

اثر نانوذرات سلنیوم بر آسیب اکسایشی DNA، پارامترهای استرس اکسیداتیو و ساختار بافتی تخمدان در مدل حیوانی سندرم تخمدان پلی کیستیک

محمد امین عدالت منش^{۱*}، سمانه رفیعی^۲

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با اختلالات هورمونی-متابولیکی، استرس اکسیداتیو و اختلال در تخمک گذاری همراه است. پژوهش حاضر به ارزیابی اثر نانوذرات سلنیوم (SeNPs) بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و ساختار بافت تخمدان و آسیب اکسیداتیو DNA در مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک می پردازد. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار به ۴ گروه کنترل، PCOS، PCOS+SeNPs0.1 و PCOS+ SeNPs0.1 تقسیم شدند. سندرم تخمدان پلی کیستیک با یک بار تزریق عضلانی استرادیول والرات (۴ میلی گرم/کیلوگرم) القاء شد و SeNPs با دوزهای ۰/۱ و ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم به مدت ۱۴ روز به صورت خوراکی تجویز گردید. در پایان دوره تیمار، سطح بافتی آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، مالون دی آلدئید (MDA) و ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OHdG) در بافت تخمدان توسط روش الیزا سنجش شد و ساختار بافتی تخمدان مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفت. کاهش معنی دار تعداد کیست های فولیکولی، 8-OHdG و سطح MDA همراه با افزایش معنی دار سطح بافتی آنزیم های SOD و CAT در گروه های تیمار با SeNPs در مقایسه با گروه PCOS دیده شد. در واقع، SeNPs با عملکرد آنتی اکسیدانی سبب بهبود ساختار بافتی تخمدان در مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک گردید.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، نانوذرات سلنیوم، استرس اکسیداتیو، موش صحرایی

amin.edalatmanesh@gmail.com

همراه است، افزایش LH و افزایش سطح انسولین عمدتاً موجب اختلال در روند تولید استروئیدها می شود [۳]. به عبارتی تستوسترون و آندروستندیون با کمک آنزیم P450 آروماتاز به ترتیب به استرادیول و استرون تبدیل می شوند، که نقش مهمی در تعادل هورمونی تخمدان دارد [۴]. در بیماران مبتلا به PCOS فعالیت این آنزیم مختل می شود. در نتیجه تولید استروژن و پروژسترون از گنادوتروپین های هیپوفیزی در فولیکول ها تغییر می کند که منجر به افزایش تولید آندروژن های تخمدان و پیشرفت بیماری می شود [۵]. سندرم تخمدان پلی کیستیک در

۱- مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز در زنان در سن باروری است که از ۴ تا ۱۰ درصد زنان را متأثر می کند [۱]. ناهنجاری های بیوشیمیایی PCOS، شامل افزایش غلظت سرمی هورمون های آندروژنیک مانند تستوسترون و آندروستندیون، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و افزایش ترشح LH در مقایسه با FSH می باشد [۲]. علاوه بر این، این بیماری با مقاومت به انسولین و افزایش سطح انسولین خون

هفت برابر کمتر نسبت به سلنیت سدیم دارند [۱۱]. SeNPs در زیست پزشکی نویدبخش بوده و کاربردهای زیست پزشکی عالی مانند ضد سرطان، دارو رسانی، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدان، ضد دیابت و مکمل غذایی را نشان می‌دهند [۱۲]. مطالعات قبلی نشان دادند که درمان موش‌های مدل PCOS با SeNPs باعث بهبود وضعیت متابولیک و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود [۱۳].

با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی SeNPs، در این مطالعه اثر این ریز مغذی بر آسیب اکسایشی DNA، شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و پارامترهای هیستوپاتولوژیک تخمدان در موش‌های صحرایی مبتلا به PCOS بررسی گردید.

۲- بخش تجربی

در این مطالعه تجربی از ۳۲ سر موش صحرایی ماده باکره نژاد ویستار، با میانگین وزنی 200 ± 10 گرم و سن تقریبی 85 ± 5 روز استفاده شد. در کلیه مراحل کار، حیوانات تحت شرایط استاندارد دمایی (25 ± 2 درجه سانتی‌گراد) و رطوبت (50 ± 10 درصد) و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) قرار داده شدند. در این پژوهش غذای مخصوص موش با فرمولاسیون استاندارد به همراه آب آشامیدنی به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار گرفت. در کل مراحل اجرای کار، رعایت اصول اخلاقی طبق قوانین بین‌المللی و ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز (کد اخلاق: IR.IAU.SHIRAZ.1398.043) صورت گرفت. تمامی اعمال جراحی و نمونه‌گیری‌ها تحت بیهوشی کامل انجام شد و همچنین سعی شده است از کمترین تعداد نمونه قابل قبول استفاده شود. فرمول کلی محاسبه حجم نمونه به شکل زیر بود که در آن k نشان‌دهنده تعداد گروه‌ها و n نشان‌دهنده حجم نمونه مورد نیاز است:

$$n = (DF/k) + 1$$

با فرض اینکه درجه آزادی در فرمول فوق بین ۱۰ تا ۲۰ باشد، تعداد حیوانات در هر گروه بین ۴ تا ۶ سر بود که با توجه به مرگ و میر، تعداد اندکی بیشتر و در حدود ۸ سر تخمین زده شد.

حیوانات در ۴ گروه مساوی ($n = 8$) به تفکیک زیر تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل سالم: حیوانات این گروه هیچ نوع تیماری نداشته

نتیجه فاکتورهای متعدد محیطی و ژنتیکی ایجاد می‌گردد. از جمله فاکتورهای محیطی می‌توان به استرس اکسیداتیو و انواع گونه‌های رادیکال‌های آزاد اشاره نمود [۶].

سطوح مشخصی از رادیکال‌های آزاد برای پیشرفت عملکرد سلول‌های طبیعی مورد نیاز است، با این وجود، تولید بیش از حد ROS^۱ ممکن است سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان طبیعی بدن را تحت تأثیر قرار دهد که به نوبه خود، می‌تواند منجر به تعدادی از بیماری‌های تولید مثل از جمله آندومتریوز، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ناباروری گردد. در شرایط پاتولوژیکی استرس اکسیداتیو بیش از حد، ممکن است سبب هایپرپلازی مزانشیم تخمدان شده و باعث آسیب به DNA، اپیتلیوم تخمدانی و آپوپتوز سلولی در بافت تخمدان و پیشرفت PCOS شود [۷]. بررسی مارکرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به PCOS نشان‌دهنده افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو مانند ROS، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی خون بوده است [۸]. بر این اساس، استرس اکسیداتیو ممکن است در پاتوفیزیولوژی این اختلال شایع نقش کلیدی داشته و احتمالاً با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها روند پیش‌گیری و درمان PCOS وجود خواهد داشت [۸].

نانو فناوری، ابزاری انقلابی با پیشرفت‌های چشمگیر است که می‌تواند یکی از امیدوارکننده‌ترین راه‌حل‌ها در زمینه درمان بیماری باشد. نانوذرات خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی دارند. اندازه نانو آنها باعث می‌شود فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی کسب کنند و در درمان بیماری‌ها موثر واقع شوند [۹]. جالب توجه است که سلنیوم عنصری در مقیاس نانو به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی خود مانند آنتی‌اکسیدان، از بین برنده گونه‌های فعال اکسیژن از طریق افزایش فعالیت سلنوپروتئین‌ها، اثرات ضد التهابی و کاهش قند خون توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است [۱۰]. این اثرات را می‌توان به اندازه کوچک و مساحت سطح بزرگ نانوذرات نسبت داد که بازده جذب بالایی را به دست می‌آورند. علاوه بر این، نانوذرات سلنیوم (SeNPs) فراهمی زیستی بالا و میزان سمیت کمتری تقریباً

^۱ Reactive Oxygen Species

و به منظور بررسی های بیوشیمیایی با سایر گروه های مورد مطالعه، استفاده شدند. ۲. گروه PCOS: در این حیوانات القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک با یک بار تزریق عضلانی استرادیول والرات (۴ میلی گرم/کیلوگرم) صورت گرفت. سپس، به مدت ۱۴ روز نرمال سالیین را به صورت گاواژ دریافت نمودند. ۳. گروه PCOS+SeNPs0.1: در این گروه پس از القاء PCOS، نانوذرات سلنیوم (سیگما الدریج، آمریکا) با دوز ۰/۱ میلی-گرم/کیلوگرم به مدت ۱۴ روز به حیوان خوراندند. ۴. گروه PCOS+SeNPs0.2: این گروه پس از القاء سندرم، SeNPs با دوز ۰/۲ میلی گرم/کیلوگرم گاواژ شدند [۱۴]. SeNPs، با اندازه ذرات ۸۰ نانومتر و CAS #: 7782-49-2، از شرکت سیگما آلدریج (سنت، لوئیس، MO، ایالات متحده آمریکا) خریداری شد. به گفته سازنده، SeNPs آماده شده برای اطمینان از سازگاری مواد مورد بررسی قرار گرفتند. برای پراکندگی بهتر قبل از تجویز، SeNPs به مدت ۱۰ دقیقه در دستگاه سونیکاتور قرار گرفتند.

برای اجرای این تحقیق، در ابتدا حیواناتی انتخاب شدند که دارای ۲ الی ۳ دوره استروس منظم در طی ۱۲ الی ۱۴ روز مشاهده اسمیر واژینال، بودند. تزریق درون صفاقی استرادیول والرات سبب القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش های صحرایی شد [۱۵]. نامنظم شدن سیکل های استروس و وقوع فاز اسمیر واژینال شاخی شده (PVC) یکی از علائم وجود کیست های فولیکولی در تخمدان است [۱۵]. جهت تایید القاء PCOS، اسمیر واژینال و سنجش هورمون تستوسترون به صورت تصادفی از ۳ سر موش صحرایی در هر گروه قبل از تیمار انجام شد. وجود PVC در اسمیر واژینال و افزایش سطح تستوسترون نشان دهنده القاء PCOS بود.

پس از تایید مدل، تیمار با SeNPs و نرمال سالیین به مدت ۱۴ روز انجام شد. در پایان دوره تیمار، موش های صحرایی توسط دی اتیل اتر بی هوش شدند. تخمدان سمت راست از بدن هر یک خارج شد. پس از شستشو با محلول سالیین به همراه بافر تریس (سیگما الدریج، آلمان) به مدت ۵ دقیقه با دستگاه هموژنایزر (ایکا، آلمان) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد. محلول هموژنیزه شده توسط دستگاه سانتریفوژ یخچال دار مدل Z366 (هرمل، آلمان) سانتریفوژ شد. جهت جلوگیری از تخریب آنزیم ها و پروتئین ها، تمامی مراحل در دمای ۴ درجه سانتی گراد

(سانتریفوژ یخچال دار) انجام شد و از محلول ۰/۵ میلی مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (سیگما الدریج، آلمان) به عنوان مهارکننده پروتئازها استفاده شد [۱۶]. پس از انجام سانتریفوژ، محلول رویی شفاف از بخش زیرین رسوب کرده تفکیک و جهت سنجش استفاده شد. توسط روش ELISA و کیت های شرکت فاین تست (کشور چین) سطح آنزیم های سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase: SOD) با حساسیت $9/375 <$ پیکوگرم بر میلی لیتر و محدوده ۱۰۰۰-۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی-لیتر، کاتالاز (Catalase: CAT) با حساسیت $18/75 <$ میلی واحد بین الملل بر میلی لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲ میلی واحد بین الملل بر میلی لیتر و مالون دی آلدئید (Malondialdehyde: MDA) با حساسیت $4/688 <$ نانوگرم بر میلی لیتر و محدوده ۵۰۰-۷/۸۱۳ نانوگرم بر میلی لیتر و میزان آسیب اکسیداتیو DNA با اندازه گیری 8-OHdG با حساسیت $0/938 <$ نانوگرم بر میلی لیتر و محدوده ۱۰۰-۱/۵۶۳ نانوگرم بر میلی لیتر در بافت تخمدان سنجش شد.

برای ارزیابی هیستوپاتولوژیک تخمدان سمت چپ جدا شد، به مدت ۲۴ ساعت در محلول فیکساتور پارافمالدئید ۴ درصد تثبیت شدند و پس از پردازش بافتی در بلوک های پارافینه جاسازی شدند. سپس، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه شد و با استفاده از رنگ هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی شدند. برای بررسی ضایعات هیستوپاتولوژیک تخمدان از فوتومیکروسکوپ نوری (المپوس، توکیو، ژاپن) استفاده شد [۱۷].

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه های مختلف با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش داده شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی دار بین گروه های مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از نظر آماری مقادیر $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- نتایج

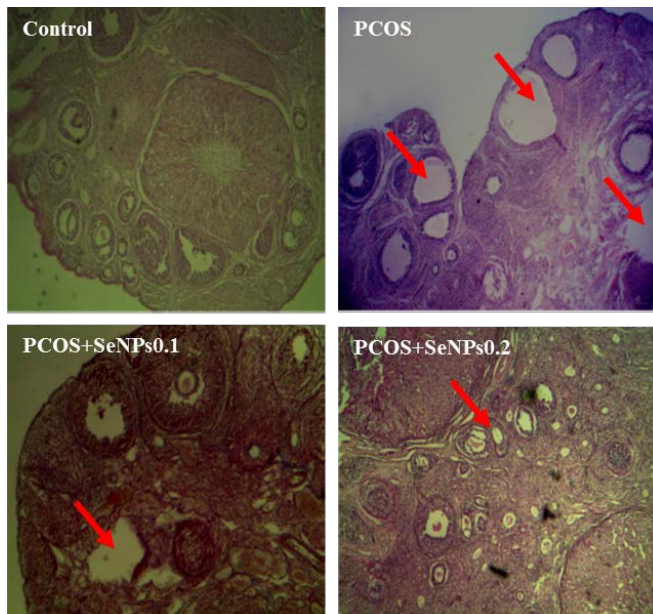
نتایج این مطالعه (جدول ۱) نشان داد که فعالیت آنزیم های SOD

جدول ۱. مقایسه میانگین و انحراف استاندارد بافتی آنزیم های آنتی اکسیدانی، MDA و 8-OHdG در گروه های تحقیق. داده ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است. گروه های دارای حروف لاتین (a,b,c,d) مشترک اختلاف معنی داری با یکدیگر ندارند. حداقل سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می باشد.

متغیر گروه	SOD (پیکوگرم بر میلی لیتر)	CAT (پیکوگرم بر میلی لیتر)	MDA (پیکوگرم بر میلی لیتر)	8-OHdG (نانو گرم بر میلی لیتر)
کنترل	75/35 ± 5/11 ^a	135/39 ± 10/4 ^a	45/29 ± 4/9 ^a	4/29 ± 0/7 ^a
PCOS	25/38 ± 3/17 ^b	53/81 ± 6/12 ^b	82/27 ± 6/5 ^b	19/85 ± 3/5 ^b
PCOS+SeNPs0.1	37/41 ± 4/45 ^c	78/45 ± 6/63 ^c	51/34 ± 4/09 ^c	13/61 ± 2/6 ^c
PCOS+SeNPs0.2	45/86 ± 5/28 ^d	94/47 ± 8/3 ^d	47/5 ± 4/39 ^{ac}	6/37 ± 0/9 ^d
سطح معنی داری (ANOVA)	0/004	0/003	0/011	0/001

دلیل عدم حضور فولیکول های کیستیک در گروه کنترل بین این گروه و تمامی گروه های مورد مطالعه اختلاف معنی دار دیده شد. از طرفی، افزایش معنی داری در تعداد فولیکول های کیستیک در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (نمودار ۱، $p < 0.05$).

نسبت به گروه کنترل، هر دو گروه دریافت کننده نانوذرات سلنیوم با دوزهای 0/1 و 0/2 میلی گرم نیز افزایش معنی داری در تعداد فولیکول های کیستیک نشان دادند ($p < 0.05$).



شکل ۱. فتومیکروگراف نوری از تخمدان گروه های کنترل، PCOS، PCOS+ SeNPs0.1 و PCOS+ SeNPs0.2. کاهش تعداد فولیکول های کیستیک در

گروه های دریافت کننده نانوذرات سلنیوم در مقایسه با گروه PCOS دیده شد. پیکان قرمز فولیکول های کیستیک را نشان می دهد. رنگ آمیزی H&E بزرگنمایی $\times 100$

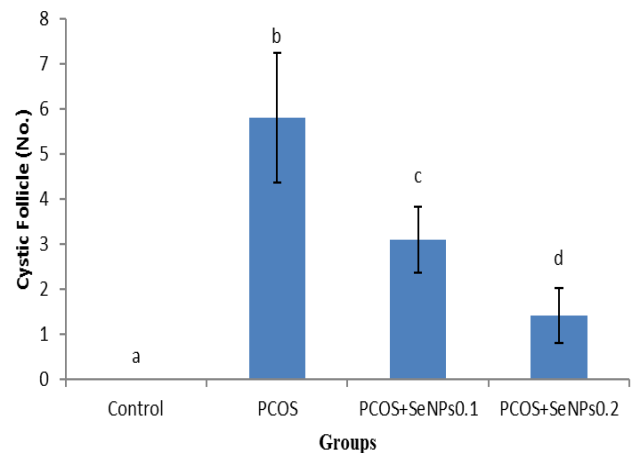
و CAT بافت تخمدان در گروه PCOS در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش و میزان MDA و 8-OHdG به طور معنی داری افزایش یافت ($p < 0.05$). در مقایسه با گروه PCOS، فعالیت آنزیم های SOD و CAT در بافت تخمدان در گروه های PCOS+SeNPs0.1 و PCOS+SeNPs0.2 به طور معنی داری و وابسته به دوز افزایش و میزان MDA و 8-OHdG نیز کاهش قابل توجهی داشت ($p < 0.05$). بین گروه های تیمار با نانوذرات سلنیوم میزان فعالیت هر دو آنزیم آنتی اکسیدانی SOD و CAT بافت تخمدان در گروه PCOS+SeNPs0.2 در مقایسه با گروه PCOS+SeNPs0.1 به طور معنی داری افزایش و میزان 8-OHdG به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.05$ ، جدول ۱).

همانگونه که در تصاویر بافتی (شکل ۱) مشاهده می شود، میکروگراف نوری از سطح مقطع تخمدان در گروه های مورد مطالعه نشان داده شده است. در این تصویر ساختار طبیعی برشی از یک تخمدان موش صحرایی و فولیکول های طبیعی در گروه کنترل سالم به چشم می خورد. در گروه PCOS فولیکول های کیستیک و آترتیک متعدد و بزرگی دیده شد که نشان دهنده تاثیرگذاری استرادیول والرات در القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک بود. تصویر میکروگراف از گروه PCOS+SeNPs0.1 کاهش قابل توجه تعداد کیست های تخمدانی را نشان داد و در گروه PCOS+SeNPs0.2 طبیعی شدن مورفولوژی تخمدان را به همراه حداقل کیست های تخمدانی نشان می دهد. بدین ترتیب می توان به اثرات بهبود بخش نانوذرات سلنیوم بر بهبود مورفولوژی تخمدان در حیوانات مبتلا به PCO اشاره کرد. به

سرمی هورمون های FSH، پروژسترون و استرادیول نسبت به گروه کنترل کاهش می یابد [۱۹].

فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی بافت تخمدان مانند CAT و SOD در موش های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی کیستیک تیمار نشده در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت. در حالی که میزان پراکسیداسیون لیپیدی و سطح MDA به طور معنی داری افزایش داشت. شواهد علمی نشان می دهد میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی بافت تخمدان در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک کاهش می یابد و در نتیجه ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو، آندروژن های تخمدانی افزایش و در فرایند تکوین دستجات فولیکولی اختلال ایجاد می شود [۲۰]. همچنین، گزارش شده است که در نتیجه تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در این بیماران، لیپیدهای بدن در برابر اکسیداسیون محافظت نمی شوند، لذا با توجه به افزایش غلظت لیپیدهای خون و تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی، احتمال آسیب اکسیداتیو لیپیدها افزایش یافته و به صورت افزایش سطح MDA نمایان می شود [۲۱].

در مطالعه حاضر، SeNPs به عنوان یک درمان بالقوه برای PCOS انتخاب شد. سلینیوم یک عنصر کمیاب ضروری با عملکردهای بیولوژیکی حیاتی برای سلامت انسان است. مشخص شده است که سلینیوم نقش مهمی در عملکرد جزایر لانگرهانس، سیستم گوارشی و تخمدان ها دارد [۲۲]. مطالعه کنونی در مورد SeNPs با افزایش آگاهی از فناوری نانو و پتانسیل های بیولوژیکی گزارش شده مواد در اندازه نانو در کاهش انواع بیماری ها انجام شد. مطالعات متعددی در ارتباط با ویژگی های آنتی اکسیدانی SeNPs و همچنین ارتباط آن با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو انجام شده است [۲۳]. SeNPs توانایی زیادی در حذف رادیکال های آزاد به عنوان مثال آنیون سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، رادیکال های هیدروکسیل و هیپوکلریت دارد و با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی موجب کاهش سطح سرمی MDA می شود [۲۳]. هایپرگلیسمی سیستمیک و موضعی در بیماران PCO سبب افزایش تولید ROS از سلول های تک هسته ای خون این بیماران می گردد. مقدار غیر متعارف ROS تولید شده در بیماران سبب القاء استرس اکسیداتیو در سلولها شده و با فعال نمودن مسیر NF-KB سبب افزایش رونویسی



نمودار ۱. نتایج حاصل از مقایسه میانگین \pm انحراف استاندارد تعداد فولیکول های کیستیک در گروه های مختلف: نتایج نشان می دهد که بین گروه کنترل و تمامی گروه های مورد مطالعه اختلاف معنی دار وجود دارد ($p < 0.05$). همچنین، بین گروه PCOS با گروه PCOS+SeNPs0.1 و PCOS+SeNPs0.2 اختلاف معنی داری دیده شد ($p < 0.05$). گروه های دریافت کننده نانوذرات سلینیوم اختلاف معنی دار با یکدیگر ندارند ($p < 0.05$). گروه های دارای حروف مشترک اختلاف معنی داری با یکدیگر ندارند.

همچنین، هر دو گروه دریافت کننده SeNPs در تعداد فولیکول های کیستیک نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری داشت ($p < 0.05$). همچنین، بین گروه PCOS+SeNPs0.1 با گروه PCOS+SeNPs0.2 نیز اختلاف معنی دار بود ($p < 0.05$).

۳-۲- بحث

PCOS یک اختلال غدد درون ریز عمده در زنان است که تأثیر مخربی بر کیفیت زندگی و سلامت زنان دارد که به دلیل پیچیدگی درمان ثابتی ندارد. با این حال، تغییر سبک زندگی، داروهای ضد بارداری و هورمونی و برخی از آنتی اکسیدان ها قادرند علائم PCOS را کاهش می دهند [۱۸]. پژوهش حاضر به بررسی اثر SeNPs بر فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی، آسیب اکسایشی DNA و پارامترهای هیستولوژیکی تخمدان در موش های صحرایی پس از القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخت. در این مطالعه از استرادیول والرات برای القاء سندرم استفاده شد. استرادیول والرات از طریق اختلال در تنظیم گنادوتروپین های هیپوفیزی باعث القاء سندرم تخمدان پلی کیستیک می شود [۱۹]. با تزریق این ماده سطح سرمی هورمونهای LH و تستوسترون افزایش می یابد، در حالی که سطح

6. E. Rudnicka, A. M. Duszewska, M. Kucharski, P. Tyczyński, R. Smolarczyk, *Reproduction*. 164(6), F145-F154 (2022)
7. M. Mohammadi, *Int. J. Prev. Med.* 17, 10:86 (2019)
8. H. Shan, R. Luo, X. Guo, R. Li, Z. Ye, T. Peng, F. Liu, Z. Yang, *Front. Pharmacol.* 13, 904942 (2022)
9. A-M. E. Abdel-Moneim, A. M. Shehata, N. G. Mohamed, A. M. Elbaz, N. S. Ibrahim, *Biol. Trace Elem. Res.* 200, 768–779 (2022)
10. R. M. P. Gutiérrez, J. T. Gómez, R. B. Urby, J. G. C. Soto, H. R. Parra, *Molecules*. 27(17), 5642 (2022)
11. J-S. Zhang, X-Y. Gao, L-D. Zhang, Y-P. Bao, *BioFactors*. 15(1), 27–38 (2001)
12. S. Hariharan, S. Dharmaraj. *Inflammopharmacology*. 28(3), 667–695 (2020)
13. M. A. Dkhil, R. Zrieq, S. Al-Quraishy, *Molecules*. 21(11), 1517 (2016)
14. A. B. E. Abdallah, M. A. El-Ghannam, A. A. Hasan, *Biol. Trace Elem. Res.* (2023) <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03616-0>
15. S. Rafiei, M. A. Edalatmanesh, *Feyz*. 22(6), 564-572 (2018)
16. B. F. Mazloom, M. A. Edalatmanesh, S.E. Hosseini, *Comp. Clin.Pathol.* 28(10), 281-1286 (2019)
17. M.Ebrahimi, N. Abarshahr, M. A. Edalatmanesh, *J. Anim. Biol.* 15(1), 191-203 (2022)
18. R. L.Rosenfield, *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 28(6), 412-419 (2015)

فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا (TNF- α) و مهار فعالیت تیروزین کینازی می شود که مقاومت به انسولین و ایجاد کیست های حاصل در بیماران PCOS از اختلال در فعالیت این آنزیم ناشی می شوند [۲۴]. بنابراین، می توان عنوان نمود که SeNPs با خاصیت آنتی اکسیدانی باعث مهار آسیب های ناشی از فعال شدن رادیکال های آزاد و تعدیل نشانه های PCOS از جمله تغییرات بافتی و کاهش تعداد فولیکول های کیستیک می گردد. بات و همکاران نشان دادند که تخمدان های تیمار شده با SeNPs با کاهش بیان گیرنده آندروژنی، سطح تولید آندروژن ها را کاهش می دهد و سبب کاهش تعداد فولیکول های کیستیک در مدل PCOS می گردد [۲۵].

۴- نتیجه گیری

SeNPs با خواص آنتی اکسیدانی خود موجب افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسایشی DNA در بافت تخمدان و در نتیجه آن تعدیل پارامترهای بافتی در موش های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی کیستیک می شود. همچنین، با توجه به نتایج مطالعه حاضر می توان گفت SeNPs جهت کاهش برخی عوارض سندرم تخمدان پلی کیستیک مفید می باشد.

مراجع

1. S. Patel, J, *Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 182, 27-36 (2018)
2. C. Delcour, G. Robin, J. Young, D. Dewailly, *Clin. Med. Insights. Reprod. Health.* 9, 1179558119871921 (2019)
3. E. Palioura, E. Diamanti-Kandarakis, *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 16(4), 365-712015 (2015)
4. N. Gleicher, S. Darmon, P. Patrizio, D.H. Barad, *Biomedicines*. 10(7), 1505 (2022)
5. H. Liu, J. Xie, L. Fan, Y. Xia, X. Peng, J. Zhou, X. Ni, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022, 8011850 (2022)

19. F. Khazaei, E. Ghanbari, M. Khazaei, *Int. J. Reprod. Biomed.* 19(6), 515-524 (2021)
20. Y. Zhang, M. Hu, F. Meng, X. Sun, H. Xu, J. Zhang, *EBioMedicine.* 18, 157-170 (2017)
21. R. Gharaei, F. Mahdavinezhad, E. Samadian, J. Asadi, Z. Ashrafnezhad, L. Kashani, F. Amidi, *J. Assist. Reprod. Genet.* 38(11), 2817-2831 (2021)
22. L. V. Papp, A. Holmgren, K. K. Khanna, *Antioxidants. Redox. Signaling.* 12(7), 793–795 (2010)
23. C. Ferro, H. F. Florindo, H. A. Santos, *Adv. Healthcare. Mater.* 10(16), 2100598 (2021)
24. C. Wu, F. Lin, S. Qiu, Z. Jiang, *PLoS. One.* 9(6), e99155 (2014)
25. M. A. Butt, A. Ullah, M. M. Kiyani, S. Jahan, *Int. J. Biomed. Nanosci. Nanotechnol.* 4(1–2), 49–69 (2020)

The effect of selenium nanoparticles on DNA oxidative damage, oxidative stress parameters and ovarian tissue structure in an animal model of polycystic ovary syndrome

M. A. Edalatmanesh^{*1}, S. Rafiei²

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Abstract: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with hormonal-metabolic disorders, oxidative stress and ovulation disorders. The present study evaluated the effect of selenium nanoparticles (SeNPs) on the activity of antioxidant enzymes and ovarian tissue structure and oxidative DNA damage in the polycystic ovary syndrome (PCOS) model. 32 female Wistar rats were divided into 4 control groups, PCOS, PCOS+SeNPs0.1 and PCOS+SeNPs0.1. Polycystic ovary syndrome was induced by a single intramuscular injection of estradiol valerate (4 mg/kg) and SeNPs with doses of 0.1 and 0.2 mg/kg were administered orally for 14 days. At the end, the tissue level of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) enzymes, content of malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in the ovarian tissue was measured by ELISA technique and the ovarian tissue structure was examined histopathologically. A significant decrease in the number of follicular cysts, 8-OHdG and MDA levels along with a significant increase in tissue levels of SOD and CAT enzymes were seen in the SeNPs treatment groups compared to the PCOS group. In fact, SeNPs with antioxidant function improved ovarian tissue structure in polycystic ovary syndrome model.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Selenium nanoparticles, Oxidative stress, Rat