

مقایسه اثرات نانوذره نقره و نقره-کبالت بر وزن بدن و سطوح سرمی هورمونهای تیروئیدی

در موش صحرایی نر بالغ

زهره پرنگ^{۱*}، داوود مقدم نیا^۲

۱- گروه فیزیک، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز

۲- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز

چکیده

نانوذرات نقره و نقره-کبالت دارای خواص ضد قارچی می باشد و در پزشکی به کار می رود. در پژوهش حاضر اثر نانوذره نقره و نقره-کبالت بر وزن بدن و سطوح سرمی هورمونهای T3 و T4 در موش صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تجربی از ۴۹ سر موش صحرایی نر بالغ با وزن تقریبی ۲۲۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. حیوانات به ۷ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. گروه های تجربی ۱ و ۲ به ترتیب مقادیر ۱۰۰ و ۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم نانوذره نقره سنتز شده در بازه زمانی ۷۵ ثانیه را بصورت درون صفاقی به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. گروه تجربی ۳ مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم نانوذره نقره سنتز شده در بازه زمانی ۳۰۰ ثانیه را بصورت درون صفاقی به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. گروه های تجربی ۴ و ۵ به ترتیب مقادیر ۱۰۰ و ۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم نانوذره نقره کبالت که در آن نانوذره نقره در بازه زمانی ۷۵ ثانیه سنتز شده را بصورت درون صفاقی به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. گروه تجربی ۶ مقدار ۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم نانوذره نقره کبالت که در آن نانوذره نقره در بازه زمانی ۳۰۰ ثانیه سنتز شده را بصورت درون صفاقی به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. در پایان دوره آزمایش وزن بدن حیوانات اندازه گیری شدند و به منظور سنجش هورمونی، خونگیری از قلب انجام شد. میانگین سطوح سرمی هورمونهای T3، T4 با استفاده از آزمونهای آماری مناسب ANOVA و تست دانکن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین وزن بدن در تمام گروههای تجربی دریافت کننده نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان نداد. میانگین وزن بدن در گروههای تجربی ۴ و ۵ دریافت کننده نانوذره نقره کبالت نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد. سطح سرمی هورمون T3 در گروه تجربی ۱ دریافت کننده نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد. سطح سرمی T3 در تمام گروه های تجربی دریافت کننده نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان نداد. سطح سرمی T4 در تمام گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل دریافت کننده نانوذره نقره تغییر معنی داری را نشان نداد. سطح سرمی هورمون T4 در گروه های تجربی ۵ و ۶ دریافت کننده نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد. ($p < 0.05$). نانوذره نقره باعث افزایش سطح سرمی T3 گردید. نانوذره نقره-کبالت باعث کاهش سطح سرمی T4 گردید.

واژه های کلیدی: نانوذره نقره، نانوذره نقره-کبالت، هورمون های تیروئیدی، موش صحرایی نر بالغ

ایمیل نویسنده مسئول: zohreh.parang@gmail.com

۱-مقدمه

استفاده از نانوذرات برای کاربرد پزشکی-زیستی از جمله درمان سرطان، داروها و حسگرهای زیستی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است. مطالعات متعددی نشان داده اند که نانوذرات نقره می توانند فعالیت پیام رسانی TNF-a را سبب شوند و تولید واسطه گرهای پیش التهابی از جمله TNF-a, IL-8, IL-6 را القا کنند [۱]. مطالعات Shi و همکاران نشان داد که نانوذرات نقره می توانند صدمه و سوء عملکرد سلولهای اندوتلیالی عروق امبلیکال انسانی را از طریق فعالیت NF-KB القا کنند که با استرس اکسیداتیو القاشده توسط نانوذرات نقره ارتباط دارد [۲].

Stepkowski و همکاران گزارش کردند که بعد از در معرض قرارگرفتن با نانوذره نقره، NF-KB فعال می شود و این عمل تنها در سلولهای HePG2 (آستر سلولهای سرطانی کبدی) و نه در سلولهای A549 (آستر سلولهای غیر کوچک سرطانی ریوی) ملاحظه گردید که می تواند بوسیله آنتی اکسیدانها القا گردد [۳]. این حالت فعالیت در تعداد زیادی از سلولهای ایمنی از جمله مونوسیت ها وابسته به NF-KB می باشد و در صورت تحریک سلولها شروع به ترشح سیتوکین های می کنند که منجر به پاسخ ایمنی از جمله التهاب می گردد [۴].

مطالعات نشان دادند که نانوذرات سنتز شده بصورت زیستی با میانگین اندازه ۳۰ نانومتر از طریق تعدیل مسیرهای پیام رسانی کیناز و فسفاتاز و ROS تمایز عصبی را در سلولهای سرطانی نوروبلاستوما القا می کنند. سلولهای درمان شده با نانوذرات نقره طول آکسون عصبی و ریخت شناسی سلول عصبی را بطور معنی داری تغییر می دهند که منجر به تحریک بیان علائم و نشانه های تمایز عصبی می گردد [۵]. نانوذرات نقره از طریق فعال کردن کاسپاز-۳، استرس اکسیداتیو، حذف ملکولهای آنتی اکسیدانته و کاهش سطوح کلسیم درون سلولی مسمومیت سلولی را در سلولهای گرانولی مخچه بصورت معنی داری القا می کنند بدون اینکه صدمه ای به سلول وارد کنند [۶].

مطالعات نشان داده اند که نانوذرات نقره به سلولهای اپیتلیال ریوی و ماکروفاژهای آلوئولار متصل می شوند و تولید اکسیژن واکنشی می کنند و بطور قابل ملاحظه ای

عملکرد سلولی را محدود می کنند [۷]. مشخص گردیده که کبد یکی از اندامهای هدف مسمومیت با نانوذره نقره می باشد که احتمالاً این مسمومیت با استرس اکسیداتیو ارتباط دارد [۸]. دوزهای غیر سمی نانوذرات نقره، عملکرد میتوکندریایی سلول و تکثیر سلولی را کاهش می دهند و مرگ سلولی برنامه ریزی شده را در کبد انسان، موشهای صحرایی و آستر سلولهای مزانشیمی انسان در شرایط *in vitro* القا می کنند [۹].

در مطالعه ای Colognato و همکاران در سال ۲۰۰۸ اثرات نانوذره کبالت بر لوکوسیت های محیطی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص گردید که نانوذره کبالت باعث ایجاد مسمومیت سلولی می گردد [۱۰]. دوزهای مختلف نانوذره کبالت، شکستگی رشته DNA را افزایش می دهد و باعث تولید گسترده رادیکالهای سوپراکسید و هیدروکسیل می گردد و درصد مسمومیت سلولی را افزایش می دهد و منجر به اختلال در تعمیر پروتئینهای متصل به DNA می گردد [۱۰].

نانوذرات کبالت فریت در سلولهای سرطانی مختلف دارای فعالیت ضد سرطانی فتودینامیکی می باشند [۱۱]. همچنین، نانوذره اکسید کبالت دارای فعالیت ضدتوموری می باشد و مکانیزم اثرات آن شامل تولید گونه اکسیژن واکنشی یا مرگ سلولی و نکروز می باشد [۱۲].

نانوذرات کبالت و کبالت افزایش سیتوکین های التهابی از جمله فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-1B و اینترلوکین-۶ و تولید ROS را القا کنند و از این طریق باعث ایجاد مسمومیت سلولی و التهاب گردند [۱۳]. علاوه براین، نانوذرات پایه گذاری شده بر اساس مس، نیکل و کبالت باعث ایجاد مسمومیت ژنتیکی و سرطان ژنتیکی می گردند. به نظر می رسد که فاکتورهای اپی ژنتیک از جمله مرگ سلولی برنامه ریزی شده و تحریک استرس اکسیداتیو و اثرات پیش التهابی در اثرات این نانوذرات نقش داشته باشند [۱۴]. نانوذرات اکسید کبالت و اکسید نیکل می توانند پاسخهای ایمنی ریوی پیشرونده مزمن را القا کنند [۱۵].

آزمایشات پس از گذشت چند روز از استقرار حیوانات انجام شد.

۲-۲- تیمار حیوانات

حیوانات به ۷ گروه ۷ تایی تقسیم شدند که عبارتند از: گروه کنترل: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه تحت تاثیر هیچگونه تیمار دارویی قرار نگرفتند. گروه تجربی ۱: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه 25mg/kg نانوذره نقره سنتز شده در باز زمانی ۷۵ ثانیه به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه تجربی ۲: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه 100mg/kg نانوذره نقره سنتز شده در باز زمانی ۷۵ ثانیه به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه تجربی ۳: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه 25mg/kg نانوذره نقره سنتز شده در باز زمانی ۷۵ ثانیه به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه تجربی ۴: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه 25mg/kg نانوذره نقره کبالت که در آن نانوذره نقره که در باز زمانی ۷۵ ثانیه سنتز شده به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه تجربی ۵: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه 100mg/kg نانوذره نقره کبالت که در آن نانوذره نقره در باز زمانی ۷۵ ثانیه سنتز شده به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. گروه تجربی ۶: شامل ۷ سر موش بود که حیوانات این گروه 25mg/kg نانوذره نقره کبالت که در آن نانوذره نقره در باز زمانی ۳۰۰ ثانیه سنتز شده به مدت ۱۴ روز به صورت درون صفاقی دریافت کردند. دوزهای مصرفی و نوع تزریق و مدت زمان تزریق با استفاده از مطالعات قبلی انتخاب گردیدند [۲۱-۲۳].

پس از پایان یافتن دوره تیمار میانگین وزن بدن موشها با ترازوی دیجیتال اندازه گیری شد. حیوانات تحت تاثیر بیهوشی با اتر قرار گرفتند. میانگین وزن بدن موشها با ترازوی خونگیری از بطن چپ قلب به عمل آمد. نمونه های خونی بدست آمده به مدت ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگه داری شدند به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۵۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم خون به دقت فراوان با پیپت پاستور جداگردید و داخل لوله آزمایش

غده تیروئید هورمونهای T4 و T3 را ترشح می کند که متابولیسم بدن را تنظیم می کند. بنابراین عملکرد غده تیروئید خیلی مهم است. فاکتورهای کلیدی دارای اثرات تنظیمی بر محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز برای کنترل ترشح و سنتز هورمونهای تیروئیدی می باشند. هورمون آزاد کننده تیروتروپین (TRH) از هسته پاراونتریکلر هیپوتالاموس رها می گردد که بر غده هیپوفیز قدامی اثر می گذارد و منجر به ترشح TSH می گردد [۱۶ و ۱۷]. هورمونهای T3 و T4 بر اثر آزاد سازی TSH رها می گردند [۱۸]. هورمونهای تیروئیدی برای تکوین، رشد و متابولیسم نرمال بویژه در تکوین جنینی ضروری هستند. در بزرگسالان اثرات اولیه این هورمونها با تغییر در مصرف اکسیژن و متابولیسم پروتئین، لیپید، کربوهیدراتها و ویتامین ها آشکار می شود [۱۹]. اختلال سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی می تواند منجر به اختلالات متعددی گردد [۲۰].

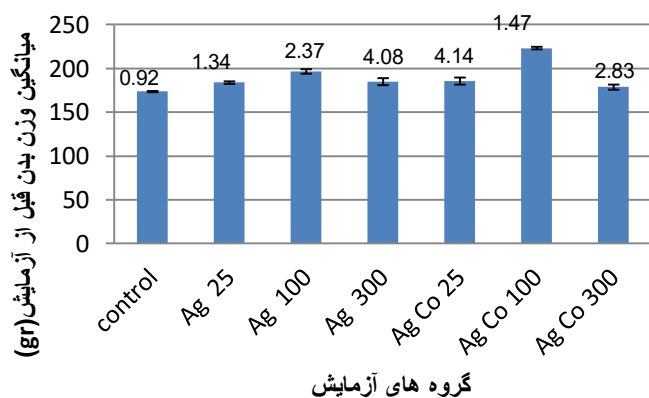
با توجه به استفاده روز افزون از نانوذرات در درمان اختلالاتی از جمله سرطان و عوارض جانبی آنها و همچنین با توجه به نقش بسیار مهمی که هورمونهای تیروئیدی در تنظیم عملکردهای مختلف بدن دارند، مقایسه اثرات نانوذره نقره و نقره-کبالت بر وزن بدن و سطوح هورمونهای تیروئیدی (T3, T4) ضروری می باشد تا نتایج آن بتواند مورد استفاده مراکز درمانی و اندوکرینولوژی قرار گیرد و درمصرف بهینه این نانوذره پیش بینی های لازم انجام شود.

۲- بخش تجربی

۲-۱- حیوانات

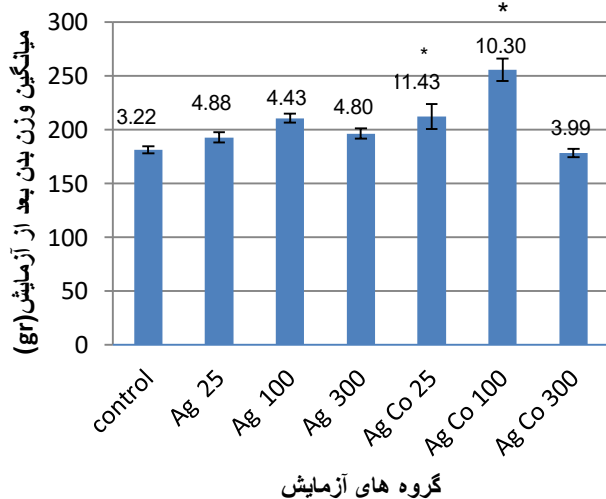
در این مطالعه تجربی از ۴۹ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۲۰ گرم استفاده گردید که از مرکز پرورش حیوانات دانشگاه آزاد شیراز تهیه شد. حیوانات در قفسهای ۷ تایی جداگانه و در دمای ۲۲-۲۴ درجه سانتیگراد و شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگه داری شدند. آب آشامیدنی از آب لوله کشی شهری و غذای مخصوص موش (غذای فشرده) در اختیار حیوانات قرار گرفت. به منظور سازش حیوانات با محیط

میانگین وزن بدن قبل از آزمایش



نمودار ۱: میانگین وزن بدن در گروه های مورد آزمایش دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره و نقره-کبالت قبل از آزمایش

میانگین وزن بدن بعد از آزمایش



نمودار ۲: مقایسه تاثیر مقادیر مختلف نانوذره نقره و نقره-کبالت بر میانگین وزن بدن در گروه های مورد آزمایش

* اختلاف معنی داری بین گروه های تجربی دریافت کننده نانوذرات نقره و نقره-کبالت با گروه کنترل در سطح $p < 0.05$ می باشد. مقادیر براساس میانگین $\pm$ خطای معیار میانگین ($\bar{X} \pm SEM$) آورده شده اند.

معمولی ریخته شد. سرم ها در یخچال و در دمای 20°C درجه سانتیگراد نگه داری شدند. میزان هورمون های T_3, T_4 با استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه گیری شدند.

۳-۲- آنالیز آماری

نتایج حاصل از این مطالعه با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ورژن ۲۲ مورد آنالیز و تحلیل قرار گرفت. نتایج گروه های تجربی و کنترل به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد بیان شد و با استفاده از آزمون ANOVA و تست دانکن مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و مرز استنتاج آماری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

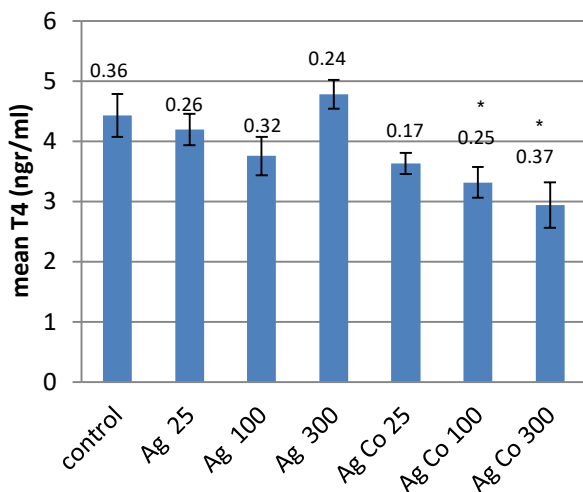
۳- تجزیه و تحلیل نتایج

میانگین وزن بدن در تمام گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان داد. میانگین وزن بدن در گروه های تجربی ۵ و ۶ دریافت کننده نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد (نمودار ۲) ($p < 0.05$).

میانگین غلظت سرمی هورمون T_3 در گروه تجربی دریافت کننده تجربی ۱ دریافت کننده نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی هورمون های T_3 در تمام گروه های تجربی دریافت کننده نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان نداد (نمودار ۴) ($p < 0.05$).

میانگین غلظت سرمی هورمون T_4 در گروه های دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان نداد. میانگین غلظت سرمی هورمون T_4 در گروه های تجربی ۵ و ۶ دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد (نمودار ۵) ($p < 0.05$).

میانگین غلظت سرمی هورمون T4

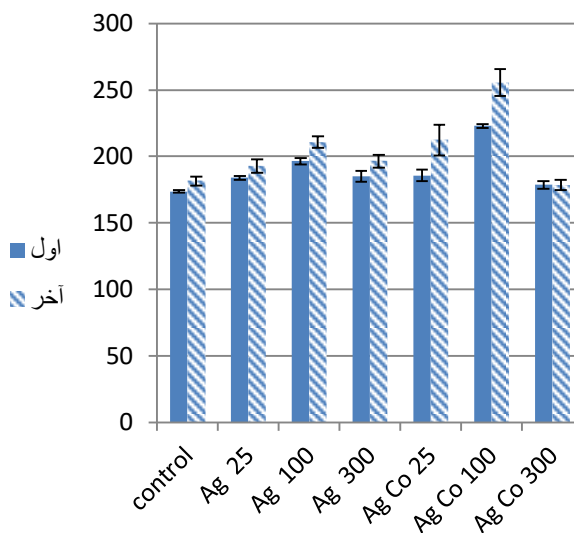


گروه های آزمایش

نمودار ۵: مقایسه تاثیر مقادیر مختلف نانوذره نقره و نقره-کبالت بر میانگین غلظت سرمی هورمون های T4 در گروه های مورد آزمایش. * اختلاف معنی داری بین گروه های تجربی دریافت کننده نانوذرات نقره و نقره-کبالت با گروه کنترل در سطح $p < 0.05$ می باشد. مقادیر براساس میانگین $\pm$ خطای معیار میانگین ($\bar{X} \pm SEM$) آورده شده اند.

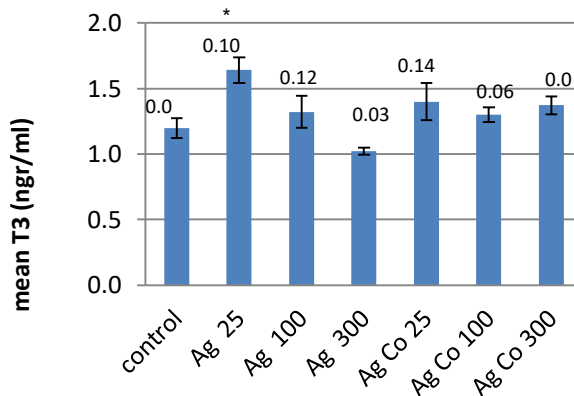
در تحقیق حاضر تاثیر نانوذره نقره و نقره کبالت بر وزن بدن و غلظت هورمونهای T3, T4 مورد بررسی قرار گرفت. میانگین وزن بدن در تمام گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی هورمون های T3 در گروه تجربی ۱ دریافت کننده مقدار حداقل نانوذره نقره (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی هورمون T4 در تمام گروه های تجربی دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان نداد.

در مطالعه ای مشخص گردید که نانوذره نقره با دوز ۱۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم بر وزن بدن منجر به افزایش معنی



نمودار ۳: مقایسه میانگین وزن بدن در گروه های مورد آزمایش دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره و نقره-کبالت در قبل و بعد از انجام آزمایش مقادیر براساس میانگین $\pm$ خطای معیار میانگین ($\bar{X} \pm SEM$) آورده شده اند.

میانگین غلظت سرمی هورمون T3



گروه های آزمایش

نمودار ۴: مقایسه تاثیر مقادیر مختلف نانوذره نقره و نقره-کبالت بر میانگین غلظت سرمی هورمون های T3 در گروه های مورد آزمایش. * اختلاف معنی داری بین گروه های تجربی دریافت کننده نانوذرات نقره و نقره-کبالت با گروه کنترل در سطح $p < 0.05$ می باشد. مقادیر براساس میانگین $\pm$ خطای معیار میانگین ($\bar{X} \pm SEM$) آورده شده اند.

تمام گروه های تجربی دریافت کننده نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نشان نداد. میانگین غلظت سرمی هورمون T4 در گروه های تجربی ۵۶ دریافت کننده مقادیر مختلف نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد.

آسیب کبد و اختلال در مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز منجر به کاهش هورمون TSH می گردد. بافت کبد عمل زدودن سموم در بدن را بر عهده دارد و بافت کبد در معرض بیشترین آسیب توسط نانوذرات قرار دارد [۲۸]. نانوذره نقره هسته مرکزی نانوذره نقره-کبالت را تشکیل می دهد. مطالعات نشان داده اند که در معرض قرار گرفتن با غلظتهای مختلف نانوذره نقره می تواند سبب ایجاد صدمات شدید در کبد موش سوری و افزایش فعالیت آنزیمهای سرم گردد [۲۹]. علاوه بر این نانوذره نقره با غلظت بالاتر از ۵۰ppm منجر به افزایش ضایعات در بافت کبد می گردد. آسیب وارد شده بوسیله نانوذره نقره بر بافت کبد منجر به واکوئل شدن سیتوپلاسم سلولهای کبدی همراه با دژره شدن و نکروز برخی سلولها و تجمع کانونی سلولهای آماسی در بافت کبد همراه با پرخونی می گردد [۳۰].

نانوذره کبالت پوسته نانوذره نقره-کبالت را تشکیل می دهد. یافته های بافت شناسی کبد اثبات کرده اند که در معرض قرار گرفتن خوراکی با نانوذرات کبالت می تواند منجر به صدمه کبدی شدیدتر نسبت به کلرید کادمیوم گردید با این وجود علائم سرمی تغییرات مبهمی را نشان دادند. کبالت در کبد، کلیه ها، پانکراس و قلب تجمع پیدا می کند. نمکها و مواد معدنی کبالت صدمه اکسیداتیو به DNA را از طریق گونه اکسیژن واکنشی القا می کنند و باعث مهار تعمیر DNA می گردند [۳۱]. به نظر می رسد که نانوذره نقره-کبالت از طریق ایجاد آسیب کبدی باعث اختلال در مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و کاهش سطح هورمون تیروئیدی T4 می گردد.

در مطالعه Dziendzikowska و همکاران در سال ۲۰۱۶ مشخص گردید که نانوذره نقره در ۷ و ۲۸ روز بعد از درمان منجر به کاهش معنی دار سطوح درون بیضه ای و پلاسمایی هورمون تستوسترون در موشهای صحرایی نر می

دار هورمون تیروکسین می گردد. علاوه بر این غلظت هورمون TSH در گروه دریافت کننده دوزهای ۱۵۰، ۵۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه شاهد کاهش معنی داری نشان داد [۲۴].

همچنین در تحقیق دیگری نشان داده شد که نانوذره نقره با غلظت ثابت 16ppm منجر به افزایش معنی دار سطح هورمون تیروئیدی T4 نسبت به گروه کنترل گردید ولی سطوح هورمونهای T3, TSH اختلاف معنی داری را نسبت به گروه کنترل نشان ندادند. در مطالعات آسیب شناسی بافت تیروئید اثری از ضایعات ناشی از مواجهه با نانوذره نقره مشاهده نگردید. احتمالاً افزایش سطح هورمون T4 در گروههای تجربی نسبت به گروه کنترل ناشی از اختلال در دیناسیون هورمون T4 باشد [۲۵].

مطالعات *In vivo*, *In vitro* نشان دادند که نانوذرات مسیرهای هورمونهای تیروئیدی را تحت تاثیر قرار می دهند. مطالعات نشان دادند که در معرض قرار گرفتن با ۵-۱۰nm از نانوذره نقره کاهش در سطح نسخه های کد کننده گیرنده بتا هورمونهای تیروئیدی (TRB) را القا می کند. علاوه بر این نانوذره نقره قادر است که بر عملکرد هورمونهای تیروئیدی بر نسخه های RLK1, TRB اثر بگذارد که نشان دهنده اختلالات اندوکرینی می باشد [۲۶]. نتایج تحقیقات نشان داد که نانوذره نقره در دوز معینی منجر به هایپر تیروئیدیسم می گردد و با افزایش دوز مصرفی نانوذره نقره بافت تیروئید دچار نکروز شده و هورمونهای تیروئیدی دچار تغییرات قابل ملاحظه ای می گردند [۲۷].

به نظر می رسد نانوذره نقره از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و درگیری سلولها در فرآیندهای ایمنی، ایجاد گونه اکسیژن واکنشی (ROS)، کاهش آنتی اکسیدانتهای سلولی نظیر گلوتاتیون منجر به آسیب به میتوکندری سلول و صدمه به DNA می گردد [۳۱] و از این طریق باعث اختلال در فعالیت غده تیروئید و هایپر تیروئیدیسم و به دنبال آن افزایش سطح هورمون تیروئیدی T3 می گردد.

میانگین وزن بدن در گروه های تجربی ۵۰۴ دریافت کننده نانوذره نقره-کبالت نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت سرمی هورمون های T3 در

۵. منابع

- [1]. C. Monteiller, L. Tran, W. MacNee, S. Faux, A. Jones, B. Miller, K. Donaldson, *Occup Environ Med*, 64,609–615, (2007).
- [2]. J. Shi, X. Sun, Y. Lin, X. Zou, Z. Li, Y. Liao, et al, *Biomaterials*, 35,6657–6666, (2014).
- [3]. T.M. Stepkowski, K. Brzóska, M. Kruszewski, *Toxicol Vitro*, 28,473–478, (2014).
- [4]. T. Lawrence, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 1,1–10, (2009).
- [5]. A.A. Dayem, B. Kim, S. Gurunathan, H.Y. Choi, G. Yang, S.K. Saha, et al, *Biotechnol. J*, 9, 934–943, (2014).
- [6]. N.Y. Yin, Q. Liu, J.Y. Liu, B. He, L. Cui, Z.N. Li, et al, *Small*, 9,1831–1841, (2013).
- [7]. C. Carlson, S.M. Hussain, A.M. Schrand, L.K. Braydich-Stolle, K.L. Hess, R.L. Jones, et al, *J Phys Chem B*, 112(43),13608–19, (2008).
- [8]. S.M. Hussain, K.L. Hess, J.M. Gearhart, K.T. Geiss, J.J. Schlager, *Toxicol in Vitro*, 19,975–83, (2005).
- [9]. S. Arora, J. Jain, J.M. Rajwade, K.M. Paknikar, *Toxicol Appl Pharmacol*, 236,310–8, (2009).
- [10]. R. Colognato, A. Bonelli, J. Ponti, M. Farina, E. Bergamaschi, E. Sabbioni, L. Migliore, *Mutagenesis*, 23, 377–382, (2008).
- [11]. B.J. Park, K.H. Choi, K.C. Nam, A. Ali, J.E. Min, H. Son, et al, *J Biomed Nanotechnol*, 11(2),226–35, (2015).
- [12]. M.P. Vinardell, M. Mitjans, *Nanomaterials*, 5(2),1004–1021, (2015).
- [13]. X. Yan, Y. Liu, T. Xie, F. Liu, *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 40(2),179–185, (2018).

گردد [۳۲]. علاوه بر این در مطالعه Ahmed و همکاران در سال ۲۰۱۶ نشان داده شد که نانوذره نقره باعث کاهش سطح سرمی تستوسترون و بیان ژنهای اسپرماتوژنز در موشهای صحرایی آلبینو بالغ می گردد. باتوجه به نتایج تحقیقات ذکر شده نانوذره نقره باعث کاهش غلظت تستوسترون می گردد [۳۳]. با توجه به اثر مستقیم تستوسترون در تولید و تکثیر سلولها و رشد غده تیروئید از یکسو و همچنین با توجه به اینکه بخشی از اثر هورمون TRH هیپوتالاموسی بر هورمون TSH هیپوفیزی از طریق تستوسترون میانجی گری می شود لذا احتمالاً نانوذره نقره-کبالت از طریق کاهش ترشح تستوسترون باعث کاهش عملکرد محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید می شود و در نتیجه کاهش معنی دار سطح هورمون T4 می گردد.

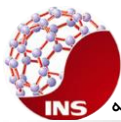
در مطالعه Yu در سال ۲۰۱۷ نشان داده شده که کبالت باعث ایجاد مسمومیت تیروئیدی و کم کاری تیروئید می شود. این مطالعه اثبات کرد که مسمومیت کبالت بر روی تیروئید ممکن است که با اختلال تیروئیدیت و آسیب به سنتز هورمون تیروئیدی تظاهر پیدا کند [۳۴]. در مطالعه Kriss و همکاران مشخص گردید که درمان بیماران با کبالت منجر به کم کاری تیروئید و هایپرپلازی تیروئید می گردد [۳۵]. این یافته ها با نتایج حاصل از این تحقیق که نانوذره نقره -کبالت باعث کاهش سطوح هورمون T4 گردیده همخوانی دارد.

۴-نتیجه گیری کلی

احتمالاً در این مطالعه نانوذره نقره در دوزهای مصرفی منجر به افزایش سطح سرمی T3 گردید ولی بر روی سطح سرمی هورمون T4 تاثیری نداشت. علاوه بر این نانوذره نقره-کبالت منجر به کاهش سطح هورمون T4 گردید ولی بر روی سطح سرمی هورمون T3 تاثیری نداشت، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

تشکر و قدر دانی

بدینوسیله از همکاری صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد شیراز تشکرو قدردانی به عمل می آید.



- [28]. M. Afkhami-Ardakani, A. Shirband, J. Golzade, M. Asadi-Samani, E. Latifi, M. Kheylapour, et al, J Shahrekord Univ Med Sci, 14(6), 82-8, (2013).
- [29]. B. Seyedalipour, A. Arefifar, R. Khanbabaee, S.M. Hoseini, J Mazandaran Univ Med Sci, 25(124), 183-193, (2015).
- [30]. R. Jafarzadeh Samani, M.S. Heydarnejad, M. Kabiri Samani, J Shahrekord Univ Med Sci, 17(4), 97-107, (2015).
- [31]. L.O. Simonsen, H. Harbak, P. Bennekou, Environment. 15, 432,210-5, (2012).
- [32]. K. Dziendzikowska, A. Krawczynska, M. Oczkowski, T. Krolkowski, K. Brzoka, A. Lankoff, et al, Toxicol Appl Pharmacol. 313,35-46, (2016).
- [33]. S.M. Ahmed, S.A. Abdelrahman, S.M. Shalaby, Journal of Molecular Histology, 48(1),9-27, (2017).
- [34]. R. Yu, J Endocrinol Thyroid Res, 1(3), 555563, (2017).
- [35]. J.P. Kriss, W.H. Carnes, R.T. Gross, J Am Med Assoc, 157(2),117-21, (1955).
- [14]. R. Magaye, J. Zhao, L. Bowman, M. Ding, Exp Ther Med, 4(4),551-561, (2012).
- [15]. W.S. Cho, R. Duffin, M. Bradley, I.L. Megson, W. MacNee, S.E.M. Howie, K. Donaldson, European Respiratory Journal, 39, 546-557, (2012).
- [16]. S. Melmed, K.S. Polonsky, P. R. Larsen, Elsevier, 341-346, (2011).
- [17]. J.E. Hall, A. Guyton, Philadelphia: Saunders Press, 235-259, (2005).
- [18]. D.S. Cooper, A. Kilbanski, E.C. Ridgway, Clin Endocrinol, 18(3), 265-75, (1983).
- [19]. M.C. Moeller, M. Broecker-Preuss, Thyroid Res, 3(4 Suppl), 1,6, (2011).
- [20]. A. Kinne, R. Schülein, G. Krause, Thyroid Res, 3(4 Suppl), 1,7, (2011).
- [21]. T. Garcia, D. Lafuente, J. Blanco, D.J. Sanchez, J.J. Sirvent, G.L. Domingo, M. Gomez, Food Chem Toxicol, 92,177-87, (2016).
- [22]. O. Sarhan, R. Hussein, International Journal of Nanomedicine, 9(1),1505-1517, (2014).
- [23]. T.Z. Li, F. Gong, B.Y. Zhang, J.D. Sun, T. Zhang, L. Kong, et al, Zhonghu Shao Shang Za Zhi, 32(10),606-612, (2016).
- [24]. V. Saedi-marghmalki, M. Agha-Taheri, 24th Iranian Congress of physiology and pharmacology, 2-12, (2015).
- [25]. L. Rejali, S.J. Moshtaghian, P. Mahzouni, A. Davood, Qom Univ Med Sci J, 9(7),20-28, (2015).
- [26]. A. Hinthner, S. Vawda, R.C. Skirrow, N. Veldhoen, P. Collins, J.T. Cullen, G. Van Aggelen, C.C. Helbing, Environ Sci Technol, 44, 8314-8321, (2010).
- [27] A.S. Sharifi, S. Naseri, S. Rezaei Zarchi, R. Rezaei, 1st National Conference on nano science and Technology, 1-340, (2010).