (۵۳، ۵۴). کلرپیریفوس در کبد پستانداران توسط سیستم سیتوکروم P450 (CYP<sup>۱</sup>) در ابتدا به طور کامل به کلرپیریفوس اوکسون و سپس به ۳ و ۵ و ۶ تری کلروپیریدینول (TCP) متابولیزه می شود (۵۵). حدود ۴۰ سال پیش محققان دریافتند که مواجهه با دزهای کمتر از حد کشنده (sub-lethal) از طریق مواجهه درون صفاقی، این سم می تواند باعث ایجاد نکروز کبدی و رسوب چربی در کبد (کبد چرب) و همچنین رسوب گلیکوژن در سلول های کبدی و در اطراف وریدهای مرکزی گردد (۵۶). تاکنون اغلب اطلاعات بدست آمده در خصوص آسیب کبدی از مطالعات حیوانی بدست آمده است. طبق تحقیقات صورت گرفته حتی یک دوز کم از سم CPF میتواند منجر به آسیب هیپاتوسیت ها شود (۵۷، ۵۸). (جدول ۱) طبق مطالعات صورت گرفته بر روی تغییرات هیستوپاتولوژی کبد موش مشاهده گردید، مواجهه با کلرپیریفوس در دوزهای بالا می تواند باعث نکروز هیپاتوسیت ها، اتساع سینوس ها و افزایش سلول های دو هسته ای گردد (۵۹). یافته های اخیر نشان داده اند که این سم با توجه به دوز میتواند اثرات مختلفی بر روی اتساع سینوس ها، ورید مرکزی و ورید پورت داشته باشد (۶۰).

همچنین در بررسی اثر کلرپیریفوس از طریق خوراکی در طولانی مدت در دوزهای مختلف بر نفروتوکسیستی و هیپاتوتوکسیستی بیان کردند که، تغییرات هیستوپاتولوژیک عمدتاً شامل انقباض گلمرولها، گشاد شدن توبولار، هایپرسلولاریتی گلمرولی، هیپرتروفی اپیتلیوم لوله، انحطاط گلمرول و توبولهای کلیوی و رسوب مواد آئوزین در گلمرول و توبولهای کلیوی، وجود لکوسیت و آسیب به هیپاتوسیت ها می باشد (۶۱). در ماهیانی که از طریق آب های آلوده با این سم مواجهه داشتند مقادیر بیش از حد خون در کبد و همچنین تغییرات دژنراتیو در کبد مشاهده گردید (۶۲).

### ۲- مکانیسم سمیت کبدی کلرپیریفوس

سموم ارگانوفسفره با مهار استیل کولین استراز (AChE) موجب علائم مختلفی می شوند (۷۷-۷۹). CPF

2 Cytochrome P450 2B6

3 Cytochrome P450 3A4

4 dearylation

1 cytochrome P450

جدول ۱. تغییرات در ساختار مورفولوژیکی کبد به دلیل سمیت ناشی از کلریپریفوس

نوع مواجهه	دوز / مدت مواجهه	راه مواجهه	گونه حیوانی	تغییرات مورفولوژیکی در کبد	رفرنس
حاد	۴/۵ و ۶/۷۵ میکروگرم بر لیتر / ۲۴ ساعت	خوراکی	ماهی قزل آلا	هایپرپلازی و دژنراسیون بافت کبد	(۶۲)
	۵۱ میکروگرم بر لیتر / ۲۴ ساعت	خوراکی	ماهی قرمز	ایجاد پراکسیداسیون لیپیدی، تغییر در سطح فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان	(۶۳)
تحت حاد	۱، ۲، ۴، ۸ و ۱۰ میکروگرم بر گرم / ۱۴ روز	خوراکی	جوجه	آسیب و بزرگی بیش از حد کبد	(۴۰)
	۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم / ۷ روز	خوراکی	موش صحرایی ماده	کاهش فعالیت $GSH^1$ و $GST^2$	(۶۴)
	۱۵ و ۷۵ میکروگرم بر گرم / ۱۴ روز	خوراکی	ماهی تیلاپیلای نیل	آسیب کبدی و تغییر در سطوح آنزیم های آنتی اکسیدان، کاهش $GSH$ ، افزایش $MDA$ ، آسیب به پوشش اپیتلیال و افزایش فضای میان بافتی	(۶۵)
	۵ میلی گرم بر کیلوگرم / ۱۴ روز	خوراکی	موش صحرایی نر	افزایش سطوح $IL-1\beta^3$ ، $NO^4$ و $TNF-\alpha^5$ و التهاب کبد	(۶۶)
	۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم / ۱۵ روز	خوراکی	موش نر	افزایش سطوح $ALP^6$ ، $AST^7$ و $ALT^8$	(۶۷)
	۲/۱ و ۶/۲ میلی گرم بر کیلوگرم / ۲۸ روز	خوراکی	موش صحرایی نر	تغییر در پارانشیم کبد	(۶۰)
	۱، ۰/۱ و ۰/۰۱ میلی گرم بر لیتر / ۲۵ روز	خوراکی	ماهی قزل آلا	الفا استرس اکسیداتیو و تغییر در سطوح آنزیم های $CAT^9$ و $SOD^{10}$	(۶۸)
	۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم / ۳ روز	تزریق صفاقی	موش صحرایی نر	کاهش آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکوتاتیون پراکسیداز، افزایش سطح مالون دی آلدئید در کبد	(۶۹)
	۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم / ۳ روز	تزریق عضلانی	موش صحرایی نر	سمیت ژنتیکی و آسیب به $DNA$	(۷۰)
	۱۲ و ۲۴ میکروگرم بر لیتر / ۹۶ ساعت	خوراکی	ماهی تیلاپیا	افزایش $CAT$ و کاهش $SOD$	(۷۱)
مزمین	۲/۱ و ۶/۲ mg/kg / ۲۸ روز	خوراکی	موش صحرایی نر	آسیب به هسته سلول ها، التهاب و تغییر در ساختار بافت کبد و تورم سیتوپلاسم	(۶۰)
	۰/۵۱ میلی گرم در لیتر / ۲۱ روز	خواکی	ماهی کپور	افزایش سطح آنزیم های $ALT$ ، $ALP$ و تخریب بافت کبد، افزایش فعالیت $SOD$ و $CAT$	(۷۲)
	۱۲/۵ mg/kg / ۸ هفته	خوراکی	موش صحرایی نر	نکروز و تخریب هپاتوسیت ها، انقباض سیتوس ها، افزایش سلول های دوقلو	(۵۹)
	۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم / ۸ هفته	خوراکی	موش صحرایی نر	تغییر در آنزیم های سرمی کبد (آلانین آمینو ترانسفراز و آسپارات آمینوترانسفراز)	(۵۴)
	۱/۱۶، ۱۱/۶ و ۱۱۶ میکروگرم در لیتر / ۴۰ روز	خوراکی	ماهی معمولی	تغییر در فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان، افزایش سطح $MDA$	(۷۳)
	۱۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم / ۸ هفته	خوراکی	موش صحرایی نر	تغییر در سیستم کبدی-صفاوی	(۷۴)
۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم / ۸ هفته	خوراکی	موش صحرایی نر	آسیب هپاتوسیت ها و هسته آنها، هایپرتروفی هسته ها، اتساع سیتوس ها و نکروز آنها	(۷۵)	
۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم / ۱۶ هفته	خوراکی	موش صحرایی نر	تغییر در سطح آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکوتاتیون پراکسیداز، تغییر در سطح مالون دی آلدئید	(۷۶)	

<sup>1</sup> Glutathione

<sup>2</sup> Glutathione S-transferases

<sup>3</sup> Interleukin-1  $\beta$

<sup>4</sup> Nitric Oxide

<sup>5</sup> Tumor Necrosis Factor alpha

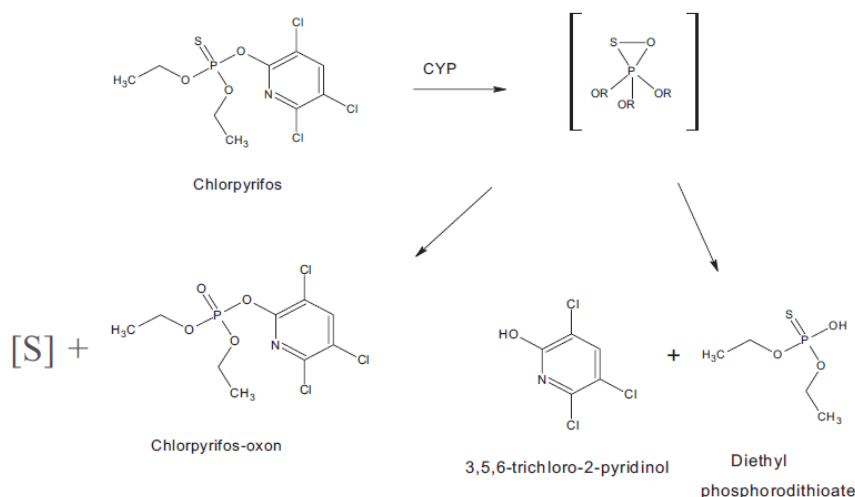
<sup>6</sup> Alkaline phosphatase

<sup>7</sup> Aspartate transaminase

<sup>8</sup> Alanine transaminase

<sup>9</sup> Catalase

<sup>10</sup> Superoxide dismutase



شکل ۵. متابولیسم سم کلرپیریفوس توسط سیتوکروم P450

سبزیجات، روغن زیتون، چای، قهوه، دارچین وجود دارند. با توجه به ساختار آنها، وزن مولکولی و الگوی هیدروکسی آنها، پلی فنول ها به ۵ دسته عمده تقسیم می شوند. فلاونوئیدها، اسید فنولیک، الکل های فنولیک، استیلین ها و لیگنان ها (۹۳، ۹۴). در شکل ۶ طیف گسترده و تنوع عملکردهای ترکیبات پلی فنولی و دیگر ترکیبات دارای گروه OH که قادر به سم زدایی رادیکال های آزاد هستند اشاره شده است (۹۳، ۹۵-۹۷).

در طی سال های اخیر تعداد مطالعاتی که بر روی اثرات حفاظتی پلی فنول ها در انسان و حیوانات انجام شده به شدت افزایش یافته است (۹۸-۱۰۰). تحقیقات متعددی نشان می دهند که ترکیبات پلی فنول ممکن است در جلوگیری از بسیاری از بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو مانند دیابت، بیماری های قلبی عروقی، سرطان، بیماری های نورودژنراتیک (۹۹-۱۰۴)، و یا اثرات نامطلوب ناشی از مواجهه با زئوبیوتیک ها موثر باشند (۱۰۵-۱۰۸). علاوه بر این مطالعات نشان داده که در گروه های خاصی از پلی فنول ها شواهدی از توانایی محافظتی کبد وجود دارد (۱۰۹، ۱۱۰). با توجه به خواص آنتی اکسیدانی پلی فنول ها و نیز نتایج تحقیقات تجربی، این ترکیبات می توانند در حفاظت از سمیت کبدی کلرپیریفوس موثر باشند. شواهد در مورد اثر درمانی و محافظتی محصولات غنی از پلی فنول ها در کبد در شرایط مواجهه با کلرپیریفوس نشان داده است که بسیاری از محصولات پلی فنول از قبیل چای سبز، کاکتوس، عسل، توت، رازیانه و کاکوتی در کبد تحت شرایط مسمومیت با کلرپیریفوس اثر محافظتی دارند (۱۱۱-۱۱۷). (شکل ۴) ترکیبات پلی فنولیک بر روی کبد در پیشگیری و

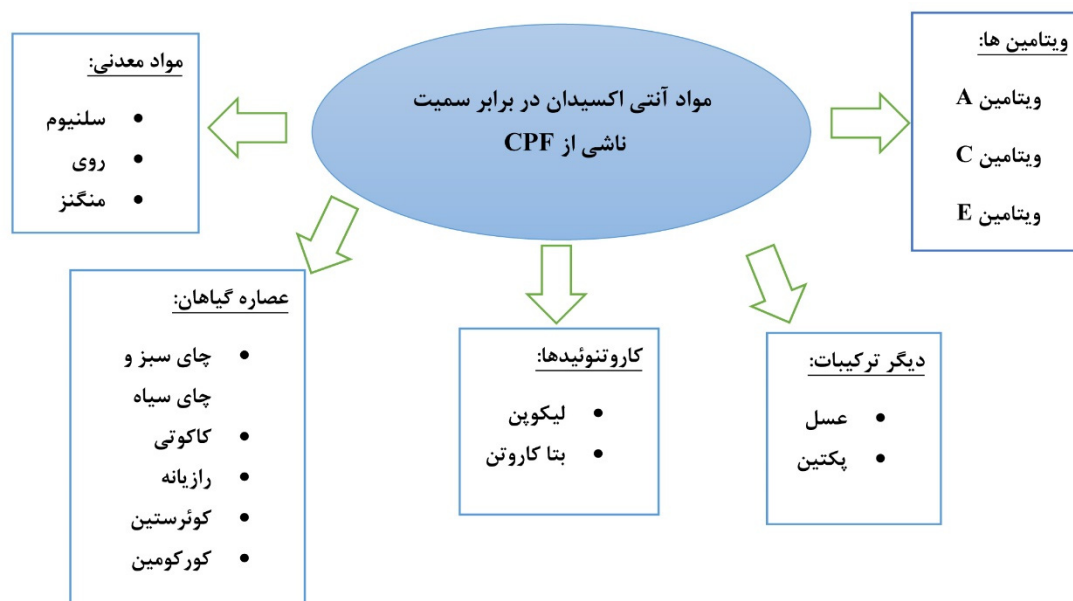
پلی فنولیک، تانن ها، ویتامین C، ویتامین E، میتوانند از جذب این ماده جلوگیری کرده و باعث افزایش حذف این ماده از اندام ها می شوند (۸۹-۹۱). علاوه بر این برخی از مواد زیستی ضروری از قبیل منگنز و روی می توانند باعث کاهش جذب کلرپیریفوس و تجمع آن در کبد شوند (۵۴، ۶۶، ۹۲).

با اشاره بر این واقعیت که مکانیسم اصلی سمیت اکسیداتیو کلرپیریفوس توانایی آن جهت تولید ROS است، محققان بر استفاده از موادی با پتانسیل آنتی اکسیدانی بالا جهت هپاتوسیت ها و جلوگیری از اثرات نامطلوب سلولی تأکید دارند. (شکل ۶)

تاکنون مطالعات مختلفی در خصوص اثرات مثبت ترکیبات با منشا گیاهی در مورد اثر کلرپیریفوس بر روی کبد انجام شده است که عمده آنها از مدل های حیوانی و مطالعات داخل محیط آزمایشگاه (in vitro) گرفته شده اند. با اینحال اثر بخشی اثبات شده این محصولات جهت پیشگیری و درمان بیماری های مختلف در انسان به ما این امکان را می دهد که فرض کنیم این مواد گیاهی می توانند در پیشگیری و درمان آسیب های کبدی ناشی از کلرپیریفوس موثر باشند با توجه به خواص سودمند چند منظوره پلی فنل ها به نظر میرسد که این مواد به طور امیدوارکننده ای میتوانند جهت درمان و مقابله با سمیت کبدی ناشی از کلرپیریفوس مورد استفاده قرار گیرند.

#### ۴- محصولات سرشار از پلی فنول جهت حفاظت در برابر آسیب های کبدی ناشی از سم کلرپیریفوس

پلی فنول ها بزرگترین و متنوع ترین گروه های آنتی اکسیدانی طبیعی هستند که به طور فراوان در میوه ها،



شکل ۶. مواد موثر جهت حفاظت کبد در برابر کلریپرفوس

چای سبز میتواند در پیشگیری از بیماری های مرتبط با کبد مفید باشد (۹۸). در یکی از مطالعاتی که به منظور اثر آنتی اکسیدانی چای سبز در برابر استرس اکسیداتیو CPF بر روی کبد موش های صحرایی نر انجام گرفت، مشاهده گردید که CPF (6.75 mg/kg) پس از مدت ۲۸ روز متوالی می تواند افزایش قابل توجهی در سطوح SOD، CAT، ALT، MDA و باعث کاهش LDH کبدی و GPx شود. همچنین در موشهای مواجهه یافته با CPF افزایش قابل توجهی در وزن کبد مشاهده شد، اما استفاده همزمان از عصاره چای سبز (1.5% ماده فنولی) به همراه سم نشان داد این عصاره میتواند تا حد زیادی در کاهش و رفع آسیب کبدی نقش داشته باشد (۱۲۲). در مطالعه ای دیگر که به منظور بررسی اثر تحت حاد CPF و خاصیت آنتی اکسیدانی چای سبز صورت گرفت مشاهده گردید، در موش هایی که به مدت ۱۵ روز با CPF (30 mg/kg) مواجهه داشتند با توجه به افزایش سطوح سرمی ترانس آمیناز و آلکالین فسفاتاز آسیب کبدی ایجاد شده است. همچنین در این موش ها LPO به میزان ۵ برابر گروه کنترل بود و تغییرات قابل ملاحظه ای در سطوح آنزیم های آنتی اکسیدان (GPx و CAT) بوجود آمد. اما در گروه مواجهه همزمان با چای سبز (1.5% ماده فنولی) و CPF مشاهده شد که اگرچه مصرف چای نتوانست ضایعات کبدی ناشی از CPF را به صورت چشمگیری کاهش دهد اما میتواند باعث تقویت آنزیم های آنتی اکسیدان و نتیجتاً کاهش آسیب اکسیداتیو شود (۱۱۱).

درمان بیماری های مختلف کبد دارای اثرات مطلوبی می باشند (۱۱۸-۱۲۱). همچنین گزارش شده که استفاده از مواد غذایی حاوی پلی فنول جهت حفاظت کبد در برابر مواجهه همزمان با چندین آفت کش از قبیل کلریپرفوس، دلتامترین و سیرومازین بسیار موثر می باشد (۱۲۲).

طبق دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی، مصرف روزانه میوه و سبزیجات نباید کمتر از ۴۰۰ گرم برای هر فرد باشد (۱۲۳). طبق مطالعات میزان متوسط مصرف روزانه ترکیبات دارای پلی فنول در کشورهای مختلف بین ۵۸۷ تا ۱۷۸۶ میلی گرم در روز متغیر است (۱۲۴-۱۲۶). همچنین مشخص گردید که اگر مصرف ترکیبات پلی فنول منطقی باشد هیچگونه عوارض جانبی در اثر مصرف این ترکیبات وجود ندارد (۱۰۴، ۱۱۹، ۱۲۷). با اینحال با توجه به توانایی پلی فنول ها در کلاته کردن فلزات (۹۵، ۱۲۸، ۱۲۹)، باید توجه داشت که در اثر مصرف زیاد و طولانی مدت ترکیبات دارای پلی فنول ممکن است، بدن دچار کمبود بعضی از عناصر ضروری شود (۱۳۰، ۱۳۱). با این وجود مطالعه و ارزیابی تعامل بین پلی فنل ها و عناصر ضروری بدن مورد نیاز می باشد.

#### ۴-۱ چای سبز

بسیاری از مطالعات نشان داده اند که عصاره چای سبز و سیاه دارای اثرات ضد التهابی، ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد سرطان و یک ماده ی آنتی اکسیدان است (۱۳۲-۱۳۵). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که مصرف

**۴-۲ کاکتوس (*Opuntia ficus indica*)**

و اختلالات دستگاه گوارش توصیه میشود (۱۴۴). در مطالعه ای که به مدت ۴ هفته بر روی موش های ویستار ماده صورت گرفت مشخص شد در موشهایی که با CPF (5.4 mg/kg) مواجهه داشتند افزایش قابل توجهی در آنزیم های کبدی، بیلی روبین، تری گلیسرید، کراتینین و LPO وجود دارد و وزن کبد به طور چشمگیری افزایش یافت، همچنین در بافت کبد تغییرات هیستوپاتولوژیک از جمله نکروز دژنراتیو، التهاب و ادم بوجود آمد. اما در گروه مواجهه همزمان با عسل (3 g/kg) و CPF مشاهده گردید که عسل می تواند پتانسیل حفاظتی جهت کاهش سمیت کبدی ناشی از CPF داشته باشد (۱۱۴).

**۴-۵ کوئرستین (*Quercetin*)**

توت یکی از غنی ترین میوه های دارای کوئرستین است (۱۴۷)، کوئرستین یک ماده آنتی اکسیدان است که دارای اثرات ضد التهابی و ضد عفونی کننده می باشد (۱۴۹، ۱۴۸). مطالعه ای که توسط Fatma و همکاران به منظور بررسی اثر حفاظتی کوئرستین در موش های صحرایی نر تحت مواجهه با CPF به مدت ۴ هفته صورت گرفت مشاهده گردید که کوئرستین (20 mg/kg) با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی می تواند تغییرات قابل توجه ناشی از مواجهه با CPF (5.4 mg/kg) در فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان (SOD، CAT، GPx و GST) و MDA را به حالت نرمال نزدیک کند (۱۱۵).

**۴-۶ اسانس رازیانه**

رازیانه به عنوان یک ماده طبیعی از اجزای فنول تشکیل شده است که دارای اثر آنتی اکسیدانی و از بین برنده گونه های اکسیژن فعال است (۱۵۰، ۱۵۱). در سال ۲۰۱۱ مطالعه ای با هدف بررسی سمیت کبدی ناشی از CPF و ارزیابی اثر حفاظتی اسانس رازیانه بر روی موش های صحرایی نر به مدت ۲۸ روز صورت گرفت. این مطالعه نشان داد در موش هایی که با CPF (13.5 mg/kg) مواجهه داشتند افزایش سیتوکروم P450 کبدی، LPO و افزایش وزن کبد وجود دارد در حالیکه در موش های دارای مواجهه توام با اسانس رازیانه (0.3 و 0.5 ml/kg) و CPF این تغییرات به حالت تعادل نزدیک شده و همچنین مشاهده گردید در دوزهای بالاتر اثر حفاظتی اسانس رازیانه بیشتر است (۱۱۶).

**۴-۷ گیاه کاکوتی (*Ziziphora*)**

کاکوتی گیاهی معطر است که در طب سنتی به عنوان داروی ضد درد و درمان اختلالات گوارشی استفاده می

استفاده از گیاه کاکتوس در بسیاری از کاربردهای طب سنتی اشاره شده است (۱۳۶، ۱۳۷). این گیاه دارای اثراتی از جمله ضد التهاب، ضد درد، ضد ویروس و آنتی اکسیدان است که این خود دلیلی بر استفاده از این گیاه در بسیاری از زمینه های مختلف دارویی است (۱۳۸). در مطالعه ای که به منظور بررسی اثر حفاظتی عصاره کاکتوس (100 mg/kg) در برابر اثرات کبدی ناشی از CPF (10 mg/kg) بر روی موش های سوری به مدت ۴۸ ساعت صورت گرفت، مشخص گردید تمامی پارامترهای تغییر یافته ناشی از مواجهه با CPF از جمله  $ALAT^1$ ،  $ASAT^2$ ،  $PAL^3$  و  $LDH^4$  توسط عصاره کاکتوس به حالت اولیه برگشت (۱۱۲).

**۴-۳ کورکومین (*Curcumin*)**

کورکومین دارای طیف گسترده ای از خواص دارویی مانند فعالیت های ضد التهابی، ضد درد و ضد عفونی کننده است (۱۳۹-۱۴۱). مطالعات مختلفی نشان داده اند که این ماده باعث جلوگیری از پراکسیداسیون چربی می شود و فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان از جمله GST را افزایش می دهد (۱۴۲، ۱۴۳).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۸ جهت بررسی اثر آنتی اکسیدانی کورکومین در برابر سمیت کبدی ناشی از CPF بر روی ماهی های کپور به مدت ۱۴ روز صورت گرفت مشاهده گردید در ماهی هایی که تنها با CPF (0/04 و 0/08 mg/l) مواجهه داشتند تغییرات به صورت افزایش سطح MDA، افزایش فعالیت SOD و گلوکاتایون S ترانسفراز همچنین کاهش سطح CAT و GPx وجود داشت اما در گروهی که به صورت همزمان با کورکومین (100 mg/kg) و CPF مواجهه داشتند تغییرات اعمال شده ناشی از سم CPF به حالت تعادل نزدیک شده است (۱۱۳).

**۴-۴ عسل**

عسل منبع مهمی از ترکیبات پلی فنولیک است. از زمان های قدیم از این ماده به عنوان یک داروی ارزشمند در پزشکی استفاده می شود (۱۴۴، ۱۴۵). در عسل فراوانترین انواع پلی فنول ها از جمله، روتین و هسپرتیم وجود دارد (۱۴۶). عسل دارای خواص ضد باکتریایی، ضد التهابی و آنتی سپتیک است. همچنین مصرف آن برای افراد مبتلا به بیماری های چشمی، قلبی-عروقی

1 amino transferase  
2 aspartate amino transferase  
3 phosphatase alkaline  
4 lactate dehydrogenase

شود (۱۵۲). همچنین مطالعات بیولوژیکی نشان داده اند که این گیاه دارای اثرات ضد باکتریایی است و می تواند فعالیت سیستم ایمنی بدن را افزایش دهد (۱۵۳-۱۵۵). در مطالعه ای که توسط یزدی نژاد و همکاران، بر روی موش های صحرایی به منظور بررسی خواص آنتی اکسیدانی کاکوتی در برابر سمیت کبدی و ریوی ناشی از سم CPF به مدت ۸ هفته صورت گرفت مشخص گردید که عصاره کاکوتی میتواند اثرات سم CPF، که شامل افزایش LPO، افزایش محتوای کربونیل پروتئین و افزایش ROS است را به صورت چشمگیری کاهش دهد (۱۱۷).

۵- مواد غیر فنولی جهت حفاظت در برابر سمیت کبدی ناشی از سم کلرپیریفوس

مصرف غذاهای با منشا گیاهی به منظور حفظ سلامتی از طرف سازمان WHO<sup>1</sup> مورد تایید قرار گرفته است (۱۲۳). همانگونه که در بخش های قبلی مقاله بیان شد برخی از اجزای رژیم های غذایی روزانه می توانند جهت حفاظت از آسیب های کبدی ناشی از سموم و آلودگی های محیطی مورد استفاده قرار گیرند. اثر محافظتی عصاره های گیاهی به مقادیر زیاد ترکیبات پلی فنول نسبت داده شده است. با این حال مواد غذایی حاوی پلی فنول شامل ترکیبات طبیعی دیگری به ویژه ویتامین ها و مواد معدنی هستند.

#### ۵-۱ ویتامین ها

ویتامین ها از جمله ویتامین C و E مواد غذایی ضروری هستند که اثرات بسیار مفیدی برای سلامتی انسان دارند (۱۵۶، ۱۵۷). این مواد جهت از بین بردن رادیکال های اکسیژن فعال به خوبی شناخته شده اند و به طور گسترده ای جهت پیشگیری از بسیاری از بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو از جمله سرطان و آترواسکلروز به کار می روند (۱۵۷، ۱۵۸). علاوه بر این مطالعات متعدد حیوانی اثر محافظتی مکمل های دارای ویتامین A، C و E در برابر آسیب ناشی از سموم ارگانوفسفره را تایید می کند (۱۴۱، ۱۵۹، ۱۶۰).

۱- ویتامین C (اسکوربیک اسید) یک آنتی اکسیدان قوی محلول در آب است (۱۵۷) که از طریق اهدای الکترون از ساختار سلول و آسیب اکسیداتیو محافظت می کند. در ماهیانی که با کلرپیریفوس (1/65 mg/kg) به مدت ۱، ۷، ۱۵ و ۳۰ روز مواجهه داشتند مشاهده شد که محتوای گلیکوژن کبدی، فعالیت لاکتات دهیدروژناز و آمینوترانسفراز کاهش و فعالیت ملات دهیدروژناز،

۲ aniline p-hydroxylase  
۳ uridine diphosphate glucuronosyltransferase  
۴ aminopyrine N-demethylase  
۵ glucose-6-phosphate dehydrogenase

2 aniline p-hydroxylase

3 uridine diphosphate glucuronosyltransferase

4 aminopyrine N-demethylase

5 glucose-6-phosphate dehydrogenase

(۱۷۶)، همچنین در فرایندهای فیزیولوژیکی از قبیل رشد و توسعه (۱۷۷) و متابولیسم لیپیدها دارد (۱۷۸). مطالعه ای که به منظور بررسی اثر حفاظتی روی بر کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از CPF صورت گرفت مشاهده گردید موش هایی که با CPF (13/5 mg/kg) به مدت ۸ هفته مواجهه داشتند، کاهش فعالیت GSH، CAT و GST و همچنین افزایش سطح LPO و افزایش در تعداد سلول های دوقلو و انقباض سینوس ها وجود دارد که مصرف همزمان روی (227 mg/l) در موش های مواجهه یافته با CPF میتواند تغییرات اعمال شده را تا حد مطلوبی بهبود بخشد (۵۹). همچنین مطالعه ی دیگری نشان داد مواجهه همزمان با روی (227 mg/l) و CPF (13/5 mg/kg) در موش های صحرایی به مدت ۸ هفته می تواند تورم میتوکندری، افزایش میزان گلیکوژن کبدی و محدود شدن مسیرهای صفراوی را به حد تعادل نزدیک کند (۷۴). منگنز (Mn) یکی از عناصر ضروری در بدن انسان، حیوانات و گیاهان است که نقش مهمی در رشد و هموستاز سلولی دارد (۱۷۹، ۱۸۰). در مطالعه ای که توسط Solomon و همکاران جهت بررسی اثر حفاظتی منگنز در برابر سمیت کبدی ناشی از CPF صورت گرفت مشاهده شد در موش هایی که به صورت همزمان با منگنز (10 mg/kg) و CPF (5 mg/kg) به مدت ۱۴ روز مواجهه داشتند بیومارکرهای بدن از قبیل LDH، AST، ALT و ALP به گروه کنترل نزدیک و مشخص گردید که منگنز می تواند نقش حفاظتی در برابر سمیت CPF داشته باشد. همچنین در این مطالعه CPF از طریق مکانیسم های افزایش فعالیت MPO، افزایش سطوح IL-1 $\beta$ ، NO و TNF- $\alpha$  در کبد و کلیه باعث التهاب شد که در گروه موشهای مواجهه همزمان با CPF و منگنز، منگنز اثر آنتاگونیسمی در التهاب کبد و کلیه داشت (۶۶). باید در خصوص مصرف منگنز به این نکته توجه کرد که Mn در دوزهای کم جهت محافظت کبدی ناشی از سم CPF مفید است و ممکن در غلظت های بالا اثرات منفی بر سلامتی داشته باشد و منجر به اختلالات مرتبط با استرس اکسیداتیو مانند بیماری های نورودژنراتیو شود.

مطالعات مختلف نشان داده اند که سلنیوم می تواند اثر آنتی اکسیدانی در برابر بیماری ها داشته باشد (۱۸۱)، براساس مطالعه ای که Rajdeep Kaur و همکاران در سال ۲۰۰۸ بر روی بوفالو ها، به منظور بررسی اثر حفاظتی سلنیوم در برابر سمیت کبدی CPF انجام دادند، مشاهده شد در بوفالوهایی که به مدت ۲۰ هفته متوالی با CPF (0/05 mg/kg) و سلنیوم (0/05 mg/kg) مواجهه داشتند

های بیولوژیکی و حذف رادیکال های آزاد موثر است (۱۶۸). مطالعه ای به منظور بررسی اثر حفاظتی ویتامین E در موش های صحرایی ماده مواجهه یافته با CPF (63 mg/kg) به مدت ۷ روز نشان داد که ویتامین E (150 mg/kg) می تواند استرس اکسیداتیو ناشی از مواجهه با CPF را به گروه کنترل نزدیک کند و سطوح آنزیم های SOD، CAT و GPx را تا حدودی به حالت تعدیل برساند (۱۶۹). در مطالعه ای در موش هایی که با CPF (3, 6, 12 mg/kg) مواجهه داشتند علائمی از جمله افزایش گونه های اکسیژن فعال، افزایش سطح مالون دی آلدئید، کاهش فعالیت AchE و میزان GSH و تغییرات هیستوپاتولوژیکی در کبد مشاهده گردید. در این مطالعه در گروهی که مواجهه همزمان با CPF و ویتامین E (100 mg/kg) داشتند مشاهده گردید که تجویز ویتامین E باعث شده پارامترهای بیوشیمیایی به سطح طبیعی برگردد و موجب بهبود آسیب کبدی و کلیوی ناشی از CPF گردید (۱۶۳). در مطالعه ای که بر روی ماهی ها به منظور بررسی تاثیر مکمل های ویتامین E بر کاهش جذب و تجمع اسیدهای چرب ناشی از سمیت CPF صورت گرفت مشاهده گردید که مکمل های ویتامین E (۱۰۰ میکرومولار) می توانند از جذب و تجمع اسیدهای چرب در اثر مواجهه با CPF (۱۰۰ میکرومولار) جلوگیری نمایند (۱۷۰). در مطالعه ای دیگر که به منظور بررسی اثر همزمان استفاده از ویتامین های A (2 $\mu$ g)، B (20 $\mu$ g) و C (120 $\mu$ g) جهت کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از CPF (100 mg/kg) در موش های صحرایی انجام گرفت مشاهده شد که CPF باعث مهار استیل کولین استراز و تغییر در سطوح SOD، CAT، G6PDH<sup>۱</sup> و همچنین تجمع TBARS<sup>۲</sup> در کبد می شود اما در موش هایی که همزمان با سم و مواد آنتی اکسیدان (ویتامین های A، B و C) مواجهه داشتند تمامی این تغییرات به حالت مطلوب رسیده و این ویتامین ها نقش حفاظتی در برابر CPF ایجاد کرده اند (۱۶۸).

## ۲-۵ مواد معدنی

روی یک عنصر ضروری برای بدن است که نقش بسیار موثری در فرایندهای فیزیولوژیکی ایفا می کند (۱۷۱). کمبود روی در بدن می تواند منجر به اثراتی از قبیل کاهش سطح ایمنی، اختلال در عملکرد کبد و اختلالات عصبی شود (۱۷۲، ۱۷۳). علاوه بر این روی نقش زیادی در عملکرد آنزیم ها (۱۷۴)، متابولیسم اسید نوکلئیک (۱۷۵)،

1 Glucose-6-phosphate dehydrogenase

2 thiobarbituric acid reactive substances



کبد یک اندام اصلی در متابولیسم سموم است، بررسی راه های جلوگیری از ایجاد استرس اکسیداتیو در این اندام از اهمیت زیادی برخوردار می باشد. در این میان عوامل بالقوه محافظتی و درمانی مواد غنی از ترکیبات پلی فنول جهت پیشگیری و حتی درمان مسمومیت ناشی از CPF در برابر مسمومیت ناشی از این آفت کش امیدوار کننده به نظر می رسد. تحقیقات تجربی نشان داده اند که پلی فنول ها به صورت غیر مستقیم می توانند باعث کاهش جذب گوارشی CPF و تجمع این سم در کبد شده و نتیجتاً باعث جلوگیری از القا استرس اکسیداتیو گردند. اکثر مطالعات علمی نشان داده اند که ترکیبات پلی فنول به صورت چشمگیری دارای اثر حفاظتی در برابر مواد سمی هستند. به نظر میرسد مواد تشکیل دهنده کاکتوس، چای سبز و همچنین کورکومین می توانند در پیشگیری و درمان آسیب های کبدی موثر باشند. در حالی که عصاره های عسل، کوئرستین، روغن رازیانه و کاکوتی می توانند در درمان آسیب های ناشی از CPF موثر باشند. علاوه بر این مواد موجود در کورکومین و کاکوتی قادر به بهبود عملکرد کبد در زمان قبل مواجهه با سم CPF هستند. تمامی مواد مورد بررسی و همچنین ترکیبات موثر آنها، جهت محافظت در برابر آسیب های کبدی به صورت مستقیم اثر می گذارند، و می توانند تجمع این سم در کبد را کاهش دهند. قابل ذکر است که ترکیبات پلی فنول میتوانند نقش موثری در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از CPF در سایر اندام ها ایفا کنند (۱۹۰-۱۹۳). علاوه بر این ثابت شده که ترکیبات پلی فنولیک می توانند در برابر آسیب کبدی ناشی از دیگر سموم ارگانوفسفره نقش موثری ایفا کنند (۱۹۴-۱۹۶)، همچنین تحقیقات اپیدمیولوژیک صورت گرفته، ثابت کرده اند که پلی فنول ها میتوانند به منظور پیشگیری و درمان بیماری های متعدد در انسان از جمله دیابت، بیماری های قلبی عروقی، و سرطان موثر باشند (۱۹۷-۲۰۱). با این وجود لازم است مطالعات بیشتری به منظور بررسی اثر حفاظتی پلی فنول ها و نبود اثرات جانبی در برابر سم CPF در انسان انجام گردد.

## References

1. Pourbabaki R, Khadem M, Samiei S, Hasanpour H, Shahtaheri SJ. The protective effect of rosemary in mitigating oxidative stress induced by Chlorpyrifos in rat kidney. *Journal of Health and Safety at Work*. 2020;10(2):24-9.
2. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning:

سلنیوم تاثیر مثبتی بر روی پتانسیل آنتی اکسیدانی کبد (آنزیم های GST, CAT و SOD) داشته است (۱۸۰, ۱۸۳). همچنین در مطالعه ای دیگر که بر روی موش های ویستار به مدت ۲۸ روز صورت گرفت مشاهده گردید که مواجهه همزمان با CPF (13.5 mg/kg) و سلنیت سدیم (3 mg/kg) می تواند اثرات نامطلوب ناشی از CPF شامل افزایش در وزن کبد، افزایش سطح MDA و کاهش GPx را بهبود بخشد (۱۵).

براساس مطالعات ذکر شده مواد معدنی ضروری دارای خاصیت حفاظتی و آنتی اکسیدانی هستند که به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی و رقابت در ذخیره و جذب گوارشی و وارد شدن به کبد میتوانند مفید واقع شوند، با این حال باید حاشیه ایمن بین غلظت مطلوب برخی از این عناصر (به ویژه منگنز و سلنیوم) مورد مطالعه بیشتر قرار گیرد.

## ۳-۵ دیگر ترکیبات سرشار از مواد پلی فنول

طبق مطالعات ذکر شده داده های تجربی نشان داده اند که مواد تشکیل دهنده محصولات غذایی غنی از پلی فنول ها از جمله لیکوپن و بتاکاروتن می توانند جهت حفاظت در برابر سمیت ناشی از CPF مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۶).

کاروتنوئیدها خانواده ای از رنگدانه های محلول در چربی هستند که در بسیاری از میوه ها و سبزیجات وجود دارند. مطالعات متعددی نشان داده اند که کاروتنوئیدها می توانند جهت کاهش استرس اکسیداتیو استفاده شوند. لیکوپن یک کاروتنوئید طبیعی و یکی از موثرترین آنتی اکسیدان ها در خانواده کاروتنوئیدها است که در گوجه فرنگی وجود دارد (۱۸۴-۱۸۶). در مطالعه ای در سال ۲۰۱۳ به منظور بررسی خواص آنتی اکسیدانی لیکوپن بر روی ماهی های کپور به مدت ۱۴ روز صورت گرفت مشاهده گردید که لیکوپن (100 mg/kg) دارای اثرات حفاظتی در برابر آسیب ناشی از CPF (0.04 mg/l) است و میتواند سطوح MDA, SOD و CAT کبدی را به حالت اولیه نزدیک کند (۱۸۷).

## نتیجه گیری

از آنجا که مواجهه شغلی و محیطی با CPF به ویژه در کشورهای صنعتی و در حال توسعه هنوز یک مشکل جدی برای سلامتی است (۱۸۸, ۱۸۹)، بسیار مهم است که یک راهبرد موثر جهت محافظت در برابر اثرات نامطلوب مواجهه با CPF و درمان آن وجود داشته باشد. از آنجا که

- and central United States: patterns and drivers. *Global Change Biology*. 2011;17(11):3312-26.
14. Jahani AJJofE, Research P. Modeling of forest canopy density confusion in environmental assessment using artificial neural network. 2016;24(2).
  15. Heikal TM, El-Sherbiny M, Hassan SA, Arafa A, Ghanem HZJJPPS. Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats. 2012;4(4):603-9.
  16. Rai DK, Sharma BJMb. Carbofuran-induced oxidative stress in mammalian brain. 2007;37(1):66.
  17. Heikal T, Soliman MJJEST. Effect of fish oil supplementation on brain DNA damage and hepatic oxidant/antioxidant status in dimethoate-treated rats. 2010;42:1-9.
  18. Heikal T, Ghanem H, Soliman MJBSB. Protective effect of green tea extracts against dimethoate induced DNA damage and oxidant/antioxidant status in male rats. 2011;3(1):1-11.
  19. Celik I, Yilmaz Z, Turkoglu VJETAIJ. Hematotoxic and hepatotoxic effects of dichlorvos at sublethal dosages in rats. 2009;24(2):128-32.
  20. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA; 2015.
  21. Kalender S, Uzun FG, Durak D, Demir F, Kalender YJF, toxicology c. Malathion-induced hepatotoxicity in rats: the effects of vitamins C and E. 2010;48(2):633-8.
  22. Kalantary S, Jahani A, Pourbabaki R, Beigzadeh Z. Application of ANN modeling techniques in the prediction of the diameter of PCL/gelatin nanofibers in environmental and medical studies. *RSC advances*. 2019;9(43):24858-74.
  23. Vuillaume MJMRRiGT. Reduced oxygen species, mutation, induction and cancer initiation. 1987;186(1):43-72.
  24. Guicciardi M, Malhi H, Mott J, Gores G. Apoptosis and necrosis in the liver. *Compr Physiol* 3: 977-1010. John Wiley & Sons Inc PubMed Google Scholar; 2013.
  25. Kalantary S, Pourbabaki R, Jahani A, Sadeghi Yarandi M, Samiei S, Jahani R. Development of a decision support system tool to predict the pulmonary function using artificial neural network approach. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*.e6258.
  26. Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 2016;63(2):590-603.
  27. Stine JG, Chalasani NPJCild. Drug hepatotoxicity: environmental factors. 2017;21(1):103-13.
  28. Malaguarnera G, Cataudella E, Giordano M, Nunnari G, Chisari G, Malaguarnera MJWjogW. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. 2012;18(22):2756. systematic review. *BMC public health*. 2007;7(1):357.
  3. Bakand S, Dehghani Y, Gohari M, Mosadegh M, Mirmohammadi S. Exposure assessment of greenhouse workers with anti-cholinesterase pesticides by biological monitoring. 2012.
  4. Soltaninejad K, Abdollahi M. Current opinion on the science of organophosphate pesticides and toxic stress: a systematic review. *Medical Science Monitor*. 2009;15(3):RA75-RA90.
  5. Karami-Mohajeri S, Ahmadipour A, Rahimi H-R, Abdollahi M. Adverse effects of organophosphorus pesticides on the liver: a brief summary of four decades of research. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2017;68(4):261-75.
  6. Kalantary S, Golbabaei F, Latifi M, Shokrgozar MA, Yaseri MJJon, nanotechnology. Feasibility of Using Vitamin E-Loaded Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)/Gelatin Nanofibrous Mat to Prevent Oxidative Stress in Skin. 2020;20(6):3554-62.
  7. Sadeghi-Yarandi M, Golbabaei F, Karimi A. Evaluation of pulmonary function and respiratory symptoms among workers exposed to 1, 3-Butadiene in a petrochemical industry in Iran. *Archives of environmental & occupational health*. 2020;75(8):483-90.
  8. Amiri H, Nabizadeh R, Martinez SS, Shahtaheri SJ, Yaghmaeian K, Badii A, et al. Response surface methodology modeling to improve degradation of Chlorpyrifos in agriculture runoff using TiO<sub>2</sub> solar photocatalytic in a raceway pond reactor. 2018;147:919-25.
  9. Lee I, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and biomolecular studies on chlorpyrifos and carbaryl. *Toxicology and applied pharmacology*. 2015;288(3):429-38.
  10. Yanai J, Brick-Turin Y, Dotan S, Langford R, Pinkas A, Slotkin TA. A mechanism-based complementary screening approach for the amelioration and reversal of neurobehavioral teratogenicity. *Neurotoxicology and teratology*. 2010;32(1):109-13.
  11. Alaa-Eldin EA, El-Shafei DA, Abouhashem NS. Individual and combined effect of chlorpyrifos and cypermethrin on reproductive system of adult male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(2):1532-43.
  12. Ventura C, Zappia C, Lasagna M, Pavicic W, Richard S, Bolzan A, et al. Effects of the pesticide chlorpyrifos on breast cancer disease. Implication of epigenetic mechanisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018.
  13. Dietze MC, Moorcroft PR. Tree mortality in the eastern

- World Health Organization; 2010.
42. Patlolla AK, Barnes C, Yedjou C, Velma V, Tchounwou PB. Oxidative stress, DNA damage, and antioxidant enzyme activity induced by hexavalent chromium in Sprague-Dawley rats. *Environmental Toxicology: An International Journal*. 2009;24(1):66-73.
  43. Sánchez-Valle V, C Chavez-Tapia N, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(28):4850-60.
  44. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata KJDM, pharmacokinetics. Progression of alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis; common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. 2010:1011300126-.
  45. Cichoż-Lach H, Michalak AJWjogW. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. 2014;20(25):8082.
  46. Wu D, Cederbaum AI, editors. *Oxidative stress and alcoholic liver disease*. Seminars in liver disease; 2009: © Thieme Medical Publishers.
  47. Feng Y, Wang N, Ye X, Li H, Feng Y, Cheung F, et al. Hepatoprotective effect and its possible mechanism of *Coptidis rhizoma* aqueous extract on carbon tetrachloride-induced chronic liver hepatotoxicity in rats. 2011;138(3):683-90.
  48. Singal AK, Jampana SC, Weinman SAJLI. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. 2011;31(10):1432-48.
  49. Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-BJN. Resources and biological activities of natural polyphenols. 2014;6(12):6020-47.
  50. Brent J, Wallace K, Burkhart K, Phillips S, Donovan J. *Critical care toxicology, diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Mosby. Inc; 2005.
  51. . !!! INVALID CITATION !!! (31-33).
  52. Wang L, Liu Z, Zhang J, Wu Y, Sun HJEr. Chlorpyrifos exposure in farmers and urban adults: Metabolic characteristic, exposure estimation, and potential effect of oxidative damage. 2016;149:164-70.
  53. Robertson V. *The assessment of potential insecticidal plants for local use in rural highland Ecuador*: University of British Columbia; 2010.
  54. Goel A, Chauhan D, Dhawan D. Protective effects of zinc in chlorpyrifos induced hepatotoxicity. *Biological trace element research*. 2000;74(2):171.
  55. Hodgson E, Rose RL. Metabolic interactions of agrochemicals in humans. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*. 2008;64(6):617-21.
  56. Mikhail T, Aggour N, Awadallah R, Boulos M, El-Dessoukey E, Karima A. Acute toxicity of organophosphorus and organochlorine insecticides in laboratory animals. *Zeitschrift für*
  29. Authority EFS. Cadmium dietary exposure in the European population. *EFSA Journal*. 2012;10(1):2551.
  30. Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G, Forsgard N, Östling G, Persson M, et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques—Results from the Malmö diet and Cancer study. *Environmental research*. 2015;136:67-74.
  31. Larsen JC. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food: Question N° EFSA-Q-2007-136. 2008.
  32. Nogawa K, Sakurai M, Ishizaki M, Kido T, Nakagawa H, Suwazono Y. Threshold limit values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis. *Journal of applied toxicology*. 2017;37(8):962-6.
  33. Organization WH. *International travel and health: situation as on 1 January 2010*: World Health Organization; 2010.
  34. Akbarifard S, Sharifi MR, Qaderi KJDiB. Data on Optimization of the Karun-4 Hydropower Reservoir Operation Using Evolutionary Algorithms. 2020:105048.
  35. Mezynska M, Brzoska MM. Environmental exposure to cadmium—A risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(4):3211-32.
  36. Organization WH. *Exposure to arsenic: a major public health concern*. Geneva: Public Health and Environment. 2010;1.
  37. JAHANI A, MAKHDOUM F, FEGHHI J, OMID M. ENVIRONMENTAL DECISION SUPPORT SYSTEMS (EDSSS): THE STUDY OF CONCEPTS, DEVELOPMENTS AND CHALLENGES FROM PAST TO PRESENT. 2016.
  38. Hyder O, Chung M, Cosgrove D, Herman JM, Li Z, Firoozmand A, et al. Cadmium exposure and liver disease among US adults. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013;17(7):1265-73.
  39. Satarug S, Vesey DA, Gobe GC. Health risk assessment of dietary cadmium intake: do current guidelines indicate how much is safe? *Environmental health perspectives*. 2017;125(3):284.
  40. Yasser E-N, Lubbad R. Acute and single repeated dose effects of low concentrations of chlorpyrifos, diuron, and their combination on chicken. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25(11):10837-47.
  41. Meeting JFWCoFA, Organization WH. *Evaluation of Certain Food Additives: Seventy-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives:*

70. Mehta A, Verma RS, Srivastava N. Chlorpyrifos-induced DNA damage in rat liver and brain. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2008;49(6):426-33.
71. Özkan F, Gündüz SG, Berköz M, Hunt AÖ, Yalın S. The protective role of ascorbic acid (vitamin C) against chlorpyrifos-induced oxidative stress in *Oreochromis niloticus*. *Fish physiology and biochemistry*. 2012;38(3):635-43.
72. Fereshteh Esfandyar, Farid Firouzbakhsh, Hossein Rahmani, Jani-Khalili K. The effects of Sublethal Concentrations of Chlorpyrifos on the Liver Enzyme Activities and Oxidative Stress Markers in Common Carp (*Cyprinus carpio*). 2016;69(3):229-307.
73. Xing H, Li S, Wang Z, Gao X, Xu S, Wang X. Oxidative stress response and histopathological changes due to atrazine and chlorpyrifos exposure in common carp. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2012;103(1):74-80.
74. Goel A, Dhawan DKJ. Zinc supplementation prevents liver injury in chlorpyrifos-treated rats. 2001;82(1-3):185.
75. Tripathi S, Srivastav AK. Liver profile of rats after long-term ingestion of different doses of chlorpyrifos. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2010;97(1):60-5.
76. Tuzmen N, Candan N, Kaya E, Demiryas N. Biochemical effects of chlorpyrifos and deltamethrin on altered antioxidative defense mechanisms and lipid peroxidation in rat liver. *Cell Biochemistry and Function*. 2008;26(1):119-24.
77. Stenersen J. *Chemical pesticides mode of action and toxicology*: CRC press; 2004.
78. Ghavidel F, Shahtaheri SJ, Torabbeigi M, Rahimi Froushani AJACL. Microwave assisted head space solid phase microextraction for analysis of butachlor and chlorpyrifos pesticides in urine. 2014;4(4):224-31.
79. Rahiminezhad M, Shahtaheri SJ, Ganjali MR, Koochpai A-R, Forushani AR, Golbabaee FJ. Synthesis of molecularly imprinted polymer as a solid phase sorbent for pesticide Dursban. 2010:51-6.
80. Solomon KR, Williams WM, Mackay D, Purdy J, Giddings JM, Giesy JP. *Properties and uses of chlorpyrifos in the United States. Ecological Risk Assessment for Chlorpyrifos in Terrestrial and Aquatic Systems in the United States*: Springer, Cham; 2014. p. 13-34.
81. Poet TS, Timchalk C, Hotchkiss JA, Bartels MJ. Chlorpyrifos PBPK/PD model for multiple routes of exposure. 2014;44(10):868-81.
82. Chambers JE, Levi PE. *Organophosphates: chemistry, fate, and effects*: Academic Press San Diego; 1992.
83. . !!! INVALID CITATION !!! (65-67).
- Ernährungswissenschaft. 1979;18(4):258-68.
57. Mansour SA, Mossa A-THJT, health i. Adverse effects of exposure to low doses of chlorpyrifos in lactating rats. 2011;27(3):213-24.
58. Chambers JE, Chambers HWJ. Oxidative desulfuration of chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, and leptophos by rat brain and liver. 1989;4(3):201-3.
59. Goel A, Dani V, Dhawan D. Protective effects of zinc on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and hepatic histoarchitecture in chlorpyrifos-induced toxicity. *Chemico-Biological Interactions*. 2005;156(2-3):131-40.
60. Ezzi L, Salah IB, Haouas Z, Sakly A, Grissa I, Chakroun S, et al. Histopathological and genotoxic effects of chlorpyrifos in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2016;23(5):4859-67.
61. Tripathi S, Srivastav A. *Toxicology and Health*. 2010.
62. Topal A, Atamanalp M, Oruç E, Demir Y, Beydemir Ş, Işık A. In vivo changes in carbonic anhydrase activity and histopathology of gill and liver tissues after acute exposure to chlorpyrifos in rainbow trout. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2014;65(4):377-85.
63. Ma J, Liu Y, Niu D, Li X. Effects of chlorpyrifos on the transcription of CYP3A cDNA, activity of acetylcholinesterase, and oxidative stress response of goldfish (*Carassius auratus*). *Environmental toxicology*. 2015;30(4):422-9.
64. Abolaji A, Awogbindin I, Adedara I, Farombi E. Insecticide chlorpyrifos and fungicide carbendazim, common food contaminants mixture, induce hepatic, renal, and splenic oxidative damage in female rats. *Human & experimental toxicology*. 2017;36(5):483-93.
65. Zahran E, Risha E, Awadin W, Palić D. Acute exposure to chlorpyrifos induces reversible changes in health parameters of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquatic Toxicology*. 2018;197:47-59.
66. Owumi SE, Dim UJ. Manganese suppresses oxidative stress, inflammation and caspase-3 activation in rats exposed to chlorpyrifos. 2019;6:202-9.
67. Khan SM. Protective effect of black tea extract on the levels of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in liver of mice with pesticide-induced liver injury. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*. 2006;24(4):327-32.
68. Wang J, Wang J, Zhu L, Xie H, Shao B, Hou X. The enzyme toxicity and genotoxicity of chlorpyrifos and its toxic metabolite TCP to zebrafish *Danio rerio*. *Ecotoxicology*. 2014;23(10):1858-69.
69. Verma RS, Srivastava N. Effect of chlorpyrifos on thiobarbituric acid reactive substances, scavenging enzymes and glutathione in rat tissues. 2003.

96. Ravichandran R, Rajendran M, Devapiriam D. Antioxidant study of quercetin and their metal complex and determination of stability constant by spectrophotometry method. *Food chemistry*. 2014;146:472-8.
97. Hu R, He Y, Arowolo MA, Wu S, He JJA. Polyphenols as Potential Attenuators of Heat Stress in Poultry Production. 2019;8(3):67.
98. Ni C-X, Gong H, Liu Y, Qi Y, Jiang C-L, Zhang J-P. Green tea consumption and the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Nutrition and cancer*. 2017;69(2):211-20.
99. Rasines-Perea Z, Teissedre P-L. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules*. 2017;22(1):68.
100. Venancio VP, Cipriano PA, Kim H, Antunes LM, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Cocoplum (*Chrysobalanus icaco* L.) anthocyanins exert anti-inflammatory activity in human colon cancer and non-malignant colon cells. *Food & function*. 2017;8(1):307-14.
101. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G, Costabile G, Vetrani C, Vitale M, et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia*. 2015;58(7):1551-60.
102. Henning SM, Wang P, Said JW, Huang M, Grogan T, Elashoff D, et al. Randomized clinical trial of brewed green and black tea in men with prostate cancer prior to prostatectomy. *The Prostate*. 2015;75(5):550-9.
103. Hokayem M, Blond E, Vidal H, Lambert K, Meugnier E, Feillet-Coudray C, et al. Grape polyphenols prevent fructose-induced oxidative stress and insulin resistance in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2013;36(6):1454-61.
104. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, De la Torre R, Corella D, et al. Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(6):639-47.
105. Bingül İ, Başaran-Küçükgergin C, Tekkeşin MS, Olgaç V, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. Effect of blueberry pretreatment on diethylnitrosamine-induced oxidative stress and liver injury in rats. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2013;36(2):529-38.
106. Pang C, Zheng Z, Shi L, Sheng Y, Wei H, Wang Z, et al. Caffeic acid prevents acetaminophen-induced liver injury by activating the Keap1-Nrf2 antioxidative defense system. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;91:236-46.
107. Choudhury S, Ghosh S, Mukherjee S, Gupta P, Bhattacharya S, Adhikary A, et al. Pomegranate protects
84. Tang J, Cao Y, Rose RL, Brimfield AA, Dai D, Goldstein JA, et al. Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes. 2001;29(9):1201-4.
85. Gorecki L, Korabecny J, Musilek K, Malinak D, Nepovimova E, Dolezal R, et al. SAR study to find optimal cholinesterase reactivator against organophosphorous nerve agents and pesticides. 2016;90(12):2831-59.
86. da Silva LR, Silva B. *Natural Bioactive Compounds from Fruits and Vegetables as Health Promoters Part I: Bentham Science Publishers*; 2016.
87. Chebab S, Mekircha F, Leghouchi EJB, Pharmacotherapy. Potential protective effect of Pistacia lentiscus oil against chlorpyrifos-induced hormonal changes and oxidative damage in ovaries and thyroid of female rats. 2017;96:1310-6.
88. Alleva R, Manzella N, Gaetani S, Ciarapica V, Bracci M, Caboni MF, et al. Organic honey supplementation reverses pesticide-induced genotoxicity by modulating DNA damage response. 2016;60(10):2243-55.
89. Gultekin F, Delibas N, Yasar S, Kilinc IJAoT. In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats. 2001;75(2):88-96.
90. Khalifa FK, Khalil FA, Barakat HA, Hassan MMJAJoB, Sciences A. Protective role of wheat germ and grape seed oils in chlorpyrifos-induced oxidative stress, biochemical and histological alterations in liver of rats. 2011;5(10):54-66.
91. Ambali S, Akanbi D, Igbokwe N, Shittu M, Kawu M, Ayo JTTJots. Evaluation of subchronic chlorpyrifos poisoning on hematological and serum biochemical changes in mice and protective effect of vitamin C. 2007;32(2):111-20.
92. Mansour SA, Mossa A-THJPB, Physiology. Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. 2009;93(1):34-9.
93. Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouysegu L. *Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis. Angewandte Chemie International Edition*. 2011;50(3):586-621.
94. Samiei S, Khadem M, Pourbabaki R, Ghazi-Khansari M, Shahtaheri SJJJoMUoMS. Protective Effect of Salvia officinalis Extract on Deltamethrin-induced Hepatotoxicity in Rats. 2019;29(178):134-40.
95. Borowska S, Brzoska MM, Tomczyk M. Complexation of Bioelements and Toxic Metals by Polyphenolic Compounds—Implications for Health. *Current drug targets*. 2018;19(14):1612-38.

- Food & function. 2014;5(4):734-9.
120. Soleimani D, Paknahad Z, Askari G, Iraj B, Feizi A. Effect of garlic powder consumption on body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Advanced biomedical research*. 2016;5.
  121. Pezeshki A, Safi S, Feizi A, Askari G, Karami F. The effect of green tea extract supplementation on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of preventive medicine*. 2016;7.
  122. Heikal TM, Mossa A-TH, Rasoul MAA, MAREI GIK. The ameliorating effects of green tea extract against cyromazine and chlorpyrifos induced liver toxicity in male rats. *changes*. 2013;5(9).
  123. WHO J, Organization WH. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO. 2003.
  124. Grosso G, Stepaniak U, Topor-Mądry R, Szafraniec K, Pająk A. Estimated dietary intake and major food sources of polyphenols in the Polish arm of the HAPIEE study. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1398-403.
  125. Taguchi C, Fukushima Y, Kishimoto Y, Suzuki-Sugihara N, Saita E, Takahashi Y, et al. Estimated dietary polyphenol intake and major food and beverage sources among elderly Japanese. *Nutrients*. 2015;7(12):10269-81.
  126. Zamora-Ros R, Knaze V, Rothwell JA, Hémon B, Moskal A, Overvad K, et al. Dietary polyphenol intake in Europe: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European journal of nutrition*. 2016;55(4):1359-75.
  127. Kelley DS, Adkins YC, Zunino SJ, Woodhouse LR, Bonnel EL, Breksa AP, et al. Citrus limonin glucoside supplementation decreased biomarkers of liver disease and inflammation in overweight human adults. *Journal of Functional Foods*. 2015;12:271-81.
  128. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Annals of surgery*. 2013;257(1):27-36.
  129. Avsarogullari L, Ikizceli I, Sungur M, gan Sözüer E, Akdur O, Yücei M. Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings, and management. *Clinical toxicology*. 2006;44(1):19-23.
  130. Malekiran AA, Faghih M, Mirabdollahi M, Kiani M, Fathi A, Abdollahi M. Neurocognitive, mental health, and glucose disorders in farmers exposed to organophosphorus pesticides. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2013;64(1):1-8.
  131. Pourhossein M, Shahtaheri S, Mazloumi A, Rahimi-Foroushani A, Helmi-Kohneshahri M, Khani HM]Joac. against arsenic-induced p53-dependent ROS-mediated inflammation and apoptosis in liver cells. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;38:25-40.
  108. Akbarifard S, Radmanesh FJOE. Predicting sea wave height using Symbiotic Organisms Search (SOS) algorithm. 2018;167:348-56.
  109. Uličná O, Vančová O, Kucharská J, Janega P, Waczulíková IJGp, biophysics. Rooibos tea (*Aspalathus linearis*) ameliorates the CCl<sub>4</sub>-induced injury to mitochondrial respiratory function and energy production in rat liver. 2019.
  110. Yang JH, Choi M-H, Na C-S, Cho SS, Kim JH, Ku SK, et al. Bamboo Stems (*Phyllostachys nigra* variety henosis) Containing Polyphenol Mixtures Activate Nrf2 and Attenuate Phenylhydrazine-Induced Oxidative Stress and Liver Injury. 2019;11(1):114.
  111. Khan SM, Kour GJPB, Physiology. Subacute oral toxicity of chlorpyrifos and protective effect of green tea extract. 2007;89(2):118-23.
  112. Ncibi S, Othman MB, Akacha A, Krifi MN, Zourgui LJE, toxicology c. *Opuntia ficus indica* extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. 2008;46(2):797-802.
  113. Yonar MEJE, safety e. Chlorpyrifos-induced biochemical changes in *Cyprinus carpio*: Ameliorative effect of curcumin. 2018;151:49-54.
  114. Tanvir E, Afroz R, Chowdhury MAZ, Khalil MI, Hossain MS, Rahman MA, et al. Honey has a protective effect against chlorpyrifos-induced toxicity on lipid peroxidation, diagnostic markers and hepatic histoarchitecture. 2015;7(5):525-33.
  115. Uzun FG, Kalender YJE, toxicology c. Chlorpyrifos induced hepatotoxic and hematologic changes in rats: the role of quercetin and catechin. 2013;55:549-56.
  116. Mansour SA, Heikal TM, Refaie AA, Mossa AJGJEST. Antihepatotoxic activity of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) essential oil against chlorpyrifos-induced liver injury in rats. 2011;1:10-1.
  117. Yazdinezhad A, Abbasian M, Hojjat Hosseini S, Naserzadeh P, Agh-Atabay AH, Hosseini MJJEt. Protective effects of *Ziziphora tenuior* extract against chlorpyrifos induced liver and lung toxicity in rat: Mechanistic approaches in subchronic study. 2017;32(9):2191-202.
  118. Boncheva M, Georgiev G, Shishov V. Effects of *Aronia melanocarpa* fruit juice in improving medical test results and creating a feeling of health in patients with non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD (steatosis). *J Gen Med Bulgaria*. 2013;2:21-30.
  119. Chang H-C, Peng C-H, Yeh D-M, Kao E-S, Wang C-J. *Hibiscus sabdariffa* extract inhibits obesity and fat accumulation, and improves liver steatosis in humans.

- acids and flavonoids in honey. 2009;28(7):893-902.
146. Cheng N, Wu L, Zheng J, Cao WJE-BC, Medicine A. Buckwheat honey attenuates carbon tetrachloride-induced liver and DNA damage in mice. 2015;2015.
147. Renugadevi J, Prabu SMJJoC, Research T. Ameliorative effect of quercetin against cadmium induced toxicity in liver of Wistar rats. 2009;9(1):1665.
148. Sadeghnia HR, Yousefsani BS, Rashidfar M, Boroushaki MT, Asadpour E, Ghorbani AJRf. Protective effect of rutin on hexachlorobutadiene-induced nephrotoxicity. 2013;35(8):1151-5.
149. Ji L-L, Sheng Y-C, Zheng Z-Y, Shi L, Wang Z-TJFRB, Medicine. The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidative signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity. 2015;85:12-23.
150. Ruberto G, Baratta MT, Deans SG, Dorman HDJPM. Antioxidant and antimicrobial activity of *Foeniculum vulgare* and *Crithmum maritimum* essential oils. 2000;66(08):687-93.
151. Özbek H, Ugras S, Bayram I, Uygan I, Erdogan E, Öztürk A, et al. Hepatoprotective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil: A carbon-tetrachloride induced liver fibrosis model in rats. 2004;31(1):9-17.
152. Zargari AJVI. Medicinal Plants Tehran University Publication. 1991.
153. Amini-Shirazi N, Hoseini A, Ranjbar A, Mohammadirad A, Khoshakhlagh P, Yasa N, et al. Inhibition of tumor necrosis factor and nitrosative/oxidative stresses by *Ziziphora clinopoides* (Kahlioti); a molecular mechanism of protection against dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. 2009;19(2):183-9.
154. Naeini A, Khosravi A, Tadjbakhsh H, Ghazanfari T, Yaraee R, Shokri HJCCp. Evaluation of the immunostimulatory activity of *Ziziphora tenuior* extracts. 2010;19(5):459-63.
155. Yazdi FT, Mortazavi A, Koocheki A, Afsharian S, Behbahani BAJSoM. Antimicrobial properties of plant extracts of *Thymus vulgaris* L., *Ziziphora tenuior* L. and *Mentha Spicata* L., against important foodborne pathogens in vitro. 2013;2(2):23-30.
156. Galli F, Azzi A, Birringer M, Cook-Mills JM, Eggersdorfer M, Frank J, et al. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. 2017;102:16-36.
157. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. 2003;22(1):18-35.
158. Sadeghi-Yarandi M, Karimi A, Ahmadi V, Sajedian AA, Soltanzadeh A, Golbabaie F. Cancer and non-cancer health risk assessment of occupational exposure to 1, 3-butadiene in a petrochemical plant in Iran. Toxicology Dispersive Liquid-Liquid Microextraction for the Determination of Salivary Melatonin as a Biomarker of Circadian Rhythm. 2018;73(10):966-72.
132. Al-Gnami SJJPBS. Effect of polyphenols which extracted from green tea in reduce toxic effects of cadmium sulfate in rats livers. 2014;9:53-8.
133. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki IJCM. Beneficial effects of green tea: a literature review. 2010;5(1):13.
134. Hamden K, CARREA U S, Ayadi Marki F, Masmoudi H, El Feki AJBr. Positive effects of green tea on hepatic dysfunction, lipid peroxidation and antioxidant defence depletion induced by cadmium. 2008;41(3):331-9.
135. Winiarska-Mieczan AJRT, Pharmacology. The potential protective effect of green, black, red and white tea infusions against adverse effect of cadmium and lead during chronic exposure-A rat model study. 2015;73(2):521-9.
136. Park E-H, Kahng J-H, Lee SH, Shin K-HJF. An anti-inflammatory principle from cactus. 2001;72(3):288-90.
137. Kuti JOJFc. Antioxidant compounds from four *Opuntia* cactus pear fruit varieties. 2004;85(4):527-33.
138. Moßhammer MR, Stintzing FC, Carle RJIFS, Technologies E. Development of a process for the production of a betalain-based colouring foodstuff from cactus pear. 2005;6(2):221-31.
139. Okada K, Wangpoengtrakul C, Tanaka T, Toyokuni S, Uchida K, Osawa TJTJon. Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice. 2001;131(8):2090-5.
140. Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. 2007;5(1):3.
141. Hassani S, Sepand M, Jafari A, Jaafari J, Rezaee R, Zeinali M, et al. Protective effects of curcumin and vitamin E against chlorpyrifos-induced lung oxidative damage. 2015;34(6):668-76.
142. Piper JT, Singhal SS, Salameh MS, Torman RT, Awasthi YC, Awasthi SJTijob, et al. Mechanisms of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. 1998;30(4):445-56.
143. Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan K, Kuttan RJCl. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. 1995;94(1):79-83.
144. Ajibola A, Chamunorwa JP, Erlwanger KHJN, metabolism. Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. 2012;9(1):61.
145. Pyrzyńska K, Biesaga MJTtiac. Analysis of phenolic

- salmon. 2015;10(3):e0119250.
171. Ackland ML, Michalczyk AJG, nutrition. Zinc deficiency and its inherited disorders-a review. 2006;1(1):41-9.
  172. Russo AJN, insights m. Decreased zinc and increased copper in individuals with anxiety. 2011;4:NMI. S6349.
  173. Maze P, editor Influences respectives des elements de la solution gmineral du mais. Annales de l'Institut Pasteur (Paris); 1914.
  174. Vallee BL, Auld DSJB. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. 1990;29(24):5647-59.
  175. Miller WJ, Blackmon DM, Gentry R, Pitts W, Powell GJTJon. Absorption, excretion, and retention of orally administered zinc-65 in various tissues of zinc-deficient and normal goats and calves. 1967;92(1):71-8.
  176. Brown RS, Sander C, Argos PJFL. The primary structure of transcription factor TFIIIA has 12 consecutive repeats. 1985;186(2):271-4.
  177. Prasad ASJJoTACoN. Clinical and biochemical manifestations of zinc deficiency in human subjects. 1985;4(1):65-72.
  178. Cunnane SJPif, science n. Role of zinc in lipid and fatty acid metabolism and in membranes. 1988;12(2):151-88.
  179. Keen CL, Ensunsa J, Watson M, Baly D, Donovan S, Monaco M, et al. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. 1999;20(2-3):213-23.
  180. Erikson KM, Syversen T, Aschner JL, Aschner MJEt, pharmacology. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. 2005;19(3):415-21.
  181. Fakhri-Bafghi MS, Ghasemi-Niri SF, Mostafalou S, Navaei-Nigjeh M, Baeeri M, Mohammadirad A, et al. Protective effect of selenium-based medicines on toxicity of three common organophosphorus compounds in human erythrocytes in vitro. 2016;17(4):740.
  182. Navaei-Nigjeh M, Asadi H, Baeeri M, Pedram S, Rezvanfar MA, Mohammadirad A, et al. In vitro protection of human lymphocytes from toxic effects of chlorpyrifos by selenium-enriched medicines. 2015;18(3):284.
  183. Kaur R, Sandhu HJEt, pharmacology. In vivo changes in antioxidant system and protective role of selenium in chlorpyrifos-induced subchronic toxicity in bubalus bubalis. 2008;26(1):45-8.
  184. Amarowicz RJEJoLS, Technology. Lycopene as a natural antioxidant. 2011;113(6):675-7.
  185. Yonar ME, Sakin FJPB, Physiology. Ameliorative effect of lycopene on antioxidant status in Cyprinus carpio during pyrethroid deltamethrin exposure. 2011;99(3):226-31.
  - and Industrial Health. 2020:0748233720962238.
  159. Milošević MD, Paunović MG, Matic MM, Ognjanović BI, Saičić ZSJEt, pharmacology. The ameliorating effects of selenium and vitamin C against fenitrothion-induced blood toxicity in Wistar rats. 2017;56:204-9.
  160. Amara IB, Soudani N, Hakim A, Troudi A, Zeghal KM, Boudawara T, et al. Protective effects of vitamin E and selenium against dimethoate-induced cardiotoxicity in vivo: Biochemical and histological studies. 2013;28(11):630-43.
  161. Narra MR, Rajender K, Reddy RR, Rao JV, Begum GJC. The role of vitamin C as antioxidant in protection of biochemical and haematological stress induced by chlorpyrifos in freshwater fish *Clarias batrachus*. 2015;132:172-8.
  162. Raina R, Baba NA, Verma PK, Sultana M, Singh MJBter. Hepatotoxicity induced by subchronic exposure of fluoride and chlorpyrifos in Wistar rats: Mitigating effect of ascorbic acid. 2015;166(2):157-62.
  163. Rajpoot DS, Prakash A, Mandil R, Rahal A, Garg SKJJoT, Environmental Health PA. Differential modulation of xenobiotic-metabolizing enzymes in rats following single and concurrent exposure to chlorpyrifos, arsenic, and ascorbic acid. 2013;76(24):1354-65.
  164. Tripathi G, Shasmal JJE, safety e. Reparation of chlorpyrifos-induced impairment by thyroxine and vitamin C in fish. 2010;73(6):1397-401.
  165. Aly N, Kawther E-G, Mahmoud F, El-Sebae AKJPB, Physiology. Protective effect of vitamin C against chlorpyrifos oxidative stress in male mice. 2010;97(1):7-12.
  166. Uzunhisarcikli M, Kalender YJE, safety e. Protective effects of vitamins C and E against hepatotoxicity induced by methyl parathion in rats. 2011;74(7):2112-8.
  167. El-Hack MEA, Mahrose K, Arif M, Chaudhry MT, Saadeldin IM, Saeed M, et al. Alleviating the environmental heat burden on laying hens by feeding on diets enriched with certain antioxidants (vitamin E and selenium) individually or combined. 2017;24(11):10708-17.
  168. Verma RS, Mehta A, Srivastava NJPB, Physiology. In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: attenuation by antioxidant vitamins. 2007;88(2):191-6.
  169. Saoudi M, Hmida IB, Kammoun W, Rebah FB, Jamoussi K, Feki AE. Protective effects of oil of *Sardinella pilchardis* against subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in female rats. Archives of environmental & occupational health. 2018;73(2):128-35.
  170. Olsvik PA, Berntssen MH, Søfteland LJPo. Modifying effects of vitamin E on chlorpyrifos toxicity in Atlantic



- 2018;8:10.4172.
194. Abdel-Diam MM, Samak DH, El-Sayed YS, Aleya L, Alarifi S, Alkahtani SJES, et al. Curcumin and quercetin synergistically attenuate subacute diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats. 2019;26(4):3659-65.
195. Abdollahzadeh Estakhri M, Shokrzadeh M, Jaafari MR, Mohammadi HJIJoBMS. Organ toxicity attenuation by nanomicelles containing curcuminoids: Comparing the protective effects on tissues oxidative damage induced by diazinon. 2019;22(1):17-24.
196. Khalifa FK, Alkhalf MIJJoKSU-S. Effects of black seed and thyme leaves dietary supplements against malathion insecticide-induced toxicity in experimental rat model. 2019.
197. Khan N, Mukhtar HJN. Tea Polyphenols in Promotion of Human Health. 2019;11(1):39.
198. Russo GL, Ungaro P. Epigenetic Mechanisms of Quercetin and Other Flavonoids in Cancer Therapy and Prevention. *Epigenetics of Cancer Prevention*: Elsevier; 2019. p. 187-202.
199. Callcott ET, Santhakumar AB, Luo J, Blanchard CLJJoAB. Therapeutic potential of rice-derived polyphenols on obesity-related oxidative stress and inflammation. 2018;16(4):255-62.
200. Giglio RV, Patti AM, Cicero AF, Lippi G, Rizzo M, Toth PP, et al. Polyphenols: potential use in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. 2018;24(2):239-58.
201. Sakaki J, Melough M, Lee SG, Pounis G, Chun OK. Polyphenol-rich diets in cardiovascular disease prevention. *Analysis in Nutrition Research*: Elsevier; 2019. p. 259-98.
186. Yonar MEJF, immunology s. The effect of lycopene on oxytetracycline-induced oxidative stress and immunosuppression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, W.). 2012;32(6):994-1001.
187. Ural MŞJC. Chlorpyrifos-induced changes in oxidant/antioxidant status and haematological parameters of *Cyprinus carpio carpio*: ameliorative effect of lycopene. 2013;90(7):2059-64.
188. Kofod DH, Jørs E, Varma A, Bhatta S, Thomsen JFJEh. The use of self-reported symptoms as a proxy for acute organophosphate poisoning after exposure to chlorpyrifos 50% plus cypermethrin 5% among Nepali farmers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. 2016;15(1):122.
189. Tam NT, Berg H, Van Cong NJES, Research P. Evaluation of the joint toxicity of chlorpyrifos ethyl and fenobucarb on climbing perch (*Anabas testudineus*) from rice fields in the Mekong Delta, Vietnam. 2018;25(14):13226-34.
190. Heikal T, Mossa A, Marei G, Abdel Rasoul MJJEAT. Cyromazine and chlorpyrifos induced renal toxicity in rats: the ameliorating effects of green tea extract. 2012;2(146):2161.
191. Fereidouni S, Kumar RR, Chadha VD, Dhawan DKJJob, toxicology m. Quercetin plays protective role in oxidative induced apoptotic events during chronic chlorpyrifos exposure to rats. 2019:e22341.
192. Sahinoz E, Aral F, Dogu Z, Koyuncu İ, Yuksekdog O. The Protective Effects of Curcumin on Organophosphate Insecticide Chlorpyrifos-Induced Oxidative Stress and DNA Damage in *Oncorhynchus mykiss*.
193. El-Wakf A, El-Habibi E, Barakat N, Attia A, Hussein A, Ali IJCT. Cardiovascular toxic effects of chlorpyrifos: A possible protective role for pomegranate extracts.