

اثر نانوذره Fe_2O_4Zn (اکسید آهن-روی) بر هورمون‌های تیروئیدی و ارزیابی تغییرات بافت تیروئید در رت‌های نر

ژاله نوروزیفر^۱، زهرا هوشمندی^{۲*}، محبوبه سترکی^۳

۱. کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران
 ۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سنندج، ایران
 ۳. دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ایذه، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۳۹۴
 تاریخ پذیرش: ۲۰ فروردین ۱۳۹۵

اهداف علی‌رغم کارکردهای فراوان نانوذرات در علوم و صنایع مختلف، به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد این ترکیبات، عوارض احتمالی آن‌ها بر سلامت انسان به‌طور کامل بررسی نشده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر نانوذره اکسید آهن-روی بر هورمون‌های تیروئیدی و ارزیابی تغییرات بافت تیروئید در رت‌های نر بود.

مواد و روش‌ها رت‌های نر نژاد ویستار به صورت تصادفی به سه گروه هشت‌تایی تقسیم شد. گروه نخست، گروه کنترل، ۰/۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی را به مدت هفت روز و گروه‌های دوم و سوم ۰/۵ میلی‌لیتر محلول نانوذره اکسید آهن-روی را در غلظت‌های ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm به مدت هفت روز دریافت کردند. تزریق به صورت درون صفاقی انجام گرفت و در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از شروع آزمایش، غلظت سرمی هورمون‌های TSH و T3 و T4 تعیین شد. در روز چهاردهم بافت تیروئید با بی‌هوشی عمیق خارج و بررسی بافت‌شناسی شد.

یافته‌ها تزریق نانوذره اکسید آهن-روی در غلظت‌های ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm باعث کاهش معنادار سطح هورمون TSH در مقایسه با نمونه‌های کنترل شد ($P < 0/05$). در سطح هورمونی T3 تغییر معناداری مشاهده نشد ($P > 0/05$). تیمارهای حاوی نانوذره اکسید آهن-روی به‌طور معناداری سطح سرمی هورمون T4 را افزایش داد ($P < 0/05$). تیمارهای حاوی نانوذره از لحاظ ویژگی‌های بافتی دارای خون‌رسانی شدیدتر، التهاب خفیف و اندازه فولیکول بزرگ‌تری بود که با افزایش غلظت نانوذره این آثار شدیدتر مشاهده شد.

نتیجه‌گیری با توجه به تغییرات مشاهده شده در سطح هورمون‌های تیروئیدی و تغییرات بافت تیروئید می‌توان نتیجه گرفت که نانوذرات اکسید آهن-روی بر فعالیت غده تیروئید اثر سمی دارد. انجام مطالعات بیشتر در بررسی آثار سمی نانوذرات اکسید آهن-روی در دوزهای مختلف و زمان‌های مختلف در معرض قرارگیری با نانوذره ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها:

آسیب بافتی، بافت تیروئید، نانوذره اکسید آهن-روی، هورمون‌های تیروئیدی.

مقدمه

قلمرو آثار کوانتومی است. این تغییرات بر تعاملات نانوذرات تولید شده با سایر مواد اثر می‌گذارد و واکنش‌پذیری نانوذرات و ویژگی‌های جدیدی مثل انحلال‌پذیری، تحرک بسیار زیاد در بدن و توانایی نفوذ به غشاهای سلولی را افزایش می‌دهد [۲] و [۳]. پیشرفت‌های اخیر در زمینه نانوفناوری بیان‌کننده آن است که نانوذرات اکسید فلز در زمینه‌های مختلف از کاتالیز و مواد نوری-الکترونیکی گرفته تا حسگرها، پاکسازی محیط و

نانوذرات موادی است که برای افزایش نقش‌های کاربردی در مقیاس نانو (۱-۱۰ نانومتر) تولید می‌شود و نانوفناوری راهی برای استفاده آگاهانه و آزادانه از طبیعت نانومقیاس ماده است [۱]. طی فرایند ساخت نانوذرات، با گذر از میکروذرات به نانوذرات برخی خواص فیزیکی آن‌ها تغییر می‌کند. مهم‌ترین این تغییرات افزایش نسبت سطح به حجم و ورود اندازه ذره به

* نویسنده مسئول: زهرا هوشمندی

نشانی: سنندج، خیابان کشاورز، کوچه قیاسی، بن‌بست ۲، پلاک ۱۷
 تلفن: ۰۹۱۲۶۳۴۲۱۰
 رایانه: zhoushmandi@yahoo.com

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۴، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۶، ص ۱۵۷-۱۶۴.
 آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانه: journal@medsab.ac.ir
 شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

به صورت تجاری از شرکت سیگما نانوذره را تهیه می کند با مشخصات جدول ۱ خریداری شد.

جدول ۱. مشخصات نانوذره اکسید آهن- روی

| مشخصات | |
|----------------|-----------------------------------|
| اندازه نانوذره | ۱۰۰< |
| تریس فلز | >۹۹٪ |
| فرمول خطی | Fe ₂ O ₃ Zn |
| شکل | پودر |
| کاتالوگ نامبر | ۳-۱۹-۱۲۰۶۳ |
| وزن ملکولی | ۲۴۱/۰۸ |

برای تعیین غلظت نانوذره اکسید آهن- روی دو محلول مادر به شرح زیر تهیه شد.

۱. غلظت ۱۰۰ نانومول (محلول مادر یک). مقدار ۱۰۰

میلی گرم نانوذره مورد نظر در ۱۰ میلی لیتر آب مقطر حل شد (۱۰۰ mg/ ۱۰ ml). آنچه به دست آمد، غلظت ۱۰۰ نانومول از نانوذره بود. سپس، مقدار نانوذره لازم برای تزریق به رتی ۱۵۰ گرمی در غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به روش زیر از نمونه محلول مادر تهیه شد.

غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مقدار تزریق شده به موش ۱۵۰ گرمی = ۱/۵ میلی لیتر

$$\begin{matrix} \text{mg} 100 & \text{g} 1000 \\ X=1/5 \text{ ml} & \text{g} 150 & X \end{matrix}$$

۲. غلظت ۲۰۰ نانومول (محلول مادر دو). مقدار ۲۰۰

میلی گرم نانوذره مورد نظر در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر حل شد (۲۰۰ mg/ ۲۰ ml). آنچه به دست آمد، غلظت ۲۰۰ نانومول از نانوذره بود. سپس، مقدار نانوذره لازم برای تزریق به رتی ۱۵۰ گرمی، در غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به روش زیر از نمونه محلول مادر تهیه شد.

غلظت ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مقدار تزریق شده به موش ۱۵۰ گرمی = ۳ میلی لیتر

$$\begin{matrix} \text{mg} 200 & \text{g} 1000 \\ X=3 \text{ ml} & \text{g} 150 & X \end{matrix}$$

به این ترتیب، مقدار لازم از محلول مادر یک و دو برای تزریق به رت‌ها با وزن‌های متفاوت محاسبه و با سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی به رت‌ها تزریق شد.

زیست پزشکی استفاده و پیش بینی می شود که روند صعودی کاربرد آن در آینده با سرعت بیشتری نیز ادامه یابد [۴]. مساحت سطحی زیاد نانوذرات باعث تعاملات زیاد بین مواد مخلوط شده در نانوکامپوزیت‌ها می شود و خواص ویژه‌ای همچون افزایش استحکام یا افزایش مقاومت حرارتی یا شیمیایی را در پی دارد. کوچک تر بودن ابعاد نانوذرات از طول موج بحرانی نور آن‌ها را نامرئی و شفاف می کند، که کاربرد نانوذرات را برای مصرف‌هایی چون بسته بندی، و تهیه مواد آرایشی و روکش‌ها مناسب می سازد. همچنین، مساحت سطحی زیاد، عاملی کلیدی در کارکرد کاتالیزورها و ساختارهایی همچون الکترودها یا افزایش کارایی فناوری‌هایی همچون پیل سوختی و باتری‌هاست [۲].

روی و آهن فراوان ترین عناصر کمیاب موجود در بدن انسان است [۵]. روی جزو عناصر فلزی کمیاب بدن محسوب می شود که وجود آن در مقادیر کم برای بدن ضروری است، اما کاهش آن به خصوص در دوران بارداری باعث سقط جنین و ناهنجاری‌های مادرزادی می شود [۶ و ۷]. روی در گالوانیزه کردن آهن و محصولات فولادی، به عنوان رنگدانه در رنگ‌ها، به عنوان ضد خوردگی در الکترولیت‌ها، اجزای خاص کود، تغذیه حیوانات و نگهدارنده چوب استفاده می شود. همچنین، طی احتراق چوب و سوزاندن زباله‌ها مقادیر زیادی روی وارد محیط زیست می شود [۸].

مطالعات پیشین زیست ایمنی (biosafe) و زیست سازگاری (biocompatible) نانوذرات روی را گزارش کرده اند. مطالعات متعددی سمیت، تولید رادیکال‌های آزاد، ایجاد فیبروز، التهاب و تومور را در نانوذرات مختلف از جمله آهن و روی گزارش کرده اند [۹-۱۲]. آثار سمی نانوذرات اکسید آهن بر سمیت و آسیب کبدی و افزایش غلظت آنزیم‌های کبدی [۱۲]، آسیب بافت بیضه و اثر بر هورمون‌های جنسی به وسیله نانوذره اکسید روی [۱۳ و ۱۴] گزارش شده است. بنابراین، بررسی مسائل مرتبط با ایمنی و خطرات احتمالی آن ضروری است.

با توجه به اینکه پژوهش‌ها در مورد آثار نانوذرات اکسید آهن و روی بر بافت‌های بدن اندک و در مواردی نیز متناقض است و مطالعه‌ای درباره اثر ترکیبی نانوذرات آهن و روی در دست نیست، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر نانوذره اکسید آهن- روی بر هورمون‌های تیروئیدی و ارزیابی تغییرات بافت تیروئید در رت‌های نر بود.

مواد و روش‌ها

ده گرم نانوذره اکسید آهن- روی از شرکت یاسا طب، که

تیمار حیوانات

چهاردهم $15/8$ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد که این تفاوت معنادار نبود ($P>0/05$). اما در تیمارهای تزریق‌شده با 100 ppm و 200 ppm نانوذره اکسید آهن- روی غلظت این هورمون در طول دوره آزمایش به‌طور معناداری کاهش یافت ($P<0/05$). در روز دوم آزمایش بین تیمارهای تزریقی نانوذره با گروه شاهد تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P>0/05$). اما، در روز هفتم آزمایش غلظت این هورمون در تیمارهای تزریق‌شده با 100 ppm و $11/1$ و 200 ppm (نانوذره اکسید آهن- روی به‌طور معناداری پایین‌تر بود ($P<0/05$). در پایان دوره آزمایش (روز چهاردهم) نیز تیمارهای 100 ppm و 200 ppm نانوذرات به ترتیب با $12/8$ و $11/01$ میکروگرم بر میلی‌لیتر به‌طور معناداری باعث کاهش غلظت هورمون TSH شد ($P<0/05$) و اختلاف بین تیمار 200 ppm و تیمار 100 ppm نانوذره معنادار بود ($P<0/05$; شکل ۱).

بررسی تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون T_3

نتایج مربوط به تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون T_3 در شکل ۲ نشان داده شده است. سطح هورمون T_3 در تیمار کنترل در روز دوم آزمایش 100 بود. در پایان دوره آزمایش این مقدار به 101 رسید ($P>0/05$). تیمارهای 100 ppm و 200 ppm نانوذره تغییر معناداری در سطح هورمون T_3 ایجاد نکرد ($P>0/05$) و سطح هورمون T_3 در این تیمارها به ترتیب از 102 و 104 در روز دوم آزمایش به 103 و 104 در روز چهاردهم رسید ($P>0/05$; شکل ۲).

تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر غلظت پلاسمایی هورمون T_4

نتایج مربوط به تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون T_4 در شکل ۳ نشان داده شده است. سطح هورمون T_4 در روز دوم آزمایش $1/5$ بود. این مقدار در طول آزمایش تقریباً ثابت باقی‌ماند و تغییر معناداری نشان نداد ($P>0/05$). تیمارهای نانوذره باعث افزایش سطح این هورمون شد. در روز دوم آزمایش سطح هورمون T_4 در تیمار 200 ppm نانوذره ($1/9$) به‌طور معناداری در مقایسه با تیمار کنترل بالاتر بود. در روزهای هفتم و چهاردهم تیمارهای 100 ppm و 200 ppm در مقایسه با تیمار کنترل به‌طور معناداری سطح هورمون T_4 بالاتری داشت ($P<0/05$) و تیمار 200 ppm با تیمار 100 ppm نیز به‌طور معناداری مقادیر بالاتری نشان داد ($P<0/05$; شکل ۳).

بیست و چهار رت نر نژاد ویستار با میانگین وزنی 234 ± 43 از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه خریداری و به منظور آماده‌سازی برای آزمایش به مدت دو هفته در لانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج نگهداری شد. رت‌ها در شرایط و درجه حرارت مناسب آزمایشگاهی (22 ± 2 °C) و نور کافی اتاق (12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی) نگهداری شد. حیوانات به‌صورت تصادفی در سه گروه هشت‌تایی تقسیم شد. گروه کنترل $0/5$ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به مدت هفت روز دریافت کرد. گروه‌های دوم و سوم $0/5$ میلی‌لیتر از محلول حاوی نانوذره اکسید آهن- روی را در غلظت‌های 100 ppm و 200 از طریق تزریق داخل صفاقی به‌مدت هفت روز دریافت کرد.

آنالیز شیمیایی خون

در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم بعد از تیمار، خون‌گیری از تمام رت‌ها انجام شد. خون‌گیری از گوشه پلک چشم حیوانات به کمک لوله موئینه انجام گرفت. سپس، نمونه‌ها به مدت پانزده دقیقه در دور 3000 سانتریفیوژ و سرم آن جداسازی شد. این سرم پیش از تعیین غلظت هورمون‌ها در درجه حرارت 20 °C- نگهداری شد. غلظت هورمون‌های T_3 ، T_4 و TSH، به‌کمک روش الیزا و کیت‌های خریداری‌شده از شرکت Monobind ساخت آمریکا و خاص هورمون اندازه‌گیری شد. در روز چهاردهم بافت تیروئید رت‌ها با بی‌هوشی عمیق جداسازی و بررسی شد [۱۲].

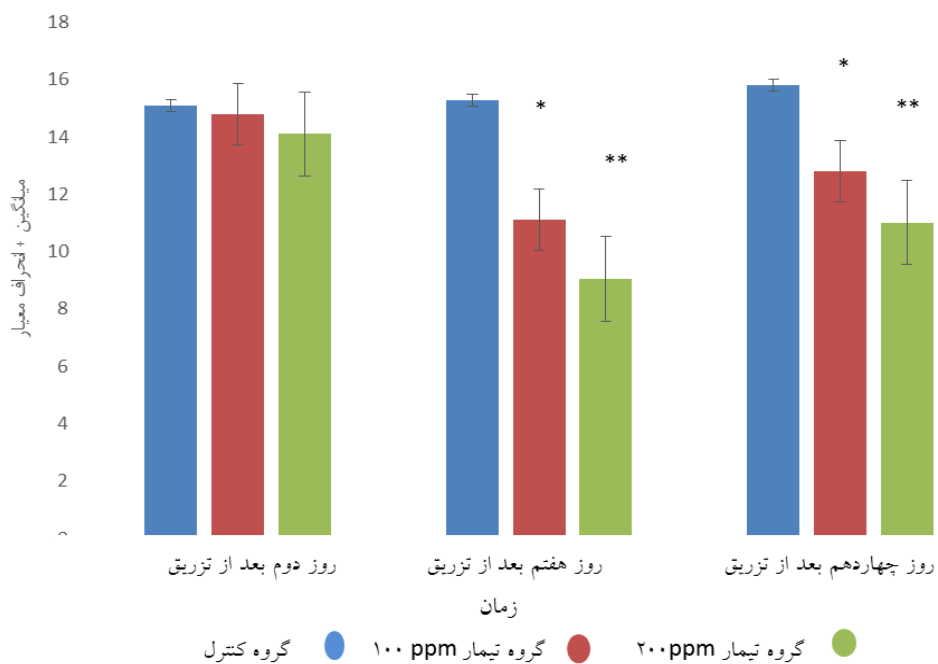
آنالیز آماری

برای سنجش آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS₁₆ استفاده شد. وجود یا عدم وجود اختلاف معنادار بین تیمارها با آزمون ANOVA و به‌دنبال آن T_3 Dunnett's تعیین شد. نتایج بر حسب میانگین \pm انحراف معیار گزارش و $P<0/05$ معنادار فرض شد.

یافته‌ها

تأثیر نانو ذره اکسید آهن- روی بر غلظت پلاسمایی هورمون TSH

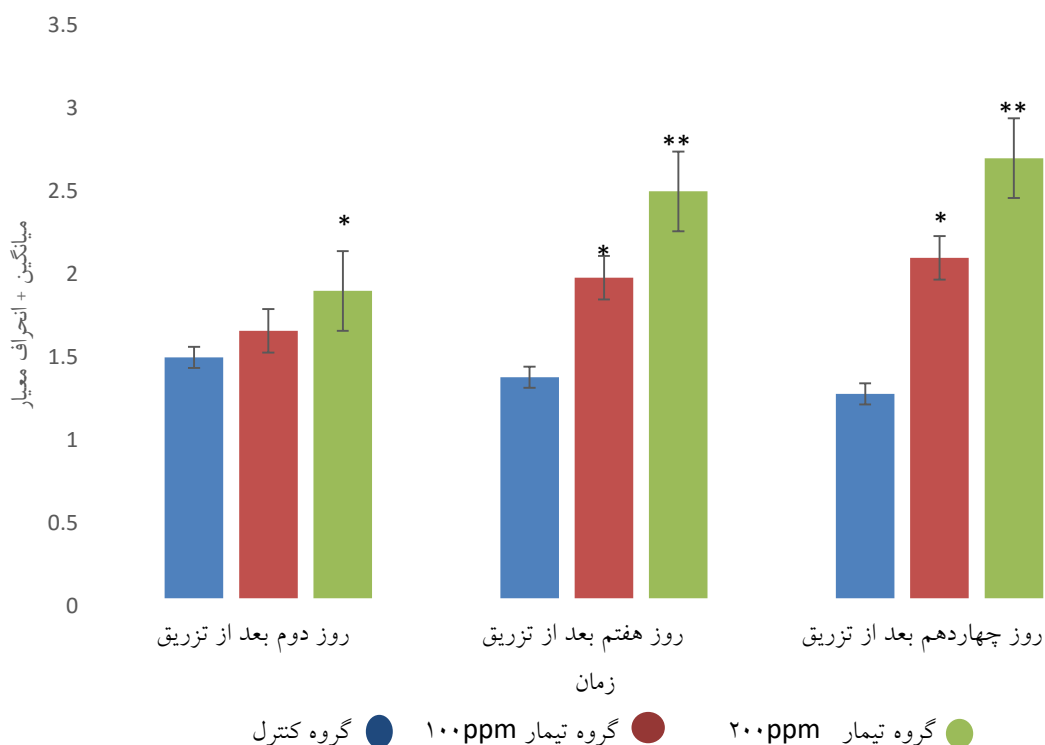
نتایج مربوط به تأثیر نانو ذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون TSH در موش‌های نر نژاد ویستار در شکل ۱ نشان داده شده است. غلظت اولیه هورمون TSH در نمونه‌های تیمار شاهد در روز دوم آزمایش $15/1$ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. این میزان در روز هفتم $15/27$ و در روز



شکل ۱. تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون TSH در غلظت‌های ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از تزریق
 * نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین تیمار ۱۰۰ ppm نانوذره اکسید آهن- روی و شاهد
 ** نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین تیمارهای تیمار ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm نانوذره اکسید آهن- روی



شکل ۲. تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون T₃ در غلظت‌های ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از تزریق



* نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین تیمار ۱۰۰ ppm نانوذره اکسید آهن- روی و شاهد

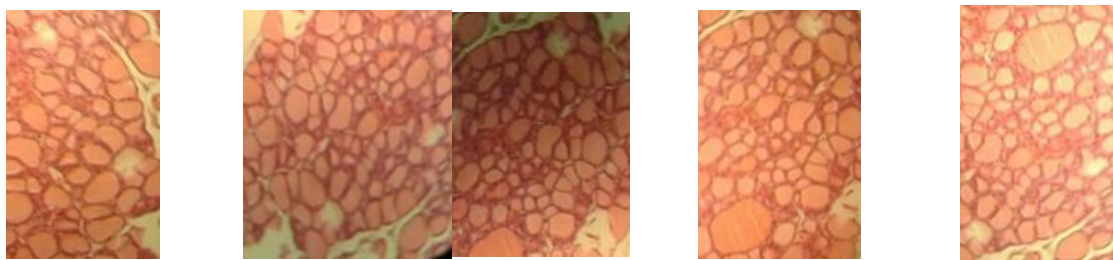
** نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین تیمارهای تیمار ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm نانوذره اکسید آهن- روی

شکل ۳. تأثیر نانوذره اکسید آهن- روی بر مقدار پلاسمایی هورمون T_4 در غلظت‌های ۱۰۰ ppm و ۲۰۰ ppm در روزهای دوم، هفتم و چهاردهم پس از تزریق

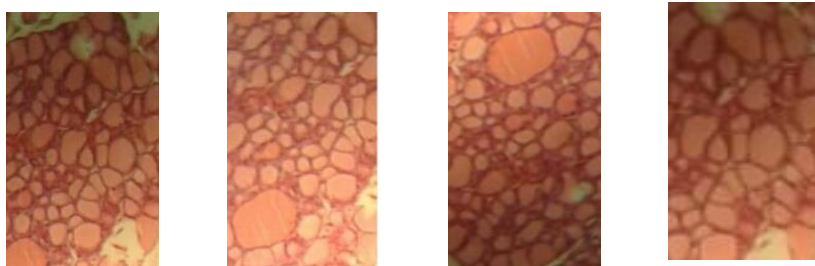
نشان نداد، ولی خون‌رسانی نسبت به تیمار کنترل بیشتر شده بود و التهاب خفیف نیز مشاهده شد (شکل ۵).
نتایج بافت‌شناسی با رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین ائوزین بافت تیروئید گروه تیمار شده به وسیله ۲۰۰ ppm نانوذره نشان داد که بعضی فولیکول‌های مرکزی بزرگ‌تر، همچنین پرخونی شدید و به سمت کم‌کاری تیروئید پیش‌رفته است، ولی بافت بدون ضایعه بود (پرخونی در بافت با فلش نشان داده شده است؛ شکل ۶).

نتایج هیستوپاتولوژی بافت تیروئید

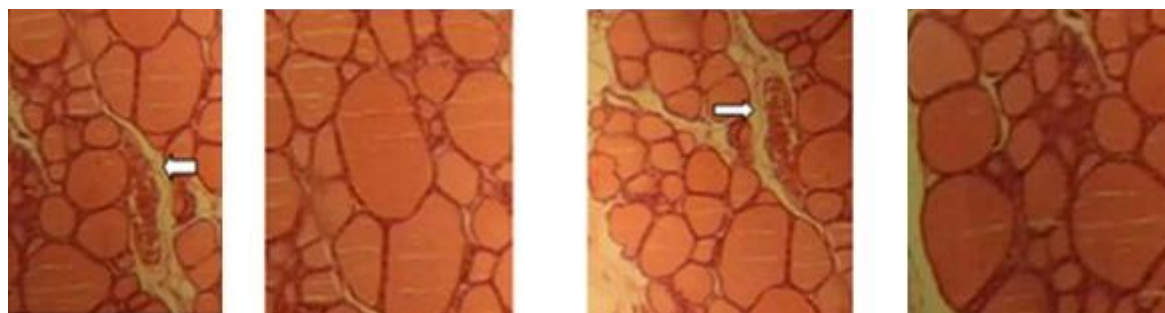
تصاویر مربوط به بررسی‌های بافت‌شناسی تیروئید در گروه‌های تحت آزمایش در شکل ۴ تا ۶ آمده است. نتایج حاصل از بررسی‌های پاتولوژی بافت تیروئید نمونه‌های کنترل هیچ ضایعه‌ای نشان نداد. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین بافت تیروئید نشان داد که فولیکول‌های مرکزی کوچک‌تر و مکعبی و خون‌رسانی و بافت هم‌بند سالم بود (شکل ۴).
رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین تیروئید تیمار تزریق‌شده با ۱۰۰ ppm نانوذره هیچ ضایعه‌ای در بافت تیروئید



شکل ۴. نتایج بافت‌شناسی غده تیروئید در گروه کنترل (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین) - بافت تیروئید با بزرگ‌نمایی (۱۰x)



شکل ۵. نتایج بافت‌شناسی غده تیروئید در گروه تیمار شده با ۱۰۰ ppm نانوذره اکسید آهن- روی (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین)، بافت تیروئید با بزرگ‌نمایی



شکل ۶. نتایج بافت‌شناسی غده تیروئید در گروه تیمار شده با ۲۰۰ ppm نانوذره اکسید آهن- روی (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین)، بافت تیروئید با بزرگ‌نمایی (۱۰x)

بحث

هایپرپلازی فولیکولی، فضای زیاد بین فولیکولی، پوسته‌پوسته شدن فولیکول‌ها و انباشتگی مجاری خونی بین فولیکولی دیده شود. این محققان نتیجه‌گیری کردند که اثر محافظتی نانوذرات سلنیم به سبب اثر آنتی‌اکسیدانی آن بود، هر چند در پایان لزوم تحقیقات بیشتر پیرامون آثار دوزهای مختلف نانوذرات سلنیم را گزارش کردند [۱۶].

مختاری و همکاران گزارش کردند که غلظت هورمون‌های TSH و T₄ در نمونه‌های در معرض سرب به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد، اما غلظت هورمون T₃ اختلاف معناداری نشان نداد. نتایج این محققان نشان داد که سرب بر فعالیت غده تیروئید اثر منفی دارد و احتمالاً از طریق مهار دیدیناسیون T₄ باعث آسیب غده تیروئید می‌شود و از طریق مهار جذب دوپامین آزادسازی هورمون TSH را نیز کاهش می‌دهد [۱۷].

در مطالعه حاضر، نتایج حاصل از بررسی اثر نانوذره اکسید آهن- روی بر سطح هورمون‌های تیروئیدی نشان داد که قرار گرفتن در معرض نانوذره باعث کاهش سطح هورمون TSH و افزایش سطح هورمون T₄ شد. با افزایش غلظت نانوذره از ۱۰۰ ppm به ۲۰۰ ppm میزان این تغییرات نیز بیشتر بود، هر چند افزایش سطح هورمون T₃ در تیمارهای حاوی نانوذره اکسید آهن- روی در غلظت‌های مورد مطالعه معنادار نبود

اندازه نانوذرات ارتباط مستقیم با بسیاری از ویژگی‌ها مثل ویژگی سطح، انحلال‌پذیری و واکنش‌پذیری دارد. این امر بر رفتارهای سمیت نانوذره در موجود زنده تأثیر دارد. همان‌طور که گفتیم، کاهش اندازه باعث افزایش مساحت سطح ویژه نانوذرات می‌شود که نه تنها تجمع نانوذرات را افزایش می‌دهد، بلکه باعث افزایش واکنش‌پذیری و میان‌کنش‌های بین نانوذرات و زیست‌مولکول‌ها می‌شود. علی‌رغم مزایای بی‌شمار نانوذرات و کاربرد در زمینه‌ها و صنایع مختلف، برخی مطالعات سمیت و خطرات جانبی استفاده از نانوذرات را گوشزد کرده‌اند، اما در غالب موارد نتایج این مطالعات متفاوت است.

حسینیان و همکاران گزارش کردند که مقدار هورمون‌های T₃ و T₄ و سطح GSH در سرم موش‌های در معرض کروم به‌طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل و تیمار شده به‌وسیله نانو سلنیم پایین‌تر بود و مشاهده شد که نانوذرات سلنیم فاقد اثر سمی بر تیروئید بود. نانوذرات سلنیم همچنین بر آسیب وارد شده به تیروئید نمونه‌های در معرض کروم اثر محافظتی نشان داد و سطح‌های T₃ و T₄ و GSH به‌وسیله تیمار با نانوذرات سلنیم اصلاح شد. نتایج مطالعات بافت‌شناسی نیز مطالعات فوق را تأیید کرد، به‌طوری که مشاهده شد که قرار گرفتن در معرض کروم باعث شد تا

غلظت‌های مختلف مورد مطالعه باعث پرخونی عروق، افزایش نفوذپذیری و نکروزه شدن، کست‌هیالین و دژنراسانس واکوئلی در بافت قلب و کلیه می‌شود. این محققان گزارش کردند که با افزایش غلظت نانوذره مورد مطالعه میزان این آسیب‌ها نیز بیشتر بود [۲۱].

در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد که با افزایش غلظت نانوذره از ۱۰۰ ppm به ۲۰۰ ppm میزان پرخونی، التهاب و اندازه فولیکولی افزایش یافت. بررسی آثار نانوذره اکسید روی بر هورمون‌های تیروئید موش‌های بالغ نشان داد که $1/25$ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذره به‌طور معناداری سطح هورمون T_3 را در روز سوم و سطح هورمون T_4 را در روز چهاردهم کاهش داد. غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذره به‌طور معناداری سطح هورمون‌های T_3 و T_4 را در روز سوم کاهش داد. نتایج این تحقیق نشان داد که دوزهای مختلف نانوذره اکسید روی باعث بروز این تغییرات شد، اما در طولانی‌مدت این آثار شدیدتر بود [۲۱].

لاسان ریوس و همکاران نشان دادند که عمده نانوذرات به‌دنبال تجویز و ورود به گردش خون به‌وسیله کبد و طحال برداشته می‌شود و سایر بافت‌های بدن از جمله کلیه و قلب از نظر تجمع بافتی نانوذرات در درجات بعدی قرارداد. سازوکار سمیت نانوذرات فلزی وابسته به میان‌کنش نانوذره با زیست‌مولکول‌هاست که موجب تولید گونه‌های فعال اکسیژن و القای استرس اکسایشی می‌شود. با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، نانوذرات باعث تخریب DNA، افزایش بیان ژن گیرنده مرگ، جهش‌های نقطه‌ای DNA و اختلال عملکرد میتوکندری و مرگ سلول می‌شود [۲۳]. مطالعه سمیت نانوذره اکسید آهن- روی بر ویژگی‌های بافت‌شناسی تیروئید و مطالعه هیستوپاتولوژی در مطالعه حاضر، تغییرات قابل‌توجهی را در بافت تیروئید موش‌های تیمار شده با نانوذره اکسید آهن- روی نشان داد. این نتایج زمینه‌ای برای بررسی‌ها و مطالعات جامع‌تر با غلظت‌ها و زمان‌های متفاوت است.

نتیجه‌گیری

با توجه به تغییرات مشاهده‌شده در سطح هورمون‌های تیروئیدی و تغییرات بافت تیروئید می‌توان نتیجه گرفت که نانوذرات اکسید آهن- روی بر فعالیت غده تیروئید اثر سمی دارد. مطالعات بیشتر در بررسی آثار سمی نانوذرات اکسید آهن- روی در دوزهای مختلف و زمان‌های مختلف در معرض قرارگیری با نانوذره ضروری به نظر می‌رسد.

($P > 0/05$). همچنین، نتایج حاصل از بررسی آسیب‌های هیستوپاتولوژیکی بافت تیروئید در اثر در معرض قرارگیری با نانوذره اکسید آهن- روی نشان داد که با افزایش غلظت نانوذره در تحقیق حاضر از ۱۰۰ ppm به ۲۰۰ ppm تغییراتی در بافت تیروئید موش‌های مورد مطالعه مشاهده شد، شامل افزایش اندازه فولیکول‌ها، افزایش پرخونی و بروز التهاب. با افزایش غلظت نانوذره شدت این آسیب‌ها نیز بیشتر شد، ولی در هیچ‌کدام از این سلول‌ها ضایعه بافتی مشاهده نشد. این نتایج نشان داد که سمیت نانوذره اکسید آهن- روی در غلظت‌های بالاتر بیشتر است و در نتیجه آسیب‌های بافتی نیز شدیدتر خواهد بود. با توجه به نقش تنظیم‌کننده هورمون TSH در تولید و ترشح هورمون‌های تیروئیدی، انتظار می‌رود که غلظت هورمون‌های T_3 و T_4 نیز در سرم رت‌ها کاهش یابد، ولی در مطالعه حاضر غلظت هورمون T_4 برخلاف نتایج مختاری و همکاران، در رت‌های تیمار شده با نانوذره افزایش معناداری ($P < 0/05$) نشان داد، اما افزایش سطح T_3 معنادار نبود ($P > 0/05$) که با تحقیق اردکانی افخمی و همکاران [۱۸] همخوانی داشت. هر چند تاکنون اثر سمیت نانوذره ترکیبی اکسید آهن- روی بر غده تیروئید و سطح‌های هورمون‌های TSH، T_3 و T_4 بررسی نشده است.

در مطالعاتی که اثر مقادیر مختلف نانوذرات اکسید آهن بر هورمون‌های تیروئیدی بررسی شده است، مشاهده شد که تیمار دریافت‌کننده ۱۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم نانوذره اکسید آهن به‌طور معناداری باعث افزایش سطح هورمون T_4 در مقایسه با تیمار کنترل شد. دریافت نانوذرات اکسید آهن در مقادیر مختلف سطح هورمون T_3 را در مقایسه با تیمار کنترل افزایش داد، اما این تفاوت معنادار نبود. سطح هورمون TSH در تیمارهای دریافت‌کننده نانوذرات اکسید آهن به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد. این محققان نتیجه گرفتند که نانوذره اکسید آهن بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آندوکرین تأثیر می‌گذارد و با آسیب بافتی تیروئید سبب اختلال در ترشح هورمون‌های TSH و T_4 می‌شود [۱۹ و ۲۰].

در مطالعه حاضر نیز آثار نانوذره اکسید آهن- روی بر کارکرد هورمون تیروئید مشابه با آثار ذکر شده با سرب در مطالعه مختاری و همکاران بود، اما، با کاهش سطح هورمون TSH انتظار می‌رفت که سطح هورمون T_4 نیز کاهش پیدا کند. افزایش غیرمنتظره سطح هورمون T_4 در مطالعه حاضر ممکن است به دلیل تجزیه سلول‌های بافت تیروئید باشد که این نتایج با نتایج شیریند و همکاران [۱۹] همخوانی داشت.

نتایج تحقیق حاضر با نتایج سیدعلیپور و همکاران همخوانی داشت که گزارش کردند نانو اکسید مس در

References

- [1] Handy RD, Von der Kammer F, Lead JR, Hassellöv M, Owen R, Crane M. The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles. *Ecotoxicology*, 2008; 17(4): 287-314.
- [2] Wijnhoven SW, Peijnenburg WJ, Herberts CA, Hagens WI, Oomen AG, Heugens EH, et al. Nano-silver—a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. *Nanotoxicology*, 2009; 3(2): 109-38.
- [3] Chang YN, Zhang M, Xia L, Zhang J, Xing G. The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles. *Materials*, 2012; 5(12): 271-85.
- [4] Oberdörster G, Stone V, Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: a historical perspective. *Nanotoxicology*, 2007; 1(1): 2-25.
- [5] Harris ED, Rayton JK, Balthrop JE, Di Silvestro RA, Garcia-de-Quevedo M, editors. Copper and the synthesis of elastin and collagen. *Ciba Foundation Symposium 79-Biological Roles of Copper*. Wiley Online Library, 1980.
- [6] Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Meriardi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1998; 68(2): 499S-508S.
- [7] Seshadri S. Prevalence of micronutrient deficiency particularly of iron, zinc and folic acid in pregnant women in South East Asia. *British Journal of Nutrition*. 2001; 85 (S2):S87-S92).
- [8] Odendaal J, Reinecke A. Quantitative assessment of effects of zinc on the histological structure of the hepatopancreas of terrestrial isopods. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2007; 53(3): 359-64.
- [9] Sampson EJ, Whitner VS, Burtis CA, McKneaily SS, Fast DM, Bayse DD. An interlaboratory evaluation of the IFCC method for aspartate aminotransferase with use of purified enzyme materials. *Clin Chem*, 1980; 26: 1156-64.
- [10] Borm PJ, Kreyling W. Toxicological hazards of inhaled nanoparticles- potential implications for drug delivery. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2004; 4(5): 521-31.
- [11] Bai W, Zhang Z, Tian W, He X, Ma Y, Zhao Y, et al. Toxicity of zinc oxide nanoparticles to zebrafish embryo: a physicochemical study of toxicity mechanism. *Journal of Nanoparticle Research*. 2010; 12(5): 1645-54.
- [12] Afkhami-Ardakani M, Shirband A, Golzade J, Asadi-Samani M, Latifi E, Kheyilapour M, et al. The effect of iron oxide nanoparticles on liver enzymes (ALT, AST and ALP), thyroid hormones (T3 and T4) and TSH in rats. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 2013; 14(6): 82-8.
- [13] Badkoobeh P, Parivar K, Kalantar SM, Hosseini SD, Salabat A. Effect of nano-zinc oxide on doxorubicin-induced oxidative stress and sperm disorders in adult male Wistar rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2013; 11(5): 355.
- [14] Fatahian Dehkordi R, Heidarnejad S, Ameri A. ZnO nanoparticles effects on male rat gonad histology and its effect on blood serum sex factors. *Journal of Cell & Tissue (JCT)*, 2015; 6(2): 187-92.
- [15] Douidi M, Setorki M, Esmail N, Toodoeei M, Zabihi T. Effect of Fe₄Ni₄Zn nanoparticle on inflammatory cytokines: il6 and tnf male wistar rat. *IJBPAS*, 2014; 3(10): 2290-2300.
- [16] Hassanin KM, El-Kawi SHA, Hashem KS. The prospective protective effect of selenium nanoparticles against chromium-induced oxidative and cellular damage in rat thyroid. *International Journal of Nanomedicine*, 2013; 8: 1713.
- [17] Mokhtari M, Shariati M, Gshardi N. Effect of lead on thyroid hormones and liver enzymes in rat. *Bimonthly Journal of Hormozgan University of Medical Sciences*. 2007; 11(2): 115-20.
- [18] Afkhami-Ardakani M, Shirband A, Golzadeh J, Asadi-Samani M, Latifi E, Kheyilapour M, Jafari N. The effect of iron oxide nanoparticles on liver enzymes (ALT, AST and ALP), thyroid hormones (T3 and T4) and TSH in rats. *J Shahrekord Univ Med Sci*, 2013; 14(6): 82-88.
- [19] Shirband A, Azizian H, Pouretezari M, Rezvani ME, Anvari M, Esmailidehaj M. Dose-dependent effects of iron oxide nanoparticles on thyroid hormone concentrations in liver enzymes: Possible tissue destruction. *Global Journal of Medicine Researches and Studies*, 2014; 1(1): 28-31.
- [20] Yousefi Babadi V, Amraei E, Salehh H, Sadeghi L, Najafi L, Fazilati M. Evaluation of iron oxide nanoparticles effects on tissue and enzymes of thyroid in rats. *Int Res J Biological Sci*, 2013; 2: 67-9.
- [21] Valipour Cheharda Cheric S, Rafieirad M. The effect of acute prescription of zinc oxide nanoparticles on thyroid hormone in adult male rats. *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences (IJBPAS)*, 2015; 4(9): 5906-14.
- [22] Lasagna-Reeves C, Gonzalez-Romero D, Barria M, Olmedo I, Clos A, Ramanujam VS, et al. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010; 393(4): 649-55.
- [23] Seyedalipour B, Barimani N, Dehpour Jooybari A, Hoseini SM, Oshrieh M. Histopathological evaluation of kidney and heart tissues after exposure to copper oxide nanoparticles in mus musculus. *J Babol Univ Med Sci.*, 2015; 17(7): 44-50.