



اثرات تزریق درون بطنی - مغزی نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها و سلول‌های اپیتلیال غدد پستانی در رت‌های ماده پس از زایمان

فاطمه رفیقدوست* و غلامحسین واعظی

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

مسئول مکاتبات: Rafighdust@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۱/۵/۲۲

چکیده

از زمان‌های قدیم از طلا به عنوان خوراکی و دارویی در درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند ترس و اضطراب از طرف پزشکان قدیم تجویز شده است. هدف از این پروژه بررسی اثر تزریق نانوذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها و سلول‌های اپیتلیال در غدد پستانی حیوان ماده پس از زایمان می‌باشد. در این پژوهش محل بطن روی موش‌های مورد بررسی مشخص شد و کانول‌های راهنما دقیقاً در همان محل نصب گردید. نانوذرات به داخل بطن در مقادیر ۱، ۵ و ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم تزریق شد. بررسی هیستولوژیکی آلوئول‌ها و سلول‌های اپیتلیال موجود در غدد پستانی حیوان ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت بعد از تزریق انجام شد. گروه‌های کنترل مربوط به هر دوره به جای نانوذرات طلا، آب مقطر دریافت کردند. در پایان موش‌ها پس از عمل پرفیوژن کشته شدند و مغز آنها را از جمجمه خارج گردید و برای ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ نگهداری شد. سپس از مغزهای تثبیت شده مقاطع ۴ میکرون تهیه گردید و پس از طی مراحل برش-گیری و تهیه لام و رنگ‌آمیزی لام‌ها توسط گراتیکول شمارش گردید. بررسی بافت غدد پستانی نشان داد تزریق نانوذرات طلا در دوزهای ۱ و ۵ میکروگرم بر کیلوگرم باعث افزایش تعداد سلول‌های اپی‌تلالی و آلوئول‌های غدد پستانی در موش صحرائی ماده نژاد ویستار می‌شود. اما دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم چنین اثراتی ندارد. نتایج نشان داد تکرار تزریق دوزهای مختلف نانو ذرات در زمان‌های مختلف در اثرگذاری دوزها مؤثر بوده است. احتمالاً نانوذرات طلا به عنوان آنتاگونیست رقابتی دوپامین عمل کرده و با تأثیر بر روی رسپتورهای دوپامینی و بلوکه کردن آن‌ها بر میزان ترشح دوپامین اثر کرده و با مهار آن موجب افزایش ترشح پرولاکتین شده است. پرولاکتین به شیوه فید بک منفی بر هیپوتالاموس اثر کرده و ترشح خود را کاهش می‌دهد، که خود نوعی مهار برای هر دارو یا ماده شیر افزا است. احتمالاً یکی از دلایلی که دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم نانو ذرات طلا مؤثر واقع نشده همین اثر فید بک منفی پرولاکتین بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز بوده است. تعداد آلوئول‌ها و سلول‌های اپیتلیال تحت تأثیر نانوذرات طلا با دوزهای مختلف نسبت به گروه کنترل افزایش و در برخی از دوزها بی اثر بوده است.

کلمات کلیدی: نانو ذرات طلا، پرولاکتین، شیردهی، موش صحرائی

مقدمه

واکنش‌ها در شناخت بسیاری از بیماری‌ها و طراحی بسیاری از داروها در آینده مفید خواهند بود [۴، ۱۰] و پرولاکتین مهمترین هورمون لاکتوژنز است. این هورمون همراه استروژن، پروژسترون، کورتیزول منجر به تکامل لوبول‌ها و آلوئول‌های غدد پستانی می‌شود همچنین همراه با انسولین و کورتیزول پس از حاملگی تولید شیر را تحریک می‌کند. همچنین در دوران بارداری سبب

نانوذرات طلا از زمان‌های بسیار دور مورد استفاده قرار گرفته است. اندازه این نانوذرات بین سه تا صد نانومتر می‌باشد [۴ و ۱۹]. نانوذرات با توجه به قابلیت عبوری که از سلول‌های بدن دارند در داخل بدن انسان و حیوانات قادر به مداخله با پروتئین‌های بدن هستند [۹]. همچنین نانوذرات می‌توانند از سدخونی مغز عبور نمایند در نتیجه در مغز ایجاد واکنش‌های ناخواسته‌ای را نمایند. بررسی این

بزرگ شدن غدد شیری پستان شده که نتیجه‌ی آن افزایش در میزان شیر است [۱۳ و ۱۱]. مطالعات نشان می‌دهد رشد غدد پستانی در ۵ فاز تکاملی مجزا یعنی؛ پیش از تولد، پیش از بلوغ، پس از بلوغ، آبستنی و ابتدای شیردهی صورت می‌گیرد. غدد پستانی در طی تکوین خود از تغییر شکل غدد عرق ایجاد می‌شوند. وظیفه‌ی آن‌ها ترشح شیر است [۲ و ۱۲]. فاز سوم به بعد در این مطالعه اهمیت بیشتری دارد. در فاز سوم افزایش سریع رشد بافت پستانی بعد از بلوغ بواسطه‌ی تأثیر برگرفته از استروژن، پروژسترون، پرولاکتین و لاکتوژن جفتی بر روی مجرا و بافت ترشحی می‌باشد و علی‌رغم رشد مجاری عدم تشکیل آلئول صورت می‌گیرد. در دوران آبستنی رشد بسیار سریع بافت پستانی صورت می‌گیرد. خصوصاً تکثیر آلئول‌ها صورت گرفته که از لحاظ ظاهری رشد آن کاملاً مشهود است. تا مرحله‌ی پیک شیردهی افزایش تعداد سلول‌های بافت پستان صورت می‌گیرد بعد از پیک شیردهی میزان از بین رفتن سلول‌های پستان بیشتر از تقسیمات سلولی است [۱۴ و ۱۸]. تزریق نانو ذرات طلا در هر یک از مراحل می‌تواند سبب تغییراتی در نسوج پستان شود. بعنوان مثال تزریق نانو ذرات طلا در مرحله‌ی شیردهی می‌تواند منجر به افزایش بیشتر در تعداد آلئول‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال بافت پستانی شود که نتیجه آن افزایش در میزان شیردهی است.

جراحی: ابتدا حیوان‌ها توسط ماده بیهوش کننده کتامین با دوز (۱۰۰ mg/kg) و زایلازین با دوز (۲۰ mg/kg) بصورت داخل صفاقی بیهوش شدند. بعد از بیهوشی حیوان در دستگاه استریوتاکس قرار داده و با استفاده از اطلس پارکسینوس مشخصات بطن مشخص گردید. کانول راهنما از سر سوزن شماره ۲۱ دندانپزشکی به طول ۳/۴ میلی‌متر تهیه گردید. سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکس کانول‌گذاری انجام شد. این کانول‌ها با استفاده از سیمان دندانپزشکی محکم شدند. بعد از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی داروها، به حیوان ۵ تا ۷ روز استراحت داده شد تا استرس و تخریب بافتی احتمالی که توسط جراحی صورت گرفته است از بین برود و حیوانات به حالت عادی خود برگردند.

تزریق درون مغزی دارو: برای تزریق دارو از کانول ۲۷ گیج دندانپزشکی که یک میلی‌متر بزرگتر از کانول راهنما است و سرنگ هاملتون استفاده شد. برای انتشار کامل دارو به داخل ناحیه بطن کانول تزریق با تاخیر ۶۰ ثانیه‌ای پس از تزریق خارج شد.

گروه‌های تجربی: در این تحقیق حیوانات به سه گروه به شرح زیر تقسیم شدند:

گروه اول: در این گروه یک بار تزریق نانو ذرات طلا در سه دوز ۱، ۵ و ۱۰ انجام شد و موش‌ها پس از ۲۴ ساعت اوت شدند (آزمایش ۱).

گروه دوم: در این گروه دوبار تزریق در سه دوز ۱، ۵ و ۱۰ انجام شد و موش‌ها پس از ۴۸ ساعت اوت شد (آزمایش ۲).

مواد و روش کار

حیوانات: در این پژوهش از موش صحرایی (Rat) ماده نژاد Wistar در محدوده وزنی حدود ۱۸۰-۲۲۰ گرم استفاده شد که در شرایط استاندارد حیوانخانه تحت شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با دمای 23 ± 2 و بدون آلودگی صوتی نگهداری می‌شدند. غذا و آب در تمام دوره آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفته بود. پس از این که موش‌ها به وزن و سن مناسب رسیدند هر یک موش ماده در معرض یک موش نر جهت

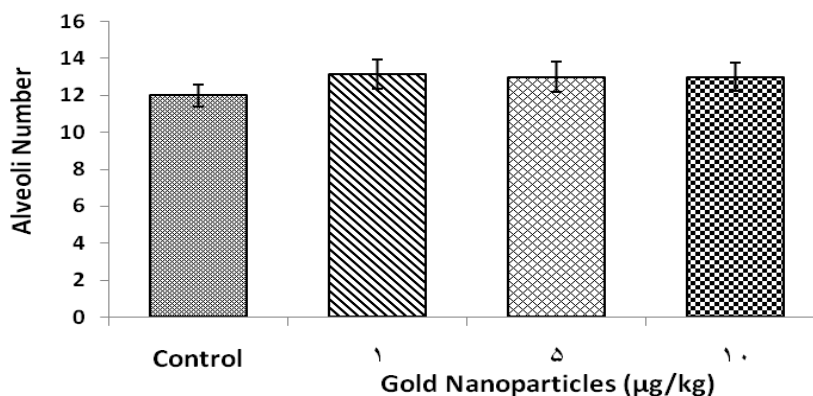
تجزیه و تحلیل آماری: داده‌های هر گروه به صورت میانگین و انحراف استاندارد میانگین ثبت گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس یک‌طرفه و برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS استفاده شد [۱ و ۵].

نتایج

اثرات میکروسکوپی تزریق دوزهای مختلف نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها پس از یک بار تزریق: شکل ۱ مقایسه میکروسکوپی اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها (گراتیکول به مساحت ۷۷۵ میکرومتر) در گروه‌های تجربی با دوزهای مختلف و گروه کنترل پس از یک بار تزریق و به فاصله‌ی ۲۴ ساعت پس از آن را نشان می‌دهد. داده‌ها نشان می‌دهد که تعداد آلوئول‌ها با تزریق دوزهای ۱، ۵ و ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ندارد.

گروه سوم: در این گروه سه بار تزریق در دو دوز ۱، ۵ و ۱۰ انجام شد و موش‌ها پس از ۷۲ ساعت اوت شدند (آزمایش ۳)

هر آزمایش دارای یک گروه کنترل بوده که در آن تزریق بصورت ICV و به مقدار یک میکرولیتر بر موش آب مقطر انجام شد. در پژوهش حاضر در گروه اول و دوم ۲۴ حیوان و در گروه سوم ۱۸ حیوان مورد آزمایش قرار گرفته است (برای هر دوز ۶ حیوان مورد آزمایش قرار گرفته است). در پایان موش‌ها پس از عمل پرفیوژن کشته شدند و مغز آنها را از جمجمه خارج و برای ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰٪ در ظروف خاصی که شماره‌بندی شده بودند نگهداری شد سپس از مغزهای تثبیت شده مقاطع ۴ میکرونی تهیه گردید و پس از طی مراحل برش‌گیری و تهیه لام و رنگ‌آمیزی لام‌ها توسط گراتیکول شمارش گردید.

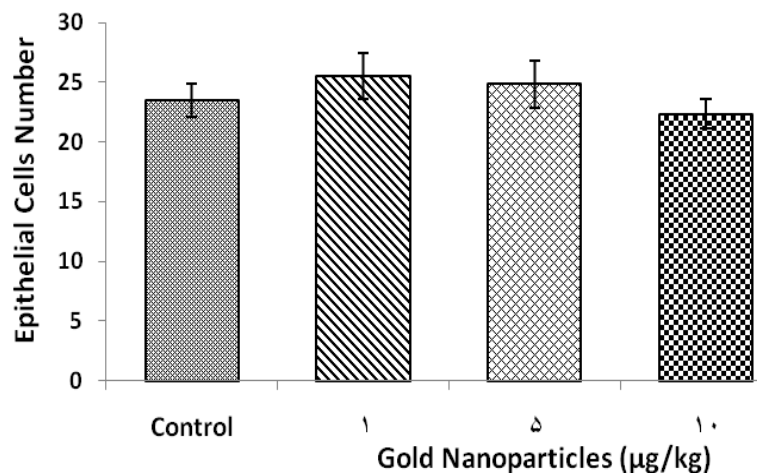


شکل ۱- مقایسه میکروسکوپی اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها (گراتیکول به مساحت ۷۷۵ میکرومتر) در گروه‌های تجربی با دوزهای مختلف (۱، ۵ و ۱۰ µg/kg) و گروه کنترل. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد است. (n=۶)



مختلف تجربی ۱، ۵ و ۱۰ ($\mu\text{g}/\text{kg}$) و کنترل پس از یک بار تزریق و به فاصله‌ی ۲۴ ساعت پس از آن را نشان می‌دهد. تفاوت معنی‌داری در تعداد سلول‌های اپی‌تلیال گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل وجود ندارد.

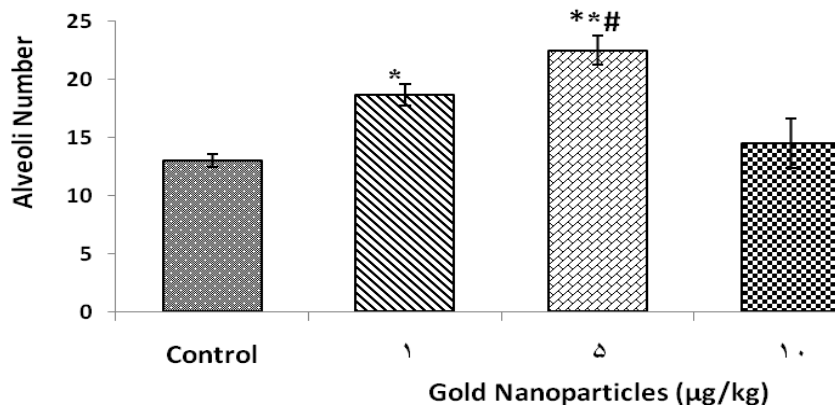
اثرات میکروسکوپی تزریق دوزهای یک، پنج و ده میکروگرم نانوذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال پس از یک بار تزریق. شکل ۲ مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در دوزهای



شکل ۲- مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در دوزهای مختلف تجربی (۱، ۵ و ۱۰ $\mu\text{g}/\text{kg}$) و کنترل پس از یک بار تزریق و به فاصله‌ی ۲۴ ساعت پس از آن را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد است ($n=6$).

می‌دهد. ملاحظه می‌شود تعداد آلوئول‌ها با تزریق دوز ۱ و ۵ میکروگرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است. لازم به ذکر است دوز ۵ اثرات بیشتری را در مقایسه با دوز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم نشان داد. دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم نیز اثر داشته، اما از حیث آزمون آماری قابل توجه نبوده است.

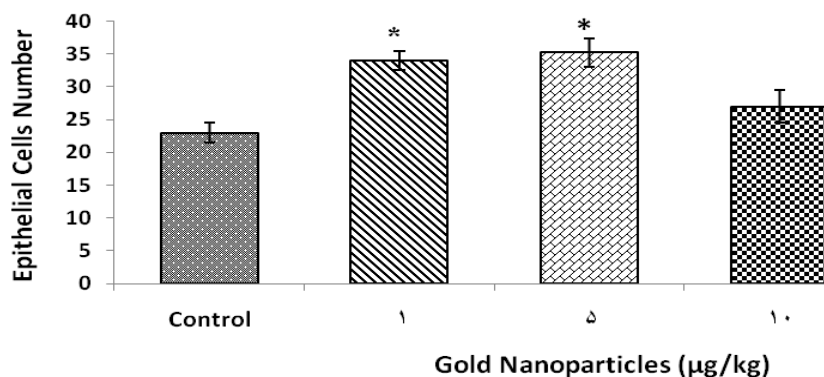
اثرات میکروسکوپی تزریق دوزهای یک، پنج و ده میکروگرم به ازای هر کیلوگرم نانوذرات طلا در آلوئول‌ها پس از دوبار تزریق. شکل ۳ مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا در دوزهای مختلف تجربی و کنترل پس از دو بار تزریق و به فاصله‌ی ۲۴ ساعت از یکدیگر و بطور کلی ۴۸ ساعت بعد از آن را بر تعداد آلوئول‌ها نشان



شکل ۳- مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا در دوزهای مختلف تجربی (۱، ۵ و ۱۰ µg/kg) و کنترل پس از دو بار تزریق و به فاصله‌ی ۲۴ ساعت از یکدیگر و بطور کلی ۴۸ ساعت بعد از آن را بر تعداد آلوئول‌ها نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد است (n=۶). دوز ۵ µg/kg اثرات بیشتری را در مقایسه با دوز ۱ µg/kg نشان داد.

می‌دهد. (n=۶) تعداد سلول‌های اپی‌تلیال با تزریق دوزهای ۱ و ۵ میکروگرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است. در این قسمت بر خلاف آزمایش قبل بین دوز ۱ و ۵ میکروگرم بر کیلوگرم تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

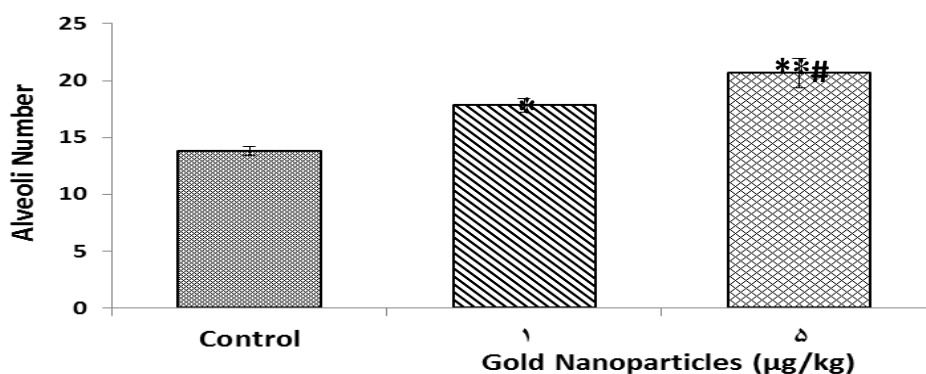
اثرات میکروسکوپی تزریق دوز یک، پنج و ده میکروگرم نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال پس از دومین تزریق. شکل ۴ مقایسه اثرات میکروسکوپی تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در دوزهای یک، پنج و ده تجربی با کنترل پس از دومین تزریق و به فاصله‌ی ۴۸ ساعت پس از آن را نشان



شکل ۴- مقایسه اثرات میکروسکوپی تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در دوزهای یک، پنج و ده تجربی با کنترل پس از دومین تزریق و به فاصله‌ی ۴۸ ساعت پس از آن را نشان می‌دهد. (n=۶) تعداد سلول‌های اپی‌تلیال با تزریق دوزهای ۱ و ۵ µg/kg در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است. در این قسمت بر خلاف آزمایش قبل بین دوز ۱ و ۵ µg/kg تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

ساعت از آن مقایسه شد. تعداد آلوئول‌ها با تزریق دوزهای ۱ و ۵ در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است (بترتیب $P=0/00$ و $P=0/03$). در اینجا نیز همانند قسمت (الف) آزمایش ۲، دوز ۵ اثرات بیشتری در مقایسه با دوز ۱ میکروگرم بر کیلوگرم داشت ($P=0/032$) (شکل ۵).

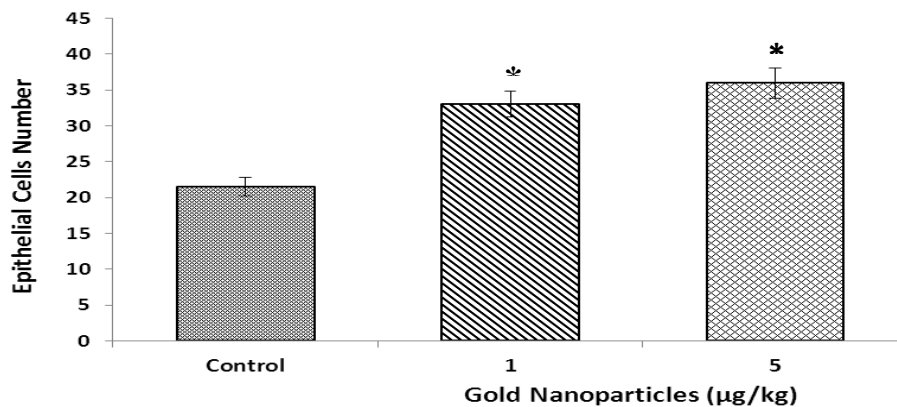
اثرات تزریق دوزهای ۱ و ۵ میکروگرم نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها پس از سه بار تزریق. در این آزمایش مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها در دوز کنترل، ۱ و ۵ میکروگرم بر کیلوگرم پس از سه بار تزریق و به فاصله‌ی ۲۴ ساعت از یکدیگر و پس ۷۲



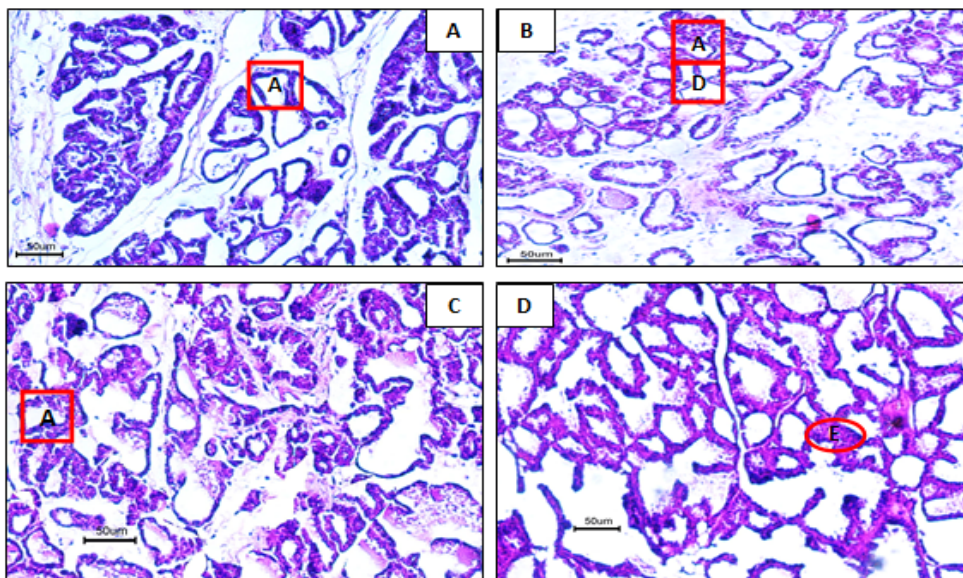
شکل ۵- مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد آلوئول‌ها در دوزهای (۱ و ۵ $\mu\text{g}/\text{kg}$) پس از سه بار تزریق (به فاصله ۲۴ ساعت از یکدیگر و بطور کل ۷۲ ساعت. ($n=6$) دوز $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ نانو ذرات طلا. تعداد آلوئول‌ها با تزریق دوز $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ و ۵ در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شد. در این قسمت نیز دوز $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ وزن دارای اثرات بیشتری در مقایسه با دوز $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ داشت.

نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود تعداد سلول‌های اپی‌تلیال با تزریق دوز ۱ و ۵ در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است. شکل ۷ تا ۱۰ بررسی میکروسکوپی آلوئول‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی در گروه‌های تجربی و کنترل را نشان می‌دهند.

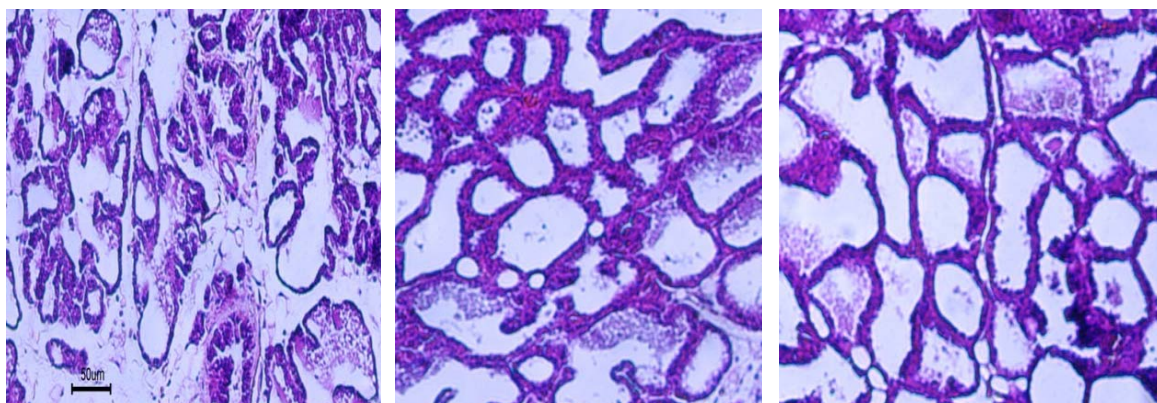
اثرات ماکروسکوپی تزریق دوز یک و پنج میکروگرم نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال پس از سومین تزریق: شکل ۶ مقایسه اثرات تزریق نانو ذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در دوزهای ۱ و ۵ میکروگرم بر کیلوگرم تجربی پس از سومین تزریق و به فاصله‌ی ۷۲ ساعت پس از آن را در مقایسه با گروه کنترل



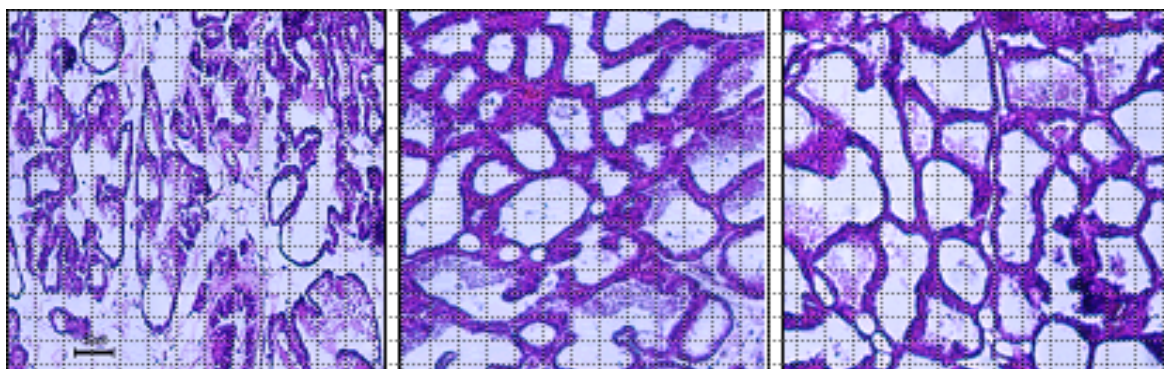
شکل ۶- مقایسه اثرات تزریق نانوذرات طلا بر تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در دوزهای ۱ و ۵ µg/kg تجربی پس از سومین تزریق و به فاصله‌ی ۷۲ ساعت پس از آن را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود تعداد سلول‌های اپی‌تلیال با تزریق دوز ۱ و ۵ میکروگرم در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است.



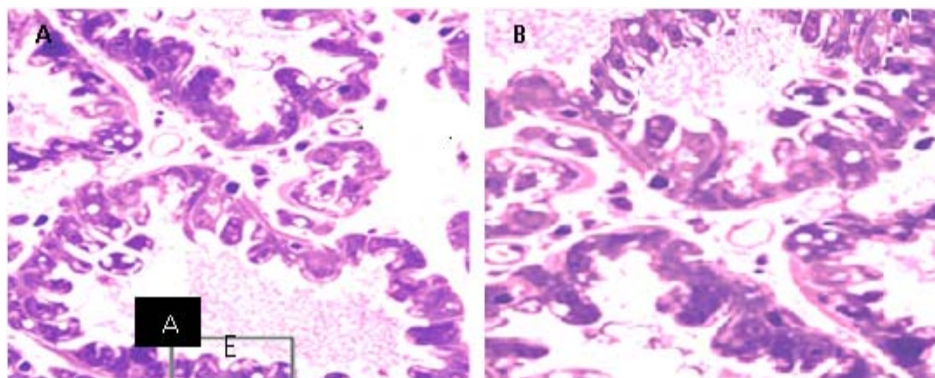
شکل ۷- نمای میکروسکوپی آلئول‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی در گروه‌های تجربی و کنترل در آزمایش شماره یک (بزرگ-نمایی ۱۰ × ۱۰). شکل A از گروه کنترل؛ شکل B، C و D به ترتیب دوز ده، یک و پنج میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن را نشان می‌دهد. آلئول (A)؛ سلول اپی‌تلیال (E)؛ مجرای آلئولی (D). ملاحظه می‌شود در تعداد سلول‌ها و آلئول‌ها بین گروه‌های تجربی دوز یک و بخصوص پنج و کنترل تفاوت معناداری وجود دارد یعنی افزایش در تعداد رخ داده است. بین دوز یک و پنج افزایش تعداد سلول‌های اپی‌تلیال در مقایسه با کنترل وجود دارد اما بین خود دوزها اختلاف معنادار وجود ندارد.



شکل ۸- نمای میکروسکوپی آلئول‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی در گروه‌های تجربی و کنترل در آزمایش شماره سه (بزرگ‌نمایی 10×10). شکل A از گروه کنترل؛ شکل B و C به ترتیب دوز یک و پنج میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن را نشان می‌دهد. آلئول (A)؛ سلول اپی‌تلیال (E)؛ مجرای آلئولی (D). ملاحظه می‌شود در تعداد سلول‌ها و آلئول‌ها بین گروه‌های تجربی دوز یک و بخصوص پنج با کنترل تفاوت معناداری وجود دارد یعنی افزایش در تعداد در دوز ۱ و ۵ رخ داده است.



شکل ۹- نمای میکروسکوپی آلئول‌های غدد پستانی در گروه‌های تجربی دوز یک و پنج در مقایسه با کنترل. شکل A؛ گروه کنترل. شکل B و C به ترتیب دوز یک و پنج میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود در دوز یک و پنج اندازه آلئول‌ها در مقایسه با گروه کنترل بیشتر شده است یعنی افزایش حجم را می‌توان در این سلول‌ها در مقایسه با کنترل مشاهده کرد (بزرگ‌نمایی 10×10).



شکل ۱۰- نمای میکروسکوپی سلول‌های اپی‌تلیال غدد پستانی در گروه‌های تجربی دوز پنج نانوذرات طلا در مقایسه با کنترل. شکل A؛ گروه کنترل. شکل B پنج میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن را نشان می‌دهد (بزرگ‌نمایی 40×10). همان طور که مشاهده می‌شود در این دوز در مقایسه با گروه کنترل سلول‌های اپی‌تلیال بیشتر شده است. آلئول (A) و سلول اپی‌تلیال (E)

بحث

پرولاکتین را مهار می‌کنند [۸ و ۱۸]. از این رو با استفاده داروهای مهارکننده رسپتورهای دوپامینی (آنتاگونیست رقابتی دوپامینی) می‌توان افزایش ترشح پرولاکتین را مشاهده کرد. مطالعات نشان داده است که آنتولول، کلورمازین و داروهای مشابه دیگر بعنوان آنتاگونیست رقابتی دوپامین عمل می‌کنند و از این رو سبب افزایش ترشح پرولاکتین می‌شوند [۸ و ۱۱]. از این رو یکی از دلایلی که می‌توان برای اثر مواد شیر افزا، افزایش ترشح پرولاکتین و متعاقب آن افزایش ترشح شیر، در نظر گرفت این است که این مواد بعنوان آنتاگونیست رقابتی دوپامین عمل کرده باشند در مطالعه حاضر نیز یکی از فرضیاتی که می‌توان برای نانوذرات طلا (بعنوان یک عامل شیرافزا) در کنار مطالعات بافتی در نظر گرفت این است که نانوذرات طلا با تأثیر بر روی رسپتورهای دوپامینی و بلوکه کردن آن‌ها بر میزان ترشح دوپامین، هورمون مهار کننده ترشح پرولاکتین، اثر کرده و مهار آنها صورت گرفته باشد. و از این رو منجر به افزایش ترشح پرولاکتین شده باشد. باید به این نکته توجه کرد که پرولاکتین موجب افزایش ترشح دوپامین از برجستگی میانی هیپوتالاموس می‌گردد. بنابراین پرولاکتین به شیوه فیدبک منفی بر هیپوتالاموس اثر می‌کند تا ترشح خود را کاهش دهد [۸ و ۱۳] که خود نوعی مهار برای هر دارو و یا ماده شیرافزا می‌تواند باشد. احتمالاً یکی از دلایلی که دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم نانو ذرات طلا مؤثر واقع نشده همین اثر فیدبک منفی پرولاکتین بر روی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز بوده است. پرولاکتین تا حدی توسط نانو ذرات افزایش یافته و پس از آن به شیوه فیدبک منفی ترشح خود را کاهش داده است. میانگین سطح پرولاکتین سرم در زنان اندکی بیش از مردان است. این هورمون در زنان در دوران بلوغ افزایش ملامی دارد که احتمالاً مربوط به سطح افزایش مقادیر استروئیدهای موجود در خون است و در هنگام یائسگی کاهش یافته و در دوران بارداری افزایش می‌یابد [۱۶ و ۱۷]. بالا رفتن پاتولوژیکی غلظت هورمون

در انسان ترشح پرولاکتین توسط استرس‌های روانی و جراحی و تحریک نوک پستان و همچنین فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد [۱۱ و ۱۲]. اولین عملکرد هورمون پرولاکتین در طی اتصال آن به گیرنده‌های ویژه خود است که گیرنده‌های غشائی هستند. علاوه بر افزایش تعداد آلوئول‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال که منجر به افزایش ترشح شیر در بافت پستانی می‌شوند، تراکم زیاد گیرنده‌های پرولاکتین و یا گیرنده‌های استروژن نیز یکی از دلایل دیگر است. هورمون پرولاکتین با آزاد شدن GnRH تداخل عمل دارد و نورونهای توبرواینفاندیولار دوپامین را فعال می‌کند، یک فیدبک کوتاه اثر مهم برای هموستازی پرولاکتین که در پایداری ترشح هورمون، در محدوده فیزیولوژیک شرکت می‌کند. اثر فیدبک پرولاکتین همچنین می‌تواند بیان گیرنده‌های پرولاکتین را تحت تأثیر قرار دهد که ویژگی‌های آن تعیین شده است، بخشی از گیرنده‌ها که می‌توانند توسط نورون‌های ترشح کننده GnRH بیان شوند چنانچه بر حضور گیرنده‌های پرولاکتین و mRNA مربوطه، در خط سلولی سلول‌های تولید کننده GnRH تأکید شد. این مشاهده که تداخل عمل پرولاکتین را در ترشح LH نشان می‌دهد، می‌تواند بخشی از عمل مستقیم آن بر سلول‌های ترشح کننده GnRH به شمار آید [۱۶]. البته باید گفت افزایش تراکم هر یک از گیرنده‌های پرولاکتین یا گیرنده‌های استروژن یا افزایش هر دو گیرنده‌های پرولاکتین و گیرنده‌های استروژن می‌تواند منجر به تومورزائی در بافت پستانی نیز شود. از این رو ترشح پرولاکتین بطور مداوم توسط هیپوتالاموس مهار می‌گردد و قطع ساقه هیپوفیزی منجر به افزایش پرولاکتین خون می‌گردد [۳ و ۸]. بنابراین اثر هورمون‌های مهار کننده ترشح پرولاکتین (PIH) که همان دوپامین می‌باشد، در حالت طبیعی بیشتر از اثرات پپتیدهای هیپوتالاموسی آزاد کننده پرولاکتین است [۸ و ۱۳]. L- دوپا با افزایش تولید دوپامین از ترشح پرولاکتین می‌کاهد و سایر آگونیست‌های آن با تحریک رسپتورهای دوپامین، ترشح



پرولاکتین در بیماری‌های هیپوفیزی-هیپوتالاموسی اغلب همراه با تومورها یا آسیب‌های هیپوفیز و عدم انتقال دوپامین دیده شده است. در زنان آزمایش پرولاکتین در اولیگومنوره، عدم کفایت جسم زرد در گالاکتواورآ، و نیز در مردان و زنان برای کاهش میل جنسی بیان شده است. همچنین این آزمایش در بیمارانی که برای تومورهای هیپوفیزی درمان شده اند، بخش مهمی از پیگیری می‌باشد. به دلیل تغییرپذیری سطح پرولاکتین آنالیز تکراری نمونه‌ها در هایپرپرولاکتینمیا باید انجام گیرد [۱۶]. پرولاکتین یک هورمون هیپوفیزی بحث‌انگیز، از نظر شمار و گوناگونی پروسه‌های فیزیولوژیکی است که کنترل آن را بر عهده دارند [۱۶]. پرولاکتین در حیوانات سیکل استروس را دو هفته عقب انداخته و جسم زرد را بزرگ می‌کند. قدرت اثر بزرگ‌کنندگی جسم زرد پرولاکتین در پرندگان هیپوفیزکتومی شده ثابت شده است و اثر استروژن در بزرگ شدن جسم زرد اکنون می‌تواند به عمل لوتوتروپیک جسم زرد نسبت داده شود [۱۵]. در موش صحرائی تولیدمثل به دوره نوری مربوط است و نقش هیپوتالاموس یک اثر نافذ تیروئید در افزایش سریع LHRH در مدیال و بازال هیپوتالاموس، درست قبل از بعد از ظهر بحرانی دوره پرواستروس و چندین پالس LHRH، در جریان خون پورتال، با ترشح ضربانی LH در تناوب‌های ۱۶ تا ۲۵ ثانیه است. پرولاکتین همچنین قادر به تنظیم گنادوتروپین‌هاست. هایپرپرولاکتینمیا ترشح LH را مهار می‌کند [۱۶ و ۷]. این اثر ممکن است موجب القاء شیر دهی شود.

نتیجه‌گیری

تکرار تزریق دوزهای مختلف نانوذرات در زمان‌های مختلف در اثرگذاری دوزها مؤثر بوده است. احتمالاً نانوذرات طلا به عنوان آنتاگونیست رقابتی دوپامین عمل کرده و با تأثیر بر روی رسپتورهای دوپامینی و بلوکه

کردن آن‌ها بر میزان ترشح دوپامین اثر کرده و با مهار آن موجب افزایش ترشح پرولاکتین شده است. پرولاکتین به شیوه فید بک منفی بر هیپوتالاموس اثر کرده و ترشح خود را کاهش می‌دهد، که خود نوعی مهار برای هر دارو یا ماده شیر افزا است. احتمالاً یکی از دلایلی که دوز ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم نانوذرات طلا مؤثر واقع نشده همین اثر فید بک منفی پرولاکتین بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز بوده است. تعداد آلوئول‌ها و سلول‌های اپیتلیال تحت تأثیر نانوذرات طلا با دوزهای مختلف نسبت به گروه کنترل افزایش و در برخی از دوزها بی‌اثر بوده است.

منابع

- ۱- بصیری، ع. ۱۳۷۷. طرح‌های آماری در علوم کشاورزی. چاپ ششم، انتشارات دانشگاه شیراز، صفحه ۵۰.
- ۲- جان کوئیرا، ل.، خوزه کارنیر، ر. ۱۳۶۹. بافت‌شناسی پایه، ترجمه دکتر مهران شارق‌ق قهرمان و دکتر محمد ریاضی اصفهانی، نشر کتب دانشگاهی، تهران، صفحه ۴۶۶-۴۱۹.
- ۳- سیرتی، م.، ثابت، ف.، کرمی‌تهرانی (۱۳۸۵). بررسی وضعیت گیرنده‌های استروژن و پرولاکتین در سرطان پستان. مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، شماره ۵ دوره ۳، صفحه ۱۴۲-۱۳۷.
- ۴- کریم‌زاده، فتح‌الله، قاسم‌علی، احسان، سالمی‌زاده، سامان (۱۳۸۴). "نانو مواد: خواص تولید و کاربرد" جهاد دانشگاهی - واحد صنعتی اصفهان.

۵- نوروسیس، کتاب آموزشی آنالیز آماری داده‌ها با SPSS 8.0، ترجمه دکتر فتوحی اردکانی و فریبا اصغری.

6- Arrington L.R. (1972), Introductory Laboratory animals Science, pp. 41-51.



Effect of suckling on the release of oxytocin, prolactin, cortisol, gastrin, cholecystokinin, somatostatin and insulin in dairy cows and their calves. *Journal of Dairy Research*, 68: 175-187.

14- Mayer H., D. Schams, H. Worstorff, A. Prokopp (1984), Secretion of oxytocin and milkremoval as affected by milking cows with and without manual stimulation. *Journal of Endocrinology*, 103: 355-361.

15- Morrow D.A. (1986), The rat .Morrow 2, *Current Therein Theriogenology*, PP: 1015-1021.

16- Patton H.D., A.F. Fuchs, B. Hille, A.M. Scher, R.D. Steiner (1989), Text book of physiology. 21 Eds.; Saunders: Philadelphia, Vol. 1; pp 24-47.

17- Ramachandra Rao C.N., U. Giridhar Kulkarni, P.J. Thomasa, P.P. Edwards (2000), Metal nanoparticles and their assemblies. *Chemical Society Reviews*, 29: 27-35.

18- Sagi R., R.C. Gorewit, W.G. Merrill, D.B. Wilson (1980), Pre-milking stimulation effects on milking performance and oxytocin and prolactin release in cows. *Journal of Dairy Science*, 63: 800- 806.

19- Turkevich J., P.C. Stevenson, J. Hillier (1951), A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold, Discuss. *Faraday Society*, 11: 55-75.

7- Farris E.J., Y.Q. Griffith (1949), The rat in laboratory investigation, Philadelphia: JB Lippincott, pp. 32-35.

8- Ghasemi K., R. Badalzadeh, A. Rastqar Farajzadeh (2010), Ganong's Review of Medical Physiology. 23 Editions. Sina Teb Institute.

9- Huang H., W. Qian, I.H. El-Sayed, M.A. El-Sayed (2007), the potential use of the enhanced nonlinear properties of gold Nanospheres in photo thermal cancer therapy. *Laser Surgery and Medicine*, 39: 747-753.

10- Jain P.K., W. Qian, M.A. El-Sayed (2006), Ultrafast cooling of photo excited electrons in gold nanoparticle- throated DNA conjugates involves the dissociation of the gold- thiol bond. *Journal of American Chemistry Society*, 128: 2426-2433.

11- Knight C.H., D.J. Flint (2004), GH: prolactin interactions in lactating rodents and ruminants. Hannah research Institute Yearbook 73-78. NMC Annual Meeting Proceedings, pp: 225.

12- Linzell J.L. (1955), Some observations on the contractile tissue of the mammary gland. *Journal of Physiology* (London). 130: 257-267.

13- Lupoli B., B. Johansson, K. Uvnäs-Moberg, K. Svennersten-Sjaunja (2001),

