Feyz Medical Sciences Journal
2026, Volume 30, Issue 2
Pages: 142-155
Doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3
Original Article

Protective Effects of L-Glutathione against Imidacloprid-induced Oxidative Damage and Neurochemical Alterations in Rat Brain Tissues

Mohammad Sina Mirjani [1], Mohammad Reza Khaksar [2,3*]

[1] Student Research Committee, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
[2] Research Center for Environmental Pollutants, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
[3] Department of Occupational Health, Faculty of Health, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran

[*]**Corresponding author: Mohammad Reza Khaksar,** Research Center for Environmental Pollutants, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
Email: mrkhaksar@muq.ac.ir

Received: 16 February 2026 **Revised:** 2026/05/17 **Accepted:** 17 May 2026

Abstract

Background and Aim: Exposure to imidacloprid induces neural damage through enhanced production of reactive oxygen species, increased lipid peroxidation, and disruption of antioxidant defense systems. L-Glutathione, an endogenous antioxidant, plays a crucial role in maintaining redox balance and protecting neuronal cells. This study aimed to investigate the protective effect of L-glutathione against oxidative stress and neural damage induced by subacute imidacloprid exposure in the rat brain.

Methods: In this experimental study, 24 adult male Wistar rats were divided into four groups (n = 6 each): control, imidacloprid-treated group (45 mg/kg; one-tenth of the LD50), L-glutathione-treated group (100 mg/kg), and combined imidacloprid + L-glutathione group. All treatments were administered daily via gavage for 28 days. At the end of the experiment, brain tissues were collected, and oxidative stress biomarkers including malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), total antioxidant capacity (TAC), antioxidant enzyme activities (GPx, GSR, GST, SOD, and CAT), and acetylcholinesterase (AChE) activity were measured.

Results: Imidacloprid administration significantly decreased AChE activity, TAC, GSH levels, and the activities of GPx, GSR, and GST, while significantly increasing MDA levels and SOD activity ($p < 0.05$). Catalase activity showed no significant change. L-glutathione alone moderately increased TAC and the activity of certain antioxidant enzymes. In the combined group, L-glutathione markedly improved oxidative and neurochemical parameters, with significant reductions in lipid peroxidation and enhancement of antioxidant defenses ($p < 0.05$).

Conclusion: The findings demonstrate that subacute exposure to imidacloprid induces oxidative stress and neurofunctional impairment in the rat brain. L-glutathione administration mitigates these neurotoxic effects by enhancing antioxidant defense systems, reducing oxidative damage, and modulating AChE activity. These results support the potential neuroprotective role of L-glutathione against imidacloprid-induced toxicity.

Keywords: Imidacloprid, L-glutathione, Oxidative stress, Neurotoxicity, Brain

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

Copyright© 2026. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

Extended Abstract

Background and Objective

Imidacloprid, one of the most widely used neonicotinoid insecticides worldwide, exerts its toxic effects primarily through interaction with nicotinic acetylcholine receptors in the nervous system (Jeschke et al., 2013; Shivanandappa & Rajashekar, 2014). Accumulating evidence indicates that imidacloprid exposure disrupts cellular redox balance by increasing reactive oxygen species (ROS) production, leading to oxidative stress, lipid peroxidation, and impairment of endogenous antioxidant defenses (Zouaoui & Rouabhi, 2024; Abdelhafez et al., 2023). Glutathione (GSH), a tripeptide composed of glutamate, cysteine, and glycine, represents one of the most important endogenous antioxidants in mammalian cells, playing a central role in detoxification processes, maintenance of cellular redox homeostasis, and protection against oxidative damage (Georgiou-Siafis & Tsiftsoglou, 2023; Labarrere & Kassab, 2022). Despite the known neurotoxic potential of imidacloprid, limited research has examined the protective role of exogenous L-glutathione against imidacloprid-induced oxidative and neurochemical alterations in brain tissue. This study aimed to investigate whether L-glutathione could mitigate oxidative and neurochemical disturbances induced by subacute exposure to imidacloprid in the brain tissue of rats.

Methods

This experimental study was conducted using 24 adult male Wistar rats weighing 180–220 g. After a one-week acclimatization period under controlled laboratory conditions (temperature 23–25°C, relative humidity of 50–60%, and a 12-hour light/dark cycle), the animals were randomly divided into four groups (n = 6 per group): a control group receiving normal saline, an imidacloprid group receiving imidacloprid at one-tenth of the LD_{50} dose (45 mg/kg body weight), a glutathione group receiving L-glutathione (100 mg/kg body weight), and a combined treatment group receiving imidacloprid followed by L-glutathione. All treatments were administered daily via oral gavage for a period of 28 days. At the end of the treatment period, the animals were anesthetized with ketamine and xylazine, and brain tissues were carefully removed for biochemical analyses.

Several oxidative stress markers and antioxidant parameters were evaluated. Lipid peroxidation was assessed by measuring malondialdehyde (MDA) levels using a colorimetric kit based on the thiobarbituric acid reaction. The antioxidant status of the tissue was determined through the measurement of reduced glutathione (GSH) concentration and total antioxidant capacity (TAC). In addition, the activities of key antioxidant enzymes—including glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GSR), glutathione S-transferase (GST), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT)—were determined using commercial colorimetric kits. The activity of acetylcholinesterase (AChE), an important enzyme involved in cholinergic neurotransmission, was also evaluated as an indicator of neural functional integrity. Data normality and homogeneity of variances were assessed using the Shapiro–Wilk test and Levene's test, respectively. Statistical analysis was then performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test. A P value ≤ 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using GraphPad Prism version 10.0.

Results

The results demonstrated that exposure to imidacloprid significantly altered oxidative stress markers and enzymatic antioxidant defenses in the rat brain tissue. Animals

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

treated with imidacloprid alone showed a marked increase in MDA levels (9.06 ± 1.09 nmol/mg vs. 4.73 ± 0.48 nmol/mg in the control; P < 0.0001), indicating enhanced lipid peroxidation and oxidative damage. Concurrently, a significant reduction was observed in GSH levels (6.64 ± 0.61 nmol/mg vs. 10.59 ± 0.68 nmol/mg in the control; P < 0.0001) and TAC (2.02 ± 0.25 nmol/mg vs. 2.90 ± 0.26 nmol/mg in the control; P = 0.0056), suggesting depletion of endogenous antioxidant reserves. Furthermore, imidacloprid administration significantly decreased the activities of GPx (3.97 ± 0.23 mU/mg vs. 4.82 ± 0.38 mU/mg in control; P = 0.0103), GSR (0.19 ± 0.02 mU/mg vs. 0.39 ± 0.01 mU/mg in control; P < 0.0001), and GST (0.32 ± 0.04 U/mg vs. 0.44 ± 0.04 U/mg in the control; P = 0.0044). These alterations indicate impairment of the glutathione-dependent antioxidant defense system. In contrast, SOD activity increased significantly following imidacloprid exposure (17.86 ± 0.83 U/mg vs. 14.97 ± 0.70 U/mg in the control; P < 0.0001), which may represent a compensatory cellular response to elevated oxidative stress. No significant change was observed in catalase activity among the experimental groups (P = 0.9748). In addition to oxidative stress markers, imidacloprid significantly reduced AChE activity in brain tissue compared with the control group (0.47 ± 0.08 U/mg vs. 0.95 ± 0.08 U/mg; P < 0.0001), suggesting disruption of cholinergic neurotransmission.

Administration of L-glutathione produced a protective effect against these alterations. In rats receiving glutathione alone, antioxidant parameters remained comparable to or slightly higher than those observed in the control group. More importantly, in the group receiving both imidacloprid and L-glutathione, most oxidative stress markers were significantly improved compared with the imidacloprid-only group. Co-administration of glutathione reduced MDA levels (5.72 ± 0.69 nmol/mg vs. 9.06 ± 1.09 nmol/mg; P < 0.0001), restored GSH concentration (10.52 ± 0.52 nmol/mg vs. 6.64 ± 0.61 nmol/mg; P < 0.0001), and enhanced TAC (3.83 ± 0.22 nmol/mg vs. 2.02 ± 0.25 nmol/mg; P < 0.0001). In addition, the activities of GPx (5.43 ± 0.41 mU/mg vs. 3.97 ± 0.23 mU/mg; P < 0.0001), GSR (0.37 ± 0.03 mU/mg vs. 0.19 ± 0.02 mU/mg; P < 0.0001), and GST (0.42 ± 0.03 U/mg vs. 0.32 ± 0.04 U/mg; P = 0.0159) were markedly improved. Glutathione treatment also partially reversed the inhibition of AChE activity induced by imidacloprid (0.77 ± 0.08 U/mg vs. 0.47 ± 0.08 U/mg; P = 0.0025).

Conclusion

The present study demonstrates that subacute exposure to imidacloprid disrupts oxidative balance in the rat brain tissue, increasing lipid peroxidation, depleting endogenous antioxidants, impairing antioxidant enzyme activities, and inhibiting acetylcholinesterase, which may affect neural function (Abdelhafez et al., 2023; Zouaoui & Rouabhi, 2024). Administration of L-glutathione significantly reduced these effects by enhancing antioxidant defenses, restoring glutathione balance, and minimizing oxidative damage. Improvements in biochemical and neurochemical parameters highlight its protective role against imidacloprid-induced oxidative stress (Wang et al., 2022; Yabuki & Fukunaga, 2013). These findings suggest that glutathione is a promising strategy against pesticide-induced neurotoxicity, though further studies are needed to investigate its molecular mechanisms and therapeutic applications.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۳۰، شماره ۲ خرداد و تیر
صفحات: ۱۵۵-۱۴۲
Doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3
اصیل پژوهشی

اثرات محافظتی ال-گلوتاتیون در برابر آسیب اکسیداتیو و تغییرات نوروشیمیایی القاشده توسط ایمیداکلوپراید در بافت مغز رت

محمدسینا میرجانی[۱]، محمدرضا خاکسار[۲و۳*]

[۱] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
[۲] مرکز تحقیقات آلاینده‌های محیطی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
[۳] گروه مهندسی بهداشت حرفه ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۱۱/۲۷ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۵/۰۲/۲۷ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۵/۰۲/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: مواجهه با ایمیداکلوپراید از طریق افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، تشدید پراکسیداسیون لیپیدی و اختلال در سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، موجب آسیب عصبی می‌شود. ال-گلوتاتیون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان درون‌زا نقش مهمی در حفظ تعادل ردوکس و محافظت از سلول‌های عصبی ایفا می‌کند. هدف این مطالعه تعیین اثر محافظتی ال-گلوتاتیون بر آسیب‌های اکسیداتیو و عصبی ناشی از مواجهه تحت حاد با ایمیداکلوپراید در مغز موش‌های صحرایی بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ رت نر بالغ نژاد ویستار به چهار گروه ۶ تایی شامل گروه کنترل(Control)، گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید) ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم؛ یک‌دهم(LD50 ، گروه دریافت‌کننده ال-گلوتاتیون (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه ترکیبی ایمیداکلوپراید + ال-گلوتاتیون تقسیم شدند. تمامی تیمارها به‌صورت روزانه و به مدت ۲۸ روز از طریق گاواژ تجویز شد. پس از پایان دوره، بافت مغز استخراج و شاخص‌های استرس اکسیداتیو شامل مالون‌دی‌آلدئید(MDA) ، گلوتاتیون احیاشده(GSH) ، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام(TAC) ، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانیGPx) ، GSR، GST، SODو (CAT و فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز (AChE اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تجویز ایمیداکلوپراید موجب کاهش معنادار فعالیتAChE ، TAC، GSHو آنزیم‌هایGPx ، GSRو GST و افزایش معنادار سطح MDA و فعالیت SOD شد(P<۰/۰۵) در حالی‌که فعالیت کاتالاز تغییر معناداری نشان نداد. تجویز ال-گلوتاتیون به‌تنهایی موجب افزایش نسبی TAC و فعالیت برخی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شد. در گروه ترکیبی، مداخله با ال-گلوتاتیون سبب بهبود قابل‌توجه شاخص‌های اکسیداتیو و عصبی و بازگشت آنها به سطوح نزدیک به گروه شاهد شد، به‌طوری‌که کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و تقویت ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی مشاهده گردید(P< ۰/۰۵) .

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که مواجهه تحت حاد با ایمیداکلوپراید موجب القای استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد عصبی می‌شود. تجویز ال-گلوتاتیون توانست با تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، کاهش آسیب اکسیداتیو و تعدیل فعالیتAChE ، اثرات نوروتوکسیک ایمیداکلوپراید را کاهش دهد. این یافته‌ها نقش بالقوه ال-گلوتاتیون را به‌عنوان یک عامل نورومحافظتی در برابر سمیت ناشی از ایمیداکلوپراید تأیید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: ایمیداکلوپراید، ال-گلوتاتیون، استرس اکسیداتیو، نوروتوکسیسیته، مغز

*نویسنده مسئول: **محمدرضا خاکسار** پست الکترونیک: mrkhaksar@muq.ac.ir
آدرس: مرکز تحقیقات آلاینده‌های محیطی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]
[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

مقدمه

استفاده از سموم شیمیایی (Pesticides) با خطرات بالقوه قابل‌توجهی همراه است. از یک سو، این مواد با افزایش کمیت و کیفیت محصولات کشاورزی، نقش مهمی در تقویت امنیت غذایی ایفا کرده‌اند. از سوی دیگر، آثار مخرب و گسترده‌ای بر محیط زیست و سلامت انسان دارند که نمی‌توان آن‌ها را نادیده گرفت [۱]. مخاطرات زیست‌محیطی و تهدیدات سلامت انسان از جمله چالش‌های اصلی مرتبط با آفت‌کش‌ها به شمار می‌روند. این مخاطرات در مراحل مختلف چرخه مصرف آفت‌کش‌ها، از جمله تولید، توزیع و فروش، کاربرد در مزارع کشاورزی، و در نهایت به‌صورت بقایای باقی‌مانده در مواد غذایی، بروز می‌یابند. آفت‌کش‌ها بر اساس نوع و شدت اثراتشان بر سلامت انسان و محیط زیست، تفاوت‌های قابل‌توجهی با یکدیگر دارند [۲]. ترکیبات Neonicotinoids که از نظر ساختاری شباهت قابل‌توجهی به نیکوتین دارند، به‌عنوان پرکاربردترین رده از حشره‌کش‌ها در کنترل حشرات جونده و مکنده شناخته می‌شوند. در حال حاضر، ۷ ترکیب اصلی این گروه شامل imidacloprid، acetamiprid، nitenpyram، thiamethoxam، thiacloprid، clothianidin و dinotefuran حدود ۱۷ درصد از ارزش بازار جهانی حشره‌کش‌ها را تشکیل می‌دهند[۳, ۴]. در میان این ترکیبات، imidacloprid (IMC) با فرمول شیمیایی $C_9H_{10}ClN_5O_2$ به‌عنوان دومین حشره‌کش پرمصرف در سطح جهان شناخته می‌شود. این ترکیب به‌صورت یک حشره‌کش سیستمیک با قابلیت نفوذ بین‌لایه‌ای عمل کرده و اثر حشره‌کشی خود را از طریق مهار گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین در غشای پس‌سیناپسی اعمال می‌کند[۵]. شواهد تجربی نشان می‌دهد قرارگیری طولانی‌مدت با imidacloprid می‌تواند باعث تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) شود، به‌طوری که نشانه‌های بروز استرس اکسیداتیو در بافت مغز رت‌ها به‌وضوح افزایش می‌یابد[۶]. افزایش ROS در اثر ایمیداکلوپراید با افزایش سطح محصولات اکسیداسیون لیپیدی مانند MDA و کاهش فعالیت سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی همراه است، که نشان‌دهنده برهم‌خوردن تعادل ردوکس سلولی و ایجاد فشار اکسیداتیو در بافت مغزی است. این اتفاق می‌تواند به آسیب DNA، تخریب ساختارهای سلولی و مرگ نورونی در رت‌ها منجر شود[۷]. علاوه بر این، قرارگیری در معرض ایمیداکلوپراید در موش‌ها باعث اختلال در فعالیت سیستم‌های آنتی اکسیدانی و افزایش پاسخ‌های التهابی از طریق اختلال در مسیر سیگنالینگ HO-1/Nrf2 در بافت مغز شده است، که این فرایندها می‌توانند به‌صورت مستقیم عملکرد نورونی و رفتاری را مختل کنند [۸].

گلوتاتیون (GSH) یک تری‌پپتید متشکل از ال-گاما-گلوتامیل، ال-سیستئین و گلیسین است که در تمامی موجودات هوازی حضور دارد. در پستانداران، گلوتاتیون بیش از ۹۰ درصد از تیول‌های غیرپروتئینی سلولی را تشکیل می‌دهد و از این نظر، غالب‌ترین ترکیب تیولی در محیط داخل‌سلولی محسوب می‌شود[۹]. گلوتاتیون (GSH) رایج‌ترین تیول غیرپروتئینی سلولی، یک آنتی‌اکسیدان کلیدی درون سلولی که در سلول‌های یوکاریوتی یافت می‌شود. این ترکیب اهمیت حیاتی در سم‌زدایی از زنوبیوتیک‌ها، دفاع آنتی‌اکسیدانی در برابر ROS و حفظ تعادل ردوکس سلولی ایفا می‌کند [۱۰]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که گلوتاتیون (GSH) با کاهش استرس اکسیداتیو و مهار پاسخ‌های التهابی در بافت مغز رت، نقش حفاظتی قابل توجهی دارد. تجویز گلوتاتیون، چه به صورت خوراکی و چه تزریقی، موجب کاهش آسیب اکسیداتیو، حفظ هموستاز آنتی‌اکسیدانی و بهبود عملکرد نورون‌ها می‌شود. این اثرات شامل کاهش تولید رادیکال‌های آزاد، کاهش التهاب بافتی و حفاظت از DNA سلولی است. بنابراین، گلوتاتیون به عنوان یک عامل نوروتراپوتیک مؤثر در محافظت از مغز در شرایط استرس اکسیداتیو مطرح می‌شود [۱۱, ۱۲]. علاوه براین پیش ساز گلوتاتیون می تواند، منجر به بازیابی معنی‌دار فعالیت استیل‌کولین‌استراز مغزی شود که نشان‌دهنده تقویت عملکرد کولینرژیک تحت شرایط آسیب‌زا است[۱۳].

در این تحقیق، تأثیر گلوتاتیون بر اختلالات ناشی از استرس اکسیداتیو القاشده توسط مواجهه تحت حاد با ایمیداکلوپراید (IMC) در موش‌های صحرایی بررسی شد. برای این منظور، سطوح نشانگرهای استرس اکسیداتیو، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و همچنین عملکرد آنزیم استیل‌کولین‌استراز (AChE) مورد اندازه‌گیری و تحلیل قرار گرفت.

روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی آزمایشگاهی می باشد که جامعه هدف موش‌های صحرایی نر بالغ در نظر گرفته شد و ملاحظات اخلاقی لازم مطابق مجوز کمیته اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت.

مواد شیمیایی

آفت‌کش ایمیداکلوپراید (IMC) به صورت سوسپانسیون مایع ۳۵٪ (مدل MHN-CONF) در بسته‌بندی ۰/۵ لیتری تهیه گردید. این محصول با استانداردهای فنی مورد تأیید آزمایشگاه سازمان حفظ نباتات کشور، از شرکت مهان شیمی، تولیدکننده سموم دفع آفات نباتی، با نام تجاری «ایمیداکلوپراید مهان» تأمین شد.گلوتاتیون نیز از شرکت Sigma آلمان خریداری و تا زمان مصرف در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد و در شرایط محافظت‌شده از نور نگهداری گردید.

گروه‌های تحت مطالعه

بعد از اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم ، ۲۴ رت نر بالغ و سالم نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰گرم از مرکز مطالعات حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی قم

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

خریداری شدند و به مدت یک هفته تحت دمای کنترل شده ۲۳-۲۵ درجه سلسیوس همراه با رطوبت نسبی ٪ ۵۰-۶۰ و چرخه ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند تا با محیط جدید سازگار شوند. سپس به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند و غذا و آب را در شرایط حیوانخانه دریافت کردند. تجویز ترکیبات در صبح قبل از ساعت ۱۰:۰۰انجام شد. تمام تست ها مطابق با دستورالعمل های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه حیوانات به‌صورت تصادفی ۴ گروه تقسیم شدند و کلیه مداخلات به مدت ۲۸ روز و از طریق گاواژ خوراکی انجام گرفت. گروه کنترل (Control) تنها سالین نرمال را طی دوره مطالعه دریافت کرد. به منظور بررسی اثر مواجهه با ایمیداکلوپراید به‌تنهایی، این آفت کش با دوز یک دهم LD50 (۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت روزانه به شکل گاواژ توسط موش ها مصرف شد [۸, ۱۴]. برای ارزیابی اثر گلوتاتیون به تنهایی، یک گروه مجزا وجود داشت که گلوتاتیون را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به مدت ۲۸ روز از طریق گاواژ دریافت نمود. علاوه بر این، به‌منظور بررسی اثر همزمان گلوتاتیون بر سمیت ایمیداکلوپراید، یک گروه ترکیبی نیز تعریف شد که در آن حیوانات ابتدا ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم LD50 (۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) را دریافت کرده و یک ساعت بعد گلوتاتیون با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به آن‌ها تجویز شد. تمامی تیمارها به‌صورت روزانه و طی یک بازه ۲۸ روزه انجام گرفت [۱۵, ۱۶].پس از گذشت ۲۸ روز، حیوانات پس از تزریق داخل‌صفاقی زایلازین و کتامین با دوز پنج میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند و متعاقب آن، بافت مغزی با دقت از جمجمه خارج گردید.

سنجش فاکتورهای اکسیداتیو

پراکسیداسیون لیپیدی

سطح پراکسیداسیون لیپیدی (LPO) با استفاده از کیت سنجش شرکت کیازیست (Kiazist، همدان، ایران) تعیین شد و تمام مراحل آزمایش مطابق دستورالعمل سازنده انجام گرفت. این کیت مبتنی بر روش رنگ‌سنجی (colorimetric) است، که در آن مالون‌دی‌آلدهید (MDA) با اسید تیوباربیتوریک (TBA) واکنش داده و کمپلکس رنگی ایجاد می‌کند. برای آماده‌سازی نمونه، ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم بافت مغز با بافر فسفات سالین (PBS) شست‌وشو شد و سپس در حجم ۳۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده حاوی ۳ میکرولیتر BHT (۱۰۰×) روی یخ هموژنیزه گردید. نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۶۰۰۰ × g سانتریفیوژ شده، سوپرناتانت شفاف جمع‌آوری شد. در ادامه، ۲۰۰ میکرولیتر از هر نمونه یا استاندارد با ۶۰۰ میکرولیتر محلول TBA مخلوط شده و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از خنک شدن، ۲۰۰ میکرولیتر از سوپرناتانت شفاف به پلیت ۹۶ خانه منتقل و جذب نوری آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر با استفاده از میکروپلیت‌ریدر اندازه‌گیری شد. غلظت MDA بر اساس منحنی استاندارد محاسبه و به واحد نانومول بر میلی‌گرم بیان گردید.

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل(TAC)

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC) با استفاده از کیت سنجش TAC شرکت کیازیستKiazist)، همدان، ایران (تعیین شد. این روش بر اساس کاهش یون‌های مس دوظرفیتی (Cu^{2+}) به یون‌های مس یک‌ظرفیتی (Cu^{+}) در حضور آنتی‌اکسیدان‌ها صورت می‌گیرد. یون مس کاهش‌یافته (Cu^{+}) سپس با کروموژن واکنش داده و کمپلکسی رنگی ایجاد می‌کند که شدت رنگ آن با طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. مقادیر TAC با استفاده از منحنی استاندارد محاسبه شده و بر حسب نانومول بر میلی‌گرم گزارش می‌گردد.

سطح گلوتاتیون احیاشده(GSH)

سطح گلوتاتیون احیاشده با استفاده از کیت سنجش شرکت کیازیست (Kiazist، همدان، ایران) اندازه‌گیری شد. بر اساس دستورالعمل کیت، معرف الدمن (Ellman's reagent) یا DTNB با گروه‌های تیول آزاد و احیاشده (SH) واکنش داده و محصولی زردرنگ تولید می‌کند. گروه‌های تیول اکسیده که به شکل آزاد حضور ندارند در این واکنش شرکت نمی‌کنند. شدت جذب کمپلکس DTNB–تیول احیاشده با طول موج ۴۰۵ نانومتر اندازه‌گیری شده و سطح نهایی GSH به واحد نانومول بر میلی‌گرم بیان گردید.

اندازه‌گیری فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز

فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز در نمونه‌های بافت مغزی رت‌ها با بهره‌گیری از کیت رنگ‌سنجی تجاری Karmania) Pars Gene، ایران (و مطابق پروتکل ارائه‌شده توسط شرکت سازنده تعیین شد. در این فرآیند، مقدار ۵۰ میلی‌گرم از بافت مغز در حجم مشخصی از بافر فسفات سالین (PBS) کاملاً همگن‌سازی گردید. سپس نمونه‌ها به مدت کوتاه تحت سانتریفیوژ با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه قرار گرفتند تا بخش شفاف رویی جدا شود و این بخش برای مراحل بعدی آزمایش مورد استفاده قرار گرفت.در ادامه، از هر نمونه، ۱۰۰ میکرولیتر از مایع رویی با مقدار مساوی از محلول فعال‌شده‌ی اختصاصی آنزیم AChE ترکیب و به مدت ۴۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از پایان زمان واکنش، محلول رنگ‌زا به مخلوط افزوده و میزان تغییر رنگ ایجادشده با اندازه‌گیری جذب نوری در طول موج ۵۶۰ نانومتر توسط دستگاه میکروپلیت‌خوان ثبت گردید.

اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیداتیو

فعالیت آنزیم گلوتاتیون-S ترانسفراز (GST)

فعالیت آنزیم گلوتاتیون S–ترانسفراز در نمونه‌های بافت مغزی رت‌ها با استفاده از کیت سنجش GST (شرکت Karmania Pars Gene، ایران) و بر اساس دستورالعمل ارائه‌شده توسط سازنده ارزیابی شد. به‌منظور آماده‌سازی نمونه، حدود ۵۰ میلی‌گرم

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

از بافت مغز در حجم مشخصی از بافر رقیق‌کننده سرد هموژنیزه گردید. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰٬۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و مایع رویی حاصل با نسبت ۱ به ۵ با بافر رقیق شد. در مرحله بعد، مقدار ۱۰ میکرولیتر از نمونه آماده‌شده با ۲۰ میکرولیتر از هر یک از سوبسترای A و B در پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای مخلوط و واکنش آنزیمی انجام گرفت. در نهایت، میزان فعالیت آنزیم با ثبت جذب نوری در طول موج ۳۴۰ نانومتر محاسبه و نتایج به صورت واحد فعالیت آنزیمی بر میلی‌گرم بافت (U/mg) گزارش شد.

فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)

سنجش فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در بافت مغز رت‌ها با استفاده از کیت اختصاصی GPx (شرکت Kiazist، همدان، ایران) و مطابق پروتکل سازنده انجام شد. اساس این روش بر اکسیداسیون گلوتاتیون احیاشده (GSH) توسط هیدروپراکسیدهای آلی در حضور آنزیم GPx است که منجر به تشکیل گلوتاتیون اکسیدشده (GSSG) می‌گردد. متعاقباً، GSSG تولیدشده در واکنشی وابسته به آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز و با مصرف NADPH مجدداً به GSH احیا می‌شود. تغییرات جذب نوری در طول موج ۳۴۰ نانومتر در بازه‌های زمانی یک دقیقه‌ای و به مدت ۵ دقیقه ثبت شد. در نهایت، فعالیت آنزیم GPx بر اساس میزان کاهش جذب نوری محاسبه و به صورت mU/mg پروتئین بیان گردید.

فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (GSR)

فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز در بافت مغزی رت‌ها با استفاده از کیت تجاری GSR (Kiazist، همدان، ایران) و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. به‌منظور آماده‌سازی نمونه، حدود ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم از بافت مغز در بافر PBS حاوی مهارکننده پروتئاز هموژن شده و سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۲٬۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. سوپرناتانت حاصل برای سنجش فعالیت آنزیمی مورد استفاده قرار گرفت. اساس این آزمون بر احیای گلوتاتیون اکسیدشده (GSSG) توسط آنزیم GSR و تشکیل محصول رنگی TNB در حضور DTNB است. تغییرات جذب نوری در طول موج ۴۰۵ نانومتر ثبت و فعالیت آنزیم بر حسب میلی‌واحد بر میلی‌گرم پروتئین (mU/mg protein) گزارش شد.

سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز

فعالیت آنزیم کاتالاز در نمونه‌های بافت مغزی رت‌ها با بهره‌گیری از کیت رنگ‌سنجی شرکت کیازیست (همدان، ایران) و بر اساس اصول روش‌های استاندارد تعیین شد. در این آزمون، آنزیم کاتالاز در حضور متانول واکنش پراکسیداتیک انجام داده و پس از توقف واکنش به‌وسیله مهارکننده اختصاصی، مقدار فرمالدهید تولیدشده ارزیابی گردید. فرمالدهید حاصل با معرف پورپالد وارد واکنش شده و ترکیب رنگی بنفش ایجاد نمود. شدت رنگ ایجادشده با اندازه‌گیری جذب نوری در طول موج ۵۲۰ نانومتر ثبت شد. فعالیت آنزیمی پس از نرمال‌سازی بر اساس میزان پروتئین، به صورت واحد فعالیت بر میلی‌گرم پروتئین (U/mg protein) گزارش گردید.

سنجش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز

فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بافت مغز رت‌ها با استفاده از کیت رنگ‌سنجی شرکت کیازیست (همدان، ایران) مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش، تولید رادیکال‌های سوپراکسید به‌واسطه سیستم زانتین–زانتین اکسیداز انجام شده و این رادیکال‌ها با رزازورین واکنش داده و محصول فلورسنت رزوروفین را ایجاد می‌کنند. میزان تشکیل رزوروفین از طریق اندازه‌گیری جذب نوری در طول موج ۵۷۰ نانومتر تعیین شد. فعالیت آنزیم SOD بر اساس درصد مهار واکنش محاسبه گردید، نتایج نهایی پس از تصحیح بر اساس پروتئین کل نمونه‌ها، به صورت U/mg پروتئین بیان شدند.

محاسبات آماری

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها و طراحی نمودارها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰.۰ انجام شد. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو–ویلک (Shapiro–Wilk test) و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون (Levene's test) بررسی شد. مقایسه‌های آماری بین گروه‌ها به‌وسیله آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) انجام گرفت و در ادامه، آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) برای مقایسه‌های چندگانه به کار رفت. در نهایت، نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) ارائه شد. مقدار $p \leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. بنابراین نتایج براساس حساسیت مساوی و کمتر از ۵ درصد بیان شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم، با کد اخلاق IR.MUQ.AEC.1402.022 انجام شده است.

نتایج

سنجش فعالیت استیل‌کولین‌استراز

نتایج حاصل از بررسی فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم، موجب کاهش معنی‌دار فعالیت این آنزیم در مقایسه با گروه کنترل گردید (۰/۴۷ ± ۰/۰۸ U/mg در برابر ۰/۹۵ ± ۰/۰۸ U/mg؛ $P<۰/۰۰۰۱$). در مقابل، دریافت ال–گلوتاتیون به‌تنهایی سبب افزایش نسبی فعالیت استیل‌کولین‌استراز نسبت به گروه کنترل شد (۱/۰۲ ± ۰/۱۲). همچنین، هم‌زمانی تجویز ایمیداکلوپراید با ال–گلوتاتیون منجر به افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی گردید (۰/۷۷±۰/۰۸ U/mg در برابر ۰/۴۷±۰/۰۸ U/mg؛ $P=۰/۰۰۲۵$)، به‌گونه‌ای که مقادیر

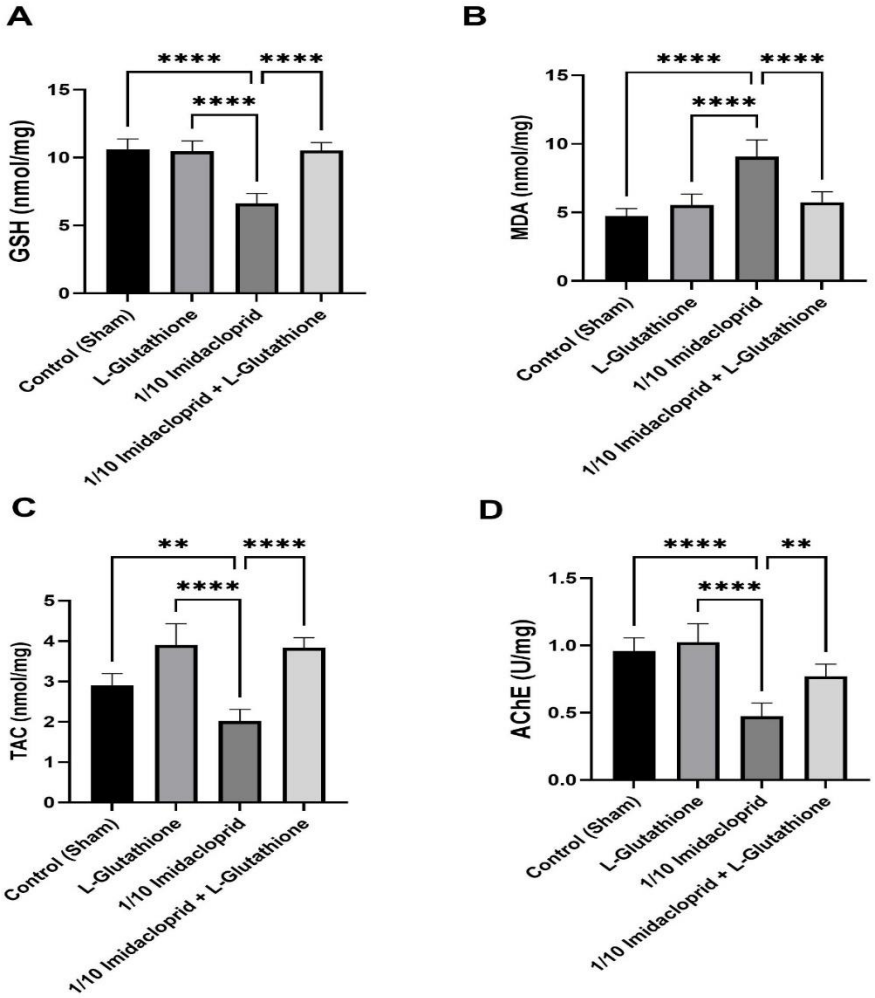
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

آن به سطح نزدیک‌تری از گروه کنترل بازگشت. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید از نظر فعالیت آنزیمی نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۰۱$). این یافته‌ها بیانگر نقش حفاظتی ال-گلوتاتیون در کاهش مهار فعالیت استیل‌کولین‌استراز القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند (تصویر ۱).

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام

نتایج حاصل از ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب کاهش معنی‌دار این شاخص در مقایسه با گروه کنترل گردید (۲/۰۲ ± ۰/۲۵ nmol/mg در برابر ۲/۹۰ ± ۰/۲۶ nmol/mg؛ $P=۰/۰۰۵۶$). در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی منجر به افزایش قابل توجه ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام نسبت به گروه کنترل شد (۳/۹۰±۰/۴۶ nmol/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون باعث افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی گردید (۳/۸۳ ± ۰/۲۲ nmol/mg در برابر ۲/۰۲ ± ۰/۲۵ nmol/mg؛ $P<۰/۰۰۰۱$)، به‌گونه‌ای که مقادیر اندازه‌گیری‌شده به سطوح نزدیک به گروه کنترل و حتی بالاتر از آن بازگشت. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری بسیار معنی‌دار بود ($P< ۰/۰۰۰۱$). این نتایج بیانگر نقش مؤثر ال-گلوتاتیون در بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند (شکل-۱).



شکل-۱. نتایج فاکتورهای استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم استیل کولین استراز

مقایسه‌های آماری بین گروه‌ها به‌وسیله آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه انجام گرفت و در ادامه، آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) برای مقایسه‌های چندگانه به کار رفت.

$P<۰/۰۵$ (*), $P<۰/۰۱$ (**), $P<۰/۰۰۱$ (***), $P<۰/۰۰۰۱$ (****)

سطح پراکسیداسیون لیپیدی (مالون‌دی‌آلدهید)

نتایج ارزیابی سطح مالون‌دی‌آلدهید به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب افزایش معنی‌دار سطح MDA در مقایسه با گروه کنترل گردید (۹/۰۶ ± ۱/۰۹ nmol/mg در برابر ۴/۷۳ ± ۰/۴۸ nmol/mg؛ $P< ۰/۰۰۰۱$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی تغییر محسوسی در سطح MDA نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (۵.۵۲ ± ۰.۷۲ nmol/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون منجر به کاهش معنی‌دار سطح مالون‌دی‌آلدهید در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی شد (۵/۷۲ ± ۰/۶۹ در برابر ۹/۰۶ ± ۱/۰۹ nmol/mg؛ $P<$ ۰/۰۰۰۱)، به‌گونه‌ای که مقادیر آن به سطوح نزدیک به گروه کنترل بازگشت. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری بسیار معنی‌دار بود ($p<$ ۰/۰۰۰۱). این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش مؤثر ال-گلوتاتیون در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و مهار آسیب اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند (شکل-۱).

سطح گلوتاتیون احیاشده(GSH)

نتایج حاصل از سنجش سطح گلوتاتیون احیاشده در بافت مغز رت‌ها نشان داد تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب کاهش معنی‌دار میزان GSH در مقایسه با گروه کنترل گردید (۶/۶۴ ± ۰/۶۱ nmol/mg در برابر ۱۰/۵۹ ± ۰/۶۸ nmol/mg؛ ۰/۰۰۰۱ $p<$). در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی تغییری معنی‌دار در سطح گلوتاتیون احیاشده نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (۱۰/۴۷ ± ۰/۶۷ nmol/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون باعث افزایش معنی‌دار سطح GSH در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی شد (۱۰/۵۲ ± ۰/۵۲ nmol/mg در برابر ۶/۶۴ ± ۰/۶۱ nmol/mg؛ $P<$۰/۰۰۰۱)، به‌گونه‌ای که مقادیر آن تقریباً به سطح گروه کنترل بازگشت. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری بسیار معنی‌دار بود ($P<$ ۰/۰۰۰۱). این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش محافظتی ال-گلوتاتیون در حفظ ذخایر گلوتاتیون احیاشده و کاهش استرس اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند (شکل-۱).

فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز

نتایج حاصل از سنجش فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب کاهش معنی‌دار فعالیت این آنزیم در مقایسه با گروه کنترل گردید (۳/۹۷ ± ۰/۲۳ mU/mg در برابر ۴/۸۲ ± ۰/۳۸ mU/mg ؛ P=۰/۰۱۰۳). در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی تغییری معنی‌دار در فعالیت GPx نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (۴/۹۱ ± ۰/۲۳ mU/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون سبب افزایش معنی‌دار فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی شد (۵/۴۳ ± ۰/۴۱ mU/mg در برابر ۳/۹۷ ± ۰/۲۳ mU/mg ؛ $P<$ ۰/۰۰۰۱)، به‌گونه‌ای که سطح فعالیت آن حتی از مقادیر گروه کنترل نیز فراتر رفت. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۴۵). این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش تقویتی ال-گلوتاتیون در افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی وابسته به آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش آسیب اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند و جنبه بیش جبرانی پیدا نموده است (شکل-۲).

فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز(GSR)

نتایج حاصل از سنجش فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب کاهش بسیار معنی‌دار فعالیت این آنزیم در مقایسه با گروه کنترل گردید (۰/۱۹ ± ۰/۰۲ mU/mg در برابر ۰/۳۹ ± ۰/۰۱ mU/mg ؛ $p<$ ۰/۰۰۰۱). در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری بر فعالیت GSR نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (۰/۴۱ ± ۰/۰۳ mU/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون باعث افزایش معنی‌دار فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی شد (۰/۳۷ ± ۰/۰۳ mU/mg در برابر ۰/۱۹ ± ۰/۰۲ mU/mg ؛ p< ۰/۰۰۰۱)، به‌گونه‌ای که مقادیر آن تا حد زیادی به سطح گروه کنترل نزدیک گردید. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری بسیار معنی‌دار بود ($p<$ ۰/۰۰۰۱). این نتایج بیانگر نقش محافظتی ال-گلوتاتیون در حفظ چرخه احیای گلوتاتیون و تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی وابسته به گلوتاتیون در برابر استرس اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند (شکل- ۲).

فعالیت آنزیم گلوتاتیون-S ترانسفراز(GST)

نتایج حاصل از سنجش فعالیت آنزیم گلوتاتیون S-ترانسفراز در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب کاهش معنی‌دار فعالیت این آنزیم در مقایسه با گروه کنترل گردید (۰/۳۲ ± ۰/۰۴ U/mg در برابر ۰/۴۴ ± ۰/۰۴ U/mg؛ P=۰/۰۰۴۴). در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی تغییر معنی‌داری در فعالیت GST نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (۰/۴۸ ± ۰/۰۳ U/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون باعث افزایش معنی‌دار فعالیت گلوتاتیون S-ترانسفراز در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی شد (۰/۴۲ ± ۰/۰۳ U/mgدر برابر ۰/۳۲ ± ۰/۰۴ U/mg؛ p=۰/۰۱۵۹)، به‌گونه‌ای که مقادیر آن تا حد زیادی به سطح گروه کنترل نزدیک گردید. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۰۲). این یافته‌ها بیانگر نقش محافظتی ال-گلوتاتیون در تقویت مسیرهای سم‌زدایی وابسته به گلوتاتیون و کاهش آسیب اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید می‌باشند (شکل-۲).

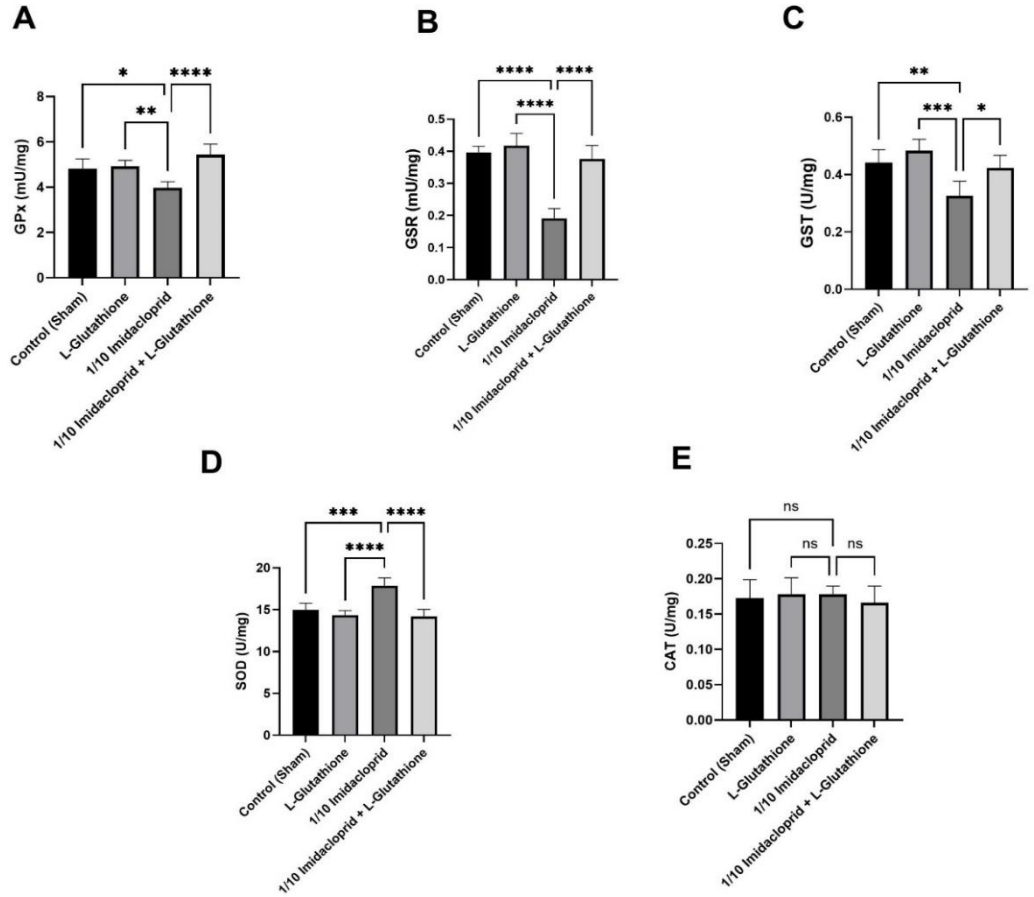
فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز(SOD)

در مطالعه حاضر، اثر ایمیداکلوپراید و مداخله آنتی‌اکسیدانی ال-گلوتاتیون بر فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بافت مغز رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تجویز

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب افزایش معنی‌دار فعالیت SOD در مقایسه با گروه کنترل گردید (۱۷/۸۶ ± ۰/۸۳ U/mg در برابر ۱۴/۹۷ ± ۰/۷۰ U/mg؛ P=۰/۰۰۰۱)، که بیانگر پاسخ جبرانی در پاسخ به استرس اکسیداتیو القاشده توسط این سم است. در مقابل، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی تغییری معنی‌دار در فعالیت این آنزیم نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (۱۴/۳۳ ± ۰/۵۰ U/mg). همچنین، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون باعث کاهش معنی‌دار فعالیت SOD در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی شد (۱۴/۲۱ ± ۰/۷۲ U/mg در برابر ۱۷/۸۶ ± ۰/۸۳ U/mg؛ P< ۰/۰۰۰۱)، به‌گونه‌ای که مقادیر آن به سطح نزدیک به گروه کنترل بازگشت. افزون بر این، تفاوت بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری بسیار معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد که ال-گلوتاتیون با تعدیل پاسخ‌های جبرانی آنتی‌اکسیدانی، نقش مؤثری در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از مواجهه با ایمیداکلوپراید ایفا می‌کند (شکل-۲).



شکل-۲. نتایج فعالیت آنزیم های استرس اکسیداتیو

مقایسه‌های آماری بین گروه‌ها به‌وسیله آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه انجام گرفت و در ادامه، آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) برای مقایسه‌های چندگانه به کار رفت.

P<۰/۰۵ (*), P<۰/۰۱ (**), P<۰/۰۰۱ (***), P<۰/۰۰۰۱ (****)

فعالیت آنزیم کاتالاز(CAT)

نتایج حاصل از سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت مغز رت‌ها نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم تأثیر معنی‌داری بر فعالیت این آنزیم در مقایسه با گروه کنترل نداشت (۰/۱۷۸ ± ۰/۰۱۰ U/mg در برابر ۰/۱۷۲ ± ۰/۰۲۳ U/mg؛ P=۰/۹۷۴۸). همچنین، دریافت ال-گلوتاتیون به‌تنهایی موجب تغییر معنی‌داری در فعالیت کاتالاز نسبت به گروه کنترل نشد (۰/۱۷۷ ± ۰/۰۲۱ U/mg). از سوی دیگر، تجویز هم‌زمان ایمیداکلوپراید و ال-گلوتاتیون نیز تفاوت آماری معنی‌داری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده ایمیداکلوپراید به‌تنهایی نشان نداد (۰/۱۶۶ ± ۰/۰۲۱ U/mg در برابر ۰/۱۷۸ ± ۰/۰۱۰ U/mg؛ P=۰/۸۱۶۷). علاوه بر این، اختلاف بین گروه ال-گلوتاتیون و گروه ایمیداکلوپراید نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۹۹۹۹). به‌طور کلی، این نتایج حاکی از آن است که در شرایط این مطالعه، فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت مغز تحت تأثیر ایمیداکلوپراید و یا مداخله با ال-گلوتاتیون قرار نگرفته است (شکل- ۲).

بحث

ایمیداکلوپراید به‌عنوان یکی از پرمصرف‌ترین حشره‌کش‌های نئونیکوتینوئیدی در کشاورزی مدرن، به‌دلیل پایداری شیمیایی و

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

حلالیت بالای خود، به‌طور گسترده در اکوسیستم‌های آبی شناسایی شده و به یک آلاینده نگران‌کننده زیست‌محیطی تبدیل شده است[۱۷, ۱۸]. شواهد موجود نشان می‌دهد که این ترکیب پس از ورود به محیط‌های آبی، قادر به جذب و توزیع در بدن موجودات زنده بوده و حضور آن نه‌تنها در بافت‌های در تماس مستقیم با محیط، بلکه در اندام‌های داخلی و حساس نیز گزارش شده است که بیانگر پتانسیل تجمع زیستی و ماندگاری آن در سامانه‌های زیستی می‌باشد [۱۹]. در چنین شرایطی، مواجهه هم‌زمان ایمیداکلوپراید با آلاینده‌های نوپدیدی مانند میکروپلاستیک‌ها می‌تواند پیامدهای زیستی پیچیده‌ای ایجاد کند [۲۰]. از طرف دیگر تجویز خوراکی آفت‌کش‌هایی مانند ایمیداکلوپراید به صورت خوراکی منجر به سمیت عصبی و تغییرات هیستوپاتولوژیک در مغز می‌گردد [۷]. با توجه به این واقعیت‌ها، ضرورت شناسایی راهکارهای محافظتی مؤثر برای کاهش اثرات زیان‌بار ایمیداکلوپراید آشکار می‌شود؛ ازاین‌رو، در پژوهش حاضر نقش گلوتاتیون به‌عنوان یکی از مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا و خطوط دفاعی سلولی، به‌عنوان یک رویکرد بالقوه برای مقابله با پیامدهای سمیت القاشده توسط این آفت‌کش مورد بررسی قرار گرفت [۲۱]. فراهمی زیستی خوراکی گلوتاتیون به دلیل تجزیه توسط آنزیم‌های گوارشی موضوعی مورد بحث است. با این حال، مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از فرمولاسیون‌های اصلاح‌شده یا آنالوگ‌های شیمیایی می‌تواند پایداری در برابر تخریب آنزیمی، نفوذپذیری سلولی و فراهمی زیستی را بهبود دهد. برای مثال، مشتقات حاوی سیستئین N–متیله مقاومت بیشتری در برابر تخریب نشان داده و در شرایط اسیدی پایداری بالاتری نسبت به فرم طبیعی GSH دارند[۲۲, ۲۳].

در مطالعه گذشته که توسط محققان همین مطالعه انجام شده و در دست چاپ است تاثیر منیزیم سولفات در برابر ایمیداکلوپراید بررسی شد و این کار نیز در ادامه روند این مطالعه انجام گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که منیزیم سولفات به‌عنوان یک ترکیب موثر می تواند در برابر اثرات استرس اکسیداتیو ایجاد شده در برابر ایمیداکلوپراید مقابله کند.

در این مطالعه بر آن بودیم تا در ادامه روند مطالعه قبلی اثرات ترکیب دیگری در برابر این سم را بررسی کنیم. در مجموع، نتایج این مطالعه نشان داد که مواجهه با ایمیداکلوپراید موجب برهم‌خوردن تعادل اکسیداتیو در بافت مغز رت‌ها و اختلال در عملکرد سامانه‌های آنتی‌اکسیدانی و عصبی می‌شود. کاهش فعالیت استیل‌کولین‌استراز همراه با افت ذخایر گلوتاتیون و تضعیف آنزیم‌های وابسته به چرخه گلوتاتیون، بیانگر بروز استرس اکسیداتیو و آسیب نوروتوکسیک ناشی از این سم است. هم‌زمان، افزایش فعالیت برخی آنزیم‌های دفاعی مانند سوپراکسید دیسموتاز را می‌توان به‌عنوان پاسخ جبرانی سلول‌ها در برابر افزایش گونه‌های فعال اکسیژن تفسیر کرد. در مقابل، عدم تغییر معنی‌دار فعالیت کاتالاز نشان می‌دهد که همه اجزای سیستم آنتی‌اکسیدانی به یک اندازه تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. مداخله با ال-گلوتاتیون توانست بخش قابل توجهی از این اختلالات را تعدیل کرده و با بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی، از شدت آسیب اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی بکاهد. این یافته‌ها نقش محافظتی ال-گلوتاتیون را در حفظ هموستاز اکسیداتیو و کاهش سمیت عصبی ناشی از ایمیداکلوپراید برجسته می‌سازد.

در مطالعه حاضر، نتایج نشان داد که ایمیداکلوپراید در دوز یک‌دهم به‌طور معنی‌داری فعالیت استیل‌کولین‌استراز مغز را کاهش داد، که مؤید تاثیر مهاری ایمیداکلوپراید بر AChE است. این یافته با نتایج Abdelhafez و همکاران مطابقت دارد که گزارش کردند فعالیت AChE در مغز رت‌ها پس از ۲۸ روز مواجهه با ایمیداکلوپراید به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد ($P<۰/۰۵$) و با دوز بالا و پایین ایمیداکلوپراید تفاوت معنی‌دار دارد، که نشان‌دهنده نوروتوکسیسیته وابسته به این ترکیب است[۷]. همچنین، یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد که تجویز همزمان ال-گلوتاتیون موجب بهبود نسبی فعالیت AChE می‌شود. این اثر حفاظتی مشابه نتایج Shadnia و همکاران (۲۰۰۷) است که نشان دادند پیش‌سازهای گلوتاتیون مانند N-استیل‌سیستئین می‌توانند مهار AChE ناشی از سموم را کاهش داده و فعالیت آنزیم را بهبود بخشند [۲۴]. به نظر می رسد که آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی مثل گلوتاتیون یا N-استیل‌سیستئین (پیش‌ساز گلوتاتیون) از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و حفاظت از ساختار آنزیم منجر به بهبود عملکرد آنزیم خواهند شد [۲۵].

یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد که ایمیداکلوپراید باعث کاهش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) در بافت مغز می‌شود، که با نتایج Abd-Elhakim و همکاران (۲۰۲۳) هم‌راستاست؛ آن‌ها نیز گزارش کردند که ایمیداکلوپراید TAC مغز را کاهش می‌دهد و یک عامل آنتی‌اکسیدانی (تیمول) TAC را تا حدود زیادی بازمی‌گرداند، که نشان‌دهنده تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی با ایمیداکلوپراید است [۲۶]. همچنین، نتایج مطالعه‌ی Xiang و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که تجویز گلوتاتیون موجب افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) در مدل پاراکوات می‌شود؛ با این حال، باید توجه داشت که در آن مطالعه TAC عمدتاً در سرم خوکچه‌های تازه از شیر گرفته‌شده بررسی شده و عامل القاکننده‌ی استرس اکسیداتیو پاراکوات بوده است، در حالی که در مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی TAC در بافت مغز رت‌ها و در پاسخ به ایمیداکلوپراید انجام شده است. با وجود این تفاوت‌ها در گونه‌ی جانوری، نوع بافت و ماهیت عامل اکسیداتیو، هم‌سویی نتایج حاکی از آن است که گلوتاتیون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیرآنزیمی کلیدی، نقش محافظتی گسترده‌ای در بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط مختلف استرس اکسیداتیو ایفا می‌کند[۲۷]. گلوتاتیون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیرآنزیمی اصلی، با واکنش مستقیم با رادیکال‌های آزاد و نقش

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

کوفاکتوری در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) می‌شود، زیرا هم رادیکال‌ها را خنثی می‌کند و هم مسیرهای دفاعی آنتی‌اکسیدانی را تقویت می‌کند [۲۸].

کاهش معنی‌دار سطح MDA در مغز رت‌ها پس از تجویز ال-گلوتاتیون در مطالعه‌ی حاضر، با نتایج مطالعاتی که نقش محافظتی مسیر گلوتاتیونی را بررسی کرده‌اند هم‌راستا است. به‌عنوان نمونه، در مدل آسیب ایسکمی-بازپرفیوژن مغزی، تجویز N-استیل‌سیستئین به‌عنوان پیش‌ساز گلوتاتیون موجب کاهش قابل توجه MDA در قشر مغز شد که نشان‌دهنده مهار پراکسیداسیون لیپیدی است. این شباهت، علی‌رغم تفاوت در مدل آسیب، مؤید آن است که تقویت سیستم گلوتاتیونی می‌تواند به‌طور مؤثری از افزایش MDA و آسیب اکسیداتیو در بافت مغز جلوگیری کند [۲۹, ۳۰].

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز ایمیداکلوپراید با دوز یک‌دهم موجب کاهش معنی‌دار سطح GSH در بافت مغز رت‌ها شد ، که نمایانگر القای استرس اکسیداتیو و اختلال در تعادل آنتی‌اکسیدانی مغز است. در گروه‌هایی که ال-گلوتاتیون به‌تنهایی یا همراه با ایمیداکلوپراید تجویز شد، سطح GSH به مقادیر نزدیک به کنترل بازگشت ، که نشان‌دهنده اثر محافظتی مستقیم گلوتاتیون در حفظ ذخایر GSH و کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از ایمیداکلوپراید است. این نتایج با یافته‌های Yabuki و همکاران (۲۰۱۳) مطابقت دارد، که نشان داد تجویز خوراکی GSH به مدل‌های آسیب مغزی ناشی از انسداد شریان‌های کاروتید (BCCAO)باعث بازیابی سطح GSH در کورتکس و هیپوکامپ شد و افزایش GSSG را مهار نمود. علاوه بر این، درمان با GSH مرگ سلولی نورونی را کاهش داده و شاخص‌های اکسیداتیو مانند ۴ HNE-و ۸ OHdG-را در بافت مغز پایین آورد. مشابه این مطالعه، یافته‌های ما نیز نشان می‌دهد که افزایش سطح GSH exogenous قادر است اثرات کاهش گلوتاتیون ناشی از عوامل اکسیداتیو (در این مطالعه ایمیداکلوپراید) را معکوس کند و نقش حفاظتی قابل توجهی در حفظ تعادل اکسیداتیو مغز دارد [۳۱]. بنابراین، نتایج حاضر علاوه بر تأیید اثر سمی ایمیداکلوپراید بر کاهش ذخایر GSH، تأثیر محافظتی ال-گلوتاتیون را در بازگرداندن سطح GSH و کاهش استرس اکسیداتیو مغز تأیید می‌کند و با شواهد قبلی در مدل‌های آسیب مغزی مرتبط با تجویز مستقیم گلوتاتیون هم‌راستا است.

در مقایسه‌ی نتایج مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های مقالات مرجع، می‌توان گفت که برخلاف گزارش Zouaoui و همکاران که نشان داده‌اند تجویز ایمیداکلوپراید موجب کاهش معنی‌دار فعالیت کاتالاز در بافت مغز می‌شود و پاسخ اکسیداتیو را به‌سمت اختلال سوق می‌دهد، نتیجه‌ی مطالعه‌ی فعلی ما هیچ تفاوت معنی‌داری در فعالیت آنزیم کاتالاز بین گروه‌های مختلف مشاهده نکرد [۶]. این اختلاف ممکن است ناشی از اختلاف در دوز، مدت زمان درمان یا حساسیت روش اندازه‌گیری باشد. از سوی دیگر، نتایج حاصل از مدل‌های افزایش گلوتاتیون (مانند NAC) در مطالعات دیگر نشان می‌دهد که تقویت نظام گلوتاتیون می‌تواند به‌طور معنی‌داری افزایش فعالیت کاتالاز را در مغز به همراه داشته باشد؛ این امر نشان می‌دهد که مسیرهای آنتی‌اکسیدانی مرتبط با گلوتاتیون در تنظیم فعالیت CAT قابل دست‌کاری هستند اما در شرایط مطالعه‌ی ما، تاثیر L-گلوتاتیون بر کاتالاز مشاهده نشد [۳۲, ۳۳].

به این نکته نیز باید اشاره کرده که در مطالعه ما تزریق ایمیداکلوپراید فعالیت GSR و GST را در بافت مغز رت‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش داد و فعالیت SOD را افزایش داد، در حالی که هم‌زمانی L-گلوتاتیون فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی را به سطوح نزدیک به کنترل بازگرداند. این الگوی تغییرات در مطالعه‌ی مکمل گلوتاتیون نیز دیده شده است؛ در موش‌های درمان‌شده با دی‌اتیل‌نیتروزآمین، فعالیت‌های GSR، GST و دیگر آنزیم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی کاهش یافت و پس از مکمل گلوتاتیون (با/بدون سلنیوم) این فعالیت‌ها به‌طور معنی‌داری افزایش یافت، که نشان دهنده تقویت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و مهار استرس اکسیداتیو است. در هر دو مدل، گلوتاتیون موجب بهبود چرخه احیای گلوتاتیون و افزایش فعالیت مسیرهای سم‌زدایی وابسته به گلوتاتیون شد، اگرچه بافت هدف (کبد در موش‌ها در مطالعه مقایسه‌ای در برابر مغز در مطالعه فعلی) متفاوت است. این تطابق نتایج نشان می‌دهد که تقویت سیستم گلوتاتیونی می‌تواند اثرات مخرب عوامل اکسیداتیو را در مدل‌های مختلف حیوانی کاهش دهد، که با نتایج مطالعه‌ی حاضر در راستای نقش محافظتی L-گلوتاتیون در برابر استرس اکسیداتیو القاشده توسط ایمیداکلوپراید همسو است [۳۴].

این مطالعه با محدودیت‌هایی زیر مواجه است که شامل استفاده از یک دوز مشخص ایمیداکلوپراید بود و عدم بررسی دوزهای مختلف، دقت نتایج را تحت تأثیر قرار داده است. مدت زمان کوتاه مواجهه است که ممکن است اثرات مزمن در نظر گرفته نشود. در ضمن لازم است که مکانیسم‌های مولکولی این مطالعه بیشتر مورد توجه واقع شود.بنابراین لازم است که مطالعات آینده در دوزهای مختلف و با تمرکز بیشتر بر مکانیسم های مولکولی و التهابی از قبیل بررسی سطوح بیان ژن یا پروتئین‌های مرتبط با آپوپتوزیس صورت گیرد که در اینجا به دلیل کمبود منابع مالی و سایر ملاحظات امکان پذیر نبود. با توجه به تجویز مستقیم گلوتاتیون برون‌زاد، افزایش سطح گلوتاتیون (GSH) در بافت ممکن است تا حدودی بازتاب‌دهنده اثر مکمل‌یاری باشد، نه الزاماً نشان‌دهنده بازیابی تولید درون‌زاد این آنتی‌اکسیدان.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مواجهه تحت حاد با ایمیداکلوپراید موجب ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت مغز رت‌ها،

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و مهار فعالیت استیل‌کولین‌استراز می‌شود. این اثرات با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش ذخایر گلوتاتیون همراه بود و عملکرد نورونی را تحت تأثیر قرار داد. مداخله با ال-گلوتاتیون توانست به‌طور قابل توجهی این اختلالات را تعدیل کرده و با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، کاهش MDA و بازیابی سطح GSH، نقش حفاظتی خود را در مغز نشان دهد. نتایج مطالعه تأکید می‌کند که گلوتاتیون به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیرآنزیمی می‌تواند به‌طور مؤثری از آسیب عصبی ناشی از ایمیداکلوپراید پیشگیری کرده و تعادل ردوکس سلولی را حفظ کند. این یافته‌ها اهمیت بررسی راهکارهای محافظتی در برابر سمیت عصبی حشره‌کش‌ها را برجسته می‌سازد و کاربرد بالینی بالقوه گلوتاتیون در کاهش عوارض اکسیداتیو را نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بدین وسیله مراتب قدردانی و تشکر ویژه خود را از همکاری و حمایت کلیه کارکنان معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران ابراز می‌دارند. همچنین نویسندگان از آقای محمد صبوری به‌دلیل همکاری در جمع‌آوری داده‌ها در این پژوهش که در قالب پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای پزشکی (MD) انجام شده است، صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Zhou W, Li M, Achal V. A comprehensive review on environmental and human health impacts of chemical pesticide usage. Emerging Contaminants. 2025;11(1):100410. doi:10.1016/j.emcon.2024.100410.
2. Lazarević-Pašti T, Milanković V, Tasić T, Petrović S, Leskovac A. With or Without You?—A Critical Review on Pesticides in Food. Foods. 2025; 14(7):1128. doi:10.3390/foods14071128.
3. Ford KA, Casida JE. Comparative Metabolism and Pharmacokinetics of Seven Neonicotinoid Insecticides in Spinach. J Agricultural Food Chemistry. 2008;56(21):10168–75. doi:10.1021/jf8020909.
4. Jeschke P, Nauen R, Beck ME. Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists: A Milestone for Modern Crop Protection. Angewandte Chemie Int Edition. 2013;52(36):9464–85. doi:10.1002/anie.201302550.
5. Shivanandappa T, Rajashekar Y. Mode of Action of Plant-Derived Natural Insecticides. In: Singh D, editor. Advances in Plant Biopesticides. New Delhi: Springer India; 2014. p. 323–45. doi:10.1007/978-81-322-2006-0_16.
6. Zouaoui S, Rouabhi R. Lysosomal disruption, mitochondrial impairment, histopathological and oxidative stress in rat's nervous system after exposure to a neonicotinoid (imidacloprid). Environ Sci Pollut Res Int. 2024;31(49):59472–89. [PubMed ID:39356435]. doi:10.1007/s11356-024-35195-5.
7. Abdelhafez H, Hammam FM, El-Dahshan AA, AboDalam H, Guo J. Imidacloprid Induces Neurotoxicity in Albino Male Rats by Inhibiting Acetylcholinesterase Activity, Altering Antioxidant Status, and Primary DNA Damage. J Toxicol. 2023;2023:4267469. [PubMed ID:37727350]. [PubMed Central ID:PMC10506876]. doi:10.1155/2023/4267469.
8. Mudgal R, Sharma S, Singh S, Ravichandiran V. The neuroprotective effect of ascorbic acid against imidacloprid-induced neurotoxicity and the role of HO-1 in mice. Front Neurol. 2023; 14 - 2023. doi:10.3389/fneur.2023.1130575.
9. Georgiou-Siafis SK, Tsiftsoglou AS. The Key Role of GSH in Keeping the Redox Balance in Mammalian Cells: Mechanisms and Significance of GSH in Detoxification via Formation of Conjugates. Antioxidants. 2023;12(11):1953. doi:10.3390/antiox12111953.
10. Labarrere CA, Kassab GS. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. Frontiers in Nutrition. 2022; 9 - 2022. doi:10.3389/fnut.2022.1007816.
11. Wang H, Du YS, Xu WS, Li CJ, Sun H, Hu KR, et al. Exogenous glutathione exerts a therapeutic effect in ischemic stroke rats by interacting with intrastriatal dopamine. Acta Pharmacologica Sinica. 2022;43(3):541–51. doi:10.1038/s41401-021-00650-3.
12. Murali G, Panneerselvam C. Age-associated oxidative macromolecular damages in rat brain regions: role of glutathione monoester. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(8):824–30. eng. [PubMed ID:17702872]. doi:10.1093/gerona/62.8.824.
13. Shri P, Singh KP, Rani V, Nagar DP, Acharya J, Bhaskar ASB. N-acetylcysteine prevents cholinergic and non-cholinergic toxic effects induced by nerve agent poisoning in rats. Toxicol Res (Camb). 2025; 14(1): tfae223. [PubMed ID:39830891]. [PubMed Central ID:PMC11741679]. doi:10.1093/toxres/tfae223.
14. Hassanen EI, Hussien AM, Mehanna S, Ibrahim MA, Hassan NH. Comparative assessment on the probable mechanisms underlying the hepatorenal toxicity of commercial imidacloprid and hexaflumuron formulations in rats. Environmental Science and Pollution Research. 2022;29(19):29091–104. doi:10.1007/s11356-021-18486-z.
15. Shalaby AA, Hassan ME, Shalaby MB. Protective effects of antioxidant vitamins (C plus E) against oxidative damage induced by the insecticide imidacloprid in male rats. J Med Sci Res. 2022;5(3):33. doi:10.4103/jmisr.jmisr_39_22.
16. Ganiyat AM, Caleb OJ, Dezi AD, Adamu M. Glutathione attenuated lambda-cyhalothrin-induced alteration of serum total cholesterol concentration and oxidative stress parameters in rats. Toxicol Res (Camb).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]

2023;12(1):33–8. eng. [PubMed ID:36866217]. [PubMed Central ID:PMC9972829]. doi:10.1093/toxres/tfac080.
17. Stehle S, Ovcharova V, Wolfram J, Bub S, Herrmann LZ, Petschick LL, et al. Neonicotinoid insecticides in global agricultural surface waters – Exposure, risks and regulatory challenges. Sci Total Environment. 2023;867:161383. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.161383.
18. Miller SA, Schmidt TS, Barber LB, Hladik ML, Kolpin DW, Shoda ME, et al. Imidacloprid in United States Rivers, 2013-2022: Persistent Presence and Emerging Chronic Hazard. Environ Sci Technol. 2025; 59(49):26702–15. [PubMed ID:41344868]. [PubMed Central ID:PMC12713725]. doi:10.1021/acs.est.5c07311.
19. Xu W, Zhang L, Hou J, Du X, Chen L. Absorption and Distribution of Imidacloprid and Its Metabolites in Goldfish (Carassius auratus Linnaeus). Toxics. 2023; 11(7). [PubMed ID:37505584]. [PubMed Central ID:PMC10386705]. doi:10.3390/toxics11070619.
20. Hu X, Zhu S, Chen Y, Zhang L, Tan H, Wu C, et al. Bioaccumulation, Ecotoxicity, and Microbial Responses in Hoplobatrachus rugulosus Tadpoles Following Co-Exposure to Imidacloprid and Microplastics. Animals [Internet]. 2025; 15(13).
21. Sule RO, Condon L, Gomes AV. A Common Feature of Pesticides: Oxidative Stress—The Role of Oxidative Stress in Pesticide-Induced Toxicity. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022; 2022(1):5563759. doi:doi:10.1155/2022/5563759.
22. Liu M, Sharma M, Lu GL, Yin N, Gailani MA, Sreebhavan S, et al. Preformulation studies of l-glutathione: physicochemical properties, degradation kinetics, and in vitro cytotoxicity investigations. Drug Dev Ind Pharm. 2020;46(5):717–31. [PubMed ID:32249604]. doi:10.1080/03639045.2020.1752708.
23. Yin N, Harris PWR, Liu M, Sun J, Chen G, Wen J, et al. Enhancing the Oral Bioavailability of Glutathione Using Innovative Analogue Approaches. Pharmaceutics. 2025;17(3). eng. [PubMed ID:40143049]. [PubMed Central ID:PMC11945201]. doi:10.3390/pharmaceutics17030385.
24. Shadnia S, Dasgar M, Taghikhani S, Mohammadirad A, Khorasani R, Abdollahi M. Protective Effects of alpha-Tocopherol and N-Acetyl-Cysteine on Diazinon-Induced Oxidative Stress and Acetylcholinesterase Inhibition in Rats. Toxicol Mech Methods. 2007;17(2):109–15. [PubMed ID:20020979]. doi:10.1080/15376510600860318.
25. Singh J, Phogat A, Prakash C, Chhikara SK, Singh S, Malik V, et al. N-Acetylcysteine Reverses Monocrotophos Exposure-Induced Hepatic Oxidative Damage via Mitigating Apoptosis, Inflammation and Structural Changes in Rats. Antioxidants. 2022;11(1):90. doi:10.3390/antiox11010090.
26. Abd-Elhakim YM, Saber TM, Metwally MMM, Abd-Allah NA, Mohamed R, Ahmed GA. Thymol abates the detrimental impacts of imidacloprid on rat brains by lessening oxidative damage and apoptotic and inflammatory reactions. Chem Biol Interact. 2023;383:110690. [PubMed ID:37648049]. doi:10.1016/j.cbi.2023.110690.
27. Xiang X, Wang H, Zhou W, Wang C, Guan P, Xu G, et al. Glutathione Protects against Paraquat-Induced Oxidative Stress by Regulating Intestinal Barrier, Antioxidant Capacity, and CAR Signaling Pathway in Weaned Piglets. Nutrients. 2023;15(1):198. [PubMed ID:36615853]. [PubMed Central ID:PMC9823711]. doi:10.3390/nu15010198.
28. Averill-Bates DA. The antioxidant glutathione. Vitam Horm. 2023;121:109–41. [PubMed ID:36707132]. doi:10.1016/bs.vh.2022.09.002.
29. Sabbaghziarani F, Soleimani P, Eynshikh FR, Zafari F, Aali E. Reduced ischemia-reperfusion oxidative stress injury by melatonin and N-acetylcysteine in the male rat brain. IBRO Neurosci Rep. 2024;17:131–7. [PubMed ID:39175643]. [PubMed Central ID:PMC11339246]. doi:10.1016/j.ibneur.2024.07.004.
30. Lu H, Zhang DM, Chen HL, Lin YX, Hang CH, Yin HX, et al. N-acetylcysteine suppresses oxidative stress in experimental rats with subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci. 2009;16(5):684–8. eng. [PubMed ID:19264484]. doi:10.1016/j.jocn.2008.04.021.
31. Yabuki Y, Fukunaga K. Oral administration of glutathione improves memory deficits following transient brain ischemia by reducing brain oxidative stress. Neuroscience. 2013;250:394–407. eng. [PubMed ID:23872392]. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.017.
32. Garg G, Singh S, Singh AK, Rizvi SI. N-acetyl-l-cysteine attenuates oxidative damage and neurodegeneration in rat brain during aging. Canadian J Physiol Pharmacol. 2018;96(12):1189–96. doi:10.1139/cjpp-2018-0209.
33. Kanwar SS, Nehru B. Modulatory effects of N-acetylcysteine on cerebral cortex and cerebellum regions of ageing rat brain. Nutr Hosp. 2007;22(1):95–100. [PubMed ID:17260537].
34. Hsiao YF, Huang SC, Cheng SB, Hsu CC, Huang YC. Glutathione and Selenium Supplementation Attenuates Liver Injury in Diethylnitrosamine-Induced Hepatocarcinogenic Mice by Enhancing Glutathione-Related Antioxidant Capacities. Int J Mol Sci. 2024;25(21). [PubMed ID:39518894]. [PubMed Central ID:PMC11546938]. doi:10.3390/ijms252111339.

How to Cite this Article:
Mirjani MS, Khaksar MR. Modulatory Effects of Glutathione on Imidacloprid-Induced Oxidative Stress Disorders in the Brains of Rats.. Feyz Med Sci J 2026; 30(2): 142-155. doi: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-21]

[DOI: 10.48307/FMSJ.2026.30.2.3]