

تأثیر نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم بر روده کوچک در موش‌های سوری نر

ونوس طیری^{۱*}، فرح فرخی^۲، مزدک رازی^۳

چکیده

زمینه و هدف: دی‌اکسید تیتانیوم (TiO₂)، نانوذره‌ای است که به‌طور گسترده در زمینه‌های مختلف به‌عنوان ترکیب بهداشتی جهت کنترل میکروارگانیسم‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. اندازه کوچک این نانوذره، ترکیب شیمیایی و واکنش‌پذیری بالای آن، ممکن است خطرات بالقوه‌ای برای سلامتی انسان و محیط زیست داشته باشد. به دلیل کاربرد فراوان این نانوذره طی چند قرن اخیر، در این مطالعه تأثیر ماده مذکور بر روده کوچک موش سوری بررسی شد.

روش بررسی: در این تحقیق، ابتدا ۱۲ سر موش سوری نر به‌طور تصادفی به ۳ گروه ۴‌تایی تقسیم شدند.

گروه اول به‌عنوان کنترل-شم، محلول حلال HPMC را با دوز ۱ میلی‌لیتر دریافت کردند؛ گروه دوم TiO₂ را با دوز ۱ میلی‌لیتر و HPMC را با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه سوم TiO₂ را با دوز ۱ میلی‌لیتر، HPMC را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. پس از ۳۵ روز تیمار، وزن موش‌ها مجدداً اندازه‌گیری شد و بعد از بیهوشی، روده کوچک آنها جدا شده و پس از انتقال به فرمالین ۱۰٪ و تثبیت نمونه‌ها، پاساژ بافتی انجام گرفت. سپس مقاطع بافتی تهیه گردید و بعد از رنگ‌آمیزی با H&E، به‌وسیله میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی در سطح احتمال $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه کاهش وزن موش‌ها، تخریب اپی‌تلیوم در ناحیه دئودنوم، افزایش سلول‌های واکوئل‌دار، تخریب گلیکوکالیکس در رأس اپی‌تلیوم و بزرگ‌شدن ندول‌های لنفاوی در ناحیه ایلئوم موش‌های تیمار شده با TiO₂ مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، TiO₂ باعث کاهش گلیکوکالیکس، افزایش سلول‌های واکوئل‌دار و تخریب کرک‌های روده کوچک می‌شود.

کلید واژه‌ها: دی‌اکسید تیتانیوم؛ روده کوچک؛ گلیکوکالیکس؛ سلول واکوئل‌دار؛ موش.

^۱کارشناس ارشد بافت‌شناسی و جین‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

^۲دانشیار علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

^۳استادیار علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

ونوس طیری، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

v.tairy@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۲۸

تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۳۰

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Tairi V, Farokhi F, Razi M. The effect of titanium dioxide nanoparticles on the intestine in male mice.

Qom Univ Med Sci J 2015;9(4):30-38. [Full Text in Persian]

مقدمه

روده کوچک بخشی از دستگاه گوارش بوده و از ۳ بخش دئودنوم، ژژنوم و ایلئوم تشکیل شده است. روده کوچک حاوی پرزهایی است که به افزایش سطح جذب مواد غذایی از جمله آمینواسیدها و مونوساکاریدها کمک می‌کنند، همچنین حاوی سلول‌های تخصص‌یافته‌ای برای حمل مواد به جریان خون هستند. پرزهای روده از مخاط روده بیرون می‌زنند و به صورت انگشت‌مانند دیده می‌شوند. هر پرز حدود ۱/۶-۰/۵ میلی‌متر طول دارد (۱). در کنار هر پرز مویرگ‌هایی وجود دارد که قندها و اسیدهای آمینه تجزیه‌شده را جمع‌آوری و به جریان خون وارد می‌کنند. کمک به حرکت غذا در طول روده یکی از مهم‌ترین وظایف پرزها می‌باشد (۲). گیرنده‌های شیمیایی و مکانیکی در پرزهای متحرک روده وجود دارند. بنابراین، خوردن آب و غذا، سیگنال‌های شیمیایی و مکانیکی را در روده القا می‌کنند (۳). همچنین روده کوچک، از جمله اعضای دخیل در هموستاز چربی در نظر گرفته می‌شود و تا حد زیادی به تنظیم فشار خون پس از صرف غذا کمک می‌کند (۴). گلیکوپروتئین‌های پوشش سلولی را گلیکوکالیکس می‌نامند که این پوشش متشکل از چندین کربوهیدرات از جمله گلیکولیپید غشایی و گلیکوپروتئین‌هایی است که به‌عنوان اسکلت این ترکیب در نظر گرفته می‌شود. تحقیقات بیشتر نشان داده است گلیکوکالیکسی که در سطح رأسی سلول‌های پوششی قرار دارد، ۱۱ میکرومتر ضخامت داشته و از یک شبکه با بار منفی از پروتئوگلیکان‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها تشکیل شده است (۵). گلیکوکالیکس دارای نقش‌های متفاوتی است، به‌عنوان مثال به‌صورت یک عامل شناساگر در بدن، برای تمایز بین سلول‌های سالم خودی، بافت‌های پیوندی و سلول‌های بیمار یا ارگانسیم‌های مهاجم عمل می‌کند (۶). دی‌اکسید تیتانیوم (TiO₂) نانوذره‌ای است که به‌طور گسترده به‌منظور کنترل میکروارگانسیم‌ها و عوامل میکروبی در محصولات بهداشتی و در طیف گسترده‌ای از برنامه‌های کاربردی و تجاری استفاده می‌شود. شواهد زیادی وجود دارد که به دلیل خواص منحصر به فرد فیزیکی و شیمیایی TiO₂ از قبیل: اندازه کوچک، افزایش سطح در واحد جرم، ترکیب شیمیایی، ساختار سطح، شکل و تجمع، واکنش‌پذیری بالا ممکن است خطر بالقوه

برای سلامتی انسان و محیط زیست داشته باشد. این ماده به طرق گوناگون از جمله استنشاق، بلع و تزریق وارد بدن انسان شده و بر سلول‌ها و اجزای سلولی مانند پروتئین‌ها، تعادل چربی‌ها و عملکرد سلول اثر گذاشته و در نهایت، موجب سمیت سلولی می‌شود. اثرات سیتوتوکسیک TiO₂، به خواص فیزیکوشیمیایی آن، به‌خصوص اندازه آنها بستگی دارد. ذرات کوچکتر باعث آسیب بیشتری در مقایسه با بزرگترها می‌شوند (۷). لذا با توجه به کاربرد فراوان نانوذره TiO₂ طی چند قرن اخیر در علوم مختلف و صنعت بسته‌بندی مواد به‌منظور جلوگیری از فساد مواد غذایی، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر این ماده بر روده موش سوری انجام شد.

روش بررسی

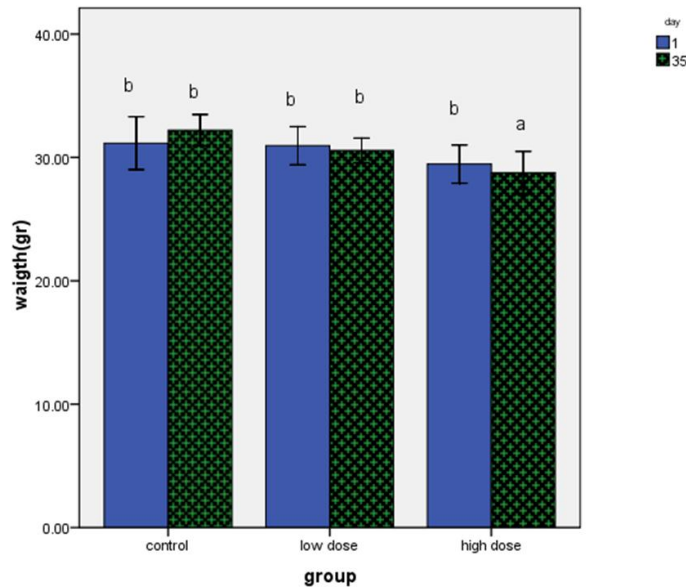
در این مطالعه از ۱۲ سر موش سوری نر با وزن 30 ± 3 گرم استفاده گردید. موش‌ها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه تهیه شدند. حیوانات با رژیم غذایی استاندارد (غذای پلیت استاندارد) و دسترسی آزاد به آب در شرایط اتاق (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، دمای ۲۵-۲۰ درجه سانتیگراد و رطوبت نسبی ۳۰-۲۵٪) نگهداری شدند. قبل از شروع تیمار، موش‌ها به مدت ۷ روز به‌منظور سازگاری در شرایط محیط قرار گرفتند. پس از سپری شدن این دوره، موش‌ها به ۳ گروه ۴تایی تقسیم شدند:

- ۱- گروه کنترل- شم که محلول حلال هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) را با دوز ۱ میلی‌لیتر دریافت کردند؛
- ۲- گروه دوم که ترکیب TiO₂ را با دوز ۱ میلی‌لیتر و HPMC را با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند و ۳- گروه سوم که TiO₂ را با دوز ۱ میلی‌لیتر و HPMC را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند (۸). تیمار تمام گروه‌ها به‌طور روزانه و به مدت ۳۵ روز در ساعت مشخص صورت گرفت. در پایان روز سی و پنجم پس از وزن کردن موش‌ها، نمونه‌برداری بافتی انجام شد. نمونه‌های بافتی از قسمت‌های دئودنوم، ژژنوم و ایلئوم روده کوچک برداشته شد و در محلول بافر فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. پس از تثبیت بافت‌ها و آنگیری به‌وسیله الکل، شفاف‌سازی در

یافته‌ها

روز اول، وزن موش‌ها در همه گروه‌ها مشابه بود و پس از ۳۵ روز تیمار، وزن موش‌ها در گروه تیمار شده با دوز بالای TiO_2 نسبت به روز اول، کاهش معنی‌داری یافت ($p < 0/05$) (نمودار).

گزیلول و تهیه بلوک‌های پارافینی، مقاطعی به قطر ۶ میکرون تهیه و بعد از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین-ئوزین با میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و آزمون واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی در سطح احتمال $p < 0/05$ تجزیه و تحلیل شدند.



نمودار: میانگین وزن موش‌ها

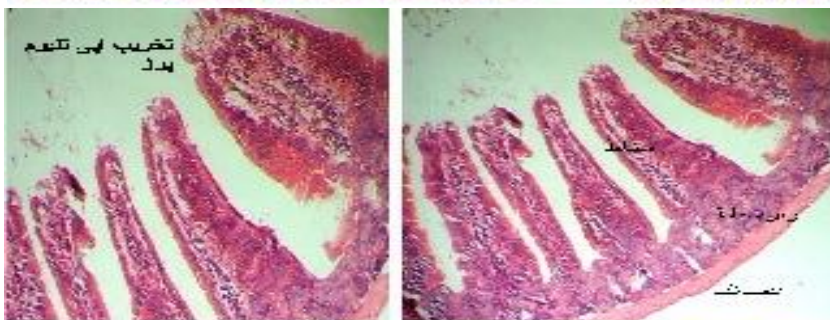
گروه کنترل - شم (Control): دوز پایین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دی‌اکسید تیتانیوم): دوز بالا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دی‌اکسید تیتانیوم). حروف متفاوت نشان می‌دهد اختلاف در حد $p < 0/05$ معنی‌دار است. وزن پس از ۳۵ روز در گروه دوز بالا، روند کاهشی داشته است.

داد (شکل شماره ۱)، اما در مقاطع تهیه شده از ژژنوم در همه گروه‌های آزمایشی، تغییر خاصی مشاهده نشد (شکل شماره ۲).

اپی‌تلیوم پرزهای دوازدهه در موش‌های تیمار شده با TiO_2 دچار تخریب شد و میزان گلیکو کالیکس در رأس پرزها کاهش نشان

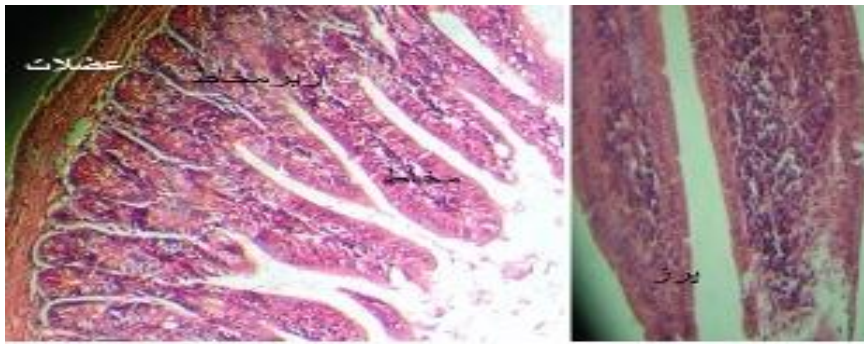


دوازدهه



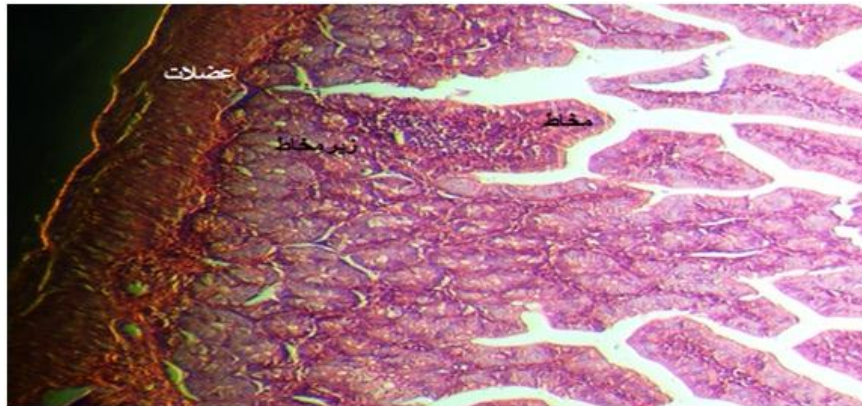
دوازدهه با دوز بالا

دوازدهه تیمار شده با دوز بالای TiO_2



دوازدهه با دوز پایین

شکل شماره ۱: برش عرضی از دوازدهه در گروه‌های آزمایش با درشتنمایی $100\times$ و رنگ آمیزی H&E.

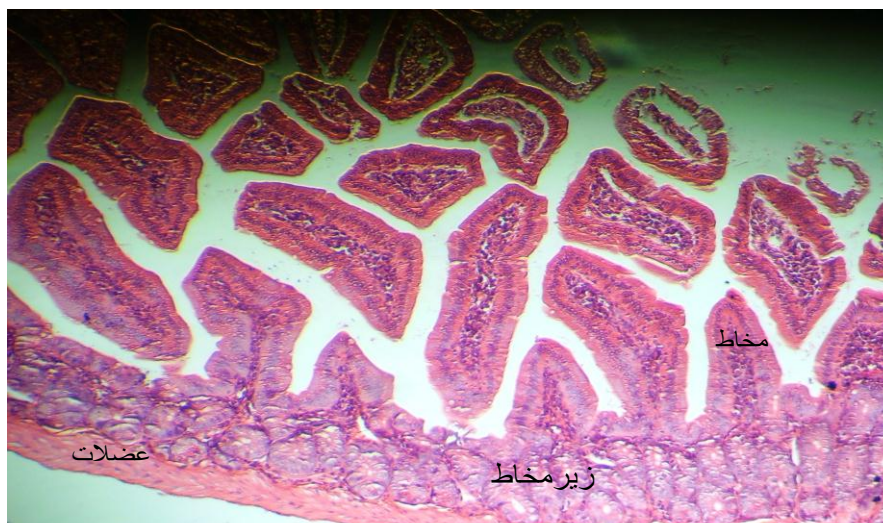


تصویر شماره ۲: برش عرضی از ژژنوم گروه کنترل، با درشت نمایی $100\times$ ، رنگ آمیزی H&E

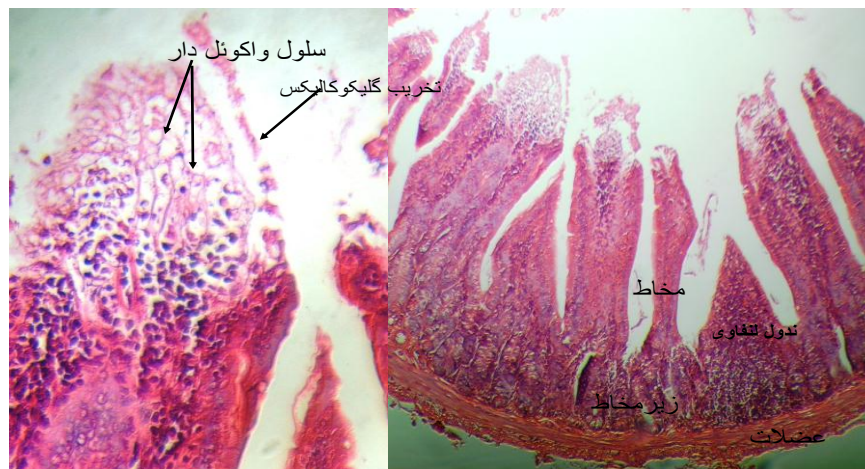
شکل شماره ۲: برش عرضی ژژنوم گروه کنترل، با درشتنمایی $100\times$ و رنگ آمیزی H&E

دیده شد، تحلیل پوشش گلیکو کالیکس و ریزش شدید اپی تلیوم در دوز بالا قابل مشاهده بود، اما در موش‌های تیمار شده با دوز پایین، ندول‌های لنفاوی نسبت به گروه دوز بالا کوچکتر بود، درحالی که تأثیری بر پرزهای ایلنوم نداشت (شکل شماره ۳).

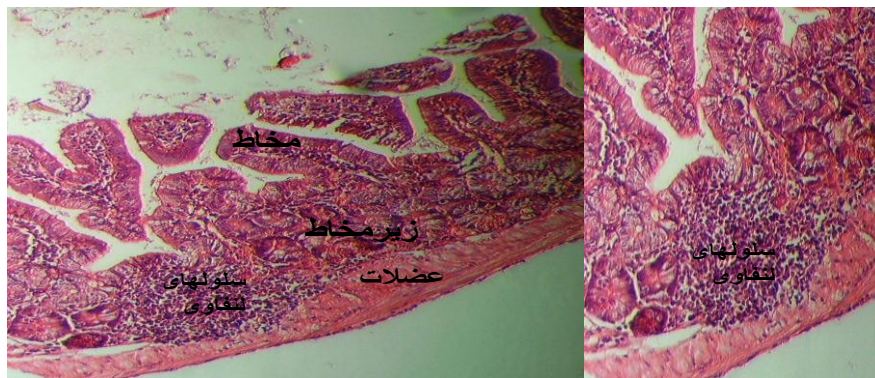
در تصاویر تهیه شده از مقاطع بافتی ایلنوم مشاهده گردید در موش‌های تیمار شده با دوز بالای TiO_2 ، ندول‌های لنفاوی بزرگتر شده و در ناحیه آستر مخاط، اجتماع سلول‌های لنفاوی افزایش یافته است. همچنین سلول‌های واکوئل دار در رأس پرزها



برش عرضی از یلنوم در گروه کنترل با درشتنمایی $100\times$ و رنگ آمیزی H&E



برش عرضی از ایلئوم گروه تیمار شده با دز بالای TiO_2 بدرشت‌نمایی $100\times$ و رنگ آمیزی H&E



تصویر شماره ۳: برش عرضی از ایلئوم دز پایین درشت‌نمایی $100\times$ و رنگ آمیزی H&E

شکل شماره ۳: برش عرضی ایلئوم در گروه کنترل؛ برش عرضی ایلئوم گروه تیمار شده در دوز بالای TiO_2 ؛ برش عرضی ایلئوم در دوز پایین با درشت‌نمایی $100\times$ و رنگ آمیزی H&E

بحث

می‌شود (۱۲). کارشناسان سازمان بهداشت و ایمنی محیط زیست اعلام کرده‌اند در میان محصولات بهداشتی مانند خمیر دندان‌ها و کرم‌های ضدآفتاب، محصولاتی که ۱۰-۱٪ از وزن آنها دی‌اکسید تیتانیوم باشد، مناسب‌ترند (۳). گزارش‌ها نشان می‌دهد نانوذره TiO_2 می‌تواند از طریق راه‌های مختلف مانند بلع، نفوذ پوستی، تنفس و تزریق به بدن انسان وارد شود. اثرات TiO_2 در اندام‌های مختلف در حال بررسی می‌باشد. TiO_2 به علت داشتن اندازه کوچک، به راحتی از سطح غشاهای زیستی عبور کرده و باعث عدم تعادل در سیستم آنتی‌اکسیداتی در بدن می‌شود، در نتیجه استرس اکسیداتیو را در اندام‌های مختلف بدن القا می‌کند (۱۳). از آنجایی که از دی‌اکسید تیتانیوم به عنوان رنگدانه در محصولات غذایی استفاده می‌گردد، لذا تخمین زده می‌شود به ازای هر کیلوگرم وزن بدن افراد مورد بررسی، $2-0.2$ mg از

در طی چند قرن اخیر، استفاده از نانومواد مهندسی شده در بخش مواد غذایی و پیشنهاد برنامه‌های کاربردی از جمله گنجاندن مواد مغذی ضروری، گنجاندن مواد معدنی نانو در مواد غذایی و استفاده از این فراورده‌های مهندسی شده به عنوان عوامل ضدباکتری جهت بالا بردن کیفیت بسته‌بندی و فاسدشدن مواد غذایی، رو به رشد است (۹). از سوی دیگر، استفاده از این نانوذرات در محصولات دارویی و رنگدانه‌های خوراکی، باعث شده تا عموم مردم، به خصوص کودکان در معرض آن قرار گیرند (۱۰). این درحالی است که سمیت بسیاری از نانوذرات‌ها در حال بررسی است (۱۱). تغییر پارامترهای فیزیکوشیمیایی نانوذرات از قبیل ساختار شیمیایی، اندازه، شکل، ساختار سطحی و پراکنندگی آنها، پارامترهای بسیار مهمی در سمیت آنها محسوب

گلیکوکالیکس علاوه بر نقش پشتیبانی، در شناسایی سلول به سلول و امکان برقراری اتصال‌های سلولی مؤثر است. همچنین سلول‌ها به دلیل تفاوت نوع پوشش گلیکوپروتئین سطح خود نسبت به مواد، حساسیت متفاوتی نشان می‌دهند (۱۸). این وضعیت می‌تواند زیربنایی برای حساسیت و عکس‌العمل متفاوت دستگاه گوارش در افراد مختلف نسبت به مواد غذایی و دارویی باشد. در برخی ناراحتی‌های دستگاه گوارش مانند زخم معده یا روده، کاهش ضخامت و تحلیل‌رفتگی گلیکوکالیکس می‌تواند عامل مهمی برای بروز ناراحتی‌ها در نظر گرفته شود (۱۹، ۲۰). با توجه به توضیحات داده شده، نتایج حاصل از این بررسی، نشانگر تأثیر منفی TiO_2 بر سلامت مخاط روده کوچک می‌باشد. بدین صورت که در اثر تجویز TiO_2 ، تخریب پوشش گلیکوکالیکس، در ناحیه ایلیوم نسبت به نواحی دیگر در روده بیشتر مشاهده گردید. پس با توجه به نقش کمکی کرک‌ها در هضم و جذب مواد قندی و آمینوسیدها از یک‌سو و تغییرات برخی ویتامین‌ها و قندها برای ورود به سلول‌ها در منطقه گلیکوکالیکس (مثلاً تبدیل دی‌ساکارید به مونو ساکاریدها)، انتظار می‌رود تخریب این ساختارها باعث اختلال در فرآیند جذب مواد غذایی (برخی ویتامین‌ها و مواد قندی) در طول روده کوچک شود. در مطالعه حاضر بنا بر اختلال ایجاد شده در عمل جذب مواد غذایی، کاهش وزن در گروه دریافت‌کننده TiO_2 با دوز بالا نسبت به گروه دریافت‌کننده با دوز پایین و گروه کنترل - شم (نمودار)، قابل تفسیر است. در ادامه مباحث بررسی شده گزارشهایی مبنی بر تأثیرات نانوذرات از جمله نانوذره TiO_2 بر روی سیستم ایمنی بدن وجود دارد. در حالت طبیعی سلول‌های لنفاوی در ناحیه ایلیوم قرار می‌گیرند، اما اگر بدن تحت تأثیر تنش‌های شیمیایی ناشی از ترکیباتی چون مواد نانو قرار گیرد، وضعیت قرارگیری این سلول‌ها به سمت شرایط پاتولوژیک منحرف شده و منجر به افزایش پاسخ ایمنی می‌شود. این درحالی است که Jovanovic و همکاران، افزایش پاسخ ایمنی پس از تجویز نانوذره TiO_2 را در ماهی کپور نیز گزارش کردند (۲۱). همچنین افزایش تعداد سلول‌های لنفاوی و حالت ندوله‌شدن آنها پس از تجویز نانوذره TiO_2 در موش‌های تحت تیمار با این ماده توسط Weir و همکاران مشاهده گردید (۱۰)، در رابطه با این موضوع،

این ماده به‌طور روزانه از طریق رنگدانه‌ها وارد زنجیره غذایی آنها می‌شود. که در نتیجه، عملکرد اپی‌تلیوم معده و روده را تحت تأثیر خود قرار می‌دهد. در تحقیقات انجام‌شده جذب نانوذرات از طریق روده کوچک گزارش شده است (۱۴). این ذرات ممکن است به‌صورت بالقوه از روده به بافت‌های داخل راه یابند (۱۵). در مطالعه انجام‌شده توسط Braian و همکاران که به‌منظور بررسی راه‌های ممکن برای عبور TiO_2 از لایه اپی‌تلیوم به‌صورت سمی یا مکانیکی و به‌منظور نظارت بر یک‌پارچگی اپی‌تلیال انجام گرفت مشاهده گردید دوز بالاتر از ۱۰ میکروگرم بر میلی‌گرم TiO_2 ، تغییراتی در ساختار میکروویلی در ناحیه رأسی اپی‌تلیوم ایجاد می‌کند. همچنین باعث افزایش کلسیم آزاد داخل سلولی می‌شود (۱۱). گرچه در دوز ۱۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌گرم TiO_2 ، مرگ سلولی مشاهده نشده است، اما گزارشهایی مبنی بر اثرات غیرکشنده و نامطلوبی مانند بیماری، سوءتغذیه و کوتاه‌شدن عمر موجود است (۱۱). در تحقیق حاضر، در موش‌های تیمار شده با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم TiO_2 ، تخریب اپی‌تلیوم پرزها در ناحیه دوازدهه و ایلیوم مشاهده گردید (شکل‌های شماره ۱ و ۳). محققین در مطالعات خود، کاهش فعالیت پپسین را به‌صورت قابل توجهی در سلول‌هایی که در معرض TiO_2 به شکل نانوذرات قرار می‌گیرند نشان داده‌اند (۱۶). Arma و همکاران با تزریق داخل صفاقی TiO_2 به مقدار ۲۵ میلی‌گرم، کاهش وزن به‌صورت حاد در گروه‌های آزمایشی، همراه با افزایش غلظت اسید اوریک و AST را نشان دادند (۱۷). در تحقیق حاضر نیز موش‌های تیمار شده با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم TiO_2 بعد از ۳۵ روز، کاهش وزن داشتند (نمودار). علت کاهش وزن احتمالاً به دلیل کاهش جذب مواد از روده به‌واسطه تخریب بافت پوششی در سطح مخاط می‌باشد. در مطالعه حاضر، تأثیرات TiO_2 به‌صورت غیرمستقیم بر روی تغییر ساختار مخاطی روده، پوشش گلیکوکالیکس و اهمیت آن در فرآیند جذب مواد غذایی مورد بررسی قرار گرفت. گلیکوپروتئین‌های پوشش سلولی یا گلیکوکالیکس در برخی بخش‌های غشای سلولی از جمله سطح آزاد غشای میکروویلی‌ها در روده باریک، ضخامت بیشتری دارند و در مشاهده با میکروسکوپ الکترونی دارای بخش ذره‌ای و بخش رشته‌ای هستند.

روی بافت مخاطی روده، افزایش پاسخ ایمنی و افزایش سلول‌های لنفاوی اعمال کند. نتایج این مطالعه نشان داد با افزایش دوز تجویزی TiO_2 ، تجمع سلول‌های لنفاوی نسبت به گروه کنترل بیشتر می‌شود. بنابراین، هنگام استفاده بی‌رویه از ترکیبات نانو باید به تأثیرات منفی آنها نیز توجه کرده و سلامت کاربران محصولاتی که حاوی این ترکیبات هستند نیز بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد.

Oberdorster و همکاران در مطالعه خود، افزایش تعداد سلول‌های لنفاوی و تأثیر مخرب مواد نانو در ایجاد التهاب و ازدیاد سلول‌های ایمنی را نشان دادند (۲۲).

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی می‌توان نتیجه گرفت نانوذره TiO_2 به دلیل داشتن خاصیت اکسیدکنندگی قوی می‌تواند اثرات سمی خود را حتی به‌صورت غیرمستقیم (از طریق جذب از حفره داخل صفاقی) بر

References:

1. Kim SK. Small intestine transit time in the normal small bowel study. *Am J Roentgenol* 1968;104(3):522-4.
2. Taeko TK, Shroyer NF. Notch in the intestine: Regulation of homeostasis and pathogenesis. *Annu Rev Physiol* 2013;75:263-88.
3. Furuya S, Furuya K. Subepithelial fibroblast in intestinal villi: Roles in intercellular communication. *Int Rev Cytol* 2007;264:165-223.
4. Niot I, Poirier H, Trang Tran TT, Besnard PH. Intestinal absorption of long-chain fatty acids: Evidence and uncertainties. *Prog Lipid Res* 2009;48:101-15.
5. Berg V, Bernard M, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys) function: From mice to men pharmacological reports. *Pharmacol Rep* 2006;58(Suppl):75-80.
6. Ebong E, Macaluso FP, Spray DC, Trabel JM. Imaging the endothelial glucocalyx in vitro by rapid freezing/freezsubstitution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(8):1908-15.
7. Zhu Y, Eaton JW, Li C. Titanium dioxide nanoparticles preferentially induce cell death in transformed cells in a Bak/Bax- independent fashion. *PLoS One* 2012;7(11):e50607.
8. Ma L1, Zhao J, Wang J, Liu J, Duan Y, Liu H. The acute liver injury in mice caused by Nano-Anatase TiO_2 . *Nanoscale Res Lett* 2009;4(11):1275-85.
9. Aitken RJ, Chaudhry MQ, Boxall AB, Hull M. Hull manufacture and use of nanomaterials: Current status in the uk and global trends. *Occup Med* 2006;56(5):300-6.
10. Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, Hristovski K, von Goetz N. Titanuimdioxiid nanoparticles in food and personal care products. *Environ Sci Technol* 2012;46(4):2242-50.
11. Koeneman BA, Zhang Y, Westerhoff P, Chen Y, Crittenden JC, Capco DG. Toxicity and cellular responses of intestinal cells exposed to titanium dioxide. *Cell Biol Toxicol* 2010;26(3):225-38.
12. Fisichella M, Berenguer F, Steinmetz G, Auffan M, Rose J, Prat O. Intestinal toxicity evaluation of TiO_2 degraded surface- treated nanoparticles: A combined physico- chemical and toxicogenomics approach in Caco-2 cells. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:18.
13. Liu S, Yang Z. Evaluation of the effect of acute and subacute exposure to TiO_2 nanoparticles on oxidative stress. *Methods Mol Biol* 2013;1028:135-45.

14. Al-Jubory AR, Handy RD. Uptake of titanium from Tio₂ nanoparticle exposure in the isolated perfused intestine of rainbow trout: Nystatin, vandate and novel co²- sensitive components. *J Nanotoxicol* 2013;7(8):1282-301.
15. Brun E, Barreau F, Veronesi G, Fayard B, Sorieul S, Chaneac C, et al. Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia. *Parti Fiber Toxicol* 2014;11(13):10.
16. Zhu RR, Wang WR, Sun XY, Liu H, Wang SL. Enzyme activity inhibition and secondary structure disruption of nano- Tio₂ on pepsin. *Toxicol In Vitro* 2010;24(6):1639-47.
17. Arma S, Khemissi W, Mrad I, Ben slama I, Mir LE, Jeljeli M, et al. Effect of Tio₂ nanoparticles on emotional behavior and biochemical parameters in adult wistar rats. *Gen Physiol Biophys* 2013;32(2):229-34.
18. Egberts HJ, Koninkx JF, van Dijk JE, Mouwen JM. Biological and pathobiological aspects of the glycocalyx of the small intestinal epithelium. *Vet Q* 1984;6(4):186-99.
19. Kagnoff MF, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest* 1997;100(1):6-10.
20. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucos Immunol* 2008;1:183-97.
21. Jovanovica B, Anastasovab L, Rowe EW, Zhangc Y, Clappc AR, Palic D. Effects of nanosized titanium dioxide on innate immune system of fathead minnow (*Pimephalespromelas Rafinesque, 1820*). *Ecotoxicol Environ Saf* 2011;74(4):675-83.
22. Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: Elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* 2005;6:2-8.

The Effect of Titanium Dioxide Nanoparticles on the Intestine In Male Mice

Venus Tairi^{1*}; Farah Farokhi²; Mazdak Razi³

¹Master of Sciences in Histology & Embryology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

²Associate Professor of Biological Sciences, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

³Assistant Professor of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

*Corresponding Author: Venus Tairi, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

Email: v.tairy@gmail.com

Received: 18 Jun, 2014

Accepted: 22 Oct, 2014

Abstract

Background and Objectives: Titanium dioxide (TiO₂) is a nanoparticle, which is widely used in various fields as a healthcare composition to control microorganisms. The small size of this nanoparticle and its chemical composition and high reactivity, have potential risks for human health and the environment. Due to the abundant use of this nanoparticle over the recent centuries, the effect of the material on mouse intestine, was studied in this study.

Methods: In this research, 12 male mice were randomly divided into 3 groups of 4 each. The first group as the control-sham, received HPMC at a dose of 1 mL; the second group received 1ml TiO₂ and 10mg/kg HPMC; and the third group received 1ml TiO₂ and 100ml/kg HPMC, intraperitoneally. After 35 days of treatment, the mice were weighed, and after anesthesia, their intestines were removed and studied by light microscopy after H&E staining. Data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey test at the probability of p<0.05.

Results: In this study, weight loss of mice, destruction of the epithelium of the duodenum, increased vacuolar cells, destruction of glycocalyx at the apical zone of the epithelium, and enlargement of ileum lymph nodes, were observed in mice treated with TiO₂.

Conclusion: According to the results of this study, TiO₂ caused reduction in glycocalyx, increase in vacuolar cells, and destruction of intestinal villi.

Keywords: Titanium Dioxide, Intestine; Glycocalyx; Vacuolar Cells; Mice.