



## تأثیر سمیت نانوذرات نقره بر شاخص‌های التهابی بافت قلب متعاقب یک دوره تمرین بی‌هوای در رت‌های نر ویستار

فروغ جواهری هوشی<sup>۱</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>۱\*</sup>، احمد عبدی<sup>۱</sup>، سید جواد ضیاءالحق<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

### چکیده

### مقاله پژوهشی اصیل

#### مقدمه

قرارگرفتن در معرض سمیت نانوذرات موجب اختلال در عملکرد قلب و افزایش سایتوکاین‌های التهابی می‌شود. هدف از انجام این تحقیق بررسی تأثیر سمیت نانوذرات نقره بر شاخص‌های التهابی بافت قلب متعاقب یک دوره تمرین بی‌هوای در رت‌های نر ویستار بود.

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۲-۸ هفته و میانگین وزن  $34/9 \pm 2/2$  گرم به‌طور تصادفی در ۶ گروه شامل کنترل، تمرین بی‌هوای، تمرین بی‌هوای-نانوبیولوژیک، تمرین بی‌هوای-نانوشیمیایی، نانوبیولوژیک و نانوشیمیایی تقسیم شدند. برنامه تمرین بی‌هوای با سرعت ۳۵ تا ۶۰ متر بر دقیقه، شدت ۹۵ تا ۱۰۰ درصد  $VO_{2max}$  و تعداد تکرارهای ۳ تا ۸ ثانیه‌های روی تردمیل با شیب ۵ تا ۱۵ درجه به مدت ۱۰ هفته اجرا شد. نانو ذره نقره شیمیایی و بیولوژیک بعد از دوره تمرین بی‌هوای، در دوز سمی به طریق درون صفاقی تزریق شد. نمونه‌ها پس از ۴۸ ساعت بیهوش و کالبدشکافی انجام و بافت قلب برداشته شد.

#### یافته‌ها

نتایج نشان داد مقادیر ICAM، hsCRP، IL-۸ و IL-۶ بافت قلب رت‌های نر ویستار در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت داشت ( $P=0/001$ ). میزان hsCRP بافت قلب در گروه نانوشیمیایی تمرین بی‌هوای و نانوبیولوژیک-تمرین بی‌هوای به ترتیب نسبت به گروه نانوشیمیایی و نانوبیولوژیک به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0/001$ ). همچنین IL-۸ بافت قلب در گروه نانوشیمیایی-تمرین بی‌هوای نسبت به گروه نانوشیمیایی به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0/001$ ).

#### نتیجه‌گیری

تمرینات بی‌هوای منظم می‌تواند اثر محافظتی در مقابل افزایش برخی عوامل التهابی ناشی از سمیت نانو ذرات نقره شیمیایی و بیولوژیک داشته باشد.

#### کلیدواژه‌ها

نانو ذرات نقره، تمرین، شاخص‌های التهابی، بافت قلب، رت

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۲۲

\*نویسنده مسئول: آسیه عباسی دلویی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

تلفن: ۰۱۱۴۴۱۵۰۹۴۹

پست الکترونیک:

abbasi.daloi@gmail.com



## مقدمه

طی دهه‌های گذشته، تعداد محصولات حاوی نانوذرات در زمینه‌های گوناگون به طور عمده به دلیل توانایی سنتز و دستکاری چنین موادی افزایش یافته است (۱). در میان نانوذرات، نانوذرات نقره به دلیل خصوصیات ضد باکتریایی، هزینه نسبتاً کم تولید، خواص منحصر به فرد و توانایی تشکیل نانوساختارهای متنوع مورد توجه قرار گرفته‌اند (۴-۲). نانوذرات نقره در تعداد زیادی از برنامه‌های کاربردی در طیف وسیعی از محصولات زیست فناوری، پزشکی، داروسازی، صنایع غذایی و شیمیایی همچون ظروف ذخیره‌سازی مواد غذایی، مایع نرم کننده پارچه و مواد شوینده، پارچه و لباس، کالاهای ورزشی، لوازم آرایشی، مسواک و پوشش‌های ضد میکروبی استفاده می‌شوند (۵). مطالعات تجربی روی جوندگان با استفاده از روش‌های مختلف، به منظور تعیین سینتیک شیمیایی، توزیع بافتی و سمیت نانوذرات نقره انجام شده است (۶-۸). برخی از این مطالعات نشان می‌دهد که نانوذرات نقره ممکن است پس از تجویز، اثرات سمی بر روی اندام‌های مختلف بدن داشته باشد و همین مسئله استفاده از آن‌ها را تا حدودی محدود کرده است (۹، ۱۰). قلب یک هدف خاص برای نانوذرات است. اثرات سمیت سیستم قلبی عروقی در معرض انواع مختلف نانوذرات نشان داده شده است به طوری که مشخص شده است که سمیت سلولی نانوذره تأثیر منفی بر سلامت قلب و عروق و گسترش انفارکتوس میوکارد، اختلال در عملکرد قلب می‌شود (۱۱). در همین راستا، دو<sup>۱</sup> و همکاران به بررسی اثرات سمیت قلبی عروقی نانوذرات در رت‌های صحرائی پرداختند. پارامترهای هماتولوژیک، واکنش‌های التهابی، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال و

آنزیم‌های قلب مورد بررسی قرار گرفت. پژوهش آن‌ها نشان داد که سمیت قلبی عروقی نانوذرات وابسته به اندازه ذرات و دوز است (۱۲). دوان<sup>۲</sup> و همکاران نیز نتیجه گرفتند که قرار گرفتن در معرض نانوذرات یک عامل خطر بالقوه برای نارسایی سیستم قلبی عروقی است (۱۳). با این حال واکنش اندام‌های مختلف بدن به ویژه بافت قلب به دوزهای سمی نانوذرات مختلف هنوز تا حد زیادی ناشناخته است. مکانیسم سمیت نانوذرات نقره شامل: (۱) تولید ROS با افزایش استرس اکسیداتیو؛ (۲) تعامل با پروتئین‌های سلولی و آنزیم‌ها با اتصال به گروه‌های کربوتیل آزاد؛ و (۳) اختلال در میزان یون‌ها (به عنوان مثال کلسیم، سدیم یا پتاسیم) است (۱۴). این مکانیسم‌ها منجر به افزایش تولید سایتوکاین‌ها، آسیب سلولی و در نهایت آپوپتوز یا نکروز می‌شود (۱۵، ۱۶). سمیت سلولی نانوذره بر بافت پوششی اندوتلیوم عروق اثر گذاشته که ممکن است سبب کاهش تولید نیتریک اکسید و بیان فاکتورهای التهابی شده و به دنبال آن موجب افزایش سطوح سایتوکاین‌های التهابی مانند مولکول‌های چسبان سلولی<sup>۳</sup> (ICAM-1)، پروتئین واکنشی C<sup>۴</sup> (CRP)، اینترلوکین-۸<sup>۵</sup> (IL-۸) و اینترلوکین-۶<sup>۶</sup> (IL-۶) و تسریع فرایند آسیب بافتی گردد (۱۷، ۱۸). اختلال در عملکرد سایتوکاین‌های التهابی، علت اصلی پیشرفت‌های پاتولوژیک در بسیاری از بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی عروقی است (۱۹).

اثرات مفید فعالیت ورزشی منظم بر دستگاه قلبی عروقی گزارش شده است (۲۰). تمرین منظم یک عامل تعدیل

<sup>۲</sup> Duan J

<sup>۳</sup> Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)

<sup>۴</sup> C-reactive protein (CRP)

<sup>۵</sup> Interleukin 8

<sup>۶</sup> Interleukin 6

<sup>۱</sup> Du Z



در دسترس بودن غذای فشرده و آماده مخصوص رت، ساخت کارخانه خوراک گرگان و آب مصرفی تصفیه شده شهری در ظرف آبخوری از جنس PVC، نگهداری شدند. رت‌ها به‌طور تصادفی به شش گروه مساوی تقسیم شدند ۱ گروه بی‌هوازی (n=۵)، ۲ گروه بی‌هوازی با نانو بیولوژیک (n=۵)، ۳ گروه بی‌هوازی با نانو شیمیایی (n=۵)، ۴ گروه بیولوژیک (n=۵)، ۵ گروه نانو شیمیایی (n=۵) و ۶ گروه کنترل (n=۵). گروه‌های تمرین یک جلسه تمرین بی‌هوازی در هر روز به مدت ده هفته روی تردمیل مخصوص جوندگان (ساخت دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود) و براساس پروتکل تمرین بی‌هوازی طبق جدول ۱ انجام دادند (۲۶) و هر هفته وزن کشی شدند.

نانوذره نقره مورد استفاده در تحقیق حاضر از دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود به صورت مایع و به میزان ۶۰ سی‌سی خریداری گردیده است. نانوذره مذکور بر اساس مجاورت نمک نیترات نقره در محیط کشت قارچ فوزاریوم اکسیسپوروم<sup>۱</sup> تولید و سپس با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری، پراش اشعه ایکس و جذب نوری اسپکتروفوتومتری، تولید آنها اثبات گردید و اندازه نانوذرات نقره بین ۴۰ تا ۵۰ نانومتر و به شکل کروی تشخیص داده شد (۲۷). پس از انجام تمرین بی‌هوازی نانو ذرات نقره بیولوژیک و شیمیایی که با توجه به وزن نمونه‌ها و تعیین ۱۰ درصد مقدار خون که دوز سیف نانو نقره می‌باشد و دو برابر آن دوز سمی بیولوژیک و شیمیایی، در ۳ نوبت یک روز در میان و هر نوبت ۱/۷ میلی‌لیتر به طریق درون صفاقی تزریق شد. همه آزمایشات بر اساس خط‌مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد و توسط کمیته اخلاق با کد شماره ۹۴/ف/۵۱۴/۷۷ بررسی و تأیید گردید.

کننده و اثر گذار در کاهش شاخص‌های التهابی می‌باشد (۲۳-۲۱). با این حال، یافته‌های متناقضی در مورد تاثیر تمرینات ورزشی بر سایتوکاین‌های التهابی به ویژه در بافت قلب گزارش شده است. به طوری که نتایج برخی تحقیقات حاکی از افزایش شاخص‌های التهابی بافت قلب در نمونه‌های حیوانی به دنبال تمرین می‌باشد (۲۴، ۲۵). همچنین تاکنون اثرات حفاظتی ناشی از تمرین بر سمیت نانو ذرات نقره در بافت قلب بررسی نشده است.

مطالعات محدودی در مورد اثرات سمیت نانومواد بر بافت قلب وجود دارد. از آنجایی که قرار گرفتن انسان در معرض نانومواد به طور چشمگیری افزایش یافته است، نگرانی‌ها در مورد اثرات مضر نانوذرات بر روی بافت‌های مختلف بدن به ویژه دستگاه قلبی عروقی افزایش یافته است. بنابراین درک بهتر اثرات سمیت آنها ضروری است. با توجه به اثرات مخرب مواجهه با نانوذرات نقره، تاکنون در ارتباط با تاثیر سمیت نانونقره بیولوژیک و شیمیایی بعد از یک دوره ورزش بر سیستم قلب و عروق مطالعه‌ای انجام نگرفته است. بنابراین هدف تحقیق حاضر مطالعه بررسی تاثیر سمیت نانوذرات نقره بر شاخص‌های التهابی بافت قلب متعاقب یک دوره تمرین بی‌هوازی در رت‌های نر و بیستار می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی-آزمایشگاهی است که در آن امکان کنترل عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق وجود داشت. در این تحقیق از ۳۰ سر رت نر نژاد بیستار تهیه شده از آزمایشگاه دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود در سال ۱۳۹۷، با میانگین وزنی  $215 \pm 45$  گرم که هر هفته به طور دقیق توسط وزنه مخصوص AND HT-300 مدل ۱g Max 3100g d= وزن می‌شدند استفاده شد. رت‌ها در قفسه‌های تمیز و شفاف تحت شرایط استاندارد با درجه حرارت بین ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد، رطوبت بین ۴۰ تا ۶۰ درصد، با

<sup>۱</sup> *Fusarium oxysporum*



اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (شرکت ابکام امریکا) اندازه‌گیری شد.

برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از این که طبیعی بودن توزیع داده‌ها مشخص گردید، جهت بررسی مقایسه میانگین تغییرات سطح عوامل التهابی گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری در همه موارد  $p \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با نرم افزارهای SPSS با نسخه ۲۳ به اجرا درآمد.

#### یافته‌ها

در جدول ۲ میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف آورده شده است.

در پایان مطالعه، پس از ۴۸ ساعت از آخرین تزریق نانو ذره نقره، رت‌های مورد مطالعه در هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از بیهوشی با ثابت کردن حیوان روی تخته جراحی جوندگان، کالبد شکافی انجام شده و بلافاصله بافت برداری از قلب انجام شد. مقادیر CRP بافت قلب بر مبنای واحد (نانوگرم بر میلی لیتر با ضریب پراکندگی و حساسیت به ترتیب ۰/۷ و ۳/۸-۹/۶ درصد)، IL6 بافت قلب (پیکوگرم بر میلی‌لیتر با ضریب پراکندگی و حساسیت  $< 30$  و  $< 10000$  -۱۰۰۰۰)، IL-8 بافت قلب (پیکوگرم بر میلی‌لیتر با ضریب پراکندگی و حساسیت  $< 2$  و  $2000-31/2$ ) و ICAM بافت قلب (پیکوگرم بر میلی‌لیتر با ضریب پراکندگی و حساسیت  $< 20$  و  $7000-28/81$ ) با استفاده از کیت ELISA و بر

جدول ۱- پروتکل تمرین بی‌هوای

هفته‌های تمرین	بازیافت (ثانیه)	درصد $V_{o2max}$	سرعت (متر/دقیقه)	تعداد تکرارهای ۴۰ ثانیه‌ای	شیب تردمیل (درجه)
۱	۱۰۰	$\approx 95$	۳۵	۳	۵
۲	۱۰۰	$\approx 100$	۴۰	۴	۵
۳	۱۰۰	$\approx 100$	۴۵	۵	۵
۴	۱۰۰	$\approx 100$	۵۰	۶	۵
۵	۱۰۰	$\approx 100$	۵۵	۶	۵
۶	۱۰۰	$\approx 100$	۵۵	۶	۱۰
۷	۱۲۰	$\approx 100$	۵۵	۷	۱۰
۸	۱۲۰	$\approx 100$	۶۰	۸	۱۰
۹	۱۲۰	$\approx 100$	۶۰	۸	۱۵
۱۰	۱۲۰	$\approx 100$	۶۰	۸	۱۵

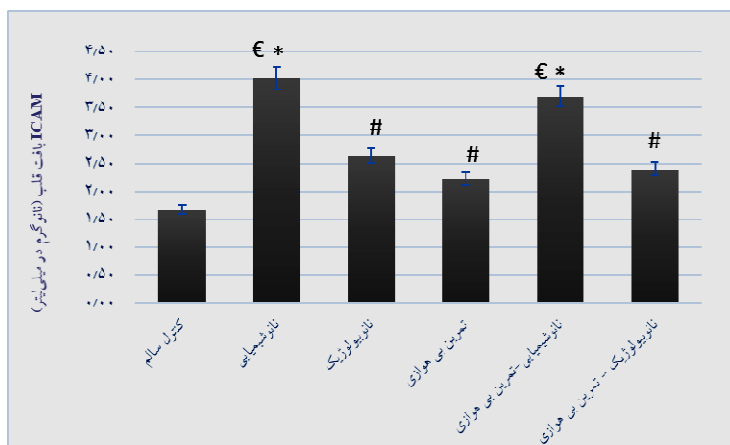


جدول ۲- میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف

گروه متغیر	کنترل سالم	نانوشیمیایی	نانوبیولوژیک	تمرین بی‌هوای	نانوشیمیایی - تمرین بی‌هوای	نانوبیولوژیک - تمرین بی‌هوای
ICAMt (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱/۶۷ ± ۰/۴۱	۴/۰۲ ± ۰/۲۸	۲/۶۴ ± ۰/۲۱	۲/۲۲ ± ۰/۶۶	۳/۷۰ ± ۰/۷۶	۲/۴۰ ± ۰/۸۲
CRPt (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۳/۰ ± ۰/۸۷	۱۲/۳ ± ۰/۹۴	۷/۶۶ ± ۰/۱۸	۱/۸۵ ± ۰/۲۸	۶/۷۵ ± ۰/۷۱	۵/۷۰ ± ۰/۷۱
IL-8t (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۲۶۴/۲ ± ۷/۱۳	۳۴۵/۵ ± ۲/۶۴	۲۸۶/۰ ± ۳/۵۵	۲۷۷/۰ ± ۱/۸۲	۳۰۲/۲ ± ۴/۷۱	۲۷۸/۲ ± ۳/۸۶
IL-6t (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۳۸/۷ ± ۹/۹۱	۷۲/۰ ± ۸/۷۵	۶۲/۵ ± ۴/۷۹	۳۱/۰ ± ۵/۷۱	۶۷/۵ ± ۸/۳۴	۶۱/۵ ± ۴/۶۵

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین میزان بافت قلب رت‌های نر ویستار در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود داشت (P=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد ICAM بافت قلب در گروه نانوشیمیایی - تمرین بی‌هوای نسبت به گروه نانوشیمیایی تفاوت

معنی‌داری نداشت (P=۰/۹۶۱). همچنین بافت قلب در گروه نانوبیولوژیک - تمرین بی‌هوای نسبت به گروه نانوبیولوژیک تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۹۸۷) (نمودار ۱).



نمودار ۱- تغییرات میزان بافت قلب در گروه‌های مختلف

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوشیمیایی؛

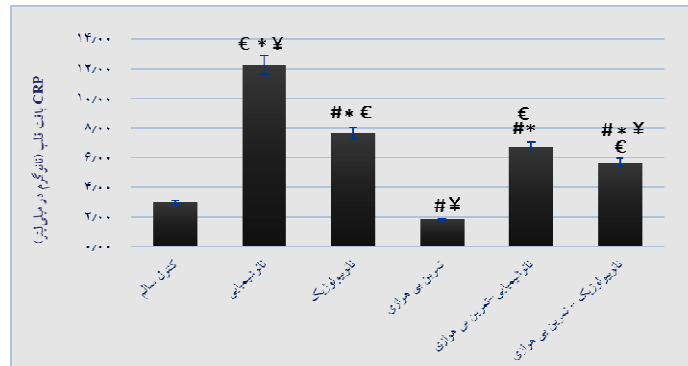
€ تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوشیمیایی-تمرین بی‌هوای

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین میزان hsCRP بافت قلب رت‌های نرویستار در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود داشت (P=۰/۰۰۱). همچنین نتایج آزمون تعقیبی نشان داد hsCRP بافت قلب در گروه

نانوشیمیایی-تمرین بی‌هوای نسبت به گروه نانوشیمیایی به طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). همچنین hsCRP بافت قلب در گروه نانوبیولوژیک -تمرین بی‌هوای نسبت به



گروه نانوبیولوژیک به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0/004$ )  
(نمودار ۲).

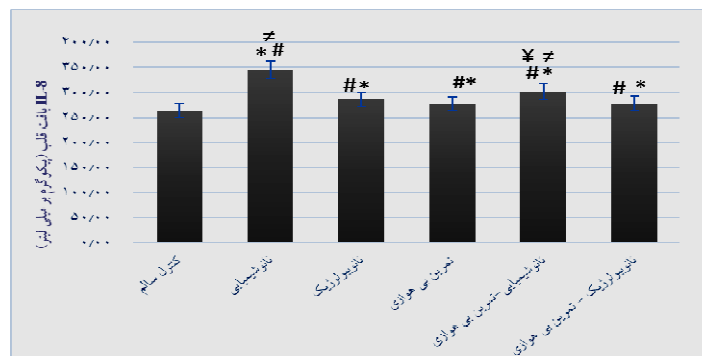


نمودار ۲- تغییرات میزان hsCRP بافت قلب در گروه‌های مختلف

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوشیمیایی؛ ¥ تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوبیولوژیک؛ € تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین بی‌هوازی

تمرین هوازی نسبت به گروه نانوشیمیایی به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P=0/001$ ). اما در گروه نانوبیولوژیک - تمرین بی‌هوازی نسبت به گروه نانوبیولوژیک تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0/162$ ) (نمودار ۳).

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین میزان IL-8 بافت قلب رت‌های نروپستار در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود داشت ( $P=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد IL-8 بافت قلب در گروه نانوشیمیایی-



نمودار ۳- تغییرات میزان IL-8 بافت قلب در گروه‌های مختلف

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوشیمیایی؛ ¥ تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوبیولوژیک؛ € تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین بی‌هوازی

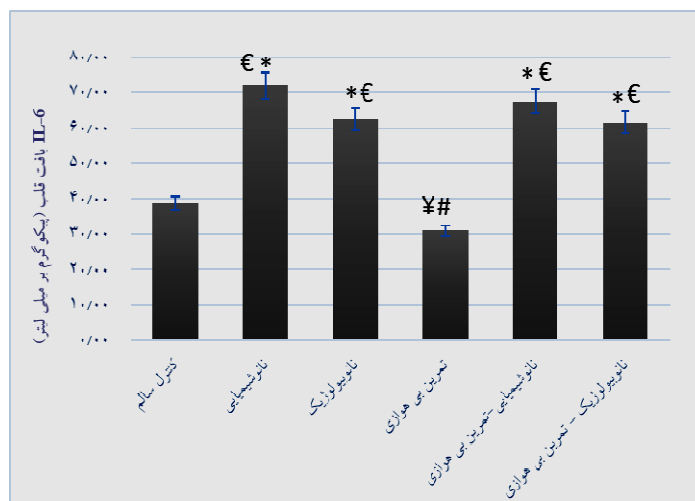
همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین میانگین میزان IL-6 بافت قلب رت‌های نروپستار در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود داشت ( $P=0/001$ ) (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد تغییرات IL-6 بافت قلب در گروه نانوشیمیایی - تمرین بی‌هوازی نسبت به گروه نانوشیمیایی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0/949$ ).

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که بین میانگین میزان IL-6 بافت قلب رت‌های نروپستار در گروه‌های مختلف تحقیق، تفاوت وجود داشت ( $P=0/001$ ) (جدول ۲). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد تغییرات IL-6 بافت قلب در گروه نانوشیمیایی - تمرین بی‌هوازی نسبت به گروه نانوشیمیایی تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0/949$ ).



همچنین IL-6 بافت قلب در گروه نانوبیولوژیک - تمرین بی‌هواری نسبت به گروه نانوبیولوژیک تفاوت معنی‌داری

نداشت ( $P=1/000$ ) (نمودار ۴).



نمودار ۴- تغییرات میزان IL-6 بافت قلب در گروه‌های مختلف

\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ # تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوشیمیایی؛ € تفاوت معنادار نسبت به گروه نانوبیولوژیک؛ تفاوت معنادار نسبت به گروه تمرین بی‌هواری

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد سمیت ناشی از نانوذرات شیمیایی و نانوذرات بیولوژیک با افزایش شاخص‌های التهابی ICAM، hsCRP، IL-8 و IL-6 بافت قلب رت‌های نر ویستار همراه بود. سمیت نانوذرات نقره به حمل یون‌های نقره توسط آنها نسبت داده می‌شود که آسیب‌های نگران‌کننده‌ای را بر غشای سلولی و نیز دیگر ترکیبات درون سلولی وارد می‌سازد و عمدتاً در ارتباط با استرس اکسایشی، اثرات القایی آن بر DNA، لیپوپروتئین‌ها و عوامل التهابی و فعالیت‌های مشخص متابولیسمی است که می‌تواند وابسته به عوامل مختلفی مانند نوع نانوذره، شکل و اندازه آن باشد (۲۸). اثرات سمی نانو ذرات نقره به احتمال زیاد به علت تاثیر بر زیست‌پذیری سلولی، استرس اکسیداتیو و چرخه

سلولی است. قابلیت زنده ماندن سلول‌ها و حفظ متابولیسم آن‌ها در اثر دوز سمی نانو نقره کاهش یافته و منجر به آسیب غشایی و کاهش فعالیت عوامل آنتی‌اکسیدانی می‌گردد. اغلب مطالعاتی که به بررسی آثار آسیب‌رسان اکسیدهای فلزی به خصوص در ابعاد نانو پرداخته اند این آثار را ناشی از افزایش تولید ترکیبات فعال اکسیژن‌دار می‌دانند (۲۹). این پدیده می‌تواند به عنوان یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی برای آثار آسیب‌رسان این ذرات بر بافت‌های مختلف بدن مطرح شود. در ارتباط با نانو ذرات نقره نشان داده شده است که این نانو ذرات می‌تواند سبب تنظیم افزایشی گیرنده اینترلوکین یک در سلول‌ها و در نتیجه سبب برانگیخته شدن فرآیندهای التهابی و آسیب به سدهای خونی شوند. این امر می‌تواند توجه‌کننده یافته‌های پژوهش حاضر در ارتباط با بروز آسیب در بافت قلب باشد. همچنین افزایش



عوامل التهابی به دنبال تجویز نانو ذره نشان داده شده است (۳۰) که در تحقیق حاضر نیز این موضوع مشاهده گردید لذا این مکانیسم نیز می‌تواند گزینه احتمالی برای آثار مشاهده شده از این ذرات در بافت‌های مورد مطالعه در این پژوهش باشد. همچنین نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین بی‌هوایی نقش پیشگیرانه‌ای بر تغییرات hsCRP بافت قلب در گروه نانوشیمیایی تمرین بی‌هوایی و نانوبیولوژیک-تمرین بی‌هوایی به ترتیب نسبت به گروه نانوشیمیایی و نانوبیولوژیک و IL-۸ بافت قلب در گروه نانوشیمیایی-تمرین بی‌هوایی نسبت به گروه نانوشیمیایی دارد. CRP به عنوان یک شاخص التهاب سیستمیک استفاده می‌شود و به عنوان یک پیشگویی کننده مستقل مرگ میر ناشی از بیماری‌های قلبی نشان داده شده است (۳۱). گفته می‌شود تمرینات ورزشی به طور مستقیم با کاهش تولید سایتوکاین‌ها در بافت چرب، سلول‌های تک هسته‌ای و عضلانی و به طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت انسولینی و بهبود عملکرد اندوتلیالی، موجب کاهش CRP می‌شود با این حال به درستی مشخص نیست که چگونه تمرین بی‌هوایی بر CRP اثر می‌گذارد (۳۲). به نظر می‌رسد CRP سازوکار دفاعی اولیه علیه عفونت‌هاست و سموم را از سطح بافت‌های بدن دور می‌کند. افزایش CRP نشان دهنده افزایش روند التهاب است که خود تأیید اثر سوء استفاده مواد بر سیستم ایمنی بدن است (۳۳). در تحقیق حاضر نیز سطوح CRP در گروه‌های نانوشیمیایی و نانوبیولوژیک افزایش معنی‌داری نشان داد که حاکی از سازوکار دفاعی بافت قلب در مقابل سمیت ناشی از نانونقره است. فعال نمودن سلول‌های التهابی مانند ماکروفاژها و نوتروفیل‌های که در روند فاگوسیتوز نانوذرات دخالت دارند می‌تواند به تولید رادیکال آزاد اکسیژن و نیتروژن منجر گردد. بنابراین احتمالاً در تحقیق حاضر

تمرینات بی‌هوایی از طریق کاهش استرس اکسایشی بافت قلب باعث کاهش hsCRP بافت قلب شده است. همچنین مشخص شده که فاکتورهای همچون IL-1، IL-۶ و TNF- $\alpha$ ، عوامل تنظیم کننده سنتز CRP می‌باشند این سایتوکاین‌ها سلول‌های کبدی را وادار به ترشح CRP می‌کنند. بنابراین احتمالاً تمرین از طریق تغییر عوامل فوق به کاهش معنادار CRP در گروه‌های نانوشیمیایی - تمرین بی‌هوایی و نانوبیولوژیک - تمرین بی‌هوایی منجر شده است. بررسی سطوح IL-۸ سرم در نمونه‌های حیوانی سالم یا متعاقب سمیت نانونقره گزارش نشده است. کاهش در IL-۸ ممکن است پیامدهای مهمی برای بیماری‌ها به همراه داشته باشد. در خصوص مکانیسم‌های اثر گذار تمرینات ورزشی بر کاهش سطوح IL-۸ به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی از طریق تنظیم افزایشی فاکتورهای تحریک کننده مسیرهای آپوپتوز از قبیل IL-۲، IFN- $\gamma$  و کاهش عوامل موثر در افزایش آنژیوژنز و فاکتورهای التهابی می‌تواند تأثیر بارزی در کاهش IL-۸ داشته باشد. تحقیقات پیشین نشان داده اند که IL-۸ یک سایتوکاین کموتاکتیک است که توسط سلول‌های چندانگانه از جمله سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های چربی، سلول‌های تک هسته‌ای در خون، ماکروفاژها، و سلول‌ها در استخوان، پوست و عضله تولید می‌شود. IL-۸ توسط بسیاری از محرک‌ها از جمله، TNF- $\alpha$ ، IL-۱ و عوامل باکتریایی القا می‌شود (۳۴). بنابراین احتمال دارد ورزش از طریق تحریک این عوامل به کاهش سطوح IL-۸ در گروه نانوشیمیایی - تمرین بی‌هوایی منجر شود. همچنین یکی از سازوکارهای کاهش اینترلوکین ۸ بافت قلب با تمرینات ورزشی می‌تواند افزایش ترشح سایتوکاین‌های ضد التهابی از جمله اینترلوکین ۱۰ باشد که نقش سرکوب‌گر در بیان سایتوکاین‌های التهابی دارد (۳۵). با این حال، در تحقیق حاضر تغییرات IL-۶ و ICAM بافت قلب در گروه‌های نانوشیمیایی - تمرین





میزان دوز مصرفی نانوذرات نقره شیمیایی و بیولوژیک و تجویز آن در دوزهای مختلف بتوان به نتایج روشن‌تری دست یافت. به هر حال تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. از طرفی، بررسی‌های بافتی سایر اندام‌های بدن نیز می‌تواند برای تبیین بهتر نتایج و روشن‌تر شدن موضوع مورد ارزیابی قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سمیت ناشی از نانو ذرات نقره با افزایش شاخص‌های التهابی در بافت قلب همراه است و به نظر می‌رسد که تمرینات بی‌هوای منظم می‌تواند اثر محافظتی در مقابل افزایش برخی عوامل التهابی ناشی از سمیت نانو ذرات نقره شیمیایی و بیولوژیک داشته باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه‌ی افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

### تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

بی‌هوای و نانوبیولوژیک-تمرین بی‌هوای نسبت به گروه نانوشیمیایی و نانوبیولوژیک تفاوت معنی‌داری نداشت. در رابطه با تاثیر تمرینات ورزشی بر ICAM بافت قلب تنها دو مطالعه انجام شده است در همین راستا خادمی و همکاران (۱۳۹۵) نشان دادند ۱۰ هفته تمرینات اینتروال هوای شدید با شدت ۹۰ تا ۹۵ درصد VO<sub>2</sub>max روی نوارگردان منجر به کاهش ICAM بافت قلب در رت‌های نر ویستار شد (۳۶). با این حال محمدی و همکاران (۱۳۹۵) در تحقیقی نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر بیان ژن ICAM بافت قلب در رت‌های دیابتی تاثیر معنی‌داری نداشت (۳۷). بنابراین احتمالاً میزان ICAM بافت قلب تحت تاثیر تمرینات با شدت بالا تغییر می‌کند و با توجه به اینکه شدت تمرینات بی‌هوای در تحقیق حاضر با شدت بالا نبود منجر به تغییر سطوح ICAM بافت قلب نشد. همچنین فعال شدن NF-κB منجر به افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی می‌شود (۳۸). نشان داده شده است که نانوذرات بر افزایش بیان ژن‌های پیش التهابی مانند IL-۶ غیرفعال سازی مسیر سیگنالی NF-κB تأثیر گذارند (۳۹). بنابراین احتمالاً در تحقیق حاضر تمرینات بی‌هوای نتوانسته موجب فعال شدن مسیر سیگنالی NF-κB و در نتیجه کاهش میزان IL-۶ گردد. از جمله محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر شاخص‌های التهابی تاثیر گذار بر نتایج همچون سطوح اینترلوکین ۱۰ اشاره کرد. اندازه‌گیری ساختار بافت قلب نیز می‌تواند اثرات فعالیت بدنی بر کارکرد بافت قلب متعاقب سمیت نانونقره شیمیایی و بیولوژیک را به طور روشن‌تری نشان دهد. به نظر می‌رسد اجرای مداخله حاضر در گروه‌های تمرین از افزایش برخی عوامل التهابی ناشی از سمیت نانونقره شیمیایی و بیولوژیک پیشگیری می‌کند، البته نباید دوز تجویز نانوذرات نقره شیمیایی و بیولوژیک را نیز نادیده گرفت به طوری که شاید با تغییر



## References

1. Sun TY, Mitrano DM, Bornhöft NA, Scheringer M, Hungerbühler K, Nowack B. Envisioning nano release dynamics in a changing world: using dynamic probabilistic modeling to assess future environmental emissions of engineered nanomaterials. *Environ Sci Technol* 2017; 51(5): 2854–63.
2. Tian X, Jiang X, Welch C, Croley TR, Wong TY, Chen C, *et al.* Bactericidal effects of silver nanoparticles on Lactobacilli and the underlying mechanism. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10(10): 8443–50.
3. Kumar SSD, Houreld NN, Kroukamp EM, Abrahamse H. Cellular imaging and bactericidal mechanism of green-synthesized silver nanoparticles against human pathogenic bacteria. *J Photochem Photobiol B* 2018; 178:259–69.
4. Durán N, Durán M, De Jesus MB, Seabra AB, Fávaro WJ, Nakazato G. Silver nanoparticles: a new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity. *Nanomedicine* 2016; 12(3):789–99.
5. McGillicuddy E, Murray I, Kavanagh S, Morrison L, Fogarty A, Cormican M, *et al.* Silver nanoparticles in the environment: sources, detection and ecotoxicology. *Sci Total Environ* 2017; 575:231–46.
6. Gaiser BK, Fernandes TF, Jepson MA, Lead JR, Tyler CR, Baalousha M, *et al.* Interspecies comparisons on the uptake and toxicity of silver and cerium dioxide nanoparticles. *Environ Toxicol Chem* 2012; 31(1):144–54.
7. Korani M, Rezayat SM, Arbabi BS. Sub-chronic dermal toxicity of silver nanoparticles in guinea pig: special emphasis to heart, bone and kidney toxicities. *Iran J Pharm Res* 2013; 12(3):511–9.
8. Shahare B, Yashpal M. Toxic effects of repeated oral exposure of silver nanoparticles on small intestine mucosa of mice. *Toxicol Mech Methods* 2013; 23(3):161–7.
9. Huang YW, Cambre M, Lee HJ. The Toxicity of Nanoparticles Depends on Multiple Molecular and Physicochemical Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12): 2702.
10. Panyala NR, Pena-Mendez EM, Havel J. Silver or silver nanoparticles: A hazardous threat to the environment and human health? *J Appl Biomed* 2008; 6(3): 117-29.
11. Wang Z, Xia T, Liu S. Mechanisms of nanosilver-induced toxicological effects: more attention should be paid to its sublethal effects. *Nanoscale* 2015; 7(17): 7470–81.
12. Du Z, Zhao D, Jing L. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovasc Toxicol* 2013; 13(3): 194–207.
13. Duan J, Yu Y, Li Y. Cardiovascular toxicity evaluation of silica nanoparticles in endothelial cells and zebrafish model. *Biomaterials* 2013; 34(23): 5853–62.
14. Völker C, Oetken M, Oehlmann J. The biological effects and possible modes of action of nanosilver. *Rev Environ Contam Toxicol* 2013; 223:81–106.
15. Park MV, Neigh AM, Vermeulen JP, de la Fonteyne LJ, Verharen HW, Briedé JJ, *et al.* The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles. *Biomaterials* 2011; 32(36):9810–7.
16. Hsin YH, Chen CF, Huang S, Shih TS, Lai PS, Chueh PJ. The apoptotic effect of nanosilver is mediated by a ROS- and JNK-dependent mechanism involving the mitochondrial pathway in NIH3T3 cells. *Toxicol Lett* 2008; 179(3):130–9.
17. Elsabahy M, Wooley KL. Cytokines as biomarkers of nanoparticle immunotoxicity. *Chem Soc Rev* 2013; 42(12): 5552–76.
18. Hong F, Wang L, Yu X, Zhou Y, Hong J, Sheng L. Toxicological effect of TiO<sub>2</sub> nanoparticle-induced myocarditis in mice. *Nanoscale Res Lett* 2015; 10: 326.
19. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget* 2018; 9(6): 7204–18.
20. Zachariah G, George Alex A. Exercise for prevention of cardiovascular disease: Evidence-based recommendations. *Journal of Clinical and Preventive Cardiology Trust* 2017; 6(3):109-14
21. Mogharnasi M, Gaeini AA, Sheikholeslami Vatani D. Changes in pre-inflammatory cytokines and markers of vascular inflammation after regular endurance training. *ZJRMS* 2008; 10(2): 125- 35.
22. Hemati F, Asghar Rahmani, Khairollah Asadollahi, Koroush Soleimannejad, Zahra Khalighi. Effects of Complementary Creatine Monohydrate and Physical Training on Inflammatory and Endothelial Dysfunction Markers among Heart Failure Patients. *Asian J Sports Med* 2016;7(1): e28578.



23. Khademi Y, Azarbajejani M, Hossini S. The impact of high intensity aerobic interval training (HIIT) and flaxseed oil on ICAM-1 gene expression in heart tissue in male Wistar rats. *Armaghane danesh* 2016; 21(9):873-86
24. Sarıkaya B, Dursun AD, Taylan Deveden EY, Pınar L. Interleukin-6 and hepcidin expression changes in cardiac tissue of long-term trained and untrained rats after exhaustive exercise. *Turk J Med Sci* 2017;47(6):1940-6.
25. Alizadeh H, Daryanoosh F, Moatari M, Hoseinzadeh K. Effects of aerobic and anaerobic training programs together with omega-3 supplement on interleukin-17 and CRP plasma levels in male mice. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29:236.
26. Mogharnasi M, Baya J, Foadoddini M, Salehikia A, Hosseini M, Shahamat Nashtifani F. The Effect of Colostrum along with Aerobic and Anaerobic Exercise on Lipid Peroxidation and Total Antioxidant Capacity of Male Wistar Rats. *Armaghane danesh* 2016; 21(3):265-77.
27. 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. *J Trace Elem Med Biol* 2016; 34:22-31.
28. Labhassetwar V, Leslie-Pelecky DL. *Biomedical Applications of Nanotechnology*, New York: John Wiley & Sons, 2007.
29. Trickler WJ, Lantz SM, Murdock RC, Schrand AM, Robinson BL, Newport GD, *et al.* Silver nanoparticle induced blood-brain barrier inflammation and increased permeability in primary rat brain microvessel endothelial cells. *Toxicol Sci* 2010; 118(1): 160-70.
30. Gonçalves DM, Girard D. Titanium dioxide(TiO<sub>2</sub>) nanoparticles induce neutrophil influx and local production of several proinflammatory mediators in vivo. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(8): 1109-15.
31. Kengne AP, Batty GD, Hamer M, Stamatakis E, Czernichow S. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status pooled analyses of 25,979 participants from four UK prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2012; 35(2): :396-403.
32. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum Creactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1563-9.
33. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89(9):763-71.
34. Lund T, Osterud B. The effect of TNF- alpha, PMA, and LPS on plasma and cell-associated IL-8 in human leukocytes. *Thromb Res* 2004; 113(1):75-83.
35. Li Y, Yu H, Jiao S, Yang J. Prognostic value of IL-10 expression in tumor tissues of breast cancer patients. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2014;30(5):517-20.
36. Khademi Y, Azarbajejani M, Hossini S. The impact of high intensity aerobic interval training (HIIT) and flaxseed oil on ICAM-1 gene expression in heart tissue in male Wistar rats. *Armaghane danesh* 2016; 21(9):873-86
37. Mohammadi R, Matin Homae H, Azerbaijani, M A, Baesi K. effect of 12 week resistance training on gene expressions RAGE, ICAM, VCAM in the heart of diabetic rats with STZ. *ijdd* 2016; 16 (1) :1-8
38. Ren, J., Qiao F, Wang Z, Guo H, Xu P, Hao Y, Lu C. Relationship between serum inflammatory cytokine levels and NF-kappa B expression in rat synovial cells. *Int J Clin Exp Patho* 2016. 9(9): 9479-84
39. Kubiak K, Malinowska K, Langer E, Dziki L, Dziki A, Majsterek I. Effect of Cu(II) coordination compounds on the activity of antioxidant enzymes catalase and superoxide dismutase in patients with colorectal cancer. *Pol Przegl Chir* 2011;83(3):155-60.



## The effect of silver nanoparticle toxicity on the inflammatory markers of heart tissue following an anaerobic training course in male wistar rats

Forogh Javaheri Hoshi<sup>1</sup>, Asieh Abbassi Dalooi<sup>\*1</sup>, Ahmad Abdi<sup>1</sup>, Seyed Javad Ziaolhagh<sup>2</sup>

1- Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

2- Department of Exercise Physiology, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

### Original Article

**Received:** 15 Jun, 2019

**Accepted:** 13 Aug, 2019

**\*Corresponding Author:**  
Asieh Abbassi Dalooi,  
Department of Exercise  
Physiology, Islamic Azad  
University Ayatollah  
Amoli Branch, Amol, Iran,  
**TEL:** 01144150949  
**Email:**  
abbasi.dalooi@gmail.com

### ABSTRACT

#### **Introduction**

Exposure to nanoparticles toxicity leads to impairment of heart function and increases inflammatory cytokines. The purpose of this study was to investigate the effect of silver nanoparticle toxicity on the inflammatory markers of heart tissue following an anaerobic training course in male Wistar rats.

#### **Materials and Methods**

In this experimental study, 30 male Wistar rats aged 8 to 12 weeks and weighing 202±34.9 gr were randomly divided into 6 groups include of control, anaerobic training, anaerobic training - nano biological, anaerobic training - nanochemical, nano-biological and nanochemical. The anaerobic training program was performed at a speed of 35 to 60 m/min, intensity with 95 to 100%  $VO_{2max}$  and repetitions of 3 to 8 seconds on a treadmill with a gradient of 5 to 15 degrees for 10 weeks. Chemical and biological silver was injected intraperitoneally after a period of anaerobic training. The specimens were discarded after 48 hours, and the heart tissue was removed.

#### **Results**

The results showed that ICAM, hsCRP, IL-8 and IL-6 levels of male Wistar rats were different in groups ( $P=0.001$ ). The hsCRP concentration of heart tissue was significantly lower in the Nanochemical - anaerobic and Nanobiological - anaerobic training group compared to Nanochemical and Nanobiological groups respectively ( $P=0.001$ ). Also, IL-8 of heart tissue was significantly lower in the Nanochemical - anaerobic group compared to the Nanochemical group ( $P=0.001$ ).

#### **Conclusion**

Anaerobic training may have a protective effect against the increase some of the inflammatory factors due to the toxicity of chemical and biological silver nanoparticles.

#### **Keywords**

Silver Nanoparticles, Exercise, Inflammatory parameters, Heart Tissue, Rats

► **Please cite this article as:** Javaheri Hoshi F, Abbassi Dalooi A, Abdi A, Ziaolhagh SJ. The effect of silver nanoparticle toxicity on the inflammatory markers of heart tissue following an anaerobic training course in male wistar rats J Neyshabur Univ Med Sci 2019;7(3):131-142.