

## بررسی اثرات تزریق داخل صفاقی نانوذره $Fe_2NiO_4$ بر غلظت سرمی هورمون‌های TSH و تیروئیدی ( $T_4$ ، $T_3$ ) و ویژگی‌های بافتی تیروئید در رت‌های آزمایشگاهی نر نژاد Wistar

حسنا فلاحی<sup>۱</sup>، زهرا هوشمند<sup>۲</sup>

۱- کارشناسی ارشد بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

۲- استادیار دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران. [zhoushmandi@yahoo.com](mailto:zhoushmandi@yahoo.com)

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۱ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱/۸

### چکیده

زمینه و هدف: در سال‌های اخیر با افزایش تولید و مصرف نانوذرات سنتزی نگرانی، در رابطه با اثرات منفی این مواد در سیستم‌های بیولوژیک افزایش یافته است. در مطالعه حاضر اثر نانوذره  $Fe_2NiO_4$  بر غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی، TSH و نیز بر بافت تیروئید مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: ۲۴ رت نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به گروه‌های ۸ تایی گروه کنترل، (رت‌هایی که ۰/۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژیک)، گروه دوم و سوم (۰/۵ میلی‌لیتر محلول نانوذره  $Fe_2NiO_4$  را در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm) به مدت ۷ روز تیمار شدند، تقسیم گردیدند. در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از مواجهه غلظت سرمی هورمون‌های TSH و تیروئیدی تعیین گردید. در روز چهاردهم تیروئید جاندار تحت بی‌هوشی عمیق خارج شده و مورد بررسی بافت‌شناسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در روزهای هفتم و چهاردهم، غلظت هورمون TSH در رت‌های مواجهه شده با نانوذره  $Fe_2NiO_4$  به طور معنی‌داری کمتر از تیمار کنترل بود. تزریق داخل صفاقی نانوذره  $Fe_2NiO_4$  تأثیر معنی‌داری بر غلظت هورمون  $T_3$  نداشت ولی سبب افزایش معنی‌دار غلظت هورمون  $T_4$  شد. نانوذره  $Fe_2NiO_4$  هم چنین سبب تغییرات بافتی قابل ملاحظه در بافت تیروئید گردید.

نتیجه‌گیری: نانوذره  $Fe_2NiO_4$  با تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آندوکراین و آسیب بافتی تیروئید سبب اختلال در ترشح هورمون‌های TSH و  $T_4$  می‌گردد.

واژه‌های کلیدی:  $Fe_2NiO_4$ ، TSH،  $T_3$ ،  $T_4$

### مقدمه

جداسازی سلول‌ها و ماکرومولکول‌ها و تخلیص سلولی، سنجش‌های الکتروشیمیایی و بیوالکتروشیمیایی، جذب امواج میکروویو، تصفیه آلاینده‌های زیست محیطی، تشخیص‌های پزشکی، ذخیره اطلاعات، آزمایش‌های ایمنوسیتوشیمیایی، کاربرد در زیست حس گرها و محلول‌های مغناطیسی میتوان نام برد (۲۲، ۱۷، ۱۳، ۹، ۴). نانوذرات مغناطیسی که بخش بزرگی از نانومواد را به خود اختصاص می‌دهند، به سبب خواص منحصر به فرد از جمله مومنتوم تشدید شده مغناطیسی و سوپر پارا

نانوذرات متشکل از عناصری مانند آهن، نیکل و کبالت با خواص مغناطیسی، نانوذرات "مگنتیک" یا مغناطیسی" نامیده می‌شوند. نانوذرات مغناطیسی از مهم‌ترین و پرکاربردترین انواع نانوذرات می‌باشند و ویژگی‌های منحصر به فردشان موجب ایجاد کارایی‌های خاص آن‌ها نسبت به سایر نانو ساختارها شده است (۱۴). از جمله کاربردهای نانوذرات مغناطیسی انتقال هدفمند ژن، دارو، سلول بنیادی، پروتئین و آنتی بادی به بافت و سلول هدف، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی،

مغناطیسی و قدرت برهم کنش های زیستی در سطوح سلولی و مولکولی را پتانسیل انقلاب در بخش تشخیص و درمان های کلینیکی دارا می باشند (۲۲). با صنعتی شدن نانو تکنولوژی در معرض قرار گیری افراد توسط این ترکیبات زیاد خواهد شد (۵). نانوذرات به طور مستقیم در حین فرآیند تولید یا به صورت غیرمستقیم از طریق محیط زیست (زنجیره غذایی یا آئروسول های حاوی نانوذرات) وارد بدن فرد می شوند (۴). به طور کلی غلظت نانوذرات مغناطیسی در طبیعت بسیار کم است ولی با افزایش سنتز و مصرف تجاری آنها، احتمال در معرض قرارگیری افراد با غلظت های بالای آنها افزایش می یابد (۱). در حال حاضر اطلاعات اندکی در مورد فعل و انفعالات نانوذرات با سیستم های بیولوژیکی و تأثیر اندازه، شکل، ترکیب و ویژگی تجمعی نانوذرات بر روی نحوه فعل و انفعالات موجود است (۲۱). این امر سبب شده در سال های اخیر شاخه جدیدی از علم نانو تکنولوژی به نام نانو توکسی کولوژی ظاهر شود. این شاخه از نانو تکنولوژی به بررسی فعل و انفعالات نانو ساختارها با سیستم های بیولوژیکی و عوامل اثر گذار بر آن می پردازد (۸). تحقیقات نشان می دهد نانوذرات مغناطیسی با ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب، آسیب ژنتیکی، مهار تقسیم سلولی و اختلال در عملکرد اعضای بدن از جمله کبد و کلیه اثرات سمی خود را بر جا می گذارند (۷، ۴، ۳). اثرات سمی نانوذرات نیکل، آهن و روی به تنهایی یا به صورت نانوذره ترکیبی در مطالعات پیشین افخمی و همکاران ۱۳۸۹ نشان داده شده که نانوذره اکسید آهن، موجب آسیب بر بافت کبدی و افزایش غلظت آنزیم های کبدی می گردد (۱). گزارش شده که نانوذره نیکل سبب کاهش قدرت باروری، اختلال در تولید و ترشح هورمون های جنسی و در نهایت آسیب بافتی غدد جنسی می گردد (۱۴). تغییر در عملکرد کلیه، غلظت اوره، اسید اوریک و کراتین سرم نیز در اثر مصرف خوراکی نانوذره

Fe<sub>4</sub>NiO<sub>4</sub>Zn گزارش شده است (۳). نانوذرات مغناطیسی در غلظت های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم سبب افزایش معنی داری در فاکتورهای التهابی IL-6 و INF سرم در رت های نر شده است (۶). در مطالعه انجام شده بر روی سمیت نانوذره اکسید نیکل، افزایش پارامترهای مربوط به استرس اکسیداتیو و بیان ژن های هموکسی ژناز گزارش شده است (۱۱). مطالعات اخیر حاکی از اثرات مخرب نانوذرات مغناطیسی بر غده تیروئید و غلظت هورمون های مترشحه از آن می باشد. غده تیروئید جزء بزرگ ترین غدد اندوکرین موجود در بدن می باشد و هورمون های مترشحه از آن (T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub>) در سوخت و ساز بدن نقش مهمی دارند. هورمون TSH که به وسیله سلول های هیوفیز قدامی ترشح می شود در کنترل عملکرد تیروئید نقش محوری داشته و مفیدترین نشان گر فیزیولوژیک فعالیت هورمون تیروئید است. در مطالعه صورت گرفته توسط Rejali و همکاران گزارش شد که ذرات نانوقره سبب افزایش معنی داری در غلظت هورمون T<sub>4</sub> در مقایسه با گروه کنترل می گردد (۱۸). در مطالعه دیگری گزارش شد که مواجه سلول های GH3 جدا شده از غده هیوفیز رت با نانوذرات سبب کاهش بیان نسخه های رسپتور بتای هورمون تیروئید می گردد (۴). با توجه به این که تاکنون سمیت نانوذرات مگنتیک بر عملکرد و بافت کلیه صورت نگرفته است، در مطالعه حاضر تأثیر نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> بر غلظت سرمی هورمون های TSH، تیروئیدی و هم چنین بافت تیروئید مورد ارزیابی قرار گرفت.

### مواد و روش ها

#### تهیه و سنجش ویژگی های نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub>

۱۰ گرم نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> از شرکت یاسا طب، که به صورت تجاری از کمپانی sigma نانوذره را تهیه می کند با مشخصات جدول ۱ خریداری شد. برای اطمینان از صحت ابعاد نانوذره با شناسنامه فوق الذکر یک گرم از نانوذره به دانشکده مهندسی مواد دانشگاه آزاد اسلامی

گرفت. در روز چهاردهم بافت تیروئید رت‌ها تحت بی‌هوشی عمیق جداسازی شده و بررسی گردید (۲).

#### آنالیز آماری

برای سنجش آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS16 استفاده شد. وجود یا عدم وجود اختلاف معنی‌داری بین تیمارها توسط آزمون ANOVA و به دنبال آن Dunnett's T3 تعیین گردید. نتایج بر حسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد و  $P < 0/05$  معنی‌دار فرض شد.

#### نتایج

**تأثیر نانو ذره  $Fe_2NiO_4$  در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm بر غلظت پلاسمایی هورمون TSH:**  
در نمودار ۲ نتایج مربوط به تأثیر مقادیر مختلف نانو ذره  $Fe_2NiO_4$  بر غلظت پلاسمایی هورمون TSH آورده شده است. در گروه کنترل غلظت هورمون TSH در طول دوره آزمایش ثابت بوده و تغییر معنی‌داری نداشت ولی در گروه‌های تیمار شده توسط نانو ذره  $Fe_2NiO_4$  به طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P < 0/05$ ). در روز دوم آزمایش تفاوت معنی‌داری بین تیمارهای مختلف از نظر غلظت پلاسمایی هورمون TSH وجود نداشت. در روز هفتم غلظت هورمون TSH در گروه‌های تیمار شده توسط ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm نانو ذره  $Fe_2NiO_4$  با مقادیر ۹/۰۱ و ۱۲/۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر به طور معنی‌داری کمتر از تیمار کنترل بود ( $P < 0/05$ ). در روز چهاردهم نیز غلظت هورمون TSH در گروه‌های تیمار شده با ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm نانو ذره با میزان ۱۲/۳ و ۱۳/۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر به طور معنی‌داری کمتر از تیمار کنترل با میزان ۱۴/۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود ( $P < 0/05$ ). در روز هفتم غلظت هورمون TSH در گروه تیمار شده با ۱۰۰ ppm نانو ذره به طور معنی‌داری کمتر از گروه تیمار شده با ۲۰۰ ppm نانو ذره بود ( $P < 0/05$ ).

واحد نجف آباد ارسال شد و این مرکز با آزمایشات X-ray صحت این نانوذره و اندازه ی قطر آنرا تأیید کرد (نمودار ۱). به منظور سنجش سمیت نانوذره  $Fe_2NiO_4$  در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت توسط سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق گردید. دوز مورد استفاده بر اساس مطالعات قبلی مشخص گردید (۱۹، ۳، ۲).

#### تیمار حیوانات

۲۴ رت نر نژاد Wistar با میانگین وزنی  $43 \pm 234$  گرمی از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه خریداری شده و به منظور آماده سازی برای آزمایش به مدت دو هفته در لانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج نگهداری شدند. رت‌ها در شرایط و درجه حرارت مناسب آزمایشگاهی، درجه حرارت ( $22 \pm 2$  سانتی‌گراد) و نور کافی اتاق (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. حیوانات به صورت تصادفی به سه گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل ۰/۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به مدت ۷ روز دریافت کردند. گروه دوم و سوم ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول حاوی نانو ذره  $Fe_2NiO_4$  را در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm از طریق تزریق داخل صفاقی به مدت ۷ روز دریافت کردند (۱۱).

#### آنالیز شیمیایی خون

در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم بعد از تیمار خون گیری از تمام رت‌ها انجام شد. خون‌گیری از گوشه پلک چشم حیوانات به کمک لوله موئینه انجام گرفت. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شده، سرم آن‌ها جداسازی شده و پیش از تعیین غلظت هورمون‌ها در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت هورمون‌های TSH،  $T_3$  و  $T_4$  به کمک روش الیزا و کیت‌های خریداری شده از شرکت Monobind ساخت آمریکا و خاص هورمون مورد سنجش قرار

طور معنی داری بیشتر از تیمار کنترل بود ( $P < 0/05$ ). در طول دوره آزمایش غلظت هورمون T<sub>4</sub> در رت های تیمار شده با ۱۰۰ ppm به طور معنی داری بیشتر از رت های تیمار شده با ۲۰۰ ppm نانوذره بود ( $P < 0/05$ ).

#### تغییرات مورفولوژی بافت ها

تصاویر مربوط به بررسی های بافت شناسی تیروئید در گروه های تحت آزمایش در شکل های ۱-۳ آورده شده است. بافت تیروئید در گروه کنترل طبیعی بوده و فاقد هرگونه ضایعه ای می باشد. در این گروه، فولیکول های مرکزی کوچک تر و مکعبی و فولیکول های کناری بزرگ و پهن هستند (شکل ۱). در گروه مواجه شده با ۱۰۰ ppm نانوذره تعداد کمی از فولیکول های مرکزی بزرگ و غیرفعال شده است و به سمت کم کاری تیروئید پیش رفته است (شکل ۲). بافت تیروئید در گروه مواجه شده با ۲۰۰ ppm نانوذره طبیعی بوده و تعداد کمی از فولیکول های مرکزی بزرگ شده و بدون التهاب می باشند (شکل ۳).

#### تأثیر نانو ذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm

##### بر غلظت پلاسمایی هورمون T3

در نمودار ۳ نتایج مربوط به تأثیر نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm بر غلظت پلاسمایی هورمون T3 آورده شده است. با توجه به نتایج غلظت پلاسمایی هورمون T3 در گروه های کنترل و مواجه شده توسط نانوذره در طول دوره آزمایش ثابت بوده و تغییر معنی داری نداشت ( $P > 0/05$ ).

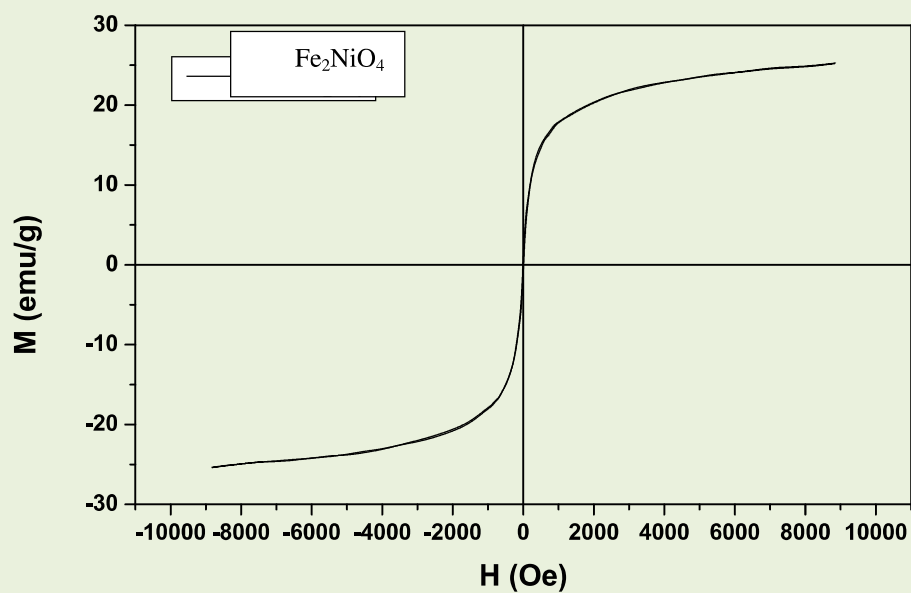
#### تأثیر نانو ذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm

##### بر غلظت پلاسمایی هورمون T4

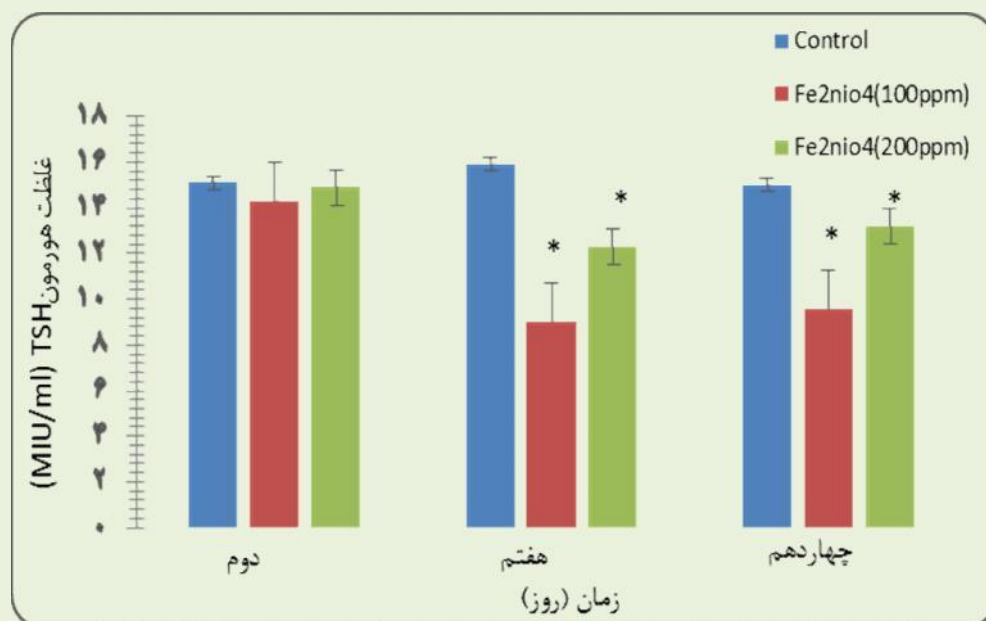
با توجه به نمودار ۴ غلظت هورمون T<sub>4</sub> در گروه کنترل در طول دوره آزمایش تغییر معنی داری نداشت ولی در رت های مواجه شده با نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در غلظت های ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm به طور معنی داری افزایش یافت ( $P < 0/05$ ). در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم غلظت هورمون T<sub>4</sub> در رت های مواجه شده با ۱۰۰ ppm نانوذره به طور معنی داری بیشتر از رت های گروه کنترل بود ( $P < 0/05$ ). در رت های مواجه شده با ۲۰۰ ppm نانو ذره غلظت هورمون T<sub>4</sub> در روزهای هفتم و چهاردهم به

جدول ۱- مشخصات نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub>

مشخصات	
Particle size (APS)	<50nm
Trace metal basis	>98%
Linear formula	Fe <sub>2</sub> NiO <sub>4</sub>
Form	Nano powder
CAS number	235-335-3
Molecular weight	234.38
Density	5.36 gr/ml at 250 c

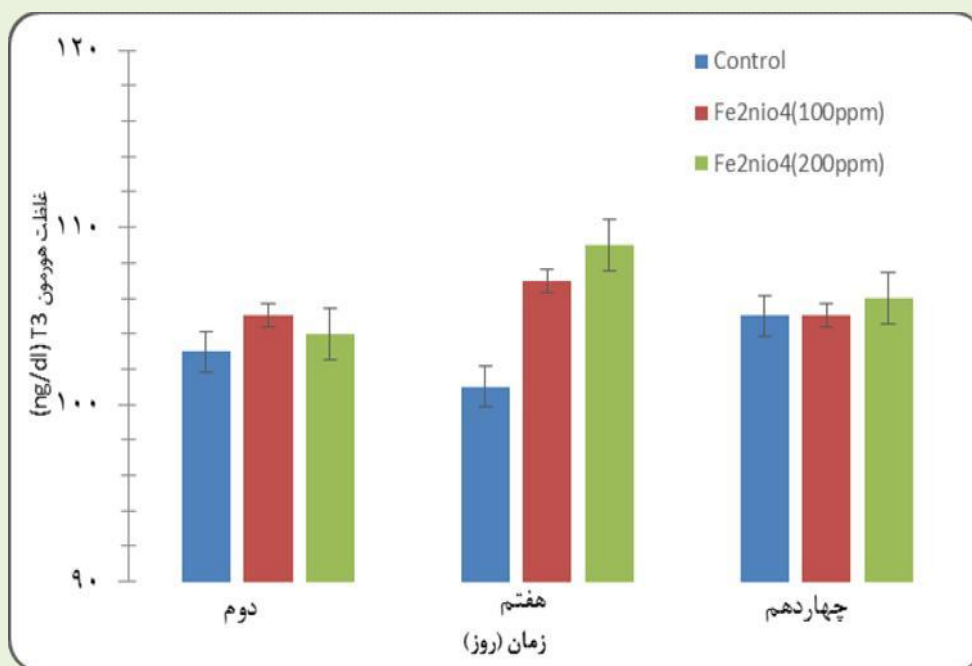


نمودار ۱- x-ray نانو ذره  $\text{Fe}_2\text{NiO}_4$   $d=0.9 \cdot 1.504 / (0.31 \cdot 3.14 / 180) \cdot \cos 17.77 = 262 \text{ \AA} = 26 \text{ nm}$

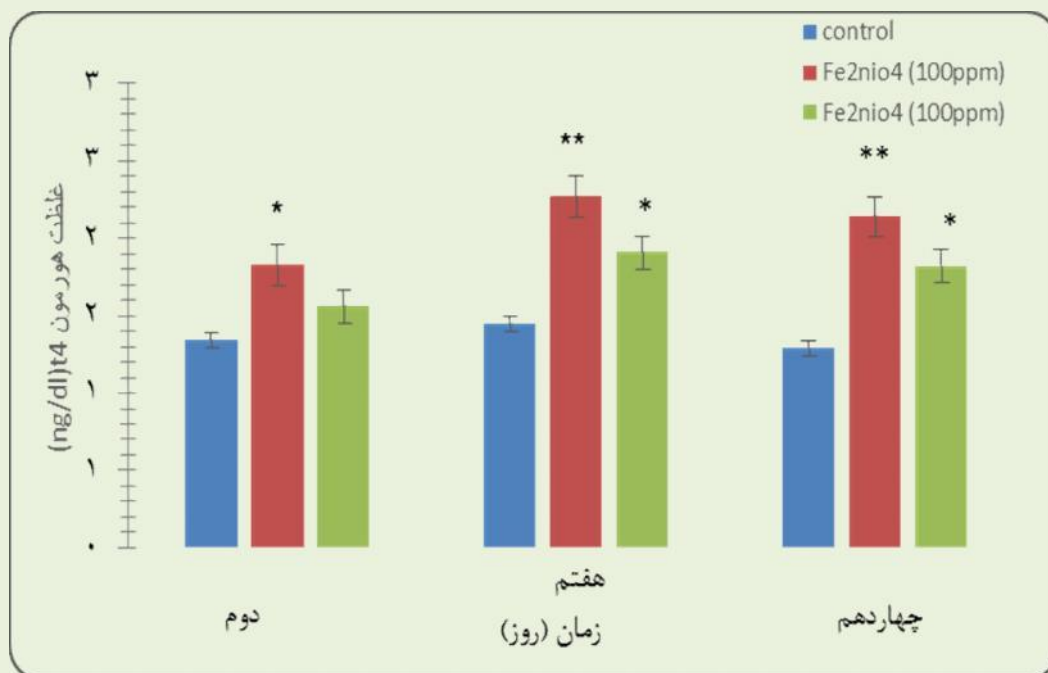


نمودار ۲- تأثیر نانو ذره  $\text{Fe}_2\text{NiO}_4$  در مقادیر مختلف بر غلظت پلاسمایی هورمون TSH در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از مواجهه.

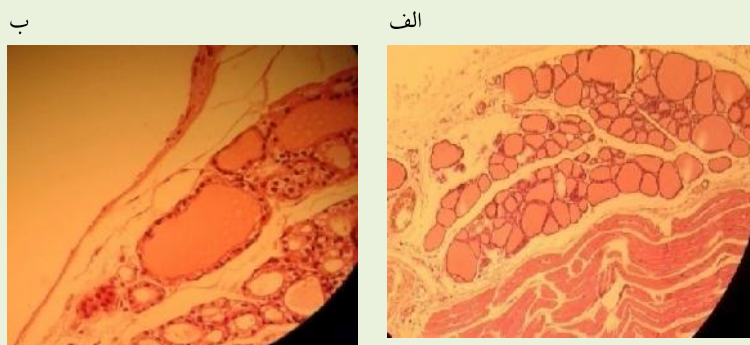
\* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه کنترل و گروه های تیمار شده با نانوذرات، \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه های تیمار شده با نانوذرات در غلظت ۱۰۰ و ۲۰۰.



نمودار ۳- تأثیر نانو ذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در مقادیر مختلف بر غلظت پلاسمایی هورمون T3 در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از مواجهه.



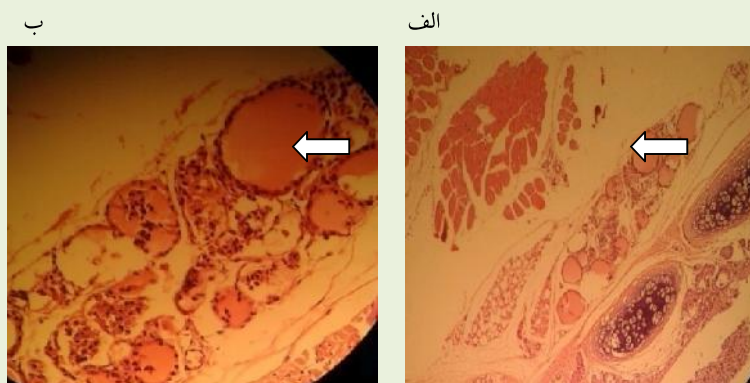
نمودار ۴- تأثیر نانو ذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در مقادیر مختلف بر غلظت پلاسمایی هورمون T4 در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از مواجهه. \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه کنترل و گروه های تیمار شده با نانوذرات، \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه های تیمار شده با نانوذرات در غلظت ۱۰۰ و ۲۰۰.



شکل ۱- بافت تیروئید در گروه کنترل (رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین): الف)  $10\times$ ، ب)  $40\times$



شکل ۲- بافت تیروئید در گروه مواجهه شده با ۱۰۰ ppm نانوذره (رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین): الف)  $10\times$ ، ب)  $40\times$



شکل ۳- بافت تیروئید در گروه مواجهه شده با ۲۰۰ ppm نانوذره (رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین): الف)  $10\times$ ، ب)  $40\times$

می‌کند (۱۸). هورمون‌های تیروئیدی علاوه بر اعمال گسترده مستقیم خود، نقش برجسته‌ای برای بهینه سازی عملکرد نوروترنسمیترها و هورمون‌های دیگر دارند. هورمون‌های تیروئیدی روی رشد و نمو، تنظیم متابولیسم چربی و افزایش جذب روده‌ای کربوهیدرات‌ها نقش دارند. این هورمون‌ها باعث افزایش هوشیاری، پاسخ به

### بحث و نتیجه گیری

سیستم اندوکرین از چندین بافت که هورمون‌های مختلفی را تولید و ترشح می‌کند تشکیل شده و با سیستم عصبی و ایمنی بدن، همکاری مستقیمی دارد و بدین ترتیب روندهای فیزیولوژیک مختلفی از جمله هموستاز، تعادل انرژی، رشد و نمو و تولیدمثل را تنظیم

اصلی سنتز آنزیم مونو آمین اکسیداز می باشد باعث کاهش تولید و ترشح هورمون TSH می گردند (۲۳). در مطالعه حاضر بر خلاف مطالعه Miao و همکاران سطح T<sub>4</sub> سرم افزایش نشان داد. اختلاف های مشاهده شده بین دو بررسی می تواند مربوط به دوره زمانی کوتاه تر مطالعه در بررسی حاضر، نوع نانوذره و موجود تحت بررسی مربوط باشد. افزایش سطوح هورمون T<sub>4</sub> در اثر مواجهه با نانوذرات در برخی مطالعات گزارش شده است. در مطالعه Afkhami-Ardakani و همکاران (۱)، نانوذرات اکسید آهن در غلظت های ۵۰ و ۱۵۰ ppm سبب افزایش معنی دار هورمون های تیروئیدی و کاهش معنی دار غلظت سرمی TSH شدند. در مطالعه صورت گرفته توسط Wang و همکاران (۲۳) نانوذرات اکسید تیتانیوم سبب اختلال در عملکرد تیروئید و افزایش غلظت هورمون T<sub>4</sub> شدند. آن ها بیان کردند که افزایش هورمون تیروئید به آسیب بافت تیروئید و در نهایت رها شدن هورمون های آن ممکن است مربوط باشد (۲۰). در مطالعه Rejali و همکاران در سال ۲۰۱۵، تزریق نانوذرات نقره به رت ها سبب افزایش سطح سرمی T<sub>4</sub> نسبت به گروه کنترل شد. آن ها بیان کردند که احتمالاً نانوذرات نقره با ایجاد اختلال در روند اکسیداسیون یدید، هم چنین مهار دیدیناسیون T<sub>4</sub>، از تبدیل T<sub>4</sub> به T<sub>3</sub> جلوگیری کرده و باعث افزایش سطوح آن می گردد (۱۸). علاوه بر این گزارش شده است که نانوذرات نقره بر گیرنده های TSH که در سطوح جانبی-قاعده ای اپی تلیوم فولیکولار غده تیروئید قرار گرفته اند، اثر گذاشته و مکانیسم تولید هورمون ها را دچار اختلال می کند (۱۰). در مطالعه Lopez و همکاران در سال ۲۰۰۰، گزارش شد که سطح T<sub>4</sub> در افراد در معرض نانوذرات سرب افزایش می یابد و سطح T<sub>3</sub> تغییر معنی داری ندارد (۱۵). در مطالعه حاضر نیز به نظر می رسد که عوامل ذکر شده سبب افزایش سطوح T<sub>4</sub> در رت های مواجهه شده با نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در

تحریکات مختلف، آگاهی از گرسنگی و افزایش ظرفیت حافظه و یادگیری می شوند. اختلال در سطوح این هورمون ها می تواند اثرات نامطلوب و برگشت ناپذیر بر روی بدن بگذارد (۱۴). در مطالعه حاضر با توجه به استفاده های روزافزون از نانومواد، اثرات نانوذرات Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در ارتباط با یکی از مهم ترین غدد مترشحه داخلی (تیروئید) بررسی شد. در مطالعه حاضر به منظور تعیین پاسخ غده تیروئید در مواجهه با نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> غلظت هورمون های TSH، T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> تعیین گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که مواجهه رت ها توسط نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در غلظت های ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm سبب کاهش معنی دار غلظت سرمی هورمون TSH و افزایش معنی دار غلظت سرمی هورمون T<sub>4</sub> می گردد. علاوه بر این نانوذره Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> در غلظت های ۱۰۰ و ۲۰۰ ppm فاقد تأثیر معنی دار بر غلظت هورمون T<sub>3</sub> می باشد. با توجه به نقش تنظیم کننده هورمون TSH در تولید و ترشح هورمون های تیروئیدی انتظار می رود که غلظت هورمون های T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> نیز در سرم رت ها کاهش یابد ولی در مطالعه حاضر غلظت هورمون T<sub>4</sub> در رت های تیمار شده توسط نانوذره افزایش معنی داری نشان داد و غلظت هورمون T<sub>3</sub> تغییر معنی داری نداشت. بیان شده که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید به استرس های ناشی از مواجهه با مواد سمی بسیار حساس می باشد و ترکیبات سمی سبب تغییرات بافتی و سطوح هورمون های ترشح شده از آن ها می گردد. در مطالعه Miao و همکاران در سال ۲۰۱۵ گزارش شد که مواجهه لارو ماهی زبرا با نانوذرات تیتانیوم اکساید و سرب با کاهش معنی دار بیان mRNA مربوط به *tsh* در هیپوفیز و هم چنین mRNA مربوط به *tg* در بافت تیروئید و در نتیجه کاهش سطوح آن ها در سرم در ارتباط می باشد (۱۶). در مطالعه حاضر همانند مطالعه Miao و همکاران سطح سرمی TSH کاهش داشت. گزارش شده که نانوذرات با آسیب کبد که مکان



به بافت غده تیروئید رسیده است، بالا بوده و سبب تغییرات سلولی در سطح بافت تیروئید شده است. در مطالعه Jia و همکاران در سال ۲۰۰۳ بیان شد که تیمار موش‌های اسپراگ داولی توسط نانوذرات سلنیوم سبب تغییرات بافتی نامطلوب در کلیه می‌گردد (۱۲). تحقیق حاضر نشان داد که نانوذره  $Fe_2NiO_4$  سبب اختلال در ترشح هورمون‌های تیروئیدی و محرک تیروئید و هم چنین آسیب بافتی غده تیروئید می‌گردد. به نظر می‌رسد که نانو ذره  $Fe_2NiO_4$  با تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیوفیز-آندوکراین و آسیب بافتی تیروئید سبب اختلال در ترشح هورمون‌های TSH و  $T_4$  می‌گردد.

مقایسه با رت‌های کنترل می‌گردد. هورمون‌های تیروئید ( $T_3$  و  $T_4$ ) نقش بسیار مهمی در تولید مثل و هم چنین تنظیم رشد و نمو و سوخت و ساز موجود زنده دارد. بدین ترتیب، تغییرات در سطوح آن‌ها (کاهش یا افزایش) ممکن است اثرات مخربی بر این فرآیندها داشته باشد (۱۵). بنابراین توصیه می‌شود قبل از کاربرد گسترده نانوذرات اثرات جانبی منفی آن‌ها بر سیستم‌های مختلف موجود زنده بررسی گردد. در مطالعه حاضر مواجهه رت‌ها با نانوذره  $Fe_2NiO_4$  سبب بزرگ و غیرفعال شدن برخی فولیکول‌های بافت تیروئید شد. این یافته‌ها را می‌توان این گونه تحلیل کرد که احتمالاً میزان نانوذره  $Fe_2NiO_4$  که

### منابع

- ۱-افخمی اردکانی، م.، شربند، آ.، گلزاده، ج.، اسدی سامانی، م.، لطیفی، ا.، جعفری، ن. ۱۳۹۱. تاثیر نانو ذرات اکسید آهن بر غلظت آنزیم های کبدی، هورمون های تیروئیدی و هورمون محرک تیروئید در موش صحرائی. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ۸۲-۸۸.
- ۲-آزاده، ن.، هوشمندی، ز.، سترکی، م. ۱۳۹۵. اثر نانوذرات بر  $Fe_4NiO_4Zn$  بر سطح اوره، اوریک اسید و کراتینین در موش صحرائی نر. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، ۷۳ (۳): ۶-۱۱.
- ۳-بابادی، و.، نجفی، ل.، نجفی، آ.، غلامی، ب.، گلزاده، آ. ۱۳۹۳. بررسی اثر نانو ذرات اکسید آهن بر بافت و آنزیم‌های کبدی در موش‌های صحرائی. فصلنامه علوم پزشکی و علوم زیستی، ۲۳ (۲۳): ۱-۴.
- 4.Ashley, H. (2010). Disruption of thyroid hormone action by environmental contaminants in vertebrates. Canada: Raven Press, 174-290.
- 5.De Berardis, B., Civitelli, G., Condello, M., Lista, P., Pozzi, R., Arancia, G. (2010). Exposure to ZnO nanoparticles induces oxidative stress and cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *Toxicol App Pharmacol*, 264(3); 116-127.
- 6.Doudi, M., Setorki, M. (2014). Effects Of dioxid-titanium nanoparticles on function and tissue of kidney. *Med J*, 25(8); 684-692.
- 7.Esmaeilou, M., Moharamnejad, M., Hsankhani, R., Tehrani, A. A., Maadi, H.
- (2013). Toxicity of ZnO nanoparticles in healthy adult mice. *Environ Toxicol Pharmacol*, 35(1); 67-71.
- 8.Fischer, H. C., Chan, W. C. (2007). Nanotoxicity: the growing need for in vivo study. *Curr Opin Biotechnol*, 18(6); 565-571.
- 9.Frey, N. A., Peng, S., Cheng, K., Sun, S. (2009). Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage. *Chem Soci Rev*, 38(9); 2532-2542.
- 10.Ghorbanzadeh, V., Moshtaghian, S. J., Habibian, S., Ebadi, A. G. (2011). Influence of nano-silver on graffian follicles via intraperitoneal injection in rats. *Middle East J Sci Res*, 8 (2); 228-230.
- 11.Horie, M., Fukui, H., Nishio, K., Endoh, S., Kato, H., Fujita, K. (2011). Evaluation of acute oxidative stress induced by NiO nanoparticles in vivo and in vitro. *J Occup Health*, 6(1); 33-42.
- 12.Jia, X., Li, N., Chen, J. (2005). A subchronic toxicity study of elemental Nano-Se in Sprague-Dawley rats. *Life Sci*, 76(17); 33-45.
- 13.Khan, K., Rehman, S., Rahman, H. U., Khan, Q. (2014). Synthesis and application of magnetic nanoparticles. *Nanomagnet*, 6(2); 136-153.
- 14.Kim, J.E., Shin, J.Y., Cho, M.H. (2012). Magnetic nanoparticles: an update of application for drug delivery and possible toxic effects. *Arch Toxicol*, 86(5); 685-700.
- 15.Lopez, C., Pineiro, A., Nunez, N., Avagnina, A., Villaamil, E., Roses, O. (2000). Thyroid hormone changes in males exposed to lead in

dioxide nanoparticles on lead bioconcentration and toxicity on thyroid endocrine system and

neuronal development in zebrafish larvae. *Aquatic Toxicol*, 161; 117-126.

**17.**Rashad, M., Ibrahim, I. (2012). Structural, microstructure and magnetic properties of strontium hexaferrite particles synthesised by modified coprecipitation method. *Mat Technol*, 27(4); 308-314.

**18.**Rejali, R., Moshtaghian, S., Mahzouni, P., Davood, A. (2015). The effect of chronic consumption of silver nanoparticles on thyroid gland and pregnancy in rats. *Med Sci J*, 9(3); 22-34.

**19.**Setorki, M., Dudi, M. (2008). Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. *Arc Toxicol*. 82(3); 151–157

**20.**Stone, V., Johnston, H., Clift, M. J. (2007). Air pollution, ultrafine and nanoparticle

the Buenos Aires area (Argentina). *Pharmacol Res*, 42(6); 599-602.

**16.**Miao, W., Zhu, B., Xiao, X., Li, Y., Dirbaba, N. B., Zhou, B. (2015). Effects of titanium toxicology: cellular and molecular interactions. *Nanobiosci*, 6(4); 331-340.

**21.**Tassinari, R., Cubadda, F., Moracci, G., Aureli, F., D'Amato, M., Valeri, M. (2014). Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicol*, 8(6); 654-662.

**22.**Veisesh, O., Gunn, J. W., Zhang, M. (2010). Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanc Drug Del Rev*, 62(3); 284-304.

**23.**Wang, B., Feng, W.Y., Wang, T.C., Jia, G., Wang, M., Shi, JW. (2006). Acute toxicity of nano-and micro-scale zinc powder in healthy adult mice. *Toxicol lett*, 161(2); 115-123.



Archive of SID

# The Effects of IP Injection of Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> Nanoparticles on Serum TSH, Thyroid Hormone (T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) and Thyroid Histology

## Running Title: Effect Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> on TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> in Rat

H. Fallahi<sup>1</sup>, Z. Hooshmandi<sup>2</sup>

1. Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj. Iran.

2. Assistant Professor, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj. Iran.

zhoushmandi@yahoo.com

Received:2017.21.1

Accepted: 2017.14. 4

### Abstract

**Introduction & Objective:** The increased production and use of nanoparticles has led to the growing concerns about their negative side effects on biological systems. This study evaluated the effect of Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> nanoparticle on the serum levels of TSH, thyroid hormones (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) and thyroid histology.

**Methods and material:** Male Wistar rats were randomly divided into 3 groups: Control: rats received 0.5 ml saline for 7 consecutive days. Group 1 and 2: rats received 0.5 ml of nanoparticle solution at doses of 100 and 200 ppm. Serum biochemical parameters were evaluated in rats, after 2, 7 and 14-days of post exposure. On the 14<sup>th</sup> days thyroid tissue was removed and used for histological assessment.

**Results:** On the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days, the serum levels of TSH in rats exposed to nanoparticle were significantly lower than that in the control group. IP injection of Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> had no effects on serum T3 level but significantly increased serum level of T4. Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> caused significant alterations in thyroid histology.

**Conclusion:** Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub> nanoparticles can disrupt synthesis and secretion of T4 and TSH through alteration of Hypothalamic-pituitary- endocrine axis and damage of thyroid tissue

**Keywords:** Fe<sub>2</sub>NiO<sub>4</sub>, TSH, T3, T4