

# Investigating the effect of nanoparticles on activated intracellular pathways in male and female reproductive organs

## Running title: Investigating the effect of nanoparticles

Ziba Mozaffari

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

### Abstract

**Aim and Background:** Due to an increasing use of nanoparticles in various industrial sectors such as cosmetics, food additives, and medicine (as pharmaceutical carriers) over the last decades, the exposure of humans to these nanoparticles has increased.

**Material and Methods:** This study has undertaken a systematic review of the literature on the subject in the ten-year period from 2012 to 2023. The research databases Pubmed, Google Scholar, Nature, Science Direct, and Elsevier have been used to collate the relevant literature.

**Results:** In this review study, the reproductive toxicity of nanoparticles has been investigated by reviewing the articles. Previous studies have indicated the toxic effects of nanoparticles on various systems, especially the reproductive system. In other words, nanoparticles can pass through barriers such as the blood-testicular barrier and reach reproductive systems, and accumulate in them.

**Conclusion:** Accumulation of nanoparticles in reproductive organs with induction of reactive oxygen species is associated with the degradation of sertoli cells, leydig cells and germ cells, follicles and ovarian granulosa, which damage organs such as testes, ovaries, and uterus and ultimately lead to genital tract dysfunction. The present study examines the reproductive toxicity of a number of nanoparticles on the reproductive organs.

**Keywords:** Nanoparticles, Reproductive toxicity, Reactive oxygen species, male and female reproductive organs.

#### Corresponding author:

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

**Email:** Mozaffari\_Ziba882@yahoo.com

## بررسی تأثیر نانوذرات بر مسیرهای داخل سلولی

### فعال شده در اندام‌های تناسلی نر و ماده

### عنوان کوتاه: بررسی تأثیر نانوذرات

زیبا مظفری

گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

#### چکیده

**سابقه و هدف:** در دهه‌های گذشته به دلیل استفاده و کاربرد روزافزون نانوذرات در بخش‌های مختلف صنعتی نظیر لوازم آرایشی - بهداشتی، افزودنی‌های غذایی و پزشکی (به‌عنوان حامل دارویی)، میزان در معرض بودن انسان‌ها در برابر این نانوذرات روبه‌گسترش است. در این مطالعه مروری به بررسی سمیت تولیدمثلی تعدادی از نانوذرات با بررسی مقالات پرداخته شده است. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه پژوهش‌های مرتبط را در بازه زمانی ده ساله از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۳ میلادی بررسی کرده است و از پایگاه‌های استنادی پابمد، گوگل اسکولار، نیچر و ساینس دایرکت و الزویر استفاده شده است. **یافته‌ها:** در مطالعات گذشته اثرهای سمیتی نانوذرات بر روی سیستم‌های مختلف به‌خصوص سیستم تولیدمثلی پی برده شده است. به عبارت دیگر نانوذرات می‌توانند از سدهایی نظیر سد خون - بیضه و غیره به سیستم‌های تولیدمثلی برسند و در آن تجمع یابند.

**نتیجه‌گیری:** تجمع نانوذرات در اندام‌های تولیدمثلی با القای گونه‌های فعال اکسیژن و با از بین رفتن سلول‌های سرتولی، سلول‌های لیدیک و سلول‌های زایا، فولیکولی و گرانولوسای تخمدانی همراه است که به اندام‌هایی نظیر بیضه، تخمدان و رحم آسیب وارد می‌کنند و در نهایت منجر به اختلال در عملکرد دستگاه تناسلی می‌شوند. در مطالعه حاضر به بررسی سمیت تولیدمثلی تعدادی از نانوذرات بر روی اندام‌های تناسلی پرداخته شد.

**واژگان کلیدی:** نانوذرات، سمیت تولیدمثلی، گونه‌های فعال اکسیژن، اندام‌های تناسلی نر و ماده.

#### مقدمه

عمدتاً ناشی از سطح اختصاصی جرم می‌باشد که منعکس‌کننده پاسخ به دوز اختصاصی سطح می‌باشد (۲)، (۳). رشد فزاینده فناوری‌های نانو به‌همراه مزایای گسترده آن‌ها، باعث ایجاد نگرانی‌هایی در مورد خطرهای احتمالی نانوذرات برای سلامتی شده است. این محصولات درحال حاضر تقریباً در تمام بخش‌های تولیدی کاربردهای گسترده‌ای دارند. به‌عنوان مثال، پیشرفت در نانوپزشکی منجر به راه‌حلی برای تشخیص به‌موقع بیماری‌ها و در پزشکی شخصی منجر به درمان بیماری‌های پیچیده نظیر سرطان و اختلالات متابولیک شده است. علاوه بر این نانوتکنولوژی برای حل مشکلات اجتماعی نظیر کمبود انرژی و آلودگی‌های محیطی سیستم‌های بالقوه‌ای را ارائه نموده است (۴، ۵). علی‌رغم مزایای بالقوه‌ای که برای نانوذرات گزارش شده است، کاربردهای مختلف نانوذرات، انسان و حیوانات را در معرض سمیت بالقوه آن‌ها قرار

نانوذرات به‌عنوان ذراتی مجزا با قطری بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر تعریف می‌گردند (۱). نانوذرات براساس روش آماده‌سازی آن‌ها و نیز عوامل پوشاننده بر روی سطح ذرات می‌توانند به‌صورت پودرهای جامد، آئروسول‌های گازی و پراکندگی کلوئیدی در آب یا حلال‌های آلی باشند. کلوئیدها اغلب به‌دلیل فرم کنترل ایمن، پایدار و نیز عدم خطر استنشاق ذرات، در تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرند. نانوذرات در مقایسه با ذرات حجیم، از نظر بیولوژیکی فعال‌تر هستند که

#### نویسنده مسئول:

گروه زیست‌شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

پست الکترونیکی: Mozaffari\_Ziba882@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸

در مردان، دو بیضه در یک کیسه بیضه، در زیر و خارج شکم قرار دارد. تخمدان و بیضه علاوه بر تولید گامت، منبع تولید هورمون‌هایی هستند که باعث رشد کامل خصوصیات ثانویه جنسی و عملکرد صحیح دستگاه‌های تولیدمثلی می‌شوند. این مجاری شامل لوله‌های فالوپ، رحم، واژن و ساختارهای مرتبط در زنان و آلت تناسلی مرد، کانال‌های اسپرم (اپیدیدیم، مجرای دفران و مجاری انزال) و سایر ساختارها و غدد مرتبط در مردان است. عملکرد لوله فالوپ انتقال تخمک به رحم (رشد قبل از تولد در این ناحیه صورت می‌گیرد) است. عملکرد مجاری در موجود نر انتقال اسپرم از بیضه، ذخیره آن‌ها و همچنین در صورت بروز انزال، رها شدن آن‌ها با ترشحات از غدد نر از طریق آلت تناسلی است (۱۳).

### مسیرهای انتقال نانوذرات به سیستم تولیدمثلی

نانوذرات می‌توانند به‌عنوان دارو، حامل آن و همچنین برای تصویربرداری فلوروسنس سیستم تولیدمثلی مورد استفاده قرار گیرند و به صورت مستقیم به بافت هدف یعنی سیستم تولیدمثلی برسند؛ نظیر زیرساخت نانوامولسیون توکوترینول (Tocotrienol Nano emulsion) از کورکومین (Curcumin) که برای درمان سرطان پستان و تخمدان مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴). علاوه بر این، نانوذرات می‌توانند غیرمستقیم به ارگان‌های تولیدمثلی برسند. برای مثال مشخص شده است که نانوذرات اغلب در غذاها و نوشیدنی‌ها استفاده می‌شوند. گزارش شده است که از سال ۲۰۰۷، نزدیک به ۷۲ محصول غذایی و آشامیدنی حاوی نانوذرات هستند. در نتیجه با مصرف این مواد غذایی از طریق سیستم گوارشی جذب و وارد جریان خون شده و از آنجا به بافت ثانویه انتقال یابند. مطالعات نشان داده است که نانوذرات می‌توانند از سدهای محافظتی سیستم تولیدمثلی نیز عبور کنند. برای مثال مشخص گردیده که نانوذرات می‌توانند از سد بیضه-خونی عبور کنند و اثرهای سمی خود را بر روی اسپرماتوزنریز اعمال نمایند (۱۵). علاوه بر این نانوذرات می‌توانند به‌وسیله انتشار فعال و اندوسیتوز از سد جفتی عبور کنند و به جنین برسند و منجر به التهاب جنین، آپوپتوز، ژنوتوکسیسیته، سیتوتوکسیسیته، وزن کم، نقص در تولیدمثلی، آسیب عصبی، نقص ایمنی و عدم رشد طبیعی جنین گردند (۱۶).

### انتقال نانوذرات از غشای پلاسمایی

مشخص گردیده که سطح نانوذرات به‌دلیل تماس آن‌ها با مایعات بیولوژیکی با مولکول‌های زیستی متعددی نظیر پروتئین‌های آپسونیزه‌کننده پوشانده شده است. بنابراین

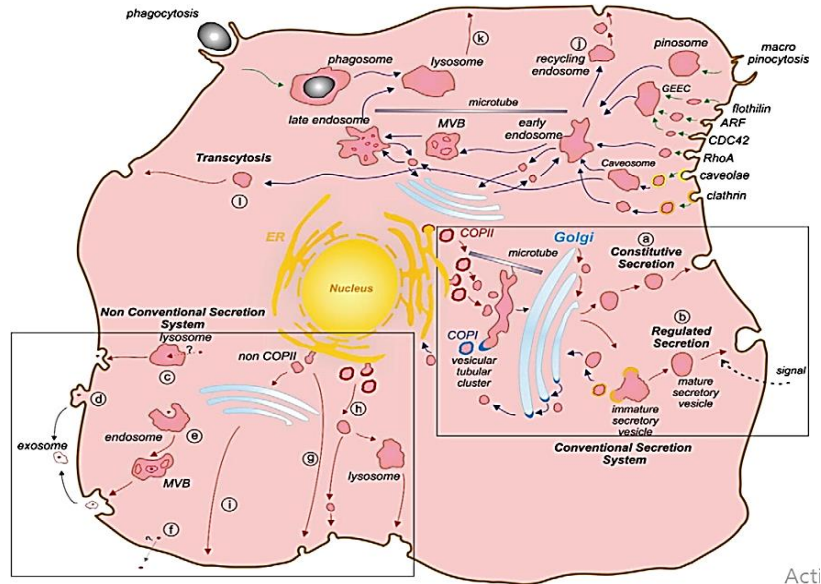
داده است. مطالعات اخیر نشان داده است که تجویز نانوذرات در موش‌ها منجر به تجمع آن‌ها در بافت‌های مختلف از جمله مغز و بیضه می‌شود و نشان‌دهنده این اصل است که آن‌ها می‌توانند به راحتی از سدهای خونی-مغزی و بیضه-خونی عبور کنند. در نتیجه قرار گرفتن در معرض نانوذرات ممکن است منجر به سمیت اساسی در طی تکامل سیستم تولیدمثلی شود. برای مثال استفاده از NiNPs در موش‌های ماده بالغ عملکرد سیستم تولیدمثلی را به شدت مختل می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که نانوذرات می‌توانند منجر به آسیب رحم و بافت تخمدانی شوند و نیز منجر به اختلالاتی در هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH)، هورمون لوتهین‌ساز (LH) و استرادیول (E2) می‌شوند که همگی منجر به زایمان‌های غیرطبیعی می‌گردند (۶-۸). برای مثال در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ بر روی ۳۰ موش نژاد NMR انجام شد مشخص گردید که نانوآکسید روی می‌تواند باعث افزایش هورمون‌های FSH و تستوسترون گردد (۹). در نتیجه این مشاهده‌ها بیانگر پتانسیل سمیتی نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی می‌باشند. در ارزیابی میزان سمیت نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی باید فاکتورهای متعددی را بررسی نمود. برای مثال در مورد سیستم تولیدمثلی نر، ساختار بافت بیضه، پارامترهای اسپرم اپیدیدیمال، هورمون‌های جنسی نظیر تستوسترون و غلظت نانوذرات در سرم و بیضه باید مورد آزمایش قرار گیرند. در مورد سیستم تولیدمثلی ماده، سطح هورمون‌های جنسی زنانه نظیر هورمون تحریک‌کننده فولیکول، هورمون لوتهین‌کننده و استرادیول در سرم باید اندازه‌گیری شوند. عملکرد ارگان‌های اصلی مثل تخمدان، رحم و دستگاه واژن نیز باید مورد ارزیابی قرار گیرند. علاوه بر این با توجه به پتانسیل بالقوه اندام‌هایی نظیر بیضه، رحم، جفت در جذب نانوذرات توصیه می‌گردد که آنالیزهای هیستوپاتولوژیک بر روی این اندام‌ها انجام گیرد. علاوه بر این ضروری است با توجه به اثرات تراژونیک نانوذرات بر روی جنین، باید رشد و تکامل جنین نیز مورد ارزیابی قرار گیرد (۱۰-۱۲). در این مطالعه مروری، به سمیت نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی و مکانیسم‌های دخیل در آن پرداخته خواهد شد. همچنین این مطالعه پژوهش‌های مرتبط را در بازه زمانی ده ساله از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۳ میلادی بررسی کرده است و از پایگاه‌های استنادی Pubmed, Google Scholar, Nature, Science Direct, Elsevier استفاده شده است.

### سیستم تولیدمثلی و عملکرد آن

سیستم تولیدمثلی در انسان شامل سیستم تولیدمثلی نر و ماده است. در ماده‌ها، دو تخمدان در حفره لگن قرار دارد و

نقش اساسی در آن‌ها دارند (۱۸-۲۰). یکی از عواملی که مشخص گردیده بر روی جذب سلولی نانوذرات تأثیر می‌گذارد، بار موجود بر روی سطح نانوذرات است (۲۱). به عبارت دیگر مشخص شده‌است که با ایجاد بارهای مثبت و منفی بر روی سطح نانوذرات می‌توان میزان جذب سلولی آن‌ها را افزایش داد. شبکه‌های میکروتوبولی و سیکلواکسیژنازها نقش بسیار مهمی در جذب نانوذرات دارای بار مثبت ایفا می‌کنند. کلاترین‌ها نقش محدودی در جذب نانوذرات دارای بار مثبت ایفا کرده و نیز هیچ‌گونه نقشی در جذب نانوذرات دارای بار منفی ایفا نمی‌کنند و همچنین مسیرهای مستقل از دینامین نقش به‌سزایی در جذب نانوذرات دارای بار منفی بازی می‌کنند (۲۲). در نتیجه بسته به نوع بار موجود بر روی نانوذرات مسیرهای مولکولی مورد استفاده برای جذب نانوذرات متفاوت است. علاوه بر این شکل و اندازه نانوذرات نیز بر روی جذب سلولی نانوذرات می‌توانند تأثیرگذار باشند. به عبارتی دیگر مشخص گردیده که در مورد سلول‌های HELA نانوذرات با اشکال کره‌ای، استوانه‌ای و مکعبی دارای بالاترین نرخ اندوسیتوز هستند (۲۳، ۲۴).

آنچه که سلول‌ها در تماس با نانوذرات روبه‌رو می‌شوند به‌جای سطح اصلی خود نانوذرات، پروتئین کرونا است (۱۷). به‌طور کلی مواد خارجی نظیر نانوذرات می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متعددی نظیر اندوسیتوز وابسته به کلاترین، RhoA، ARF6، CDC42 و فلوپیلین وارد سلول شوند (شکل ۱). در اندوزوم اولیه بعضی از مواد اندوسیتوز شده می‌توانند به غشای پلاسمایی برگردند و یا اینکه به شبکه گلژی انتقال یابند. در مقابل سایر مواد می‌توانند در اندوزوم اولیه باقی‌مانده و از طریق میکروتیوب‌ها به فضای داخلی سلول انتقال یافته و با اندوزوم تأخیری و در نهایت لیزوزوم ادغام گردند. لیزوزوم‌ها در صورت ضرورت انتهای مسیر نیستند و بعضی از آن‌ها متحمل اگزوسیتوز شده و با ادغام با غشای پلاسمایی مواد درونی خود را به بیرون می‌ریزند. علاوه بر این بعضی از مواد اندوسیتوز شده می‌توانند از فضای اندوزوم فرار کرده و به سیتوزول انتقال یابند. علاوه بر این نانوذرات می‌توانند متحمل فرایند ترانسیتوز شده که در آن هم فرایند اندوسیتوز و هم فرایند اگزوسیتوز درگیر است و در آن مولکول‌ها در طول سلول حرکت کرده که کاوتوزوم‌ها نیز



شکل ۱- مسیرهای انتقال نانوذرات در سلول (۲۵)

اما مکانیسم‌های تولید ROS در میان نانوذرات مختلف، متفاوت است. از فاکتورهای کلیدی که در این رابطه نقش ایفا می‌کنند عبارتند از: (۱) گروه‌های عملکردی پرواکسیدانت که بر روی سطح عملکردی نانوذرات قرار دارند، (۲) تعامل‌های سلول-نانوذرات، (۳) چرخه فعال ردوکس بر روی سطح نانوذرات به‌دلیل انتقال نانوذرات مبتنی بر فلز (۲۶، ۲۷). تولید ROS ناشی از نانوذرات مجموعه‌ای از حوادث پاتولوژیک از قبیل التهاب، فیبروز،

### نانوذرات و اکسیداتیو استرس

مولکول‌های ROS نظیر آنیون سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل، پراکسید هیدروژن و هیپوکلریک اسید از مولکول‌های اصلی در سیگنالینگ سلولی به‌شمار می‌روند. این مولکول‌ها می‌توانند به‌صورت برون‌زاد از طریق محرک‌های محیطی و درون‌زاد نظیر پاسخ‌های التهابی، تنفس میتوکندریایی داخل سلول تولید شوند. مشخص شده‌است نانوذرات می‌توانند استرس اکسیداتیو را القا کنند،

نانوذرات نقره (AgNP) به‌طور گسترده به‌عنوان یک عامل آنتی‌بیوتیک در منسوجات، پانسمان‌های مورد استفاده در زخم، دستگاه‌های پزشکی و وسایلی مانند یخچال و ماشین لباسشویی استفاده می‌شود. نانوذرات نقره می‌توانند مستقیماً به سلول متصل گردند و منجر به فعال‌سازی فرایندهای سلولی گردند که در نهایت با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، التهاب، توقف چرخه سلولی و مرگ آن همراه است (۳۵، ۳۶). NADPH اکسیداز، یک آنزیم چند زیرواحدی است که با فعال‌سازی آن، الکترون‌ها از غشای پلاسمایی یا فاگوزومی به مولکول‌های اکسیژن انتقال یافته و منجر به تولید آنیون سوپراکسید می‌گردند (۳۷). Xia Sun و همکاران در سال ۲۰۱۷ از سلول‌های اندوتلیالی بندناف (HUVEC<sup>۱</sup>) برای بررسی مسیرهای مولکولی مرتبط با سمیت نانوذرات نقره استفاده نمودند. آن‌ها نشان دادند که افزایش میزان ROS ناشی از نانوذرات نقره از طریق سیستم NADPH اکسیداز صورت می‌گیرد. همچنین فاکتور رونویسی Nrf2 که از فاکتورهای کلیدی برای بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانت است، در این مطالعه بررسی شد و مشخص گردید که میزان بیان پروتئین آن در هسته و سیتوپلاسم سلول‌های HUVEC بعد از تیمار با نانوذرات نقره به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که فعال‌سازی سیستم NADPH اکسیداز و غیرفعال‌سازی Nrf2 نقش بسیار مهمی در تولید بیش از اندازه ROS و آسیب سلول‌های HUVEC ایفا می‌کنند (۳۸). علاوه بر این تیمار سلول‌ها با AgNP با اختلال در تکثیر سلولی و عملکرد میتوکندری همراه است، که می‌تواند منجر به القای آپوپتوز و یا نکروز گردد. Miura و همکاران نشان دادند که میزان بیان دو ژن مرتبط با استرس اکسیداتیو یعنی *HO-1* و *MT-2A* در تیمارهای مربوط به نانونقره افزایش می‌یابد، این نتیجه نشان می‌دهد که القای آپوپتوز به‌وسیله نانوذرات نقره می‌تواند حاصل تولید ROS باشد (۳۹). علاوه بر این مطالعه‌ای که توسط J. W. Han بر روی رده سلولی سرتولی مشتق شده از موش نر (TM4) و سلول‌های گرانولوسای اولیه مشتق شده از موش ماده انجام شد مشخص گردید که AgNP در غلظت 6.125 µg/mL می‌تواند حیات سلولی را تا ۵۰ درصد کاهش دهد، در حالی که غلظت بیشتر از 25 µg/mL منجر به مرگ ۵۰ درصد از سلول‌های گرانولوسا می‌گردد. همچنین آن‌ها به این نتیجه رسیدند که میزان حیات سلولی به دوز AgNP بستگی دارد و AgNP برای سلول سمی است. همچنین تیمار ۲۴ ساعته AgNP می‌تواند منجر به تولید

ژنوتوکسیسیته و سرطان‌زایی را آغاز می‌کند. سمیت مربوط به نانوذرات می‌تواند باعث افزایش بیان سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، فیبروتیک و فعال شدن سلول‌های التهابی مانند ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها شود، که این خود باعث تولید بیش از پیش ROS می‌گردد (۲۸). پتانسیل نانوذرات در ایجاد آسیب‌های DNA به تولید رادیکال آزاد HO<sup>•</sup> برمی‌گردد که با DNA تعامل می‌کند و ۸-هیدروکسیل-۲-دئوکسی‌گوانوزین (8-OHdG) ایجاد می‌کنند که در نهایت به DNA آسیب می‌زنند. در آسیب‌های تعدیل‌شده ناشی از OH<sup>•</sup>، میزان 8-OHdG در شرایط وجود نانوذرات به‌میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد (۲۷، ۲۹). در آغاز تولید ROS، اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع‌نشده و به‌دنبال آن تولید پروکسیدهای لیپید اتفاق می‌افتد. جهش‌های مرتبط با پراکسیداسیون لیپیدها نیز در ژنوتوکسیسیته ناشی از نانوذرات فلزی مشخص شده است (۳۰). مطالعات متعددی نشان داده‌است که ROS ناشی از نانوذرات می‌تواند فعال‌سازی مسیر MAPK را القا کنند که این مسیر پیام‌رسانی خود از تعدادی تنظیم‌کننده‌های پروتئینی نظیر p38 MAPK، JNK و غیره تشکیل شده است. هرچند مکانیسم دقیق فعال‌سازی مشخص نشده است (۳۱). یکی از مسیرها از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های فاکتور رشد صورت می‌گیرد. روش دیگر فعال‌سازی مستقیم و تغییرات اکسیداتیو کینازهایی است که در مسیر پیام‌رسانی MAPK نقش دارند صورت می‌گیرد. Ask-1 یک کیناز حساس به ردوکس است که بالادست P38 و JNK قرار دارد، که در سلول‌های غیر استرسی به تیوردوکسین متصل می‌گردد. اما بعد از اکسیداتیو استرس، تیوردوکسید اکسیده شده و از Ask-1 جدا شده که منجر به فعال‌سازی و اولیگومریزاسیون Ask-1 شده و منجر به فعال‌سازی مسیر p38 و JNK می‌گردد. مسیر دیگری که مولکول‌های ROS منجر به فعال‌سازی MAPK می‌گردد از طریق غیرفعال‌سازی و تجزیه فسفاتاز MAPK صورت می‌گیرد که این فسفاتاز MAPK را در حالت غیرفعال حفظ می‌کند (۳۲-۳۴). بدین صورت نانوذرات با القای ROS نقش بسیار مهمی در فعال‌سازی مسیرهای التهابی ایفا می‌کنند. در ادامه به تعدادی از نانوذرات که دارای اثر سمیتی بر روی سیستم تولیدمثلی هستند اشاره می‌گردد.

#### • نانوذرات نقره (Silver particles)

برای تعامل متالوپروتئین‌ها با سایر ماکرومولکول‌ها نظیر DNA لازم است. مطالعات اخیر بیان کرده‌اند که سمیت القاشده به‌وسیله نانوذرات زینک اکسید به‌دلیل تبدیل زینک اکسید به  $Zn^{+2}$  است که بدین صورت هومئوستازی  $Zn^{+2}$  را تغییر می‌دهند (۴۶). همچنین مطالعه تحقیقی که اخیراً انجام شده نشان داد که نانوذرات زینک اکسید با القای فسفریلاسیون p65 و  $I\kappa B\alpha$  و در نهایت تجزیه آن‌ها منجر به القای بیان  $IL-8$  شده که با پاسخ التهابی مزمن در ریه همراه است (۴۷). در مطالعه تحقیقی که اخیراً انجام شده است نیز مشخص گردید که م صرف نانوذرات زینک اکسید به مدت ۱۴ روز، منجر به تجمع آن‌ها در کبد و در نهایت مرگ سلول‌های کبدی می‌گردد. اخیراً گزارش شده است، جنین‌های موشی که در دوران اندام‌زایی در معرض نانوذرات اکسید روی قرار گرفته‌اند، نقص رشد نشان دادند (۴۸). در رابطه با اثرهای سمیتی این نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی، Eunhye و همکارانش رت‌های آزمایشگاهی را در معرض نانوذرات زینک اکسید قرار دادند؛ آن‌ها در ادامه مشاهده نمودند که نانوذرات زینک اکسید می‌توانند منجر به آسیب‌های پاتولوژیکی در رت‌های ماده شوند. آن‌ها همچنین نشان دادند که نانوذرات زینک اکسید می‌توانند با انتقال از جفت سبب سمیت سیستم تولیدمثلی شوند (۱۰، ۴۹). هم‌سو با این مطالعه زیبا مظفری و همکارانش نشان دادند که استفاده از نانوذرات اکسید روی در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث ایجاد سلول‌های دژنره در لوله‌های اپیدیدیم و کاهش معنادار تعداد سلول‌های اسپرم می‌گردد. آن‌ها همچنین نشان دادند که نانوذرات زینک اکسید در دوزهای بالا (۷۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) می‌توانند تأثیر مشخصی بر روی بیان ژن  $BAX$  در بافت بیضه داشته باشند. همچنین آن‌ها نشان دادند که اثر نانوذره زینک وابسته به دوز است و می‌تواند با ایجاد آپوپتوز در سلول‌های بافت بیضه، سبب ایجاد آسیب‌های تولیدمثلی در افراد در معرض این نانوذره گردد (۵۰). علاوه بر این نانوذرات زینک اکسید این توانایی را دارند تا از سد بیضه-خونی (BTB) عبور کنند و وارد بیضه شوند. BTB یکی از اجزای حیاتی برای عملکرد طبیعی اسپرماتوژنزیس است. مطالعه‌های گذشته بیان پروتئین‌های درگیر در اتصالات محکم در سلول‌های سرتولی نظیر کلودین-۵، اوکلودین، ZO-1 و کانکسین ۴۳، که در افزایش چسبندگی بین سلول‌های سرتولی نقش دارند اندازه‌گیری کردند، همچنین آن‌ها مشاهده نمودند که تیمار سلولی با نانوذرات زینک اکسید با افزایش تولید ROS همراه است که منجر به کاهش بیان

قابل‌ملاحظه ROS گردد. علاوه بر این در این مطالعه اثر AgNP بر روی آپوپتوز نیز بررسی گردید و میزان بالای بیان سیتوکروم C در سیتوزول، میتوکندری و همچنین انتقال BAX از سیتوزول به میتوکندری در سلول‌های TM4 تیمار شده با AgNP مشاهده شد. آن‌ها در این مطالعه نشان دادند که AgNP منجر به آپوپتوز گسترده در لوله‌های سمی نفروس می‌گردد. همچنین در این مطالعه برای بررسی اثر AgNP بر روی اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنزیس میزان بیان بیومارکرهای متعددی که در تکامل رده زایا نقش دارند با استفاده از روش RT-PCR سنجیده و مشخص شد که میزان بیان آن‌ها به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد (۴۰). هم‌راستا با این موضوع مطالعه‌ای توسط نصیبه فتحی و همکاران در سال ۲۰۱۹ به‌منظور تأثیر AgNP بر روی پارامترهای اسپرم و هیستولوژی بیضه‌ای در ۲۸ رت انجام گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان اسپرم در گروه تیمار شده با AgNP در مقایسه با گروه کنترل به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت. همچنین آن‌ها مشاهده کردند که تعداد اسپرماتوگونیا، لایدینگ و سلول‌های سرتولی در گروه تیمار شده با AgNP در مقایسه با گروه کنترل به‌شدت کاهش می‌یابد، اما تغییراتی در تراکم کروماتین اسپرم مشاهده نگردید (۴۱). علاوه بر این Alexander V و همکاران در سال ۲۰۲۱ به بررسی اثرهای نانوذرات نقره بر روی سلول‌های گرانولوسای تخمدانی کشت‌شده پرداختند. آن‌ها در این مطالعه دوزهای مختلفی از نانوذرات را به محیط کشت اضافه نمودند و نشان دادند که میزان بیان PCNA، Cyclin B1، BAX، CASPASE 3 و پروژسترون بعد از تیمار به‌میزان قابل‌توجهی نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. بدین صورت نانوذرات نقره دارای اثر مهاری بر روی عملکرد پایه‌ای سلول‌های گرانولوسای تخمدانی نظیر آپوپتوز، تکثیر و آزاد نمودن هورمون‌های استروئیدی می‌باشند (۴۲، ۴۳). در نتیجه این یافته‌ها بیانگر اثر سمیتی AgNP بر روی سیستم تولیدمثلی می‌باشند که می‌تواند باروری را تحت‌تأثیر قرار دهند.

#### • نانوذرات زینک اکسید (Zinc oxide nanoparticles)

نانوذرات اکسید روی به‌صورت رایج در محصولات سرامیکی، فتوکاتالایزیس، فیلترهای UV و صنایع غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه بر این اکسید روی به‌دلیل خاصیت ضد میکروبی می‌تواند در بسته‌بندی‌های دارویی مورد استفاده قرار گیرد (۴۴، ۴۵). همچنین لازم است به این نکته توجه شود که یون روی از ضروری‌ترین ریزمغذی‌هایی است که در تمامی بافت‌های بدن دیده می‌شود و یکی از اجزای ضروری متالوپروتئین‌ها است و

این نانوذرات دارای اثر سمی بر روی سیستم تولیدمثلی رت و نماتود هستند (۵۵، ۵۶). همچنین مشخص گردیده که نانوذرات نیکل دارای اثر سمیتی بر روی تکامل اندام‌های تولیدمثلی نیز هستند که در نهایت می‌توانند منجر به ناباروری گردند. در این رابطه اخیراً مشخص گردیده که نانوذرات نیکل سبب القای آپوپتوز در سلول‌های زیای سرتولی می‌شود و IncRNA LOC102551356 یکی از تعدیل‌کننده‌های اصلی در این فرایند است که افزایش بیان آن در سلول‌های تیمار شده با نانوذرات نیکل، فرایند آپوپتوز در سلول‌های زیای سرتولی را تسهیل می‌کند (۵۷). همان‌طور که می‌دانید مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR یکی از مسیرهای کلاسیک مورد استفاده برای مهار آپوپتوز است (۵۸)؛ PI3K یک کیناز لیپیدی است که می‌تواند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم به وسیله انواعی از فاکتورهای رشد فعال شود. همچنین AKT که آنزیم پایین دست PI3K است نقش حیاتی در این مسیر ایفا می‌کند. علاوه بر این mTOR نمونه‌ای از سرین/ترئونین کیناز است، دارای دو فرم به نام‌های mTORC1 و mTORC2 است. به علاوه مشخص شده است که PI3K و mTORC2 فعال شده می‌توانند با فسفریلاسیون ریشه‌های سرین و ترئونین بر روی AKT، آن را فعال کند. AKT فعال شده می‌تواند در مقابل موجب شود تا mTOR پایین دست خود رشد سلولی و تکثیر را کنترل نماید. علاوه بر این AKT فسفریله می‌تواند با تنظیم فسفریلاسیون سوبستراهای پایین دست خود نظیر BCL-2، p21 و CDK4 فعالیت‌های مختلف سلولی نظیر چرخه سلولی و آپوپتوز را کنترل نماید. AKT فعال شده می‌تواند ریشه سرینی پروتئین Bad فسفریله گردد و منجر به رها شدن Bcl-2 شده که به Bax متصل و دایمر تشکیل شده، یا اینکه پروتئین Bax را فسفریله نماید تا به Bcl-2 متصل گردد. بنابراین این دو مسیر فسفریلاسیون از خانواده پروتئین Bcl-2 ناشی از AKT نقش بسیار مهمی در مهار آپوپتوز بازی می‌کنند (۶۲-۵۹). در این رابطه Wu در سال ۲۰۲۰ به سمیت نانوذرات نیکل بر روی رده سلولی اسپرماتوژنیک موش پرداخت. او نشان داد که این نانوذرات می‌توانند منجر به تغییرات ساختاری در سلول، کاهش نرخ زنده ماندن و توقف چرخه سلولی در مرحله G1 گردند. او همچنین اثبات نمود که القای آپوپتوز از طریق مهار مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR صورت می‌گیرد (شکل ۲) (۵۶). مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۹ برای بررسی اثر سمیتی نانوذرات نیکل بر روی سیستم تولیدمثلی مدل حیوانی رت انجام شد. در این مطالعه ROS، آنزیم‌های اکسیدان و

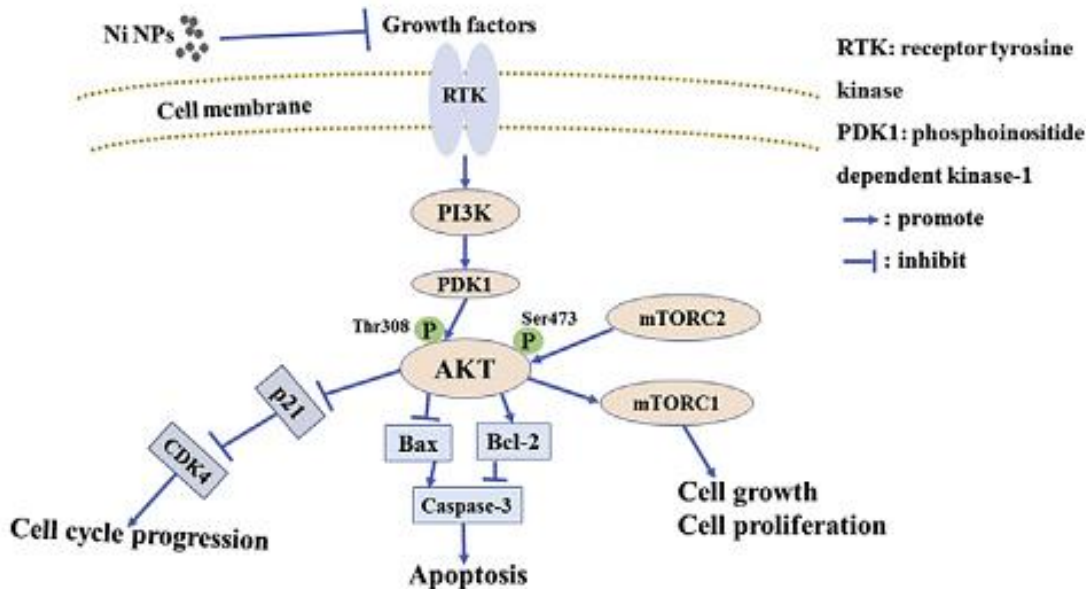
پروتئین‌های BTB می‌شوند (۵۱). محققان نشان دادند که افزایش سطح تولید ROS از طریق کاهش دادن پروتئین‌های درگیر در اتصالات محکم در سلول‌های سرتولی، کارایی BTB را به خطر می‌اندازند، که منجر به آسیب DNA و توقف چرخه سلولی در فاز S می‌شود. علاوه بر این پیشنهاد شده است که ROS می‌تواند پروتئین ERK1/2 را فعال نموده و منجر به افزایش سطح بیان  $TNF-\alpha$  گردد، که حاصل آن در نهایت تغییر در پروتئین‌های اتصالات محکم است. بر این اساس این امکان وجود دارد که یکنواختی BTB، که یکی از فاکتورهای اساسی در روند اسپرماتوژنیز است در حضور نانوذرات زینک اکسید تخریب گردد (۵۲). توقف اسپرماتوژنیز یکی دیگر از نتایج مربوط به دوزهای بالای نانوذرات زینک اکسید است. علاوه بر این نانوذرات اکسید روی می‌توانند منجر به ظهور سلول‌های نابالغ در اپیدیدیم، اسپرماتوسیت‌های دژنره شده و کاهش سلول‌های زایا گردند. علاوه بر این تعداد سلول‌های لایدینگ که از سلول‌های مسئول در تولید تستوسترون هستند، نیز در مواجهه با نانوذرات اکسید روی کاهش می‌یابند. این نتایج با داده‌های به دست آمده از مطالعه *in-vitro* با استفاده از رده سلولی لیدیگ مطابقت دارد، که نشان داد نانوذرات زینک اکسید می‌توانند سبب کاهش حیات سلول‌های لیدیگ و افزایش آپوپتوز آن‌ها گردند (۷، ۱۰، ۵۱ و ۵۳). علاوه بر این برای بررسی اثر سمیتی نانوذرات زینک اکسید بر روی بافت‌های تولیدمثلی رت ماده در سال ۲۰۱۹ مطالعه‌ای به وسیله سید محمد حسینی و همکارانش انجام گرفت. در این‌جا نیز با بررسی‌های میکروسکوپی مشخص شد که جسم زرد، کیست‌های فولیکولی، نفوذ سلول‌های التهابی و فیبروزیس در رت‌هایی که در معرض نانوذرات زینک اکسید قرار گرفته‌اند افزایش یافته است. تغییرات هیستوپاتولوژیکی مشاهده شده در رحم شامل تخریب اپی‌تلیال و هایپرپلازی غده‌های اندومتر یال بود. علاوه بر این میزان پروژسترون و استروژن در دوزهای پایین نانوذرات زینک اکسید افزایش یافت و دوزهای بالا به دلیل اثر تخریبی آن بر روی تخمدان کاهش یافتند. نتایج این مطالعه اثر سمیتی نانوذرات زینک اکسید بر روی رحم و تخمدان در دوزهای بالا را نشان داد (۵۴).

#### • نانوذرات نیکل (Nickel Nanoparticles)

استفاده از نانوذرات نیکل روزبه‌روز در حال افزایش است، بنابراین میزان قرارگیری انسان‌ها در معرض این نانوذرات در حال گسترش است. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که

موش می‌باشند (۶۳، ۶۴). در رابطه با اثر سمیتی نانوذرات نیکل بر روی سیستم تولیدمثلی رت ماده مطالعه‌ای توسط Kong در سال ۲۰۱۶ انجام گردید. در این مطالعه رت‌های ماده به‌وسیله گاواژ در معرض نانوذرات نیکل قرار گرفتند و اندیکس‌هایی نظیر تغییرات فراساختاری آنزیم‌های اکسیدانت و آنتی‌اکسیدانت، گونه‌های فعال اکسیژن، فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج فراساختاری تخمدان‌ها، تورم میتوکندری، از بین رفتن کریستاهای میتوکندری و بزرگ شدن شبکه آندوپلاسمی را در گروه‌های در معرض نشان داد. علاوه بر این، نانوذرات نیکل منجر به کاهش قابل توجه فعالیت SOD و CAT شده و میزان ROS، MDA و NO در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. همچنین در تخمدان‌هایی که در معرض نانوذرات نیکل قرار گرفتند میزان بیان mRNA کاسپاز-۳، کاسپاز-۸ و کاسپاز-۹ و همچنین بیان پروتئین‌های Fas، Cyt c، Bax و Bid به‌طور قابل توجهی افزایش یافت اما میزان بیان پروتئین Bcl-2 کاهش یافت. این نتایج مؤکد بر این نکته است که استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی نقش مهمی در سمیت تولیدمثلی نانوذرات نیکل ایفا می‌کنند (۶۵).

آنتی‌اکسیدانت و فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز در بافت بیضه‌ای سنجیده شدند. در این مطالعه مشاهده گردید که در مدل‌های حیوانی تیمار شده با نانوذرات نیکل میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و هورمون تحریک‌کننده گنادی (GSH) کاهش یافته درحالی‌که میزان ROS، نیتریک اکسید، و مالون‌دی‌آلدهید نیز افزایش یافتند. علاوه بر این با افزایش دوز نانوذرات نیکل میزان بیان فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز نظیر کاسپاز-۸، کاسپاز-۹ و کاسپاز-۳ افزایش یافتند. همچنین مشخص گردید که نانوذرات نیکل می‌توانند منجر به آسیب سیستم تولیدمثلی گردند. همه این موارد به سمیت تولیدمثلی نانوذرات نیکل اشاره دارند. در ضمن محققان در این مطالعه نشان دادند که ویتامین C می‌تواند اثر سمیتی نانوذرات نیکل را نیز کاهش دهد (۵۷). از طرف دیگر Hu و همکاران به بررسی اثر نانوذرات نیکل بر روی اسپرماتوژنز پرداختند. در این مطالعه آنزیم‌های اختصاصی بیضه‌ای، تحرک اسپرم و هیستوپاتولوژی آن سنجیده شد. در این مطالعه مشخص گردید که میزان تحرک اسپرم در موش‌های تیمار شده با نانوذرات نیکل کاهش یافت و به این نتیجه رسیدند که نانوذرات نیکل دارای اثرهای تخریبی بر روی اسپرماتوژنز



شکل ۲- مکانیسم اثر نانوذرات نیکل (۶۶)

سیستم‌های بیولوژیکی شده است (۶۷). مطالعات تحقیقی گذشته نشان داده که این نانوذرات می‌توانند منجر به افزایش میزان فاکتورهای التهابی نظیر IFN- $\gamma$  و TGF- $\beta$  شوند و بدین صورت می‌توانند منجر به فعال‌سازی مسیرهای التهابی گردند (۶۸). اولین مشاهده‌ها از سمیت نانوذرات طلا بر روی اسپرماتوزوآ توسط مطالعه Wivanitkit و همکارانش گزارش شد.

### • نانوذرات طلا (Gold nanoparticles)

نانوذرات طلا، به دلیل خواص فیزیکی-شیمیایی و نوری منحصربه‌فرد و همچنین روش‌های مصنوعی کاملاً تثبیت شده و تغییرات آسان آن، در علوم زیست‌پزشکی به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. بنابراین، برای کاربردهای ایمن و کارآمد آن‌ها، توجه زیادی به ارزیابی سمیتی نانوذرات طلا در

پیام‌رسانی حساس به ردوکس منجر به ایجاد پاسخ‌های التهابی در سلول‌های اندوتلیال می‌گردند (۷۲). در مورد سمیت تولیدمثلی این نانوذره، Morgan و همکاران مطالعه‌ای بر روی ۴۰ رت نر انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که این نانوذره منجر به کاهش قابل توجه در وزن بدن و اندام‌های تولیدمثلی مربوطه نظیر بیضه، اپیدیدیمیس، غده پروستات و وزیکل‌های سمینال می‌گردد. همچنین تحرک، غلظت و درصد زنده‌ماندن اسپرم پس از قرار گرفتن در معرض تیتانیوم دی‌اکسید کاهش یافت ولی در مقابل ناهنجاری‌های مورفولوژیکی اسپرم به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. به‌علاوه در این مطالعه آن‌ها تغییرات گسترده هیستوپاتولوژیکی در بیضه، اپیدیدیمی، وزیکول سمینال و غده پروستات را مشاهده نمودند (۷۳). علاوه بر این Gao و همکاران به بررسی اثر نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید بر روی تخمدان موش‌های ماده پرداختند. بعد از تجویز داخل‌معه با ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم BW از نانوذره تیتانیوم دی‌اکسید برای ۹۰ روز متوالی نشان دادند که تیتانیوم به‌میزان قابل توجهی در تخمدان موش تجمع می‌یابد و منجر به آسیب تخمدان، عدم تعادل در توزیع عناصر معدنی و هورمون‌های جنسی، کاهش میزان بارداری و استرس اکسیداتیو در موش‌ها می‌گردد. در این مطالعه همچنین مشخص گردید که تیمار با تیتانیوم دی‌اکسید منجر به کاهش میزان P4 (از فاکتورهای کلیدی در تخمک‌گذاری، لانه‌گزینی و حفظ بارداری)، LH، T، FSH و کاهش غلظت E2 در سرم می‌گردد. آنالیزهای میکروآرایه در این مطالعه نشان دادند که میزان بیان ۶۵ مورد از ژن‌های تخمدانی کاهش می‌یابد. علاوه بر این افزایش میزان بیان *CYP17A1* پس از تیمار با نانوذره تیتانیوم دی‌اکسید، نشان‌دهنده این است که افزایش بیوسنتز استرادیول می‌تواند حاصل تیمار با تیتانیوم دی‌اکسید باشد. همچنین افزایش میزان بیان ژن *AKR1C18* گواهی بر افزایش سرعت متابولیسم پروژسترون و در نهایت کاهش غلظت پروژسترون می‌گردد. در نتیجه تمامی این نتایج گواهی بر این موضوع است که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید مستقیم بر روی عملکرد تخمدان تأثیر می‌گذارند (۷۴).

آن‌ها در این مطالعه مایع سیمین را با محلول نانوذرات طلا مخلوط کردند و مشاهده نمودند که ۲۵ درصد از اسپرم‌ها تحرک خود را از دست می‌دهند و این نانوذرات می‌توانند به درون اسپرم‌ها نفوذ کنند (۶۹). سلول‌های گرانولوسای تخمدانی نقش بسیار مهمی در عملکرد تخمدان و باروری ایفا می‌کنند و در فرایند استروئیدوژنیز نیز نقش دارند. در یک مطالعه پژوهشی این سلول‌ها به مدت ۱۰ ساعت در معرض نانوذرات طلای ۱۰ نانومتری قرار گرفتند؛ در اینجا نشان داده شد که نانوذرات طلا می‌توانند وارد سلول‌های گرانولوسای تخمدانی گردند و بر روی استروئیدوژنیز و همچنین ساختار اندامک‌ها مؤثر باشند. همچنین مشخص گردید که میزان استروژن در سلول‌های تیمار شده در مقایسه با سلول‌های تیمار نشده وابسته به زمان است و پس از ۱، ۳ و ۵ ساعت به‌میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد، درحالی‌که بعد از ۲۴ ساعت میزان استروژن به‌میزان قابل توجهی کاهش یافت (۸، ۷۰). تمامی این نتایج به اثر سمیتی نانوذرات طلا بر روی سیستم تولیدمثلی اشاره دارد، باین‌حال در مقایسه با سایر نانوذرات میزان سمیت نانوذرات طلا کمتر است.

#### • نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید (Titanium oxide nanoparticles)

این نانوذرات از پرستفاده‌ترین نانوذرات‌ها در مقیاس جهانی هستند. آن‌ها رنگدانه‌های سفید رنگی هستند که به‌طور گسترده‌ای در رنگ‌ها، پلاستیک‌ها، سرامیک‌ها، لاستیک و مواد آرایشی مورد استفاده قرار می‌گیرند. علاوه بر این در سال‌های گذشته به‌عنوان افزودنی مواد غذایی و حامل‌های دارویی نیز استفاده می‌شوند و در میان ۵ نانوذره پرمصرف در زمینه دارویی قرار می‌گیرند (۷۱). ابعاد نانوذره تیتانیوم دی‌اکسید برای سمیت آن‌ها ضروری است و از خود ذرات تیتانیوم دی‌اکسید سمی‌تر هستند. Han و همکاران به بررسی مسیره‌های پیام‌رسانی درگیر در سمیت این نانوذره در سلول‌های اندوتلیال عروقی پرداختند. آن‌ها نشان دادند که میزان فسفریلاسیون پروتئین‌هایی نظیر Akt، ERK، JNK و p38 در سلول‌های تیمار شده با این نانوذره افزایش می‌یابند. آن‌ها همچنین نتیجه گرفتند که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید از طریق مسیره‌های

## • نانوذرات سریم اکسید ( cerium oxide nanoparticles)

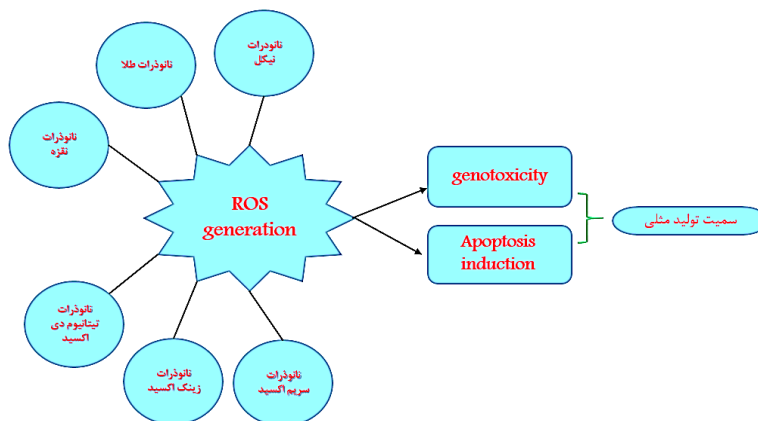
سریم اکسید یک اکسید از عنصر لانتانید است که کاربرد گسترده‌ای در صنعت به‌خصوص در تجزیه بنزن، تولید سلول‌های خورشیدی، سنسورهای اکسیژن، پمپ اکسیژن و غیره دارد. در نتیجه تعداد افرادی که در معرض این نانوذره قرار می‌گیرند در حال گسترش هستند. اثرهای سمیتی این نانوذره بر روی ریه، کبد، خون و حتی DNA اثبات شده است (۷۵). Cheng و همکاران در مطالعه‌ای به مکانیسم‌های مولکولی درگیر در سمیت این نانوذره بر روی سلول‌های کبدی پرداختند. آن‌ها نشان دادند که میزان ROS و مالون‌دی‌آلدئید در سلول‌های تیمار شده با نانوذرات سریم اکسید به میزان قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. علاوه بر این میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GSH-px) و کاتالاز به میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابند. آن‌ها همچنین نشان دادند که میزان فسفریلاسیون پروتئین‌هایی نظیر ERK1/2، JNK و p38 MAPK بعد از تیمار با نانوذرات سریم اکسید به میزان قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابند. در نتیجه نانوذرات سریم اکسید از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی MAPK منجر به آپوپتوز سلول هدف می‌گردند (۷۶). اثر سمیتی این نانوذره بر روی سیستم تولیدمثلی اولین بار توسط Qin انجام شد. آن‌ها در یک مطالعه پژوهشی جامع، موش‌های نر را به مدت ۳۲ روز در معرض نانوذرات سریم اکسید مزمن قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان سریم در بیضه به همراه آسیب‌های DNA افزایش می‌یابد، علاوه بر این وزن بیضه، میزان تولید روزانه اسپرم ( $DSP^1$ ) و تحرک اسپرم کاهش می‌یابد. همچنین میزان تستوسترون و تعدادی از ژن‌های درگیر در استروئیدوژنیز نظیر *STAR*، *P450c17*، *P450sec*، *3B-HSD* و *17B-HSD* به میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت. به‌علاوه در این مطالعه مشخص شد که میزان کاهش بیان ژن‌های

درگیر در سنتز تستوسترون با کاهش میزان mRNA و پروتئین SF-1 همراهی دارد. این مشاهده این فرضیه را ایجاد می‌کند که SF-1 به‌عنوان یک مدیاتور (میانجی) در کاهش سنتز تستوسترون بعد از تیمار با نانوذره سریم اکسید عمل می‌کند. این نتایج در موش نشان می‌دهد که به‌دلیل پتانسیل سمیتی این نانوذره بر روی سیستم تولیدمثلی انسان استفاده از آن باید به دقت بررسی گردد (۷۷). در همین جهت Adebayo و همکاران نشان دادند که نانوذرات سریم اکسید منجر به کاهش قابل‌توجه در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت، گلوکاتایون و نیتریک اکسید می‌گردد. به‌علاوه، این نانوذره دارای نقش به‌سزایی در کاهش تحرک، مقدار اسپرم و افزایش اختلالات اسپرم دارد. در نتیجه، نانوذره سریم اکسید از طریق برهم زدن تعادل اکسیدانت/آنتی‌اکسیدانت و مهار اندوکراین منجر به اختلال در عملکرد بیضه می‌گردد (۸، ۱۴).

## نتیجه‌گیری

هم‌اکنون نانوذرات استفاده‌های فراوانی در بسیاری از جنبه‌های زندگی ما دارند، بنابراین میزان خطر روبه‌رو شدن انسان‌ها با آن‌ها در حال افزایش است. نانوذرات می‌توانند از طریق مسیرهای مختلفی وارد بدن انسان شوند و بر روی اندام‌های مختلف نظیر سیستم تولیدمثلی اثر سمی القا کنند (شکل ۳ و جدول ۱). این نانوذرات می‌توانند با تغییراتی که در مورفولوژی، تعداد، حیات اسپرم‌ها و همچنین تکامل اولیه و ثانویه فولیکول‌ها و اووسیت‌ها ایجاد می‌کنند منجر به ناباروری گردند. علاوه بر این نانوذرات می‌توانند منجر به تغییر هورمون‌های جنسی شوند و همچنین با ورود به اندام‌هایی نظیر بیضه و تخمدان منجر به کاهش وزن آن‌ها گردند. اگرچه پی به مکانیسم مسبب سمیتی نانوذرات در پژوهش‌ها به‌طور کامل برده نشده است اما اعتقاد بر این است که القای آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو یکی از اصلی‌ترین این مکانیسم‌هاست.

<sup>1</sup> Daily sperm production



شکل ۳- مکانیسم القای اثر سمیت تولیدمثلی

جدول ۱- اثر سمیتی نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی نر و ماده

منبع	اثر بروی سیستم تولید مثل نر	اثر بر روی سیستم تولیدمثل ماده	نانوذره
(۴۲، ۴۱)	کاهش تعداد اسپرم، اسپرماتوگونی، لای‌دینگ و سلول‌های سرتولی	القای آپوپتوز و مرگ سلولی	نانوذرات نقره
(۵۴، ۵۰)	توقف اسپرماتوژنز و کاهش تعداد اسپرم، ایجاد سلول‌های دژنره در اپیدیدیم	تغییرات هیستوپاتولوژیکی در رحم و تخمدان	نانوذرات زینک اکسید
(۶۳، ۵۷)	القای آپوپتوز در سلول‌های زایای سرتولی	القای آپوپتوز	نانوذرات نیکل
(۷۰، ۶۹)	کاهش تحرک اسپرم	مؤثر بر عملکرد تخمدان	نانوذرات طلا
(۷۴، ۷۳)	ناهنجاری‌های مورفولوژیکی اسپرم، کاهش تعداد اسپرم	آسیب تخمدان، عدم تعادل در توزیع عناصر معدنی و هورمون‌های جنسی، کاهش میزان بارداری	نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید
(۷۷)	گزارش نشده	کاهش میزان تولید اسپرم و کاهش تحرک اسپرم	نانوذرات سریم اکسید

### ملاحظات اخلاقی

وجود ندارد.

### تعارض منافع

وجود ندارد.

- 1.Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian journal of chemistry*. 2019;12(7):908-31.
- 2.Faux S, Tran C, Miller B, Jones A, Monteiller C, Donaldson K, editors. *In vitro* determinants of particulate toxicity: the dose-metric for poorly soluble dusts2003: HSE Books Sudbury/Suffolk, UK.
- 3.Tao H, Wu T, Aldeghi M, Wu TC, Aspuru-Guzik A, Kumacheva E. Nanoparticle synthesis assisted by machine learning. *Nature reviews materials*. 2021;6(8):701-16.
- 4.Sanghai WR, Sakamoto JH, Canady R, Ferrari M. Seven challenges for nanomedicine. *Nature nanotechnology*. 2008;3(5):242-4.
- 5.Ziental D, Czarczynska-Goslinska B, Mlynarczyk DT, Glowacka-Sobotta A, Stanis B, Goslinski T, et al. Titanium dioxide nanoparticles: prospects and applications in medicine. *Nanomaterials*. 2020;10(2):387.
- 6.Wang R, Song B, Wu J, Zhang Y, Chen A, Shao L. Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. *International journal of nanomedicine*. 2018;13:8487.
- 7.Rajamani P, MP A, Gautam R. Impact of Metal and Metal Oxide Nanoparticles on Male Reproductive System: A Comprehensive Review. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*. 2022;59(11):1048-55.
- 8.Dantas GP, Ferraz FS, Andrade LM, Costa GM. Male reproductive toxicity of inorganic nanoparticles in rodent models: A systematic review. *Chemico-Biological Interactions*. 2022;363:110023.
۹. مظفری، زیبا، رودباری ح، نسیم، پریور، ایرانی. et al. بررسی اثر نانو اکسید روی بر هورمونهای LHFSH و تستوسترون در موش نر بالغ نژاد NMRI فصلنامه زیست شناسی جانوری. ۱۵۰۲؛۸(۲)
- 10.Mozaffari Z, Parivar K, Roodbari NH, Irani S. Histopathological evaluation of the toxic effects of zinc oxide (ZnO) nanoparticles on testicular tissue of NMRI adult mice. *Adv Stud Biol*. 2015;7(6):275-91.
- 11.Lai DY. Toward toxicity testing of nanomaterials in the 21st century: a paradigm for moving forward. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2012;4(1):1-15.
- 12.Luo L, Zhou H, Wang S, Pang M, Zhang J, Hu Y, et al. The Application of Nanoparticle-Based Imaging and Phototherapy for Female Reproductive Organs Diseases. *Small*. 2023;2207694.
- 13.Gurung P, Jialal I. Physiology, male reproductive system. *StatPearls [Internet]*. 2020.
- 14.Adebayo O, Akinloye O, Adaramoye O. Cerium oxide nanoparticle elicits oxidative stress, endocrine imbalance and lowers sperm characteristics in testes of balb/c mice. *Andrologia*. 2018;50(3):e12920.
- 15.Rollerova E, Jurcovicova J, Mlynarcikova A, Sadlonova I, Bilanicova D, Wsolova L, et al. Delayed adverse effects of neonatal exposure to polymeric nanoparticle poly (ethylene glycol)-block-poly lactide methyl ether on hypothalamic-pituitary-ovarian axis development and function in Wistar rats. *Reproductive Toxicology*. 2015;57:165-75.
- 16.Muoth C, Aengenheister L, Kucki M, Wick P, Buerki-Thurnherr T. Nanoparticle transport across the placental barrier: pushing the field forward! *Nanomedicine*. 2016;11(8):941-57.
- 17.Mahmoudi M, Lynch I, Ejtehadi MR, Monopoli MP, Bombelli FB, Laurent S. Protein- nanoparticle interactions: opportunities and challenges. *Chemical reviews*. 2011;111(9):5610-37.
- 18.Andrews NW. Regulated secretion of conventional lysosomes. *Trends in cell biology*. 2000;10(8):316-21.
- 19.Borgonovo B, Cocucci E, Raccetti G, Podini P, Bachi A, Meldolesi J. Regulated exocytosis: a novel, widely expressed system. *Nature cell biology*. 2002;4(12):955-63.
- 20.Chiergatti E, Meldolesi J. Regulated exocytosis: new organelles for non-secretory purposes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2005;6(2):181-7.
- 21.Shahbazi S, Habibi M, Badmasti F, Sabzi S, Farokhi M, Karam MRA. Design and fabrication of a vaccine candidate based on rOmpA from *Klebsiella pneumoniae* encapsulated in silk fibroin-sodium alginate nanoparticles against pneumonia infection. *International Immunopharmacology*. 2023;125:111171.
- 22.Mailander V, Landfester K. Interaction of nanoparticles with cells. *Biomacromolecules*. 2009;10(9):2379-400.
- 23.Gratton SE, Ropp PA, Pohlhaus PD, Luft JC, Madden VJ, Napier ME, et al. The effect of particle design on cellular internalization pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(33):11613-8.
- 24.Sabzi S, Habibi M, Badmasti F, Shahbazi S, Karam MRA, Farokhi M. Polydopamine-based nano adjuvant as a promising vaccine carrier induces significant immune responses against *Acinetobacter baumannii*-associated pneumonia. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;654:123961.
- 25.Sakhtianchi R, Minchin RF, Lee K-B, Alkilany AM, Serpooshan V, Mahmoudi M. Exocytosis of nanoparticles from cells: role in cellular retention and toxicity. *Advances in colloid and interface science*. 2013;201:18-29.
- 26.Huang C-C, Aronstam RS, Chen D-R, Huang Y-W. Oxidative stress, calcium homeostasis, and altered gene expression in human lung epithelial cells exposed to ZnO nanoparticles. *Toxicology in vitro*. 2010;24(1):45-55.
- 27.Habas K, Demir E, Guo C, Brinkworth MH, Anderson D. Toxicity mechanisms of nanoparticles in the male reproductive system. *Drug Metabolism Reviews*. 2021;53(4):604-17.

28. Kennedy IM, Wilson D, Barakat AI. Uptake and inflammatory effects of nanoparticles in a human vascular endothelial cell line. Research Report (Health Effects Institute). 2009(136):3-32.
29. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. Journal of environmental science and health Part C. 2009;27(2):120-39.
30. Shukla RK, Sharma V, Pandey AK, Singh S, Sultana S, Dhawan A. ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. Toxicology in vitro. 2011;25(1):231-41.
31. Son Y, Cheong Y-K, Kim N-H, Chung H-T, Kang DG, Pae H-O. Mitogen-activated protein kinases and reactive oxygen species: how can ROS activate MAPK pathways? Journal of signal transduction. 2011;2011.
32. Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ. Activation of mitogen-activated protein kinase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: role in cell survival following oxidant injury. Journal of Biological Chemistry. 1996;271(8):4138-42.
33. Nagai H, Noguchi T, Takeda K, Ichijo H. Pathophysiological roles of ASK1-MAP kinase signaling pathways. BMB Reports. 2007;40(1):1-6.
34. Rauch J, Kolch W, Laurent S, Mahmoudi M. Big signals from small particles: regulation of cell signaling pathways by nanoparticles. Chemical reviews. 2013;113(5):3391-406.
35. AshaRani P, Low Kah Mun G, Hande MP, Valiyaveetil S. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. ACS nano. 2009;3(2):279-90.
36. Desireddy A, Conn BE, Guo J, Yoon B, Barnett RN, Monahan BM, et al. Ultrastable silver nanoparticles. Nature. 2013;501(7467):399-402.
37. Sokolovska A, Becker CE, Ip WE, Rathinam VA, Brudner M, Paquette N, et al. Activation of caspase-1 by the NLRP3 inflammasome regulates the NADPH oxidase NOX2 to control phagosome function. Nature immunology. 2013;14(6):543-53.
38. Sun X, Yang Y, Shi J, Wang C, Yu Z, Zhang H. NOX4-and Nrf2-mediated oxidative stress induced by silver nanoparticles in vascular endothelial cells. Journal of Applied Toxicology. 2017;37(12):1428-37.
39. Miura N, Shinohara Y. Cytotoxic effect and apoptosis induction by silver nanoparticles in HeLa cells. Biochemical and biophysical research communications. 2009;390(3):733-7.
40. Han JW, Jeong J-K, Gurunathan S, Choi Y-J, Das J, Kwon D-N, et al. Male-and female-derived somatic and germ cell-specific toxicity of silver nanoparticles in mouse. Nanotoxicology. 2016;10(3):361-73.
41. Fathi N, Hoseinipanah SM, Alizadeh Z, Assari MJ, Moghimbeigi A, Mortazavi M, et al. The effect of silver nanoparticles on the reproductive system of adult male rats: A morphological, histological and DNA integrity study. Advances in clinical and experimental medicine. 2019;28(3):299-305.
42. Sirotkin AV, Bauer M, Kadasi A, Makovicky P, Scsukova S. The toxic influence of silver and titanium dioxide nanoparticles on cultured ovarian granulosa cells. Reproductive Biology. 2021;21(1):100467.
43. Makhdoumi P, Karimi H, Khazaei M. Review on metal-based nanoparticles: role of reactive oxygen species in renal toxicity. Chemical Research in Toxicology. 2020;33(10):2503-14.
44. He L, Liu Y, Mustapha A, Lin M. Antifungal activity of zinc oxide nanoparticles against *Botrytis cinerea* and *Penicillium expansum*. Microbiological research. 2011;166(3):207-15.
45. Sirelkhatim A, Mahmud S, Seeni A, Kaus NHM, Ann LC, Bakhori SKM, et al. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. Nano-micro letters. 2015;7(3):219-42.
46. Senapati VA, Kumar A. ZnO nanoparticles dissolution, penetration and toxicity in human epidermal cells. Influence of pH. Environmental Chemistry Letters. 2018;16(3):1129-35.
47. Wu W, Samet JM, Peden DB, Bromberg PA. Phosphorylation of p65 is required for zinc oxide nanoparticle-induced interleukin 8 expression in human bronchial epithelial cells. Environmental health perspectives. 2010;118(7):982-7.
48. Yon J-M, Jung AY, Lin C, Lee J-G, Jung KY, Na H, et al. Teratogenic effects of nano- and micro-sized particles of zinc oxide during mouse organogenesis. Journal of Biomedical Research. 2011;12(2):102-10.
49. Jo E, Seo G, Kwon J-T, Lee M, cheun Lee B, Eom I, et al. Exposure to zinc oxide nanoparticles affects reproductive development and biodistribution in offspring rats. The Journal of toxicological sciences. 2013;38(4):525-30.
۵۰. مظفری، زیبا، پریور، رودباری ح، نسیم، ایرانی. et al. بررسی هیستوپاتولوژی اپیدیدیم در موش‌های نر بالغ نژاد NMRI تیمار شده با نانوذرات اکسید روی. فصلنامه علوم پزشکی. ۱۴۲۰؛۲۶(۳):۸-۱۴۲.
51. Han Z, Yan Q, Ge W, Liu Z-G, Gurunathan S, De Felici M, et al. Cytotoxic effects of ZnO nanoparticles on mouse testicular cells. International journal of nanomedicine. 2016;11:5187.
52. Liu Q, Xu C, Ji G, Liu H, Mo Y, Tollerud DJ, et al. Sublethal effects of zinc oxide nanoparticles on male reproductive cells. Toxicology in Vitro. 2016;35:131-8.
53. Payne AH, Hardy MP. The Leydig cell in health and disease: Springer Science & Business Media; 2007.
54. Hosseini SM, Moshrefi AH, Amani R, Razavimehr SV, Aghajanihah MH, Sokouti Z, et al. Subchronic effects of different doses of Zinc oxide nanoparticle on reproductive organs of female rats: An experimental study. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2019;17(2):107.
55. Kong L, Gao X, Zhu J, Zhang T, Xue Y, Tang M. Reproductive toxicity induced by nickel nanoparticles in *Caenorhabditis elegans*. Environmental toxicology. 2017;32(5):1530-8.

56. Wu Y, Kong L. Advance on toxicity of metal nickel nanoparticles. *Environmental geochemistry and health*. 2020;1-10.
57. Kong L, Hu W, Gao X, Wu Y, Xue Y, Cheng K, et al. Molecular mechanisms underlying nickel nanoparticle induced rat Sertoli-germ cells apoptosis. *Science of The Total Environment*. 2019;692:240-8.
58. Hamzehzadeh L, Atkin SL, Majeed M, Butler AE, Sahebkar A. The versatile role of curcumin in cancer prevention and treatment: A focus on PI3K/AKT pathway. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(10):6530-7.
59. Majchrzak A, Witkowska M, Smolewski P. Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in diffuse large B-cell lymphoma: current knowledge and clinical significance. *Molecules*. 2014;19(9):14304-15.
60. Ruicci KM, Plantinga P, Pinto N, Khan MI, Stecho W, Dhaliwal SS, et al. Disruption of the RICTOR/mTORC2 complex enhances the response of head and neck squamous cell carcinoma cells to PI3K inhibition. *Molecular oncology*. 2019;13(10):2160-77.
61. Xie Y, Shi X, Sheng K, Han G, Li W, Zhao Q, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia. *Molecular medicine reports*. 2019;19(2):783-91.
62. Manfredi GI, Dicitore A, Gaudenzi G, Caraglia M, Persani L, Vitale G. PI3K/Akt/mTOR signaling in medullary thyroid cancer: a promising molecular target for cancer therapy. *Endocrine*. 2015;48(2):363-70.
63. Hu W, Yu Z, Gao X, Wu Y, Tang M, Kong L. Study on the damage of sperm induced by nickel nanoparticle exposure. *Environmental geochemistry and health*. 2019:1-10.
64. Mihailovic V, Katanic Stankovic JS, Selakovic D, Rosic G. An overview of the beneficial role of antioxidants in the treatment of nanoparticle-induced toxicities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021:1-21.
65. Kong L, Gao X, Zhu J, Cheng K, Tang M. Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats. *Environmental toxicology*. 2016;31(11):1674-83.
66. Wu Y, Ma J, Sun Y, Tang M, Kong L. Effect and mechanism of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the apoptosis of GC-1 cells induced by nickel nanoparticles. *Chemosphere*. 2020;255:126913.
67. Jia Y-P, Ma B-Y, Wei X-W, Qian Z-Y. The in vitro and in vivo toxicity of gold nanoparticles. *Chinese Chemical Letters*. 2017;28(4):691-702.
68. Leite PEC, Pereira MR, do Nascimento Santos CA, Campos APC, Esteves TM, Granjeiro JM. Gold nanoparticles do not induce myotube cytotoxicity but increase the susceptibility to cell death. *Toxicology in Vitro*. 2015;29(5):819-27.
69. Wiwanitkit V, Sereemasapun A, Rojanathanes R. Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: the first world report. *Fertility and Sterility*. 2009;91(1):e7-e8.
70. Stelzer R, Hutz RJ. Gold nanoparticles enter rat ovarian granulosa cells and subcellular organelles, and alter in-vitro estrogen accumulation. *Journal of Reproduction and Development*. 2009;0909170201-.
71. Saud Alarifi DA, Al-Doaiss AA, Ali BA, Ahmed M, Al-Khedairy AA. Histologic and apoptotic changes induced by titanium dioxide nanoparticles in the livers of rats. *International journal of nanomedicine*. 2013;8:3937.
72. Han SG, Newsome B, Hennig B. Titanium dioxide nanoparticles increase inflammatory responses in vascular endothelial cells. *Toxicology*. 2013;306:1-8.
73. Morgan AM, Abd El-Hamid MI, Noshay PA. Reproductive toxicity investigation of titanium dioxide nanoparticles in male albino rats. *World J Pharm Pharmaceut Sci*. 2015;4(10):34-49.
74. Gao G, Ze Y, Li B, Zhao X, Zhang T, Sheng L, et al. Ovarian dysfunction and gene-expressed characteristics of female mice caused by long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *Journal of hazardous materials*. 2012;243:19-27.
75. Wang Z, Deng Y, Shen G, Akram S, Han N, Chen Y, et al. Catalytic degradation of benzene over nanocatalysts containing cerium and manganese. *ChemistryOpen*. 2016;5(5):495.
76. Cheng G, Guo W, Han L, Chen E, Kong L, Wang L, et al. Cerium oxide nanoparticles induce cytotoxicity in human hepatoma SMMC-7721 cells via oxidative stress and the activation of MAPK signaling pathways. *Toxicology in Vitro*. 2013;27(3):1082-8.
77. Qin F, Shen T, Li J, Qian J, Zhang J, Zhou G, et al. SF-1 mediates reproductive toxicity induced by Cerium oxide nanoparticles in male mice. *Journal of nanobiotechnology*. 2019;17(1):1-13.