Review

Antioxidants protective effects on oxidative stress damage induced by mycotoxins: A Review

Parvaneh Afshar [1], Mohammad Shokrzadeh[2], Leila Roozbeh Nasiraie[3]*, Azade Ghorbani-HasanSaraei[4], Shahram Naghizadeh Raeisi[4], Mazdak Alimi[4]

1. Department of Food Science and Technology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran..
2.Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
3. Assistant Professor,Department of Food Science and Technology, Nour Branch, Islamic Azad University, Nour, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Food Science and Technology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.
*. Corresponding Author: E-mail: leila_roozbeh@yahoo.com

(Received 12 December 2019; Accepted 18 April 2020)

Abstract

Oxidative stress identifies as the imbalance of free radicals (reactive oxygen and nitrogen species) and antioxidants defence. Cellular and tissue damage of oxidative stress causes enhances lipid peroxidation, DNA and protein damage and in finally cell death. Different exo/endogenous factors such as mycotoxins play a role in causing damage mechanism with an increase or decrease the level of the vital molecule such as malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH). Mycotoxins are one of the most common foods and feed contaminants in the world, which considered a serious risk factor for human and animal health. Several enzymatic and/or nonenzymatic natural compounds with antioxidant activity could be inhibiting/reducing oxidative stress damage severity due to the free radical's imbalance via different mechanisms.
The present study briefly reviews the oxidative stress of major mycotoxins as a potential pathogenic mechanism, and the protective role of some natural plant and microbial compounds with antioxidant capacity (either separately or in combination) in reducing the adverse effects of the above stress. The use of natural and indigenous compounds with antioxidant properties in each region can be considered in the strategies for discovering and producing novel medicines and processed foods that have a protective/therapeutic role as one of the goals of green government establishment in macro-management policies in the country.

Keywords: Mycotoxins, Free radicals, Oxidative Stress, Antioxidants.

ClinExc 2020; 10(in press)(Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

مروری بر نقش محافظتی آنتی‌اکسیدان‌ها بر آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو مایکوتوکسین‌ها

پروانه افشار[۱]، محمد شکرزاده [۲]، لیلا روزبه نصیرایی[۳*]، آزاده قربانی حسن سرایی[۴]، شهرام نقی زاده رئیسی[۴]، مزدک علیمی[۴]

چکیده

استرس اکسیداتیو به عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد تولیدشده(گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن و نیتروژن) و ظرفیت خنثی‌سازی آنتی‌اکسیدانی بدن اطلاق می‌شود. آسیب سلولی و بافتی منتج از استرس اکسیداتیو از طریق افزایش پراکسیداسیون چربی، آسیب DNA و پروتئین‌ها و در نهایت مرگ سلولی ایجاد می‌گردد. عوامل بیرونی و درونی متفاوتی ازجمله مایکوتوکسین‌ها در ایجاد مکانیسم آسیب‌زای فوق و تولید مولکول‌های حیاتی بدن ازجمله مالون دی آلدئید و هیدروکسی گوانوزین نقش دارند. مایکوتوکسین‌ها متابولیت‌های ثانویه و طبیعی برخی از گونه‌های قارچی، به‌عنوان رایج‌ترین آلاینده‌های مواد غذایی و خوراکی در جهان شناخته می‌شوند. این ترکیبات سمی به‌عنوان یک تهدید جدی برای سلامت انسان و حیوان مطرح می‌گردند. برخی ترکیبات آنزیمی و غیرآنزیمی موجود در طبیعت و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متفاوتی منجر به مهار و کاهش شدت استرس اکسیداتیو ناشی از این اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن گردند.

مطالعه مروری حاضر به‌طور مختصر به بررسی استرس اکسیداتیو مایکوتوکسین‌های اصلی به‌عنوان یک مکانیسم احتمالی آسیب‌زا و نقش محافظتی برخی ترکیبات طبیعی گیاهی و میکروبی دارای قابلیت آنتی‌اکسیدانی(به‌صورت مجزا یا مخلوط باهم)، در کاهش اثرات سوء استرس فوق پرداخته است. استفاده از ترکیبات طبیعی و بومی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی هر منطقه می‌تواند در استراتژی‌های کشف و تولید داروهای نوین و غذاهای فراسودمند دارای نقش محافظتی و درمانی بیماری‌ها که ازجمله اهداف استقرار دولت سبز در سیاست‌های کلان مدیریتی کشور است، موردتوجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، رادیکال آزاد، مایکوتوکسین، آنتی‌اکسیدان.

۱. دانشجوی دکتری تخصصی، گروه علوم و صنایع غذایی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.
۲. استاد، گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۳. استادیار، گروه علوم و صنایع غذایی، واحد نور، دانشگاه آزاد اسلامی، نور، ایران
۴. استادیار، گروه علوم و صنایع غذایی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
* نویسنده مسئول: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی،،گروه سم شناسی E-mail: leila_roozbeh@yahoo.com
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۹/۲۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۲/۲۵ تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۱/۳۰

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

مقدمه

بیماری‌های ناشی از غذا، طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها را تشکیل می‌دهند که غالباً در ایجاد آن‌ها عوامل خارجی بیماری‌زا(بیولوژیک/سموم)، گاهی عوامل طبیعی موجود در مواد خوراکی و در برخی موارد نیز نقص سیستم آنزیمی و حساسیت‌های فردی نقش دارند(۱). مایکوتوکسین‌ها[1] مولکول‌هایی پیچیده با وزن مولکولی نسبتاً پائین، متابولیت‌های ثانویه قارچی هستند که اغلب به‌عنوان آلوده‌کننده‌های محصولات کشاورزی شناخته می‌شوند(۲). مایکوتوکسین واژه‌ای دوبخشی است با ریشه یونانی مایکس[2] به معنی قارچ و لغت لاتین توکسیکوم[3] به معنی سم که معمولاً مسمومیت حاصل از غذا و خوراک در انسان و دام را در برمی‌گیرد(۳).

در بین بیش از ۴۰۰ نوع مختلف مایکوتوکسین جداشده از محصولات متفاوت کشاورزی، توکسین‌های گروه آفلاتوکسین، فومینوزین، اکراتوکسین، تریکوتسن، پاتولین و زیرالنون در بروز اختلالات پزشکی و کشاورزی نقش عمده و حائز اهمیتی دارند(۴).

مکانیسم ایجاد سمیت مایکوتوکسین‌ها با تولید رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو مرتبط است(۵). طی قرار گرفتن سلول‌های بدن در معرض مایکوتوکسین‌ها تعادل بین تولید/حذف رادیکال‌های آزاد سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن از بین می‌رود که می‌تواند با ایجاد آسیب در ساختار شیمیایی DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها منجر به ایجاد اختلال در متابولیسم سلولی، مسیرهای تنظیم بیان ژن، تکثیر یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول و بروز بیماری‌های مزمنی همچون سرطان گردد(۶-۷). با توجه به اجتناب‌ناپذیر بودن مواجهه مستقیم یا غیرمستقیم انسان و حیوانات با انواع مایکوتوکسین‌ها، ایجاد راهکارهای مؤثری جهت کاهش اثرات سوء آن‌ها، الزامی است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ارتباط نزدیکی بین نقش انواع آنزیمی/غیرآنزیمی(کوآنزیم‌ها و کوفاکتورها) از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در پیشگیری، درمان و کاهش اثرات سوء بیماری‌های متفاوت منتج ازمایکوتوکسین‌ها وجود دارد(۸).

مطالعه مروری حاضر به روش میدانی و طی بررسی منابع و اسناد معتبر موجود مرجع و مقالات علمی-پژوهشی منتشرشده در ژورنال‌ها و بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی Elsevier ،PubMed ،Google scholar ،Scince Direct Iranmedex،Magiran ،Scopus, Irandoc SID, توسط کلیدواژه‌های؛ Mycotoxins, Free radicals, Oxidative Stress, Antioxidants با محوریت بیان مکانیسم‌های مولکولی دخیل در کنترل و تعادل رادیکال‌های آزاد در شرایط فیزیولوژیک، استرس اکسیداتیو ایجادشده توسط مایکوتوکسین‌های اصلی و درنهایت معرفی برخی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مفید و طبیعی با اثر کاهش یا مهار استرس اکسیداتیو و اثرات مخرب آن‌ها صورت پذیرفته است.

استرس اکسیداتیو، رادیکال‌های آزاد و آسیب DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها

رادیکال‌های آزاد، گونه‌های فعال اکسیژن[4] و گونه‌های فعال نیتروژن[5] هستند که تحت شرایط هوموستاز سلولی و واکنش‌های فیزیولوژیک بدن ازجمله تنفس سلولی تولید می‌شوند. عدم تعادل در تولید بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول از رادیکال‌های آزاد ازجمله رادیکال هیدروکسیل[6]، پر هیدروکسیل[7]، سوپراکسید[8]، نیتریک اکسید[9] و کاهش در سطح/فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های واکنش‌های متابولیک بدن، منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود(۹-۱۰). گرچه در شرایط عادی سیستم‌های دفاع ذاتی و آنتی‌اکسیدانی بدن به طریق آنزیماتیک و غیرآنزیماتیک قادر به خنثی کردن این گونه‌های فعال

[1]. Mycotoxins
[2]. Mykes
[3]. Toxicum

[4]. ROS
[5]. RNS
[6]. OH-
[7]. OOH-
[8]. O2-
[9]. NO

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

واکنشی هستند لیکن برخی عوامل خارجی، در تولید بیش‌ازحد این رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو منتج از آن نقش دارند(۱۱).

افزایش تولید ROS علاوه بر مهار مکانیسم‌های مختلف آنتی‌اکسیدانی درون‌سلولی می‌تواند از طریق آسیب اکسیداتیو برگشت‌ناپذیر در نوکلئیک اسید، DNA، پروتئین و لیپیدهای غشایی و ایجاد اختلال در فرآیندهای سلولی ازجمله متابولیسم سلولی، انتقال پیام، بیان ژن، تکثیر سلول، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی(آپوپتوزیس) سبب بروز برخی بیماری‌های مزمن هم چون سرطان هم گردد. از دیگر مکانیسم‌های دخیل در القای آپوپتوز سلولی می‌توان به فعال‌سازی ژن P53، پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژنز[10]، کاسپازها[11] و تغییرات بیان Bcl-2/Bax هم اشاره نمود(۱۲).

آهن و مس از کوفاکتورهای مهم زنجیره تنفسی میتوکندری است که نقش مهمی در فرآیند فسفوریلاسیون اکسیداتیو و وضعیت هوموستاز سلول‌ها ایفا می‌کند. استرس اکسیداتیو و افزایش بیش‌ازحد سوپراکسیدها همراه با رهاسازی یون‌های فلزی(عمدتاً Fe2+) به داخل سیتوپلاسم سبب تشدید استرس و تولید سایر رادیکال‌های آزاد مرتبط با واکنش فنتون(از جمله هیدروکسیل فعال به‌عنوان یکی از مضرترین رادیکال‌ها) می‌گردد(Fe2+ + H2O2 → Fe3+ + OH•+OH−). مهم‌ترین نقاط هدف اکسیداسیون، واحدهای فسفولیپیدی اسیدهای چرب غیراشباع غشاء سلولی و اندامک‌های سلولی هستند و در واکنش پراکسیداسیون لیپیدها، متابولیت سمی و بالقوه جهش‌زا ROS به‌عنوان محصول نهایی آنزیم‌های اندوپراکسید و مالون دی آلدئید[12] است(۱۳). احتمالاً ROS تولیدشده از طریق نفوذ کلسیم خارج سلولی/انتقال ذخایر کلسیم داخل سلولی باعث افزایش سطح کلسیم سیتوزولی[13] شده و این افزایش کلسیم منجر به فعال شدن واحد آلفای پروتئین کیناز C و القاء رونویسی AP-1، c-Fos و c-Jun می‌شود(۱۴).

طیف وسیعی از گیرنده‌های غشایی(تیروزین کیناز، پروتئین تیروزین کیناز، سیتوکین‌ها و عوامل رشد و گیرنده‌های متصل شونده به پروتئین G هتروترایمر) از طریق واحدهای سرین و یا ترئونین تنظیم‌کننده فسفوریلاسیون/دفسفوریلاسیون موجب فعال شدن آبشارهای پیام‌رسانی MAPK می‌شود. استرس اکسیداتیو و افزایش سطح رادیکال‌های آزاد می‌تواند منجر به فعال‌سازی مسیر MAPK، فاکتورهای JNK،c-Jun و P38 و درنهایت آپوپتوز سلولی گردد(۱۴-۱۵).

نیتریک اکسید[14] از متابولیت‌های طبیعی سلول و یک رادیکال آزاد با واکنش‌پذیری بسیار بالا است که به‌عنوان یک سیگنال بیولوژیک در طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیولوژیک از جمله انتقال عصبی، حفظ ریتم عضلانی، دفاع، انبساط عضلات صاف، ترشح انسولین و تنظیم ایمنی بدن نقش حائز اهمیتی دارد(۱۶). همانند ROS، تولید بیش‌ازحد RNS هم ضمن اختلال در سیستم آنتی‌اکسیدانی سبب ایجاد استرس نیتروزاتیو می‌شود(۱۷). آسیب سلولی ناشی از استرس نیتروزیلاسیون با ایجاد تغییر در ساختار پروتئین سبب مهار عملکرد سلول و آپوپتوزیس می‌شود. کاردیولیپین یکی از اجزای مهم غشاء داخلی میتوکندری است که در عملکرد بهینه مسیر آنزیمی از متابولیسم میتوکندری نقش دارد. کاهش سطح کاردیولیپین از طریق قطع زنجیره انتقال الکترون، تغییر در نفوذپذیری میتوکندری و رهاسازی سیتوکروم C به داخل سیتوزول با مکانیسم آپوپتوز القاشده توسط NO مرتبط است(۱۰). علاوه بر این در سلول‌های فاگوسیت‌کننده، واکنش انفجار تنفسی به‌عنوان یکی از فرآیندهای التهابی تولید رادیکال‌های آزاد آنیون سوپراکسید و NO می‌شود. متعاقب ایجاد واکنش بین این رادیکال‌ها، مولکول

[10]. MAPK
[11]. Casp
[12]. MDA
[13]. Ca2+
[14]. NO

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

اکسیدکننده قوی آنیون پروکسی‌نیتریت[15] تولید می‌شود که منجر به قطعه‌قطعه شدن DNA و اکسیداسیون لیپیدی می‌گردد(۱۴).

تولید رادیکال‌های آزاد از طریق افزایش بیان سیکلواکسیژناز۲[16] و متابولیسم آراشیدونیک اسید می‌تواند ضمن تنظیم مقادیر سایتوکین‌های پیش التهابی فاکتور نکروز تومور[17]، اینترلوکین ۱-IL، ۶- IL و ۸-IL سبب تشدید القای پاسخ مزمن التهابی و تحریک تولید بیشتر رادیکال‌های آزاد شود(۱۸).

عملکرد اولیه انرژی تولیدشده در زنجیره تنفسی به‌صورت انتقال الکترون‌ها به فضای بین غشایی میتوکندری است. متعاقب گریز درصد کمی از این زنجیره الکترونی از فضای فوق، سوپراکسید تولید می‌شود(۱۳). در شرایط عادی، تمام آنیون سوپراکسید تولیدشده توسط آنزیم سوپراکسید دیسموتاز تبدیل به پراکسید هیدروژن می‌شود(۱۴) لیکن تحت شرایط استرس اکسیداتیو، با افزایش فعالیت نیکوتین آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات[18] و کاهش سطح SOD، سوپراکسیدها بیش‌ازحد نیاز بدن تولید می‌گردد. عمدتاً اندامک‌های پراکسی‌زوم، میتوکندری و رتیکولوم اندوپلاسمیک[19] تحت تأثیر این افزایش سطح رادیکال‌های آزاد حاصل از پراکسیداسیون چربی‌ها قرار می‌گیرند. آسیب پراکسی‌زوم مرتبط با کاهش سطح CAT و تجمع داخل سلولی H2O2 است(۱۳،۱۰). میتوکندری، نقطه هدف آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو(در فرآیندهای متابولیک داخلی/تأثیرات اکسیداتیو خارجی) است(۱۹). آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو در DNA میتوکندری، می‌تواند منجر به کاهش پروتئین‌های دخیل در انتقال الکترون، تولید ROS و درنهایت اختلال در عملکرد سیستم‌های آنزیمی زنجیره انتقال الکترون(نیکوتین آمید آدنین دینوکلئوتید دهیدروژناز، سیتوکروم C اکسیداز و آدنوزین تری فسفات سنتتاز) به‌عنوان اهداف عمده رادیکال‌های آزاد آن شود که به‌نوبه خود منجر به فعال شدن مکانیسم آپوپتوز سلولی می‌گردد(۲۰-۲۱).

همچنین ROS از طریق تغییر در فسفولیپیدهای میتوکندریایی و پراکسیداسیون لیپیدی سبب افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری می‌شود، ضمن اینکه با اکسیداسیون گروه‌های تیول موجود در واحدهای انتقال‌دهنده نوکلئوتید آدنین(بخشی از MPTP) باعث تشدید ایجاد منافذی با نفوذپذیری بیشتر در غشاء میتوکندری[20] گردد(۱۰). یون ONOO- هم از طریق غیرفعال کردن سیستم‌های آنزیمی و افزایش انتشار Ca2+ میتوکندریایی می‌تواند بر روی هوموستاز و تولید انرژی میتوکندری، مؤثر باشد. افزایش آنی سطح کلسیم سیتوزولی با تغییر پتانسیل غشای میتوکندریایی[21]، موجب القای تولید رادیکال‌های سوپراکسید و متعاقب آن تضعیف چرخه گردد. افزایش سطح کلسیم میتوکندریایی نقش کمک‌کننده‌ای در تشکیل MPTP، تورم اسمزی و پارگی غشای بیرونی میتوکندری دارد(۲۲). این تغییرات میتوکندریایی ناشی از استرس اکسیداتیو، می‌تواند همراه با رهاسازی سیتوکروم-c، تغییر در میزان بیان Bcl2/Bax (کاهش پروتئین Bcl2 و افزایش بیان Bax)، فعال‌سازی MAPK ها و Casp-3، به آپوپتوز سلولی ختم شود(۱۲، ۲۳).

شبکه اندوپلاسمیک در تنظیم ساخت پروتئین، خنثی‌سازی سموم، متابولیسم کربوهیدرات، ساخت لیپید و هوموستاز کلسیم نقش دارد. استرس اکسیداتیو و افزایش تولید ROS در عملکردهای ER و انتشار Ca2+ به سیتوزول اختلال ایجاد می‌کند(۲۴). ارتباط عملکرد فیزیولوژیکی ER با میتوکندری از طریق نقاطی غشایی به نام غشاء مرتبط با میتوکندری است. آسیب ناشی از استرستنش اکسیداتیو در ER منجر به اختلال عملکردی میتوکندری و آپوپتوز سلول می‌شود(۲۵).

15. ONOO-
16. COX-2
17. TNF
18. NADPH
19. ER
20. MPTP
21. MMP

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

سیستم‌های کنترلی استرس اکسیداتیو

در شرایط فیزیولوژیک، اولیه و ثانویه آنزیمی سلول‌ها می‌تواند ضمن مهار تولید گونه‌های فعال ROS و RNS حاصل از فعالیت مکانیسم‌های اکسیداتیو هوازی، مانع اثرات مخرب آن‌ها هم گردد(۱۰، ۱۴). از مهم‌ترین و فراوان‌ترین آنزیم‌های اولیه آنتی‌اکسیدانی تخریب‌کننده رادیکال‌های آزاد/مواد سمی ترکیب‌شده با گلوتاتیون[۲۲] می‌توان به سوپراکسید دیسموتاز[۲۳]، کاتالاز[۲۴]، گلوتاتیون ردوکتاز[۲۵] و گلوتاتیون پراکسیداز[۲۶] اشاره نمود. این آنزیم‌ها مکانیسم عمل متنوعی دارند به‌طوری‌که، SOD با شکستن رادیکال آنیون سوپراکسید به H2O و O2 و CAT باعث تجزیه هیدروژن پراکسید[۲۷] به آب و اکسیژن می‌شود. GPx موجب تبدیل هیدروژن پراکسید به آب می‌شود و GR می‌تواند GSH را احیا نماید(۱۴). در مقابل، گلوتاتیون-S-ترانسفراز[۲۸] که یک آنزیم ثانویه خنثی‌ساز توکسین است، می‌تواند از طریق اتصال ROS به GSH یا خنثی‌سازی پراکسیدهای چربی ایفای نقش نماید(۲۶).

از مکانیسم‌های دیگر دخیل در کنترل فیزیولوژیکی تولید ROS سیستئین و گلوتاتیون هستند(۱۴). فعالیت آنزیم GSH با آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان متعددی مرتبط است، به‌طوری‌که کاهش آن می‌تواند از طریق کاهش فعالیت GR، GPx و GST باعث تنظیم عملکرد این آنزیم‌ها گردد. بیان آنزیم‌های دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی توسط عناصر پاسخ به آنتی‌اکسیدان‌ها[۲۹] تنظیم می‌شود. فاکتور هسته‌ای مرتبط با اریتروئید ۲ [۳۰] فعال‌کننده AREs است(۲۷). مسیر Nrf2-ARE به‌عنوان یک مسیر پیام‌رسانی مهم مرتبط با فعالیت آنتی‌اکسیدانی محسوب می‌شود. القاء انتقال Nrf2 به هسته از طریق اتصال به ARE در سلول‌هایی که تحت استرس اکسیداتیو قرارگرفته‌اند، موجب فعال‌سازی ژن‌های کدکننده آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و آنزیم‌های سم‌زدای فاز ۲(از جمله SOD) می‌شود. نکته حائز اهمیت این است که متعاقب فعال شدن مسیر Nrf2 توسط ROS و افزایش القاء آنتی‌اکسیدان‌ها، با توجه به فعال شدن مسیر پیام‌رسانی آپوپتوزیس یا مرگ سلولی توسط ROS، لذا میزان پاسخ حاصله محدود است(۱۰، ۲۷).

فعالیت‌های ردوکس پراکسی‌زوم‌ها و میتوکندری از طریق آنزیم‌های اختصاصی و بسیار فعال اکسیداز و پراکسیداز اجزای غشایی آن‌ها انجام می‌شود. علاوه بر مصرف اکسیژن، تولید H2O2 و اکسید برخی از مولکول‌ها، عملکرد متابولیکی سلول‌ها از طریق تجزیه H2O2 و مهار تجمع داخل سلولی آن توسط آنزیم CAT موجود در این اندامک‌ها مرتبط است(۱۰). تنفس سلولی میتوکندری از مهم‌ترین منابع تولید سوپراکسید است. در طی این فرآیند، ATP توسط زنجیره انتقال الکترون تولید و در حین انتقال انرژی، رادیکال آزاد سوپراکسید تشکیل می‌شود که با پاتوفیزیولوژی سلول در برخی بیماری‌ها مرتبط است(۱۰، ۱۴).

مایکوتوکسین‌ها و استرس اکسیداتیو

القاء استرس اکسیداتیو و تولید ROS به‌عنوان مهم‌ترین عوامل آسیب‌رسان مایکوتوکسین‌ها تعیین‌شده‌اند(شرح مکانیسم عمل این عوامل در بخش‌های قبلی آمده است). آفلاتوکسین B1[۳۱]، دئوکسی نیوالنول[۳۲]، نیوالنول[۳۳]، فومونیزین B1[۳۴]، اکراتوکسین A[۳۵]، PAT و ZEA از عمده‌ترین مایکوتوکسین‌های آلوده‌کننده محصولات غذایی هستند که در مورد اثرات سوء آن‌ها بر سلامت مطالعات گسترده‌ای انجام‌شده است(۴). در این مبحث به استرس اکسیداتیو مایکوتوکسین‌های فوق‌الذکر پرداخته می‌شود:

22. GSH
23. SOD
24. CAT
25. GR
26. GPx
27. H2O2
28. GST
29. AREs
30. Nrf2
31. AFB1
32. DON
33. NIV
34. FB1
35. OTA

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

آفلاتوکسین B1

آفلاتوکسین‌ها[36] از متابولیت‌های قارچی هستند که به‌طور عمده توسط گونه‌های Aspergillus flavus و Aspergillus parasiticus تولید می‌شوند. در بین بیش از ۲۰ نوع آفلاتوکسین شناخته‌شده، می‌توان به آفلاتوکسین‌های B1 و B2[37]، G1[38]، G2[39]، M1[40] و M2[41] به‌عنوان مهم‌ترین آن‌ها اشاره نمود(۲۸). آفلاتوکسین‌ها از آلوده‌کننده‌های طبیعی غلات (ذرت، برنج، جو و ارزن)، بادام‌زمینی، پسته، بادام، پنبه‌دانه و گردو هستند. آلودگی شیر توسط AFM1(متابولیت اصلی و هیدروکسیله AFB1 که توسط سیتوکروم P450 در کبد گاوهای تغذیه‌شده با غذای آلوده به AFB1 تولید می‌شود) ایجاد می‌گردد(۴، ۲۸).

اثرات سیتوتوکسیک AFB1 عمدتاً درنتیجه اتصال AFB1-8,9-epoxide فعال به ماکرومولکول‌های سلولی(میتوکندری، اسیدهای نوکلئیک هسته‌ای و نوکلئوپروتئین‌ها) ایجاد می‌گردد. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در القاء اثرات سمی AFB1 ایفا می‌کند(۲۹) و درنتیجه با تولید ROS، ضایعات عمده‌ای در DNA(۳۰) و میتوکندری(۳۱) ایجاد می‌نماید(شکل شماره ۱). توکسین AFB1 با مهار فرآیندهای فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری، سبب کاهش MMP و القای نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شود. تغییرات میتوکندریایی مرتبط با استرس اکسیداتیو در سیتوکروم C، تنظیم بیان ژن Bcl2/Bax و فعال‌سازی کاسپازهای ۳ و ۹ هم منجر به آپوپتوز سلولی می‌شود. بررسی هپاتوسیت‌های تیمار شده با AFB1، سطوح بالاتری از بیان ژن P53 و افزایش آپوپتوز سلولی همراه آن را تعیین نموده است(۳۱-۳۲).

افزایش تولید ROS توسط AFB1 منجر به تغییر در مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی ازجمله مهار بیان Nrf2، SOD، GPx و CAT(۳۰-۳۱)، مهار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، افزایش پراکسیداسیون چربی‌ها[42] و کاهش سطح GSH می‌شود(۳۳-۳۴). علاوه بر این، تنظیم پاسخ التهابی توسط ROS از طریق افزایش مقادیر سایتوکاین‌های پیش التهابی[43] و بیان NO، کاهش بیان سایتوکاین ضدالتهابی IL-4، القاء فعالیت سیتوکروم P450، افزایش متابولیسم آراشیدونیک اسید، و فعال کردن مسیر پیام‌رسانی وابسته به NADPH اکسیداز[44] و درنهایت، افزایش اتوفاژی ماکروفاژهای پیش‌التهابی M1 انجام صورت می پذیرد(۳۵،۳۳).

اکراتوکسین A

اکراتوکسین‌ها با سه ایزوفرم متفاوت A، B و C موجود در طبیعت گروهی از مایکوتوکسین‌ها هستند که توسط قارچ‌های رشته‌ای مانند Aspergillus و Penicillium تولید می‌گردند. بیماری‌زاترین ایزوفرم آن برای انسان و حیوانات OTA است که در طیف گسترده‌ای از محصولات غذایی ازجمله غلات، گوشت، میوه‌های خشک، آجیل، قهوه، نوشیدنی‌های الکلی/غیرالکلی یافت می‌شود(۳۶-۳۷). اثرات سمی OTA بر اعصاب، کبد، سیستم ایمنی، سیستم غدد درون‌ریز و نقش تراتوژنیک آن در گونه‌های پستانداران ثابت‌شده است(۳۸-۴۱). مکانیسم‌های سمیت و سرطان‌زایی OTA با القاء استرس اکسیداتیو(۴۲)، آپوپتوز سلولی(۴۳)، اتوفاژی میتوفاژی سلولی(۴۴) و مهار سنتز پروتئین(۴۵) همراه است. عامل اصلی سمیت OTA را ROS تعیین‌شده است(۴۶). مکانیسم‌های متفاوتی در ایجاد استرس اکسیداتیو OTA نقش دارند(۴۷). آسیب منتج از استرس اکسیداتیو OTA از طریق فعال‌سازی فلاوپروتئین NADPH-cytochrome P450 و مهار فعال‌سازی Nrf2 و رونویسی ژن و تولید رادیکال‌های هیدروکسیل طی واکنش فنتون ایجاد می‌گردد. بعلاوه این توکسین، متعاقب افزایش بیان آنزیم‌های

[36]. Aflatoxins:AFs
[37]. AFB2
[38]. AFG1
[39]. AFG2
[40]. AFM1
[41]. AFM2
[42]. LPO
[43]. TNF-α ،IL-1α ،IL-1β , IL-6
[44]. NOX-2

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی GPx، CAT، SOD و GR، سبب افزایش سطح MDA هم می‌شود(۴۷-۴۸).

OTA با افزایش القاء تولید ROS حاصل از پراکسیداسیون لیپیدهای میتوکندریایی، سبب فعال شدن مسیر پیام‌رسانی آپوپتوزیس، افزایش نفوذپذیری غشاء، اختلال در پتانسیل غشای میتوکندریایی(۴۸)، فعال‌سازی MAPK های JNK (۴۶) و تأثیر بر کانال‌های کلسیم ER و آزاد شدن کلسیم به سیتوزول می‌شود. مکانیسم‌های آسیب‌رسان فوق موجب افزایش تغییرات در خانواده Bcl-2 از طریق بیان Bax، تسهیل رهاسازی سیتوکروم C و فعال‌سازی کاسپاز ۳ در سیتوپلاسم می‌گردد(۴۹) (شکل شماره ۱).

توکسین T-2

مایکوتوکسین T-2[45] نوع A از تریکوتسن‌های تولید شده توسط گونه‌های مختلف Fusarium و عمدتاً Fusarium sporotrichiodes، Fusarium poae و Fusarium langsethiae است. مطالعات نشان داده‌اند که T-2 علاوه بر دستگاه گوارش، کلیه، کبد، قلب، پوست، بر روی سیستم‌های عصبی، ایمونولوژیک و تولیدمثلی و رشد جنین در انسان و حیوانات نیز تأثیرگذار است(۵۰).

نقطه هدف اصلی تریکوتسن‌ها، واحدهای ریبوزومی آغازگر زنجیره پلی‌پپتیدی است(۵۱). همانند سایر تریکوتسن‌ها، T-2 طی اتصال به پپتیدیل ترانسفراز و مهار فعالیت آن، سبب ایجاد اختلال در مورفولوژی میتوکندری، ER و دیگر غشاها و درنهایت مهار سنتز پروتئین می‌شود(۵۲). استرس اکسیداتیو ناشی از T-2 همراه با افزایش تولید ROS و دخالت در پراکسیداسیون DNA، پروتئین و چربی‌ها منجر به آپوپتوز سلولی می‌شود(۵۳-۵۶).

استرس اکسیداتیو القاشده فوق همراه با افزایش Fas، فعال‌سازی p53، کاهش Bcl-2 و افزایش فاکتور پیش آپوپتوزی Bax باعث آزادسازی سیتوکروم C، فعال‌سازی کاسپاز ۳ و آپوپتوزیس می‌شود(۵۷،۵۴). افزایش تولید ROS با کاهش بیان Nrf2، مهار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی GPx، GR، SOD و CAT، کاهش سطح GSH و افزایش سطح MDA همراه است. از دیگر مسیرهای پیام‌رسانی آپوپتوز مرتبط با استرس اکسیداتیو القاشده توسط T-2، فعال‌سازی JNK1، MAPK P38، افزایش بیان پروتئین شوک حرارتی ۷۰[46]، افزایش فعالیت iNOS و رهاسازی NO است که منجر به آسیب میتوکندری و فعال شدن کاسپاز ۳ می‌شود. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که T-2 می‌تواند از طریق افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند؛ TNF-α, IL-6, IL-1β و IL-11 سبب تنظیم پاسخ التهابی شود(۵۸،۵۶)(شکل شماره ۱).

دئوکسی‌نیوالنول[47]

تریکوتسن‌ها را به دو دسته تریکوتسن‌های گروه A[48] و تریکوتسن‌های گروه B[49] تقسیم‌بندی می‌نمایند.

دئوکسی‌نیوالنول نوع B توکسین تریکوتسن است که عمدتاً توسط Fusarium graminearum و Fusarium culmorum تولید می‌شود(۵۹). قرار گرفتن در معرض DON با ایجاد تغییرات در سیستم‌های گوارشی، ایمنی، اندوکرین و عصبی در گونه‌های حیوانی و انسان همراه است(۶۰). DON در سطح مولکولی سبب استرس ریبوتوسیک، القاء فسفوریلاسیون MAPK، تحریک آپوپتوز، تغییر در پاسخ التهابی و کاهش بیان پروتئین‌های چسبندگی سلولی می‌شود(۶۱).

اثرات سمی DON باواسطه ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید ROS می‌باشد(۶۳-۶۲) (شکل شماره ۱). DON در بافت‌های هدف کبد، کلیه، اندام‌های لنفاوی، روده و خون/سرم، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی را به‌صورت افزایش غلظت MDA (۶۳) و کاهش سطح GSH، SOD، CAT و GPx (۶۴) تغییر می‌دهد. مسیر پیام‌رسانی استرس اکسیداتیو القاشده توسط DON، از

[45]. T-2 Toxin

[46]. Hsp
[47]. DON: Deoxynivalenol
[48]. T-2 toxin A
[49]. DON, NIV

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

طریق مکانیسم‌های زمینه‌ساز قطعه‌قطعه شدن DNA، مهار ساخت پروتئین و افزایش محتوای کربونیل سلولی، آپوپتوزیس و مرگ سلولی انجام می‌شود(۶۴-۶۵). علاوه براین، تغییرات سطحی غشای لیزوزومی منجر به شکنندگی لیزوزوم‌ها، کاهش MMP، افزایش نفوذپذیری غشائی و درنتیجه برهم خوردن تنظیم بیان Bcl-2/Bax (که منجر به رهاسازی سیتوکروم C و فعال‌سازی کاسپازهای ۳، ۸،۹ و فاکتور میتوکندریایی القای آپوپتوز می‌شود) می‌گردد(۶۳،۶۶). تنش ریبوتوسیک ناشی از DON می‌تواند آپوپتوز را از طریق فعال کردن MAPK و P38 تحریک نماید(۶۷). استرس اکسیداتیو منتج از DON می‌تواند پاسخ التهابی را از طریق افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1β، IL-2، IL-6، IL-8، TNF-α، کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی IL-4 و IL-10، فعال‌سازی انتخابی ERK MAPK، NFκB و AP-1 و افزایش سطح و کاهش بیان پروتئین‌های داخل سلولی دخیل در ایمنی ذاتی، مانند سیکلواکسیژناز[50] و القاء نیتریک اکسید سنتتاز[51] تنظیم کند(۶۸, ۶۹).

نیوالنول[52]

نیوالنول یک متابولیت دارای فعالیت زیستی از گروه B تریکوتسن‌های منتج از DON در محصولات کشاورزی است(۷۰). علی‌رغم شیوع کمتر NIV نسبت به DON ولی شدت سمیت حاد NIV بیشتر می‌باشد(۷۱). نتایج مطالعات تعیین نموده که طی القاء تنش اکسیداتیو NIV، همانند DON از طریق تولید ROS، باعث مهار سنتز پروتئین، DNA و RNA، آسیب میتوکندریایی، آپوپتوز سلولی، کاهش بقای سلولی می‌شود(شکل شماره ۱). همچنین این توکسین بر دستگاه گوارش و اندام‌های سیستم ایمنی بدن هم تأثیرگذار است(۷۱-۷۲).

استرس اکسیداتیو ناشی از NIV طی رهاسازی ROS از طریق مسیر پیام‌رسانی NADPH اکسیداز، سبب کاهش سطح GSH، تغییر هوموستاز +Ca2 و فعال نمودن فاکتور هسته‌ای کاپا بتا[53] می‌شود(۷۲). تولید ROS طی ایجاد آسیب در DNA میتوکندریایی و فعال شدن کیناز تنظیم‌شده توسط پیام خارج سلولی MAPK[54]، موجب ایجاد تغییرات در بیان ژن Bcl-2، بالا بردن بیان ژن Bax و فعال‌سازی کاسپاز ۳ می‌شود و از این طریق آپوپتوز سلولی را افزایش می‌دهد(۷۳). استرس اکسیداتیو ناشی از NIV باعث تحریک مکانیسم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی از طریق افزایش بیان هم اکسیژناز ۱[55] و فعال‌سازی Nrf2 می‌شود(۷۲). علاوه بر اینکه، این استرس اکسیداتیو با تنظیم پاسخ التهابی NF-κB، افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند؛ IL-1α, IL-22, INF-α،IL-1β, IL-8, IL-17A و افزایش بیان iNOS همراه است(۷۳،۷۴-۲۷).

فومونیزین B1[56]

فومونیزین‌ها گروهی از مایکوتوکسین‌های توکسیک و کارسینوژنیک تولیدشده توسط قارچ Fusarium verticillioides و Fusarium proliferatum هستند(۷۵). از بین حدود ۱۵ ترکیب شناسایی‌شده مرتبط با فومونیزین، FB1 به دلیل سمیت و شیوع بالایی که دارد به‌عنوان مهم‌ترین نوع فومونیزین تعیین شده است(۷۶). در سطح سلولی، FB1 مهارکننده سرامید سنتتاز، و مسدودکننده سنتز اسفنگولیپیدها(دسته‌ای از لیپیدهای غشایی دارای نقش مهم در مسیرهای انتقال پیام سلولی و رشد، تمایز و مرگ سلولی) است(۷۷-۷۶). مهار سرامید سنتتاز منجر به کاهش سطح سرامید و تجمع داخل سلولی اسفنگولیپیدها[57] و اسپینگانین[58] می‌شود. این اسفنگوئیدها بعنوان فاکتورهای پایه پیش آپوپتوزی، مهارکننده رشد سیتوتوکسیک و ایمونوتوکسیک

50. Cox-2
51. iNOS
52. NIV

53. NF-κβ
54. ERK
55. HO-1
56. FB1
57. Sphingolipids
58. Sphinganine

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

هستند(۷۵،۷۸). اثرات سیتوتوکسیک، ایمونوتوکسیک و آپوپتوز با پتانسیل تولید ROS حاصل از استرس اکسیداتیو فومونیزین همراه است(۷۹-۸۱). لیکن برخی مطالعات نشان از نقش FB1 در افزایش اکسیداسیون، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و تسریع واکنش‌های زنجیره‌ای مرتبط با پراکسیداسیون لیپید در غشاء دارد(۸۲). این تغییرات در مدل‌های حیوانی مختلف با تغییر وکاهش بیان GPX و SOD، افزایش تولید MDA و کاهش سطح GSH ثابت شده است(۸۰).

افزایش تولید ROS ناشی از FB1 با مهار سنتز DNA و قطعه شدن DNA(۵)، مهار سنتز پروتئین(۸۳)، آسیب‌های میتوکندریایی همراه با بهم خوردن هوموستاز کلسیم و فعال شدن کاسپاز ۳، القاء فعالیت سیتوکروم P450 و افزایش متابولیسم اسید آراشیدونیک و تنظیم پاسخ التهابی هم مرتبط است(۳۲، ۸۰). برخی مطالعات نشانگر افزایش حالت ردوکس ناشی از FB1 است که می‌تواند MAPK ها و Hsp 25/70 را فعال کند. این دو مسیر پیام‌رسانی با تحت تأثیر قرار دادن بقای سلولی، می‌توانند منجر به اختلال در تنظیم آپوپتوز سلولی شوند(۸۰،۸۴)(شکل شماره ۱).

پاتولین[59]

مایکوتوکسین PAT توسط گونه‌های مختلف قارچی از جنس Penicillium، Aspergillus، Paecilomyces و Byssochlamys تولید و عموماً از سیب و محصولات آن، میوه فاسد، خوراک پخته‌شده و پنیر ذخیره‌شده جدا می‌شود(۸۵). اثرات سمی PAT با تولید ROS و فعال شدن پروتئین P53 و شکستن کاسپاز ۳ مرتبط است(۸۸-۸۶). به دلیل تمایل بالای PAT به گروه‌های سولفیدریل(۸۵) احتمالاً تهاجم الکتروفیلیکی توکسین به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان داخل سلولی حاوی گروه سولفیدریل(و عمدتاً GSH) با سرعت بالای تولید ROS مرتبط است(۸۷). PAT موجب کاهش فعالیت SOD و CAT و افزایش سطح MDA می‌شود(۸۹).

تولید ROS منجر به پراکسیداسیون لیپید، تنظیم بیان P38 MAPK، آسیب غشای سلولی و آسیب DNA می‌شود(۸۷). تولید ROS فعال ساز آغازگر p53 است، همراه با افزایش تولید ROS (فیدبک حلقوی) ناشی از افزایش بیان ژن ۳ القاشده توسط $P53^{60}$ مهار القا آنزیم آنتی‌اکسیدان CAT رخ می دهد(۸۷). علاوه براین، فعال‌سازی P53 سبب القای آسیب میتوکندریایی و فعال‌سازی کاسپاز ۳ که پیش‌زمینه آپوپتوز سلولی هستند، می‌گردد(۹۰). این توکسین همچنین مکانیسم‌های دیگر مرتبط با آپوپتوز را از طریق کاهش بیان Bcl-2 و افزایش بیان Bax و سیتوکروم‌های C و P450 تنظیم می‌کند(۸۷،۹۰). استرس ER القاشده توسط PAT هم می‌تواند متعاقب تولید ROS منجر به آسیب میتوکندریایی و فعال‌سازی کاسپاز ۳ شود(۹۱-۹۰) (شکل شماره ۱).

زئرالنون[61]

زئرالنون مایکوتوکسین مشتق از لاکتون اسید رزورسیلیک است که معمولاً توسط قارچ‌های Fusarium دردانه‌های ذرت فراوری نشده تولید می‌شود. ZEA و متابولیت‌های آن[62] ساختاری مشابه استروژن و با فعالیت استروژنیک تائید شده، دارند(۹۲-۹۳).

مکانیسم‌های القا اثرات سمی ZEA با فعالیت استروژنی آن ارتباطی ندارد. ZEA با تأثیر روی یکپارچگی DNA سلول و میتوکندری، موجب کاهش تکثیر سلولی و تنظیم پاسخ التهابی می‌شود(۹۴). احتمالاً این اثرات سوء سیتوتوکسیک و ژنوتوکسیک با استرس اکسیداتیو حاصل از ZEA مرتبط است(۹۵). این مایکوتوکسین به‌واسطه القای تولید ROS و پراکسیداسیون لیپید باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو DNA و میتوکندری، آپوپتوز و تنظیم سایتوکین‌های پیش التهابی و ضدالتهابی می‌شود(۹۴-۹۵) (شکل شماره ۱). مهار پروتئین و سنتز

[59]. PAT

[60]. PIG 3

[61]. Zeralenon: ZEA

[62]. α و β

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

DNA ناشی از استرس اکسیداتیو ZEA، مرتبط با خرد شدن DNA، تولید میکرو هسته‌ها و تشکیل DNA adduct است(۹۶). علاوه بر این، کاهش تکثیر سلولی می‌تواند نتیجه القاء توقف تقسیم سلول در مرحله G2/M (میتوز) توسط آن باشد(۹۷).

تولید ROS توسط ZEA منجر به افزایش بیان iNOS و Cox-2 و افزایش سایتوکاین‌های پیش التهابی و کاهش سایتوکین‌های ضدالتهابی می‌شود(۹۵). نتایج مطالعات(۹۴،۹۸-۹۵) نشان داده که افزایش سطح MDA توسط ZEA به دلیل تنظیم مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی طی کاهش سطح GSH و فعالیت SOD، افزایش فعالیت GPx و CAT ایجاد می‌گردد. این آنزیم‌ها در فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی تبدیل پراکسید هیدروژن دخیل هستند، به‌طوری‌که درنتیجه افزایش فعالیت GPx و CAT سلول می‌تواند طی مکانیسم جبرانی فیدبک منفی درون‌سلولی، تولید ROS از ZEA را مهار کند(۹۵). تولید ZEA-ROS باعث افزایش بیان P53، کاهش MMP، کاهش بیشتر بیان ژن Bcl-2 ضد آپوپتوز و در نهایت، بیان Bax و فعال شدن کاسپاز ۳ شود(۹۹). لذا آسیب میتوکندریایی منتج از این استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به فرآیند آپوپتوز سلولی گردد.

نقش محافظتی آنتی‌اکسیدان‌ها در برابر مایکوتوکسین‌ها

آنتی‌اکسیدان‌ها مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر اکسیدان‌ها هستند. جهت حفظ وضعیت ردوکس و حذف گونه‌های فعال و برقراری تعادل بین واکنش‌های اکسایش- کاهش در بدن، این مواد در مقادیر نسبتاً کم و به‌صورت رقابتی با سوبستراهای قابل اکسید شدن به‌طور قابل‌توجهی سبب تأخیر، مهار اکسیداسیون سوبستراها می‌شوند(۱۶).

نقش فیزیولوژیکی آنتی‌اکسیدان‌ها در مهار واکنش‌های شیمیایی حاصل از رادیکال‌های آزاد و آسیب واردشده به اجزای سلولی است. مطالعات دهه‌های اخیر نشانگر نقش مهم استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد(عمدتاً ROS و RNS) در ایجاد بیماری‌های مختلف، ازجمله سرطان است(۱۸، ۱۰۰). نقش محافظتی ثابت‌شده‌ای برای برخی آنتی‌اکسیدان‌های خارجی(و عمدتاً با منشأ طبیعی)، در برابر اثرات سمی مایکوتوکسین‌های مختلف وجود دارد. خواص حفاظتی آنتی‌اکسیدان‌ها احتمالاً ناشی از توانایی عملکردی آن‌ها به‌عنوان حذف‌کننده رادیکال آزاد و نقش محافظتی DNA، پروتئین‌های سلولی و لیپیدها در برابر آسیب‌های مایکوتوکسیک است. از برخی مواد طبیعی دارای توان تعدیل استرس اکسیداتیو ناشی از مایکوتوکسین‌ها می‌توان به ویتامین C، ویتامین E، ویتامین A و فلاونوئیدها اشاره نمود(۱۰۱،۶۴). مطالعات متعددی نیز توانایی کورکومین، کروسین، چای سبز، لیکوپن، اسید فیتیک، L-کارنیتین، ملاتونین، مواد معدنی و حتی سلول‌های پروبیوتیکی را در تعدیل استرس اکسیداتیو ایجادشده توسط مایکوتوکسین‌ها نشان داده‌اند(۱۰۲-۱۰۷).

ویتامین‌ها

در بین ویتامین‌ها، ویتامین A، C و E و پیش سازهای آن‌ها، نقش عمده‌ای را به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی در کاهش استرس اکسیداتیو، حذف رادیکال آزاد و آسیب ناشی از مواد آسیب‌زا ازجمله مایکوتوکسین‌ها را در سلول ایفا می‌نمایند(۶۴). ویتامین A دارای سه فرم فعال رتینول، رتینال و رتینوئیک اسید(رتینوئید) است و برای عملکرد فیزیولوژیکی سیستم ایمنی، بینایی، پوست، دندان و استخوان ضروری می‌باشد. اثرات آنتی‌اکسیدانی ویتامین A بخصوص در نقش محافظتی چربی‌ها با مهار متابولیسم ترکیبات توکسیک تولیدشده با واسط سیتوکروم P450، در واکنش رقابتی مانع اتصال اپوکسی‌های موتاژنیک با DNA می‌گردد(۱۰۸-۱۰۹). در صورت مواجهه شدن بدن با توکسین‌های AFB1، DON، OTA و ZEA، ویتامین A می‌تواند از طریق افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی GSH، GPx و کاهش فعالیت زیستی مایکوتوکسین‌ها و مرگ سلولی سبب کاهش اثرات سمی این متابولیت‌ها گردد(۶۴، ۱۱۰-۱۱۲).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

ویتامین C، لاکتون ساخته‌شده در کبد بسیاری از گونه‌ها است. این ماده به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان سطح دو، اثرات مفیدی ازجمله حفاظت از غشاهای سلولی، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک در برابر اکسیداسیون دارد. اثر بیولوژیکی و ویژگی آنتی‌اکسیدانی این ماده به دلیل توانایی آن در دهندگی الکترون است(۱۰۹، ۱۱۳). در سطوح فیزیولوژیکی، ویتامین C به‌عنوان یک پاک‌کننده قوی رادیکال‌های آزاد اکسیژن مانند آنیون رادیکال سوپراکسید، H2O2، رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن تک‌مولکولی در پلاسما و بافت شناخته می‌شود. علاوه بر این، اسید آسکوربیک ماده مؤثری برای حذف گونه‌های اکسید نیتروژن فعال است که سبب مهار استرس نیتروزاتیو و آسیب سلولی می‌شود. ویتامین C طی واکنش با GSH تولید آن را کاهش می‌دهد که به‌نوبه خود باعث کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود(۱۱۳). نقش اصلی ویتامین C بر کاهش توکسیسیته مایکوتوکسین‌ها از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپید و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است و علاوه بر آن کاهش تشکیل adduct، کاهش آپوپتوز و افزایش فاگوسیتوزیس نیز گزارش‌شده است(۶۴، ۱۰۸، ۱۱۰، ۱۱۶-۱۱۴).

ویتامین E به گروهی از مواد حاوی توکل‌ها و مشتقات توکوترینول اشاره دارد. دو نوع از ویتامین E، γ-توکوفرول و α-توکوفرول وجود دارد. α-توکوفرول فعال‌ترین فرم زیستی ویتامین E است و عملکرد اصلی این آنتی‌اکسیدان به‌عنوان حذف‌کننده‌های رادیکال پروکسیل و مهار انتشار رادیکال‌های آزاد است. علاوه بر این، ویتامین E با گونه‌های فعال اکسید نیتروژن و اکسیژن تکی برهمکنش داده و سبب حفظ یکپارچگی اسیدهای چرب اشباع‌نشده غشای سلولی می‌شود(۶۴،۱۱۳). مطالعات نشانگر عملکرد مطلوب ویتامین E در برابر هفت مایکوتوکسین(AFB1، DON، FB1، OTA، PAT، T-2 و ZEA) است. عملکرد این ویتامین شبیه به ویتامین‌های A و C است، علاوه بر این گزارش‌هایی از کاهش قطعه شدن DNA در آسیب ناشی از DON، FB1 و OTA و کاهش بیان Hsp70 و افزایش تولید لنفوسیت‌ها در T-2 toxin وجود دارد(۶۴-۶۵،۳۹، ۱۱۷-۱۱۹).

فلاونوئیدها

فلاونوئیدها رایج‌ترین مواد فنلی هیدروکسیله تولیدشده توسط گیاهان هستند. مرکبات، انواع توت‌ها، حبوبات، آجیل، ماءالشعیر و چای مهم‌ترین منابع فلاونوئیدی می‌باشند. زیرگروه‌های آن‌ها دارای ساختارهای متفاوت ازجمله فلاونول‌ها(کوئرستین Quercetin، کائمپفرل Kaempferol، میریستین Myricetin)، فلاونول‌ها(کاتچین Catechin و اپیکاتچین Epicatechin)، ایزوفلاون(ژنیستین Genistein)، فلاون‌ها(آپی‌ژنین Apigenin، هسپرتین Hesperetin)، فلاونون‌ها(نارینژنین Naringenin، تاکسیفولین Taxifolin) و یا آنتوسیانیدین‌ها(سیانیدین Cyanidin، مالویدین Malvidin) می‌باشند. عملکرد بیولوژیکی آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها با ساختار آن‌ها و با ظرفیت حذف رادیکال‌های آزاد(پروکسیل و هیدروکسیل) از طریق شلاته‌کردن فلزات در واکنش فنتون مرتبط است. فلاونول کوئرستین یکی از مؤثرترین مواد پلی فنولی مرتبط با کاهش سطح ROS و گونه‌های فعال نیتروژن است(۱۲۰-۱۲۱). کوئرستین استرس اکسیداتیو حاصل از T-2، AFB1 و OTA را از طریق افزایش بیان Nrf2، فعالیت SOD و GPx و نیز سطوح GSH اصلاح و وضعیت کلی آنتی‌اکسیدانی سلول را ارتقاء می‌دهد(۴۳، ۴۷، ۱۲۲). از سوی دیگر، کوئرستین با کاهش استرس اکسیداتیو ER، تولید ROS، میزان MAD، فعالیت P450 و NADPH، رهاسازی سیتوکروم C، آپوپتوز سلول، فعال‌سازی Casp-3، بیان COX-2 و NO، TNF-α، IL-6 و IL-2 و کاهش آسیب به DNA مرتبط است(۴۳، ۴۷، ۱۲۲).

نقش آنتی‌اکسیدانی پروانتوسیانیدین از طریق افزایش بیان Nrf2، فعالیت SOD، GPx، CAT و سطح GSH و کاهش میزان MDA، آسیب DNA و بیان سایتوکین‌های

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

پیش التهابی در موش‌های آلوده‌شده با خوراک حاوی AFB1(۱۲۳) و ZEA(۱۲۴) می‌باشد. سیانیدین باعث کاهش آسیب DNA، تولید ROS، هیدروپرکسید لیپیدها و iNOS و افزایش فعالیت HO-1 و گروه‌های غیر پروتئینی تیول در موش صحرایی، رده‌های سلولی کلیه خوک[63] و فیبروبلاست‌های انسانی آلوده به OTA شده است(۱۰۱). بایکالئین[64]، وگونین[65] و هسپریدین[66] در موش و سلول‌های عصبی در معرض AFB1 قرارگرفته منجر به افزایش بقای سلول و کاهش فعالیت ژنوتوکسیک و فعال شدن Casp-3 می‌شود(۱۲۵-۱۲۷). آپیژنین در سلول‌های انسانی جنینی انسان[67] تیمار شده با PAT، موجب تولید مجدد MMP، افزایش بیان Bcl-2، کاهش Bax، فعال‌سازی p53 و رهاسازی سیتوکروم C می‌شود. افزودن سیلیمارین به رژیم غذایی آلوده به FB1 موش‌ها نشانگر کاهش بیان TNF-α و فعال‌سازی کاسپاز ۸ بود(۱۲۸).

کروسین، کورکومین، کاتچین، لیکوپن، اسید فیتیک، L-کارنیتین و ملاتونین

کروسین یک ترکیب فعال زیستی و مهم‌ترین کاراتنوئید گیاه زعفران و گل گاردنیا Gardenia jasminoides است. عصاره آبی و اتانولی کروسین، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی در برابر رادیکال‌های -O2 و OH دارد(۱۲۹). اثر آنتی‌اکسیدانی و محافظتی کروستین در برابر اثر مخرب AFB1 و ZEN از طریق القا آپوپتوزیس با حذف ROS و مهار لیپید پراکسیداسیون تائید شده است.

کورکومین یک پلی‌فنول هیدروفوب مشتق از زردچوبه است که از ریزوم خشک‌شده گیاه Curcuma longa تهیه می‌شود. عملکردهای متنوع بیولوژیک کورکومین بالأخص فعالیت آنتی اکسیدانتی و جاروب رادیکال آزاد با ساختار فنوکسی و پیوندهای دوگانه کونژوگه آن مرتبط است. کورکومین علاوه بر حذف مستقیم رادیکال‌های آزاد از طریق به دام انداختن آن، می‌تواند با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی مانند سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز و شلاته‌کردن برخی از فلزات داخل سلولی مانند آهن و مس دارای نقش اکسیداتیو داخل سلولی می‌تواند نقش آنتی اکسیدانتی خود را ایفا نماید(۱۳۰).

چای سبز از مشتقات برگ Camellia sinensis و حاوی طیف وسیعی از ترکیبات فعال زیستی است. حدود یک‌سوم ترکیبات فعال از گروه پلی‌فنول‌ها با فرم غالب فلاونوئیدها هستند. کاتچین‌ها[68] از فلاونوئیدهای اصلی چای سبز و با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی و ضد سرطانی قوی به‌واسطه القا آپوپتوزیس با حذف ROS است(۱۳۱). لیکوپن یک عضو از کاروتنوئیدها از خانواده‌ی فیتوکمیکال‌ها و یک رنگ‌دانه‌ی طبیعی است که برخلاف دیگر کاروتنوئیدها، به ویتامین A تبدیل نمی‌شود. لیکوپن مسئول رنگ قرمز در بسیاری از میوه‌ها و مخصوصاً گوجه‌فرنگی است. لیکوپن یکی از قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی شناخته‌شده که خواص بیوشیمیایی آن به‌واسطه خواص احیاکنندگی در نقش دهنده هیدروژن، شلات کننده یون‌های فلزی و با بیشترین کارایی در حذف اکسیژن‌های منفرد است(۱۳۲). اسید فیتیک یک اسید حلقوی اشباع با شش مولکول اسید فسفوریک، مهم‌ترین منبع فسفات در سبوس و دانه‌های گیاهی بالأخص گندم است. این اسید در مجاورت عناصری مثل کلسیم، آهن و روی با آن‌ها ترکیب‌شده و موجب کمبود آن‌ها در بدن می‌شود. عملکرد محافظتی در برابر آسیب اکسیداتیو طی انبارداری، اساساً از طریق ظرفیت شلاته‌کنندگی یون آهن موجود، مهار واکنش فنتون و تولید رادیکال هیدروکسیل است که درنهایت مانع پراکسیداسیون لیپیدی و تولید ROS می‌شود(۱۳۳). مطالعات متفاوتی اثرات آنتی‌اکسیدانی چای سبز، لیکوپن و اسید فیتیک بر روی استرس اکسیداتیو ناشی از مایکوتوکسین را

63. LLC-PK1
64. Baicalein
65. Wogonin
66. Hesperidin
67. HEK 293
68. GTCs

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

تعیین نموده‌اند. ارتقا وضعیت آنتی‌اکسیدانی سلول توسط اسید فیتیک با مهار استرس اکسیداتیو حاصل از مایکوتوکسین‌ها از جمله؛ AFB1، FumB1 و Patulin از طریق افزایش سطح GSH, GST، افزایش فعالیت SOD، CAT و GPx و کاهش استرس اکسیداتیو ER، تولید ROS، میزان MAD، بیان فعالیت سیتوکروم P450 و NADPH، کاهش بیان Casp-3،COX-2 و Hsp 70، کاهش TNF-α، IL-1β، IL -6 و IL-2، کاهش رهاسازی سیتوکروم C، آپوپتوز سلول، آسیب وارده به پروتئین و DNA است(۱۰۳، ۱۱۸، ۱۲۰، ۱۲۶، ۱۲۹، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۴-۱۳۵). L-کارنیتین یک ترکیب اندوژن غشای میتوکندری است که از اسیدهای آمینه لیزین و متیونین ساخته‌شده و از طریق تسهیل نمودن انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیره به داخل میتوکندری و مسیر اکسیداسیون نقش مهمی در روند متابولیسم چربی بدن دارد(۱۳۶). L-کارنیتین موجب کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی اندوژن، محافظت از میتوکندری در برابر اکسیداسیون لیپیدی و کاهش آپوپتوز از طریق مهار تورم میتوکندریایی و کاهش رهاسازی سیتوکروم C می‌شود(۱۳۶). در موش و بلدرچین آلوده‌شده با غذای حاوی AFB1، T-2 یا FB، این ترکیب باعث کاهش تولید ROS، سطح MDA، فعالیت Casp-3، آسیب DNA و پروتئین در کنار افزایش میزان MMP و GSH گردید(۵، ۱۰۲، ۱۳۷-۱۳۸).

ملاتونین یک هورمون تولیدشده از غده صنوبری(پینه آل) در مغز است که عملکرد تولیدمثلی را کنترل، فعالیت سیستم ایمنی را تنظیم، تومور زایی را محدود و به‌طور مؤثر استرس اکسیداتیو را مهار می‌کند(۱۳۹). اثرات آنتی‌اکسیدانی ملاتونین در موش‌هایی که در معرض خوراک آلوده به AFB1 و OTA قرار داشته‌اند، با افزایش سطح GHS و فعالیت CAT، GPx، GSH، GST، GR و SOD(۱۴۲-۱۴۰)، کاهش میزان MDA و LPO و کاهش بیان NO، Hsp 70 و Casp-3 همراه است(۱۴۰-۱۴۳).

مواد معدنی

مواد معدنی مختلفی موجود در مواد غذایی به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم با افزایش آنزیم‌های سم‌زدای بدن، به‌عنوان یک سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی ایفای نقش می‌کنند(۱۰۱). فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان GPx و SOD وابسته به حضور سلنیوم، مس و روی است(۱۴۴-۱۴۶).

در آنزیم‌های GPx، تیرودوکسین ردوکتاز، یدوتیرونین دیدیناز و سلنوفسفات سنتتاز سلنیوم یک جزء ضروری است(۵). سلنیوم تعدیل سیستم ایمنی سرکوب‌شده توسط DON در لنفوسیت‌های خوک و جوجه‌های گوشتی را از طریق افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی CAT, GSH, GPx و SOD، افزایش سطح GSH و کاهش میزان MDA انجام می‌دهد(۱۴۶-۱۴۷). در موش‌های آلوده‌شده با غذای حاوی ZEA سلنیوم سبب افزایش فعالیت GPx و SOD، افزایش بیان Bcl-2، کاهش بیان MDA، Bax و Casp-3 شد(۱۴۸).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی Zn در دو حالت سریع و کوتاه‌مدت و یا کند و طولانی‌مدت اعمال می‌شود. در فرم اول، Zn از طریق تثبیت گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌ها، علیه تبادل فلزات فعال اکسیداسیون(مس و آهن) فعالیت می‌کند(۱۰۶، ۱۴۹) و در حالت دوم، سبب تحریک بیان متالوتیونین‌ها(گروهی از پروتئین‌های استرس با نقش حفاظت سلولی در برابر فلزات سنگین) می‌شود. علاوه بر این، Zn به‌عنوان کوفاکتور آنزیم SOD، با تبدیل آنیون‌های سوپراکسید به متابولیت‌هایی با سمیت کمتر(O2 و H2O2)، موجب تنظیم فعالیت GPx و گلوتامیل سیستئین سنتتاز از طریق فعال شدن عامل رونویسی پاسخ MTF-1[69] می‌شود(۱۵۰). اثر آنتی‌اکسیدانی روی، در سلول‌های HepG2 قرارگرفته در معرض OTA به‌صورت افزایش فعالیت SOD و کاهش تولید ROS و آسیب DNA بود (۱۰۶).

[69]. MTF-1

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

پروبیوتیک‌ها

باکتری‌ها و قارچ‌ها(بالأخص باکتری‌های اسیدلاکتیک[70] و بیفیدوباکتریوم[71] و مخمرهای ساکارومایسس سرویسیه[72]) از معمول‌ترین میکروارگانیسم‌های پروبیوتیکی، سلول‌هایی زنده، مفید، غیر بیماری‌زا و غیر سمی و غالباً جزء فلور نرمال روده هستند. استانداردهای بین‌المللی حضور تیتر معینی از سوش‌های پروبیوتیکی(حداقل ۱۰۷ cfu/ml) را در فراورده‌های مصرفی فراسودمند، الزامی دانسته‌اند(۱۵۱-۱۵۲) باکتری‌ها و مخمرهای پروبیوتیک درصورتی‌که در محتوای لومن دستگاه گوارش انسان به میزان ۱۰۱۱-۱۰۱۲CFU/ml برسد، به‌عنوان اکوسیستم میکروبی بدن نقش محافظتی خود را جهت حفاظت بدن میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا و متابولیت‌های آن‌ها، با خنثی‌سازی و حذف ژنوتوکسین‌ها از جمله فلزات سنگین، سیانوتوکسین‌ها و مایکوتوکسین‌ها در روده و با تقویت سیستم ایمنی، سبب القای مرگ سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاهی و کاهش خطر ابتلا به سرطان گردد(۱۵۳-۱۵۷). باکتری‌های اسیدلاکتیک از قابلیت تولید ترکیبات ضد میکروبی نظیر اسیدهای آلی، دیاستیل، استون، پراکسید هیدروژن، پپتیدهای ضد قارچی و باکتریوسینها برخوردارند که در مقابل طیف وسیعی از عوامل آلوده‌کننده و بیماری‌زا مؤثر است(۱۵۸-۱۵۹). پروبیوتیک‌ها ایمونوتوکسیسیته و استرس اکسیداتیو ناشی از AFB1 و FB1 در طحال موش را از طریق افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی CAT, GSH, GPx و SOD، که خود منجر به افزایش سطح GSH و کاهش میزان MDA می‌شود، و یا توسط کاهش فعالیت Cas3، کاهش سطح MDA و بیان سیتوکاین‌های تنظیم‌کننده mRNA و به حد نرمال رساندن مارکرهای فوق، تعدیل می‌کنند(۸۰، ۱۰۷).

همراهی چند آنتی‌اکسیدان

ترکیب مواد طبیعی آنتی‌اکسیدان در تشدید کاهش ضایعات استرس اکسیداتیو ناشی از انواع مایکوتوکسین‌ها نقش دارد. به‌طور مثال میزان اثر محافظتی مواد L-کارنیتین، ویتامین E، سلنیوم، ملاتونین، کوآنزیم Q10 و تاموکسیفن بر DNA، پروتئین‌ها و لیپیدها در برابر سمیت ناشی از OTA در حالت ترکیب با هم بیش از حالت مجزا آن‌ها تعیین شد(۱۱۴، ۱۴۰،۱۴۳، ۱۶۰-۱۶۱). علاوه بر این، ترکیب کوآنزیم Q10، L-کارنیتین، آلفا توکوفرول و سلنیوم، سیر و کورکومین، چای سیاه و کورکومین اثرات آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی‌تری در برابر اثرات سوء AFB1 نشان دادند (۱۶۲-۱۶۳).

نتیجه‌گیری

استرس اکسیداتیو ناشی از مایکوتوکسین‌ها، با تولید ROS و RNS و ایجاد عوارض توکسیک بر روی DNA، سنتز پروتئین و میتوکندری همراه است. علی‌رغم اثرات سوء تائید شده این توکسین‌ها، مکانیسم ایجاد آن‌ها، عوامل دخیل در افزایش نفوذپذیری سلول به مایکوتوکسین‌های مختلف یا فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی که به مرگ سلولی منجر می‌شوند، به‌طور کامل مشخص نیست. بدن انسان به‌صورت هوشمند و ذاتی مجهز به مکانیسم دفاعی آنتی‌اکسیدانی جهت مهار واکنش بین رادیکال‌های آزاد و مخرب ROS و RNS با ترکیبات بیولوژیکی است و استفاده از برخی ترکیبات اگزوژن محافظتی و درمانی بالأخص بر پایه مواد طبیعی برای مهار و کاهش شدت استرس اکسیداتیو ناشی از اختلال در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن از اهداف علم نوین در استقرار نظام مدیریت سبز است. استفاده از ویتامین‌ها، ترکیبات فنولیک و کاروتنوئیدهای منابع گیاهی و سلول‌ها و متابولیت‌های سلولی ارگانیسم‌های باکتریایی یا قارچی غیر بیماری‌زا(پروبیوتیک‌ها) به‌عنوان متداول‌ترین ترکیبات اگزوژن طبیعی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی شناخته‌شده، ارائه راهکاری منطقی از طبیعت جهت مقابله و بازگرداندن تعادل اکسیدانی از

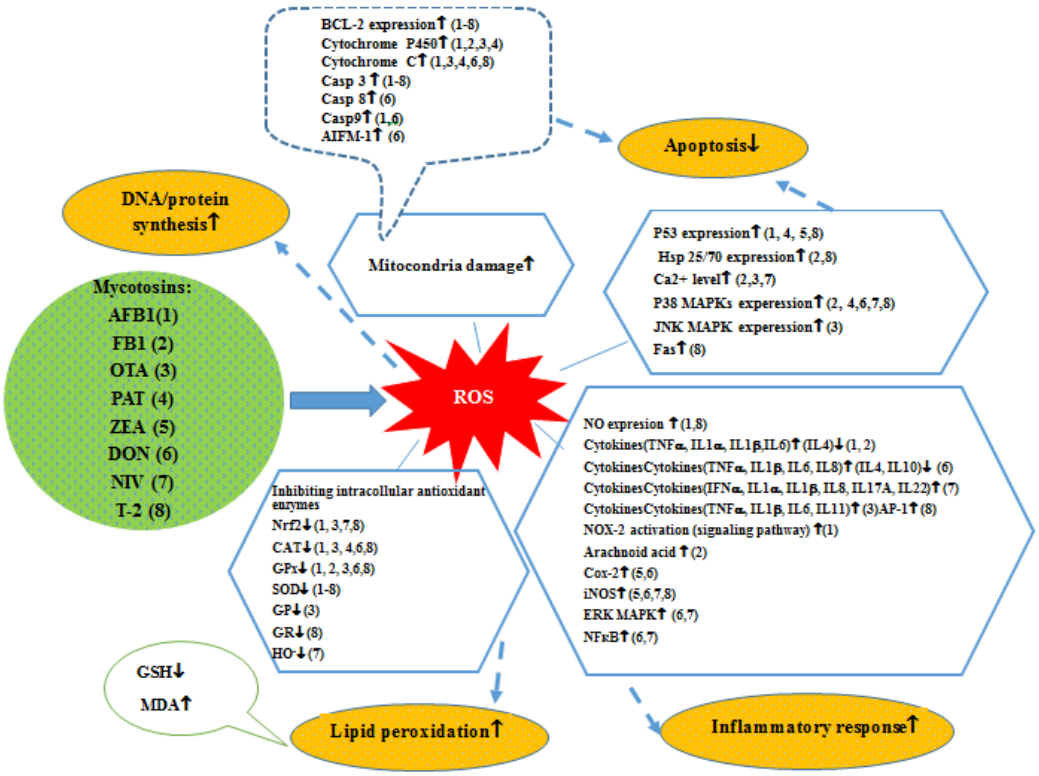
[70]. Lactic acid bacteria
[71]. Bifidobacteria
[72]. Saccharomyces cerevisiae

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

بین رفته توسط مایکوتوکسین‌ها، است. لذا تدوین استراتژی‌های جدید منطبق با فرهنگ و اقلیم هر منطقه از کشور با رویکرد پیاده‌سازی و اجرای دولت سبز و ضمن در نظر گرفتن چگونگی استفاده، مدت‌زمان و دوز مصرف آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، به‌منظور افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن در پیشگیری و درمان آسیب‌های منتج از استرس اکسیداتیو مفید و ضروری به نظر می‌رسد.

Abbreviations	
Casp	Caspases
MDA	Malondialdehyde
COX-2	Cyclooxygenase-2
TNF	Tumour necrosis factor
IL	Interleukin
ER	Endoplasmic reticulum
MPTP	Mitochondrial permeability transition pore
MMP	Mitochondrial membrane potential
ROS	Species Oxygen Reactive
RNS	Reactive Nitrogen Species
SOD	Superoxide dismutase
CAT	Catalase
GR	Glutathione reductase

Abbreviations	
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione
GST	Glutathione S-transferase
AREs	Antioxidant response elements
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
LPO	Lipid Peroxidation
DEp_2	Detoxifying enzymes of phase II
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
INF	Interferon
Hsp	Heat shock protein
PIG 3	P53-induced gene 3
MAPK	Mitogen-activated protein kinases



تصویر شماره ۱: خلاصه اکسیداتیو ناشی ازمایکوتوکسین‌ها و آسیب سلولی مرتبط با آن.

AFB1:Aflatoxin B1; FB1: Fumonisin B1; OTA: Ochratoxin A; PAT: Patulin; ZEA; Zearalenone; DON: Deoxynivalenol; NIV: Nivalenol; T-2: T-2 toxin; ROS: Reactive oxygen species; Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; CAT:Catalase; GPx: glutathione peroxidase X; SOD:Superoxide dismutase; GP: glutathione peroxidase; GR: Glutathione reductase; HO: Hydroxyl radical; GSH: Glutathione; MDA: Malondialdehyde; Casp: Caspases; Cox-2: Cyclooxygenase-2; IL: Interleukin; TNF: Tumour necrosis factor; IFN: Tumor necrosis factor;NO: Nitric oxide: AP-1: Activator protein 1; Hsp: Heat shock protein; NF-κB: Nuclear factor kappa beta

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

References

1. Angelo K, Nisler A, Hall AJ, Brown L, Gould L. Epidemiology of restaurant-associated foodborne disease outbreaks, United States, 1998–2013. Epidemiology & Infection. 2017;145(3):523-534.
2. Da Rocha MEB, Freire FdCO, Maia FEF, Guedes MIF, Rondina D. Mycotoxins and their effects on human and animal health. Food Control. 2014;36(1):159-165.
3. Aiko V, Mehta A. Occurrence, detection and detoxification of mycotoxins. Journal of biosciences. 2015;40(5):943-954.
4. Wu F, Groopman JD, Pestka JJ. Public health impacts of foodborne mycotoxins. Annual review of food science and technology. 2014;5:351-372.
5. Wang X, Wu Q, Wan D, Liu Q, Chen D, Liu Z, et al. Fumonisins: oxidative stress-mediated toxicity and metabolism in vivo and in vitro. Archives of Toxicology. 2016;90(1):81-101.
6. Salmaninejad A, Kangari P, Shakoori A. Oxidative stress: development and progression of breast cancer. Tehran University Medical Journal TUMS Publications. 2017;75(1):1-9.
7. Assi M. The differential role of reactive oxygen species in early and late stages of cancer. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2017;313(6):R646-R53.
8. Li X, Gao J, Huang K, Qi X, Dai Q, Mei X, et al. Dynamic changes of global DNA methylation and hypermethylation of cell adhesion-related genes in rat kidneys in response to ochratoxin A. World Mycotoxin Journal. 2015;8(4):465-476.
9. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. Journal of clinical pathology. 2001;54(3):176-186.
10. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007;39(1):44-84.
11. Ghorbani P, Hamidialamdari D, Namvar F, Yaghmaei P. Investigating the antioxidant properties of Silver Nanoparticle synthesized by green method. J Ilam Uni Med Sci. 2016;7(23):181-189.
12. Farley N, Pedraza-Alva G, Serrano-Gomez D, Nagaleekar V, Aronshtam A, Krahl T, et al. p38 mitogen-activated protein kinase mediates the Fas-induced mitochondrial death pathway in CD8+ T cells. Molecular and cellular biology. 2006;26(6):2118-2129.
13. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organization Journal. 2012;5(1):9.
14. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiological reviews. 2002;82(1):47-95.
15. Allen R, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. Free Radical Biology and Medicine. 2000;28(3):463-499.
16. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. Nutrition journal. 2015;15(1):71.
17. Ridnour LA, Thomas DD, Mancardi D, Espey MG, Miranda KM, Paolocci N, et al. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. Biological chemistry. 2004;385(1):1-10.
18. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? Free radical biology and medicine. 2010;49(11):1603-1616.
19. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. Neural Regeneration Research. 2013; 8(21):2003.
20. Van Houten B, Woshner V, Santos JH. Role of mitochondrial DNA in toxic responses to oxidative stress. DNA repair. 2006;5(2):145-152.
21. Sas K, Robotka H, Toldi J, Vécsei L. Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. Journal of the neurological sciences. 2007;257(1-2):221-239.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

22. Douarre C, Sourbier C, Dalla Rosa I, Das BB, Redon CE, Zhang H, et al. Mitochondrial topoisomerase I is critical for mitochondrial integrity and cellular energy metabolism. PloS one. 2012;7(7):e41094.
23. Anuradha CD, Kanno S, Hirano S. Oxidative damage to mitochondria is a preliminary step to caspase-3 activation in fluoride-induced apoptosis in HL-60 cells. Free Radical Biology and Medicine. 2001;31(3):367-373.
24. Minasyan L, Sreekumar PG, Hinton DR, Kannan R. Protective mechanisms of the mitochondrial-derived peptide humanin in oxidative and endoplasmic reticulum stress in RPE cells. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017.
25. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. Nature reviews Drug discovery. 2008;7(12):1013.
26. Masella R, Di Benedetto R, Varì R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. The Journal of nutritional biochemistry. 2005;16(10):577-586.
27. Jin J, Xiong T, Hou X, Sun X, Liao J, Huang Z, et al. Role of Nrf2 activation and NF-κB inhibition in valproic acid induced hepatotoxicity and in diammonium glycyrrhizinate induced protection in mice. Food and chemical toxicology. 2014;73:95-104.
28. Afshar P, Motamedzadegan A, Ahmady M, Alimi M, Shahidi SA, Golestan L, et al. Review on aflatoxins biodegradation strategies based on fungi. Clinical Excellence. 2017;7(1):36-48.
29. Kumar P, Mahato DK, Kamle M, Mohanta TK, Kang SG. Aflatoxins: a global concern for food safety, human health and their management. Frontiers in microbiology. 2017;7:2170.
30. Wang WJ, Xu ZL, Yu C, Xu XH. Effects of aflatoxin B1 on mitochondrial respiration, ROS generation and apoptosis in broiler cardiomyocytes. Animal Science Journal. 2017;88(10):1561-1518.
31. Liu Y, Wang W. Aflatoxin B1 impairs mitochondrial functions, activates ROS generation, induces apoptosis and involves Nrf2 signal pathway in primary broiler hepatocytes. Animal Science Journal. 2016;87(12):1490-500.
32. Mary VS, Arias SL, Otaiza SN, Velez PA, Rubinstein HR, Theumer MG. The aflatoxin B1-fumonisin B1 toxicity in BRL-3A hepatocytes is associated to induction of cytochrome P450 activity and arachidonic acid metabolism. Environmental toxicology. 2017;32(6):1711-1724.
33. Ma Q, Li Y, Fan Y, Zhao L, Wei H, Ji C, et al. Molecular mechanisms of lipoic acid protection against aflatoxin B1-induced liver oxidative damage and inflammatory responses in broilers. Toxins. 2015;7(12):5435-5447.
34. Maurya BK, Trigun SK. Fisetin modulates antioxidant enzymes and inflammatory factors to inhibit aflatoxin-B1 induced hepatocellular carcinoma in rats. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016:1972793.
35. Meissonnier GM, Laffitte J, Loiseau N, Benoit E, Raymond I, Pinton P, et al. Selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver during subchronic dietary exposure to aflatoxin B1. Food and chemical toxicology. 2007;45(11):2145-2154.
36. Afshar P, Shokrzadeh M, Kalhori S, Babaee Z, Saravi SS. Occurrence of Ochratoxin A and Aflatoxin M1 in human breast milk in Sari, Iran. Food Control. 2013;31(2):525-529.
37. Malir F, Ostry V, Pfohl-Leszkowicz A, Malir J, Toman J. Ochratoxin A: 50 years of research. Toxins. 2016;8(7):191.
38. Tanaka T, Hasegawa-Baba Y, Watanabe Y, Mizukami S, Kangawa Y, Yoshida T, et al. Maternal exposure to ochratoxin A targets intermediate progenitor cells of hippocampal neurogenesis in rat offspring via cholinergic signal downregulation and oxidative stress responses. Reproductive Toxicology. 2016;65:113-122.
39. Gayathri L, Dhivya R, Dhanasekaran D, Periasamy VS, Alshatwi AA, Akbarsha MA. Hepatotoxic effect of ochratoxin A and citrinin, alone and in combination, and protective effect of vitamin E: In vitro study in HepG2 cell. Food and chemical toxicology. 2015;83:151-163.
40. Lautert C, Ferreiro L, Wolkmer P, Paim FC, Da Silva CB, Jaques JA, et al. Individual in vitro effects of ochratoxin A, deoxynivalenol and zearalenone on oxidative stress and acetylcholinesterase in lymphocytes of broiler chickens. Springerplus. 2014;3(1):506.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

41. Aydin S, Palabiyik ŞS, Erkekoglu P, Sahin G, Başaran N, Giray BK. The carotenoid lycopene protects rats against DNA damage induced by Ochratoxin A. Toxicon. 2013;73:96-103.
42. Costa JG, Saraiva N, Guerreiro PS, Louro H, Silva MJ, Miranda JP, et al. Ochratoxin A-induced cytotoxicity, genotoxicity and reactive oxygen species in kidney cells: an integrative approach of complementary endpoints. Food and Chemical Toxicology. 2016;87:65-76.
43. Ramyaa P, Padma VV. Ochratoxin-induced toxicity, oxidative stress and apoptosis ameliorated by quercetin–Modulation by Nrf2. Food and chemical toxicology. 2013;62:205-216.
44. Qian G, Liu D, Hu J, Gan F, Hou L, Chen X, et al. Ochratoxin A-induced autophagy in vitro and in vivo promotes porcine circovirus type 2 replication. Cell death & disease. 2017;8(6):e2909.
45. Mally A, Dekant W. Mycotoxins and the kidney: modes of action for renal tumor formation by ochratoxin A in rodents. Molecular nutrition & food research. 2009;53(4):467-478.
46. Zhu L, Zhang B, Dai Y, Li H, Xu W. A review: epigenetic mechanism in ochratoxin a toxicity studies. Toxins. 2017;9(4):113.
47. Abdel-Wahhab MA, Aljawish A, El-Nekeety AA, Abdel-Aziem SH, Hassan NS. Chitosan nanoparticles plus quercetin suppress the oxidative stress, modulate DNA fragmentation and gene expression in the kidney of rats fed ochratoxin A-contaminated diet. Food and Chemical Toxicology. 2017;99:209-221.
48. Bhat PV, Pandareesh M, Khanum F, Tamatam A. Cytotoxic effects of ochratoxin A in neuro-2a cells: role of oxidative stress evidenced by N-acetylcysteine. Frontiers in microbiology. 2016;7:1142.
49. Sheu M-L, Shen C-C, Chen Y-S, Chiang C-K. Ochratoxin A induces ER stress and apoptosis in mesangial cells via a NADPH oxidase-derived reactive oxygen species-mediated calpain activation pathway. Oncotarget. 2017;8(12):19376.
50. Agrawal M, Yadav P, Lomash V, Bhaskar A, Rao PL. T-2 toxin induced skin inflammation and cutaneous injury in mice. Toxicology. 2012;302(2-3):255-265.
51. Li Y, Wang Z, Beier RC, Shen J, Smet DD, De Saeger S, et al. T-2 toxin, a trichothecene mycotoxin: review of toxicity, metabolism, and analytical methods. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2011;59(8):3441-3453.
52. Adhikari M, Negi B, Kaushik N, Adhikari A, Al-Khedhairy AA, Kaushik NK, et al. T-2 mycotoxin: toxicological effects and decontamination strategies. Oncotarget. 2017;8(20):33933.
53. Zhang Y, Han J, Zhu C-C, Tang F, Cui X-S, Kim N-H, et al. Exposure to HT-2 toxin causes oxidative stress induced apoptosis/autophagy in porcine oocytes. Scientific reports. 2016;6:33904.
54. Chen J-h, Cao J-l, Chu Y-l, Wang Z-l, Yang Z-t, Wang H-l. T-2 toxin-induced apoptosis involving Fas, p53, Bcl-xL, Bcl-2, Bax and caspase-3 signaling pathways in human chondrocytes. Journal of Zhejiang University Science B. 2008;9(6):455-463.
55. Chaudhary M, Rao PL. Brain oxidative stress after dermal and subcutaneous exposure of T-2 toxin in mice. Food and Chemical Toxicology. 2010;48(12):3436-3442.
56. Yang L, Yu Z, Hou J, Deng Y, Zhou Z, Zhao Z, et al. Toxicity and oxidative stress induced by T-2 toxin and HT-2 toxin in broilers and broiler hepatocytes. Food and Chemical Toxicology. 2016;87:128-137.
57. Zhang YF, Su PK, Wang LJ, Zheng HQ, Bai XF, Li P, et al. T-2 toxin induces apoptosis via the Bax-dependent caspase-3 activation in mouse primary Leydig cells. Toxicology mechanisms and methods. 2018;28(1):23-28.
58. Wu Q-H, Wang X, Yang W, Nüssler AK, Xiong L-Y, Kuča K, et al. Oxidative stress-mediated cytotoxicity and metabolism of T-2 toxin and deoxynivalenol in animals and humans: an update. Archives of toxicology. 2014;88(7):1309-1326.
59. Krnjaja V, Stanković S, Obradović A, Petrović T, Mandić V, Bijelić Z, et al. Trichothecene genotypes of Fusarium graminearum populations isolated from winter wheat crops in Serbia. Toxins. 2018;10(11):460.
60. Payros D, Alassane-Kpembi I, Pierron A, Loiseau N, Pinton P, Oswald IP. Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Archives of Toxicology. 2016;90(12):2931-2957.
61. Pierron A, Mimoun S, Murate LS, Loiseau N, Lippi Y, Bracarense A-PF, et al. Microbial biotransformation of DON: molecular basis for reduced toxicity. Scientific reports. 2016;6:29105.
62. Osselaere A, Santos R, Hautekiet V, De Backer P, Chiers K, Ducatelle R, et al. Deoxynivalenol impairs hepatic and intestinal gene expression of selected oxidative stress, tight junction and inflammation proteins in broiler chickens, but addition of an adsorbing agent shifts the effects to the distal parts of the small intestine. PloS one. 2013;8(7):e69014.
63. Li D, Ye Y, Lin S, Deng L, Fan X, Zhang Y, et al. Evaluation of deoxynivalenol-induced toxic effects on DF-1 cells in vitro: cell-cycle arrest, oxidative stress, and apoptosis. Environmental toxicology and pharmacology. 2014;37(1):141-149.
64. Strasser A, Carra M, Ghareeb K, Awad W, Böhm J. Protective effects of antioxidants on deoxynivalenol-induced damage in murine lymphoma cells. Mycotoxin research. 2013;29(3):203-208.
65. Frankič T, Salobir J, Rezar V. The effect of vitamin E supplementation on reduction of lymphocyte DNA damage induced by T-2 toxin and deoxynivalenol in weaned pigs. Animal Feed Science and Technology. 2008;141(3-4):274-286.
66. Sun L-H, Lei M-y, Zhang N-Y, Gao X, Li C, Krumm CS, et al. Individual and combined cytotoxic effects of aflatoxin B1, zearalenone, deoxynivalenol and fumonisin B1 on BRL 3A rat liver cells. Toxicon. 2015;95:6-12.
67. Pestka JJ. Mechanisms of deoxynivalenol-induced gene expression and apoptosis. Food additives and contaminants. 2008;25(9):1128-1140.
68. Pestka JJ. Deoxynivalenol-induced proinflammatory gene expression: mechanisms and pathological sequelae. Toxins. 2010;2(6):1300-1317.
69. Graziani F, Pujol A, Nicoletti C, Pinton P, Armand L, Di Pasquale E, et al. The food-associated ribotoxin deoxynivalenol modulates inducible NO synthase in human intestinal cell model. Toxicological Sciences. 2015;145(2):372-382.
70. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. Clinical microbiology reviews. 2003 Jul;16(3):497-516.
71. Cheat S, Gerez J, Cognié J, Alassane-Kpembi I, Bracarense A, Raymond-Letron I, et al. Nivalenol has a greater impact than deoxynivalenol on pig jejunum mucosa in vitro on explants and in vivo on intestinal loops. Toxins. 2015;7(6):1945-1961.
72. Del Regno M, Adesso S, Popolo A, Quaroni A, Autore G, Severino L, et al. Nivalenol induces oxidative stress and increases deoxynivalenol pro-oxidant effect in intestinal epithelial cells. Toxicology and applied pharmacology. 2015;285(2):118-127.
73. Marzocco S, Russo R, Bianco G, Autore G, Severino L. Pro-apoptotic effects of nivalenol and deoxynivalenol trichothecenes in J774A. 1 murine macrophages. Toxicology letters. 2009;189(1):21-26.
74. Alassane-Kpembi I, Puel O, Pinton P, Cossalter A-M, Chou T-C, Oswald IP. Co-exposure to low doses of the food contaminants deoxynivalenol and nivalenol has a synergistic inflammatory effect on intestinal explants. Archives of toxicology. 2017;91(7):2677-2687.
75. Voss KA, Riley RT, Norred W, Bacon CW, Meredith FI, Howard PC, et al. An overview of rodent toxicities: liver and kidney effects of fumonisins and Fusarium moniliforme. Environmental Health Perspectives. 2001;109(suppl 2):259-266.
76. Voss K, Smith G, Haschek W. Fumonisins: toxicokinetics, mechanism of action and toxicity. Animal feed science and technology. 2007;137(3-4):299-325.
77. Grenier B, Bracarense A-PF, Schwartz HE, Trumel C, Cossalter A-M, Schatzmayr G, et al. The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B1 correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids. Biochemical pharmacology. 2012;83(10):1465-1473.
78. Loiseau N, Debrauwer L, Sambou T, Bouhet S, Miller JD, Martin PG, et al. Fumonisin B1 exposure and its selective effect on porcine jejunal segment: sphingolipids, glycolipids and trans-epithelial passage disturbance. biochemical pharmacology. 2007;74(1):144-152.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

79. Domijan A-M, Gajski G, Jovanović IN, Gerić M, Garaj-Vrhovac V. In vitro genotoxicity of mycotoxins ochratoxin A and fumonisin B1 could be prevented by sodium copper chlorophyllin–Implication to their genotoxic mechanism. Food chemistry. 2015;170:455-462.
80. Abbès S, Ben Salah-Abbes J, Jebali R, Younes RB, Oueslati R. Interaction of aflatoxin B1 and fumonisin B1 in mice causes immunotoxicity and oxidative stress: Possible protective role using lactic acid bacteria. Journal of immunotoxicology. 2016;13(1):46-54.
81. Galvano F, Russo A, Cardile V, Galvano G, Vanella A, Renis M. DNA damage in human fibroblasts exposed to fumonisin B1. Food and Chemical Toxicology. 2002;40(1):25-31.
82. Hassan AM, Abdel-Aziem SH, El-Nekeety AA, Abdel-Wahhab MA. Panaxginseng extract modulates oxidative stress, DNA fragmentation and up-regulate gene expression in rats sub chronically treated with aflatoxin B 1 and fumonisin B 1. Cytotechnology. 2015;67(5):861-871.
83. Domijan AM, Peraica M, Vrdoljak AL, Radić B, Žlender V, Fuchs R. The involvement of oxidative stress in ochratoxin A and fumonisin B1 toxicity in rats. Molecular nutrition & food research. 2007;51(9):1147-1151.
84. 84. Rumora L, Domijan A-M, Grubišić TŽ, Peraica M. Mycotoxin fumonisin B1 alters cellular redox balance and signalling pathways in rat liver and kidney. Toxicology. 2007;242(1-3):31-38.
85. Tannous J, Keller NP, Atoui A, El Khoury A, Lteif R, Oswald IP, et al. Secondary metabolism in Penicillium expansum: Emphasis on recent advances in patulin research. Critical reviews in food science and nutrition. 2018;58(12):2082-2098.
86. Assunção R, Alvito P, Kleiveland C, Lea T. Characterization of in vitro effects of patulin on intestinal epithelial and immune cells. Toxicology letters. 2016;250:47-56.
87. Jin H, Yin S, Song X, Zhang E, Fan L, Hu H. p53 activation contributes to patulin-induced nephrotoxicity via modulation of reactive oxygen species generation. Scientific reports. 2016;6:24455.
88. Jayashree GV, Krupashree K, Rachitha P, Khanum F. Patulin induced oxidative stress mediated apoptotic damage in mice, and its modulation by green tea leaves. Journal of clinical and experimental hepatology. 2017;7(2):127-134.
89. Zhang B, Peng X, Li G, Xu Y, Xia X, Wang Q. Oxidative stress is involved in Patulin induced apoptosis in HEK293 cells. Toxicon. 2015;94:1-7.
90. Boussabbeh M, Salem IB, Belguesmi F, Neffati F, Najjar MF, Abid-Essefi S, et al. Crocin protects the liver and kidney from patulin-induced apoptosis in vivo. Environmental Science and Pollution Research. 2016;23(10):9799-9808.
91. Boussabbeh M, Ben Salem I, Neffati F, Najjar MF, Bacha H, Abid-Essefi S. Crocin Prevents Patulin-Induced Acute Toxicity in Cardiac Tissues via the Regulation of Oxidative Damage and Apoptosis. Journal of biochemical and molecular toxicology. 2015;29(10):479-488.
92. Koraichi F, Videmann B, Mazallon M, Benahmed M, Prouillac C, Lecoeur S. Zearalenone exposure modulates the expression of ABC transporters and nuclear receptors in pregnant rats and fetal liver. Toxicology letters. 2012;211(3):246-256.
93. Frizzell C, Ndossi D, Verhaegen S, Dahl E, Eriksen G, Sørlie M, et al. Endocrine disrupting effects of zearalenone, alpha-and beta-zearalenol at the level of nuclear receptor binding and steroidogenesis. Toxicology Letters. 2011;206(2):210-217.
94. Liu M, Zhu D, Guo T, Zhang Y, Shi B, Shan A, et al. Toxicity of zearalenone on the intestines of pregnant sows and their offspring and alleviation with modified halloysite nanotubes. Journal of the Science of Food and Agriculture. 2018;98(2):698-706.
95. Marin DE, Pistol GC, Neagoe IV, Calin L, Taranu I. Effects of zearalenone on oxidative stress and inflammation in weanling piglets. Food and Chemical Toxicology. 2013;58:408-415.
96. Abid-Essefi S, Ouanes Z, Hassen W, Baudrimont I, Creppy E, Bacha H. Cytotoxicity, inhibition of DNA and protein syntheses and oxidative damage in cultured cells exposed to zearalenone. Toxicology in vitro. 2004;18(4):467-474.
97. Abid-Essefi S, Baudrimont I, Hassen W, Ouanes Z, Mobio TA, Anane R, et al. DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: prevention by Vitamin E. Toxicology. 2003;192(2-3):237-248.
98. Qin X, Cao M, Lai F, Yang F, Ge W, Zhang X, et al. Oxidative stress induced by zearalenone in porcine granulosa cells and its rescue by curcumin in vitro. PloS one. 2015;10(6):e0127551.
99. Fan W, Shen T, Ding Q, Lv Y, Li L, Huang K, et al. Zearalenone induces ROS-mediated mitochondrial damage in porcine IPEC-J2 cells. Journal of biochemical and molecular toxicology. 2017;31(10):e21944.
100. Zuo L, Zhou T, Pannell B, Ziegler A, Best TM. Biological and physiological role of reactive oxygen species–the good, the bad and the ugly. Acta Physiologica. 2015;214(3):329-348.
101. Sorrenti V, Di Giacomo C, Acquaviva R, Barbagallo I, Bognanno M, Galvano F. Toxicity of ochratoxin a and its modulation by antioxidants: a review. Toxins. 2013;5(10):1742-1766.
102. Moosavi M, Rezaei M, Kalantari H, Behfar A, Varnaseri G. l-carnitine protects rat hepatocytes from oxidative stress induced by T-2 toxin. Drug and chemical toxicology. 2016;39(4):445-450.
103. da Silva EO, Gerez JR, do Carmo Drape T, Bracarense APF. Phytic acid decreases deoxynivalenol and fumonisin B1-induced changes on swine jejunal explants. Toxicology reports. 2014;1:284-292.
104. Salem IB, Boussabbeh M, Neffati F, Najjar M, Abid-Essefi S, Bacha H. Zearalenone-induced changes in biochemical parameters, oxidative stress and apoptosis in cardiac tissue: Protective role of crocin. Human & experimental toxicology. 2016;35(6):623-634.
105. Verma RJ, Mathuria N. Curcumin ameliorates aflatoxin-induced lipid-peroxidation in liver and kidney of mice. Acta Pol Pharm. 2008;65(2):195-202.
106. Zheng J, Zhang Y, Xu W, Luo Y, Hao J, Shen XL, et al. Zinc protects HepG2 cells against the oxidative damage and DNA damage induced by ochratoxin A. Toxicology and applied pharmacology. 2013;268(2):123-131.
107. El Golli-Bennour E, Timoumi R, Koroit M, Bacha H, Abid-Essefi S. Protective effects of kefir against zearalenone toxicity mediated by oxidative stress in cultured HCT-116 cells. Toxicon. 2019;157:25-34.
108. Alpsoy L, Yildirim A, Agar G. The antioxidant effects of vitamin A, C, and E on aflatoxin B1-induced oxidative stress in human lymphocytes. Toxicology and industrial health. 2009;25(2):121-127.
109. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. Rsc Advances. 2015;5(35):27986-28006.
110. Wheeler J, Harrison M, Koehler P. In vitro metabolism of aflatoxin B1 with microsomal enzymes in the presence of selected nutrients. Journal of food science. 1987;52(5):1432-1433.
111. Fusi E, Giromini C, Rebucci R, Pinotti L, Caprarulo V, Cheli F, et al. Ochratoxin A cytotoxicity on Madin–Darby canine kidney cells in the presence of alpha-tocopherol: Effects on cell viability and tight junctions. Journal of animal physiology and animal nutrition. 2018;102(1):350-355.
112. Su Y, Sun Y, Ju D, Chang S, Shi B, Shan A. The detoxification effect of vitamin C on zearalenone toxicity in piglets. Ecotoxicology and environmental safety. 2018;158:284-292.
113. Ighodaro O, Akinloye O. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. Alexandria Journal of Medicine. 2018;54(4):287-293.
114. Atroshi F, Biese I, Saloniemi H, Ali-Vehmas T, Saari S, Rizzo A, et al. Significance of apoptosis and its relationship to antioxidants after ochratoxin A administration in mice. J Pharm Pharm Sci. 2000;3(3):281-291.
115. Shi B, Su Y, Chang S, Sun Y, Meng X, Shan A. Vitamin C protects piglet liver against zearalenone-induced oxidative stress by modulating expression of nuclear receptors PXR and CAR and their target genes. Food & function. 2017;8(10):3675-3687.
116. Sahoo P, Mukherjee S. Immunomodulation by dietary vitamin C in healthy and aflatoxin B1-induced immunocompromised rohu (Labeo rohita). Comparative immunology, microbiology and infectious diseases. 2003;26(1):65-76.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

aflatoxin B1. Cell biology international. 2013;37(2):181-186.
127. Ueng Y-F, Shyu C-C, Liu T-Y, Oda Y, Lin Y-L, Liao J-F, et al. Protective effects of baicalein and wogonin against benzo [a] pyrene-and aflatoxin B1-induced genotoxicities. Biochemical pharmacology. 2001;62(12):1653-1660.
128. Sozmen M, Devrim AK, Tunca R, Bayezit M, Dag S, Essiz D. Protective effects of silymarin on fumonisin B1-induced hepatotoxicity in mice. Journal of veterinary science. 2014;15(1):51-60.
129. Xiao W, Li S, Wang S, Ho C-T. Chemistry and bioactivity of Gardenia jasminoides. Journal of food and drug analysis. 2017;25(1):43-61.
130. Hosseinimehr SJ. A review of preventive and therapeutic effects of curcumin in patients with cancer. J Clin Excell. 2014;2(2):13.
131. Cooper R, Morré DJ, Morré DM. Medicinal benefits of green tea: Part I. Review of noncancer health benefits. Journal of Alternative & Complementary Medicine. 2005;11(3):521-528.
132. Mordente A, Guantario B, Meucci E, Silvestrini A, Lombardi E, E Martorana G, et al. Lycopene and cardiovascular diseases: an update. Current medicinal chemistry. 2011;18(8):1146-1163.
133. Silva EO, Bracarense APF. Phytic acid: from antinutritional to multiple protection factor of organic systems. Journal of food science. 2016;81(6):R1357-R62.
134. Boussabbeh M, Salem IB, Belguesmi F, Bacha H, Abid-Essefi S. Tissue oxidative stress induced by patulin and protective effect of crocin. Neurotoxicology. 2016;53:343-349.
135. Zheng Q-T, Yang Z-H, Yu L-Y, Ren Y-Y, Huang Q-X, Liu Q, et al. Synthesis and antioxidant activity of curcumin analogs. Journal of Asian natural products research. 2017;19(5):489-503.
136. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pedre-Piñeiro AM. Significance of l-carnitine for human health. IUBMB life. 2017;69(8):578-594.
137. Citil M, Gunes V, Atakisi O, Ozcan A, Tuzcu M, Dogan A. Protective effect of L-carnitine against oxidative damage caused by experimental chronic aflatoxicosis in quail (Coturnix coturnix). Acta Veterinaria Hungarica. 2005;53(3):319-324.
117. Abdel-Hamid AA, Firgany AE-DL. Vitamin E supplementation ameliorates aflatoxin B1-induced nephrotoxicity in rats. Acta histochemica. 2015;117(8):767-79.
118. 118. Reddy L, Odhav B, Bhoola K. Aflatoxin B1-induced toxicity in HepG2 cells inhibited by carotenoids: morphology, apoptosis and DNA damage. Biological chemistry. 2006;387(1):87-93.
119. El Golli E, Hassen W, Bouslimi A, Bouaziz C, Ladjimi MM, Bacha H. Induction of Hsp 70 in Vero cells in response to mycotoxins: Cytoprotection by sub-lethal heat shock and by Vitamin E. Toxicology letters. 2006;166(2):122-130.
120. Friedman M. Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. Molecular nutrition & food research. 2007;51(1):116-134.
121. Gupta VK, Kumria R, Garg M, Gupta M. Recent updates on free radicals scavenging flavonoids: An overview. Asian Journal of Plant Sciences. 2010;9(3):108.
122. Ramyaa P, Padma VV. Quercetin modulates OTA-induced oxidative stress and redox signalling in HepG2 cells—up regulation of Nrf2 expression and down regulation of NF-κB and COX-2. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2014;1840(1):681-692.
123. Long M, Zhang Y, Li P, Yang S-H, Zhang W-K, Han J-X, et al. Intervention of grape seed proanthocyanidin extract on the subchronic immune injury in mice induced by aflatoxin B1. International journal of molecular sciences. 2016;17(4):516.
124. Long M, Yang S-H, Shi W, Li P, Guo Y, Guo J, et al. Protective effect of proanthocyanidin on mice Sertoli cell apoptosis induced by zearalenone via the Nrf2/ARE signalling pathway. Environmental Science and Pollution Research. 2017;24(34):26724-26733.
125. Zhong Y, Jin C, Gan J, Wang X, Shi Z, Xia X, et al. Apigenin attenuates patulin-induced apoptosis in HEK293 cells by modulating ROS-mediated mitochondrial dysfunction and caspase signal pathway. Toxicon. 2017;137:106-113.
126. Nones J, Nones J, Trentin AG. Flavonoid hesperidin protects neural crest cells from death caused by

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

138. Yatim AM, Sachan DS. Carnitine alters binding of aflatoxin to DNA and proteins in rat hepatocytes and cell-free systems. The Journal of nutrition. 2001;131(7):1903-1908.
139. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, Guerrero JM, et al. The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. Current opinion in investigational drugs. 2006;7(5):423.
140. Sutken E, Aral E, Ozdemir F, Uslu S, Alatas O, Colak O. Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney. International journal of toxicology. 2007;26(1):81-87.
141. Meki A-RM, Esmail EE-DF, Hussein AA, Hassanein HM. Caspase-3 and heat shock protein-70 in rat liver treated with aflatoxin B1: effect of melatonin. Toxicon. 2004;43(1):93-100.
142. Abdel-Wahhab MA, Abdel-Galil MM, El-Lithey M. Melatonin counteracts oxidative stress in rats fed an ochratoxin A contaminated diet. Journal of pineal research. 2005;38(2):130-135.
143. Yenilmez A, Isikli B, Aral E, Degirmenci I, Sutken E, Baycu C. Antioxidant effects of melatonin and coenzyme Q10 on oxidative damage caused by single-dose ochratoxin A in rat kidney. Chin J Physiol. 2010;53(5):310-317.
144. Marreiro D, Cruz K, Morais J, Beserra J, Severo J, de Oliveira A. Zinc and oxidative stress: current mechanisms. Antioxidants. 2017;6(2):24.
145. Hamam A, Abou-Zeina HA. Effect of vitamin E and selenium supplements on the antioxidant markers and immune status in sheep. Journal of Biological Sciences. 2007;7(6):870-878.
146. Wang X, Zuo Z, Deng J, Zhang Z, Chen C, Fan Y, et al. Protective role of selenium in immune-relevant cytokine and immunoglobulin production by piglet splenic lymphocytes exposed to deoxynivalenol. Biological trace element research. 2018;184(1):83-91.
147. Placha I, Borutova R, Gresakova L, Petrovic V, Faix S, Leng L. Effects of excessive selenium supplementation to diet contaminated with deoxynivalenol on blood phagocytic activity and antioxidative status of broilers. Journal of animal physiology and animal nutrition. 2009;93(6):695-702.
148. Long M, Yang S, Wang Y, Li P, Zhang Y, Dong S, et al. The protective effect of selenium on chronic zearalenone-induced reproductive system damage in male mice. Molecules. 2016;21(12):1687.
149. Zago MP, Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. Free Radical Biology and Medicine. 2001;31(2):266-274.
150. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. The Journal of nutrition. 2000;130(5):1447S-54S.
151. Bari MR, Ashrafi R, Alizade M, Rofehgarineghad L. Effects of different contents of yogurt starter/probiotic bacteria, storage time and different concentration of cysteine on the microflora characteristics of bio-yogurt. Research Journal of Biological Sciences. 2009;4(2):137-142.
152. Alidad M, Mohamadi Sani A, Tajali F. Detoxification of Lactobacillus casei as probiotic in Yoghurt. Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. 2013;5(1):99-105.
153. Hotel ACP, Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Prevention. 2001;5(1):1-10.
154. Kazemi Goraji M, Abbasi H, Roozbeh Nasiraii L, milani e. influence of microencapsulation of indigenous probiotic lactobacillus plantarum on bacterial survival in simulated gastrointestinal conditions. journal of food research (university of tabriz). 2014;24(3):463-472.
155. Zoghi A, Khosravi-Darani K, Sohrabvandi S. Surface binding of toxins and heavy metals by probiotics. Mini reviews in medicinal chemistry. 2014;14(1):84-98.
156. Salehipour Z, Haghmorad D, Sankian M, Rastin M, Nosratabadi R, Dallal MMS, et al. Bifidobacterium animalis in combination with human origin of Lactobacillus plantarum ameliorate neuroinflammation in experimental model of multiple sclerosis by altering CD4+ T cell subset balance. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;95:1535-1548.
157. Halttunen T, Collado M, El-Nezami H, Meriluoto J, Salminen S. Combining strains of lactic acid bacteria may reduce their toxin and heavy metal removal efficiency from aqueous solution. Letters in applied microbiology. 2008;46(2):160-165.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

158. Gálvez A, Abriouel H, López RL, Omar NB. Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. International journal of food microbiology. 2007;120(1-2):51-70.
159. Sadeghi A, Ebrahimi M, Sadeghi B. Effect of Isolated Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus brevis on Growth of Aspergillus flavus and Reduction of Aflatoxin B1. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2016;15(1):3-16.
160. Abidin Z, Khan M, Khatoon A, Saleemi M, Khan A, Javed I. Ameliorative effects of L-carnitine and vitamin E (α-tocopherol) on haematological and serum biochemical parameters in White Leghorn cockerels given ochratoxin A contaminated feed. British poultry science. 2013;54(4):471-477.
161. Baldi A, Losio M, Cheli F, Rebucci R, Sangalli L, Fusi E, et al. Evaluation of the protective effects of α-tocopherol and retinol against ochratoxin A cytotoxicity. British Journal of Nutrition. 2004;91(4):507-512.
162. El-Barbary M. Detoxification and antioxidant effects of garlic and curcumin in Oreochromis niloticus injected with aflatoxin B_1 with reference to gene expression of glutathione peroxidase (GPx) by RT-PCR. Fish physiology and biochemistry. 2016;42(2):617.
163. Alm-Eldeen AA, Mona MH, Shati AA, El-Mekkawy HI. Synergistic effect of black tea and curcumin in improving the hepatotoxicity induced by aflatoxin B1 in rats. Toxicology and industrial health. 2015;31(12):1269-1280.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-11-13]