



بررسی اثرات تجویز نانوذرات نقره زیستی در طی دوره بارداری بر بافت مغز نوزادان موش‌های صحرایی

بهروز یحیایی^{۱*}، پرستو پورعلی^۱، فائزه عامری^۲

۱- گروه پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

۲- گروه پزشکی، مرکز تحقیقات نانوذرات بیولوژیک در پزشکی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
مقدمه نانوذرات نقره از شایع‌ترین نانوذرات مورد استفاده در صنایع پزشکی می‌باشند. امروزه این نانوذرات به روش‌های شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی تولید می‌شوند. هدف از انجام این مطالعه بررسی و مقایسه تغییرات بافتی مغز ناشی از القای دوزهای سمی و غیرسمی نانوذرات نقره تولید شده به روش بیولوژیک در نوزادان موش‌های صحرایی می‌باشد. مواد و روش‌ها این پژوهش از نوع مطالعه تجربی بوده و ۱۸ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار انتخاب و در نهایت به ۳ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. یک گروه کنترل و مابقی براساس نانوذره تزریقی با دوز سمی و غیر سمی به ۲ گروه مساوی تقسیم و پس از طی مراحل بارداری، تزریق در دو هفته پایانی بارداری انجام شد. دو هفته پس از زایمان، تغییرات بافت شناختی حاصل در مغز نوزادان موش‌های صحرایی در زیر میکروسکوپ مشاهده و بررسی گردید. یافته‌ها نمونه‌های بافت‌شناسی گروه دریافت کننده دوز سمی از نانوذرات نقره تولیدی به روش بیولوژیک در مقایسه با گروه کنترل تغییر محسوسی را نداشت که این مهم نشان از عدم تاثیر مستقیم و منفی این مواد بر بافت عصبی می‌باشد. سلول‌های نورو و سلول‌های نوروگلی مشخصات طبیعی از جمله هسته مشخص و سیتوپلاسم واضح داشتند. زوائد سلولی آن‌ها نیز در اطراف آن‌ها قابل رویت بوده و تغییر خاصی در ناحیه نوروپیل دیده نشد. نتیجه‌گیری استفاده از نانوذرات نقره زیستی در دوز غیرسمی و حتی دوز سمی اثر مخربی بر مغز و شاخص‌های مورفولوژیک بافتی و سلولی نخواهد گذاشت. کلیدواژه‌ها نانوذره، سمی، غیر سمی، مغز، نوزاد موش صحرایی	تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۱۸ *نویسنده مسئول: نام و آدرس، بهروز یحیایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، دانشکده علوم پزشکی، گروه علوم پایه تلفن: ۰۲۳۳۳۳۹۰۰۷۷ پست الکترونیک: behroozyahyaei@yahoo.com



مقدمه

نانوذرات نقره، از جمله جذاب‌ترین نانومواد هستند که به صورت گسترده در طیف وسیعی از مقاصد زیست پزشکی استفاده می‌شوند. به طور کلی فناوری نانو به تمام فناوری‌های پیشرفته در عرصه کار در مقیاس نانو اطلاق می‌شود. منظور از این مقیاس، کار با موادی در ابعاد ۱ تا ۱۰۰ nm می‌باشد (۱). نانوذرات به روش‌های بیولوژیک و شیمیایی تولید می‌شوند. در روش بیولوژیک، میکروارگانیسم‌هایی چون باکتری‌ها و قارچ‌ها قادر هستند به وسیله سیستم متابولیک خود، نانوذرات فلزی را تولید کنند، برای مثال باکتری پseudomonas که در معادن نقره زندگی می‌کند قادر است تا نانوذرات نقره را تولید کند که این کار را با متابولیزه کردن یون‌های نقره انجام می‌دهد. نانوذرات به وسیله روش بیولوژیک به سرعت سنتز می‌شوند (۲). در روش شیمیایی به وسیله استفاده از علوم مدرن و فرآیندهای پیچیده نانوذرات تولید می‌شوند. از نانوذراتی که در این روش تولید می‌شوند می‌توان به نانوذرات نقره که به دلیل خواص آنتی باکتریال در مقاصد پزشکی و درمان عفونت‌ها به کار می‌رود، نام برد (۳، ۴). از امتیازات استفاده از روش بیولوژیک در تولید نانوذرات نقره می‌توان به استفاده از این نانوذرات در درمان بیماری‌هایی همانند سرطان و روند دارورسانی آن اشاره نمود.

به تازگی استفاده از روش‌های بیوسنتزی که در آن‌ها از میکروارگانیسم‌هایی مثل باکتری و قارچ و یا حتی عصاره گیاهی استفاده می‌شود، متداول شده است، این روش‌ها قابل قبول و با روش ارزان و ساده‌ای انجام می‌شوند و نیاز به روش‌های سنتز پیچیده را برطرف می‌کنند. از مزایای روش بیوسنتز، می‌توان به هزینه کم‌تر، سازگاری با محیط زیست و تولید در مقیاس بالا اشاره کرد (۵، ۷). در این روش‌ها نیازی به استفاده از دما و فشار بالا و همچنین ترکیبات شیمیایی

نیست. نتایج حاصل از مطالعات برخی محققین نشان داد که نانو ذره نقره تولید شده توسط برخی گیاهان اثرات مهاری بیشتری نسبت به نوع تجاری بر سلول‌های سرطانی نسبت به نوع سلولی سالم دارد (۶، ۷). از آنجا که میزان زیست سازگاری و سمیت ناشی از این ذرات بر میکروارگانیسم‌ها بطور کامل مشخص نشده است، لذا برآورد توانایی نانوذرات با توجه به نوع سیستم زیستی درگیر و درک مکانیسم واکنش، حائز اهمیت است. همچنین ابعاد نانو در این ذرات باعث عبور آسان از غشای بیولوژیک و اثر بر فیزیولوژی سلول شده است بطوریکه با کاهش قطر، سطح تماس افزایش یافته و اثرگذاری و قدرت نفوذ این ذرات بیشتر می‌شود. شکل نانوذرات نیز بر میزان سطح تماس و رهایش یون نقره اثرگذار خواهد بود. از آنجا که تمایل پروتئین‌ها به لبه‌های نوک تیز بیشتر است از این رو تمایل چسبندگی ذرات مکعبی یا مثلثی شکل بیشتر خواهد بود (۸). مجموع ویژگی‌های فوق، نانوذرات نقره را به ماده‌ای مناسب جهت کاربردهای پزشکی تبدیل کرده است. از دیرباز تاکنون نقره به علت خواص ضد باکتریایی خود شهرت یافته است. اتصال این ذرات به پروتئین‌های حاوی گوگرد در سطح غشای باکتری‌ها، امکان ورود و تغییر در مورفولوژی و زنجیره تنفسی باکتری را فراهم می‌کند و در نهایت با اثرگذاری بر فرآیند مرگ سلولی منجر به مرگ عامل بیگانه می‌شود. نانوذرات نقره علاوه بر باکتری‌ها با اتصال به گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروس‌ها مانع از اتصال آن‌ها به سلول‌های میزبان و در نهایت مرگ ویروس می‌شوند. عده‌ای بر این باورند که عدم سمیت و ضد باکتریایی بودن نانوذرات نقره سبب بروز رفتار ضد التهابی از آن‌ها شده است. البته کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و مهار فعالیت اینترفرون گاما و فاکتور نکروز آلفا (α) را در بروز این رفتار نایستی نادیده گرفت. نانوذرات نقره در مقادیر بالاتر



از ۲۰۰ mg/kg اثرات مخربی بر میتوکندری دارد و سبب ایجاد رادیکال آزاد اکسیژن می‌شود (۸). نانوذرات نقره هم چنین سبب کاهش تجمع پلاکت می‌شوند و بر فرآیند انعقاد نیز موثر هستند. با توجه به مطالب ذکر شده نانوذرات می‌توانند به طریقه‌های متفاوتی وارد بدن انسان شوند از جمله دستگاه تنفسی، پوست، دستگاه گوارشی و اغلب تحقیقاتی برای ارزیابی تأثیرات سمی نانوذرات نقره در سیستم تنفسی، کلیه، کبد، تخمدان، بیضه، قلب، سد خونی مغزی، سلول‌های خونی و سایر اندام‌ها انجام شده است. اما مطالعاتی که اثر نوع بیولوژیک را بر بافت هدف مورد بررسی قرار دهد کمتر مورد توجه قرار گرفته است. از این رو مجهولات زیادی درباره‌ی مکانیسم سمیت این نوع نانوذره نقره (بیولوژیک)، میزان دوز سمی و غیر سمی آن و تغییرات مورفولوژیک ایجاد کننده بر بافت وجود دارد که هنوز روشن نیست و نگرانی‌هایی درباره‌ی مخاطرات آن‌ها بر انسان و محیط زیست وجود دارد (۹-۱۵). لذا با توجه به مطالعات گذشته محققین و تعیین اثرات نانوذرات در بافت‌های بدن، هدف از تحقیق حاضر بررسی روند سمیت سلولی و تغییرات بافتی در نوزادان مادران دریافت کننده دوزهای متفاوت نانوذرات نقره تولید شده به روش بیولوژیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها

تولید نانوذرات نقره

ابتدا نمونه قارچ از مرکز پژوهشی فناوری و فرآورده‌های میکروبی دانشگاه تهران خریداری شد. شماره کلکسیون قارچ مذکور UTMC5026 می‌باشد. بیوماس سلولی به وسیله سانتریفیوژ در دور ۱۵۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه از محیط کشت جدا و سوپرناتانت به دست آمده برای تولید نانوذرات نقره بررسی گردید. جهت تولید نانوذرات نقره، سوپرناتانت حاصل از قارچ مورد آزمایش در ارلن ۱۰۰ mL با غلظت

نهایی ۱ mM از محلول نیترات نقره در حجم نهایی ۱٪ v/v مخلوط شد و نمونه در گرم‌خانه شیکردار در دمای ۳۰ درجه سانتی گراد و دور ۱۵۰ rpm به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. نتیجه این آزمون با تغییر رنگ محیط کشت در اثر تجمع خارج سلولی نانوذرات نقره مورد بررسی قرار گرفت. شاهدهای مورد استفاده شامل انکوباسیون محیط کشت به تنهایی و یون فلز در آب مقطر بود (۱۶).

بررسی تولید نانوذرات

تولید نانوذرات نقره بوسیله تکنیک‌های اسپکتروفتومتری، پراش پرتوی ایکس و میکروسکوپ الکترونی عبوری مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به تست MTT که میزان IC50 را در چاهک دوم نشان داد، ابتدا ۱ ml نانوذره با ۳ ml محیط کشت مخلوط گردید. بر اساس اینکه موش صحرایی با وزن حدود ۲۵۰ گرم به میزان ۱۰ درصد وزن بدنش خون دارد، دوز غیر سمی ۳-۴ و دوز سمی ۶-۸ محاسبه و جهت تزریق آماده گردید. جهت بررسی اثر دوزهای سمی و غیر سمی نانوذرات نقره بیولوژیک بر بافت مغز تعداد ۱۸ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار از موسسه رازی خریداری و جهت تطبیق با شرایط به مدت یک هفته قرنطینه شدند. موش‌های صحرایی پس از وزن کشی، به شکل تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند. موش‌های صحرایی به صورت هفتگی وزن کشی شده و غلظت دوزهای مورد نیاز نانوذرات برای وزن جدید آن‌ها محاسبه گردید. گروه بندی موش‌های صحرایی شامل کنترل، دوز غیر سمی نانوذرات نقره بیولوژیک، دوز سمی نانوذرات نقره بیولوژیک بود. به منظور ایجاد بارداری از دو موش صحرایی نر استفاده شد. جهت تایید بارداری از مشاهده پلاک واژنی و وزن کشی استفاده شد. به دلیل افزایش حجم نانوذرات تزریقی، تزریق طی ۴ مرحله (۲ بار در دو هفته‌ی پیاپی) به روش درون صفاقی و در ۲ هفته آخر بارداری انجام شد. دو هفته پس از تولد



موش‌های صحرایی و اتمام دوره شیرخوارگی، به منظور افزایش زمان اثر احتمالی نانوذرات بر بافت‌ها، نمونه‌گیری از نوزادان انجام شد.

در انتهای دوره آزمایش به منظور نمونه‌گیری بافتی، موش‌های صحرایی نوزاد با رعایت اصول اخلاقی، قربانی شده و نمونه‌گیری بافتی انجام گرفت. جهت این کار، ابتدا تمامی موش‌های صحرایی شب قبل از نمونه‌گیری، به مدت ۱۰ ساعت ناشتا بودند. سپس در روز نمونه‌گیری مجدد وزن کشی و جهت نمونه برداری روی تخته جراحی فیکس شدند. با تیغ جراحی ناحیه جعبه مغزی آن‌ها برش داده شد و ساختار مغز توسط قیچی و پنس جدا و توسط ترازوی دیجیتالی وزن گردید. نمونه‌های جدا شده از تمامی موش‌های صحرایی، بلافاصله درون ظروف حاوی محلول فرمالین ۱۰٪ جهت ثبوت بافت قرار داده شده و پس از ۲۴ ساعت محلول فرمالین تعویض گردید. نمونه‌های اخذ شده جهت تهیه مقاطع هیستولوژیک به آزمایشگاه بافت شناسی ارسال گردید. پس از آب‌گیری، شفاف‌سازی، آغشتگی و قالب‌گیری، از هر نمونه ۶ سریال برشی بر روی ۲ لام با ضخامت ۵ میکرون، قرار داده شد و پس از انجام رنگ آمیزی معمول هماتوکسیلین و ائوزین و چسباندن لامل، مقاطع تهیه شده به لحاظ متغیرهایی که به طور معمول قراردادی جهت بررسی روند تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت مغز مطالعه می‌شوند، به کمک میکروسکوپ نوری المپیوس CX22 با دوربین عکس برداری سونی مورد ارزیابی بافت شناختی قرار گرفتند. از هر نمونه ۲ لام و بر روی هر لام ۳

مقطع و از هر مقطع ۳ تصویر با بزرگنمایی ۴۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ اخذ و مطالعه گردید. تمامی بافت‌ها مورد تجزیه و تحلیل کیفی و درجه بندی تغییرات بر اساس گریدبندی صفر تا ۳ مبنی بر عدم تغییرات، تغییرات ضعیف، تغییرات متوسط و تغییرات شدید انجام شد. کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در تحقیق حاضر با کد اخلاق IR.IAU.SHAHROOD.REC.1395.27 رعایت گردید.

یافته‌ها

اسپکتروفتومتری نور معمولی

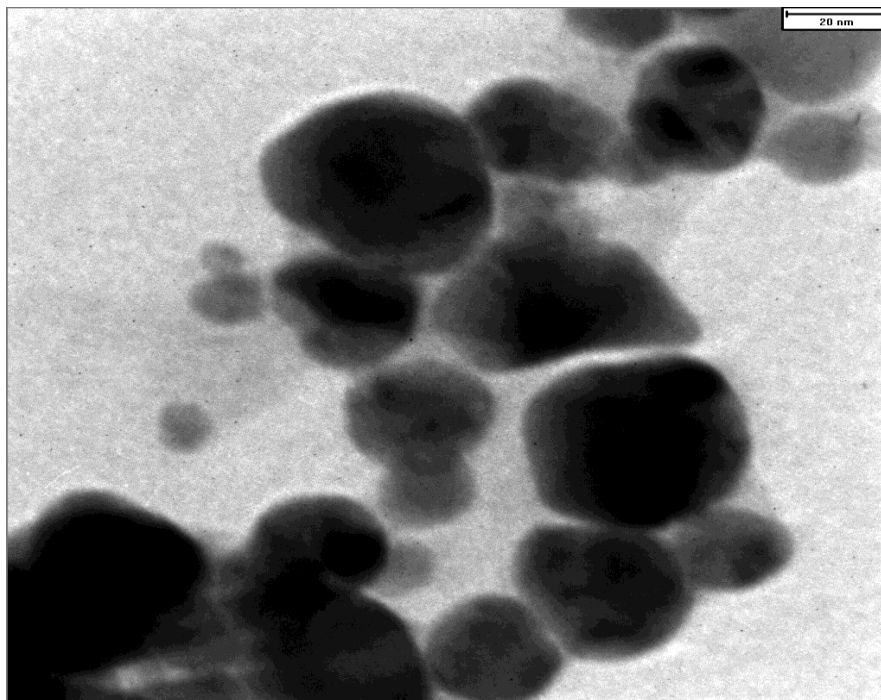
به دلیل کدورت موجود در نانوذرات تولیدی، ابتدا نمونه به صورت ۱ به ۱۵ به وسیله آب مقطر رقیق شد و جذب نوری به دست آمد. حداکثر جذب نوری در محدوده ۴۲۹ نانومتر بوده است.

بررسی نانوذرات تولید شده به وسیله پراش پرتوی ایکس (XRD)

نتایج بررسی پراش پرتوی ایکس حضور پیک‌های نانوذرات نقره را در نمونه نشان داد که تاییدی بر تولید نانوذرات می‌باشد.

بررسی تشکیل نانوذرات بوسیله میکروسکوپ الکترونی عبوری

تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان داد که نانوذرات نقره به صورت گرد و چند وجهی تولید شده‌اند و اندازه متوسط آن‌ها حدود ۳۵ نانومتر بود (شکل ۱).

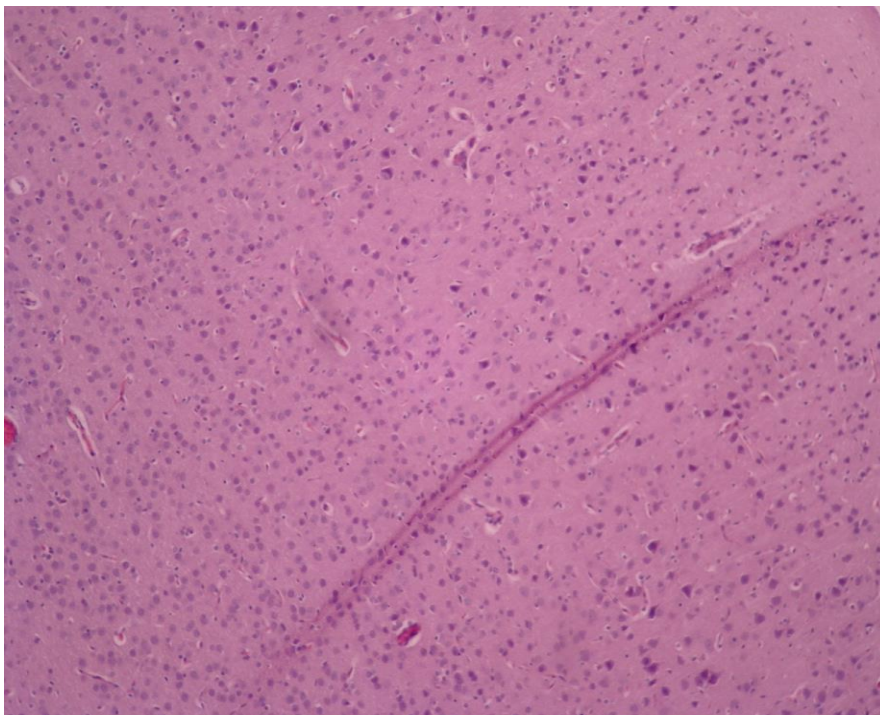


شکل ۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی TEM از نانوذرات نقره زیستی (بزرگنمایی ۲۰ نانومتر)

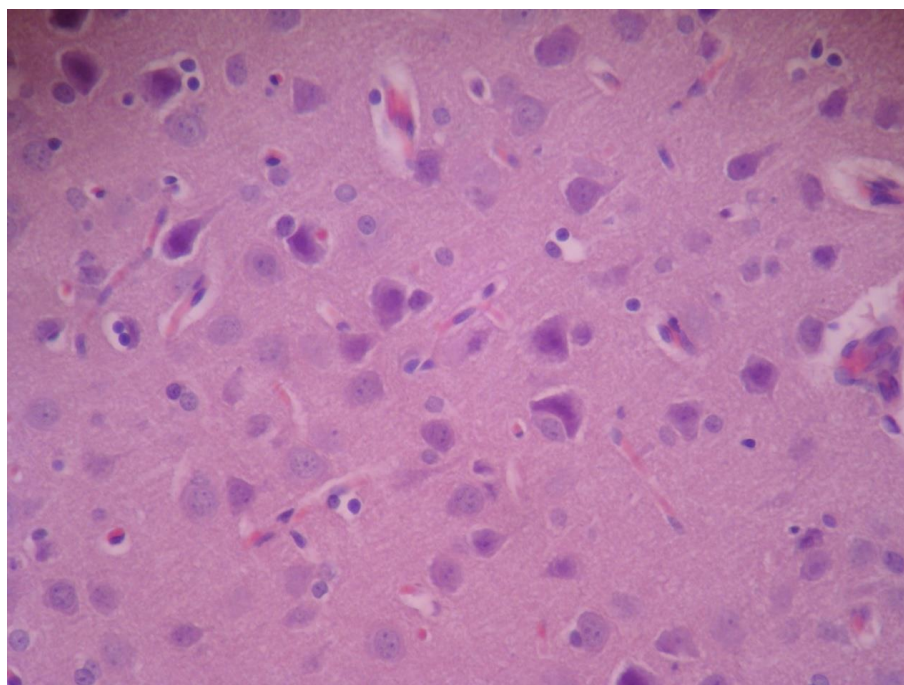
یافته های بافت شناسی نمونه های بافت مغز

در نمونه های گروه کنترل بافت مغز و لایه های آن کاملاً مشخصات سالم همراه با لایه بندی و پراکندگی دقیق سلولی را نشان می دهند. ماده خاکستری و لایه سطحی آن که لایه مولکولار نامیده می شود و تعداد سلول کمتر همراه با

رشته های بیشتری دارد کاملاً مشخص بوده و اندازه آن در مقطع بافت شناسی نرمال است. مشخصات سلولی نورون ها و سلول های بافت نوروگلی طبیعی بوده و هسته آن ها ظاهر یوکروماتین دارد. سیتوپلاسم نورون اسیدیوفیل و مشخص است (شکل ۲ و ۳).



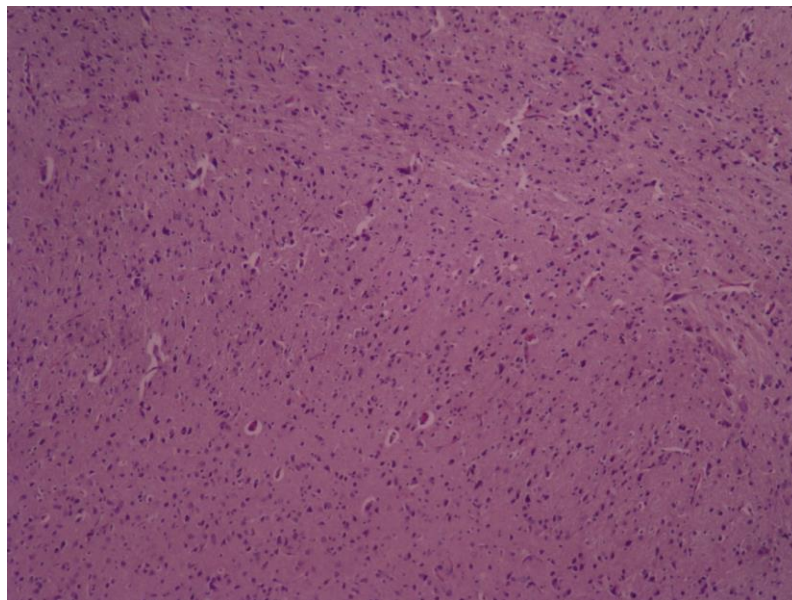
شکل ۲- مقطع بافت شناسی مغز نوزاد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین $\times 100$)



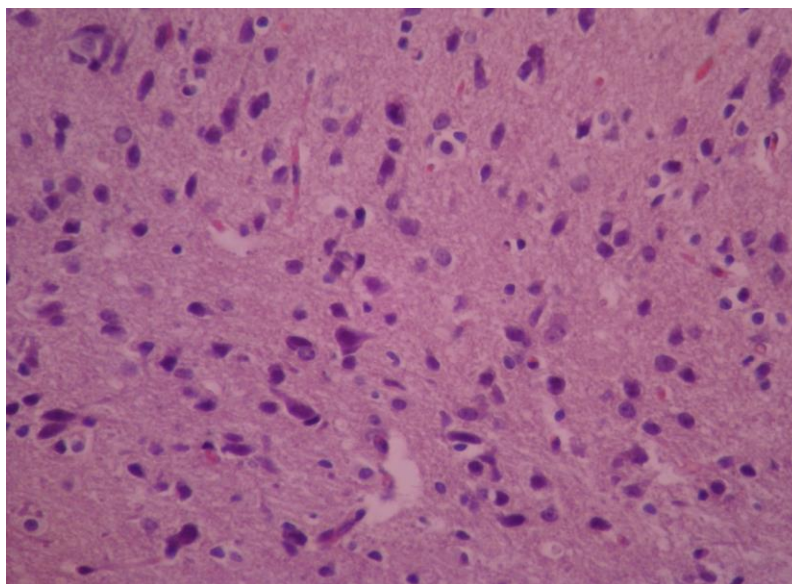
شکل ۳- مقطع بافت شناسی مغز نوزاد موش صحرایی گروه کنترل. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین $\times 400$)

بوده و تعداد و پراکندگی آن‌ها کاملاً گویای سلامت بافت می‌باشد. ضمناً هیچگونه پرخونی و احتقانی در بافت وجود ندارد (شکل ۴ و ۵).

نمونه‌های گروه دوز غیرسمی نانوذرات نقره بیولوژیک نیز در مقایسه با گروه کنترل هیچگونه تغییر خاصی را نشان نمی‌دهد. همانطور که مشاهده می‌گردد نوروها و سلول‌های بافت گلیال دارای هسته و سیتوپلاسم طبیعی



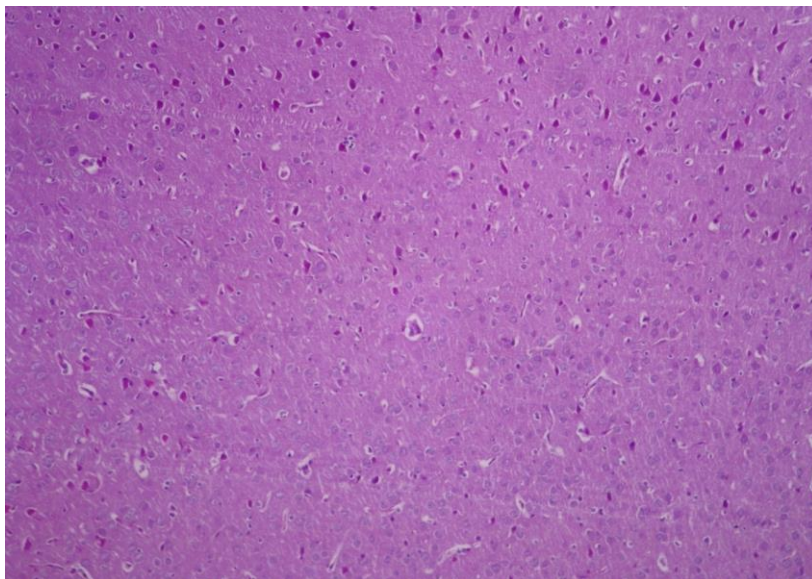
شکل ۴- مقطع بافت شناسی مغز نوزاد موش صحرایی گروه دوز غیرسمی نانوذرات نقره بیولوژیک. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



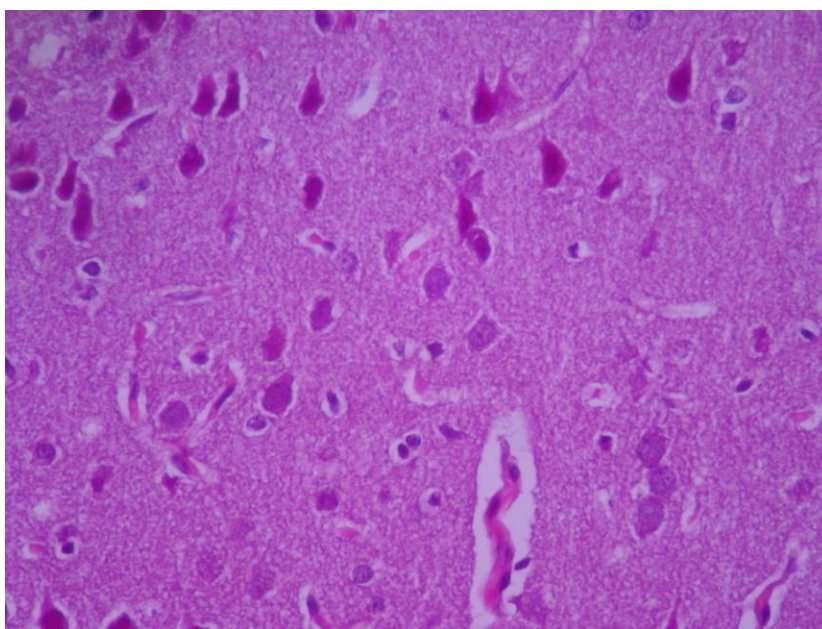
شکل ۵- مقطع بافت شناسی مغز نوزاد موش صحرایی گروه دوز غیر سمی نانوذرات نقره بیولوژیک. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)

سلول‌های نورون و سلول‌های نوروگلی مشخصات طبیعی از جمله هسته مشخص و سیتوپلاسم واضح دارند. زوائد سلولی آن‌ها نیز در اطراف قابل رویت است (شکل ۶ و ۷).

نمونه‌های بافت شناسی گروه دریافت کننده دوز سمی از نانوذرات نقره تولیدی به روش بیولوژیک در مقایسه با گروه کنترل تغییر محسوسی ندارد که این مهم نشان عدم تاثیر مستقیم و منفی این مواد بر بافت عصبی ناحیه مغز می‌باشد.



شکل ۶- مقطع بافت شناسی مغز نوزاد موش صحرایی گروه دوز سمی نانوذرات نقره بیولوژیک. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 100$)



شکل ۷- مقطع بافت شناسی مغز نوزاد موش صحرایی گروه دوز سمی نانوذرات نقره بیولوژیک. (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین $\times 400$)



بحث

در این مطالعه اثر دوزهای سمی و غیرسمی نانوذرات بیولوژیک تولید شده بررسی شد نتایج حاصل از آن نشان می دهد که نانوذرات بیولوژیک برای سلول های بافت مغز حتی در دوز سمی پاتولوژیک نیست. در همین رابطه در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۸ توسط پژوهشگران دانشگاه علوم و تکنولوژی در چین انجام شد اثرات تجمع نانوذرات نقره بر نورون ها و سد خونی مغزی با تزریق زیرجلدی در موش ها بررسی شد. نانوذرات با دوز $62/8 \text{ mg/kg}$ بصورت زیرجلدی تزریق شد و سپس مغز موش ها از نظر ساختار و غلظت نقره بررسی شد. نتایج نشان داد که نانوذرات نقره می تواند از سد خونی مغزی عبور کند و با ورود به مغز به صورت Particle تخریب نورونی و نکروز ایجاد کند (۱۴). در مطالعه دیگری در نوامبر ۲۰۱۴ توسط پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد، اثرات نانوذرات نقره بر آپوپتوز و تولید نورون های تیره در هیپوکامپ موش مورد بررسی قرار گرفت. نشان داد که تعداد نورون های خاکستری و سلول های آپوپتوتیک در CA1, CA2, CA3 و جیروس دندانهای هیپوکامپ بطور بارزی در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود (۱۷). همچنین در مطالعه ای که سال ۲۰۱۳ توسط پژوهشگران دانشگاه Chonnam انجام شد، اثرات نانوذرات نقره بر موش های باردار و تکامل جنین آن ها بعد از مواجهه در روزهای ۶ تا ۱۹ بارداری مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات بدست آمده نشان داد که تماس با نانوذرات نقره در حاملگی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو خصوصاً در بافت کبدی می شود و در غلظت های کمتر از 100 mg/kg/Day باعث اختلال تکاملی نمی شود و هیچ اثر سوئی از نانوذرات نقره در دوزهای زیر 100 mg/kg/Day برای مادران باردار و زیر 1000 mg/kg/Day برای تکامل جنین مشاهده نشد (۱۴) که نتایج مطالعه مذکور در مقایسه با

مطالعه حاضر که بر روی بافت مغز انجام شده است به لحاظ نوع نانوذره متفاوت اما به لحاظ عدم سمیت در دوزهای بکار رفته مشابهت دارد. در مطالعه ای که در سال ۱۳۹۱ توسط پژوهشگران گروه زیست شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان انجام شد، تأثیر نانوذرات نقره بر فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروژناز و تغییرات بافت قلب در موش صحرایی نر نژاد ویستار بررسی شد. یافته ها در این مطالعه نشان داد که غلظت های مختلف نانوذرات نقره بر مقدار آنزیم لاکتات دهیدروژناز تأثیر معناداری ندارد. در پژوهشی که در سال ۱۳۹۱ توسط پژوهشگران دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام شد دوزهای سمی مختلف نانوذرات نقره را بر بافت ریه بصورت خوراکی در موش های صحرایی نر بررسی کردند که اثر نانو ذره نقره بر بافت ریه قابل ملاحظه بوده و تغییرهای حاصله نشانگر آسیب های سلولی و بافتی می باشد (۱۸). این مطالعه بر چشمگیر بودن تأثیرات نانوذرات نقره بر بافت ریه موش ها دلالت دارد که نتایج حاصل با نتایج مطالعه حاضر متفاوت است. در مطالعه ای که در سال ۱۳۹۳ توسط پژوهشگران دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شرق به انجام رسید سمیت نانوذره نقره تجاری و نانوذرات نقره ی سنتز شده به روش بیولوژیک بر روی رده های سلولی سرطانی معده و فیروبلست ریه مقایسه شد. در این مطالعه برای سنتز نانوذرات بیولوژیک از عصاره برگ گیاه اکالیپتوس استفاده شد. یافته ها نشان داد که نانوذرات نقره سنتز شده به روش بیولوژیک، اثرات مهاری بیشتری نسبت به نانوذرات تجاری بر روی سلول های سرطانی از خود نشان می دهد (۱۹). چنانچه تکنیک های تکمیلی مانند بررسی خواص آنتی اکسیدانی، بیان ژن و تست هایی از این قبیل مورد آزمایش قرار گیرد می تواند نتایج بهتری را در خصوص استفاده و اطمینان خاطر از مصرف نانوذرات به همراه داشته باشد.



نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان می دهد که نانوذرات نقره بیولوژیک در دوزهای غیر سمی و حتی در دوزهای سمی اثرات مخربی بر بافت مغز و سلولها و لایه های مختلف مغزی موش صحرایی، نخواهد گذاشت. لذا پیشنهاد می گردد برای روشن شدن هرچه بیش تر ابعاد اثرات استفاده از نانوذرات نقره بر بافت های بدن، تحقیقات دقیق تری و بیشتری با تمرکز بر سایر بافتها و دوزهای متفاوت انجام گیرد. بدیهی است نتایج

این مطالعه و مطالعات دیگر در آینده به استفاده ایمن

نانوذرات بر بافت های بدن انسان کمک خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله از حمایت های معاونت محترم علمی و علوم پزشکی واحد شاهرود قدردانی می نمایند.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی بین نویسندگان مقاله وجود ندارند.

References

1. Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, et al. Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure. *Particle and Fibre Toxicology*. 2005; 2: 10.
2. Florian J, Heilig tag, Markus Neiderberger. The fascinating world of nanoparticle research. *Materials today* 2013; 16(7-8):262-271.
3. Maynard Andrew D. Project on Emerging nanotechnologies. Woodrow Wilson international center for scholars. 2006.
4. Pazooki M. training and fundamentals of nanotechnology. nanotechnology development special center. 2007; 10: 10.
5. Nikbakht M, Pourali P. Survey of biological and antibacterial effects of silver nanoparticles of aqueous and methanol extracts of *Berberis Vulgaris*. *Medical Sciences*. 2015; 25 (2): 112-118.
6. Fayaz AM, Balaji k, Girial M, Yadar R, Kalaicheluan PT, Venketesan R. Biogenic Synthesis of Silver nanoparticles & their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nano Med* 2010; 6(1): 103-9.
7. Philip D. Honey mediated green synthesis of silver nanoparticles spectrochim. *Acta Amol Biornol Spectrosc*. 2010; 75(3): 1078-81.
8. Pourali P, Badiie SH, Manafi S, Noorani T, Rezaei A, Yahyaei B. Biosynthesis of gold nanoparticles by two bacterial and fungal strains, *Bacillus cereus* and *Fusarium oxysporum*, and assessment of their nanotoxicity in vitro by direct and indirect assays, *Electronic Journal of Biotechnology*. 2017; 29: 86-93.
9. Rezaei-Zarchi S, Taghavi-Foumani M, Razavi Sheshdeh S, Negahdary M. The effect of silver nanoparticles on blood cells in male rats. *Sci J Iran Blood Transfus Organ*. 2013; 10(2):147-153.
10. Drake R, Vogel V, Michel A, Gray's anatomy for Students, 2nd ed. 2010; 30-50.
11. Pourali P, Yahyaei B. Biological production of silver nanoparticles by soil isolated bacteria and preliminary study of their cytotoxicity and cutaneous wound healing efficiency in rat, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016; 34: 22-31.
12. Mescher Anthony L, Janqueira's basis histology: text & atlas, 12th ed, 2010; 202.
13. Tang J, Xiong L, Wang S, Wang J, Liu Zi yi Wan, et al. influence of Silver nanoparticles on neurons and blood-brain barrier via Subcutaneous injection in rats, *Applied Surface Science*, 2008; 255(2): 502-504.
14. Yu WJ, Mo Son Y, lee J, Kim S H, In- chul Lee, et al. Effects of silver nanoparticles on pregnant dams and embryo-fetal development in rats, *nanotoxicology*. 2014; 8(1): 85-91.
15. Saifuddin N, CW Wong, AA Nur Yasumira. Rapid biosynthesis of silver nanoparticles using culture supernatant of bacteria with microwave irradiation. *E-journal of Chemistry*, 2009; 6(1): 61-70.
16. Pourali P, Nouri M, Ameri F, Heidari T, Kheirkhahan N, arabzadeh S, Yahyaei B. Histopathological study of the maternal exposure to the biologically produced silver nanoparticles on different organs of the offspring. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393(5): 867-878.



17. Bagheri-Abassi F, AlaviH, MohamadipourA, Motejadded F, Ebrahimzadeh- bideskan. The effect of Silver nano particles an apoptosis & dark neuron production in rat hippocampus, Ira J Basic Medsci. 2015;18:644-648.
18. RezaeeRanjbarSardari R, RezaeiZarchi S, Nasri S, Talebi A, Khoradmehr A, RazaviSheshde A et al . Toxicological Effects of Silver Nanoparticles in Rats' Lung.JSSU. 2012; 20 (3): 269-76.
19. Rashmezd MA, AsgaryAE, Tafvizi F, Sadat Shandiz SA, Mirzaie A. Comparative study on cytotoxicity effect of biological and commercial synthesized nanosilver on human gastric carcinoma and normal lung fibroblast cell lines. Tehran Univ Med J. 2015; 72 (12):799-807.



Effects of administration of biological silver nanoparticles during pregnancy on neonatal brain tissue of rats

Behrooz Yahyaei^{1,2*}, Parastoo Pourali^{1,2}, Faezeh Ameri^{1,2}

1- Department of Medical Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

2- Department of Medical Sciences, Biological Nanoparticles in Medicine Research center, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Original Article

Received: 11 May 2019

Accepted: 6 Apr 2020

***Corresponding Author:**

Behrooz Yahyaei

Islamic Azad University of
Shahrood, Faculty of Medical
Sciences, Department of
Basic Sciences

TEL: 02332390077

Email:

behroozyahyaei@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction

Silver nanoparticles are one of the most common nanoparticles used in biomedical applications. They are made by two major chemical and biological methods. The aim of this study was to evaluate the changes of brain tissue due to toxic and non-toxic doses of biological silver nanoparticles in neonatal rats.

Materials and Methods

This research was an experimental study and 18 male and female Wistar rats were selected and finally divided into 3 groups of 6. One control group and the rest were divided into two equal groups based on toxic and non-toxic nanoparticles. After the pregnancy, the injection was performed in the last two weeks of pregnancy. Two weeks after parturition, histological changes were observed under a microscope in the rats neonates' brains.

Results

Histological specimens of the group receiving the toxic dose of biological silver nanoparticles show no significant change compared to the control group. Neurons and neuroglial cells had normal features, including clear nuclei and cytoplasm. Their cellular adhesions were also visible around them and no specific changes in neuropilia were observed.

Conclusion

The use of biological silver nanoparticles in non-toxic and toxic doses will not have a detrimental effect on brain and tissue and cell morphological indicators.

Keywords

Nanoparticle, Toxic, Nontoxic, Brain, Neonatal Rat

► **Please cite this article as:** Yahyaei B, Pourali P, Ameri F. Effects of administration of biological silver nanoparticles during pregnancy on neonatal brain tissue of rats. J Neyshabur Univ Med Sci 2020;8(2):95-106.