

اثر مصرف مزمن ذرات نانونقره بر غده تیروئید و روند بارداری در رت

لیلا رجالی^{۱*}، سیدجمال مشتاقیان^۲، پروین محزون^۳، اصغر داوود^۴

چکیده

زمینه و هدف: نانوفناوری از علمی است که با وجود کاربردهای وسیع، دارای معایبی می‌باشد که استفاده از آن را با چالش روبرو کرده است. این پژوهش با هدف بررسی تأثیر مصرف مزمن ذرات نانو نقره بر غده تیروئید و روند بارداری در رت انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۴ سر رت باردار در ۲ گروه ۵ و ۹ تایی (کنترل و تجربی) قرار گرفتند. گروه تجربی نانونقره را با غلظت ثابت ۱۶ppm به روش گاوژ در مدت ۳۰ روز دریافت کردند. سپس میزان هورمون‌های تیروئیدی، یک‌هفته پس از زایمان به روش Elisa تعیین و غده تیروئید از نظر پاتولوژیک بررسی شد. اطلاعات با استفاده از آزمون من‌ویتنی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، افزایش معنی‌داری در T4 گروه تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. اما T3 و TSH اختلاف معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد. همچنین در بررسی‌های پاتولوژیکی، اثری از ضایعات ناشی از مواجهه با نانونقره مشاهده نگردید. در این مطالعه شواهدی مبنی بر اختلال در روند بارداری توسط نانو نقره دیده نشد و تمامی نوزادان سالم به دنیا آمدند.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، احتمالاً نانونقره تجمع‌یافته در بافت تیروئید کمتر از حدی بوده است که بتواند آثار هیستوپاتولوژیک برجای بگذارد. همچنین نانونقره باعث عوارض نامطلوب در روند حاملگی نشده است. بنابراین، افزایش هورمون T4 گروه تجربی نسبت به گروه کنترل احتمالاً ناشی از اختلال در روند دیدیناسیون T4 می‌باشد.

کلید واژه‌ها: نانوذرات؛ غده تیروئید؛ بارداری؛ رت.

^۱کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

^۲استادیار علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳دانشیار پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴دانشیار شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

لیلا رجالی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

lailarejali@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۲۰

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۱/۱۹

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Rejali L, Moshtaghian SJ, Mahzouni P, Davood A. The effect of chronic consumption of silver nanoparticles on thyroid gland and pregnancy in rats. Qom Univ Med Sci J 2015;9(7):20-28. [Full Text in Persian]

مقدمه

ذرات نانونقره، خوشه‌هایی از اتم‌های نقره به قطر ۱۰۰-۱ نانومتر هستند که با اتصال به پروتئین حاوی گوگرد در سطح غشای باکتری‌ها، وارد آنها شده و با تأثیر بر زنجیره تنفسی و تقسیم سلولی در نهایت، منجر به مرگ سلولی می‌شوند (۱). به دلیل همین خاصیت ضدباکتریایی است که این نانوذره در حیطه‌های مختلفی همچون پزشکی، فارماکولوژی، دامپزشکی، صنعت و کشاورزی دارای کاربردهای فراوانی است (۲). از کاربردهای پزشکی این نانوذره می‌توان به مهندسی بافت، ساخت پروتز، کاتتر، دریچه‌های مصنوعی و ابزارهای مورد استفاده در جراحی و تشخیص زودهنگام سرطان اشاره کرد (۳-۵). استفاده از این نانوذره در فرمولاسیون دارو نیز تحول شگرفی به وجود آورده است (۶). به کارگیری این نانوذره در کرم‌های ضدآفتاب به عنوان فیلتر UV، مثالی از کاربرد صنعتی آن است (۷). اما با وجود کاربردهای بی‌شمار، نانوذرات دارای معایبی است که ما را در استفاده از آنها با چالش‌هایی روبرو کرده است. اخیراً گزارش‌هایی مبنی بر سمیت نانوذرات بر بافت‌های کبدی، طحال، کلیه و نیز دستگاه تناسلی ارائه شده است. همچنین طبق مطالعات انجام شده نانوذرات نقره با اندازه کمتر از ۸۰ نانومتر می‌تواند از سد مغزی عبور کرده (۱) و باعث فعال‌سازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی در سلول‌های عصبی گردد که این امر خود باعث افزایش امکان ابتلا به بیماری آلزایمر و پارکینسون می‌شود (۸). از طرفی، مواجهه با نانوذرات در غلظت‌های بالا و در طولانی‌مدت اثرات پوستی را در پی دارد که باعث تغییر رنگ آبی - خاکستری پوست می‌شود (۹). در سطوح بالاتر از ۱۵ppm نانونقره اثرات سایتوتوکسیک بارزی بر سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی دارد (۱۰). نانونقره از طریق مکانیسم ناشناخته‌ای، میتوکندری‌ها را مورد هدف قرار داده و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد (۱۱). افزایش استرس اکسیداتیو باعث کاهش آنتی‌اکسیدان‌های درون سلولی می‌شود. همچنین ROS (Reactive Oxygen Species) که در هنگام استرس اکسیداتیو درون سلول تولید می‌شود می‌تواند منجر به افزایش فعالیت و فسفریلاسیون MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) و القای ERK (ExtraCellular Signal Regulated Kinase) گردد.

فعالیت اعضای خانواده MAPK منجر به فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی شده و فعالیت این فاکتورها باعث تغییر بیان ژن‌های درگیر در التهاب، آپوپتوز، تکثیر و تمایز می‌شود (۱۲). هورمون‌های تیروئیدی علاوه بر اعمال گسترده مستقیم خود، نقش برجسته‌ای برای بهینه‌سازی عملکرد نوروترنسمیترها و هورمون‌های دیگر دارند. هورمون‌های تیروئیدی روی رشد و نمو، تنظیم متابولیسم چربی و افزایش جذب روده‌ای کربوهیدرات‌ها نقش دارند. از وجوه برجسته هورمون‌های تیروئیدی، هم‌افزایی آنها با کاته‌کولامین‌ها می‌باشد. همچنین این هورمون‌ها باعث افزایش هوشیاری، پاسخ به تحریکات مختلف، آگاهی از گرسنگی و افزایش ظرفیت حافظه و یادگیری می‌شوند. کمبود این هورمون‌ها می‌تواند اثرات نامطلوب و برگشت‌ناپذیر نورولوژیک مثل عقب‌ماندگی ذهنی و ناشنوایی داشته باشد. تنها منبع هورمون تیروئید برای تکوین مغز در ابتدای دوران بارداری، هورمون‌های مادر است. حتی کمبود در حد خفیف هم باعث ناهنجاری در نوزاد می‌شود (۱۳). هورمون‌های تیروئید در رت نقش مهمی در بیان ژن‌های دخیل در میلینه‌شدن سلول‌های عصبی و تمایز آنها ایفا می‌کنند (۱۴). اهمیت نقش هورمون تیروئید در روند تکوین مغزی در فرآیندهایی مثل مهاجرت و تمایز نورونی، میلینه‌شدن و سیناپتوژنز بیشتر است (۱۵). گزارش‌هایی در ارتباط با تأثیر نانوذرات بر روی هورمون‌های تیروئیدی وجود دارد که مبتنی بر مطالعات *in vitro* می‌باشد. در آزمایشی با استفاده از سلول‌های GH3 جداشده از غده هیپوفیز در رت نشان داده شد پس از تأثیر نانونقره، نسخه‌های رسپتور بتای هورمون تیروئید کاهش می‌یابد (۱۱). با توجه به اثرات سمی نانونقره روی CNS (سیستم اعصاب مرکزی) و سیستم نورواندوکرین، همچنین با توجه به اینکه تاکنون به تأثیر نانونقره بر روی بافت و هورمون‌های تیروئیدی به صورت *in vivo* پرداخته نشده است این تحقیق با هدف بررسی تأثیر مصرف مزمن ذرات نانونقره بر غده تیروئید و روند بارداری در رت انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۱۴ سر رت ماده باردار از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ گرم انتخاب شدند تا تأثیرات دریافت ذرات نانونقره بر روند

برای اندازه‌گیری میزان هورمون‌های تیروئیدی از دستگاه Elisa و کیت مربوطه (ساخت شرکت Monobind کشور آمریکا) استفاده شد. تمامی مراحل انجام تست طبق دستورالعمل کیت اجرا شد. در پایان مراحل، پلیت در دستگاه الایزا ریدر (Elisa reader) قرار گرفت و جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر قرائت گردید.

پس از خونگیری از حیوانات، بر روی آنها با استفاده از قیچی استریل جراحی صورت گرفت. (میز جراحی با اتانول ۷۰٪ ضدعفونی و وسایل جراحی نیز قبلاً به وسیله اتوکلاو استریل شده بود). پس از عمل جراحی و خارج نمودن غده تیروئید، شست‌وشو با سرم فیزیولوژی استریل انجام شد.

بافت‌های خارج شده در فرمالین ۱۰٪ قرار گرفتند و آنگیری از آنها با غلظت‌های صعودی الکل انجام گرفت. در نهایت، نسوج قرار گرفته در پارافین مذاب، به وسیله دستگاه میکروتوم برش زده شد. برش‌های بافتی به لام منتقل و پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین به وسیله میکروسکوپ بررسی گردید. داده‌های حاصل از تعیین میزان هورمون‌های تیروئیدی در حیوانات گروه کنترل، همچنین حیوانات گروه تیمار شده با ۱۶ppm نانوسیلور با استفاده از نرم‌افزار آماری گراف‌پد پریزم (Graph Pad Prism) تجزیه و تحلیل شدند. بررسی آماری با استفاده از آزمون من‌ویتنی انجام گرفت. سطح معنی‌داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

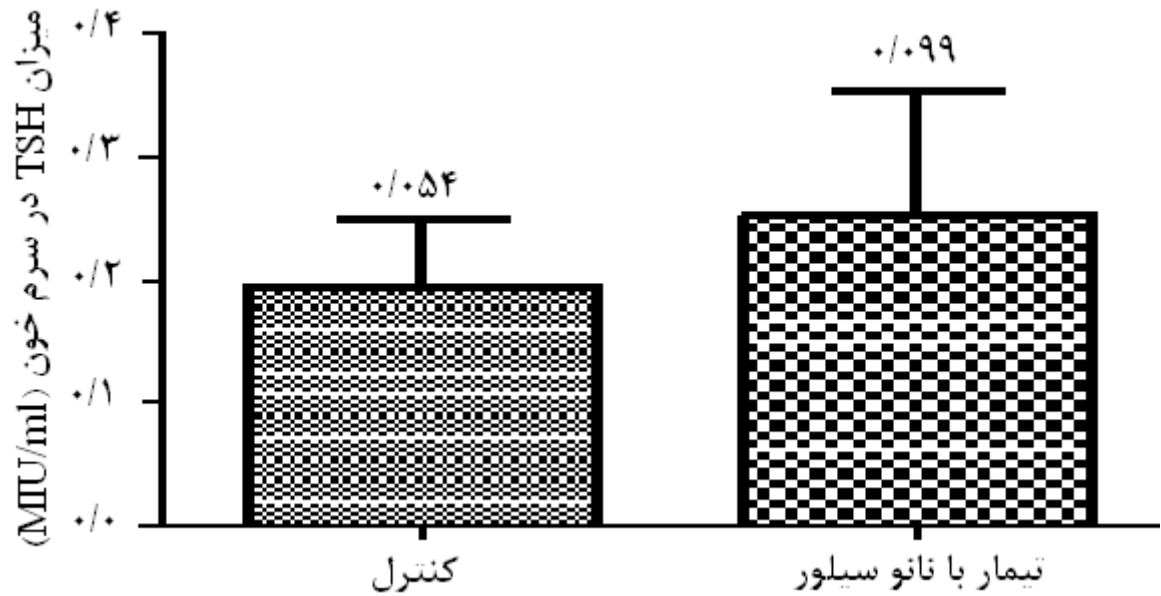
در این مطالعه شواهدی مبنی بر ایجاد اختلال در روند بارداری به وسیله نانونقره مشاهده نشد و تمامی نوزادان به شکل سالم به دنیا آمدند. تعداد نوزادان به دنیا آمده از هر رت مادر در دو گروه کنترل و تجربی یکسان بود و تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در مقایسه، بین سطح سرمی هورمون‌های TSH بین گروه تجربی با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نمودار شماره ۱).

بارداری بررسی شود. حیوانات از مؤسسه تحقیقاتی لانه حیوانات دانشکده علوم پزشکی اصفهان خریداری و در لانه حیوانات گروه زیست‌شناسی دانشگاه اصفهان تحت شرایط تهویه مناسب و دوره تاریکی و روشنایی معکوس ۱۲ ساعته به منظور تطبیق با شرایط محیط جدید قرار داده شدند. تغذیه موش‌های صحرائی با استفاده از مواد غذایی آماده استاندارد انجام گرفت. در مرحله بعد، حیوانات تحت تیمار قرار گرفتند و در طول دوره آزمایش به آب و نور کافی دسترسی داشتند.

۱۴ رت ماده به صورت تصادفی انتخاب و در ۲ گروه ۵ و ۹ تایی به ترتیب به شرح زیر قرار گرفتند:

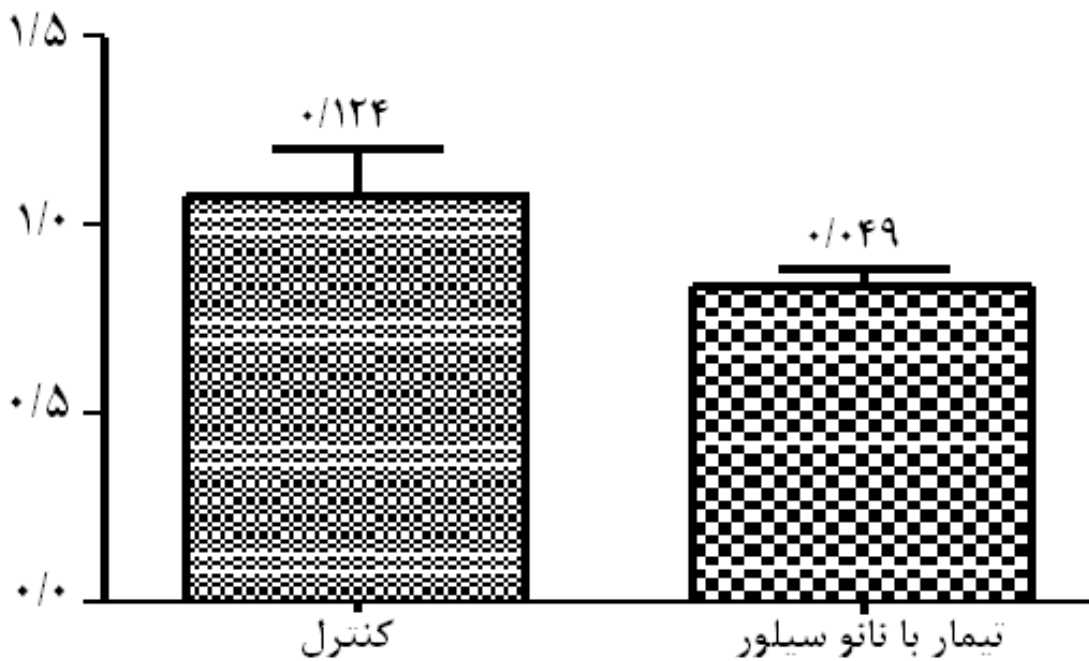
گروه اول (کنترل): رت‌هایی که دسترسی آزاد به آب و غذای کافی داشتند.

گروه دوم: رت‌هایی که نانونقره با غلظت ثابت ۱۶ppm را به روش گاواژ در مدت ۳۰ روز دریافت کردند. رت‌های این گروه دسترسی آزاد به آب و غذای کافی داشتند. در تمامی مراحل آزمایش، موازین اخلاقی کار با حیوانات رعایت گردید. محلول کلوئیدی نانوذرات نقره با میانگین قطر ۴ نانومتر به شکل کروی از شرکت نانونصب پارس با نام تجاری نانوسید خریداری و غلظت مورد نظر از کلوئید نانونقره به وسیله آب مقطر دیونیزه تهیه گردید. از آنجایی که دوز سمی برای نانونقره در بیشتر مقالات در محدوده ۲۰-۱۰۰ppm ذکر شده است، در این مطالعه از دوز ۱۶ppm استفاده شد. پس از اتمام دوره گاواژ و گذشت یک هفته از زایمان رت‌ها، تمامی آنها به ترتیب با استفاده از اتر بیهوش و به وسیله سرنگ، خونگیری بطنی از آنها به عمل آمد. سپس نمونه‌های به دست آمده، درون تیوپ‌های حاوی EDTA Ethylen (Diamine Tetra Acetic acid) ریخته شدند. در مرحله بعد تمامی نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه و به منظور جداسازی سرم، با دور ۳۰۰۰ سانتیفریژ شدند. سرم نمونه‌ها به وسیله سمپلر جدا و به اپندورف منتقل گردید. نمونه‌ها تا زمان انتقال به آزمایشگاه درون یخچال با دمای ۴ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس نمونه‌ها، با در نظر گرفتن شرایط دمایی مناسب به آزمایشگاه انتقال یافتند تا تست‌های تیروئیدی روی آنها انجام شود.



نمودار شماره ۱: مقایسه سطح سرمی TSH در گروه تیمار شده با ۱۶ppm نانوسیلور با گروه کنترل بر حسب میلی واحد بین المللی بر میلی لیتر میزان خطای استاندارد از میانگین بر روی نمودار مشخص شده است.

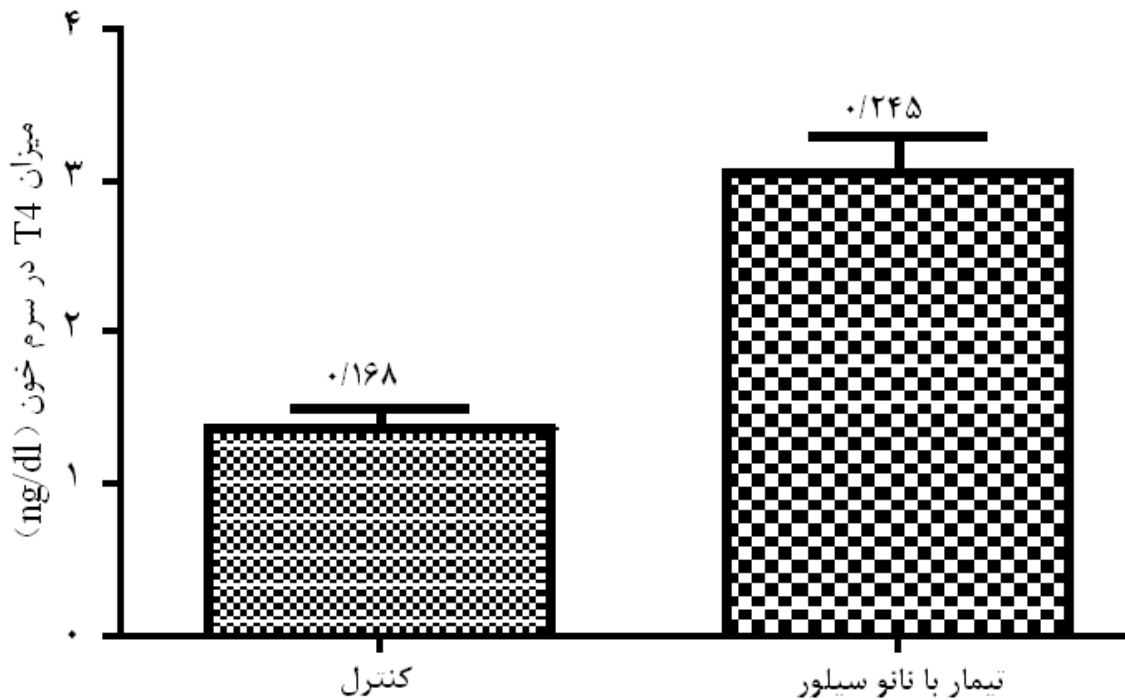
همچنین مقایسه سطح سرمی هورمون T3 بین گروه تجربی و گروه کنترل، تفاوت معنی داری را نشان نداد (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: مقایسه سطح سرمی T3 در گروه تیمار شده با ۱۶ppm نانوسیلور با گروه کنترل بر حسب نانوگرم بر میلی لیتر میزان خطای استاندارد از میانگین بر روی نمودار مشخص شده است.

رنگ‌پذیری ماده کلویی، تفاوت معنی‌داری بین گروه تجربی و کنترل مشاهده نشد.

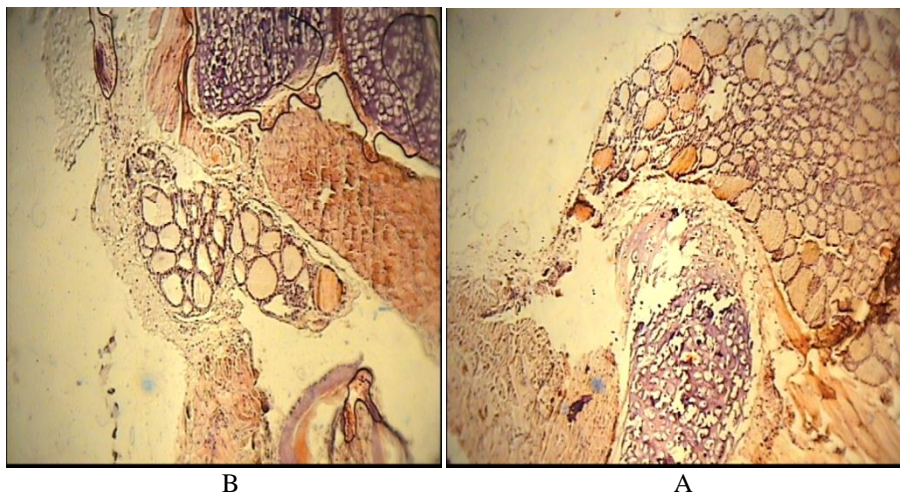
درحالی‌که در مقایسه بین سطح سرمی هورمون T4، بین گروه تجربی با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری مشاهده گردید ($p < 0.0016$) (نمودار شماره ۳)، ولی در بررسی اثر نانوقره بر شدت



نمودار شماره ۳: مقایسه سطح سرمی T4 در گروه تیمار شده با ۱۶ppm نانوسیلور با گروه کنترل بر حسب نانوگرم بر دسی لیتر. میزان خطای استاندارد از میانگین بر روی نمودار مشخص شده است. افزایش معنی‌دار در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل ($p < 0.0016$)

از خونریزی، نکروز و آپوپتوز دیده نشد (شکل A-B).

همچنین در بررسی‌های میکروسکوپی مقاطع تهیه‌شده از غده تیروئید، تفاوتی بین گروه تجربی و کنترل وجود نداشت و آثاری



شکل A: ساختار میکروسکوپی غده تیروئید در گروه کنترل؛ B: ساختار میکروسکوپی غده تیروئید در گروه تجربی (با بزرگنمایی 10X و رنگ آمیزی H&E)

بحث

در مطالعه حاضر با توجه به استفاده‌های روزافزون از نانومواد، اثرات نانوذرات نقره در ارتباط با یکی از مهم‌ترین غدد مترشحه داخلی (تیروئید) بررسی شد. 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 می‌کند (۱۳). همچنین از آنجایی که امروزه نانومواد به شکل ظروف آشپزخانه و پوشش‌های ضد میکروبی بسته‌بندی‌های مختلف از جمله مواد غذایی آماده، وارد زندگی انسان شده‌اند، لذا بررسی تأثیر این گونه مواد بر روی مادران و روند بارداری آنها ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به اینکه میزان سرمی هورمون‌های تیروئیدی مادر در مدت زمان ۴۸-۷۲ ساعت پس از زایمان به مقدار پایه و اولیه خود می‌رسد، بنابراین در زمان یک‌هفته پس از زایمان، این اطمینان وجود دارد که میزان هورمون‌های تیروئیدی رت‌های مادر به سطح نرمال بازگردد (۱۶). در مطالعه حاضر، سطح سرمی T4 گروه تجربی نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری را نشان داد. نتیجه به‌دست‌آمده بیانگر این مسئله است که احتمالاً نانوذرات نقره با ایجاد اختلال در روند اکسیداسیون یدید، همچنین مهار دیدیناسیون T4، از تبدیل T4 به T3 جلوگیری کرده و باعث آسیب به غده تیروئید شده است. با توجه به تغییر خواص فیزیولوژیک نانوذرات با تغییر شکل و دوز، می‌توان نتیجه گرفت در این تحقیق احتمال به‌هم چسبیدن نانوذرات نقره در داخل بدن و تشکیل بالک نیز وجود داشت، لذا از اثرات آن کاسته شده و به‌همین دلیل در میزان TSH گروه تجربی تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین به‌نظر می‌رسد نانونقره می‌تواند بر گیرنده‌های TSH که در روی سطوح جانبی - قاعده‌ای اپی‌تلیوم فولیکولار غده تیروئید قرار گرفته‌اند، اثر گذاشته و مکانیسم تولید هورمون را مختل کند.

ماده کلونیدی که بخش اعظم آن از تیروگلوبولین تشکیل شده و فرم ذخیره‌ای هورمون‌های تیروئیدی است، در رنگ‌آمیزی همتاکسیلین - ائوزین رنگ صورتی متمایل به قرمز می‌گیرد (۱۷).

در تحقیق حاضر بین گروه تجربی و کنترل، اختلاف معنی‌داری در شدت رنگ‌پذیری این ماده مشاهده نشد. همچنین در مورفولوژی سلول‌های پارافولیکولر ترشح‌کننده کلسی‌تونین که عمدتاً به‌صورت منفرد در بین سلول‌های فولیکولی دیده می‌شوند تغییر قابل‌توجهی مشاهده نگردید (۱۷).

در این مطالعه نتایج بررسی هیستوپاتولوژی، تفاوتی بین گروه تجربی و کنترل نشان نداد و تمامی نمونه‌ها از نظر ایجاد التهاب و حضور سلول‌های التهابی، همچنین تغییرات سلولی و ایجاد هیپرپلازی مورد بررسی قرار گرفتند و همان‌طور که گفته شد در سلول‌های بافت تیروئید نشانه‌ای از التهاب یا هیپرپلازی و سرطانی‌شدن سلول‌ها دیده نشد، همچنین آثاری از آپوپتوز و نکروز نیز در بافت و سلول‌های تیروئیدی مشاهده نگردید. این یافته‌ها را می‌توان این‌گونه تحلیل کرد که احتمالاً میزان ذرات نانونقره که به بافت غده تیروئید رسیده است، کمتر از حدی بوده که بتواند تغییرات سلولی در سطح بافت تیروئید ایجاد کند. تحقیقات قبلی نشان می‌دهد بسیاری از پارامترها شامل یونیزاسیون، شکل، اندازه و ساختار کریستالی در توزیع سمیت نانوذرات مؤثر هستند. در نتیجه می‌توان گفت در این تحقیق نانوذرات نقره کروی به‌کار رفته با قطر ۴ نانومتر، تغییری در ساختار بافتی غده تیروئید ایجاد نکرده است. بر این اساس پیشنهاد می‌گردد مطالعات تکمیلی دیگری مبنی بر تأثیر اندازه، شکل و دیگر خواص فیزیکوشیمیایی بر روی این موضوع صورت گیرد. از دیگر نتایج به‌دست‌آمده می‌توان به این نکته اشاره کرد که در این تحقیق اختلالی در روند بارداری توسط نانونقره ایجاد نشد که با مطالعات پیشین همخوانی داشت و به‌نظر می‌رسد به دلیل اینکه بیشترین میزان ذرات نانونقره در جفت تجمع یافته، لذا میزان بسیار کمی از آن به جنین رسیده است، در مطالعات قبلی Žalgevičienė و همکاران (سال ۲۰۱۲) نیز همین یافته به دست آمد (۱۸). با این حال انجام تحقیقات گسترده‌تری که در آنها از نانوذرات با خواص فیزیکوشیمیایی متفاوت از جمله شکل، اندازه و بار ذره، همچنین دوزهای مختلف استفاده شده باشد ضروری به‌نظر می‌رسد. در مقاله مروری Iavicoli و همکاران (سال ۲۰۱۳) به نتایج گوناگون و گاهی متضاد در مورد تأثیر مخرب نانوذرات نقره بر غده تیروئید و هورمون‌های آن اشاره شده است (۱۹).

علاوه بر این، آنها نشان دادند سمیت مغزی نانوذرات نقره در مقایسه با نانوذرات مس در غلظت و مدت زمان مشابه، بیشتر است. پس می‌توان گفت علاوه بر سایز، جنس نانوذره نیز در میزان سمی بودن آن دخیل می‌باشد. همچنین مطالعات آنها نشان داد در صورتی که نانوذرات نقره، مس و آلومینیوم به صورت سیستمیک مورد استفاده قرار گیرند می‌توانند در قسمت‌های مختلف مغز باعث ایجاد استرس اکسیداتیو شوند. به‌طور کلی پس از تیمار با این نانوذرات، کاهش چشمگیری در سطح گلوکوتایون و افزایش در میلوپراکسیداز و لوسیفراز در قسمت‌های مختلف مغز مانند کورتکس، هیپوکامپ، تالاموس، هیپوتالاموس، ساقه مغز و طناب نخاعی دیده می‌شود. واضح است که به دلیل ارتباط قسمت‌های مختلف مغز با غدد درون‌ریز، نوروکسیستی این مواد می‌تواند باعث ایجاد بیماری‌های عروقی و متابولیکی گردد (۲۲).

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مطالعه، احتمالاً نانونقره تجمع یافته در بافت تیروئید کمتر از حدی بوده است که بتواند آثار هیستوپاتولوژیک برجای بگذارد. با توجه به تغییر خواص فیزیولوژیک نانوذرات با تغییر شکل و دوز، می‌توان نتیجه گرفت در این تحقیق احتمال به هم چسبیدن نانوذرات نقره در داخل بدن و تشکیل بالک وجود داشته و لذا از اثرات آن کاسته شده است و به همین دلیل در میزان TSH گروه تجربی، تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین به نظر می‌رسد نانونقره می‌تواند بر گیرنده‌های TSH که در روی سطوح جانبی - قاعده‌ای اپی‌تلیوم فولیکولار غده تیروئید قرار گرفته‌اند، اثر گذاشته و مکانیسم تولید هورمون را مختل کند. همچنین از مطالعه حاضر این گونه نتیجه‌گیری می‌شود که افزایش هورمون T4 گروه تجربی نسبت به گروه کنترل احتمالاً ناشی از اختلال در روند دیدیناسیون T4 می‌باشد.

بر این اساس نتایج به‌دست آمده در تحقیق حاضر نیز با تعدادی از تحقیقات قبلی سازگار و همخوان بوده و با تعدادی نیز مغایرت دارد که لزوم انجام تحقیقات تکمیلی دیگر را بیش از پیش آشکار می‌کند. بررسی‌های دیگری که عملکردهای تولیدمثلی را در ارتباط با نانوذرات مورد مطالعه قرار داده‌اند نشان می‌دهد برخورد و در معرض قرار گرفتن با برخی نانومواد، سطح هورمون‌های جنسی سرم را از تنظیم خارج می‌کند. در مقابل، بعضی از نانومواد از طریق مکانیسم‌های متفاوتی از جمله تأثیرات آنتی‌اکسیدانی، از اختلال در سیستم آندوکراین جلوگیری می‌کنند (۲۰). همچنین مطالعات، حاکی از تأثیر ذرات نانونقره بر روی سیگنالینگ هورمون‌های تیروئیدی است، به‌طوری‌که مواجهه با ۱۰ نانومتر نانونقره به مدت ۴۸ ساعت باعث کاهش چشمگیر گیرنده بتای هورمون تیروئید می‌شود (۱۱). مطالعات دیگری نشان داده‌اند بعضی از انواع نانوذرات از طریق مداخله در سیستم آگزوسیتوز باعث تغییراتی در آزادسازی هورمون می‌شوند (۲۰). در تعدادی از مطالعات، ارتباط تجمع نانوذرات در اندام‌های مختلف با جنسیت مطرح است. برای مثال تجمع نانونقره که از طریق آشامیدن و تنفس وارد بدن رت می‌شود در بافت‌های کلیه، مثانه و غدد آدرنال جنس ماده بیشتر از جنس نر بوده است (۲۰). در سالهای اخیر، رفتار نانوذرات در سطح مولکولی و سلولی مورد توجه محققین قرار گرفته است. در همین راستا، تحقیقات مختلفی انجام شده که بیانگر اثرات تداخلی نانوذرات در سلول‌ها به‌صورت ایجاد پاسخ‌های اکسیداتیو می‌باشد و در تمامی این بررسی‌ها، ارتباط مستقیم تولید ROS و پاسخ‌های اکسیداتیو با دوز نانوذره به اثبات رسیده است (۱۲). همچنین در ارتباط با سمی بودن نانونقره، تمامی مطالعات حاکی از ارتباط معکوس آن با اندازه نانوذره است (۲۱). Sharma و همکاران ضمن مطالعات انجام شده خود نشان دادند نانوذراتی نظیر نانونقره باعث تخریب سد خونی - مغزی می‌شود (۲۲).

References:

1. Shahoon H, Hamed R, Golgonia P, Yadegari Z. Evaluation of Nano silver particles cytotoxicity on L929 fibroblast cells by MTT assay: An in vitro study. *J Res Dent Sci* 2011;8(2):53-9.
2. Ghorbanzadeh V, Moshtaghian SJ, Habibian S, Ebadi AG. Influence of nano-silver on graffian follicles via intraperitoneal injection in rats. *Middle-East J Sci Res* 2011;8(1):228-30.

3. Reddy JRK, Sagar EG, Chandra SB. Nanomedicine and drug delivery - revolution in health system. *J Global Trends Pharm Sci* 2011;2(1):21-30.
4. Wijnhoven SWP, Peignenburg W, Herberts CA, Hagens WI, Oomen AG, Heugens EHW, et al. Nano-silver- a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. *Nanotoxicology* 2009;3(2):109-38.
5. Jabir NR, Tabrez S, Ashraf GH, Shakil S, Damanhour GA, Kamal MA. Nanotechnology-based approaches in anticancer research. *Int J Nanomedicine* 2012;7:4391-408.
6. Rosarin FS, Mirunalini S. Nobel metallic nanoparticles with novel biomedical properties. *J Bioanal Biomed* 2011;3(4):085-091.
7. Smijs GT, Pavel S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol Sci Appl* 2011;4:95-112.
8. Xia Y, Campbell DJ. Plasmons: Why should we care? *J Chem Educ* 2007;84(1):91-6.
9. Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ECETOC. *Part Fiber Toxicol* 2006;3:11.
10. Panyala NR, Pena-Méndez EM, Havel J. Silver or silver nanoparticles: Hazardous threat to the environment and human health? *J Appl Biomed* 2008;6(3):117-29.
11. Ashley H. Disruption of thyroid hormone action by environmental contaminants in vertebrates. [MSc Thesis]. Canada: University of Victoria; 2010. p. 174.
12. Marchant C, Leiva V, Cavieres M, Sanhueza A. Air contaminant statistical distributions with application to PM10 in Santiago, Chile. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Springer eBook 2013. (Vol 223).
13. Harper HA. Harper's biochemistry. Ghazi Jahani B, Bashirian M, Moayyed H, Translator. Tehran: Esharat; 1994. p. 652-9. (Vol 1). [Text in Persian]
14. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 2011;209(1):1-8.
15. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development. *Mol Cell Endocrinol* 2010;315(1-2):19-26.
16. Leon S. Handbook for clinical gynecologic endocrinology and infertility. Asheghan H, Hosein Rashidi B, Translator. Tehran: Hayyan; 2004. p. 319-30. [Text in Persian]
17. Mescher AL. Junqueira's basic histology: Text and atlas. 12th ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2010. p. 360-65.
18. Žalgevičienė V, Kulvietis V, Bulotienė D, Didžiapetrienė J, Rotomskis R. The effect of nanoparticles in rats during critical periods of pregnancy. *Medicina (Kaunas)* 2012;48(5):256-64.
19. Iavicoli I, Fontana L, Leso V, Bergamaschi A. The effects of nanomaterials as endocrine disruptors. *Int J Mol Sci* 2013;14(8):16732-801.
20. Lu X, Liu Y, Kong X, Lobie PE, Chen C, Zhu T. Nanotoxicity: A growing need for study in the endocrine system. *Small* 2013;9(9-10):1654-71.
21. Levard C, Hotze EM, Lowry GV, Brown GE Jr. Environmental transformations of silver nanoparticles: Impact on stability and toxicity. *Environ Sci Technol* 2012;46(13):6900-914.
22. Sharma HS, Muresanu DF, Sharma A. New perspectives of nanoneuroprotection, nanoneuropharmacology and nanoneurotoxicity: Modulatory role of amino acid neurotransmitters, stress, trauma, and co-morbidity factors in nanomedicine. *Amino Acids* 2013;45(5):1055-71.

The Effect of Chronic Consumption of Silver Nanoparticles on Thyroid Gland and Pregnancy in Rats

Laila Rejali^{1}, Seyed Jamal Moshtagian², Parvin Mahzouni³, Asghar Davood⁴*

¹Master of Sciences in Cellular & Molecular Biology, Faculty of Novel Sciences & Technologies, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

²Assistant Professor of Animal Sciences, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

³Associate Professor of Pathology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴Associate Professor of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

***Corresponding Author:**
Laila Rejali, Faculty of Novel Sciences & Technologies, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email:
lailarejali@yahoo.com

Received: 11 Aug, 2014

Accepted: 8 Feb, 2015

Abstract

Background and Objectives: Nanotechnology is one of the sciences, which despite its wide range of applications has some disadvantages that have challenged its use. This study was conducted with the aim of investigating the effect of chronic consumption of silver nanoparticles on thyroid gland and pregnancy in rats.

Methods: In this experimental study, 14 pregnant rats were divided into 2 groups of 5 and 9 (control and experimental). The experimental group received nanosilver by gavage at a constant concentration of 16 ppm for 30 days. Then, thyroid hormone levels were determined by ELISA technique, and thyroid gland was examined pathologically. Data were analyzed by Mann-Whitney Test. The significance level was considered as $p < 0.05$.

Results: In this study, T4 levels significantly increased in the experimental group compared to the control group. However, the levels of T3 and TSH showed no significant difference in comparison with the control group. Also, in the pathological assessment, there was no evidence of lesions caused by exposure to nanosilver, and all newborns were healthy.

Conclusion: According to the results of this study, nanosilver accumulated in the thyroid tissue was probably lower than the level that could cause any histopathological changes. Also, nanosilver did not cause any adverse effects on the pregnancy. Therefore, increased T4 level in the experimental group compared to the control group, is probably due to impaired T4 deiodination.

Keywords: Nanoparticles; Thyroid gland; Pregnancy, Rat.