Review Article-مقاله مروری

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.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

Corresponding author:
Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran
Email: Mozaffari_Ziba882@yahoo.com

بررسی تأثیر نانوذرات بر مسیرهای داخل‌سلولی فعال‌شده 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 به‌دلیل 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 مطالعهٔ مروری به بررسی سمیّت تولیدمثلی تعدادی از نانوذرات با بررسی مقالات پرداخته شده‌است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه پژوهش‌های مرتبط را در بازهٔ زمانی ده ساله از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۳ میلادی بررسی کرده‌است و از پایگاه‌های استنادی پاپ‌مد، گوگل اسکولار، نیچر و ساینس‌دایرکت و الزویر استفاده شده است.

یافته‌ها: در مطالعات گذشته اثرهای سمیّتی نانوذرات بر روی سیستم‌های مختلف به‌خصوص سیستم تولیدمثلی پی برده شده‌است. 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 لیدیگ 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 مطالعهٔ حاضر به بررسی سمیّت تولیدمثلی تعدادی از نانوذرات بر روی اندام‌های تناسلی پرداخته شد.

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

مقدمه

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، آئروسل‌های گازی و پراکندگی کلوئیدی در آب یا حلّال‌های آلی باشند. کلوئیدها اغلب به‌دلیل فرم کنترل ایمن، پایدار و نیز عدم‌خطر استنشاق ذرات، در تحقیقات مورداستفاده قرار می‌گیرند. نانوذرات در مقایسه با ذرات حجیم، از نظر بیولوژیکی فعال‌تر هستند که عمدتاً ناشی از سطح اختصاصیِ جرم می‌باشد که منعکس‌کنندهٔ پاسخ به دوز اختصاصیِ سطح می‌باشد (۲، ۳). رشد فزاینده فناوری‌های نانو به‌همراه مزایای گستردهٔ آن‌ها، باعث ایجاد نگرانی‌هایی در مورد خطرهای احتمالی نانوذرات برای سلامتی شده است. این محصولات درحال‌حاضر تقریباً در تمام بخش‌های تولیدی کاربردهای گسترده‌ای دارند. به‌عنوان مثال، پیشرفت در نانوپزشکی منجر به راه‌حل‌هایی برای تشخیص به‌موقع بیماری‌ها و در پزشکی شخصی منجر به درمان بیماری‌های پیچیده نظیر سرطان و اختلالات متابولیک شده‌است. علاوه‌بر 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 شده‌است، کاربردهای مختلف نانوذرات، انسان و حیوانات را در معرض سمیّت بالقوهٔ آن‌ها قرار

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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

داده‌است. مطالعات اخیر نشان داده‌است که تجویز نانوذرات در موش‌ها منجر به تجمع آن‌ها در بافت‌های مختلف از جمله مغز و بیضه می‌شود و نشان‌دهندهٔ این اصل است که آن‌ها می‌توانند به‌راحتی از سدهای خونی-مغزی و بیضه-خونی عبور کنند. در نتیجه قرار گرفتن در معرض نانوذرات ممکن است منجر به سمیّت اساسی در طی تکامل سیستم تولیدمثلی شود. برای مثال استفاده از NiNPs در موش‌های مادهٔ بالغ عملکرد سیستم تولیدمثل را به‌شدت مختل می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که نانوذرات می‌توانند منجر به آسیب رحم و بافت تخمدانی شوند و نیز منجر به اختلالاتی در هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکول (FSH)، هورمون لوتئین‌ساز (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 نانواکسید روی می‌تواند باعث افزایش هورمون‌های FSH و تستوسترون گردد (۹). در نتیجه این مشاهده‌ها بیانگر پتانسیل سمیّتی نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی می‌باشند. در ارزیابی میزان سمیّت 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 موردآزمایش قرار گیرند. در مورد سیستم تولیدمثلی ماده، سطح هورمون‌های جنسی زنانه نظیر هورمون تحریک‌کنندهٔ فولیکول، هورمون لوتئین‌کننده و استرادیول در سرم باید اندازه‌گیری شوند. عملکرد ارگان‌های اصلی مثل تخمدان، رحم و دستگاه واژن نیز باید موردارزیابی قرار گیرند. علاوه‌بر این با توجه به پتانسیل بالقوهٔ اندام‌هایی نظیر بیضه، رحم، جفت در جذب نانوذرات توصیه می‌گردد که آنالیزهای هیستوپاتولوژیک بر روی این اندام‌ها انجام گیرد. علاوه‌بر این ضروری است با توجه به اثرات تراتوژنیک نانوذرات بر روی جنین، باید رشد و تکامل جنین نیز موردارزیابی قرارگیرد (۱۲-۱۰). در این مطالعهمروری، به سمیّت نانوذرات بر روی سیستم تولیدمثلی و مکانیسم‌های دخیل در آن پرداخته خواهد شد. همچنین این مطالعه پژوهش‌های مرتبط را در بازهٔ زمانی ده ساله از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۳ میلادی بررسی کرده‌است و از پایگاه‌های استنادی Pubmed، Google Scholar، Nature، Science Direct، Elsevier استفاده شده‌است.

سیستم تولیدمثلی و عملکرد آن

سیستم تولیدمثلی در انسان شامل سیستم تولیدمثلی نر و ماده است. در ماده‌ها، دو تخمدان در حفرهٔ لگن قرار دارد و در مردان، دو بیضه در یک کیسهٔ بیضه، در زیر و خارج شکم قرار دارد. تخمدان و بیضه علاوه‌بر تولید گامت، منبع تولید هورمون‌هایی هستند که باعث رشد کامل خصوصیات ثانویهٔ جنسی و عملکرد صحیح دستگاه‌های تولیدمثلی می‌شوند. این مجاری شامل لوله‌های فالوپ، رحم، واژن و ساختارهای مرتبط در زنان و آلت‌تناسلی مرد، کانال‌های اسپرم (اپیدیدیم، مجرای دفران و مجاری انزال) و سایر ساختارها و غدد مرتبط در مردان است. عملکرد لولهٔ فالوپ انتقال تخمک به رحم (رشد قبل از تولد در این ناحیه صورت می‌گیرد) است. عملکرد مجاری در موجود نر انتقال اسپرم از بیضه، ذخیرهٔ آن‌ها و همچنین در صورت بروز انزال، رها شدن آن‌ها با ترشحات از غدد نر از طریق آلت‌تناسلی است (۱۳).

مسیرهای انتقال نانوذرات به سیستم تولیدمثلی

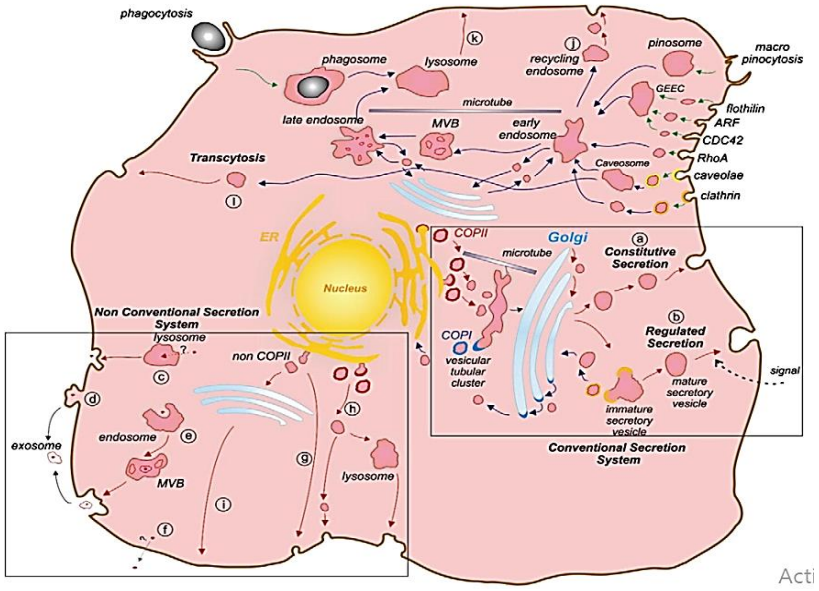
نانوذرات می‌توانند به‌عنوان دارو، حامل آن و همچنین برای تصویربرداری فلوئورسنس سیستم تولیدمثلی مورداستفاده قرار گیرند و به صورت مستقیم به بافت هدف یعنی سیستم تولیدمثلی برسند؛ نظیر زیرساخت نانوامولسیون توکوترینول (Tocotrienol Nano emulsion) از کورکومین (Curcumin) که برای درمان سرطان پستان و تخمدان مورداستفاده قرار می‌گیرد (۱۴). علاوه‌بر این، نانوذرات می‌توانند غیرمستقیم به ارگان‌های تولیدمثلی برسند. برای مثال مشخص شده‌است که نانوذرات اغلب در غذاها و نوشیدنی‌ها استفاده می‌شوند. گزارش شده‌است که از سال ۲۰۰۷، نزدیک به ۷۲ محصول غذایی و آشامیدنی حاوی نانوذرات هستند. در نتیجه با مصرف این موادغذایی از طریق سیستم گوارشی جذب و وارد جریان خون شده و ازآنجا به بافت ثانویه انتقال یابند. مطالعات نشان داده‌است 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 سمّی خود را بر روی اسپرماتوژنزیس اعمال نمایند (۱۵). علاوه‌بر این نانوذرات می‌توانند به‌وسیلهٔ انتشار فعال و اندوسیتوز از سد جفتی عبور کنند و به جنین برسند و منجر به التهاب جنین، آپوپتوز، ژنوتوکسیسیتی، سیتوتوکسیسیتی، وزن کم، نقص در تولیدمثل، آسیب عصبی، نقص ایمنی و عدم رشد طبیعیِ 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 اُپسونیزه‌کننده پوشانده شده‌است. بنابراین

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

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 فلوتیلین وارد سلول شوند (شکل ۱). در اندوزوم اولیه بعضی از مواد اندوسیتوزشده می‌توانند به غشای پلاسمایی برگردند و یا اینکه به شبکهٔ 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. علاوه‌بر این بعضی از مواد اندوسیتوزشده می‌توانند از فضای اندوزوم فرار کرده و به سیتوزول انتقال یابند. علاوه‌بر 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 کاوئوزوم‌ها نیز 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 سلولیِ آن‌ها را افزایش داد. شبکه‌های میکروتوبولی و سیکلواکسیژنازها نقش بسیارمهمی 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 مورداستفاده برای جذب نانوذرات متفاوت است. علاوه‌بر این شکل و اندازهٔ 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).



شکل ۱- مسیرهای انتقال نانوذرات در سلول (۲۵)

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 میتوکندریاییِ داخل‌سلول تولید شوند. مشخص شده‌است نانوذرات می‌توانند استرس اکسیداتیو را القا کنند، 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) چرخهٔ 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،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

ژنوتوکسیسیتی و سرطان‌زایی را آغاز می‌کند. سمیّت 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 $HO^{\bullet}$ برمی‌گردد که با DNA تعامل می‌کند و ۸-هیدروکسیل-۲-دئوکسی‌گوانوزین (8-OHdG) ایجاد می‌کنند که در نهایت به DNA آسیب می‌زنند. در آسیب‌های تعدیل‌شدهٔ ناشی از OH، 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 می افتد. جهش‌های مرتبط با پراکسیداسیون لیپیدها نیز در ژنوتوکسیسیتی ناشی از نانوذرات فلزی مشخص شده‌است (۳۰). مطالعات متعددی نشان داده‌است که ROS ناشی از نانوذرات می‌توانند فعال‌سازی مسیر MAPK را القا کنند که این مسیر پیام‌رسانی خود از تعدادی تنظیم‌کننده‌های پروتئینی نظیر JNK، p38 MAPK و غیره تشکیل شده‌است. هرچند مکانیسم دقیق فعال‌سازی مشخص نشده‌است (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 تجزیهٔ فسفاتاز MAPK صورت می‌گیرد که این فسفاتاز MAPK را در حالت غیرفعال حفظ می‌کند (۳۴-۳۲). بدین صورت نانوذرات با القای ROS نقش بسیارمهمی در فعال‌سازی مسیرهای التهابی ایفا می‌کنند. در ادامه به تعدادی از نانوذرات که دارای اثر سمیّتی بر روی سیستم تولیدمثلی هستند اشاره می‌گردد.

- **نانوذرات نقره (Silver particles)**

نانوذرات نقره (AgNP) به‌طور گسترده به‌عنوان یک عامل آنتی‌بیوتیک در منسوجات، پانسمان‌های مورداستفاده در زخم، دستگاه‌های پزشکی و وسایلی مانند یخچال و ماشین لباسشویی استفاده می‌شود. نانوذرات نقره می‌توانند مستقیم به سلول متصل گردند و منجر به فعال‌سازی فرایندهای سلولی گردند که در نهایت با تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، التهاب، توقف چرخهٔ 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[1]) برای بررسی مسیرهای مولکولی مرتبط با سمیّت 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 بیان‌ژن‌های 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 اندازهٔ ROS و آسیب سلول‌های HUVEC ایفا می‌کنند (۳۸). علاوه‌بر 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 به‌وسیلهٔ نانوذرات نقره می‌تواند حاصل تولید ROS باشد (۳۹). علاوه‌بر این مطالعه‌ای که توسط J. W. Han بر روی ردهٔ سلولی سرتولی مشتق‌شده از موش نر (TM4) و سلول‌های گرانولوسای اولیهٔ مشتق‌شده از موش ماده انجام شد مشخص گردید که AgNP در غلظت 6.125 µg/mL می‌تواند حیات سلولی را تا ۵۰ درصد کاهش دهد، درحالی‌که 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 سمّی است. همچنین تیمار ۲۴ ساعتهٔ AgNP می‌تواند منجر به تولید

[1] Primary Human Umbilical Vein Endothelial Cells

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

قابل‌ملاحظهٔ ROS گردد. علاوه‌بر 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 تیمارشده با AgNP مشاهده شد. آن‌ها در این مطالعه نشان دادند که AgNP منجر به آپوپتوز گسترده در لوله‌های سمّیِ نفروس می‌گردد. همچنین در این مطالعه برای بررسی اثر AgNP بر روی اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنزیس میزان بیان بیومارکرهای متعددی که در تکامل ردهٔ 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 هیستولوژیِ بیضه‌ای در ۲۸ رت انجام گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان اسپرم در گروه تیمارشده با AgNP در مقایسه با گروه کنترل به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت. همچنین آن‌ها مشاهده کردند که تعداد اسپرماتوگونیا، لایدینگ و سلول‌های سرتولی در گروه تیمارشده با AgNP در مقایسه با گروه کنترل به‌شدت کاهش می‌یابد، اما تغییراتی در تراکم کروماتین اسپرم مشاهده نگردید (۴۱). علاوه‌بر این Alexander V و همکاران در سال ۲۰۲۱ به بررسی اثرهای نانوذرات نقره بر روی سلول‌های گرانولوسای تخمدانیِ کشت‌شده پرداختند. آن‌ها در این مطالعه دوزهای مختلفی از نانوذرات را به محیط‌کشت 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 سمیّتی AgNP بر روی سیستم تولیدمثلی می‌باشند که می‌توانند باروری را تحت‌تأثیر قرار دهند.

- **نانوذرات زینک اکسید (Zinc oxide nanoparticles)**

نانوذرات اکسید روی به‌صورت رایج در محصولات سرامیکی، فتوکاتالایزیس، فیلترهای UV و صنایع‌غذایی مورداستفاده قرار می‌گیرند. علاوه‌بر این اکسید روی به‌دلیل خاصیت ضدمیکروبی می‌تواند در بسته‌بندی‌های دارویی مورداستفاده قرار گیرد (۴۴، ۴۵). همچنین لازم است به این نکته توجه شود که یون روی از ضروری‌ترین ریزمغذی‌هایی است که در تمامیِ بافت‌های بدن دیده می‌شود و یکی از اجزای ضروری متالوپروتئین‌ها است و برای تعامل متالوپروتئین‌ها با سایر ماکرومولکول‌ها نظیر DNA لازم است. مطالعات اخیر بیان کرده‌اند که سمیّت القاشده به‌وسیلهٔ نانوذرات زینک اکسید به‌دلیل تبدیل زینک اکسید به Zn^{+2} است که بدین صورت هومئوستازی Zn^{+2} را تغییر می‌دهند (۴۶). همچنین مطالعهٔ تحقیقی که اخیراً انجام شده نشان داد که نانوذرات زینک اکسید با القای فسفریلاسیون p65 و IκBα و در نهایت تجزیهٔ آن‌ها منجر به القای بیان *IL-8* شده که با پاسخ التهابیِ مزمن در ریه همراه است (۴۷). در مطالعهٔ تحقیقی که اخیراً انجام شده است نیز مشخص گردید که مصرف نانوذرات زینک اکسید به‌مدت ۱۴ روز، منجر به تجمع آن‌ها در کبد و در نهایت مرگ سلول‌های کبدی می‌گردد. اخیراً گزارش شده‌است، جنین‌های موشی که در دوران اندام‌زایی در معرض نانوذرات اکسید روی قرار گرفته‌اند، نقص رشد نشان دادند (۴۸). در رابطه با اثرهای سمیّتی 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 سمیّت 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 بیان‌ژن *BAX* در بافت بیضه داشته باشند. همچنین آن‌ها نشان دادند که اثر نانوذرهٔ 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). علاوه‌بر 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

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

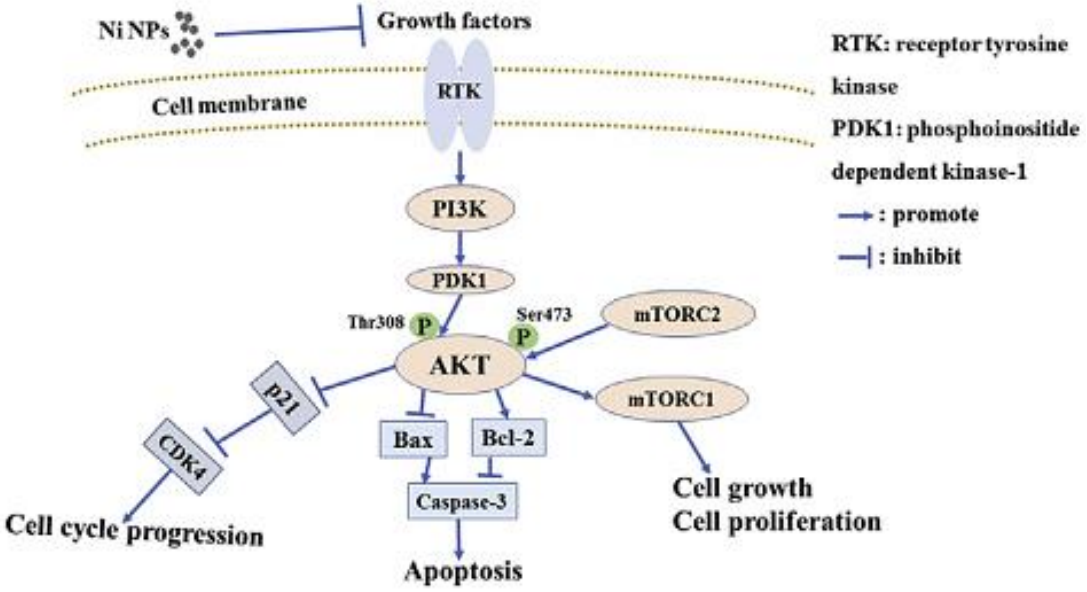
پروتئین‌های BTB می‌شوند (۵۱). محققان نشان دادند که افزایش سطح تولید ROS از طریق کاهش دادن پروتئین‌های درگیر در اتصالات محکم در سلول‌های سرتولی، کارایی BTB را به‌خطر می‌اندازند، که منجر به آسیب DNA و توقف چرخهٔ سلولی در فاز S می‌شود. علاوه‌بر این پیشنهاد شده‌است که ROS می‌تواند پروتئین ERK1/2 را فعال نموده و منجر به افزایش سطح بیان *TNF-α* 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 اسپرماتوژنزیس است در حضور نانوذرات زینک اکسید تخریب گردد (۵۲). توقف اسپرماتوژنز یکی دیگر از نتایج مربوط به دوزهای بالای نانوذرات زینک اکسید است. علاوه‌بر این نانوذرات اکسید روی می‌توانند منجر به ظهور سلول‌های نابالغ در اپیدیدیم، اسپرماتوسیت‌های دژنره‌شده و کاهش سلول‌های زایا گردند. علاوه‌بر این تعداد سلول‌های لایدینگ که از سلول‌های مسئول در تولید تستوسترون هستند، نیز در مواجه با نانوذرات اکسید روی کاهش می‌یابند. این نتایج با داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعهٔ *in-vitro* با استفاده از ردهٔ 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). علاوه‌بر این برای بررسی اثر سمیّتی نانوذرات زینک اکسید بر روی بافت‌های تولیدمثلی رت ماده در سال ۲۰۱۹ مطالعه‌ای به‌وسیله 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 رت هایی که در معرض نانوذرات زینک اکسید قرار گرفته‌اند افزایش یافته است. تغییرات هیستوپاتولوژیکی مشاهده‌شده در رحم شامل تخریب اپی‌تلیال و هایپرپلازی غده‌های اندومتریال بود. علاوه‌بر این میزان پروژسترون و استروژن در دوزهای پایین نانوذرات زینک اکسید افزایش یافت و دوزهای بالا به‌دلیل اثر تخریبی آن بر روی تخمدان کاهش یافتند. نتایج این مطالعه اثر سمیّتی نانوذرات زینک اکسید بر روی رحم و تخمدان در دوزهای بالا را نشان داد (۵۴).

- **نانوذرات نیکل (Nickel Nanoparticles)**

استفاده از نانوذرات نیکل روزبه‌روز درحال افزایش است، بنابراین میزان قرارگیری انسان‌ها در معرض این نانوذرات درحال گسترش است. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که این نانوذرات دارای اثر سمّی بر روی سیستم تولیدمثلی رت و نماتود هستند (۵۵، ۵۶). همچنین مشخص گردیده که نانوذرات نیکل دارای اثر سمیّتی 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 زایای سرتولی می‌شود و lncRNA LOC102551356 یکی از تعدیل‌کننده‌های اصلی در این فرایند است که افزایش بیان آن در سلول‌های تیمارشده با نانوذرات نیکل، فرایند آپوپتوز در سلول‌های زایای سرتولی را تسهیل می‌کند (۵۷). همان‌طورکه می‌دانید مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR یکی از مسیرهای کلاسیک مورداستفاده برای مهار آپوپتوز است (۵۸)؛ PI3K یک کیناز لیپیدی است که می‌تواند به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم به‌وسیلهٔ انواعی از فاکتورهای رشد فعال شود. همچنین AKT که آنزیم پایین‌دست PI3K است نقش حیاتی در این مسیر ایفا می‌کند. علاوه‌بر این mTOR که نمونه‌ای از سرین/ترئونین کیناز است، دارای دو فرم به‌نام‌های mTORC1 و mTORC2 است. به‌علاوه مشخص شده‌است که PI3K و mTORC2 فعال‌شده می‌توانند با فسفریلاسیون ریشه‌های سرین و ترئونین بر روی AKT، آن را فعال کند. AKT فعال‌شده می‌تواند در مقابل موجب شود تا mTOR پایین‌دستِ خود رشد سلولی و تکثیر را کنترل نماید. علاوه‌بر این AKT فسفریله می‌تواند با تنظیم فسفریلاسیون سوبستراهای پایین‌دست خود نظیر BCL-2، p21 و CDK4 فعالیت‌های مختلف سلولی نظیر چرخهٔ سلولی و آپوپتوز را کنترل نماید. AKT فعال‌شده می‌تواند ریشهٔ سرینیِ پروتئین Bad فسفریله گردد و منجر به رهاشدن 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 خانوادهٔ پروتئین Bcl-2 ناشی از AKT نقش بسیار مهمی در مهار آپوپتوز بازی می‌کنند (۶۲-۵۹). در این رابطه Wu در سال ۲۰۲۰ به سمیّت نانوذرات نیکل بر روی ردهٔ سلولی اسپرماتوژنیک موش پرداخت. او نشان داد که این نانوذرات می‌توانند منجر به تغییرات ساختاری در سلول، کاهش نرخ زنده‌ماندن و توقف چرخهٔ سلولی در مرحلهٔ 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 سمیّتی نانوذرات نیکل بر روی سیستم تولیدمثلی مدل حیوانیِ رت انجام شد. در این مطالعه ROS، آنزیم‌های اکسیدانت و

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

آنتی‌اکسیدانت و فاکتورهای مرتبط با آپوپتوز در بافت بیضه‌ای سنجیده شدند. در این مطالعه مشاهده گردید که در مدل‌های حیوانیِ تیمارشده با نانوذرات نیکل میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و هورمون تحریک‌کنندهٔ گنادی (GSH) کاهش یافته درحالی‌که میزان ROS، نیتریک اکسید، و مالون‌دی‌آلدهید نیز افزایش یافتند. علاوه‌بر 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. همهٔ این موارد به سمیّت تولیدمثلی نانوذرات نیکل اشاره دارند. در ضمن محققان در این مطالعه نشان دادند که ویتامین C می‌تواند اثر سمیّتی 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 اختصاصیِ بیضه‌ای، تحرک اسپرم و هیستوپاتولوژی آن سنجیده شد. در این مطالعه مشخص گردید که میزان تحرک اسپرم در موش‌های تیمارشده با نانوذرات نیکل کاهش یافت و به این نتیجه رسیدند که نانوذرات نیکل دارای اثرهای تخریبی بر روی اسپرماتوژنز موش می‌باشند (۶۳، ۶۴). در رابطه با اثر سمیّتی 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 موردبررسی قرار گرفتند. نتایج فراساختاری تخمدان‌ها، تورم میتوکندری، از بین رفتن کریستاهای میتوکندری و بزرگ شدن شبکهٔ آندوپلاسمی را در گروه‌های در معرض نشان داد. علاوه‌بر این، نانوذرات نیکل منجر به کاهش قابل‌توجه 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 قابل‌توجهی افزایش یافت اما میزان بیان پروتئین Bcl-2 کاهش یافت. این نتایج مؤکّد بر این نکته است که استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی نقش مهمی در سمیّت تولیدمثلیِ نانوذرات نیکل ایفا می‌کنند (۶۵).



شکل ۲- مکانیسم اثر نانوذرات نیکل (۶۶)

- **نانوذرات طلا (Gold nanoparticles)**

نانوذرات طلا، به‌دلیل خواص فیزیکی-شیمیایی و نوری منحصربه‌فرد و همچنین روش‌های مصنوعی کاملاً تثبیت شده و تغییرات آسان آن، در علوم زیست‌پزشکی به‌طور گسترده‌ای مورداستفاده قرار گرفته است. بنابراین، برای کاربردهای ایمن و کارآمد آن‌ها، توجه زیادی به ارزیابی سمیّتی نانوذرات طلا در سیستم‌های بیولوژیکی شده‌است (۶۷). مطالعات تحقیقی گذشته نشان داده که این نانوذرات می‌توانند منجر به افزایش میزان فاکتورهای التهابی نظیر IFN-γ و TGF-β شوند و بدین صورت می‌توانند منجر به فعال‌سازی مسیرهای التهابی گردند (۶۸). اولین مشاهده‌ها از سمیّت نانوذرات طلا بر روی اسپرماتوزوآ توسط مطالعهٔ Wiwanitkit و همکارانش گزارش شد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

آن‌ها در این مطالعه مایع سِمِن 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 بسیارمهمی در عملکرد تخمدان و باروری ایفا می‌کنند و در فرایند استروئیدوژنزیس نیز نقش دارند. در یک مطالعهٔ پژوهشی این سلول‌ها به‌مدت 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 استروئیدوژنزیس و همچنین ساختار اندامک‌ها مؤثر باشند. همچنین مشخص گردید که میزان استروژن در سلول‌های تیمارشده در مقایسه با سلول‌های تیمارنشده وابسته به زمان است و پس از ۱، ۳ و ۵ ساعت به‌میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد، درحالی‌که بعد از ۲۴ ساعت میزان استروژن به‌میزان قابل‌توجهی کاهش یافت (۸, ۷۰). تمامی این نتایج به اثر سمیّتی نانوذرات طلا بر روی سیستم تولیدمثلی اشاره دارد، بااین‌حال در مقایسه با سایر نانوذرات میزان سمیّت نانوذرات طلا کمتر است.

- **نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید (Titanium oxide nanoparticles)**

این نانوذرات از پراستفاده‌ترین نانوذرات‌ها در مقیاس جهانی هستند. آن‌ها رنگدانه‌های سفید رنگی هستند که به‌طور گسترده‌ای در رنگ‌ها، پلاستیک‌ها، سرامیک‌ها، لاستیک و مواد آرایشی مورداستفاده قرار می‌گیرند. علاوه‌بر این در سال‌های گذشته به‌عنوان افزودنیِ موادغذایی و حامل‌های دارویی نیز استفاده می‌شوند و در میان ۵ نانوذرهٔ پرمصرف در زمینهٔ دارویی قرار می‌گیرند (۷۱). ابعاد نانوذرهٔ تیتانیوم دی‌اکسید برای سمیّت آن‌ها ضروی است و از خود ذرات تیتانیوم دی‌اکسید سمّی‌تر هستند. Han و همکاران به بررسی مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در سمیّت این نانوذره در سلول‌های اندوتلیال عروقی پرداختند. آن‌ها نشان دادند که میزان فسفریلاسیون پروتئین‌هایی نظیر Akt، ERK، JNK و p38 در سلول‌های تیمارشده با این نانوذره افزایش می‌یابند. آن‌ها همچنین نتیجه گرفتند که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید از طریق مسیرهای پیام‌رسانی حساس به رِدوکس منجر به ایجاد پاسخ‌های التهابی در سلول‌های اندوتلیال می‌گردند (۷۲). در مورد سمیّت 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 قابل‌توجه در وزن بدن و اندام‌های تولیدمثلی مربوطه نظیر بیضه، اپیدیدیمیس، غدهٔ 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 قابل‌توجهی افزایش یافت. به‌علاوه در این مطالعه آن‌ها تغییرات گستردهٔ هیستوپاتولوژیکی در بیضه، اپیدیدیمی، وزیکول سمینال و غدهٔ پروستات را مشاهده نمودند (۷۳). علاوه‌بر این Gao و همکاران به بررسی اثر نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید بر روی تخمدان موش‌های ماده پرداختند. بعد از تجویز داخل‌معده با ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم BW از نانوذرهٔ تیتانیوم دی‌اکسید برای ۹۰ روز متوالی نشان دادند که تیتانیوم به‌میزان قابل‌توجهی در تخمدان موش تجمع می‌یابد و منجر به آسیب تخمدان، عدم‌تعادل 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. علاوه‌بر این افزایش میزان بیان *CYP17A1* پس از تیمار با نانوذرهٔ تیتانیوم دی‌اکسید، نشان‌دهندهٔ این است که افزایش بیوسنتز استرادیول می‌تواند حاصل تیمار با تیتانیوم دی‌اکسید باشد. همچنین افزایش میزان بیان‌ژن *AKR1C18* گواهی بر افزایش سرعت متابولیسم پروژسترون و در نهایت کاهش غلظت پروژسترون می‌گردد. در نتیجه تمامیِ این نتایج گواهی بر این موضوع است که نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید مستقیم بر روی عملکرد تخمدان تأثیر می‌گذارند (۷۴).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

- **نانوذرات سریم اکسید (cerium oxide nanoparticles)**

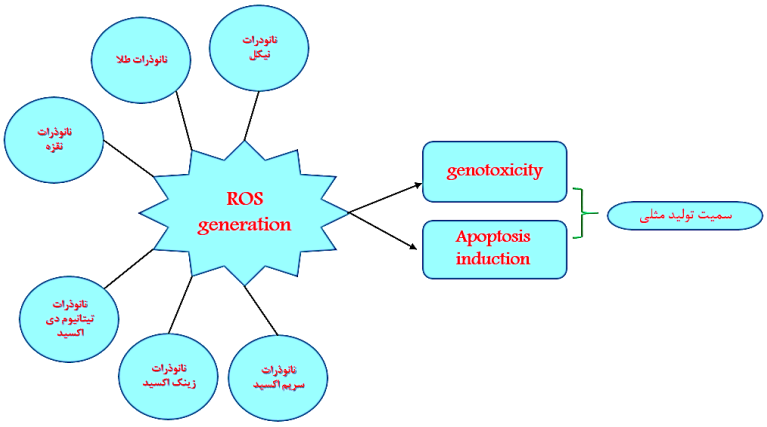
سریم اکسید یک اکسید از عنصر لانتانید است که کاربرد گسترده‌ای در صنعت به‌خصوص در تجزیهٔ بنزن، تولید سلول‌های خورشیدی، سنسورهای اکسیژن، پمپ اکسیژن و غیره دارد. در نتیجه تعداد افرادی که در معرض این نانوذره قرار می‌گیرند درحال گسترش هستند. اثرهای سمیّتی این نانوذره بر روی ریه، کبد، خون و حتی DNA اثبات شده‌است (۷۵). Cheng و همکاران در مطالعه‌ای به مکانیسم‌های مولکولیِ درگیر در سمیّت این نانوذره بر روی سلول‌های کبدی پرداختند. آن‌ها نشان دادند که میزان ROS و مالون‌دی‌آلدهید در سلول‌های تیمارشده با نانوذرات سریم اکسید به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. علاوه‌بر این میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GSH-px) و کاتالاز به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش می‌یابند. آن‌ها همچنین نشان دادند که میزان فسفریلاسیون پروتئین‌هایی نظیر ERK1/2، JNK وp38 MAPK بعد از تیمار با نانوذرات سریم اکسید به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابند. در نتیجه نانوذرات سریم اکسید از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی MAPK منجر به آپوپتوز سلول هدف می‌گردند (۷۶). اثر سمیّتی این نانوذره بر روی سیستم تولیدمثلی اولین‌بار توسط Qin انجام شد. آن‌ها در یک مطالعهٔ پژوهشیِ جامع، موش‌های نر را به‌مدت ۳۲ روز در معرض نانوذرات سریم اکسیدِ مزمن قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان سریم در بیضه به‌همراه آسیب‌های DNA افزایش می‌یابد، علاوه‌بر این وزن بیضه، میزان تولید روزانهٔ اسپرم (DSP[1]) و تحرک اسپرم کاهش می‌یابد. همچنین میزان تستوسترون و تعدادی از ژن‌های درگیر در استروئیدوژنزیس نظیر *STAR*، *P450scc*، *P450c17*، *3B-HSD* و *17B-HSD* به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت. به‌علاوه در این مطالعه مشخص شد که میزان کاهش بیان‌ژن‌های 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 نانوذرهٔ سریم اکسید عمل می‌کند. این نتایج در موش نشان می‌دهد که به‌دلیل پتانسیل سمیّتی 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، گلوتاتیون و نیتریک اکسید می‌گردد. به‌علاوه، این نانوذره دارای نقش به‌سزایی در کاهش تحرک، مقدار اسپرم و افزایش اختلالات اسپرم دارد. در نتیجه، نانوذرهٔ سریم اکسید از طریق برهم زدن تعادل اکسیدانت/آنتی‌اکسیدانت و مهار اندوکرین 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 درحال افزایش است. نانوذرات می‌توانند از طریق مسیرهای مختلفی وارد بدن انسان شوند و بر روی اندام‌های مختلف نظیر سیستم تولیدمثلی اثر سمّی القا کنند (شکل ۳ و جدول ۱). این نانوذرات می‌توانند با تغییراتی که در مورفولوژی، تعداد، حیات اسپرم‌ها و همچنین تکامل اولیه و ثانویهٔ فولیکول‌ها و اووسیت‌ها ایجاد می‌کنند منجر به ناباروری گردند. علاوه‌بر 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 سمیّتی نانوذرات در پژوهش‌ها به‌طور کامل برده نشده‌است اما اعتقاد بر این است که القای آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو یکی از اصلی‌ترین این مکانیسم‌هاست.

[1] Daily sperm production

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]



شکل۳- مکانیسم القای اثر سمیّت تولیدمثلی

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

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

ملاحظات اخلاقی

وجود ندارد.

تعارض منافع

وجود ندارد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

منابع

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.Sanhai 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, Stanisz 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 هورمونهایLHFSH و تستوسترون در موش نر بالغ نژاد .NMRI فصلنامه زیست شناسی جانوری. ۲۰۱۵;۸.(2)
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-polylactide 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, Racchetti G, Podini P, Bachi A, Meldolesi J. Regulated exocytosis: a novel, widely expressed system. Nature cell biology. 2002;4(12):955-63.
20.Chieregatti 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.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

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 H2O2: 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, Valiyaveettil 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. ۲۰۱۶;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, Aghajanikhah 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.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]

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, Sereemaspun 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-Khedhairy 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, Noshy 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.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-08-02]