

Etude de l'hépatotoxicité d'un fongicide chimique et un biofongicide

Mallem Leila^{*1,2}, Tektak Mohamed², Bououza Fatiha^{2,3}

¹ Département de Médecine dentaire, Faculté de Médecine Annaba, Université Badji Mokhtar Annaba-Algérie

² Laboratoire d'Ecophysiologie Animale, Faculté des sciences, Département de Biologie, Université Badji Mokhtar Annaba, Algérie

³ Laboratoire d'Ecophysiologie Animale, Département des sciences naturelles et de la vie, Faculté des Sciences, Université 20 août 1955, Skikda, Algérie

Info. Article

Historique de l'article

Reçu le : 01/01/2025

Révisé le : 02/03/2025

Accepté le : 02/03/2025

Mots-clés :

Extrait aqueux de l'ail, Azoxystrobine, paramètres hépatiques, foie, rat

RESUME

Cette recherche a pour objectif de comparer l'impact toxique de l'Azoxystrobine, un fongicide chimique largement utilisé dans l'agriculture à l'échelle mondiale, avec celui de l'extrait aqueux d'ail, en se basant sur les indicateurs de la fonction hépatique chez des rats mâles. L'étude a été menée sur 40 rats pubères répartis en 5 groupes de 8 individus. Le groupe T0 a servi de groupe témoin. Les groupes T1 et T2 ont été traités avec l'extrait aqueux d'ail, tandis que les groupes T3 et T4 ont reçu de l'Azoxystrobine via leur alimentation, respectivement aux doses correspondant à (1/15, 1/30) de la DL50 pour chaque pesticide, sur une période de six semaines. Les résultats obtenus révèlent que l'Azoxystrobine a entraîné une augmentation significative de la masse du foie chez les groupes exposés au pesticide chimique, en comparaison avec le groupe témoin. Par ailleurs, les activités enzymatiques des transaminases, notamment l'ALAT, l'PAL ont affiché une élévation notable chez les rats traités au pesticide chimique par rapport aux témoins. À l'inverse, une diminution marquée de la concentration l'ASAT et la concentration de l'albumine chez les groupes traités à la forte dose l'azoxystrobine par rapport au groupe non traité. En conclusion, cette étude a démontré que l'Azoxystrobine provoque des perturbations beaucoup plus importantes des marqueurs de la fonction hépatique que l'extrait aqueux d'ail chez les rats soumis au traitement.

Auteur correspondant : mallemeleila04@gmail.com

1. INTRODUCTION

Les pesticides sont des substances utilisées en agriculture qui sont essentielles pour la production alimentaire. Ils aident à maintenir ou à améliorer les rendements agricoles et peuvent aussi augmenter la quantité de cultures produites [1].

Depuis le milieu du XXe siècle, l'agriculture a connu des évolutions considérables pour répondre à une demande alimentaire exponentielle, en raison du triplement de la population mondiale, qui est passée de 2,5 milliards à 7,2 milliards d'habitants entre 1950 et 2015 [2]. Les pesticides se sont imposés comme des outils essentiels pour protéger les cultures des ravages causés par les insectes, les mauvaises herbes, les champignons et d'autres organismes nuisibles.

Malgré ces bienfaits, les pesticides sont remis en cause en raison de leur toxicité pour l'utilisateur, la résistance émergente, et la contamination environnementale par les résidus.

Les systèmes agricoles biologiques sont moins exposés aux infestations par des agents pathogènes que ceux de l'agriculture conventionnelle [3], [4]. Les fongicides sont des produits phytosanitaires spécifiquement élaborés pour protéger les cultures en prévenant ou en combattant les infections fongiques. Ces infections peuvent provoquer des maladies qui détériorent les plantes, ce qui diminue les rendements et la qualité des récoltes. Ils sont capables de freiner la croissance de divers champignons directement ou indirectement. Les fongicides, en plus d'arrêter les processus respiratoires du système énergétique des cellules fongiques, affectent également la division cellulaire après avoir pénétré dans la plante [5].

Des recherches ont révélé que ces pesticides sont souvent utilisés pour limiter l'usage de pesticides chimiques en agriculture, tout en favorisant l'emploi de produits phytosanitaires d'origine biologique [6].

Ces dernières années, l'utilisation croissante de solutions naturelles s'est affirmée comme une approche prometteuse pour protéger la santé humaine et améliorer le stockage et la défense des cultures agricoles. Il est important de noter que l'idée de « biopesticides » ne date pas d'aujourd'hui. Dès le VIIe siècle avant notre ère, les agriculteurs chinois recouraient à des plantes telles que *Illicium lanceolatum* pour se défendre contre les infestations d'insectes [7]. Des avancées scientifiques récentes ont confirmé l'efficacité des composés dérivés des plantes dans les mécanismes de protection des cultures, offrant ainsi des alternatives biologiques sans toxicité notable.

Parmi les méthodes de lutte contre les ravageurs agricoles, les producteurs privilégient souvent, parfois de manière excessive et inappropriée, les traitements aux pesticides chimiques [8].

Il est également important de rappeler que le foie joue un rôle crucial dans l'élimination des substances toxiques circulant dans le sang. Cet organe assure de nombreuses fonctions essentielles, notamment le métabolisme, la détoxification et la sécrétion/excrétion biliaire. Il est responsable du métabolisme de tous les produits chimiques rencontrés par l'organisme, y compris les pesticides [9]. Ainsi, le foie est un organe clé dans le métabolisme des xénobiotiques. L'hépatotoxicité est un indicateur important pour évaluer l'impact d'un xénobiotique sur la santé [10]. La santé du foie est primordiale, car tout ce qui l'affecte a des répercussions rapides sur d'autres organes [11]. En outre, la vulnérabilité des tissus hépatiques aux effets du stress dû à l'exposition aux pesticides dépend de l'équilibre entre le stress oxydatif et les capacités antioxydantes.

Dans ce contexte, ce travail vise en premier lieu de confirmer la toxicité du fongicide chimique utilisé puis, en second lieu les comparer ces effets toxiques aux biopesticides comme à l'extrait aqueux de l'ail, sur la fonction hépatique chez le rat mâle.

Le bon fonctionnement du foie est primordial, car tout atteinte à cet organe peut entraîner des effets immédiats sur l'ensemble du corps [11]. De plus, la susceptibilité des tissus hépatiques aux dommages liés à l'exposition aux pesticides dépend d'un équilibre délicat entre la production de stress oxydatif et l'efficacité des systèmes antioxydants de l'organisme pour le neutraliser.

Dans ce contexte, ce travail vise en premier lieu à confirmer la toxicité du fongicide chimique utilisé puis, en second lieu les comparer ces effets toxiques aux biopesticides comme à l'extrait aqueux de l'ail, sur la fonction hépatique chez le rat mâle

2. METHODOLOGIE DE RECHERCHE

2.1. Traitement et dosage des paramètres hépatiques

Quarante rats mâles pubères de souche *Wistar*, pesant entre 230 et 260 g en moyenne, ont été utilisés dans cette étude. Dès leur arrivée dans l'animalerie du département de biologie, les animaux ont été logés dans des cages adaptées à leur taille. Leur alimentation consistait en un régime commercial présenté sous forme de granulés, tandis que l'eau du robinet leur était fournie en libre accès à l'aide de biberons. Les rats ont été maintenus dans un environnement contrôlé offrant des conditions optimales de température, d'éclairage et d'humidité.

Après une période d'adaptation de 15 jours, les animaux ont été divisés en 5 groupes de 8 rats chacun. Pour cette étude, nous avons testé le fongicide Azoxystrobine qui est très utilisé dans l'agriculture même au niveau mondial. Il appartient à la famille des strobilurines. Le 2^{ème} produit est l'extrait aqueux de l'ail préparé selon la méthode de [12].

L'alimentation est broyée sous forme de poudre pour faciliter l'accès des pesticides. En prenant en considération que chaque rat consomme en moyenne 20 g d'aliment par jour. Une quantité de 160g d'aliment a été distribué par jour et par cage pendant toute la période de traitement. Le traitement s'est fait par voie alimentaire pendant 6 semaines.

T0 : Rats témoins

T1 : Rats traités par l'Ail à la dose de 1/30 de DL50.

T2 : Rats traités par l'Ail à la dose de 1/15 de DL50.

T3 : Rats traités par l'Azoxystrobine à la dose de 1/30 de DL50

T4 : Rats traités par l'Azoxystrobine à la dose de 1/15 de DL50.

A la fin de la période de traitement, tous les animaux ont été sacrifiés. Le foie de chaque animal a été prélevé, puis pesé à l'aide d'une balance de précision.

Le sang a été récupéré pour réaliser le dosage des marqueurs d'exploration de la fonction hépatique (TGO, TGP, PAL, Albumine). Le sang est prélevé dans des tubes héparinés, puis centrifugés pendant 15 minutes à 3500 t/mn pour récupérer le plasma. Les échantillons plasmatiques sont conservés à une température de -20 °C pour la détermination des de l'activité enzymatique des paramètres de la fonction hépatique étudiés.

2.2. Dosage des principaux marqueurs hépatiques

Le Dosage quantitatif de l'activité alanine aminotransférase (ALAT) et l'activité aspartate aminotransférase (ASAT) ont été mesurés en suivant la méthode de [13].

Le Dosage quantitatif la phosphatase alcaline (PAL) et la concentration de l'albumine ont été mesuré selon les méthodes de [14] respectivement.

2.3. Etude statistique :

Les résultats de chaque paramètre évalué sont exprimés sous forme de moyenne avec l'écart-type (Moyenne \pm SEM). L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le test t de Student via le logiciel Prism. Les comparaisons des moyennes ont été réalisées entre le groupe témoin et les groupes traités. Les différences ont été interprétées selon les seuils suivants :

Significatif : ($p < 0,05$)

Hautement significatif : ($p < 0,01$)

Très hautement significatif : ($p < 0,001$)

3. ANALYSES ET RESULTATS

3.1 Variation de la masse absolue du foie

Nous constatons dans la (Fig. 1) en ce qui concerne la variation de la masse hépatique chez les différents groupes de rats par rapport au groupe témoin, une augmentation notable de la masse du foie a été observée chez les deux groupes exposés à l'azoxystrobine. Par ailleurs, une augmentation particulièrement significative a été relevée uniquement chez le groupe ayant reçu une forte dose d'extrait d'ail. Les chercheurs [15] ont observé les mêmes résultats après traitement au même fongicide chimique utilisé dans notre expérimentation. Ils ont enregistré une hépatotoxicité se traduisant par une augmentation de la masse du foie et une modification des indicateurs biochimiques et enzymatiques de la fonction hépatique. D'autres résultats similaires ont été observés dans l'étude de [16], signalé toujours une augmentation de la masse du foie lors d'une exposition orale des groupes de quatre chiens beagle ayant reçu des gélules contenant de l'azoxystrobine (pureté, 96,2 %) à une dose de 0, 3, 25 ou 200 mg/kg pc par jour pendant 52 semaines. Cette augmentation est due probablement à la sécrétion massive des enzymes au cours de la détoxification [17].

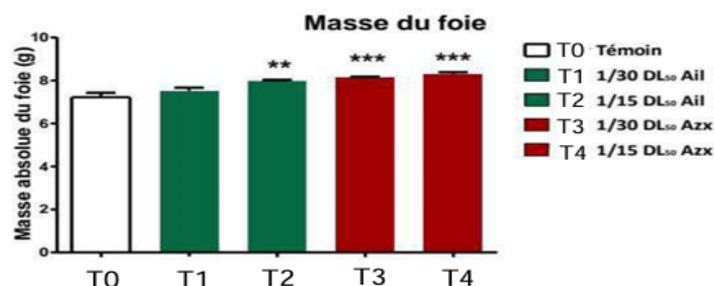


Figure (1) : Changement de la masse absolue du foie (g) chez les divers groupes de rats après 6 semaines de traitement (Moyenne ± SEM, n=8).

** Hautement significatif : (p < 0,01), *** Très hautement significatif : (p < 0,001)

3.2. Variation de l'activité enzymatique des transaminases ASAT, ALAT et PAL

Les données relatives à l'activité des transaminases (aminotransférases) et de la phosphatase alcaline (PAL) chez les divers groupes de rats sont indiquées dans le Tableau 1.

3.3. L'activité enzymatique des transaminases

Les analyses de l'activité enzymatique de l'ASAT ont mis en évidence une augmentation marquée, très significative et hautement significative, chez les groupes exposés à l'Azoxystrobine (T3, T4) comparativement au groupe témoin. En ce qui concerne les groupes ayant reçu l'extrait aqueux, une diminution significative de l'ASAT a été constatée uniquement dans le groupe soumis à la dose la plus élevée, par rapport aux rats non traités.

Aucun changement n'a été observé dans les résultats L'activité enzymatique de l'ALAT chez les deux groupes traités par l'extrait aqueux de l'ail. En revanche, une augmentation très hautement significative et très significative chez les groupes T3 et T4 respectivement toujours comparés au groupe témoin. Les transaminases,

Tableau 1. Évolution de l'activité enzymatique des transaminases (U/L) dans les divers groupes après une période de 6 semaines de traitement

Groupes	ASAT(U/L)	ALAT(U/L)	PAL(U/L)
T0 : Témoin	133.30± 1.109	21.75 ± 0.854	99.5 ± 2.500
T1 : Traité à l'ext. aq 1/30 LD₅₀	128.00± 3.367	21.50 ± 0.866	99.0 ± 2.944
T2 : Traité à l'ext.aq 1/15 LD₅₀	114.00± 5.180 *	21.25 ± 0,946	98.25 ± 2.217
T3 : Traité à l'azoxy 1/30 LD₅₀	114.00± 6.014 *	34.00 ± 1.683 **	239.0 ± 8.175 ***
T4 : Traité à l'azoxy 1/15LD₅₀	85.90± 8.995 ***	43.25 ± 5.506***	275.0 ± 2.858 ***

(Moyenne ± SEM, n=8).

*significatif (p<0,05), ** Hautement significatif : (p<0,01), *** Très hautement significatif : (p<0,001)

également appelées aminotransférases, sont des enzymes qui interviennent dans le transfert d'un groupe amine d'un acide aminé à un autre. Ce transfert peut se faire depuis l'acide aspartique ou l'alanine vers l'acide α-cétoglutarique [18]. Ces enzymes jouent un rôle central dans le cycle de Krebs. L'alanine aminotransférase (ALT), connue aussi sous le nom de sérum glutamate-pyruvate transaminase (SGPT), est une enzyme localisée exclusivement dans le cytoplasme des cellules. Elle est principalement présente dans les hépatocytes, ce qui en

fait un indicateur hautement spécifique des lésions des cellules hépatiques. Par ailleurs, il convient de souligner que parmi les pesticides utilisés en agriculture, 59 substances (soit 55 %) et 69 produits formulés (soit 75 %) sont reconnus pour leur toxicité hépatique [19]. Lorsque les membranes des hépatocytes sont endommagées, les enzymes alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) sont libérées dans la circulation sanguine. Des recherches antérieures ont démontré que des concentrations élevées de ces enzymes, après une exposition aux pesticides, peuvent être associées à des lésions hépatiques, telles que la stéatose hépatique [20]. Une augmentation des transaminases reflète également des dommages au niveau des cellules hépatiques [21].

Les résultats obtenus montrent que le traitement des rats avec de l'Azoxystrobine a provoqué une augmentation notable de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline (PAL), comme indiqué dans le tableau 1. Cette élévation est particulièrement marquée et hautement significative dans les groupes T3 et T4, exposés à l'Azoxystrobine. Une diminution non significative a été observée chez les groupes T1 et T2 traités aux deux doses d'extrait aqueux d'ail par rapport au groupe témoin non traité.

L'augmentation de l'activité enzymatique du PAL enregistrée chez les animaux traités dans l'alimentation par l'Azoxystrobine, peut être expliquée par l'endommagement du foie [22]. Des études similaires ont été rapportées après l'utilisation de fongicides, suggérant qu'un usage excessif des pesticides pourrait causer des dommages importants au foie. Cela pourrait entraîner une altération de la perméabilité de la membrane plasmique, facilitant ainsi le passage des enzymes du foie vers le plasma [23].

Les mêmes résultats ont été enregistrés chez les chiens traités par l'azoxystrobine (96,2 %) aux doses de 0, 10, 50 et 250 mg/kg pc par jour pendant une période plus prolongée de 93 jours [24].

Concernant les résultats enregistrés chez les groupes recevant l'extrait aqueux de l'ail, nos résultats montrent une diminution non significative comparé au groupe non traité. Les recherches de [25] ont révélé que l'ail cru atténue les dommages au foie, Cela a été signalé par une diminution des niveaux sériques d'ALAT et d'ASAT chez 20 patients alcooliques qui ont été recrutés et ont pris environ 2,4 g de bulbes d'ail crus chaque matin pendant 45 jours [26]. Le même résultat a été montré par une autre recherche le traitement des rats mâles *Wistar* par l'extrait aqueux de l'ail à la dose (p/p à 2%) pendant 4 semaines, a provoqué une diminution de la phosphatase alcaline sérique [27]. En revanche, dans une étude en traitant des rats quotidiennement par voie orale avec de l'extrait d'ail à deux doses différentes (250 mg et 500 mg/kg du poids corporel), les résultats ont montré une augmentation des activités des transaminases (ALAT, ASAT) ainsi que de la phosphatase alcaline (PAL).

3.6. Concentration de l'Albumine (g/dl)

Les résultats de la concentration d'albumine sérique montrent une réduction significative uniquement dans le groupe T4, traité avec la dose maximale d'Azoxystrobine, comparé au groupe témoin non traité. En revanche, aucune différence notable n'a été observée dans les groupes ayant reçu l'extrait aqueux d'ail (T1 et T2), ni dans le groupe traité avec la faible dose de fongicide chimique (T3), par rapport au groupe témoin.

Une diminution très hautement significative de la concentration de l'albumine a été enregistrée chez les groupes T4 traité à l'Azoxystrobine aux doses 1/15 de la DL50 par rapport au groupe des animaux non traités. Sachant que l'albumine est une protéine sérique synthétisée par le foie et son niveau sérique dépend de certains facteurs tels que l'état nutritionnel, la fonction hépatique [24].

Table 2. Variations de l'albumine (g/dl) les rats des différents groupes après 6 semaines de traitement

Groupes	T0	T1 :1/30 de DL ₅₀ (Ext aq)	T2 : 1/15 de DL ₅₀ (Ext aq)	T3 :1/30 de DL ₅₀ (Azx)	T4: 1/15 de DL ₅₀ (Azx)
Concentration de l'albumine	39,75 ± 3,092	36,50 ± 1,323	36,75 ± 0,854	39,75 ± 3,092	21,75 ± 2,562 **

($\bar{X} \pm SEM$, n=8) ; ** Hautement significatif : (p<0,01)

Plusieurs études ont montré que la réduction des protéines plasmatiques était liée à l'intoxication par les différents résidus de pesticides [29]. Les pesticides sont métabolisés dans le foie et ils contribuent à provoquer des altérations de l'adhésion cellulaire. D'autre part, les résultats de cette hypo albuminémie chez les animaux traités par la forte dose de l'Azoxystrobine est peut-être due à un désordre hépatique, qui a eu pour conséquence la perturbation de la synthèse hépatique de l'albumine [24].

CONCLUSION

Les résultats montrent clairement que l'utilisation de l'extrait aqueux de l'ail dans l'alimentation dans les conditions expérimentales utilisées paraît moins toxique que le pesticide chimique, Azoxystrobine. Donc, l'exposition au pesticide chimique l'Azoxystrobine aux doses et la période utilisée peut provoquer une perturbation et un déséquilibre au niveau des paramètres de la fonction hépatique. Ceci est toujours considéré comme une

preuve que les produits naturels à effet pesticide comme l'extrait aqueux de l'ail sont à la fois efficaces et surtout non toxiques pour les êtres vivants et l'environnement.

Remerciements

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à tous les chefs d'équipes et les membres du Laboratoire de Recherche d'Ecophysiologie Animale. Mes remerciements vont également au Chef de Laboratoire, le Professeur CHERIF Abdenour de nous avoir donné l'occasion de rendre hommage à notre défunt Professeur, BOULAKOUD Mohamed Salah.

REFERENCES

- [1] OMS, 2022. Résidus de pesticides dans les aliments. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pesticide-residues-in-food>
- [2]. Auzet, M. Comment nourrir 10 milliards de personnes en 2050? (2021). Secteurs économiques. Rapport. [The Other Economy-fiche-comment-nourrir-10-milliards-de-personnes-en-2050.pdf](https://www.oecd.org/fr/le-cadre-ecologique/le-cadre-ecologique-2021/le-cadre-ecologique-2021-fiche-comment-nourrir-10-milliards-de-personnes-en-2050.pdf)
- [3] Deravel, J., François Krier & Philippe Jacques. (2014). Les biopesticides, compléments et alternatives aux produits phytosanitaires chimiques (synthèse bibliographique). Base. Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement/Biotechnology, Agronomy, Society and Environment. Volume 18.
- [4] Allsop, M, Huxdroff, C, Johnston, L, Santillo, D, Thompson, (2015). Santé : Les pesticides sèment le trouble. Greenpeace Research laboratoires, United Kinson. p 38.
- [5]. Leng, J., Lan, X., Liu, Y., & Du, S. (2011). Shape-memory polymers and their composites: stimulus methods and applications. *Progress in Materials Science*, 56(7), 1077-1135.
- [6] Le Daré B, Ferron P-J, Gicquel T. 2021. Il était une fois l'hépatotoxicité. *Med Sci (Paris)*. Volume 37, Number 3, Mars 2021. Section M/S Revues. pp.235-241. 10.1051/ DOI:10.1051/medsci/2021009
- [7] Ceni, E., Mello, T., & Galli, A. (2014). Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(47), 17756.
- [8] Okombe & Nzuzi, Okombe E. V, & Nzuzi. M. G. (2019). Etude de l'activité antibactérienne (in vitro) des extraits aqueux et méthanoliques de l'ail (*Allium sativum* L.). *Journal of Applied Biosciences*, 141, 14419-14425.
- [9] Siddique, A. B. Sheuly, K. N., Hoque, M. E., Syfullah, K., Bashar, M. A. & Rahman, M. H. (2022). Genetic Diversity Analysis of Garlic (*Allium Sativum* L.) Genotypes Using Rapid Markers. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*, 61-68.
- [10] Murray R. (1984). Aspartate aminotransferase. Kaplan A. *et al.* Clin chem. The C.V. Mosby Co. Si louis. Tronto. Princeton. 1112-1116
- [11] Doumas, B.T., Watson, W.A., Biggs, H.G. (1971). Albumin standards and the measurement of serum albumin with Bromocresol Green. *Clin. Chim. Acta* 31, 87-96.
- [12] Wenger C. *et al.* 1984. Alkaline phosphatase. Kaplan A *et al.* Clin Chem. The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton; 1094-1098
- [13] Meunier, L & Larrey, D. 2010. Epatopathies toxiques médicamenteuses et non médicamenteuses: généralités. 7-015-M-52] - Doi : 10.1016/S1155-1976(11)31665-8. <https://www.em-consulte.com/article/270166/hepatopathies-toxiques-medicamenteuses-et-non-medi>
- [14] Mastovska., K. (2008). AZOXYSTROBIN (229) First draft prepared by Dr., Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, Wyndmoor, PA, USA. [Microsoft Word - 2008 JMPR Evaluations-- PART I.doc](#)
- [15] Bhardwaj, S., Srivastava, M., Kapoor, U. & Srivastava, L. (2010). A 90 days oral toxicity of imidacloprid in female rats: morphological, biochemical and histopathological evaluations. *Food and chemical toxicology*, 48, 1185-1190.
- [16] Kim, E. J; Martinez Amezcuca, C.; Utterback, P. L.; Parsons, C.M., (2008). Phosphorus bioavailability, true metabolizable energy, and amino acid digestibilities of high protein corn distillers dried grains and dehydrated corn germ. *Poult. Sci.*, 87(4): 700-705
- [17] Vanich, k., Vaid, K., Bansal, S. A., & Kim, K. H. (2020). Nanomaterial-based immunosensors for ultrasensitive detection of pesticides/herbicides: Current status and perspectives. *Biosensors & bioelectronics*, 165, 112382.

- [18] Mehri, M. (2016). Etude de l'impact de l'exposition a des mélanges de pesticide a faibles doses : caractérisation des effets sur des lignées cellulaires humaines et sur le système hématopoïétique murin. Thèse de doctorat : pathologie, toxicologie, génétique & nutrition. Université de Toulouse, 140p.
- [19] Overbeck-Rezaeian, K., Helbling, B. (2014). Transaminases : quand les doser – Comment les interpréter ? Gastroenterologie & Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich, p.422
- [20] Boubil, S., Taguig, A., Djabali, N., & Abdennour, C. (2024). Hepatic biomarker responses to pesticides in farmers in southern Algeria. *Brazilian Journal of Health Review*, 7(9), e75653-e75653.
- [21] Suarez Uribe, N.D., Pezzini, M.F., Dall'Agnol, J., Marroni, N., Benitez, S., Benedetti, D., Da Silva, J., Cerski, C.T., Dallegrave, E., Macedo, S., De Oliveira, S.C.W.S.E.F., Joveleviths, D. (2023). Study of liver toxicity and DNA damage due to exposure to the pesticide Mancozeb in an experimental animal model – A pilot model. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(13), 6374-6383.
- [22] Anyanwu, R. O., Onochie, A. U., Idama, F. O. (2023). "Assessment of Hepatoprotective Potential of Ethanolic Extract of Allium Sativum (Garlic) in Diabetes Induced Male Wistar Albino Rats". *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences* 25 (11):8-13.
- [23] Ahmed, R. S. & Sharma, S. B. (1997). Biochemical studies on combined effects of garlic (*Allium sativum* Linn) and ginger (*Zingiber officinale* Rose) in albino rats. *Indian journal of experimental biology*, 35(8), 841-843.
- [24] Ziada, R. M., Abdulrhman, S. M., & Nahas, A. A. (2020). Hepato-nephro-toxicity induced by premium fungicide and protective effect of sesame oil in male rats. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 81(7), 2445-2450.
- [25] Yousef M.I., Awad T.I. & Mohamed E.H. (2006). Deltamethrin-induced oxidative damage and biochemical alterations in rat and its attenuation by Vitamin E. *Toxicol*; 227:240–247.
- [26] Hazira, S. B., Subhasini, S., Sasikumar, K., Senthilnathan. A. (2020). S. Effect of chronic exposure to azoxystrobin on enzyme activities in zebra fish (*Danio Rerio*). *Significance*, 4(131.786), 31-766.