

## Study on the Toxicity Effects of Zinc Oxide Nanoparticles on Hematological and Serum Parameters in Mice

Parvin Sheydaei<sup>1</sup>, Abolfazl Bayrami<sup>2\*</sup>, Yashar Azizian<sup>3</sup>, Shadi Parvinroo<sup>1</sup>

1. MSc Student in Animal Physiology, Faculty of Basic Sciences, University of Mohaghegh-e-Ardabili, Ardabil, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Biology, University of Mohaghegh-e-Ardabili, Ardabil, Iran
3. Associate Professor, Department of Physics, University of Mohaghegh-e-Ardabili, Ardabil, Iran.

Received: 13 Aug 2016, Accepted: 2 Oct 2016

### Abstract

**Background:** Nanoparticles are used in various applications due to unique mechanical and physicochemical properties such as their increased surface area to volume ratio and quantum effects. This study was designed to investigate the cytotoxic effects of zinc oxide nanoparticles on hematological and biochemical parameters BALB/c mice.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 28 adult male mice BALB/c, were divided into four groups (one control group and three experimental groups). The mice in the experimental groups orally received Zinc Oxide nanoparticles with doses of 50, 100 and 300 mg/kg for 14 days. The control group received distilled water only. On 15th day, some hematological and biochemical parameters were studied on the blood samples collected.

**Results:** Results showed that Zinc Oxide nanoparticles cause changes in blood cells. In high concentration, nanoparticles increased some of factors such as white blood cells, hemoglobin, MCV and neutrophil and besides decreased amount of RBCs, pLTs, hematocrit, lymphocytes, glucose and kratenin significantly ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The findings showed that zinc oxide nanoparticles cause harmful effects due to the considerable variations in hematological and serum parameters in mice in a dose-dependent way.

**Keywords:** BALB/c mice, Hemotological factors, Serum factors, Zinc oxide nanoparticles

\*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mohaghegh-e-Ardabili, Ardabil, Iran

Email: a\_bayrami@uma.ac.ir

## مطالعه اثرات سمیت نانوذرات اکسید روی بر فاکتورهای خونی و سرمی موش سفید آزمایشگاهی

پروین شیدایی<sup>۱</sup>، ابوالفضل بایرامی<sup>۲\*</sup>، یاشار عزیزیان<sup>۲</sup>، شادی پروین<sup>۱</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۲. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۳. دانشیار، گروه فیزیک، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۵/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۷/۱۱

### چکیده

**زمینه و هدف:** نانوذرات به دلیل خواص منحصر به فرد مکانیکی و فیزیوکوشیمیایی از جمله نسبت سطح به حجم بالا و اثرات کوانتومی در انواع برنامه‌های کاربردی استفاده می‌شوند. هدف از این مطالعه، بررسی اثر سمیت نانوذرات اکسید روی بر پارامترهای خونی و بیوشیمیایی موش نژاد بальسی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۲۸ سر موش سوری نر بالغ نژاد بальسی به چهار گروه (یک گروه کنترل و سه گروه تجربی) تقسیم شدند. موش‌های گروه تجربی نانوذرات اکسید روی را به مدت ۱۴ روز با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت دهانی دریافت کردند و گروه شاهد فقط آب مقطر دریافت کرد. در روز پانزدهم، خون گیری از موش‌ها به عمل آمد و تعدادی از فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که نانوذرات اکسید روی سبب ایجاد تغییرات در فاکتورهای خونی می‌شود و در غلظت بالا موجب افزایش معنی‌دار گلبول‌های سفید، هموگلوبین، حجم متوسط هموگلوبین و نوتروفیل‌ها و کاهش معنی‌دار گلبول‌های قرمز، پلاکت، هماتوکریت، لنفوسیت‌ها، کلوگز و کراتینین در سطح  $p < 0.05$  می‌شود.

**نتیجه گیری:** نتایج نشان داد که اثرات مضر نانوذرات در دوزهای مختلف به دلیل تغییرات قابل ملاحظه در فاکتورهای خونی و سرمی می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** موش بальسی، پارامترهای خونی، پارامترهای سرمی، نانوذرات اکسید روی

\*نویسنده مسئول: ایران، اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

Email: a\_bayrami@uma.ac.ir

## مقدمه

در سال‌های اخیر فناوری نانو پیشرفت سریعی در بسیاری از شاخه‌های علم داشته است (۱). نانوذرات عناصر اساسی و پایه‌ای در چارچوب فناوری نانو هستند (۲). این ذرات در انواع برنامه‌های کاربردی به دلیل خواص منحصر به فرد مکانیکی و فیزیکوشیمیایی از جمله نسبت سطح به حجم بالا و اثرات کوانتومی استفاده می‌شوند (۳). به نظر می‌رسد که نانوذرات اثرات سمی ندارند ولی سطح تماس بیشتر نسبت به حجم این ذرات باعث واکنش پذیری بیشتر آن‌ها شده است (۴). اهمیت نانوذرات اکسید روی به دلیل خواص منحصر به فرد آن‌ها از جمله، خواص کاتالیکی، نیمه هادی، پیزوالکتریکی و مغناطیسی آن‌ها است (۳). نانوذرات اکسید روی به طور گسترده در سلول‌های خورشیدی، آشکار سازها (۵) لوازم آرایشی و بهداشتی، رنگ، حامل دارو و پزشکی کاربرد دارند (۶). یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که نانوذرات اکسید روی زیست ایمن و زیست سازگار هستند بنابراین می‌توانند در زیست پزشکی کاربرد زیادی داشته باشند (۷). فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها با کاهش اندازه ذرات افزایش می‌یابد. هم‌چنین این ذرات به طور موثر می‌توانند گرما را جذب کرده و در نتیجه موجب بهبود ثبات کامپوزیت‌های پلیمری شود (۸). برخی از محققان نانوذرات اکسید روی را به عنوان موادی که سمیت پایین دارند در نظر می‌گیرند. زیرا روی به عنوان یک عنصر کمیاب ضروری در بدن انسان است و به غذاها به عنوان مکمل غذایی اضافه می‌شود. بنابراین روی، توجه کمی را در ارزیابی سمیت نانوذرات به خود جلب کرده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عامل اصلی سمیت نانوذرات اکسید روی در میکروارگانیزم‌ها و جوندگان مربوط به انتشار کاتیون‌های فلزی یون روی است (۹). فاکتور کلیدی در ارزیابی خطر بعد از مواجهه با نانوذرات، اندازه ذره، ویژگی سطح، انحلال پذیری و روش‌های مواجهه می‌باشد (۱۰). امروزه با کاربرد گسترده نانوذرات اکسید روی در صنعت قابل تصور است که بدن انسان خواسته یا ناخواسته از طرق مختلف از جمله خوراکی، تنفس و نفوذ پوستی در معرض این ذرات قرار

بگیرد. در این میان جذب نانوذرات از طریق دستگاه گوارش یکی از مهم‌ترین مسیرها است (۱۱). این ذرات هنگام ورود به دستگاه گوارش، با مولکول‌های زیستی از جمله پروتئین، کربوهیدرات و چربی تعامل داشته و در مایعات بدن مانند مایع میان بافتی بین سلولی و خون حل می‌شوند (۱۲). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که نانوذرات کوچک‌تر باعث ترومبوز و فعال سازی گراتولوسیت‌ها و همولیز آن‌ها، التهاب و همولیز در نمونه‌های خون می‌شود (۱۰). اسلاما و همکاران در سال ۲۰۱۵ به این نتیجه رسیدند که نانوذرات با غلظت‌های پایین به مدت ۵ روز تاثیری بر پارامترهای خونی ندارد (۹). در مقابل سرباستاو و همکاران در سال ۲۰۱۳ در مطالعه اثرات نانوذرات اکسید روی بر پارامترهای خونی در طی ۱۴ روز گزارش کردند که این ذرات در غلظت‌های بالا میزان گلبول‌های قرمز و پلاکت را کاهش می‌دهند و موجب کم خونی می‌گردند. بنابر این نانوذرات در غلظت‌های بالا اثر سمیتی بیشتری نسبت به غلظت‌های پایین دارند (۱۱). مکانیسم مولکولی درگیر در اثرات سمیت نانوذرات هنوز کاملا درک نشده است ولی تحقیقات نشان داده‌اند که گونه‌های اکسیژن فعال نقش مهمی در اثرات سمیتی نانوذرات دارند. گونه‌های اکسیژن فعال در زمینه‌های سیگنالی سلولی و سیستم ایمنی بدن درگیر هستند. و علت آسیب شدید مولکول‌های سلول، از جمله پروتئین، چربی و DNA است و اثرات زیان باری در سلول ایجاد می‌کند (۹، ۱۳). در حال حاضر خطرات بالقوه غلظت‌های بالای نانوذرات اکسید روی و اطلاعات سم شناسی آن‌ها از جمله سیستم خونی در فاصله زمانی مختلف کمتر شناخته شده است. در این مطالعه به بررسی اثرات سمیتی نانوذرات اکسید روی بر میزان سلول‌های خونی و سرمی موش نژاد BALB/C با گاوژ دهانی به مدت ۱۴ روز پرداختیم که می‌توان برای افزایش ایمنی در برابر اثر سمیت نانوذرات به کار برد.

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در آن ۲۸ موش سفید نر نژاد بلب سی، با وزن ۳۵-۴۰ گرم از خانه

گلوکز و کراتینین شرکت نوین آزما پژوهان اندازه‌گیری شدند. نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون آماری ANOVA و تست تعقیبی دانکن تجزیه و تحلیل شدند و سطح  $p < 0/05$  از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

مقایسه آماری بین گروه‌های دریافت کننده نانوذرات اکسید روی با غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه کنترل دریافت کننده آب مقطر بر پارامترهای خونی (گلبول‌های سفید و قرمز، پلاکت، هموگلوبین، هماتوکریت، حجم متوسط هموگلوبین، وزن متوسط هموگلوبین، غلظت متوسط هموگلوبین، لنفوسیت، مونوسیت و نوتروفیل) در جدول ۱ نشان داده شده است. هم‌چنان که ملاحظه می‌شود میزان سلول‌های سفید در غلظت‌های ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید روی افزایش معنی‌دار و میزان سلول‌های قرمز خون در این دوزها کاهش معنی‌داری را در سطح  $p < 0/05$  نشان داد. میزان هموگلوبین و حجم متوسط هموگلوبین با افزایش غلظت افزایش یافت و این افزایش در غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل در سطح  $p < 0/05$  معنی‌دار است. تعداد پلاکت‌ها در غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری را نشان داد. میزان هماتوکریت در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد. درصد لنفوسیت‌ها در غلظت‌های ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات کاهش یافت و این کاهش در غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل معنی‌دار است. میزان نوتروفیل‌ها در غلظت‌های بالای نانوذرات افزایش یافت و این افزایش در غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل معنی‌دار است ( $p < 0/05$ ).

حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران تهیه و به آزمایشگاه جانورشناسی دانشکده علوم دانشگاه محقق اردبیلی منتقل گردید. موش‌ها در قفس‌های مخصوص در شرایط کنترل شده (درجه حرارت  $22 \pm 1$  درجه سلسیوس و رطوبت نسبی  $60 \pm 10$  درصد، نور ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آسان به آب و غذای کامل نگهداری شدند. کلیه آزمایش‌ها بر اساس مصوبه کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی انجام گرفت. برای آماده کردن نانوذرات و دوزهای مورد نیاز، نانوذرات اکسید روی با میانگین قطر ۲۰ نانومتر و با خلوص ۹۹ درصد و به رنگ سفید از پیش گامان نانومواد مشهد خریداری شد و در آب مقطر (۰/۳ میلی‌لیتر) تحت امواج فراصوت به مدت ۲۰ دقیقه حل گردید.

حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه شاهد روزانه ۱ میلی‌لیتر آب مقطر و گروه‌های آزمایشی به ترتیب ۵۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید روی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به وسیله‌ی گاوآژ دهانی دریافت کردند. تیمار به مدت ۱۴ روز پشت سر هم تکرار شد. روز بعد با کتامین و زایلازین بیهوش شدند. خون‌گیری از طریق قطع سر انجام گرفت.

آزمایش‌های خونی: نمونه خونی در داخل لوله آزمایش حاوی هپارین جمع آوری شد. سپس تعداد سلول‌های قرمز و سفید خون، پلاکت‌ها، هماتوکریت، هموگلوبین و میزان حجم متوسط هموگلوبین، وزن متوسط هموگلوبین، غلظت متوسط هموگلوبین و تعداد لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها توسط سل کانتر (سل کانتر ریفریشد سیسمکس kx2) اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری میزان گلوکز و کراتینین نمونه خون برای لخته شدن به مدت یک ساعت در دمای آزمایشگاهی قرار گرفت. سپس نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفوژ شد. بعد از جداسازی سرم از لخته خون با وسیله سمپلر، میزان گلوکز و کراتینین با استفاده از کیت‌های

جدول ۱. غلظت فاکتورهای خونی در گروه شاهد و گروه دریافت کننده نانو ذره اکسید روی

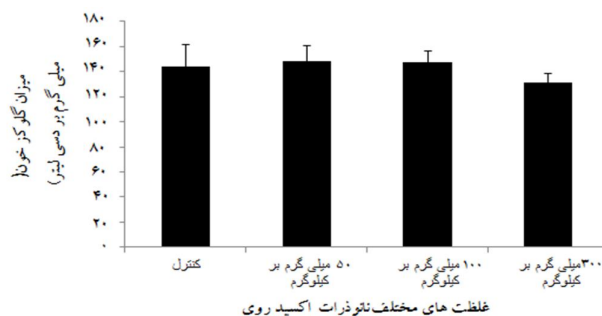
پارامترهای خونی	کنترل	۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم نانو ذرات اکسید روی	۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نانو ذرات اکسید روی	۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نانو ذرات اکسید روی
گلبول سفید (میلی متر مکعب)	۴ ± ۰/۷	۳/۹ ± ۰/۸	۶/۴ ± ۲/۱	۷/۱ ± ۱/۳
گلبول قرمز (میلی متر مکعب)	۷/۸ ± ۰/۲	۸/۲ ± ۰/۳	۷/۲ ± ۰/۲	۶/۹ ± ۰/۴
هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر)	۱۳/۹۱ ± ۱/۲۶	۱۳/۹۸ ± ۲/۱۱	۱۴/۱ ± ۱/۷۶	۱۴/۵ ± ۲/۲۱
پلاکت (میلی متر مکعب)	۸۲۰/۳ ± ۸۲/۲	۸۸۹/۴ ± ۱۱۲/۳	۸۳۱/۱ ± ۱۲۱/۹	۷۹۰/۲ ± ۱۰۱/۹
هماتوکریت	۳۴/۸ ± ۰/۸	۳۷/۶ ± ۰/۷	۳۰/۹ ± ۰/۶	۲۸/۱ ± ۰/۲
حجم متوسط هموگلوبین (فمتولیترا)	۴۲/۳ ± ۱/۷	۴۴/۲ ± ۰/۸	۴۵/۳ ± ۱/۶	۴۸/۲ ± ۰/۷
وزن متوسط هموگلوبین (پیکوگرم)	۱۵ ± ۰/۴	۱۴/۹ ± ۰/۳	۱۵/۱ ± ۰/۵	۱۵/۲ ± ۰/۷
غلظت متوسط هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر)	۳۱ ± ۰/۷	۳۴ ± ۰/۶	۳۱/۷ ± ۰/۶	۳۰/۸ ± ۰/۷
لنفوسیت (%)	۵۸ ± ۶/۲	۵۹ ± ۵/۱	۵۷/۲۵ ± ۴/۰۲	۵۳ ± ۲/۲۱
مونوسیت (%)	۲/۲۱ ± ۱/۰۶	۲/۴۱ ± ۳/۰۲	۳ ± ۲/۰۱	۲/۱۱ ± ۲/۰۷
نوتروفیل (%)	۳۹/۷۱ ± ۶/۰۱	۳۸/۲۱ ± ۵/۱۱	۳۹/۸۲ ± ۵/۲۱	۴۴/۳۱ ± ۲/۷۱

میانگین داده ها ± انحراف معیار.

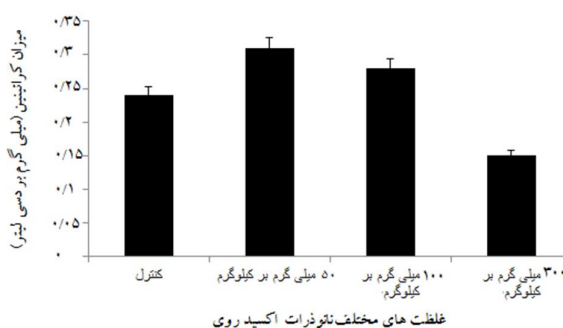
\* تفاوت معنی دار بین گروه کنترل و تیمار ( $p < 0/05$ )

نیست. در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش معنی داری را در سطح  $P < 0/05$  نسبت به گروه کنترل نشان داد.

بررسی تغییرات میزان گلوکز خون موش‌های در معرض نانو ذرات اکسید روی در نمودار ۱ نشان می‌دهد که میزان گلوکز در غلظت‌های پایین افزایش یافته ولی این افزایش نسبت به گروه کنترل معنی دار



نمودار ۱. مقایسه میانگین میزان گلوکز در گروه کنترلی و آزمایشی در غلظت های مختلف نانو ذرات اکسید روی ( $p < 0.05$ )  
میزان کراتینین در غلظت ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش معنی داری و در غلظت ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش معنی داری را نسبت به گروه کنترل در سطح  $P < 0.05$  نشان داد (نمودار ۲)



نمودار ۲. مقایسه میانگین میزان کراتینین در گروه کنترلی و آزمایشی در غلظت های مختلف نانو ذرات اکسید روی ( $p < 0.05$ )

## بحث

فعالیت آنتی اکسیدانی سلول را کاهش می دهد در نتیجه میزان سلول های سفید خون کاهش می یابد. در نهایت بدن برای جبران، میزان سلول های سفید خون را در غلظت های بالا افزایش می دهد (۱۶). در بسیاری از موارد تنش های فیزیولوژیک باعث کاهش تعداد لنفوسیت ها و افزایش نسبت نوتروفیل ها می شود. احتمالاً به علت تاثیر نانو ذرات بر سیستم لنفاوی است که موجب ایجاد التهاب در غدد لنفاوی شده و این التهاب ایجاد شده در گره لنفاوی موجب افزایش تعداد سلول های سفید خون می شود (۱۷). با این وجود، کانگ و همکارانش گزارش کردند که کاهش لنفوسیت ها به علت گونه های فعال اکسیژن است که توسط نانو ذرات تولید شده که موجب مهار N-استیل سیستین لنفوسیت ها می شود و به DNA آسیب وارد می کند و حیات سلول را کاهش می دهد (۱۸). از طرف دیگر نانو ذرات می توانند فعالیت آنزیم های کاسپازی میتوکندری ها مخصوصاً کاسپاز ۳ را در سلول های سرطانی افزایش داده و موجب آپوپتوز در

جهت ارزیابی تغییرات میزان فاکتورهای خونی، در پژوهش حاضر اثر نانو ذره اکسید روی با غلظت های ۵۰، ۱۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم با قطر ۲۰ نانومتر را به صورت دهانی به مدت ۱۴ روز مورد بررسی قرار دادیم، نتایج نشان داد که نانو ذرات موجب تغییراتی در پارامترهای خونی می شوند که این تغییرات با کاهش سطح گلبول های سفید خون و نوتروفیل ها و افزایش معنی دار لنفوسیت ها همراه است. نتایج ما مطابق با نتایج کیم و همکاران در سال ۲۰۱۴ می باشد (۱۴). گلبول های سفید نقش مهمی در ایمنی دارند. مطالعات مختلف نشان داد که افزایش میزان سلول های سفید خون می تواند به علت غلظت زیاد نانو ذرات باشد که به دلیل سطح تماس بیشتر در نتیجه تاثیر بیش تر بر غشای سلول ها که باعث نفوذ در میتوکندری گلبول سفید و تغییر فعالیت آنزیم های آن ها می گردد (۱۵) هم چنین فعالیت سلولی را کاهش داده و استرس اکسیداتیو را تحریک و

و در نتیجه کم خونی را در اثر نانو ذرات اکسید روی، کاهش طول عمر آن‌ها یا سرکوب فعالیت سلول‌ها بنیادی مغز استخوان در حضور این ذرات گزارش کردند (۲۲). فایز و رزم‌آرا در مطالعات خود ثابت نمودند که رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط نانو ذرات باعث التهاب سلول‌های قرمز در نتیجه همولیز آن‌ها می‌گردد (۱۵، ۲۳). پارک و همکاران عامل اصلی کم خونی و کمبود آهن را انتشار یون اکسید روی بیان کردند و گزارش کردند که کم خونی نتیجه غلظت بالای یون روی ناشی از نانو ذرات اکسید روی که ممکن است موجب فقر آهن گردد (۲۴). چراغی و همکاران گزارش کرد که تغییر در میزان حجم متوسط هموگلوبین احتمالاً به علت تاخیر در دوره‌ی میتوزی و آسیب به DNA در حضور نانو ذرات است (۲۵). در این مطالعه هم چنین تعداد پلاکت به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است. رضایی زارچی گزارش کرد که نانو ذرات موجب تغییر ساختمان اینتگرین سطح پلاکت‌ها و فسفو پروتئین موجود در پلاکت‌ها می‌شوند (۱۹). نتیجه به دست آمده از این تحقیق با نتایج ارائه شده توسط بن اسلاما و همکاران در سال ۲۰۱۵ مطابقت دارد (۹). محققان درباره مکانیسم تاثیر نانو ذرات بر پلاکت بیان کردند که ممکن است نانو ذرات به داخل پلاکت نفوذ کرده و فضاهای واکوئولی و گرانول‌ها را اشغال کرده و مانع گسترش هیالوپلاسمیک و کاهش تجمع پلاکت‌ها شوند (۱۷).

در این مطالعه جهت بررسی اثر سمیت نانو ذرات بر فاکتورهای سرمی از بین فاکتورهای متعدد سرمی دو فاکتور گلوکز و کراتینین مورد اندازه گیری قرار گرفت. در پژوهش‌های ما میزان گلوکز در غلظت‌های پایین افزایش یافته و در غلظت‌های بالا کاهش معنی‌داری داشته است. پیش بینی می‌شود که افزایش اولیه احتمالاً در تاثیر نانو ذرات اکسید روی بر میزان گلوکز به دلیل کلیکوژنولیز برای تامین انرژی برای افزایش متابولیسم بدن که در اثر استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد و کاهش گلوکز خون به علت شرایط هیپوکسی ناشی از نانو ذرات می‌شود که منجر به استفاده

آن‌ها شود (۱۹). محققان گزارش کردند که مکانیسم درگیری نانو ذرات ممکن است به علت تولید پراکسیدان‌ها که موجب بی ثباتی در سیستم‌های بیولوژیکی می‌شود که موجب ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن که شامل رادیکال‌های آزاد مانند آنیون‌های سوپر اکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن می‌شوند این رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها تحت شرایط طبیعی و در نتیجه متابولیسم هوایی تولید می‌گردند. علاوه بر این استرس اکسیداتیو موجب فعال شدن مسیرهای خاص شامل جهش فعال پروتئین کیناز و NF-KB که همراه با کاهش دفاعی آنتی اکسیدان‌ها است و موجب التهاب می‌شود. این فعالیت‌ها منجر به انتشار بیشتر گونه‌های فعال اکسیژن از سلول‌های التهابی از جمله نوتروفیل‌ها می‌گردد (۲۰). جاکوبسون و همکاران در سال ۲۰۱۵ نیز در مطالعات خون کاهش لنفوسیت‌ها و افزایش نوتروفیل‌ها را گزارش کردند (۲۱). در مطالعات صورت گرفته توسط ریو و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که میزان سلول‌های سفید خون و لنفوسیت‌ها در غلظت‌های بالا (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کاهش یافته و میزان نوتروفیل‌ها افزایش یافته است ولی میزان مونوسیت‌ها تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشته است (۶). در این نتیجه میزان سلول‌های سفید کاهش یافته که مغایر با نتایج ما است احتمالاً به دلیل دوزهای مورد استفاده در آن‌ها است. در مطالعات ما افزایشی در میزان گلبول‌های قرمز خون و هماتوکریت و کاهشی در میزان هموگلوبین و حجم متوسط هموگلوبین مشاهده شد ( $p < 0.05$ ). مطالعات صورت گرفته توسط سرواستاو و همکاران نشان داد که سطح گلبول‌های قرمز و هماتوکریت و هموگلوبین کاهش یافته است پس تغییرات ایجاد شده در این پارامترها در موش‌های مواجهه شده با نانو ذرات اکسید روی، به دلیل تاثیر این نانو ذرات بر فعالیت بیوستنز هم است (۱۱). نجف‌زاده و همکاران گزارش کردند که کاهش تعداد گلبول‌های قرمز در غلظت‌های بالا احتمالاً ناشی از تاثیر نانو ذرات بر سلول‌های بنیادی خون سازی در مغز استخوان است (۱۷). هم چنین الکالادی و همکاران در سال ۲۰۱۵ دلیل کاهش تعداد گلبول‌های قرمز

### تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد تحت عنوان مطالعه اثرات نانو ذرات برخی اکسیدهای فلزی روی بعضی فاکتورهای خونی و سرمی موش می باشد، بدین وسیله از کلیه اساتید گرامی و پرسنل محترم آزمایشگاه دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می گردد.

### منابع

- Hosseini E. Study on Physiological and Biochemical Activity of Silver Nanoparticles in Male and Female mice. BEPLS 2013;2(4):21-6.
- Ostiguy C, Soucy B, Lapointe G, Woods C, Menard L, Trottier M et al. Health Effects of Nanoparticles. Chemical Substances and Biological Agents 2008;1-87.
- Khanna P, Ong C, Bay B, Baeg G. Nanotoxicity: An Interplay of Oxidative Stress, Inflammation and cell Death. Nanomaterials 2015;5:1163-80.
- Choi O, Hu Z. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria. Environ Sci Technol. 2008;42:4583-8.
- Huang GG, Wang CT, Tang HT, Huang YS, Yang J. ZnO nanoparticle-modified infrared internal reflection elements for selective detection of volatile organic compounds. Anal Chem 2006;78(7):2397-2404.
- Ryu HJ, Seo MY, Jung SK, Maeng EH, Lee SY, Jang DH, et al. Zinc oxide nanoparticles: a 90-day repeated-dose dermal toxicity study in rats. Int Journal Nanomedicine 2014;9(2):137-144.
- Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. TL 2005;155(3):377-384.
- Martirosyan A, Schneider YJ. Engineered Nanomaterials in Food: Implications for Food Safety and Consumer Health. Int. J. Environ. Res. Public Health 2014;11:5720-5750.
- Ben-Slama I, Amara S, Mrad I, Rihane N, Omri K, Ghoul JE, et al. Sub-Acute Oral Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles in Male Rats. J Nanomed Nanotechnol 2015;6(3):1-6

بیش از حد کربوهیدرات ذخیره شده است. اسماعیل لو و همکاران در سال ۲۰۱۳ در رابطه با تاثیر نانو ذرات بر گلوکز خون گزارش کردند که میزان گلوکز کاهش یافته است (۲۶). سیوک در سال ۲۰۱۴ گزارش کرد که میزان گلوکز در حضور نانو ذرات اکسید روی کاهش یافته است (۲۷). که مشابه نتایج ما است. در مطالعات صورت گرفته توسط نجف زاده و همکاران، میزان کراتینین در حضور نانو ذرات اکسید روی در طی ۲۵ روز کاهش یافت (۱۷). امارا در سال ۲۰۱۴ گزارش کرد که نانو ذرات اکسید روی به مدت ۱۰ روز میزان کراتینین و گلوکز خون را کاهش می دهد که به دلیل انتشار یون روی و تجمع آن در کلیه است (۲۸). با این وجود استفاده از نانو ذرات که منجر به ورود آن به بدن انسان گردد در شرایط آزمایشگاهی امکان ندارد ولی اخیراً داروهای گیاهی و شیمیایی که با حامل های نانو ذره وارد بدن انسان می گردند در حال بررسی است و کارهای آزمایشگاهی روی آن در حال انجام می باشد. لذا علاوه بر ورود ناخواسته نانو ذرات از طریق لوازم بهداشتی، پوشاک و حتی محصولات کشاورزی امکان استفاده از داروهایی که بر پایه نانو ذرات تهیه شدند نیز وجود خواهد داشت. شناخت مکانیسم خاص نانو ذرات و ساز و کار آنها در بدن نیازمند تحقیقات زیادی است.

### نتیجه گیری

یافته های ما نشان می دهد که نانو ذرات اکسید روی در غلظت های بالا (۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) اثر سمیتی بیشتری بر پارامتر خونی و سرمی در مقایسه با غلظت های پایین دارد. کاهش در پارامترهایی مانند هماتوکریت و سلول های قرمز خون نشانه ای از کم خونی هستند. از این رو، استفاده از نانو ذرات در مواد غذایی و لوازم آرایشی در نتیجه قرار گیری زیاد در معرض نانو ذرات اکسید روی با غلظت زیاد به مدت طولانی توجه زیادی را به منظور اثبات سمیت آنها در بدن به خود جلب کرده است. با این وجود، تعمیم نتایج در انسان به مطالعات بیش تری نیاز دارد.



10. Chang YN, Zhang M, Xia L, Zhang J, Xing G. The Toxic Effects and Mechanisms of CuO and ZnO Nanoparticles. *Materials* 2012;5: 2850-2871.
11. Srivastav A, Kumar M. Effects of Zinc Oxide Nanoparticles on Hematological and Biochemical Parameters in Wistar Rats: In an Acute Oral Study. *IJSR* 2013;6(14):2319-7064.
12. Szabo T, Nemeth J, Dekany I. Zinc oxide nanoparticles incorporated in ultrathin layer silicate films and their photocatalytic properties. *Coll. Surf. A* 2003;230(1-3):23-35.
13. Rahi A, Sattarahmady N, Heli H. Toxicity of Nanomaterials-Physicochemical Effects. *JSSU* 2015;22(6):1737-1754.
14. Kim YR, Park J, Lee EJ, Park SH, Seong NW, Kim JH, et al. Toxicity of 100 nm zinc oxide nanoparticles: a report of 90-day repeated oral administration in Sprague Dawley rats. *Int J Nanomedicine* 2014;9(2):109-126.
15. Razmara P, Heyrati PF, Dorafshan S. Effect of silver nanoparticles on some hematological indices of rainbow catfish (*pangasius hypophthalmus*). *JCT Autumn* 2014;5(3):263-72.
16. Vasantharaja D, Ramalingam V, Aadinaath Reddy G. Oral toxic exposure of titanium dioxide nanoparticles on serum biochemical changes in adult male Wistar rats. *Nanomed J.* 2015;2(1):46-53.
17. Najafzadeh H, Ghoreishi SM, Mohammadian B, Rahimi E, Afzalzadeh MR, Kazemivarnamkhasti M, et al. Serum biochemical and histopathological changes in liver and kidney in lambs after zinc oxide nanoparticles administration. *Vet World* 2013;6(8):534-537.
18. Kang SJ, Kim BM, Lee YJ, Chung HW. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. *Environ Mol Mutagen* 2008;49(5):399-405.
19. Rezaei-Zarchi S, Taghavi-Foumani M, Razavi Sheshdeh S, Negahdary M. [The effect of silver nanoparticles on blood cells in male rats]. *Sci J of Iran Blood Transfus Organ* 2013;10(2):147-53.
20. Karnakar Reddy Y SC, Sridhar Y, Shankaraiah P. Naringenin Prevents the Zinc Oxide Nanoparticles Induced Toxicity in Swiss Albino Mice. *J Pharmacol Clin Toxicol* 2014;2(1):1021-6.
21. Jacobsen NR, Stoeger T, Brule S, Saber AT, Beyerle A, Vietti G, et al. Acute and subacute pulmonary toxicity and mortality in mice after intratracheal instillation of ZnO nanoparticles in three laboratories. *Food Chem Toxicol* 2015;85:84-95.
22. Alkaladi A, El-Deen NAMN, Afifi M, Zinadah OAA. Hematological and biochemical investigations on the effect of vitamin E and C on *Oreochromis niloticus* exposed to zinc oxide nanoparticles. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2015;22(5), 556-563.
23. Faiz H, Zuberi A, Nazir S, Rauf M, Younus N. [Zinc Oxide, Zinc Sulfate and Zinc Oxide Nanoparticles as Source of Dietary Zinc: Comparative Effects on Growth and Hematological Indices of Juvenile Grass Carp (*Ctenopharyngodon idella*)]. *Int J Agric Biol* 2015;17(3):568-74.
24. Park HS, Kim SJ, Lee TJ, Kim GY, Meang E, Hong JS, et al. A 90-day study of sub-chronic oral toxicity of 20 nm positively charged zinc oxide nanoparticles in Sprague Dawley rats. *International Journal of Nanomedicine* 2014;9 (2) 93-107.
25. Cheraghi J, Hosseini E, Hoshmandfar R, Sahraei R. Hematologic parameters study of male and female rats administrated with different concentrations of Silver Nanoparticles. *IJACS* 2013;5:789-96.
26. Esmaeillou M, Moharamnejad M, Hsankhani R, Tehrani AA, Maadi H. Toxicity of ZnO nanoparticles in healthy adult mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2013 ;35(1): 67-71.
27. Seoka S, Chob W, Parka J, Na Y, Jang A, Kim H, et al. Rat pancreatitis produced by 13-week administration of zinc oxide nanoparticles: biopersistence of nanoparticles and possible solutions. *Journal of Applied Toxicology* 2013;33(10):1089-1096.
28. Amara S, Slama IB, Mrad I, Rihane N, Khemissi W, El Mir L, et al. Effects of zinc oxide nanoparticles and/or zinc chloride on biochemical parameters and mineral levels in rat liver and kidney. *Hum Exp Toxicol.* 2014;33(11):1150-1157.