Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 35, No. 2, Summer 2025 ORIGINAL ARTICLE

Metal-organic framework $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ nano vehicle hepatotoxicity in female Wistar albino rats

Farzad Rahmani[1], Pejman Mortazavi[2], Negar Motakef Kazemi[3], Zahra Jafariazar[4], Zahra Mousavi[5]

[1] PhD candidate in Toxicology, Department of Pharmacology and Toxicology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

[2] Department of Veterinary Pathobiology, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

[3] Department of Medical Nanotechnologies, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

[4] Department of Pharmaceutics, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

[5] Professor in Toxicology, Department of Pharmacology and Toxicology, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: In the last decade, metal-organic frameworks have been considered as new drug delivery systems due to their unique properties such as high porosity, very large specific area and biocompatibility. New drug delivery systems based on metal-organic frameworks lead to the release of active pharmaceutical ingredients to achieve a therapeutic response. The purpose of this study was to evaluate the sub-chronic hepatotoxicity of metal-organic framework Zn_2 $(bdc)_2(dabco)$ as a drug carrier for a new drug delivery system.

Materials and methods: In this experimental study, 24 female Wistar rats were divided into four groups, including control group and three groups receiving Zn_2 $(bdc)_2(dabco)$ with doses of 50, 100, 200mg/kg orally for 28 days. Changes in water and food consumption, body weight, liver weight, levels of alkaline phosphatase, aspartate transaminase and alanine transaminase enzymes and liver histopathology were evaluated.

Results: There were no changes in water and food consumption, body weight and liver weight in any of the groups. A significant increase in ALP and mild necrotic and inflammatory changes were observed only in the group receiving 200mg/kg dose ($p<0.05$), but no enzymatic and histopathological changes were observed in the other groups compared to the control group.

Conclusion: Metal-organic framework Zn_2 $(bdc)_2(dabco)$ with a dose of 200mg/kg leads to liver damage, although it did not show any toxicity in low doses; so it can be used in low concentration with maximum drug loading capacity as a nano-carrier in the new drug delivery system.

Keywords: *Metal-organic framework Zn_2 $(bdc)_2(dabco)$, sub-chronic toxicity, liver tissue.*

Cited as: Rahmani F, Mortazavi P, Motakef Kazemi N, Jafariazar Z, Mousavi Z. Metal-organic framework $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ nano vehicle hepatotoxicity in female Wistar albino rats. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(2): **136-144.**

Correspondence to: *Zahra* Mousavi
Tel: *+98 9125081304*
E-mail: mosavi50@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0001-6524-491X
Received: 13 Apr 2024; **Accepted:** 13 Jul 2024

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۱۳۶ تا ۱۴۴

Original Article

سمیت کبدی نانوحامل دارویی چارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در موش صحرایی ماده نژاد ویستار آلبینو

فرزاد رحمانی[۱]، پژمان مرتضوی[۲]، نگار معتکف کاظمی[۳]، زهرا جعفری آذر[۴]، زهرا موسوی[۵]

[۱] دانشجوی دکتری تخصصی سم شناسی، گروه فارماکولوژی- سم شناسی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه پاتوبیولوژی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] گروه نانوفناوری پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴] گروه فارماسیوتیکس، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۵] استاد سم شناسی، گروه فارماکولوژی- سم شناسی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *در دهه گذشته، چارچوب‌های فلزی-آلی (Metal organic framework) به‌عنوان سیستم‌های جدید دارورسانی به دلیل خواص منحصر به فرد نظیر تخلخل زیاد، مساحت ویژه بسیار بزرگ و زیست سازگاری مورد توجه قرار گرفته‌اند. سیستم‌های جدید دارورسانی مبتنی بر چارچوب‌های فلزی-آلی فلزی منجر به آزادسازی ماده فعال دارویی می‌گردد تا پاسخ درمانی مطلوبی به دست آید. هدف از این مطالعه ارزیابی سمیت تحت مزمن کبدی چارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2$ (dabco) به عنوان یک حامل دارویی برای سیستم دارورسانی نوین بود.*

روش بررسی: *۲۴ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار در چهار گروه، شامل یک گروه کنترل و سه گروه دریافت کننده $Zn_2(bdc)_2$(dabco) با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg خوراکی به مدت ۲۸ روز تقسیم بندی شدند. تغییرات میزان مصرف آب، غذا، وزن بدن، وزن کبد، سطح آنزیم های آلکالین فسفاتاز، آسپارتات ترانس آمیناز وآلانین ترانس آمیناز و هیستوپاتولوژی کبد مورد ارزیابی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *در هیچ کدام از گروه‌ها تغییرات میزان مصرف آب، غذا، وزن بدن و وزن کبد دیده نشد. تنها در گروه دریافت کننده با دوز ۲۰۰mg/kg افزایش معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) ALP و تغییرات خفیف نکروتیک و التهاب مشاهده شد، ولی در سایر گروه‌ها هیچ گونه تغییرات آنزیمی و هیستوپاتولوژیکی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.*

نتیجه‌گیری: *نانوچارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2$(dabco) با دوز ۲۰۰mg/kg باعث آسیب کبدی می‌شود، هرچند در دوزهای پایین هیچ گونه سمیتی از خود نشان نداد؛ بنابراین در غلظت پایین با حداکثر ظرفیت بارگذاری دارو به عنوان نانوحامل در سیستم دارورسانی نوین می‌تواند مورد استفاده قرارگیرد.*

واژگان کلیدی: *چارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2$(dabco)، سمیت تحت مزمن، بافت کبدی.*

مقدمه

سیستم‌های تحویل دارو (Drug delivery system) جهت به کارگیری در دارورسانی و درمان بیماری‌ها، روش نوینی است که داروها را قادر می‌سازد تا به طور انتخابی بدون اینکه سلول‌ها، اندام‌ها یا بافت‌های غیرهدف را تحت تأثیر قرار دهند به محل اثر رسانیده و اثرات درمانی خود را در بافت هدف بگذارند (۱). اثرات درمانی مناسب توسط دارو معمولاً به غلظت دارو در بافت هدف بستگی دارد، و در سیستم‌های تحویل دارو معمول و رایج نیاز به تجویز دوزهای مکرر دارو برای درمان و رسیدن به غلظت مناسب دارو است (۲). این

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران ، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، زهرا موسوی (email: mosavi50@yahoo.com)
ORCID ID: 0000-0001-6524-491X
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱/۲۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۴/۲۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

سیستم‌های معمول دارورسانی دارای محدودیت‌هایی، از جمله نوسانات غلظت موثر دارو در پلاسما و ناحیه تحت تأثیر (ارگان هدف)، ناپایداری دارو، تجزیه دارو در دستگاه گوارش برای داروها با قدرت و جذب پایین است که منجر به عدم دسترسی با غلظت ثابت دارو به بافت هدف برای درمان بیماری و اثرات بالینی می‌گردد (۳). امروزه استفاده از نانوذرات (nanoparticles) برای دارورسانی با هدف بهبود خواص فارماکولوژیک و فارماکودینامیک داروها، اثربخشی و ایمنی تجویز دارو، کاهش دوز مصرفی، دارورسانی هدفمند به بدن و ارگان هدف، جلوگیری از تخریب آنزیماتیک و ایجاد سمیت، و در نهایت بهبود فراهمی زیستی دارو شکل گرفته است (۴). علاوه براین، رهایش کنترل شده داروها در بدن برای درمان بیماری‌ها برای ثابت نگه داشتن غلظت دارو در بافت هدف با استفاده از یک نانوحامل (Nano carrier) مناسب امکان پذیراست (۵). در همین راستا اخیراً، توجه محققان پزشکی و دارویی به سیستم های تحویل دارو با نانوساختارهای متخلخل به عنوان یک نانوحامل برای دارورسانی هدفمند را به خود جلب کرده است (۶). چارچوب‌های فلزی آلی (Metal–Organic Frameworks یا MOFs) یک کلاس از ترکیبات در علوم نانوتکنولوژی هستند که شامل خوشه‌های فلزی و لیگاندهای آلی در ساختار خود هستند. این ترکیبات ساختارهای سه بعدی بازشونده‌ای را تشکیل می‌دهند که از فلزات و گروه‌های آلی با پیوندهای کووالانسی تشکیل شده‌اند (۷). چارچوب‌های فلزی آلی در مقایسه با مواد متخلخل مرسوم مزیت‌های بسیاری ازجمله ساختار متخلخل و مساحت سطحی گسترده، اندازه و شکل قابل تنظیم ساختار، زیست تخریب پذیری هستند که می‌توانند حجم زیادی از گازها و مولکول‌ها و داروها را جذب و ذخیره کنند (۸).این چارچوب‌ها به دلیل خواص منحصر به فرد، برای کاربردهای مختلفی مورد استفاده قرار می‌گیرند. برخی از کاربردهای چارچوب‌های فلزی آلی عبارتند از ذخیره و حمل گازها مانند هیدروژن، جذب و تصفیه آلاینده‌ها در آب، کاتالیز راکتورهای شیمیایی، استفاده در حسگرها، و همچنین در تحقیقات نانوتکنولوژی و طراحی سیستم دارورسانی نوین می توانند مورد استفاده قرار گیرد (۹, ۱۰). چارچوب‌های فلزی آلی مزایایی مانند ساختار منظم، قابلیت تنظیم خلل و فرج، پایداری شیمیایی و حرارتی، و قابلیت بازیابی و بازسازی دارند. به علاوه، می‌توان با تغییر لیگاندها و فلزات مورد استفاده، برای کاربردهای خاص و تحقیقات علمی و فناوری مورد استفاده قرار گیرند (۳, ۱۱-۱۳). استفاده از چارچوب‌های فلزی-آلی ها به عنوان یک سیستم دارورسانی به دلیل ویژگی‌های خاص و تنظیم آسان آنها از طریق سنتز شیمیایی، بارگذاری دارو با ظرفیت بالا و رهش کنترل شده به دلیل وجود بخش آلی و بخش فلزی حائز اهمیت است (۱۴). از جمله چارچوب های فلزی آلی$Zn_2(BDC)_2(DABCO)$(۴-۱- بنزن‌دی‌کربوکسیک،۱-۴ دی‌آزابیس سیکلو [۲,۲,۲] اکتان) یک نمونه خاص از چارچوب فلزی-آلی حاوی روی است که دارای مساحت و سطح بزرگی است. در ساختار $Zn_2(BDC)_2(DABCO)$ چارچوب فلزی آلی، واحدهای دوهسته‌ایZn^{+2} توسط لیگاند۱-۴- بنزن‌دی‌کربوکسیکBDC به هم متصل می شوند و یک شبکه یکنواخت مربعی [$Zn_2(BDC)$] را شکل می‌دهند که توسط لیگاند۱-۴ دی‌آزابیس سیکلو [۲,۲,۲] اکتان DABCO تقویت می‌شود و یک شبکه سه بعدی را ایجاد می‌کند (۱۵).

با توجه به کاربردهای گسترده نانوذرات چارچوب فلزی-آلی در زمینه دارورسانی، کنترل رهایش دارو و مواجهه بدن از چندین طریق بلع، استنشاق و تزریقی، بررسی جنبه‌های کلیدی مؤثر بر سمیت نانوذراتMOF مانند ترکیب شیمیایی، خواص فیزیکیوشیمیایی آنها، از جمله پایداری کلوئیدی و شیمیایی آنها مهم و ضروری است؛ در این راستا بررسی سمیت نانوذرات چارچوب فلزی-آلی جهت ایمنی، ارزیابی خطر این ساختارها به منظور استفاده از پتانسیل کامل این دسته از نانوذرات در زمینه کاربردهای بالقوه آنها امری ضروری است. در این مطالعه تاثیر سمیت تحت مزمن تجویز خوراکی نانوذرات جدید سنتز شده (توسط گروه نویسندگان این مطالعه) چارچوب فلزی-آلی$Zn_2(BDC)_2(DABCO)$ بر هیستوپاتولوژی بافت کبدی، همچنین تغییرات آنزیمی در موش صحرایی ماده نژاد ویستار مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این پژوهش از ۲۴ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی۲۰±۲۰۰ گرم و سن ۱۲-۱۰ هفته استفاده شد. موش‌ها از دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شدند. حیوانات مورد آزمایش در حیوانخانه دانشگاه آزاد اسلامی دانشکده داروسازی تحت شرایط کنترل شده با درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت حدود ۵±۵۰ درصد و ۱۲ساعت تاریکی و ۱۲ساعت روشنایی نگهداری شدند. حیوانات در طول مدت آزمایشات بدون هیچ محدودیتی آب و غذا را به طور یکسان دریافت می‌کردند. مطالعه حاضر با کد اخلاقIR.IAU.PS.REC.1400.495 توسط

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران دارویی به تصویب رسیده است و در کلیه مراحل تحقیق اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

تهیه محلول نانوذره چارچوب فلزی آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$

چارچوب فلزی-آلی بر پایه فلز روی با استفاده از مواد سازنده شامل نمک روی استات، لیگاندهای (1,4-benzene dicarboxylic acid) و (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) درحلال دی متیل فرمامید (Dimethylformamide) تهیه شد. نانوچارچوب فلزی-آلی شامل روی استات دوآبه (۰/۱۳۲ گرم) به عنوان مراکز فلزی، لیگاند BDC (۰/۰۱ گرم) به عنوان لیگاند پل و لیگاند DABCO (۰/۰۳۵گرم) به عنوان لیگاند شلات کننده با نسبت مولی۱:۲:۲در ۲۵ میلی لیتر حلال دی متیل فرمامید تحت همزن مغناطیسی به مدت یک ساعت در آزمایشگاه نانوفارماسیوتیکس دانشکده داروسازی تهیه شد (۱۶). محصول نهایی به صورت پودر سفید رنگ است که پس از صاف کردن و چند بار شستشو با حلال دی متیل فرمامید خشک شد. سپس نمونه ها فعال شدند تا حلال دی متیل فرمامید از حفره های موجود درچارچوب فلزی-آلی خارج شوند. برای این منظور نمونه های خشک شده نانوذره چارچوب فلزی-آلی به مدت ۶ ساعت در کوره با دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. برای تهیه محلول چارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg جهت بررسی سمیت تحت مزمن نانوذره درون محلول نرمال سالین ۰/۹ درصد حل شد.

مطالعه سمیت تجویز مکرر محلول چارچوب فلزی-آلی$Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در موش با استفاده از دستورالعمل ۴۰۷ سازمان همکاری و توسعه اقتصادی (OCED 2008: Organisation for Economic Co-operation and Development) با کمی تغییرات انجام شد (۱۷).

گروه‌های مورد مطالعه

دراین مطالعه حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند:

گروه کنترل(۱): در این گروه حیوانات از آب و غذای معمولی تغذیه کردند و تنها نرمال سالین را به مدت ۲۸ روز خوراکی دریافت کردند.

گروه مورد مطالعه(۲): حیوانات در این گروه به مدت ۲۸ روز نانوچارچوب فلزی - آلی با دوز ۵۰mg/kg را به صورت خوراکی(گاواژ) روزانه دریافت کردند.

گروه مورد مطالعه(۳): حیوانات در این گروه به مدت ۲۸ روز نانوچارچوب فلزی- آلی با دوز ۱۰۰mg/kg را به صورت خوراکی (گاواژ) روزانه دریافت کردند.

گروه مورد مطالعه(۴): حیوانات در این گروه به مدت ۲۸ روز نانوچارچوب فلزی- آلی با دوز ۲۰۰mg/kg را به صورت خوراکی(گاواژ) روزانه دریافت کردند.

خون گیری و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی

میزان تغییرات مصرف آب و غذا، و نیز وزن موش‌ها در روزهای ۲۸-۲۱-۱۴-۷-۲ مطالعه ثبت شد. بعد از گذشت ۲۸ روز از انجام مطالعه، حیوانات در روز ۲۸ ام با داروهای کتامین (60mg/kg) و زایلازین (20mg/kg) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند و خون گیری از ناحیه بطنی به طور مستقیم انجام شد. سپس نمونه خون جهت ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی و سطح آنزیم-های کبدی آلکالین فسفاتاز (ALP)، آسپارتات ترانس آمیناز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) به مرکز آزمایشگاهی ارسال شد.

نمونه برداری در روز جراحی و ثبت وزن کبد موش صحرایی ماده

پس از کالبد شکافی و بازگشایی حفره بطنی، بافت کبدی موش‌ها در ۴ گروه مورد مطالعه، شامل گروه کنترل و گروه های دریافت کننده نانوذره چارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$، با دقت کامل خارج شد و بعد از ثبت وزن بافت کبدی، درون ظرف مخصوص نمونه برداری پاتولوژی محتوی محلول فرمالین ۱۰٪ نگهداری و تثبیت شدند. بعد از تثبیت بافت کبدی، آبگیری، قالب گیری، تهیه بلوک پارافینی و برش به ضخامت ۵ میکرون انجام شد. لام‌های آماده شده به وسیله رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین برای ارزیابی با میکروسکوپ نوری مورد استفاده قرار گرفتند. بررسی هیستوپاتولوژیک توسط همکار متخصص پاتولوژی در سه شاخص شدت تورم سلولی به صورت عدم دژنرسانس (درجه۰)، کانونی کمتر از ۲۵ ٪ (درجه۱)، کانونی ۲۵-۵۰ ٪ (درجه۲)، وسیع ولی کانونی (۳درجه) و گسترده (درجه۴) و شدت نکروز به صورت عدم نکروز (درجه۰)، کانونی کمتراز ۲۵ ٪ (درجه۱)، کانونی ۵۰-۲۵ ٪ (درجه۲)، وسیع ولی کانونی(درجه۳) و گسترده (درجه۴) و التهاب به صورت عدم التهاب (درجه۰)، کانونی کمتر از ۲۵ ٪ (درجه۱)، کانونی ۵۰-۲۵ ٪ (درجه۲)، وسیع ولی کانونی (درجه۳) و گسترده (درجه۴) مورد بررسی قرار گرفت.

تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌ها بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده نانوذره چارچوب فلزی- آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در سه دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg از نرم افزارGraphpad prism8 با استفاده از روش آنالیز آماری وارایانس یک طرفه ANOVA (One way) و به

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

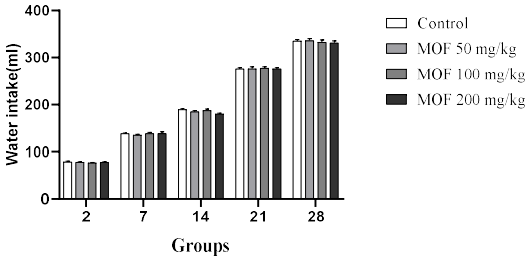
کمک تست تعقیبی توکی استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار (Mean±SEM) ثبت و آنالیز شدند و P<۰/۰۵ تفاوت معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

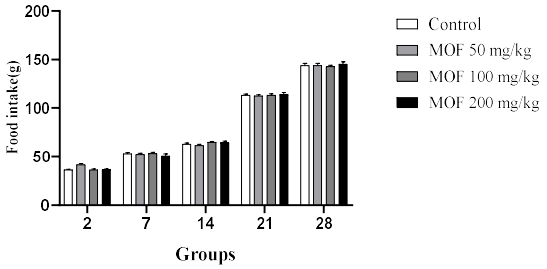
بررسی مصرف آب و غذا

مقدار آب مصرفی در روزهای ۲-۲۸-۲۱-۱۴-۷ اندازه گیری شد. نتایج در نمودار ۱ نشان داده شده است. بررسی‌های آماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری در مصرف آب در بین گروه‌ها وجود ندارد.

مقدار غذا مصرفی روزانه مانند مقدار آب مصرفی بررسی و تعیین شد (نمودار ۲). بررسی‌های آماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری در مصرف غذا در بین گروه‌ها وجود ندارد.



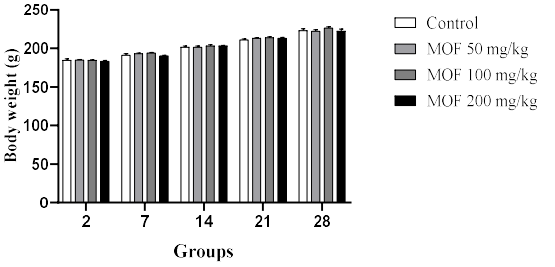
نمودار ۱. بررسی تغییرات میزان مصرف آب متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg چارچوب فلزی-آلی$Zn_2(bdc)_2(dabco)$ (MOF) در موش صحرایی ماده نژاد ویستار. (داده ها برحسب میانگین ± خطای معیار).



نمودار ۲. بررسی تغییرات میزان مصرف غذا متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg چارچوب فلزی-آلی(dabco)2(bdc)2Zn (MOF) در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده ها برحسب میانگین ± خطای معیار).

تغییرات وزنی موش‌ها

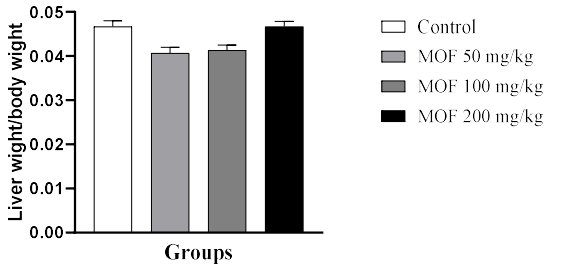
بررسی داده‌ها در طی ۲۸روز نشان داد که در گروه کنترل، روند افزایش طبیعی تغییرات اتفاق افتاد و در هر سه گروه تست تغییرات وزن تا روز ۲۸، افزایش وزن مشاهده شد. هرچند این تغییرات از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. در کل بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل، تغییرات وزن از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار۳).



نمودار ۳. بررسی تغییرات وزن موش ها پس از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg چارچوب فلزی-آلی (dabco)2(bdc)2Zn (MOF) در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده‌ها برحسب میانگین ± خطای معیار).

بررسی تغییرات وزن نسبی کبد

بررسی وزن نسبی کبد به وزن بدن در روز ۲۸ ام نشان داد که دو گروه دریافت کننده چارچوب فلزی- آلی ۵۰ و ۱۰۰mg/kg نسبت به گروه کنترل روندی کاهشی اتفاق افتاد، هرچند این تغییرات از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. در کل بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل، تغییرات وزن کبد به وزن بدن از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار۴).



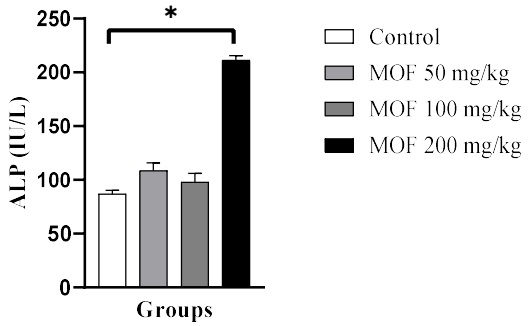
نمودار ۴. بررسی تغییرات وزن ارگان کبد به وزن بدن، متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg نانو چارچوب فلزی-آلی (dabco)2(bdc)2Zn (MOF) در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده‌ها برحسب میانگین ± خطای معیار).

بررسی تغییرات شاخص آنزیمی

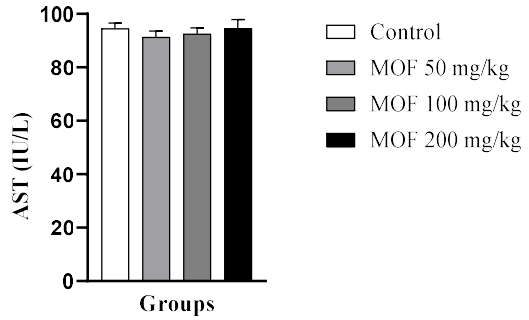
تجویز خوراکی چارچوب فلزی- آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در مدل سمیت تحت مزمن ۲۸ روزه در سه سطح دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg نشان داد که در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰mg/kg سطح آنزیم کبدی آلکالین فسفاتاز (ALP) اختلاف معنی‌دار آماری نسبت به گروه کنترل دارد (p<۰/۰۵) (نمودار ۵).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

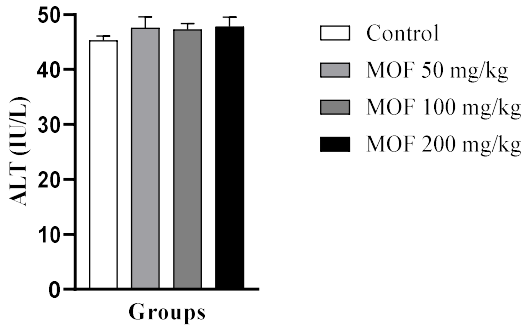
آسپارتات ترانس آمیناز (AST) (نمودار۶) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) (نمودار۷) اختلاف معنی‌دار آماری نسبت به گروه کنترل نداشتند ($p<۰/۰۵$).



نمودار ۵. بررسی تغییرات سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز(ALP) متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg چارچوب فلزی- آلی(dabco)2(bdc)2Zn (MOF) در موش صحرایی ماده. (داده ها برحسب میانگین ± خطای معیار).



نمودار ۶. بررسی تغییرات سطح آنزیم آسپارتات ترانس آمیناز(AST) متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg چارچوب فلزی- آلی(dabco)2(bdc)2Zn (MOF) در موش صحرایی ماده. (داده‌ها برحسب میانگین ± خطای معیار).



نمودار ۷. بررسی تغییرات سطح آلانین ترانس آمیناز (ALT) متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg چارچوب فلزی- آلی(dabco)2(bdc)2Zn (MOF) در موش صحرایی ماده. (داده ها برحسب میانگین ± خطای معیار)

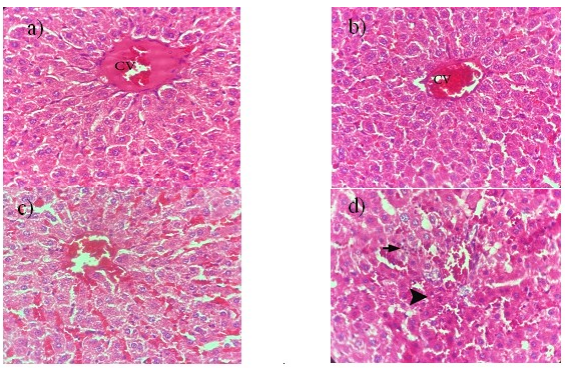
بررسی هیستوپاتولوژی کبد

در بررسی هیستوپاتولوژیک متعاقب تجویز خوراکی دوزهای مختلف نانوذره چارچوب فلزی- آلی$Zn_2(bdc)_2(dabco)$ شاخص‌هایی نظیر تورم سلولی، التهاب و نکروز مورد بررسی قرار گرفت. در گروه دریافت کننده نانوذره چارچوب فلزی- آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ با دوز ۲۰۰mg/kg ضایعات نکروتیک کانونی۵۰-۲۵ ٪ (درجه۲)، تورم سلولی کانونی کمتراز ۲۵ ٪ (درجه۱) و التهاب کانونی کمتر از ۲۵ ٪ (درجه۲) مشاهده شد، ولی در سایر گروهای دریافت کننده چارچوب فلزی-آلی$Zn_2(bdc)_2(dabco)$ تغییرات هیستوپاتولوژیک مشاهده نشد (شکل ۱) (جدول ۱).

جدول ۱. بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک بین گروههای موردآزمایش ناشی از تجویز خوراکی نانوچارچوب فلزی- آلی$Zn_2(bdc)_2(dabco)$ *

گروه	تورم سلولی	نکروز	التهاب
کنترل	۰	۰	۰
۵۰ mg/kg	۰	۰	۰
۱۰۰ mg/kg	۱	۰	۰
۲۰۰ mg/kg	۲	۱	۲

* شدت تغییرات هیستوپاتولوژیک به صورت عدم مشاهده هر نوع ضایعه(۰)، کانونی کمتر از ۲۵ ٪(۱)، کانونی ۵۰-۲۵ ٪(۲)، وسیع ولی کانونی(۳) و گسترده(۴).



شکل ۱. تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت کبد متاثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه a- مقطع کبد در گروه کنترل که آسیبی مشاهده نمی‌شود. b- مقطع کبد در گروه نانوچارچوب فلزی آلی$Zn_2(BDC)_2(DABCO)$ با دوز ۵۰ mg/kg که آسیبی مشاهده نمی‌شود. c- مقطع کبد در گروه نانوچارچوب فلزی آلی$Zn_2(BDC)_2(DABCO)$ با دوز ۱۰۰ mg/kg که آسیبی مشاهده نمی‌شود. d -مقطع کبد در گروه نانوچارچوب فلزی آلی $Zn_2(BDC)_2(DABCO)$ با دوز ۲۰۰ mg/kg که نکروز (نوک پیکان) و التهاب قابل توجه (پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, 40X)

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

بحث

نتیجه پژوهش نشان داد که نانوذره $Zn_2(BDC)_2(DABCO)$ "به عنوان یک چارچوب فلزی آلی در سیستم دارورسانی نوین" در بررسی سمیت تجویز خوراکی مکرر به مدت ۲۸روز، درگروه‌های غلظتی با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰mg/kg تغییرات معنی‌دار آماری در میزان مصرف آب و غذا، وزن موش، وزن نسبی کبد به وزن بدن موش نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد.

بررسی تغییرات آنزیم های آلکالین فسفاتاز(ALP)، آسپارتات ترانس آمیناز(AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) نشان داد تنها در گروه ۲۰۰ mg/kg افزایش معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) سطح ALP نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و در سایر گروه‌ها و آنزیم‌های دیگر تغییرات معنی‌داری مشاهده نشد.

بررسی نتایج حاصل از مطالعه هیستوپاتولوژیک نانوحامل در غلظت‌های پایین (۵۰ mg/kg)، هیچ گونه تغییری از نظر تورم سلولی، نکروز و التهاب در بافت کبدی را نشان نداد. هرچند در گروه دریافت کننده دوز ۱۰۰ mg/kg در طی مدت ۲۸روز مطالعه، نکروز و در گروه غلظتی با دوز ۲۰۰ mg/kg، تغییرات هیستوپاتولوژیک بصورت تورم سلولی، نکروز و التهاب در بافت کبدی مشاهده شد.

با توجه به نوآوری در زمینه سنتز نانوحامل مورد مطالعه $Zn_2(BDC)_2(DABCO)$، جهت به کارگیری در سیستم دارورسانی نوین، تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با بررسی سمیت و ایمنی این نانوحامل انجام نپذیرفته است؛ لذا در ادامه مقایسه‌ها و بررسی‌ها در رابطه با سایر نانوحامل‌های موجود، بحث خواهد شد.

مطالعه‌ای که توسط Lan و همکارانش در زمینه ارزیابی سمیت نانوچارچوب فلزی-آلی MOF-74(CO) در مطالعات درون تنی و برون تنی انجام شد، نشان داد که کاهش وزن در گروه‌های دریافت کننده چارچوب فلری-آلی MOF-74(CO) به صورت خوراکی مشاهده نشد که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد؛ همچنین آنها نشان دادند که شاخص‌های بیوشیمیایی سرم خونی عمدتا بدون تغییر ماند، همچنین در بررسی‌های هیستوپاتولوژیک بافت کبدی و کلیوی التهاب خفیف در گروه-های تحت تیمار (دوز ۱۰۰ mg/kg) با چارچوب فلری-آلی MOF-74(CO) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. در مطالعه حاضر نیز تغییرات آسیب بافت کبدی در دوزهای بالا (۲۰۰ mg/kg) چارچوب فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ مشاهده شد و با مطالعه فوق در یک راستا قرار دارد (۱۸).

Chen و همکارانش مطالعه سمیت سلولی (MTT) چارچوب فلزی آلی MIL-100(Fe) بر روی دو رده سلولی نرمال کبد انسان (HL-7702) و کارسینوم کبد (HepG2) در شرایط آزمایشگاهی را مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه دوز ایمن (safe dose) چارچوب فلزی-آلی MIL-100 (Fe) ۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد، و زیست سازگاری خوب، سمیت سلولی کم، و نرخ بقای سلولی بالا را نشان دادند؛ بنابراین عنوان شده که MIL-100 (Fe) کاربرد بالقوه‌ای به عنوان یک حامل دارو دارد (۱۹).

در مطالعه Ren به ارزیابی نانوکپسول چارچوب فلزی-آلی حاوی روی (Zn) اثرات نامطلوب MOFs در مقیاس نانو بر مورفولوژی سلولی، اسکلت سلولی، زنده مانی سلولی و بیان پروتئین GAP-43 مرتبط با مسیر سیگنالینگ نوروتروفین در سلول‌های PC12 فئوکروموسیتوم موش صحرایی پرداخته شد. در غلظت ۲۵ میکروگرم برمیلی‌لیتر، چارچوب فلزی-آلی‌های حاوی Zn^{+2} تأثیر معنی‌داری بر مورفولوژی، زنده‌مانی و یکپارچگی غشاءسلول‌ها نداشتند، اما در غلظت‌های بالاتر (بیش از ۱۰۰میکروگرم بر میلی‌لیتر)، چارچوب فلزی-آلی‌ها سمیت سلولی وابسته به زمان و غلظت را نشان دادند که نشان‌دهنده ورود و آزادسازی Zn^{+2} به سلول‌ها از طریق اندوسیتوز است که باعث افزایش غلظت درون سلولی Zn^{+2} می‌شود (۲۰).

در مطالعه دیگری که به ارزیابی سمیت حاد نانوذرات چارچوب‌های فلزی-آلی حاوی آهن سه ظرفیتی توسط batti و همکاران پرداخت، نشان داده شد که این نانوذرات به سرعت توسط کبد و طحال تجزیه می‌شوند، مستقیماً در ادرار یا مدفوع بدون متابولیسم و بدون سمیت قابل توجهی از بدن دفع می شوند (۲۱).

درمطالعه‌ای که به ارزیابی سمیت حاد و تحت مزمن خوراکی ۲۸ روزه نانوذره MIL-101 توسط Liu و همکارانش انجام شد، مشخص شد که تغییرات وزن موش سوری و همچنین وزن بافت کبدی در گروه‌های دریافت کننده نانوذره MIL-101 در سه سطح دوز ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ mg/kg اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان ندادند، که با مطالعه حاضر در یک راستا قرار دارد. همچین پارامترهای هماتولوژی، پارامترهای بیوشیمی سرم و هیستوپاتولوژی بافت کبد، کلیه، قلب، طحال، غده فوق کلیوی، اپیدیدیم، بیضه، رحم و تخمدان در گروه های مورد مطالعه را مورد بررسی قرار دادند، تغییرات در سطح AST و بیلی روبین سرم خون (تا۲۴ساعت) که پس از یک تا دو هفته کاملاً برگشت پذیر بود وALT در گروه‌های دریافت کننده نانوذره MIL-101 با دوز ۱۰۰۰ mg/kg نسبت به گروه

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

کنترل اختلاف معنی‌دارآماری نداشت که با مطالعه حاضر در یک راستا قرار دارد. همچنین بررسی هیستوپاتولوژیک هیچ تغییر پاتولوژیک را در بافت کبدی تحت درمان با MIL-101 (Cr) با دوز ۱۰۰۰ mg/kg نشان نداد (۲۲).

نتیجه گیری مطالعه حاضر نشان می‌دهد که چارچوب‌های فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در غلظت‌های بالا (mg/kg ۲۰۰) بدون تغییر در فعالیت های طبیعی فیزیولوژیک، باعث تغییر در سطح آنزیم ALP و نیز آسیب بافت کبدی گردید. افزایش سطح ALP در گروه دریافت کننده چارچوب‌های فلزی-آلی $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ درغلظت‌های بالا (mg/kg ۲۰۰) ممکن است به دلیل التهاب (کانونی ۵۰-۲۵ ٪) در بافت کبدی باشد، که نیاز به بررسی‌های بیشتر است. بنابراین در ادامه این مطالعه پیشنهاد می‌شود بررسی مطالعات in-vitro سمیت سلولی و نیز مطالعات سمیت In-vivo (تغییرات بیوشیمیایی و آسیب های بافتی دیگر) جهت تکمیل پروفایل سمیت نانوحامل انجام گردد. همچنین در صورت استفاده از این نوع حامل‌ها در فرمولاسیون دارویی لازم است با حداکثر دوز بارگذاری دارو در این نانوحامل اقدام شود، تا ضمن بهبود خواص فارماکینتیکی و فارماکودینامیکی دارو به دلیل افزایش نفوذپذیری به ارگان هدف، از احتمال بروز سمیت چارچوب‌های فلزی-آلی کاسته شود.

REFERENCES

1. Patra JK, Das G, Fraceto LF, Campos EVR, Rodriguez-Torres MdP, Acosta-Torres LS, et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. J Nanobiotechnol 2018;16:1-33.

2.Sharma P, Mehta M, Dhanjal DS, Kaur S, Gupta G, Singh H, et al. Emerging trends in the novel drug delivery approaches for the treatment of lung cancer. Chem Biol Interact 2019;309:108720.

3.Bhutani U, Basu T, Majumdar S. Oral drug delivery: conventional to long acting new-age designs. Eur J Pharm Biopharm 2021;162:23-42.

4.Kulinsky L, Madou M. BioMEMs for drug delivery applications. In: Bhansali S, Vasudev A, eds. MEMS for Biomedical Applications. Sawston, United Kingdom: Woodhead Publishing; 2012. p.218-68.

5.Motakef-Kazemi N, Shojaosadati SA, Morsali A. In situ synthesis of a drug-loaded MOF at room temperature. Microporous and Mesoporous Materials 2014;186:73-9.

6.Kotcherlakota R, Das S, Patra CR. Therapeutic applications of green-synthesized silver nanoparticles. In: Kumar Shukla A, Iravani S, eds. Micro and Nano Technologies, Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2019. p.389-428.

7.Kitagawa S. Metal–organic frameworks (MOFs). Chem Soc Rev 2014;43:5415-8.

8.Gangu KK, Maddila S, Mukkamala SB, Jonnalagadda SB. A review on contemporary metal–organic framework materials. Inorganica Chimica Acta 2016;446:61-74.

9.Lawson HD, Walton SP, Chan C. Metal–organic frameworks for drug delivery: a design perspective. ACS Appl Mater Interfaces 2021;13:7004-20.

10.Lee J, Farha OK, Roberts J, Scheidt KA, Nguyen ST, Hupp JT. Metal–organic framework materials as catalysts. Chem Soc Rev 2009;38:1450-9.

11.Baek J, Rungtaweevoranit B, Pei X, Park M, Fakra SC, Liu Y-S, et al. Bioinspired metal–organic framework catalysts for selective methane oxidation to methanol. J Am Chem Soc 2018;140:18208-16.

12.Ghanbari T, Abnisa F, Daud WMAW. A review on production of metal organic frameworks (MOF) for CO2 adsorption. Sci Total Environ 2020;707:135090.

13.Ge X, Wong R, Anisa A, Ma S. Recent development of metal-organic framework nanocomposites for biomedical applications. Biomaterials 2022;281:121322.

14.Motakef-Kazemi N, Shojaosadati SA, Morsali A. Evaluation of the effect of nanoporous nanorods Zn 2 (bdc) 2 (dabco) dimension on ibuprofen loading and release. Journal of the iranian chemical society. 2016;13:1205-12. doi.org/10.1007/s13738-016-0835-9

15.Rahvar Y, Motakef-Kazemi N, Hosseini Doust R. Synthesis of Zn2 (BDC) 2 (DABCO) MOF by solution and solvothermal methods and evaluation of its anti-bacterial. Nanomed Res J 2021;6:360-8.

16.Rahmani F, Jafariazar Z, Mousavi Z, Kazemi NM. Synthesis of Zn2 (BDC) 2 (DABCO) Metal–Organic Framework and Its Polyethylene Glycol Composite for Acetaminophen Delivery. Iranian Journal of Science. 2024;48:1-11.

17.Organisation for Economic Co-operation and Development (OCED). Test no. 407: repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. Paris: OECD Publishing; 2008.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]

18.Lan S, Zhang J, Li X, Pan L, Li J, Wu X, et al. Low toxicity of metal-organic framework MOF-74 (Co) nanoparticles in vitro and in vivo. Nanomaterials 2022;12:3398.

19.Chen G, Leng X, Luo J, You L, Qu C, Dong X, et al. In vitro toxicity study of a porous iron (III) metal–organic framework. Molecules 2019;24:1211.

20.Ren F, Yang B, Cai J, Jiang Y, Xu J, Wang S. Toxic effect of zinc nanoscale metal-organic frameworks on rat pheochromocytoma (PC12) cells in vitro. J Hazard Mater 2014;271:283-91.

21.Baati T, Njim L, Neffati F, Kerkeni A, Bouttemi M, Gref R, et al. In depth analysis of the in vivo toxicity of nanoparticles of porous iron (III) metal–organic frameworks. Chem Sci 2013;4:1597-607.

22.Liu C-H, Chiu H-C, Sung H-L, Yeh J-Y, Wu KC-W, Liu S-H. Acute oral toxicity and repeated dose 28-day oral toxicity studies of MIL-101 nanoparticles. Regul Toxicol Pharmacol 2019;107:104426.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-10-31]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1404.35.2.3.1]

[DOI: 10.61186/iau.35.2.136]