



Original Paper

Effect of Molybdenum Trioxide Nanoparticles on the Kidney in Rats

Simin Fazelpour (Ph.D)*¹ , Faezeh Shahbazi-Zargoosh (Pharm.D)² , Tahereh Naji (Ph.D)³ 

Ali Kalantari-Hesari (Ph.D)⁴ , Mohammad Babaei (Ph.D)*⁵ 

¹ Professor, Department of Anatomy, Faculty of Tehran Medical Science, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ² Doctor of Pharmacy, Department of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ³ Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran. ⁴ Assistant Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Science, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran. ⁵ Assistant Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Science, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Molybdenum trioxide (MoO₃) is a type of nanoparticle used in the industry as an antibacterial agent. The kidney is one of the most important organs in the body, responsible for filtering waste products and regulating blood factors that are affected by various agents. Due to the widespread use of MoO₃ in disinfecting operating room equipment and the importance of renal glomeruli in blood plasma purification, this study aimed to determine the effect of molybdenum trioxide nanoparticles on rat kidneys.

Methods: In this experimental study, thirty Wistar rats weighing 250-300 g were randomly divided into five groups (n=6), including a control group, a sham group (receiving normal saline), and three experimental groups (receiving MoO₃ at doses of 50, 100, and 200 mg/kg/bw IP). Intraperitoneal injections were given for 35 days. After the treatment period, the animals were anesthetized, and blood samples were collected from the heart. The right kidney was then removed, and after tissue preparation, the samples were examined by stereology to determine changes in the volume of cortex, medulla, urinary space, renal body, and glomeruli.

Results: Significant increases in urinary space volume were observed in the groups receiving MoO₃, and a decrease in medulla volume was observed in the group receiving a dose of 200 mg/kg/bw compared to the control and sham groups (P<0.05). A significant increase in cortex volume was observed in the group receiving nanoparticles at a dose of 50 mg/kg/bw compared to the control and sham groups. MoO₃ caused weight reduction in animals, as well as an increase in urea and a decrease in renal volume (P<0.05).

Conclusion: Molybdenum trioxide nanoparticles can cause changes in the morphology of rats' kidneys.

Keywords: Anti-Bacterial Agents, Urea, Kidney Cortex, Kidney Glomerulus, Kidney Medulla, Rats.

*Corresponding Authors: Simin Fazelpour (Ph.D), E-mail: simin_fazelpour@yahoo.com & Mohammad Babaei (Ph.D), E-mail: mohammad.babaei@basu.ac.ir

Received 19 Jul 2022

Final Revised 25 Dec 2022

Accepted 31 Dec 2022

Published Online 21 Jun 2023

Cite this article as: Fazelpour S, Shahbazi-Zargoosh F, Naji T, Kalantari-Hesari A, Babaei M. [Effect of Molybdenum Trioxide Nanoparticles on the Kidney in Rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(1): 38-46. [Article in Persian]





تحقیقی

اثر نانوذرات تری اکسید مولیبدن بر کلیه موش صحرائی

دکتر سیمین فاضلی پور*^۱ ID، دکتر فائزه شهبازی زرگوش^۲ ID، دکتر طاهره ناجی^۳ ID،
دکتر علی کلانتری حصاری^۴ ID، دکتر محمد بابائی*^۵ ID

^۱ استاد، گروه علوم تشریحی، دانشکده علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ^۲ فارغ التحصیل داروسازی، گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. ^۳ استادیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران. ^۴ استادیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران. ^۵ استادیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: تری اکسید مولیبدن (MoO_3) یکی از نانوذراتی است که در صنعت به عنوان آنتی‌باکتریال استفاده می‌گردد. کلیه نیز یکی از اندام‌های مهم بدن در دفع مواد زاید و تنظیم بسیاری از فاکتورهای خونی است که تحت تأثیر عوامل مختلف قرار می‌گیرد. به دلیل مصرف گسترده MoO_3 برای ضدعفونی وسایل مربوط به اتاق عمل و اهمیت جسمک‌های کلیوی در تصفیه پلاسماي خون، این مطالعه به منظور تعیین اثر نانوذرات تری اکسید مولیبدن بر کلیه موش صحرائی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش صحرائی نژاد ویستار (با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) به صورت تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی شامل کنترل، شم (دریافت کننده سرم فیزیولوژی) و سه گروه تجربی (دریافت کننده تری اکسید مولیبدن در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg/bw داخل صفاقی) تقسیم شدند. تزریقات به صورت داخل صفاقی و به مدت ۳۵ روز انجام شد. پس از دوره تیمار، حیوانات بیهوش و خونگیری از قلب به عمل آمد. سپس نمونه‌های کلیه سمت راست خارج شدند و پس از تثبیت و آماده‌سازی بافتی، با روش استریولوژی برای تعیین تغییرات حجم کشر، حجم ناحیه مرکزی، فضای ادراری و اجسام کلیوی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: افزایش معنی‌دار حجم فضای ادراری در گروه‌های مصرف کننده MoO_3 و کاهش حجم ناحیه مرکزی در گروه با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه‌های کنترل و شم مشاهده شد ($P < 0/05$). حجم کشر کلیه در گروه دریافت کننده نانو ذره با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش معنی‌داری نسبت به گروه‌های کنترل و شم داشت ($P < 0/05$). MoO_3 موجب کاهش وزن حیوانات، افزایش اوره و کاهش حجم کلیه گردید ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نانوذرات تری اکسید مولیبدن می‌تواند سبب تغییرات مورفولوژیک کلیه موش‌های صحرائی گردد.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌باکتریال، اوره، کشر کلیه، جسمک کلیوی، ناحیه مرکزی کلیه، موش‌های صحرائی

* نویسندگان مسؤول: دکتر سیمین فاضلی پور و دکتر محمد بابائی، پست الکترونیکی mohammad.babaei@basu.ac.ir و simin_fazelipour@yahoo.com

نشانی دکتر سیمین فاضلی پور: تهران، خیابان شریعتی، خیابان خاقانی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی واحد تهران، گروه علوم تشریحی، تلفن ۰۲۱-۲۲۰۰۶۶۶۰-۷

نشانی دکتر محمد بابائی: همدان، میدان فلسطین، دانشکده پیرادامپزشکی، کدپستی ۶۵۱۷۶۵۸۹۷۸، تلفن و نمابر ۰۸۱-۳۴۲۲۳۵۰

وصول ۱۴۰۱/۴/۲۸ اصلاح نهایی ۱۴۰۱/۱۰/۰۴ پذیرش ۱۴۰۱/۱۰/۱۰ انتشار ۱۴۰۲/۳/۳۱

مقدمه

محیط زیست توسط نانو ذرات تولید شده با روش‌های شیمیایی و تولید محصولات جانبی خطرناک دو چندان شده است.^۱

در سال‌های اخیر نارسایی حاد کلیوی (Acute Renal Failure: ARF) شیوع بالایی داشته؛ به طوری که در ایالات متحده، بیماری کلیوی یکی از علل اصلی مرگ و میر است. سالانه میلیون‌ها نفر از این بیماری رنج می‌برند و هزینه‌های مالی بسیار زیادی در سیستم سلامتی و بهداشت صرف آن می‌شود. نارسایی حاد کلیوی با کاهش سریع میزان فیلتراسیون جسمک‌های کلیوی، طی چند ساعت تا چند روز، مشخص می‌شود. براساس گزارشات نارسایی حاد کلیه تقریباً

در سال‌های اخیر توجه به سیستم‌های دارورسانی نوین نظیر نانوداروها به منظور درمان بیماری‌ها، به طور چشمگیری افزایش داشته است. برای رساندن دوز مناسب دارو به محل اثر و اجتناب از عوارض جانبی داروها، صنعت داروسازی به حامل‌ها و فرمولاسیون‌های مناسبی نیاز دارد. سیستم‌های دارورسانی که براساس نانوذرات طراحی می‌شوند؛ اثر درمانی بیشتر، سمیت کمتر، راحتی و پذیرش بیمار و نیز تجمع دارو در محل اثر را به دنبال خواهد داشت.^{۲-۴} با توسعه مواد و روش‌های جدید، نگرانی از آلودگی

ترکیبات مولیبدن تعیین شده است. برخی از موارد نشان دهنده Ld_{50} پایین، به علت تغذیه طولانی مدت رخ می‌دهد. به عنوان مثال، Ld_{50} دهانی در موش‌ها برای تری اکسید مولیبدن ۱۲۵ میلی‌گرم در کیلوگرم تعیین شده است. Ld_{50} دهانی دقیق تری اکسید مولیبدن، با درجه خلوص بالا، در موش‌ها بین ۲۹۶۰ تا ۳۵۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تعیین شده است.^{۱۳،۱۲}

در یک مطالعه بر روی حلالیت نانو اکسید روی در اثرات مهم زیست محیطی و بیولوژیکی نشان داده شد که نانو ذرات اکسید روی می‌تواند سبب برهم زدن سوخت و ساز انرژی و اختلال میتوکندری و غشای سلول در کلیه موش شود.^{۱۴} همچنین مطالعه Concolino و همکاران بر روی کلیه نشان داد که سلول‌های لوله‌های پیچیده دور و نزدیک در کلیه دارای گیرنده‌هایی هستند که نسبت به برخی از مواد واکنش نشان داده و منجر به تکثیر سلول‌های پوششی لوله‌های کلیوی می‌شوند.^{۱۵}

استریولوژی علم روابط هندسی بین یک ساختار در فضاهای سه‌بعدی و برش مقطعی آن ساختار در فضاهای دوبعدی است. اغلب روش‌های استریولوژی بر روی تصاویر میکروسکوپی حاصل از میکروسکوپ‌های نوری و الکترونی اعمال می‌شود.^{۱۶} به کارگیری تکنیک استریولوژی می‌تواند به عنوان ابزاری مفید برای اثبات نحوه عمل داروها مورد استفاده قرار گیرد. به دلیل مصرف گسترده تر اکسید مولیبدن و اهمیت جسمک‌های کلیوی در تصفیه پلاسما خون و همچنین با توجه به این که تاکنون مطالعه دقیقی در این زمینه انجام نشده است؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر نانوذرات تری اکسید مولیبدن بر کلیه موش صحرانی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم در دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی واحد تهران و دانشگاه بوعلی سینا طی سال ۱۳۹۸ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی واحد تهران (IR.IAU.PS.REC.1398.201) قرار گرفت. پروتکل اخلاقی کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید.

تری اکسید مولیبدن پودر کریستالی سفید رنگ مایل به خاکستری و آبی کم‌رنگ به ابعاد ۱۳۰-۸۰ نانومتر از کمپانی خراسان ایران با درجه خلوص ۹۹-۹۴ درصد تهیه و با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. برای حل کردن نانوذره از سرم فیزیولوژی استفاده شد. در ادامه تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نژاد ویستار از انستیتو پاستور تهیه و به اتاق حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی واحد تهران انتقال داده شدند. حیوانات به مدت دو هفته در آزمایشگاه نگهداری شدند تا به

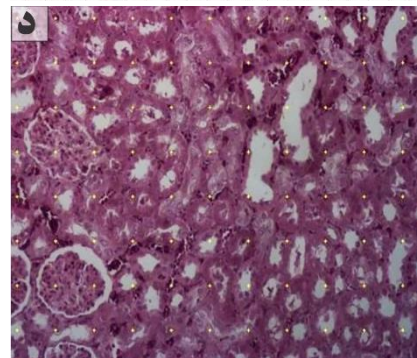
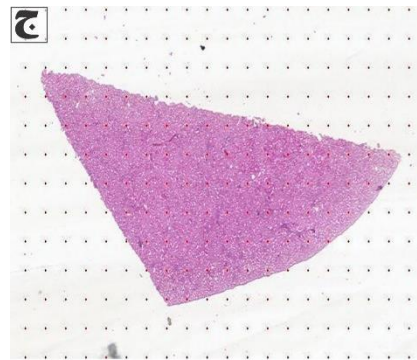
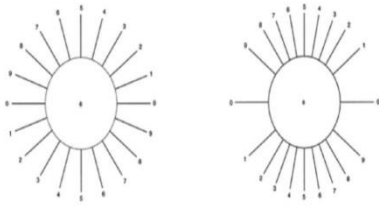
۵-۷ درصد پذیرش در بیمارستان‌ها و تا ۳۰ درصد بستری شدگان در بخش‌های مراقبت‌های ویژه را تشکیل می‌دهند. در این بیماری معمولاً غلظت اوره و کراتینین پلاسما افزایش می‌یابد. همچنین بسیاری از داروها و یا مواد شیمیایی موجود در محیط موجب مسمومیت و به دنبال آن آسیب بافتی کلیه‌ها می‌شود و در نهایت موجب نارسایی کلیوی می‌گردد. فهرست بلندی از انواع سموم و داروها وجود دارند که می‌توانند به سلول‌های کلیوی آسیب رسانده و از این طریق موجب نارسایی کلیوی حاد شوند.^۵ داروها از طرق مختلف از جمله صدمه مستقیم عروقی، التهاب آلرژیک و آسیب به غشای پایه اجسام کلیوی سبب ایجاد نارسایی حاد کلیوی می‌شوند.

مولیبدن تری اکسید اورتورومیک (MoO₂-α) دارای ساختار بلوری لایه‌ای است.^۶ اندازه نانوذرات تری اکسید مولیبدن بین ۸۰-۱۳ نانومتر (معمولاً ۷۵ نانومتر)، به شکل کروی، وزن ملکولی ۱۴۳/۹۴ و با درجه خلوص ۹۹/۹۴ درصد به رنگ سفید تا خاکستری روشن به صورت تجاری در بازار قابل دسترسی است. این ذرات می‌توانند کلیه را هدف قرار دهند.^۷ نانوذره‌های سنتز شده تری اکسید مولیبدن در فعالیت ضدباکتریایی علیه باکتری‌های گرم منفی و مثبت به کار می‌رود و تأثیر سمیت سلولی آنها بر روی سرطان پستان و ریه مورد مطالعه قرار گرفته است. از طرفی نشان داده شده که نانوذرات تری اکسید مولیبدن کاربردهای بیولوژیکی بسیاری دارند. همچنین اثرات ضدباکتریایی نانوذرات تری اکسید مولیبدن بر روی چهار نوع از باکتری‌های فتوژنیک نشان داده است که فعالیت ضدباکتریایی بیشتری نسبت به آنتی‌بیوتیک کانامایسین دارد.^۸ با وجود همه تحقیقات، محققان هنوز اطلاعات و دستورالعمل‌های کافی درباره استفاده ایمن از این نانوذرات و مواد با منشاء نانو تکنولوژی ندارند و فناوری نانو هنوز در ابتدای مسیر است.^۹

در ایالات متحده محدودیت‌های تخلیه مولیبدن در محیط زیست در مقیاس ایالتی یا محلی اجرا می‌شود. در حالی که در اروپا این محدودیت‌ها در سطح ملی است. ورود مقادیر زیاد مولیبدن به محیط زیست می‌تواند مشکلات عدیده‌ای را ایجاد کند. این مشکلات به خوبی شناخته شده‌اند و در بیشتر موارد به آسانی قابل حل هستند.^{۱۰} گزارش‌ها در مورد مسمومیت ناشی از مولیبدن در انسان بسیار نادر است.^{۱۱} بیشتر مشاهدات مربوط به مسمومیت‌زایی مولیبدن بر اساس داده‌های حیوانی انجام شده است. افزایش مولیبدن در غذای حیوانات اهلی موجب بروز بیماری‌های حاد همچون اسهال، کم خونی، لاغری و بعضاً منجر به مرگ می‌گردد. به علت تنوع گزارشات موجود در مورد میزان بی‌خطر بودن مصرف مولیبدن در حیوانات، از قطعیت بالایی برخوردار نیست. معمولاً حد بی‌خطر ۵ تا ۱۰ گرم در تن برای مولیبدن در مراتع در نظر گرفته می‌شود. در آزمایش‌های دقیق میزان Ld_{50} پایین (به معنی مسمومیت بالا) برای

متوسط جسمک‌های کلیوی نیز با استفاده از روش نوکلئاتور محاسبه گردید.^{۲۰،۲۱}

الف



شکل ۱: نحوه برش، گرید، فریم و پروب مورد استفاده در بررسی استریولوژیکی کلیه. الف) ساعات‌های مورد استفاده در روش ارینتینور برای تهیه برش‌های لازم برای اندازه‌گیری‌های استریولوژیکی؛ ب) بررسی استریولوژیکی و شمارش نقاط برخورد با ناحیه قشری برای تخمین حجم قشر در کلیه؛ ج) بررسی استریولوژیکی و شمارش نقاط برخورد با ناحیه مرکزی برای تخمین حجم ناحیه مرکزی در کلیه؛ د) تخمین استریولوژیک حجم جسمک‌های کلیوی در کلیه موش صحرائی با استفاده از شمارش نقاط برخورد کننده با ساختار جسمک‌های کلیه.

شرایط محیطی عادت نمایند. سپس آنها را وزن نموده و به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم و در قفس‌های جداگانه جهت تیمار به مدت ۳۵ روز نگهداری کردیم. آب و غذا آزادانه در اختیار حیوانات قرار داشت. دمای اتاق ۲۰ درجه سانتی‌گراد و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی لحاظ شد. موش‌ها به‌طور تصادفی در پنج گروه شش تایی به شرح زیر قرار گرفتند.

گروه اول (کنترل): هیچ دارویی دریافت نکردند.

گروه دوم (شم): از نرمال سالین به مدت ۳۵ روز به روش تزریق درون صفاقی استفاده شد.

گروه سوم (تجربی یک): از نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی استفاده شد.

گروه چهارم (تجربی دو): از نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی استفاده شد.

گروه پنجم (تجربی سه): از نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی استفاده شد.

پس از مدت ۳۵ روز حیوانات توزین و پس از بیهوشی برای تعیین فاکتورهای مرتبط با کلیه، خونگیری از قلب انجام گرفت. سپس محوطه شکمی آنها را باز نموده، کلیه راست را برداشته و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی با استفاده از ترازوی دیجیتال توزین شد. سپس نمونه‌ها در محلول فرمالین ده درصد قرار داده شدند. پس از تثبیت نمونه‌ها، برش‌های سیستماتیک یکنواخت تصادفی از بافت کلیه تهیه شد. برای تهیه برش‌های IUR بافت کلیه از روش اورینتاتور استفاده گردید (شکل یک).^{۱۷} سپس نمونه‌ها وارد مراحل پاساژ بافتی شدند. آبنگیری شامل الکل ۷۰، ۸۰ و ۹۰ درصد، شفاف‌سازی با استفاده از دو ظرف گزیلول و نهایتاً آغشتگی با پارافین در دو ظرف حاوی پارافین مذاب انجام شد. پس از تهیه بلوک‌های پارافینی، برش‌هایی با ضخامت ۵-۷ میکرومتر تهیه شد. برش‌های تهیه شده وارد مراحل رنگ‌آمیزی هماتوکسین-ائوزین (H&E) شدند.^{۱۸} به منظور انجام استریولوژی، تصاویر از لام‌های بافتی با میکروسکوپ نوری (مدل Jenus CX40 ساخت کشور چین) متصل به دوربین میکروسکوپی (مدل Jenus Is1000 ساخت کشور چین) تهیه شد. تصاویر با استفاده از نرم‌افزار Imagej و پلگین‌های اختصاصی استریولوژی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای محاسبه پارامترهای حجمی کلیه (قشر، ناحیه مرکزی، فضای ادراری و جسمک‌های کلیوی) از گریدهای نقطه‌ای استفاده شد.^{۱۷} حجم

جدول ۱: نتایج حاصل از بررسی وزن بدن، وزن کلیه، حجم کلیه، حجم و نسبت قشر در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	اختلاف وزن اولیه و ثانویه کلیه (گرم)	حجم کلیه (cm ³)	میانگین و انحراف معیار	حجم قشر (نسبت)
گروه کنترل	۹/۱۶±۱/۲۶ a	۰/۶۹±۰/۰۴ a	حجم قشر (cm ³)	۶۲/۸۰±۲/۷۱ a
گروه کنترل شم	۱۱/۱۲±۲/۲۷ a	۰/۷۲±۰/۰۴ a	حجم قشر (cm ³)	۶۱/۷۶±۰/۹۶ a
گروه تجربی یک	-۹/۳±۱/۰۱ b	۰/۸۷±۰/۱۰ b	حجم قشر (cm ³)	۶۳/۳۹±۴/۲۰ a
گروه تجربی دو	-۶±۵/۰۷ b	۰/۸۳±۰/۰۷ ab	حجم قشر (cm ³)	۶۳/۸۰±۳/۵۳ a
گروه تجربی سه	-۴۴±۷/۶ c	۰/۶۳±۱/۸۰ c	حجم قشر (cm ³)	۷۰/۴۶±۴/۳۳ b

گروه‌های تجربی یک، دو و سه به ترتیب نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن را روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی دریافت نمودند. حروف غیر مشابه نشان دهنده دارا بودن اختلاف معنی دار است (P<۰/۰۵).

جدول ۲: نتایج حاصل از بررسی حجم و نسبت فضای ادراری و جسمک های کلیوی در گروه های مورد مطالعه

گروه‌ها	حجم فضای ادراری (cm ³)	حجم فضای ادراری (نسبت)	میانگین و انحراف معیار	حجم جسمک های کلیوی (نسبت)
گروه کنترل	۰/۰۰۳۹±۰/۰۰۱۴ a	۰/۹۰±۰/۲۸ a	حجم جسمک های کلیوی (cm ³)	۲/۴۸±۰/۳۵ a
گروه کنترل شم	۰/۰۰۴۲±۰/۰۰۱۵ a	۱/۰۱±۰/۲ a	حجم جسمک های کلیوی (cm ³)	۲/۶۳±۰/۵۴ a
گروه تجربی یک	۰/۰۰۵۶±۰/۰۰۱۸ b	۱/۱۱±۰/۳۲	حجم جسمک های کلیوی (cm ³)	۳/۰۲±۰/۹۵ a
گروه تجربی دو	۰/۰۰۶۶±۰/۰۰۱۴ b	۱/۳۷±۰/۲۴ b	حجم جسمک های کلیوی (cm ³)	۳/۳۸±۰/۹۰ a
گروه تجربی سه	۰/۰۰۳۵±۰/۰۰۰۶ ac	۰/۸۳±۰/۰۸ ac	حجم جسمک های کلیوی (cm ³)	۳/۳۸±۰/۰۴ a

گروه‌های تجربی یک، دو و سه به ترتیب نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن را روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی دریافت نمودند. حروف غیر مشابه نشان دهنده دارا بودن اختلاف معنی دار است (P<۰/۰۵).

جدول ۳: نتایج حاصل از بررسی حجم و نسبت اجسام کلیوی و حجم ناحیه مرکزی در گروه های مورد مطالعه

گروه‌ها	حجم جسمک کلیوی (cm ³)	حجم جسمک کلیوی (نسبت)	میانگین و انحراف معیار	حجم ناحیه مرکزی (نسبت)
گروه کنترل	۰/۰۱۵۶±۰/۰۰۳۲ a	۰/۱۵۶±۰/۰۰۳۲ a	حجم ناحیه مرکزی (cm ³)	۳۷/۱۵±۲/۵۹ a
گروه کنترل شم	۰/۰۱۶۰±۰/۰۰۵۲ a	۰/۰۵۲±۰/۰۱۶۰ a	حجم ناحیه مرکزی (cm ³)	۳۸/۲۴±۱/۲۸ a
گروه تجربی یک	۰/۰۲۲۴±۰/۰۰۷۵ a	۰/۰۲۲۴±۰/۰۰۷۵ a	حجم ناحیه مرکزی (cm ³)	۳۶/۶۰±۴/۱۹ a
گروه تجربی دو	۰/۰۲۴۶±۰/۰۰۶۰ a	۰/۰۲۴۶±۰/۰۰۶۰ a	حجم ناحیه مرکزی (cm ³)	۳۶/۱۸±۳/۰۶ a
گروه تجربی سه	۰/۰۱۸۶±۰/۰۰۴۵ a	۰/۰۱۸۶±۰/۰۰۴۵ a	حجم ناحیه مرکزی (cm ³)	۲۹/۵۴±۴/۳۳ b

گروه‌های تجربی یک، دو و سه به ترتیب نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن را روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی دریافت نمودند. حروف غیر مشابه نشان دهنده دارا بودن اختلاف معنی دار است (P<۰/۰۵).

جدول ۴: نتایج حاصل از بررسی عرض کلیه، میزان اوره، نیتروژن اوره خون و سدیم در گروه های مورد مطالعه

گروه‌ها	عرض کلیه (mm)	اوره (mg/dl)	میانگین و انحراف معیار	سدیم
گروه کنترل	۹/۶۶۷±۰/۵۱۶۴ a	۴۴/۸۲±۴/۷۹ a	اوره (mg/dl)	۱۳۷±۲/۵۰ a
گروه کنترل شم	۹/۶۶۷±۰/۵۱۶۴ a	۵۳/۵۷۵±۴/۷۹ a	BUN (mmol/L)	۱۳۶±۲/۲۹ a
گروه تجربی یک	۱۰/۷۵۰±۲/۰۹۱۷ ab	۵۵/۲۸±۴/۷۹ a	اوره (mg/dl)	۱۳۷/۵۰±۲/۵۰ a
گروه تجربی دو	۱۰/۳۳۳±۰/۵۱۶۴ ab	۵۴/۲۵±۴/۴۸ a	BUN (mmol/L)	۱۳۷±۲/۹۱ a
گروه تجربی سه	۱۰/۶۶۷±۰/۵۱۶۴ b	۴۷/۶±۵/۶۷ a	اوره (mg/dl)	۱۳۴/۵۰±۲/۸۵ a

گروه‌های تجربی یک، دو و سه به ترتیب نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن را روزانه به مدت ۳۵ روز به صورت درون صفاقی دریافت نمودند. حروف غیر مشابه نشان دهنده دارا بودن اختلاف معنی دار است (P<۰/۰۵).

گروه دریافت کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن (گروه تجربی اول) و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن (گروه تجربی دوم) با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشتند؛ ولی با سایر گروه‌ها دارای اختلاف معنی دار بودند (P<۰/۰۵). در بررسی حجم کلیه نیز گروه تجربی سوم در مقایسه با سایر گروه‌ها دارای کاهش آماری معنی دار بود (P<۰/۰۵)؛ اما در ارتباط با بررسی حجم قشر کلیه بیشترین میزان حجم قشر مربوط به گروه تجربی اول بود که از این نظر با تمامی گروه‌ها اختلاف آماری معنی دار مشاهده شد (P<۰/۰۵)؛ اما در بررسی نسبت

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-18 تجزیه و تحلیل شدند. برای مقایسه نتایج حاصل از گروه‌های کنترل و تجربی و گروه‌ها با یکدیگر از آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون توکی در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

بررسی اختلاف وزن اولیه و ثانویه کلیه در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که در گروه دریافت کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن (گروه تجربی سوم)، کاهش معنی دار وزن بدن و کلیه مشاهده شد (P<۰/۰۵). همچنین دو

باشد. مطالعه‌ای روی بافت کلیه با استفاده از تکنیک استریولوژی انجام شده که نشان داد در صورت استفاده از بیس فنل آ که یک آلاینده محیطی است؛ سمیت آن می‌تواند تغییرات ساختاری در کلیه ایجاد نماید. همچنین حجم جسمک‌های کلیوی در گروه‌های مصرف کننده بیس فنل آ افزایش و حجم فضای ادراری نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد.^{۲۳} در مطالعه اخیر حجم فضای ادراری در گروه مصرف کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن با دوز بالا، کاهش و در گروه مصرف کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش حاصل نمود؛ ولی حجم جسمک‌های کلیوی در گروه‌های مصرف کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن نسبت به گروه‌های کنترل و شم افزایش نشان داد. با توجه به این که شریانیچه آوران ایجاد شده در کلیه شبکه مویرگی را در داخل کپسول بومن به نام جسمک‌های کلیوی می‌سازد که توسط کپسول دو لایه بومن احاطه می‌شود؛ محققین علت افزایش حجم جسمک‌های کلیوی را اینگونه بیان می‌کنند که مواد سمی مانند بیس فنل آ باعث القا استرس اکسیداتیو در بافت کلیه می‌شود.^{۲۳}

در مطالعه اخیر افزایش حجم جسمک کلیوی شاید به دلیل از بین رفتن بعضی از جسمک‌ها و در نتیجه هاپر تروفی اجسام کلیوی باقی مانده باشد که این افزایش حجم دقیقاً در نسبت حجم جسمک‌های کلیوی نیز مشاهده گردید. افزایش حجم فضای ادراری در گروه‌های مصرف کننده ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز مشاهده گردید در حالی که در مصرف دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم افزایش حجم مورد انتظار مشاهده نگردید. علت این که در دوز بالاتر روند صعودی افزایش حجم در جسمک‌های کلیوی و فضای ادراری مشاهده نشد؛ می‌تواند این باشد که در دوزهای بالاتر تحریک‌پذیری گیرنده‌ها کاهش یافته و پدیده‌ای به نام تنظیم کاهشی (down regulation) رخ می‌دهد. همچنین افزایش حجم در جسمک‌های کلیوی به عنوان نماینده واحدهای ساختاری و عملکردی کلیه می‌تواند به منظور جبران عملکرد جسمک‌های کلیوی از دست رفته و به منظور تطابق با شرایط جدید و دفع مواد سمی از بدن صورت گرفته باشد. در این مطالعه نیز شاید افزایش حجم اجسام کلیوی، ناشی از یک چنین تغییراتی باشد. در اصل اجسام کلیوی برای کنترل شرایط و حفظ فیلتراسیون دچار هاپرفیلتراسیون می‌شوند که این مسأله در نهایت منجر به افزایش حجم جسمک‌های کلیوی می‌گردد.^{۲۴} در مطالعه‌ای که اثر عصاره الکلی گیاه شیرین برگ بر روی کلیه در موش‌های نژاد BALB/c که توسط استرپتوزوتوسین به دیابت مبتلا شده بودند؛ انجام گردید. وزن کلیه، حجم قشر و حجم ناحیه مرکزی به عبارتی حجم کلیه در حیوانات دیابتی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت که با استفاده از عصاره الکلی گیاه شیرین برگ با دوز بالا تفاوت

حجم کلیه بیشترین میزان مربوط به گروه تجربی سوم بود و از این نظر با تمامی گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0.05$) (جدول یک).

بررسی اختلاف حجم فضای ادراری در گروه‌های کنترل، شم و گروه‌های تجربی نشان داد که بیشترین میزان فضای ادراری در گروه تجربی دوم بود که این میزان با دو گروه تجربی اول و سوم فاقد اختلاف آماری معنی‌دار و در مقایسه با دو گروه کنترل و شم دارای اختلاف آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$). همچنین بررسی نسبت حجم فضای ادراری نشان داد که بیشترین میزان حجم فضای ادراری در گروه تجربی دوم بود که از این لحاظ با تمامی گروه‌ها به جز گروه تجربی اول، دارای اختلاف آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$). در بررسی حجم و نسبت اجسام کلیوی اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد (جدول ۲).

در بررسی نسبت و حجم اجسام کلیوی اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. در حالی که در بررسی نسبت و حجم ناحیه مرکزی کاهش شدیدی در گروه تجربی سوم مشاهده شد که این کاهش با سایر گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌دار داشت ($P < 0.05$). سایر گروه‌ها فاقد اختلاف آماری معنی‌دار با یکدیگر بودند (جدول ۳). در بررسی عرض کلیه، اوره، نیتروژن اوره خون و سدیم در گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۴).

بحث

در این مطالعه ساختارهای درون کلیه با استفاده از تکنیک استریولوژی به صورت سه بعدی بررسی و اهمیت این تکنیک بدون نگاه به یک جهت خاص برای پارامترهای درون کلیه روشن گردید. این تکنیک یکی از مهم‌ترین تکنیک‌ها برای ارزیابی مورفومتریک ساختارهای درون کلیه است.^{۱۹}

در مطالعه عنوان شد که افزایش ضخامت قشر یا افزایش حجم کلیه در شفافیت پاتولوژی آن نیز بسیار مهم است.^{۲۱} همچنین محققان نشان دادند که حجم کلیه با فیلتراسیون جسمک‌های کلیوی مرتبط است که این ارتباط بین تعداد جسمک‌های کلیوی و وزن کلیه این مطلب را روشن می‌سازد. وزن کلیه و حجم کلیه ارتباط آماری معنی‌داری با تعداد جسمک‌های کلیوی در انواع مختلف موجودات داشته است. از طرفی بیماری‌های متفاوت کلیوی نیز با پارامترهای فوق مرتبطند.^{۲۲} به‌علاوه تکنیک استریولوژی علاوه بر این که مورفولوژی کلیه را نشان می‌دهد؛ بلکه پارامترهای مهم در کلیه که تغییر در آنها با عمل کلیه مرتبط است (مانند برخی از بیماری‌ها، تروما یا مواد شیمیایی) را برای محقق واضح‌تر می‌نماید.

محققین نشان دادند که حجم جسمک‌ها و نسبت حجم جسمک‌های کلیوی در چندین حیوان از یک نوع می‌تواند متفاوت

معنی داری را با گروه کنترل نشان نداد. این مطالعه که با تکنیک استریولوژی انجام گرفت؛ نشان داد که هایپرتروفی کلیه که منجر به افزایش حجم کلیه در قشر و ناحیه مرکزی در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل شده است؛ می تواند در اثر استفاده از عصاره الکلی گیاه شیرین برگ به حالت نرمال تغییر یابد.^{۲۵}

در مطالعه‌ای نشان داده شد که در دیابت ملیتوس (DM) کلیه‌ها دچار هایپرتروفی می‌شوند. این مطالعه نشان داد که سلول‌های لوله‌های ادراری بیشتر از این که افزایش حجم پیدا کنند؛ دچار هایپرپلازی یا به عبارتی افزایش تعداد سلول‌ها می‌شوند که خود پاسخی به هایپرگلیسمی است.^{۲۶} در مطالعه‌ای تولید فاکتور رشد TGF- β 2 از سلول‌های مزانژیال و تولید رادیکال آزاد اکسیژن که متعاقب هایپرگلیسمی اتفاق افتاده و سپس سنتز نیتریک اکساید و در پاسخ به آن به موجب تحریک سایتوکین‌ها و بالاخره پس از یک سلسله تغییر موجب هایپرتروفی کلیه گردید.^{۲۷} تحقیقات فوق ثابت می‌کند که مواد مختلف خصوصاً مواد سمی و بعضی از داروها و تعدادی از بیماری‌ها به دلیل حساسیت کلیه در تصفیه پلاسما خون و خروج مواد زائد از بدن بسیار حساس بوده و تغییراتی را از خود خصوصاً به صورت هایپرتروفی نشان می‌دهد که منجر به افزایش حجم کلیه در بخش‌های مختلف آن خصوصاً منطقه قشری که بیشتر از ناحیه مرکزی تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ می‌شود. در ارتباط با این مطلب در مطالعه Al-Qattan و همکاران^{۲۸} انجام شده بر روی عصاره گیاه Garlic و مطالعه Welt و همکاران^{۲۹} هایپرتروفی جسمک‌های کلیوی در نتیجه افزایش حجم کلیه در بخش‌های قشر و ناحیه مرکزی در حیوانات که با القای ماده‌ای دیابتی شده بودند؛ به صورت تجربی مشاهده شد. در مطالعه اخیر نیز حجم و نسبت حجم جسمک‌های کلیوی و حجم کلیه در بخش قشر نیز در راستای مطالعات و تحقیقات محققین، همان نتایج حاصل گردید که می‌تواند دال بر این باشد که مصرف مزمن نانوذره تری اکسید مولیبدن می‌تواند بر روی خصوصیات مورفولوژیکی کلیه اثرگذار بوده و موجب تغییر در عملکرد آن شود. چنانچه با بررسی سطح سرمی اوره در گروه‌های مصرف کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن نسبت به گروه شم و کنترل، افزایش معنی‌داری مشاهده شده که دال بر تغییر در عملکرد کلیه است. این در حالی بود که در مطالعه حاضر ضایعات هیستوپاتولوژیکی در ساختار کلیه مشاهده نشد. در این خصوص احتمالاً می‌توان چنین بیان کرد که شاید خصوصیات و ویژگی‌های نانو ذره تری اکسیدمولیبدن از نظر اندازه‌ای باعث آسیب هیستوپاتولوژیکی در ساختار بافتی کلیه نمی‌گردد.

چنانچه می‌دانیم از مهم‌ترین اعمال کلیه دفع مواد نیتروژن‌دار مانند اوره توسط نفرون‌هاست که می‌تواند اوره را تا ۱۰۰ برابر در ادرار نسبت به پلاسما خون تغلیظ نمایند و وقتی سطح سرمی این ماده

نیتروژن‌دار که توسط کبد ساخته شده و توسط کلیه دفع می‌شود؛ افزایش یابد؛ معنی آن این است که یا ماده وارد شده به بدن در طولانی مدت و به صورت مزمن توانسته با تأثیر بر کبد موجب شود که اوره بیشتری تولید شود یا این که کلیه‌ها نتوانسته‌اند آن را به خوبی فیلتر کرده و در خون باقی مانده و سطح سرمی آن نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است.^{۳۰} در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد در مورد نانوذره تری اکسید مولیبدن مطلب دوم صحیح‌تر باشد. از طرفی بایستی ذکر کرد که نفوذپذیری به اوره در انتهایی‌ترین بخش لوله ادراری، یعنی لوله جمع کننده انجام می‌گیرد که انتقال دهنده‌های خاص که به هورمون ADH پاسخ می‌دهند؛ در جهت شیب غلظت برای انتشار اوره نقش مهمی را بازی می‌کنند. در مطالعه اخیر مشاهده شد حجم کلیه در گروه‌های مصرف کننده نانوذره تری اکسید مولیبدن در گروه‌هایی که از نانوذره تری اکسید مولیبدن به میزان ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استفاده کردند؛ در هر دو بخش قشر و ناحیه مرکزی نسبت به گروه‌های کنترل و شم افزایش یافت؛ ولی در مصرف کننده‌های ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه کنترل و شم کاهش یافت. گرچه در استفاده از دوز بیشتر انتظار ما این بود که اثرات بیشتری بر حجم کلیه بر جای بگذارد؛ ولی عکس این فرضیه مشاهده گردید. علت این واکنش را می‌توان پدیده‌ای به نام تنظیم کاهشی دانست. یعنی هنگامی که میزان مواد سمی افزایش می‌یابد؛ رسپتورها یا کاهش حاصل نموده یا شکل آنها تغییر کرده و یا حساسیت خود را نسبت به ماده سمی از دست می‌دهند که این مطلب در تحقیق حاضر نیز مشاهده گردید.

در این ارتباط مطالعه‌ای توسط محققین بر روی حجم کلیه در اثر تجویز متادون و بوپرنورفین که آگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی است؛ انجام گرفت. این محققین مطالعه خود را بر روی موش صحرایی نژاد ویستار انجام دادند و سپس برای بررسی حجم کلیه با تکنیک استریولوژی از روش کوالیر استفاده کردند. نتایج این تحقیق نشان داد که حجم کلیه در گروه مصرف کننده متادون نسبت به گروه کنترل افزایش یافت؛ گرچه این تفاوت معنی‌دار نبود؛ ولی افزایش حجم نسبی نیز نشانگر تغییرات آسیب شناختی ابتدایی در کلیه تحت تأثیر اپیوئید متادون است.^{۳۱} همچنین مطالعات دیگر نشان داده که کلیه‌ها نسبت به عوامل محیطی نیز بسیار حساس هستند. چنانچه در مطالعه‌ای که اثر استرس بر بافت کلیه بررسی شد؛ هایپرتروفی بافت کلیه اولین پاسخ نسبت به تحریکات وارد شده بود و افزایش حجم کلیه کاملاً محسوس بود.^{۳۲} همچنین در تحقیق فوق اثر مصرف کوتاه مدت هروئین بر ضخامت قشر کلیه به دلیل افزایش در تعداد و قطر اجسام کلیوی در موش‌های صحرایی معنادار نسبت به گروه کنترل نشان داده شد. همین افزایش نسبی حجم قشر و قطر اجسام کلیوی در موش صحرایی معنادار نسبت به گروه کنترل که

نسبت به مواد مختلف است که می‌تواند با افزایش و یا کاهش حجم در بخش‌های اصلی کلیه باشد که در عملکرد آنها اثرگذار خواهد بود.

با توجه به قدرت نفوذ نانوذرات از غشای سلولی و محدودیت میکروسکوپ نوری، به نظر می‌رسد مطالعات میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) و بررسی تغییرات اندامک‌های درون سلولی در مطالعات آتی می‌تواند اطلاعات بیشتری در مورد علت تغییرات برخی فراسنجه‌های مورد مطالعه در تحقیق حاضر ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که حجم فضای ادراری در گروه‌های مصرف کننده نانوذره MoO_3 افزایش معنی‌دار نسبت به کنترل و شمش داشته است. حجم ناحیه مرکزی در گروه‌های با مصرف دوز زیاد نسبت به گروه کنترل و شمش کاهش یافت. حجم قشر در برخی از گروه‌ها افزایش معنی‌داری داشت. حجم کلیه در دوز زیاد کاهش، ولی طول آن در دوز زیاد افزایش معنی‌داری نشان داد و در مورد حجم جسمک‌های کلیوی اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل مشاهده نشد. نانوذره تری اکسید مولیبدن موجب کاهش وزن حیوانات و افزایش معنی‌داری اوره شد. بنابراین، استفاده بی‌رویه و مکرر از مواد محتوی نانوذرات تری اکسید مولیبدن موجب مشکلاتی در کلیه می‌شود. به همین دلیل، از مصرف مزمن آن به صورت گسترده بایستی خودداری و در صورت امکان از مواد جایگزین استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه (گرنه شماره ۹۹-۱۵۳) با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی و دانشگاه بوعلی سینا همدان انجام شد. بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

References

1. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep.* 2012; 64(5): 1020-37. doi: 10.1016/s1734-1140(12)70901-5
2. Wu D, Zhou J, Creyer MN, Yim W, Chen Z, Messersmith PB, et al. Phenolic-enabled nanotechnology: versatile particle engineering for biomedicine. *Chem Soc Rev.* 2021; 50(7): 4432-83. doi: 10.1039/D0CS00908C
3. Campea MA, Majcher MJ, Lofts A, Hoare T. A review of design and fabrication methods for nanoparticle network hydrogels for biomedical, environmental, and industrial applications. *Adv Funct Mater.* 2021 Aug; 31(33): 2102355. doi: 10.1002/adfm.202102355
4. Chen Y, Fan Z, Zhang Z, Niu W, Li C, Yang N, et al. Two-Dimensional Metal Nanomaterials: Synthesis, Properties, and Applications. *Chem Rev.* 2018 Jul; 118(13): 6409-55. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00727
5. Peixoto NC, Pereira ME. Effectiveness of ZnCl_2 in protecting against nephrotoxicity induced by HgCl_2 in newborn rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2007 Mar; 66(3): 441-46. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.02.012
6. Ahire D, Shinde S, Patil G, Thakur K, Gaikwad V, Wagh V, et

همراه با کاهش تعداد جسمک‌های کلیوی است؛ نشان‌دهنده مراحل ابتدایی آسیب به کلیه است. این محققین با طولانی شدن دوره آزمایش تغییرات آسیب‌شناختی بیشتری را پیش‌بینی کردند.^{۲۲} در تحقیق اخیر نیز افزایش حجم کلیه مشاهده گردید که یکی از عوامل این افزایش حجم، افزایش حجم جسمک کلیوی در نتیجه افزایش حجم جسمک کلیوی است که می‌تواند موجب افزایش حجم کلیه شود. همچنین مطالعات مختلف نشان داده که بین تعداد کل جسمک‌های کلیوی کلیه و اندازه آنها در هنگام تولد با وزن بدن ارتباط منطقی وجود دارد.^{۲۳} بنابراین در صورتی که بخواهیم تعداد جسمک‌های کلیوی را محاسبه کنیم؛ بایستی این مطلب را در نظر داشت. همچنین در مطالعه‌ای که بر روی تعدادی خوک انجام شد؛ حجم کلیه، حجم قشر کلیه تعداد و حجم جسمک‌های کلیوی با عملکرد کلیه ارتباط منطقی داشت که در مطالعات استریولوژی کلیه تحت تأثیر مواد مختلف بایستی مدنظر قرار گیرد.^{۲۴} در مطالعه‌ای که بر روی موش صحرائی نژاد ویستار با تکنیک استریولوژی انجام شد؛ حجم کلیه، حجم اجسام کلیوی و حجم بخش قشر کلیه در گروه‌های دیابتی افزایش یافت؛ ولی حجم ناحیه مرکزی در دوز بالا افزایش حاصل کرد که این افزایش نسبت به گروه کنترل در نظر گرفته شد ولی تعداد اجسام کلیوی در گروه‌های دیابتی تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد. افزایش حجم جسمک‌های کلیوی و هایپرتروفی کلیه، فقط در گروه‌های دیابتی مشاهده گردید. دوزهای مختلف استریپتوزوتوسین بر روی پارانیشیم کلیه در یک زمان کوتاه اثرات متفاوتی را بر روی بافت کلیه ایجاد خواهد کرد و در صورت استفاده از دوز زیاد حجم کلیه و جسمک‌های کلیوی افزایش بیشتری داشته که ممکن است در اثر افزایش ماتریکس خارج سلولی باشد.^{۲۵} همه مطالب تحقیق فوق دال بر حساسیت کلیه

- al. Preparation of MoO_3 Thin Films by Spray Pyrolysis and its Gas Sensing Performance. *Int J Smart Sens Intell Syst.* 2012; 5(3): 592-605. doi: 10.21307/ijssis-2017-497
7. Choi CHJ, Zuckerman JE, Webster P, Davis ME. Targeting kidney mesangium by nanoparticles of defined size. *PNAS.* 2011 Apr; 108(16): 6656-61. doi: 10.1073/pnas.1103573108
8. Krishnamoorthy K, Veerapandian M, Yun K, Kim SJ. New function of molybdenum trioxide nanoplates: toxicity towards pathogenic bacteria through membrane stress. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2013 Dec; 112: 521-24. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.08.026
9. Bhatia S. *Natural Polymer Drug Delivery Systems.* 1st ed. Springer. 2016; pp: 33-93.
10. Sharma PK, Raghubanshi AS, Shah K. Examining the uptake and bioaccumulation of molybdenum nanoparticles and their effect on antioxidant activities in growing rice seedlings. *Environ Sci Pollut Res.* 2021; 28: 13439-53. doi: 10.1007/s11356-020-11511-7
11. Siddiqui MH, Alamri S, Mukherjee S, Al-Amri AA, Alsubaie QD, Al-Munqedhi BM, et al. Molybdenum and hydrogen sulfide synergistically mitigate arsenic toxicity by modulating defense

- system, nitrogen and cysteine assimilation in faba bean (*Vicia faba* L.) seedlings. *Environ Pollut.* 2021 Dec; 290: 117953. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117953
12. Almeida A, Gajewska K, Duro M, Costa F, Pinto E. Trace element imbalances in patients undergoing chronic hemodialysis therapy - Report of an observational study in a cohort of Portuguese patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Dec; 62: 126580. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126580
 13. Narula CK, Allison JE, Bauer DR, Gandhi HS. Materials Chemistry Issues Related to Advanced Materials Applications in the Automotive Industry. *Chem Mater.* 1996; 8(5): 984-1003. doi: 10.1021/cm950588m
 14. Reed RB, Ladner DA, Higgins CP, Westerhoff P, Ranville JF. Solubility of nano-zinc oxide in environmentally and biologically important matrices. *Environ Toxicol Chem.* 2012 Jan; 31(1): 93-99. doi: 10.1002/etc.708
 15. Concolino G, Lubrano C, Ombres M, Santonati A, Flammia GP, Di Silverio F. Acquired cystic kidney disease: the hormonal hypothesis. *Urology.* 1993 Feb; 41(2): 170-75. doi: 10.1016/0090-4295(93)90175-a
 16. Popovska-Perčinić F, Manojlović-Stojanoski M, Pendovski L, Dinevska Kjovkarovska S, Miova B, et al. A Moderate Increase in Ambient Temperature Influences The Structure and Hormonal Secretion of Adrenal Glands in Rats. *Cell J.* 2021 Jan; 22(4): 415-24. doi: 10.22074/cellj.2021.6827
 17. Yamazaki K, de Moura EGH, Veras MM, Mestieri LH, Sakai P. Usefulness of gastric submucosal dissection depth to evaluate skill acquirement in short term training courses in ESD: an experimental study. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jul-Sep; 55(3): 221-29. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-58
 18. Hu Y, Chen Q, Feng S, Zuo C. Microscopic fringe projection profilometry: A review. *Opt Lasers Eng.* 2020 Dec; 135: 106192. doi: 10.1016/j.optlaseng.2020.106192
 19. Morozov D, Parvin N, Conaway M, Oxley G, Baldelomar EJ, Cwiek A, et al. Estimating Nephron Number from Biopsies: Impact on Clinical Studies. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jan; 33(1): 39-48. doi: 10.1681/ASN.2021070998
 20. Zuraw A, Aeffner F. Whole-slide imaging, tissue image analysis, and artificial intelligence in veterinary pathology: An updated introduction and review. *Vet Pathol.* 2022 Jan; 59(1): 6-25. doi: 10.1177/03009858211040484
 21. Layton AT, Layton HE. A computational model of epithelial solute and water transport along a human nephron. *PLoS Comput Biol.* 2019 Feb; 15(2): e1006108. doi: 10.1371/journal.pcbi.1006108
 22. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992 Feb; 232(2): 194-201. doi: 10.1002/ar.1092320205
 23. Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP. Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology.* 2003 Jun; 188(2-3): 117-24. doi: 10.1016/s0300-483x(03)00056-8
 24. Soleimani Mehranjani M, Safari Senejani E, Naderi Noreini S. [Effect of *Nigella sativa* oil against Bisphenol A induced toxicity on the tissue of male NMRI mice kidney: A stereological study]. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2017; 19(2): 17-24. [Article in Persian]
 25. Hagh-Nazari L, Goodarzi N, Zangeneh MM, Zangeneh A, Tahvilian R, Moradi R. Stereological study of kidney in streptozotocin-induced diabetic mice treated with ethanolic extract of *Stevia rebaudiana* (bitter fraction). *Comp Clin Pathol.* 2017; 26: 455-63 doi: 10.1007/s00580-016-2398-7
 26. Nyengaard JR, Flyvbjerg A, Rasch R. The impact of renal growth, regression and regrowth in experimental diabetes mellitus on number and size of proximal and distal tubular cells in the rat kidney. *Diabetologia.* 1993 Nov; 36(11): 1126-31. doi: 10.1007/BF00401056
 27. Chaityasut C, Kusirisin W, Lailerd N, Lertrakarnnon P, Suttajit M, Srichairatanakool S. Effects of phenolic compounds of fermented thai indigenous plants on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011; 2011: 749307. doi: 10.1155/2011/749307
 28. Al-Qattan K, Thomson M, Ali M. Garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinale*) attenuate structural nephropathy progression in streptozotocin-induced diabetic rats. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab.* 2008; 3(2): e62-e71. doi: 10.1016/j.eclnm.2007.12.001
 29. Welt K, Weiss J, Martin R, Hermsdorf T, Drews S, Fitzl G. Ginkgo biloba extract protects rat kidney from diabetic and hypoxic damage. *Phytomedicine.* 2007 Feb; 14(2-3): 196-203. doi: 10.1016/j.phymed.2006.03.023
 30. Sands JM, Layton HE. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol.* 2009 May; 29(3): 178-95. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.008
 31. Shahramian I, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Heidari Z. [Volumetric changes in the kidney of rats following administration of Methadone and Bupronorphin by Cavalier's method]. *J Birjand Univ Med Sci.* 2009; 16(2): 18-23. [Article in Persian]
 32. Ulewi Hassan A, Abeed S, Obeid A. Histophysiological Considerations Deals Damaging of Rat's Kidney by Examined Doses of Heroin. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology.* 2020; 14(4): 2356-62. doi: 10.37506/ijfmt.v14i4.11940
 33. Hughson M, Farris 3rd AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003 Jun; 63(6): 2113-22. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00018.x
 34. Lødrup AB, Karstoft K, Dissing TH, Nyengaard JR, Pedersen M. The association between renal function and structural parameters: a pig study. *BMC Nephrol.* 2008 Dec; 9: 18. doi: 10.1186/1471-2369-9-18
 35. Bains R, Sibbons PD, Murray RD, Howard CV, Van Velzen D. Stereological estimation of the absolute number of glomeruli in the kidneys of lambs. *Res Vet Sci.* 1996 Mar; 60(2): 122-25. doi: 10.1016/S0034-5288(96)90005-3