مطالعات علوم زیستی و زیست فناوری

دوره ۷، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۰

صفحات ۸۷- ۷۹

Online ISSN: ٤٤٩٣-٢٤٧٦

Print ISSN: ۲۰۲۰-۲۵۳۸

www.irijournals.com

بررسی اثر حفاظتی عصاره رزماری بر رفع مسمومیت ناشی از سرب در تغییرات غلظت‌های هورمونی تیروئیدی موش

فاطمه پارسا

کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، ایران

چکیده

یکی از بزرگ‌ترین غدد بدن، غده تیروئید است که ترشح کننده‌ی هورمون‌های تیروکسین (۴T) و تریدوتیرونین (۳T) می‌باشد. این دو هورمون اثر عمیقی بر متابولیسم دارند، بنابراین کار برروی تیروئید از جایگاه بالایی برخوردار است. در این مطالعه اثر حفاظتی عصاره گیاه رزماری بر رفع مسمومیت ناشی از سرب در تغییرات غلظت‌های هورمونی تیروئیدی موش بررسی شد. در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش صحرایی نژاد ویستار در ۷ گروه ۵ سری شامل گروه های: کنترل، شاهد ۱ (دریافت‌کننده سرب)، شاهد ۲ (دریافت‌کننده عصاره رزماری) و گروه های تجربی ۱ (سرب +عصاره گیاه رزماری در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه تجربی ۲ (سرب +عصاره گیاه رزماری در دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه تجربی ۳ (سرب +عصاره گیاه رزماری در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گروه تجربی ۴ (سرب +عصاره گیاه رزماری در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) استفاده شد. در پایان آزمایش‌ها، از قلب حیوانات خون‌گیری و سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی TSH، ۴T و ۳T اندازه‌گیری شد. داده های آماری با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطوح سرمی هورمون‌های T4، ۳T و TSH در گروه دریافت‌کننده سرب در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرد (p<۰/۰۰۱). گروه های تیمار شده با عصاره رزماری سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی را نسبت به گروه دریافت‌کننده سرب به طور معنی‌داری افزایش دادند. در این مطالعه عصاره رزماری توانست باعث افزایش هورمون‌های تیروئیدی به سطح طبیعی در موش‌های دریافت‌کننده سرب شود. افزایش هورمون‌های تیروئیدی به سطح طبیعی احتمالا به دلیل ترکیب‌های شیمیایی موجود در عصاره این گیاه می‌باشد که در نهایت می‌تواند بافت تیروئید را در مقابل تأثیرات مخرب استات سرب محافظت کند.

واژه‌های کلیدی: عصاره رزماری، هورمون‌های تیروئیدی، سرب، آنتی اکسیدان

مقدمه

سرب یکی از فلزات سنگین، پرمصرف و سمی است که در همه جا وجود دارد و به دلیل استفاده بسیار وسیع در صنعت به یک آلوده‌کننده زیست محیطی تبدیل شده است. این عنصر به طور ناخواسته وارد سیستم های حیاتی شده و طی تجمع افزایشی در زنجیره غذایی وارد بدن جانوران عالی تر از جمله انسان می شود. ترکیب های آلی و معدنی سرب به سهولت از طریق پوست، تنفس و گوارش جذب می شود و در تمام بافت های نرم و سخت تجمع پیدا می کند (Burtis and Ashwood, 1999; Jelliffe and Jelliffe, 1978). سرب جذب شده می تواند به مقادیر قابل توجهی در خون برسد. اعتقاد بر این است که این عنصر پیوند محکمی با ماکرومولکول های اجزای درون سلولی تشکیل می دهد. برای اثبات این ادعا محققین پروتئین های پیوند یافته با سرب را از کلیه ها، کبد، خون و مغز جدا کرده و مورد بررسی قرار دادند (Mousa, 2004). سمیت با سرب حتی با مقادیر کم بر ساختارهای بیوشیمیایی و فرآیندهای فیزیولوژیک و رفتاری اثرات سوء برجای می گذارد (Chen et al., 2006; Tong et al. 2000)

غده تیروئید یکی از بزرگ‌ترین غدد درون ریز اصلی بدن است و سه هورمون مهم تیروکسین (۴T)، تری یدوتیرونین (۳T) و کلسی تونین را ترشح می کند (Burkitt et al, 1993). دو هورمون تیروکسین (۴T) و تری یدوتیرونین (۳T) اثر عمیقی در افزایش میزان متابولیسم بدن دارند. فقدان کامل ترشح تیروئید معمولاً سبب کاهش میزان متابولیسم پایه به میزان ۴۰ تا ۵۰ درصد کمتر از معمول می شود و ترشح و زیادی آن هم میتواند متابولیسم پایه را ۶۰ تا ۱۰۰ درصد بالاتر از حد طبیعی ببرد. هورمون‌های تیروئید علاوه بر تأثیرات بیشتر بر مصرف اکسیژن و نسبت متابولیک، برای عملکرد عمومی بافت‌هایی که نقش مهمی در رشد، تکامل، تمایز و متابولیسم دارند، مورد نیاز هستند (Klein and Danzi, 2007; Videla, 2000). بیماری های تحت بالینی تیروئید که همیشه نیاز به درمان ندارند را می توان به عنوان یک هورمون تحریک کننده تیروئید غیرطبیعی (TSH) با سطوح طبیعی ۴T و ۳T تعریف کرد، در حالی که بیماری بالینی تیروئید که نیاز به درمان دارد به عنوان سطح سرمی غیر طبیعی TSH، ۴T و ۳T شناخته می شود. عوامل خطرزای بیماری تیروئید عبارتند از خودایمنی، استفاده از داروهای خاص، تابش خارجی به گردن و سر، نقص بیوسنتزی در سازماندهی ید، و جایگزینی غده تیروئید با تومور (Baskin et al, 2002). سایر عوامل مرتبط که خطر ابتلا به بیماری تیروئید را افزایش می دهند عبارتند از: افزایش سن، کمبود ید و جنسیت (Singer, 2005; Delange, 2000)

تغییر در مصرف اکسیژن و متابولیسم پروتئین، لیپید، کربوهیدرات و ویتامینها از اثرات اولیه این هورمون ها در بزرگسالان میباشد (Moeller and Broecker-Preuss, 2011). در این ارتباط، سرب موجب تغییر در میزان محیطی هورمون‌های تیروئیدی و میزان پایه ای آن ها می شود (Gustafson et al., 1989). همچنین تماس مزمن با سرب می‌تواند سبب هیپوتیروئیدیسم شود (Philip and Gerson, 1994). نشان داده شد است که سرب باعث بالا رفتن فعالیت آنزیم های کبدی می شود و سبب کاهش معنی داری در سطح سرمی آلبومین، پروتئین های کبدی و کاهش هورمون‌های تیروئیدی ۳T و ۴T در موش های صحرایی می گردد (Ibrahim et al., 2012). علاوه بر این گزارش شده است که سرب باعث ناهنجاری هایی در بافت تیروئید موشهای دیابتیک میشود (Zadjali et al., 2015). در مطالعه ای نشان داده شده است که سرب باعث اختلال در بافت و عملکرد غده تیروئید گردیده است و سطح سرمی هورمون‌های T3، ۴T و TSH را کاهش داده است (Sujatha et al., 2012). سرب از طریق تولید رادیکال های آزاد و در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدی سبب اختلال در عملکرد دستگاه های مختلف بدن از جمله هورمون ها میشود (Reglero et al., 2009; Uzun et al., 2009). به

دلیل فراوانی تولید رادیکال های آزاد تولید شده از طرق مختلف از جمله فلزات سنگین (سرب) وجود راه های محافظتی به ویژه آنتی اکسیدانهای طبیعی برای سلامتی انسان بسیار حایز اهمیت میباشند. وجود ترکیب های طبیعی به ویژه گیاهان دارویی که خاصیت آنتی اکسیدانی دارند، دارای این ویژگیها است (Uzun et al., 2009.)
در بین آنتی اکسیدان های طبیعی، گیاه رزماری دارای اثرات آنتی اکسیدانی بسیار بالایی است که به طور گسترده ای به عنوان یک ادویه افزودنی به غذا مورد استفاده قرار می گیرد (Zhang et al., 2010). اثرات آنتی اکسیدانی این گیاه به دلیل ترکیبات فنولیک آن از جمله رزمارینیک اسید، کارنوزول، کارنوزیک اسید و رزمانول است (Erkan et al., 2008). همچنین عصاره گیاهی رزماری به عنوان یک منبع آنتی اکسیدان و ضد میکروبی طبیعی شناخته شده است که به طور گسترده ای جهت اهداف مختلف دارویی مورد استفاده قرار می گیرد این گیاه یکی از گیاهان موثر جهت درمان سردرد و درمان بیماری های التهابی است (Yu et al., 2013; Banerjee et al., 2012). دلیل اصلی خاصیت آنتی اکسیدانی این ماده به دلیل وجود اجزای شیمیایی آن از جمله دیترپن ها، اسید کارنوزیک و کارنوزول است (Ngo et al., 2011). طبق مطالعات صورت گرفته مشخص شد کارنوزیک اسید که فراوانترین ترکیب فنولیک در ترپن موجود در برگ های این گیاه است، دارای بیشترین اثر آنتی اکسیدانی نسبت به سایر ترکیبات فنولیک است (Lee et al., 2004; Posadas et al., 2009). با توجه به اینکه پژوهش های به عمل آمده با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، نقش شگرفی در پیشبرد دانش پزشکی داشته و در حقیقت مفاد بند ۱۲ از بیانیه هلسینکی، انجام تحقیقات کافی و در صورت لزوم آزمایش‌های حیوانی را پیشنیاز برخی پژوهش های پزشکی بر روی انسان دانسته است (Ahmadi et al., 2016)، این مطالعه به منظور بررسی اثر حفاظتی عصاره رزماری بر رفع مسممیت ناشی از سرب در تغییرات غلظت‌های هورمونی تیروئیدی موش انجام شد.

مواد و روش ها

گیاه رزماری از عطاری معتبر خریداری شد. سپس به منظور عصاره گیری از روش خیساندن استفاده گردید. روش کار بدین صورت بود که گیاه رزماری خریداری شده ابتدا شستشو و سپس خشک و آسیاب گردید. مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم پودر گیاه رزماری با ۵۰۰ سی سی متانول خالص مخلوط گردید. سپس به نمونه ها حدود ۷۲ ساعت فرصت داده شد تا خوب خیس بخورد و به منظور اختلاط بهتر از دستگاه شیکر مغناطیسی استفاده گردید. پس از آن مخلوط حاصل از کاغذ واتمن عبور داده شد و در حمام آب گرم قرار داده شد تا الکل آن کاملاً تبخیر شود. سپس به منظور از بین بردن حالت سیالیت عصاره بدست آمده، عصاره در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد فور گذاشته و در نهایت در مجاورت کلرید کلسیم قرارداده شد.
پژوهش حاضر از نوع تجربی بود و کلیه موش های مورد مطالعه که موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار بود، از محل تکثیر و پرورش انیستیتوپاستور تهران خریداری شد. موش های مورد مطالعه در شرایط استاندارد دما و نور نگهداری شدند (Taheri et al., 2012). مطالعه حاضر بر اساس دستورالعمل های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی که توسط وزارت بهداشت درمان، آموزش پزشکی تدوین شده است، به انجام رسید.
قبل از انجام آزمایش‌ها، موش ها توزین شدند تا همگی آنها در یک محدوده وزنی قرار داشته باشند. میانگین وزن موش های مورد استفاده در این تحقیق ۱۰±۱۸۵ گرم سن ۲-۳ ماه بود. تعداد کل موش ها ۳۵ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار بود که بصورت تصادفی به ۷ گروه بصورت زیر تقسیم بندی شدند:
گروه کنترل: در حالت عادی بدون دریافت هیچ دارویی نگه داری شدند.

گروه شاهد ۱: این گروه ۰/۵ گرم بر لیتر استات سرب به همراه غذای معمولی به صورت گاواژ دریافت کرد.

گروه شاهد ۲: این گروه آب آشامیدنی به همراه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره رزماری به صورت گاواژ دریافت کرد.

گروه تجربی ۱: این گروه به همراه ۰/۵ گرم بر لیتر سرب، ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره رزماری به صورت گاواژ دریافت کرد.

گروه تجربی ۲: این گروه به همراه ۰/۵ گرم بر لیتر سرب، روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره رزماری به صورت گاواژ دریافت کرد.

گروه تجربی ۳: این گروه به همراه ۰/۵ گرم بر لیتر سرب، روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره رزماری به صورت گاواژ دریافت کرد.

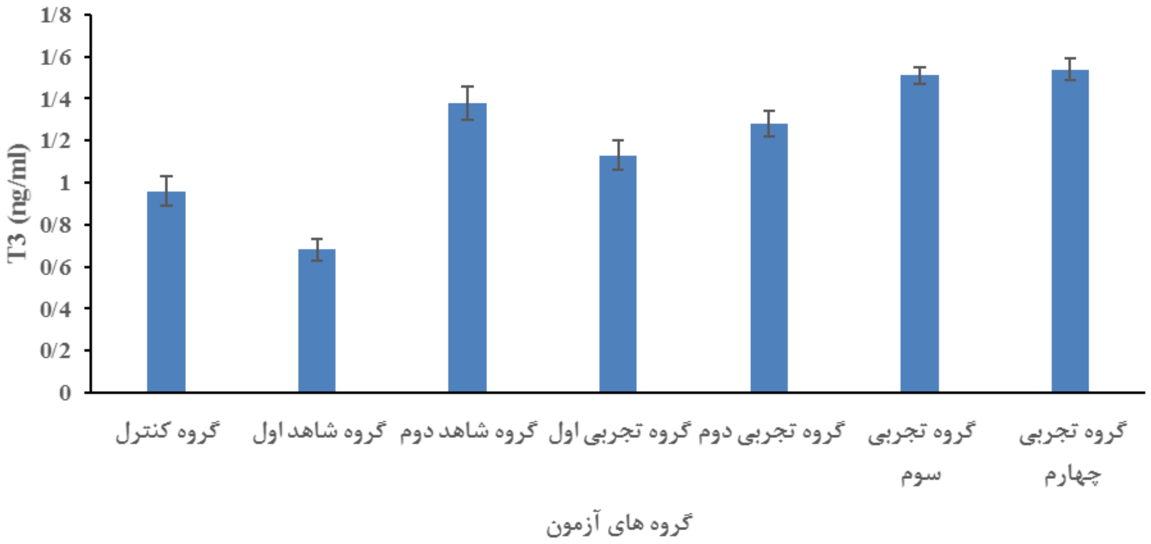
گروه تجربی ۴: این گروه به همراه ۰/۵ گرم بر لیتر سرب، روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره رزماری به صورت گاواژ دریافت کرد.

در پایان هفته چهارم ابتدا حیوانات وزن شدند و سپس به وسیله دی اتیل اتر بیهوش شدند و خون گیری از قلب باز آنها به طور مستقیم انجام گرفت. به منظور جداسازی سرم، نمونه های خون به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند و سپس سرم آنها سریعاً جدا شد و هورمونهای T3، ۴T و TSH مربوطه به هر کدام از نمونه ها با استفاده از کیت های بیوشمیایی (شرکت پارس آزمون ایران) و دستورالعمل های مربوطه موجود در هر کیت سنجیده شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. داده ها بر اساس آزمون آماری واریانس یک طرفه بین آزمودنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین مقایسه میانگین ها با استفاده از آزمون توکی انجام شد.

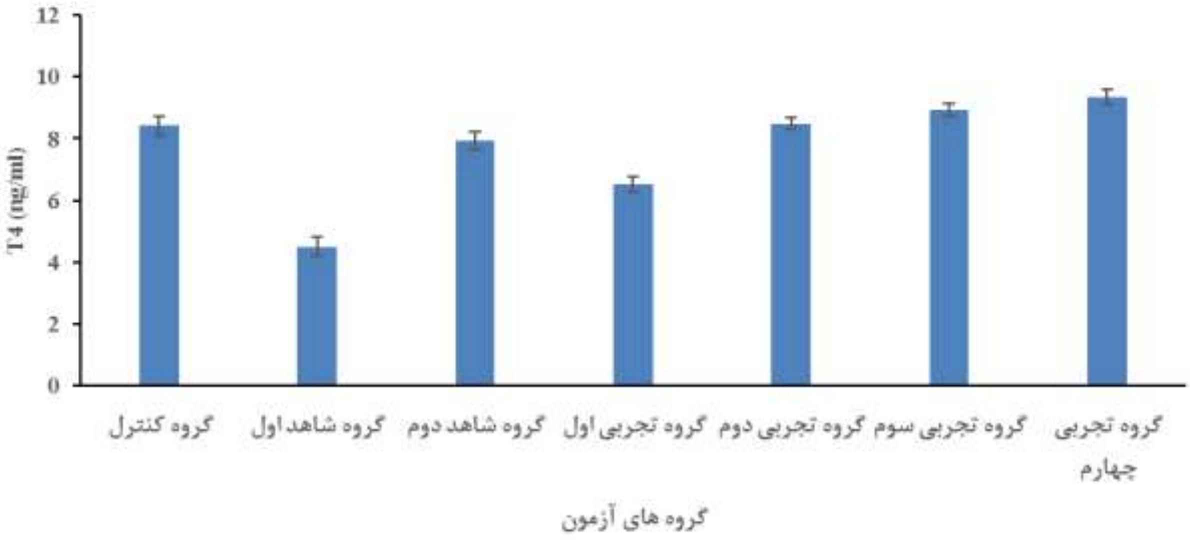
نتایج

نتایج مقایسه میانگین گروه های مورد آزمون از نظر غلظت سرمی هر یک از هورمون‌های تیروئیدی پس از ۴ هفته تیمار از هر ۷ گروه در شکل های ۱ تا ۳ نشان داده شده است. نتایج مقایسه میانگین گروه های مورد آزمون از نظر غلظت سرمی هورمون ۳T نشان داد که غلظت سرمی هورمون ۳T در گروه های دریافت کننده سرب و عصاره رزماری با دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن سرب، عصاره رزماری با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، عصاره رزماری با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و عصاره رزماری با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان دادند (p<۰/۰۰۱)، نتایج مقایسه میانگین نشان داد که گروه دریافت کننده سرب به تنهایی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد (p<۰/۰۰۱) (شکل ۱).



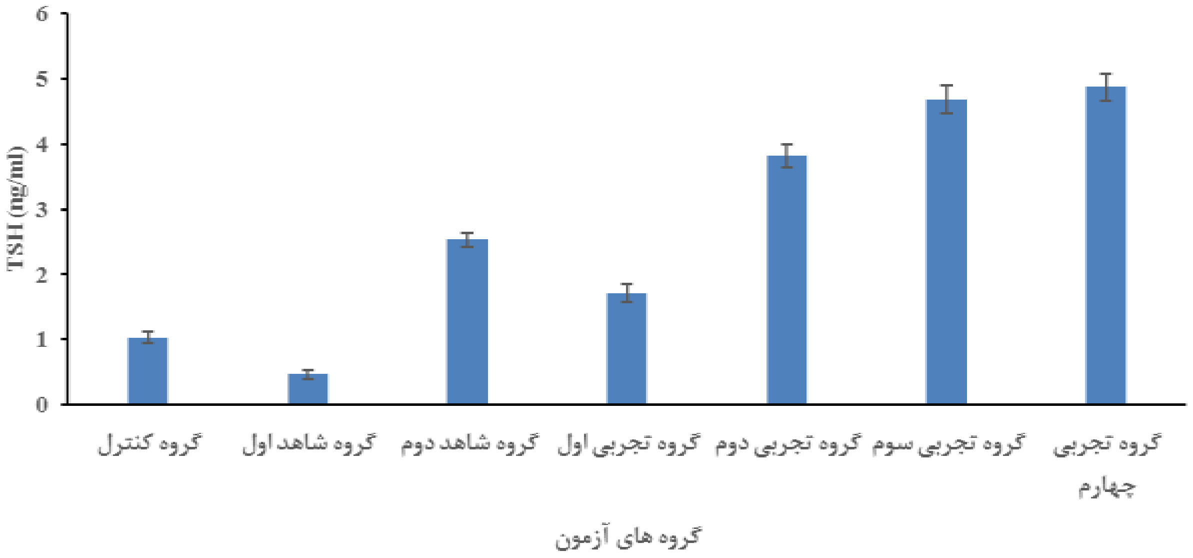
شکل ۱: مقایسه سطح سرمی هورمون تیروئیدی ۳T در گروه های مختلف مورد آزمون.

نتایج مقایسه میانگین گروه های مورد آزمون از نظر غلظت سرمی هورمون ۴T نشان داد که در گروه های دریافت کننده سرب به تنهایی و سرب و عصاره رزماری با دوز میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۲۰۰ نسبت بـه گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان دادند (p<۰/۰۰۱) (شکل ۲).



شکل ۲: مقایسه سطح سرمی هورمون تیروئیدی ۴T در گروه های مختلف مورد آزمون.

نتایج مقایسه میانگین گروه های مورد آزمون از نظر غلظت سرمی هورمـون TSH نشان داد که در گروه های دریافت کننده سرب بـه تنهایی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد (p<۰/۰۰۱). در حالی که در گروه های دریافت کننده سرب و عصاره رزماری با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و سرب و عصاره رزماری با دوز ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و عصاره رزماری به تنهایی با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان دادند (p<۰/۰۰۱) (شکل ۳).



بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که سرب باعث کاهش هورمونهای تیروئیدی میشود. با این حال عصاره رزماری بدلیل داشتن ترکیبهای فیتوشیمیایی از روند تخریب بافت تیروئید جلوگیری کرد و موجب افزایش هورمونهای تیروئیدی در موشهای تحت تیمار با سرب شد. در مطالعات گذشته تاثیرات مخرب سرب بر سیستمهای آنزیمی و پارامترهای بیوشیمیایی به اثبات رسیده است. نتایج مطالعه ال-بلتاگی و همکاران نشان داد که استات سرب علاوه بر ایجاد اختلال در فعالیت های کبدی و افزایش آنزیم های کبدی، سبب کاهش هورمون‌های تیروئیدی نیز میگردد (Ibrahim et al., 2012). نتایج به دست آمده در این مطالعه نیز همسو با نتایج مطالعه ال-بلگاتی بود. در مطالعه ای که به وسیله اللزجالی و همکاران انجام شد، نشان داده شد که استات سرب باعث افزایش سطح سرمی TSH و کاهش سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی در موشهای دیابتی میشود (Zadjali et al., 2015). همچنین آنان گزارش نمودند که استات سرب سبب ضعف شدید و لاغری مفرط در حیوانات میشود و کاهش گلوتاتیون احیا شده را ایجاد مینماید که به دنبال آن کاهش آنتی اکسیدانها در بدن میگردد. این امر در نهایت سبب اختلال عملکرد کلیوی میشود (Zadjali et al., 2015). نتایج بافت شناسی حاصل از مطالعه های سوجاتها و همکاران بیانگر این بود که بافت تیروئیدی کاملاً در اثر استات سرب تخریب شده و فولیکول های آن دژنره گردیده اند و در نتیجه باعث اختلال در بافت و عملکرد تیروئید شده است. نتایج این مطالعه در راستای نتایج مطالعه سوجاتها و همکاران بود؛ بنابراین در این پژوهش تصور می شود آنتی اکسیدان های مؤثر در گیاه رزماری توانسته اند مانع کاهش سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی در موش های دریافت کننده استات سرب شود. نتایج به دست آمده در بررسی حاضر حاکی از آن بود که سرب باعث کاهش معنی دار در غلظت هورمون‌های تیروئیدی و افزایش هورمون TSH می گردد. با توجه به این نتایج، می توان اظهار نمود که احتمالاً سرب بر محور هیپوتالاموسی هیپوفیزی اثر می گذارد و غلظت هورمون ها را کاهش میدهد. ذکر این نکته نیز ضروری است که سرب موجب افزایش میزان هورمون TSH در گروه دریافت کننده دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره نسبت به گروه کنترل شد. احتمال می رود که اثر عصاره رزماری مستقیماً بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی موجب چنین تأثیری در غلظت پلاسمایی این هورمون شده است که دلیل دقیقتر آن نیاز به مطالعه بیشتری دارد. بر اساس مطالعات انجام شده قبلی سرب سبب کاهش معنی دار در غلظت هورمون TSH میشود؛ بنابراین احتمالا سرب میتواند اعمال آندوکرینی را از

طریق مهار محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیزی تحت تأثیر خود قرار دهد (Zidorn et al., 2005). همچنین سرب فعالیت مونوآمین اکسیداز و استیل کولین استراز را کاهش می دهد. این نتایج نشان می دهد سرب به عمل نوروترانسمیترهای مغز آسیب میرساند (Booth, 1998). تحقیقهای سایر محققان نشان داده است سرب از طریق مهار اتصال گیرنده، عملکرد غده هیپوفیز را تحت تأثیر قرار می دهد و بر ترشح T3، ۴T و TSH اثر میگذارد (Katti and Sathyanesan, 1986). سرب به عنوان یک مسموم کننده عصبی با اثرات رفتاری و نوروشیمیایی زیادی شناخته شده است. بر اساس تحقیقهای انجام شده سرب ممکن است در انتقال نوروترانسمیترهای کاتکول آمینرژیک و خصوصاً دوپامینرژیک دخالت کند به طوری که باعث مهار جذب دوپامین می شود (Lau et al., 1991). به دلیل اثر مهاری دوپامین بر ترشح TSH میزان این هورمون می تواند کاهش قابل ملاحظه ای پیدا کند (Nour et al., 2002). طبق نتایج به دست آمـده از مطالعه های بیوشیمیایی تحقیق حاضر، تجویز عصاره رزماری به مدت ۴ هفته سبب افزایش سطوح سرمی هورمون‌های (هورمون‌های T3، ۴T و TSH) شده است. بنابراین بین مصرف مداوم سرب و غلظت‌های عصاره رزماری ارتباط معنی داری وجود دارد. به نظر می رسد احتمالاً اثر مثبت عصاره با ترکیب های فنولیک و وفلاونوئیدی موجود در آن مرتبط باشد. در تحقیقی همسو با یافته های تحقیق حاضر نشان داده شد که عصاره گیاه دانه اسپند به علت وجود ترکیب های استروئیدی نظیر ساپونین، با مهار آنزیم مونوآمینواکسیداز و افزایش میزان دوپامین می تواند سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور هورمونی هیپوفیز- تیروئید را کاهش دهد (Farouk et al., 2008). همچنین تحقیق بر روی گیاه آلوئه ورا برسطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی مشخص شد که این گیاه سبب کاهش سطح هورمون‌های T3، ۴T و TSH شده که احتمالاً می تواند در تنظیم پرکاری تیروئید مورد استفاده قرار گیرد (Hamdi and Abasi, 2011).

نتیجه گیری

بصورت کلی نتایج این مطالعه حاکی از این بود که سرب با اثر بر محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی موجب کاهش سطح هورمون‌های تیروئید می شود و در مقابل تجویز عصاره رزماری اثرات سوء سرب را خنثی کرد و سطح هورمون ها را ارتقا بخشید که به نظر می رسد این اثر به علت وجود بیشترین ماده تشکیل دهنده عصاره آن یعنی فلاوونوئیدهای موجود در آن باشد.

منابع

1. Ahmadi Ns, Mirabzadeh Ae, Mirsanei Sm, Aldavood Sj. Necessities For Ethical Supervision On Laboratory Animal Researches In Iran. 2016.
2. Banerjee R, Verma AK, Das AK, Rajkumar V, Shewalkar A, Narkhede H. Antioxidant effects of broccoli powder extract in goat meat nuggets. Meat science. 2012;91(2):179-84.
3. Booth NH. Veterinary pharmacologic and therapetics. 6th ed.: Iowa state university press;
1998;pages: 213-235.
4. Burkitt H G, Young B, Heath J W, Wheater P R and Deakin P J (1993) Wheater's functional histology: a text and colour atlas: Churchill Livingstone.
5. Burtis CA, Ashwood ER. Trace elements. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999; page:89-103.

6. Chen X, Yang Q, Smith G, KrewskiD, Walker M, Wen S. Environmental lead level and pregnancy-induced hypertension. Environ Res 2006; 100(3): 424-43.
7. Delange F (2000) Endemic cretinism. In: Braverman L E and Utiger R D (eds). Lippincott Williams & Wilkins. 743–754. The thyroid. Philadelphia.
8. Erkan N, Ayranci G, Ayranci E. Antioxidant activities of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) extract, blackseed (Nigella sativa L.) essential oil, carnosic acid, rosmarinic acid and sesamol. Food chemistry. 2008;110(1):76-82
9. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Berharref A. Evalution of Tle analgesic effect of alkaloid extract of peganum harmala L. Possible mechanisms involved. Journal of Ethnopharmacology 2008; 115(3): 449- 54.
10. Gustafson A, Hedner P, Schutz A, Skerfving S. Occuptional lead exposure and pituitary function. International Archives of Occpational and Environmental Health 1989; 61(4): 277-81.
11. Hamdi R, Abasi Z. The effect of hydro alcolic extract of Aloe vera plant on serum hormones T3,T4,TSH levels in male rat. Journal of Medicinal Plants 2011; 4(44): 63-69
12. Ibrahim NM, Eweis EA, El-Beltagi H, Abdel-Mobdy YE. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. Asian Pac J Trop Biomed 2012; 2(1): 41–6.
13. Jelliffe DB, Jelliffe EF. The volume and composition of human milk in poorly nourished communities: A review. Am J Clin Nutr 1978; 31: 492-51.
14. Katti SR, Sathyanesan AG. Lead nitrate-induced nuclear inclusions in the oocytes of the catfish Clarias batrachus L. Neurotoxicology 1986; 7: 47-52.
15. Klein I and Danzi S (2007) Thyroid disease and the heart. Circulation 116(15), 1725-1735.
16. Lau YS, Camoratto AM, White LM, Moriarty CM. Effect of lead on TRH and GRF binding in rat anterior pituitary membranes. Toxicology 1991; 68: 169-79.
17. Lee J-H, Shin J-A, Lee J-H, Lee K-T. Production of lipase-catalyzed structured lipids from safflower oil with conjugated linoleic acid and oxidation studies with rosemary extracts. Food research international. 2004;37(10):967-74.
18. Moeller MC, Broecker-Preuss M. Transcriptional regulation by nonclassical action of thyroid hormone: Thyroid Res 2011; 3(4): 6.
19. Mousa SA. Experission of adhesion molecules during cadmium hepatotoxicity. Life Sci 2004; 75(1): 93-105.
20. Ngo SN, Williams DB, Head RJ. Rosemary and cancer prevention: preclinical perspectives. Critical reviews in food science and nutrition. 2011;51(10):946-54.
21. Nour ED, Miloud S, Abdelkader A. Effect of lead exposure on dopaminergic transmission in therat brain. Toxicology 2002; 28: 363-8.
22. Philip AT, Gerson B. Lead poisoning-part II. Effects and assay. Clin Lab Med 1994; 14: 651-70.

Ibrahim NM, Eweis EA, El-Beltagi H, Abdel-Mobdy YE. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. Asian Pac J Trop Biomed 2012; 2(1): 41–6.
23. Posadas S, Caz V, Largo C, De la Gandara B, Matallanas B, Reglero G, et al. Protective effect of supercritical fluid rosemary extract, Rosmarinus officinalis, on antioxidants of major organs of aged rats. Experimental gerontology. 2009;44(6-7):383-9
24. Reglero MM, Taggart MA, Castellanos P, Mateo R. Reduced sperm quality in relation to oxidative stress inred deer from a lead mining area. Environ Pollut. Aug-Sep; 2009; 157(8-9):2209-15
25. Uzun FG, Kalender S, Durak D, Demir F, Kalender Y. Malathion-induced testicular toxicity in malratsand the protective effect of vitamins C and E. Food ChemToxicol 2009; 47(8): 1903-8.
26. Singer P (2005) Primary hypothyroidism due to other causes. Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 745-754.
27. Sujatha K, Srilatha C, Rao TC, Amaravathi P. Lead induced thyroid dysfunction in Wistar albino rats and its amelioration with Ocimum sanctum leaf extract â€"a hormonal and histopathological study. J Environ Occup Sci 2012; 1(1): 12-6.
28. Taheri S, Zarei A, Changizi Ashtiyani S, et al. Evaluation of the effects of hydroalcoholic extract of Berberis vulgaris root on the activity of liver enzymes in male hypercholesterolemic rats. Avicenna J Phytomed 2012; 3: 153-61
29. Tong S, Von Schirnding YE, Parapamontol T. Environmental lead exposure: a public health
problem of global dimensions. Bull World Health Organ 2000; 78(9): 1068-77.
30. Videla L A (2000) Energy metabolism, thyroid calorigenesis, and oxidative stress: functional and cytotoxic consequences. Redox Report 5(5), 265-275.
31. Yu M-H, Choi J-H, Chae I-G, Im H-G, Yang S-A, More K, et al. Suppression of LPS-induced inflammatory activities by Rosmarinus officinalis L. Food chemistry. 2013;136(2):1047-54.
32. Zadjali S, Nemmar A, Fahim MA, Azimullah SH, et al. Lead exposure causes thyroid abnormalities in diabetic rats. Int J Clin Exp Med 2015; 8(5): 7160–7.
33. Zadjali S, Nemmar A, Fahim MA, Azimullah SH, et al. Lead exposure causes thyroid abnormalities in diabetic rats. Int J Clin Exp Med 2015; 8(5): 7160–7.
34. Zhang Y, Yang L, Zu Y, Chen X, Wang F, Liu F. Oxidative stability of sunflower oil supplemented with carnosic acid compared with synthetic antioxidants during accelerated storage. Food chemistry. 2010;118(3):656-62.
35. Zidorn C, Lohwasser U, Pschorr S, Salvenmoser D, Ongania KH, Ellmerer EP, et al. Bibenzyls
and dihydroisocoumarins from white salsify Tragopogon porrifolius subsp. Porrifolius. Phytochemistry 2005; 66; 1691-7.