Archive of SID

مجله علمی ـ پژوهشی زیست‌شناسی جانوری تجربی
سال چهارم، شماره اول، پیاپی سیزدهم، تابستان ۱۳۹۴ (۱۰-۱)

بررسی اثرات نانو اکسید روی بر اووژنز در موش بالغ نژاد NMRI

کاظم پریور[۱]، نسیم حیاتی رودباری[۲]، علیرضا بدیعی[۳]، رقیه تقی‌زاده حاجی آقا[٤*]

۱. استاد گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

۲. استادیار گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

۳. دانشیار دانشکده شیمی، دانشگاه تهران

٤. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱/۱۷، تاریخ تصویب: ۱۳۹٤/٦/۱)

چکیده

افزایش مصرف نانو اکسیدروی در پزشکی و تولید محصولات آرایشی و تحقیقاتی، سوالات متعددی را در مورد سمیت آنها افزایش داده است. روی به طور مستقیم در رشد، بلوغ و آزادسازی تخمک با اثر بر تولید استروژن و پروژسترون نقش دارد. در این کار تحقیقاتی اثر نانواکسیدروی بر اووژنز موش بالغ نژاد NMRI مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا موش‌های ماده به طور تصادفی در ٦ گروه شامل کنترل، شم و ٤ گروه تیمار قرار داده شدند. به گروه‌های تجربی نانواکسیدروی در چهار غلظت۵۰-۱۰۰-۱۵۰-۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۳ روز به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از ۷ روز، موش‌ها تشریح و تغییرات بافت‌شناسی تخمدان‌ها بررسی شد. نتایج، افزایش تعداد فولیکول‌های گراآف و جسم زرد را در دزهای ۱۰۰ و۱۵۰ نشان داد. میزان استروژن و پروژسترون نیز با افزایش دز مشاهده شد. داده ها افزایش تعداد فولیکول‌های آترتیک را همراه با کاهش وزن بدن در دزهای بالاتر نشان داد. نتایج نشان داد اووژنز در دزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ نانواکسیدروی با افزایش تعداد فولیکول‌های گراآف و جسم زرد پیشرفت می کند و کاهش وزن بدن و افزایش تعداد فولیکول‌های آترتیک در دزهای بالاتر احتمالاً به اثرات سمی نانواکسید بر اندام های تولیدمثلی جانور ماده اشاره دارد.

واژه‌های کلیدی: نانواکسیدروی، اووژنز، NMRI، سمیت‌زایی.

Study on the effects of nano zinc oxide on oogenesis of adult NMRI mouse strain

Kazem Parivar[1], Nasim Hayati Roodbari[2], Alireza Badiei[3], Roghiyeh Taghizadeh Hajiagha[4]*

1. Professor of Animal Biology, Islamic Azad University- science and research branch .

2. Assistant Professor of Biology, Islamic Azad University- science and research branch.

3. Lecturer of chemistry, Tehran University

4. M.Sc. Student of Animal Biology, Islamic Azad University- science and research branch

(Received: Apr. 6, 2014; Accepted: Aug. 23, 2015)

Abstract

Increase in the use of nano zinc oxide in medicine, manufacturing cosmetic products and research, have raised the questions about their toxicity. Zinc has direct role in growth, maturation and ovulation through influence on production of estradiol and progesterone. In this study the effects of nano zinc oxide on oogenesis of adult NMRI mouse strain have been investigated. The adult female mice were randomly divided into six groups, including control, sham and four experimental groups. Experimental groups were injected nano-ZnO (50-100-150-300 mg/kgbw) Intraperito-neally, respectively for 3 days. After 7 day, histological changes of ovaries were studied. Data indicated increase of numbers of Graafian follicles and corpora lutea in 100 and 150 mg/kg bw doses. Increase in estradiol and progestron levels with increase on dose was observed. Data indicated increase of numbers of atretic follicles with decreased body weight in higher doses. Results indicated oogenesis under 100 and 150 doses nano-Zno has improved with enhancing the number of Graafian follicles and corpora lutea, and decrease of body weight and increase of number of atretic follicles under higher doses. The results also indicated that nano-Zno has toxic effects on reproductive organs in female animal.

Keywords: nano zinc oxide, oogenesis, NMRI mice, toxicity.

* نویسندهٔ مسؤول: E-mail: taghizadeh1307@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

نانوتکنولوژی در مورد طراحی و مهندسی ذرات کوچک در مقیاس ۱۰۰-۱ نانومتر بحث می‌کند. کاربردهای متعدد آنها در علوم مختلف از جمله پزشکی، سبب شده که مورد توجه باشند (Wang *et al*., 2008). این مواد به دلیل اندازه کوچک و سطح زیاد، توانائی نفوذ به پوست، دستگاه تنفس و جابجائی در بدن و تحریک پاسخ‌های سیستمیک و التهابی را دارند. لذا لازم است اثرات سمی و مفید آنها بر سلامت انسان و محیط زیست مورد توجه و بررسی دقیق قرار گیرد (Baroli *et al*., 2008).

نانواکسیدروی دارای غنی‌ترین و متنوع‌ترین ساختار در بین فلزات می‌باشد (Kumar *et al*., 2013). از طرفی عنصر "روی" جزء عناصر معدنی ضروری است که در ساختار ماده ژنتیکی تمام سلول‌های بدن باعث پایداری آن می‌شود (Plum *et al*., 2010). حدود ۷٪ پروتئین‌ها در گیاهان و جانوران از جمله حدود ۲۰۰ متالوآنزیم برای عملکرد خود، به روی نیاز دارند (Prasad, 2009). همچنین روی دارای اثرات مهمی بر تقویت فعالیت‌های تولیدمثلی در هر دو جنس نر و ماده است. نقش مستقیم آن در رشد، بلوغ و آزادسازی اووسیت از طریق تأثیر بر تولید هورمون‌های استروژن و پروژسترون ثابت شده است (Bernhardt *et al*., 2011). میوز در پستانداران دارای دو وقفه یکی در پروفاز ۱ و دیگری متافاز ۲ می‌باشد که روی در ایجاد، حفظ و خروج از وقفه متافاز ۲ ضروری است (Kim, 2010). با توجه به اینکه یکی از علل ناباروری، اختلال در تخمک‌گذاری است و همچنین نقش مستقیم و غیرمستقیم روی در اووژنز، همچنین ویژگی‌های خاص و کاربردهای متعدد نانو مواد و به طور خاص ویژگی‌های منحصربه‌فرد نانواکسیدروی از جمله زیست سازگار بودن، در این کار تحقیقاتی اثر نانواکسیدروی بر فرایند اووژنز در موش بالغ نژاد NMRI مورد بررسی قرار گرفت (Kumar *et al*., 2013). همچنین با توجه به قدرت نفوذ بیشتر نانوذرات به دلیل اندازه کوچک‌تر نسبت به اکسیدروی ماکرومولکول، ممکن است بتوان دز موثر را جهت مطالعات IVM برای پیشبرد اووژنز بدون ایجاد سمیت یافت و به کار برد.

مواد و روش‌ها

در این کار از موش‌های ماده سفید آزمایشگاهی نژاد NMRI استفاده شد که از انستیتو پاستور تهران خریداری و به اتاق نگهداری حیوانات منتقل شدند.

گروه‌بندی موش‌ها برای آزمایش‌ها

در این تجربیات، از موش‌های بالغ ماده با محدوده وزنی ۳۳-۲۷ گرم استفاده شد. گروه‌بندی حیوانات در ۶ گروه ۹تایی شامل گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده حلال، تیمار ۱، تیمار ۲، تیمار ۳ و تیمار ۴، صورت گرفت. موش‌های گروه کنترل پس از ۱۰ روز بدون هیچ تیماری و هم زمان با گروه‌های شم و تیمار تشریح شدند. موش‌های گروه شم، ۳ روز پی در پی ۰/۵ cc آب مقطر دوبار تقطیر را به صورت تزریق درون صفاقی دریافت و پس از یک هفته تشریح شدند. گروه‌های تیمار به ۴ زیرگروه تقسیم شده، ۳ روز پی در پی نانواکسید روی را در۴ غلظت (۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۳۰۰ mg/kgbw) به صورت درون صفاقی دریافت و پس از یک هفته تشریح شدند. دزهای مورد نظر باتوجه به دزهای کشنده اشاره شده در مقالات انتخاب شدند.

نحوه آماده کردن محلول نانو اکسید روی برای تزریق

نانو اکسید روی مورد استفاده در این آزمایشات به شکل پودری سفید رنگ، دارای ساختار wortzite و قطر ۲۰ نانومتر و محصول شرکت پارس لیما بود. مقدار مورد نیاز از این پودر با توجه به غلظت مورد نظر و وزن موش‌ها قبل از تزریق، توسط ترازوی دیجیتال با دقت اندازه‌گیری و درون لوله‌های آزمایش

www.SID.ir

Archive of SID

شیشه‌ای با ۰/۵ cc آب مقطر دوبار تقطیر مخلوط و سپس توسط دستگاه روتاری هم زده و برای جلوگیری از رسوب ماده در ته ظرف، بلافاصله توسط سرنگ انسولین آن را کشیده و به صورت درون صفاقی به موش تزریق شد.

تشریح

موش‌ها در همه گروه‌های آزمایشی پس از ۱۰روز تشریح شدند. زمان مورد نظر بر اساس تأثیر ماده نانو در یک دوره جنسی پس از آخرین تزریق در نظر گرفته شد. ابتدا با استفاده از سرنگ ۲cc از قلب خونگیری و سپس با استفاده از سانتریفیوژ، سرم خون جداسازی و در فریزر۲۰- درجه نگهداری شد و میزان استروژن و پروژسترون با روش الیزا اندازه‌گیری شد. سپس تخمدان‌ها از بدن جدا شده و به درون پتری‌های حاوی سرم فیزیولوژیک انتقال داده شد و در زیر میکروسکوپ استریو از بافت‌های اطراف و چربی جدا شد و مراحل آماده‌سازی نمونه برای مطالعات بافت‌شناسی به این ترتیب انجام گرفت. تثبیت در بوئن به مدت ۴-۳ ساعت، آبگیری توسط الکل با درجات صعودی، شفاف‌سازی نمونه‌ها توسط زایلن، پارافین‌دهی، قالب‌گیری، برش‌گیری توسط دستگاه میکروتوم به ضخامت ۷-۶ میکرومتر، و رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین- ائوزین مایر.

پارامترهای مورد بررسی

پارامترهای مورد بررسی، میزان هورمون‌های استروژن و پروژسترون سرم خون، تغییرات وزن موش‌ها و در بررسی‌های میکروسکوپی تخمدان، تعداد فولیکول‌های اولیه، فولیکول‌های در حال رشد، فولیکول‌های گراآف، فولیکول‌های آترتیک و جسم زرد بود.

تحلیل آماری نتایج

تحلیل و مقایسه میانگین‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 در سطح معنی‌داری ($P<۰/۰۵$) با درنظرگرفتن انحراف معیار(SE) و با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست Tukey انجام گرفت.

نتایج

نتایج حاصل از سطح سرمی هورمون‌های استروژن و پروژسترون

در بررسی سطح سرمی هورمون استروژن بر حسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر، همه گروه‌های تیمار افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱^{***}$) نسبت به گروه کنترل و شم نشان دادند. میزان پروژسترون بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر نیز در سه گروه تیمار ۲، ۳، ۴ افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۱^{**}$) نسبت به گروه کنترل و شم نشان داد.

نتایج حاصل از تغییرات وزن موش‌ها در شرایط *In vivo*

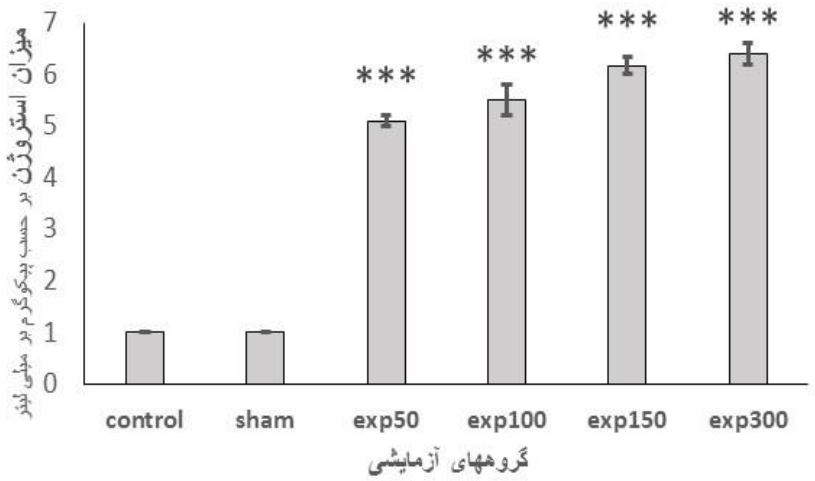
همچنین تغییرات وزن موش‌ها قبل و بعد از تیمار برحسب گرم محاسبه و مقایسه شدند. بر این اساس، تغییرات وزن موش‌ها فقط در گروه تیمار ۴ کاهش معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱^{***}$) نسبت به گروه کنترل و شم نشان داد.

نتایج حاصل از بررسی های بافت شناسی تخمدان

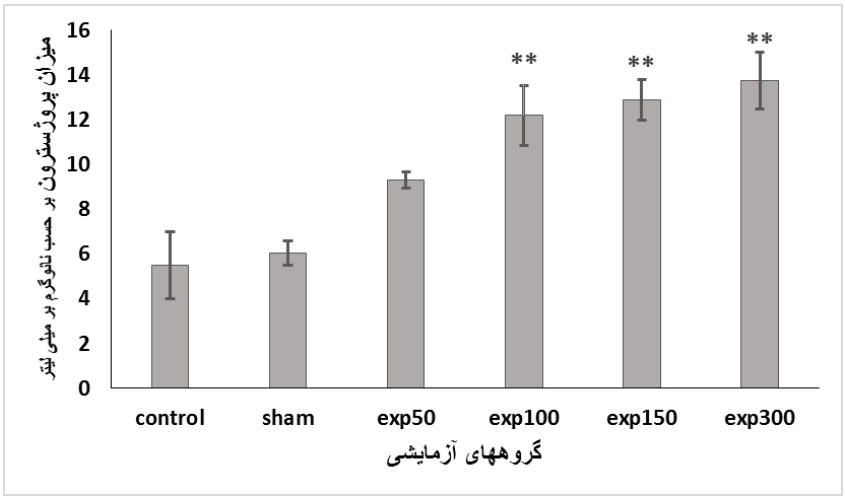
در بررسی‌های میکروسکوپی برش‌های تخمدان، فولیکول‌های اولیه، در حال رشد، گراآف، آترتیک و جسم زرد در همه گروه‌ها شمارش و نتایج به این ترتیب حاصل شد. تعداد فولیکول‌های اولیه و در حال رشد در هیچ یک از گروه‌های تیمار تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل و شم نشان نداد. تعداد فولیکول‌های گراآف در گروه تیمار ۳ افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۱^{**}$)، تعداد فولیکول‌های آترتیک در گروه‌های تیمار ۳ و ۴ افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱^{***}$) و تعداد جسم زرد در گروه‌های تیمار ۲ و ۳ افزایش معنی‌دار ($P<۰/۰۰۱^{***}$) داشت.

www.SID.ir

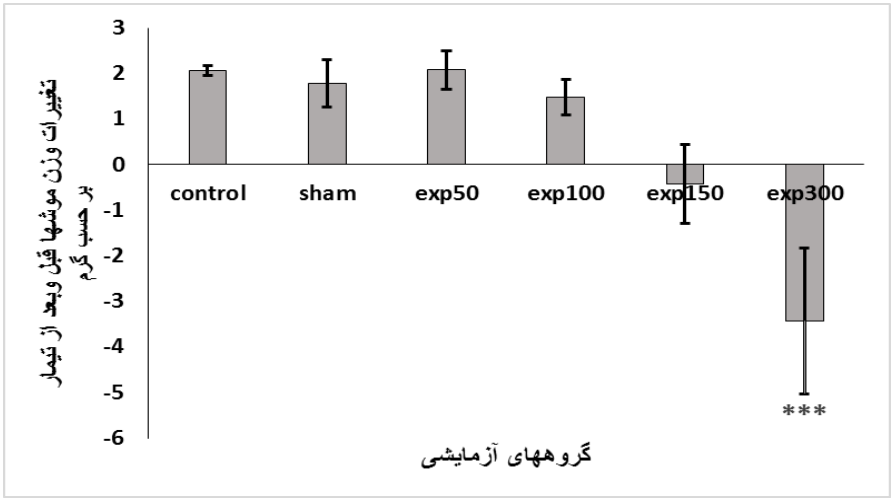
Archive of SID



نمودار ۱. نتایج تحلیل مقایسه‌ای سطح سرمی هورمون استروژن



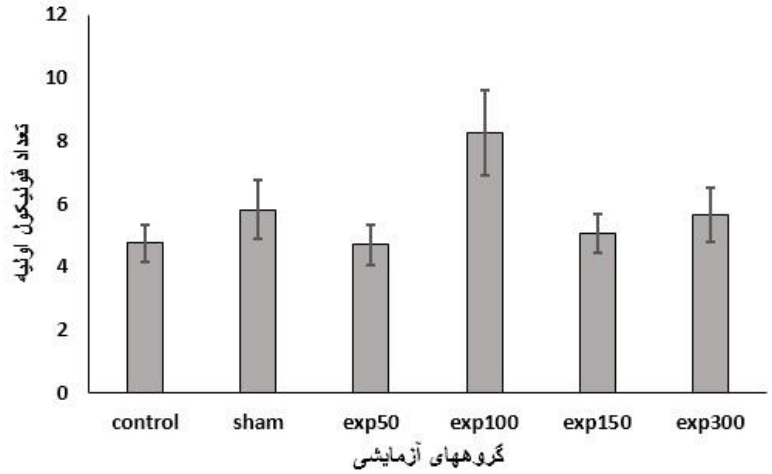
نمودار ۲. نتایج تحلیل مقایسه‌ای سطح سرمی هورمون پروژسترون



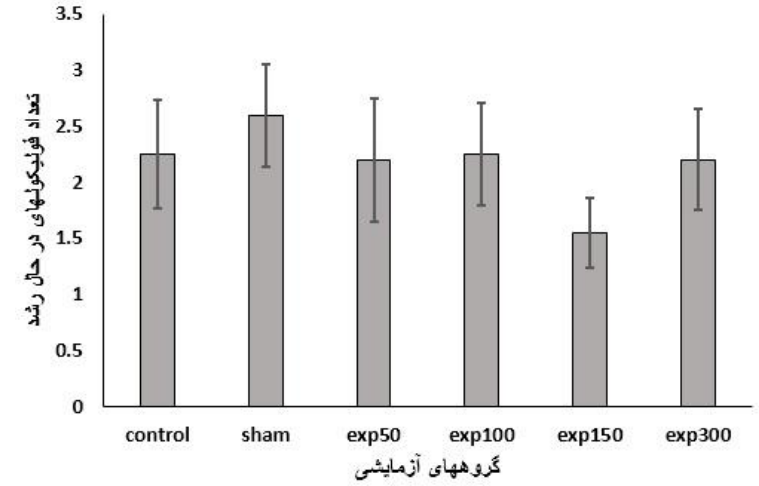
نمودار ۳. نتایج تحلیل مقایسه‌ای تغییرات وزن موش‌ها

www.SID.ir

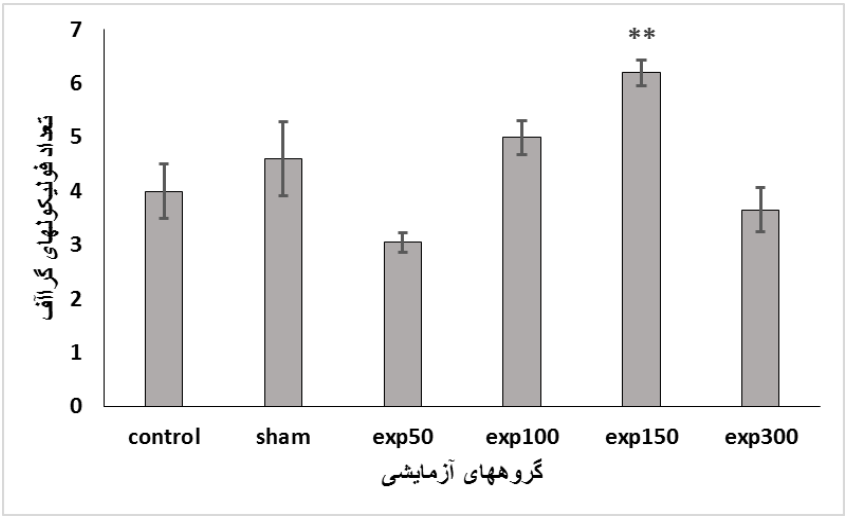
Archive of SID



نمودار ٤. نتایج تحلیل مقایسه ای تعداد فولیکول‌های اولیه



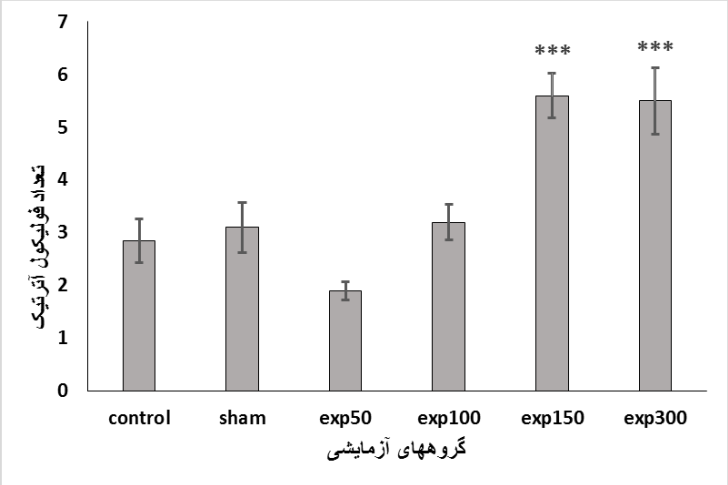
نمودار ٥. نتایج تحلیل مقایسه ای تعداد فولیکول‌های در حال رشد



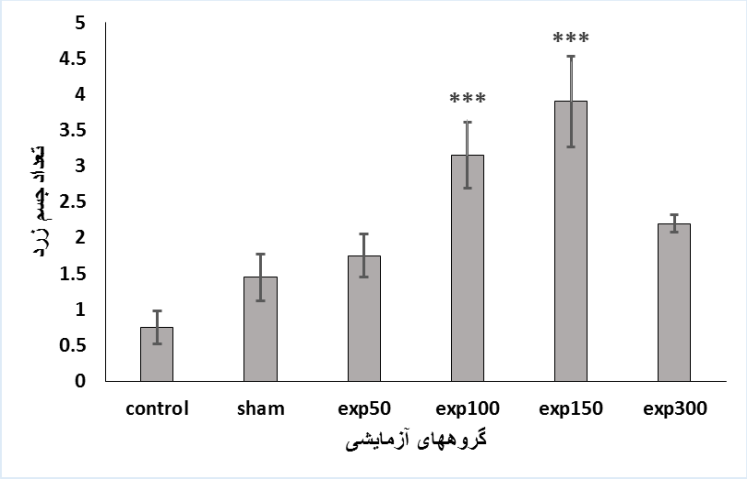
نمودار ٦. نتایج تحلیل مقایسه ای تعداد فولیکول‌های گراآف

www.SID.ir

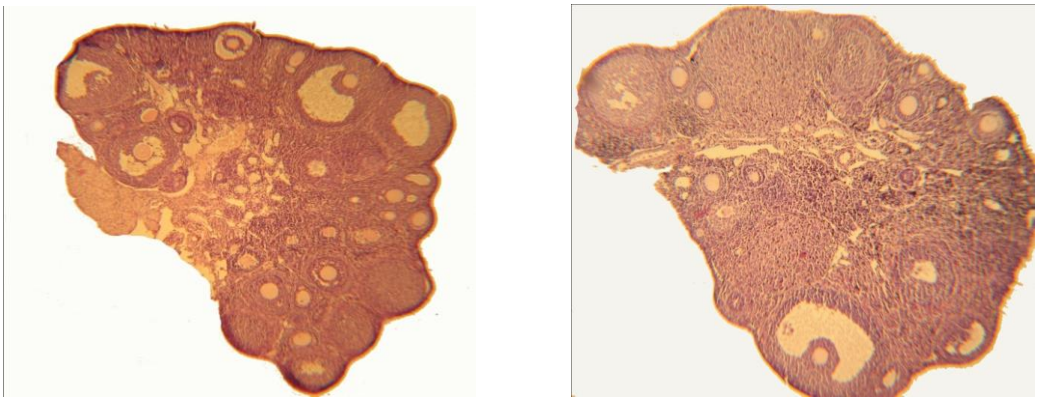
Archive of SID



نمودار ۷. نتایج تحلیل مقایسه‌ای تعداد فولیکول‌های آترتیک



نمودار ۸. نتایج تحلیل مقایسه‌ای تعداد جسم زرد

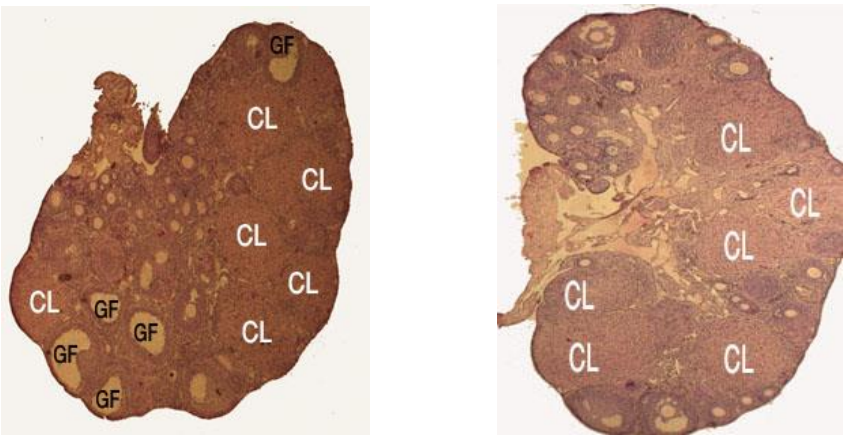


ب الف

شکل ۱. فتومیکروگراف تخمدان گروه شم (الف) و کنترل (ب) (بزرگنمایی۴۰×)

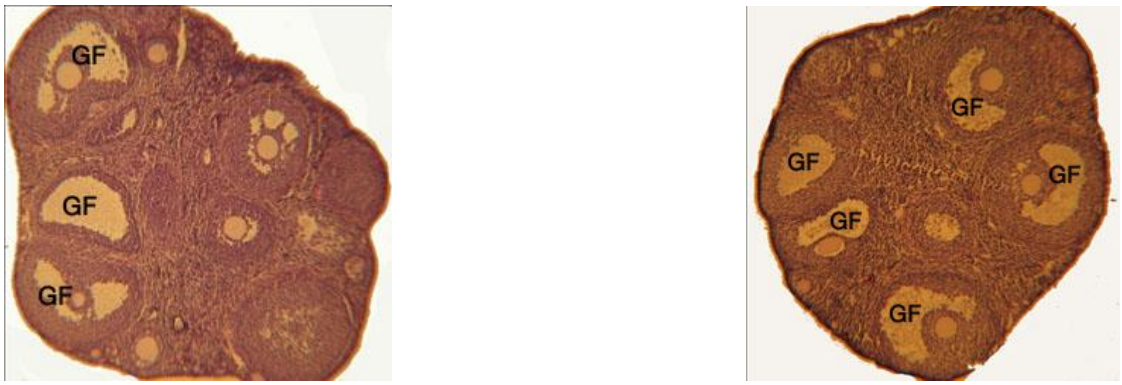
www.SID.ir

Archive of SID



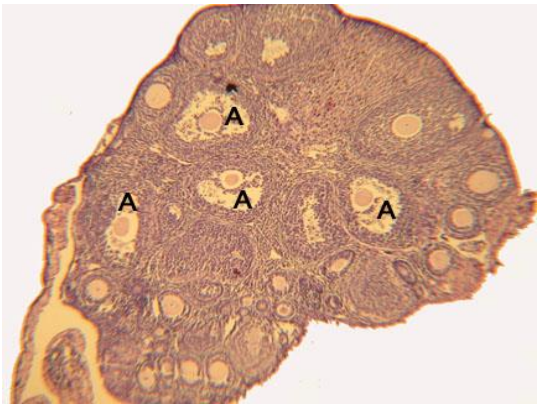
ب الف

شکل ۲. فتومیکروگراف تخمدان موش: الف) گروه تیمار۲ افزایش تعداد جسم زرد (CL) نسبت به گروه کنترل؛ ب) گروه تیمار ۳، افزایش تعداد جسم زرد (CL) و فولیکول گراآف (GF) **:** *Graafian follicle* CL: Corpus luteum GF (بزرگنمایی۴۰×)



ب الف

شکل ۳. فتومیکروگراف تخمدان موش: الف) گروه تیمار ۲؛ ب) گروه تیمار ۳ افزایش تعداد فولیکول گراآف (بزرگنمایی۴۰×)



شکل ٤. فتومیکروگراف تخمدان موش: گروه تجربی۴ (دز ۳۰۰) افزایش تعداد فولیکول‌های آترتیک A:Atretic (بزرگنمایی۴۰×)

بحث و نتیجه‌گیری

کاهش روی در رژیم غذائی موش به مدت ۱۰ روز به طور کامل بلوغ تخمک، توسعه کومولوس و تخمک‌گذاری را بلوکه می‌کند (Tian *et al*., 2012). در نتایج حاصل از تحقیق حاضر در بررسی سطح سرمی هورمون‌ها، میزان استروژن در همه گروه‌های

www.SID.ir

Archive of SID

تیمار افزایش و میزان پروژسترون نیز در گروه‌های تیمار ۲، ۳، ۴ افزایش نشان داد. با توجه به نقش کلیدی روی در رشد فولیکول، بلوغ اووسیت، تولید پروژسترون و تکوین جنین (Bernhardt *et al*., 2012) این نتایج نشان می‌دهد احتمالاً نانواکسیدروی هم می‌تواند مانند روی ماکرومولکول سبب تولید هورمون‌های جنسی شود که با افزایش دز، میزان تولید نیز افزایش یافت.

در بررسی‌های میکروسکوپی تخمدان، تعداد فولیکول‌های گراآف در گروه تیمار ۳ و تعداد جسم زرد در گروه تیمار ۲ و ۳ افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل نشان داد که با توجه به اینکه ثابت شده اختلال در هومئوستازی نفوذ روی توسط مولکول‌های چلاتور، میوز را پس از تلوفاز ۱ بلوکه می‌کند (Kim *et al*., 2010). این نتایج تحریک اووژنز و پیشرفت آن را نشان می‌دهد. همچنین از آنجایی که ثابت شده کمبود روی باعث کاهش عملکرد هورمون‌های میتوژن و سنتز RNA می شود این نتایج احتمالاً به اثر تحریکی روی در تولید هورمون‌های جنسی و رشد فولیکول‌ها اشاره دارد که نتایج هورمونی هم افزایش تولید استروژن و پروژسترون را با افزایش دز نانواکسیدروی تایید می‌کند.

تحقیقات محدودی بر روی اثر نانواکسید روی بر فعالیت‌های تولیدمثلی در پستانداران انجام گرفته است. در بررسی تأثیر اکسیدروی غیرآلی خوراکی بر فعالیت‌های تخمدان گوسفند، در ۳ گروه که با مقادیر ۵۰-۱۰۰-۱۵۰ ppm تیمار شدند، دزهای۱۰۰ و ۱۵۰ ppm اکسیدروی، باعث افزایش تعداد فولیکول‌های بزرگ شد (Abdel Monem *et al*., 2011). در تحقیق حاضر نتایج حاصل از دز ۵۰ به کنترل نزدیک بود و در دز ۱۰۰ و ۱۵۰ افزایش در تعداد فولیکول گراآف و میزان اوولاسیون مشاهده شد. از طرفی ثابت شده ترکیب، اندازه، شکل، غلظت نانوذره، مدت تأثیر، راه ورود و نقش فیزیولوژیکی سلول یا بافت در معرض آن، در بروز و میزان سمیت آن موثرند (Sohaebuddin *et al*., 2010). مثلاً ثابت شده نانواکسید روی بر فعالیت‌های تولیدمثلی کرم خاکی *Eisenia fetida* (Cañas, 2011) و *Caenorhabditis elegans* اثرات سمی دارد (Wang, 2009). از طرفی افزایش غیر معمول روی موجب تجمع آن در اندام‌های مختلف بدن موجود زنده شده و در نتیجه آن را به عنصری سمی و خطرناک تبدیل می‌کند (Gunson, 1982). در تحقیق حاضر نیز، افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های آترتیک در گروه‌های تیمار ۳ و ۴، همچنین کاهش معنی‌دار وزن موش‌هادر گروه تیمار ۴ احتمالاً به اثرات سمی نانواکسیدروی در دز بالا اشاره دارد. با توجه به اینکه برخی موش‌های تیمار شده با این دز با کاهش وزن قابل توجه، قبل از اتمام دوره تیمار مردند.

در مجموع در تحقیق حاضر، با افزایش دز نانواکسیدروی در گروه‌های تیمار، اووژنز در تخمدان تحریک می شود و در بالاترین دز افزایش تعداد فولیکول‌های آترتیک و کاهش وزن موش‌ها احتمالاً مربوط به سمیت ناشی از غلظت بالای این ماده است. یافتن مناسب‌ترین غلظت و اندازه برای کمک به پیشبرد اووژنز و اوولاسیون ممکن است بتواند به رفع مشکلات ناباروری ناشی از مسیرهای متابولیک وابسته به روی کمک کند، البته لازم است با استفاده از تکنیک‌های سنجش سمیت و زیستایی، سلامت اووسیت و فولیکول‌های تحت تأثیر این دزها بررسی شود. همچنین باید توجه داشت که افزایش سرعت اووژنز ممکن است منجر به کاهش سریع ذخایر فولیکول‌های بدوی و پیری زودرس تخمدان و در نتیجه محدود شدن زمان باروری جانور شود. همچنین کاربرد نانو اکسید روی در دزهای بالا برای از بین بردن سلول‌های سرطانی قابل بررسی است.

پیشنهادات

با توجه به تحقیق حاضر پیشنهادات زیر به محققین آینده جهت ادامه بررسی ارائه می‌گردد:

www.SID.ir

Archive of SID

۱. بررسی تأثیر دزها و اندازه‌های دیگر نانواکسید روی بر عملکرد تخمدان، همچنین افزایش زمان تیمار برای یافتن دز دقیق با اثر مثبت بر رشد فولیکول برای کاربرد احتمالی در IVM.
۲. آمیزش موش‌های ماده تیمارشده با نانواکسید روی با موش‌های نر و بررسی اثرات احتمالی نانواکسید روی بر پتانسیل اووسیت‌ها در تکوین اندام‌های مختلف جنینی و تعداد زاده‌ها.
۳. بررسی مولکولی سمیت احتمالی نانواکسیدروی در دزهای انجام گرفته بر تخمدان با تکنیک‌های سنجش سمیت
۴. رنگ‌آمیزی اختصاصی بر روی بافت تخمدان برای اندازه‌گیری میزان تجمع بافتی نانواکسید روی.

سپاسگزاری

بدین وسیله از مسئولین و کارکنان مجتمع آزمایشگاهی رازی که در اجرای این پروژه ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

Abdel Monem, U.M.; El-shahat, K.H.; (2011). Effect of different dietary levels of inorganic zinc oxide on ovarian activities, reproductive performance of egyption baladi ewes and growth of their lambs. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine; 14(2): 116-123.

Baroli, B.; (2008). Nanoparticles & skin penetration. Are there any potential toxicological risks? J. Verbr. Lebansm; 3: 331-339.

Bernhardt, ML.; Kim, AM.; Halloran, T.V.O'.; Woodruff, TK.; (2011). Zinc requirement during meiosis I-meiosis II transition in mouse oocytes is independent of the MOS-MAPK pathway. Biol Reprod; 84: 526-536.

Bernhardt, ML.; Kong, BY.; Kim, AM.; 'Halloran, T.V.O.; Woodruff, TKA.; (2012). Zinc-dependent mechanism regulates meiotic progression in mammalian oocytes. Biol Reprod; 19; 86(4): 114.

Cañas, JE.; Qi, B.; Li, S.; Maul, JD.; Cox, SB.; Das, S.; Green, MJ.; (2011). Acute and reproductive toxicity of nano-sized metal oxides (ZnO and TiO_2) to earthworms (Eisenia fetida). J Environ Monit;13(12): 3351-57.

Gosens, I.; Post; JA.; delaFonteyneLJ JJ. Jansen, E.H.J.M.; Geus, J.W.; Cassee, F.R.; de Jong, WH.; (2010). Impact of agglomeration of nano-& submicron sized gold particles on pulmonary inflammation. part Fibre Toxico; l; 7: 37.

Gunson, DE.; Kowalczyk, DF.; Shoop, CR.; Ramberg, CF.Jr.; (1982). Environmental Zinc and cadmium pollution associated with generalized osteochondrosis, osteoporosis and nephrocalcinosis in horses J AM Vet Med Assoc; 180: 295-9.

Kout EI-Kloub, ME.; Hassan, RA.; El-Ganzory, E.H.; El-Abd, E.A.; (2004). Effect of different sources and levels of zinc on the performance of local laying hens. Egypt. Poult. Sci.; 24: 369-85.

Kumar, PAW.; Kumar, PAR.; Deep, A.; Lalit, M.; (2013). Bharadwaj.Synthesis and conjugation of ZnO nanoparticles with bovine serum albumin for biological applications. Nanosci; 3(2): 141-144.

Plum, LM.; Rink, L.; Haase, H.; (2010). The essential toxin: impact of zinc on human health. Int. J. Environ. Res. Public. Health; 7: 1342-65.

Prasad, AS.; (2009). Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. J. Am. Coll. Nutr.; 28: 257-65.

Sohaebuddin, SK.; Thevenot, PT.; Baker, D.; Eaton, JW.; Tang, L.; (2010). Natural Cytotoxicity is Composition, Size, and Cell type depenent. J.particle and Fibre Toxicology; 7(1): 22.

www.SID.ir

Archive of SID

Tian, X.; Diaz, F.; (2012). Zinc Depletion causes Multiple Defects in Ovarian function During the Perivulatory Period in mice. Endocrinology; 153(2): 873-86.

Wang, B.; Feng, W.; Wang, M.; Wang, T.; Gu, Y.; Zhu, M.; Ouyang, H.; Shi, J.; Zhang, F.; Zhao, Y.; Chai, Z.; Wang, H.; Wang, J.; (2008). Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaledzinc zinc oxide powder on healthy adult mice. J Nanopart Res; 10: 263-76.

Wang, MQ.; Tao, WJ.; Ye, SS.; Du, YJ.; Wang, C.; Shen, SX.; (2012). Effects of Dietary Pharmacological Zinc on Growth, Liver Metallothionein Cu, Zn-SOD Concentration and Serum Parameters in Piglets. J. Animal and Veterinary Advances; 11(9): 1390-94.

Yah, CS.; Simate, GS.; Iyuke, SE.; (2012). Nanoparticles toxicity and their routes of exposures Pak. J. Pharm. Sci.; 25(2): 477-91.

Yamasaki, S.; (2007). Zinc is a novel intracellular second messenger. J. Cell Bio.; 177: 637-45.

Yang, H.; Liu, C.; Yang, DF.; Zhang, HS.; Xi, ZG.; (2009). Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by four typical nanomaterials: the role of particle size, shape and composition. J. Appl Toxicol.; 29: 69-78.

Yang, ST.; Liu, JH.; Wang, J.; Yuan, Y.; Cao, AN.; Wang, HF.; Liu, YF.; Zhao, YL.; (2010). Cytotoxicity of zinc oxide nanoparticles: importance of microenvironment. J. Nanosci Nanotechnol; 10: 8638-45.

www.SID.ir