

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

Farzad Rahmani¹, Pejman Mortazavi², Negar Motakef Kazemi³, Zahra Jafariazar⁴, Zahra Mousavi⁵

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

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

فرزاد رحمانی^۱، پژمان مرتضوی^۲، نگار معتمد 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 پاتوپیوپلولوژی 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) به عنوان سیستم‌های جدید دارورسانی به دلیل خواص منحصر به فرد نظریه 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 مزمون 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 ۲۱ روز تقسیم بندی شدند. تغییرات میزان مصرف آب، غذا، وزن بدنه، وزن کبد، سطح آنزیم‌های آکالالین فسفاتاز، آسپارتات ترانس آمیناز و آلانین ترانس آمیناز و هیستوپاتولوژی کبد مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: در هیچ کدام از گروه‌ها تغییرات میزان مصرف آب، غذا، وزن بدنه و وزن کبد دیده نشد. تنها در گروه دریافت کننده با دوز ۲۰۰ mg/kg افزایش معنی دار ($p < 0.05$) *ALP* و تغییرات خفیف نکروتیک و التهاب مشاهده شد، ولی در سایر گروه‌ها هیچ گونه تغییرات آنژیمی و هیستوپاتولوژیکی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد.

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

وازکان کلیدی: چارچوب فلزی-آلی ($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) سمیت تحت مزمون، بافت کبدی.

مقدمه

سیستم‌های تحویل دارو (Drug delivery system) جهت به کار گیری در دارورسانی و درمان بیماری‌ها، روش نوینی است

که داروها را قادر می‌سازد تا به طور انتخابی بدون اینکه سلول‌ها، اندام‌ها یا بافت‌های غیرهندف 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

سیستم دارورسانی به دلیل ویژگی‌های خاص و تنظیم آسان آنها از طریق سنتز شیمیابی، بارگذاری دارو با ظرفیت بالا و رهش کنترل شده به دلیل وجود بخش آلی و بخش فلزی حائز اهمیت است (۱۴). از جمله چارچوب‌های فلزی آلی (Zn₂(BDC)₂(DABCO)-۱-بنزن دیکربوکسیک، ۱-۴) دی‌آزابیس سیکلو [۲,۲,۲] اکتان) یک نمونه خاص از چارچوب فلزی-آلی روی است که دارای مساحت و سطح بزرگی است. در ساختار Zn₂(BDC)₂(DABCO) چارچوب فلزی آلی، واحدهای دوهسته‌ای Zn²⁺ توسط لیگاند-۱-بنزن دیکربوکسیک BDC به هم متصل می‌شوند و یک شبکه یکنواخت مربعی [Zn₂(BDC)] را شکل می‌دهند که توسط لیگاند-۴-دی‌آزابیس سیکلو [۲,۲,۲] اکتان DABCO تقویت می‌شود و یک شبکه سه بعدی را ایجاد م. کند (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 نانوذرات MOF مانند ترکیب شیمیایی، خواص فیزیکیوشیمیایی آنها، از جمله پایداری کلئییدی و شیمیایی آنها مهم و ضروری است؛ در این راستا بررسی سمیت نانوذرات چارچوب فلزی-آلی جهت اینمی، 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 مزمون تجویز خوراکی نانوذرات جدید سنتز شده (توسط گروه نویسندهان این مطالعه) چارچوب فلزی-آلی ($\text{Zn}_2(\text{BDC})_2(\text{DABCO})$) بر هیستوپاتولوژی بافت کبدی، همچنین تغییرات آنژیمی در موش صحرایی ماده نژاد ویستار مورد ارزیابی، قرار گرفت.

مواد و روشها

در این پژوهش از ۲۴ سرموش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن 20.0 ± 2.0 گرم و سن $10-12$ هفته استفاده شد. موش ها از دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شدند. حیوانات مورد آزمایش در حیوانخانه دانشگاه آزاد اسلامی دانشکده داروسازی تحت شرایط کنترل شده با درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت حدود 50 ± 5 درصد و 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی نگهداری شدند. حیوانات در طول مدت آزمایشات بدون هیچ محدودیتی آب و غذا را به طور یکسان دریافت می کردند. مطالعه حاضر با کد اخلاقه IR.IAU.PS.REC.1400.495 توسط

سیستم‌های معمول دارورسانی دارای محدودیت‌هایی، از جمله نوسانات غلظت موثر دارو در پلاسمما 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 فارماکodynامیک داروها، اثربخشی و اینمنی تجویز دارو، کاهش وزن 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 بر این، 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 سیستم‌های تحویل دارو با نانوساختارهای متخلخل به عنوان یک نانوحامل برای دارورسانی هدفمند را به خود جلب کرده است (۶). چارچوب‌های فلزی آلی (Metal-MOFs) یک کلاس از ترکیبات در علوم نانوتکنولوژی هستند که شامل خوش‌های 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 از جمله 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 آلی عبارتند از ذخیره و حمل گازها مانند هیدروژن، جذب و تصفیه آلینده‌ها در آب، کاتالیز راکتورهای شیمیابی، استفاده در حسگرهای، و همچنین در تحقیقات نانوتکنولوژی و طراحی سیستم دارورسانی نوین می‌توانند مورد استفاده قرار گیرد (۹، ۱۰). چارچوب‌های فلزی آلی مزایایی مانند ساختار منظم، قابلیت تنظیم خلل و فرج، پایداری شیمیابی 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 (۱۱، ۱۲). استفاده از چارچوب‌های فلزی-آلی، ها به عنوان یک

گروه مورد مطالعه(۴): حیوانات در این گروه به مدت ۲۸ روز نانوچارچوب فلزی-آلی با دوز 200 mg/kg را به صورت خوارکی(گواژ) روزانه دریافت کردند.

خون گیری و اندازه‌گیری آنزیمهای کبدی
میزان تغییرات مصرف آب و غذا، و نیز وزن موش‌ها در روزهای ۲۸-۲۱-۲۷-۱۴-۲۱-۲۸ مطالعه ثبت شد. بعد از گذشت ۲۸ روز از انجام مطالعه، حیوانات در روز ۲۸ ام با داروهای کتامین (60 mg/kg) و زایلزین (20 mg/kg) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدن و خون گیری از ناحیه بطنی به طور مستقیم انجام شد. سپس نمونه خون جهت ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی و سطح آنزیمهای کبدی آلkalین 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 صرهایی ماده

پس از کالبد شکافی و بازگشایی حفره بطنی، بافت کبدی موش‌ها در ۴ گروه مورد مطالعه، شامل گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده نانوذر چارچوب فلزی-آلی $\text{Zn}_2(\text{bdc})_2(\text{dabco})$ با دقت کامل خارج شد و بعد از ثبت وزن بافت کبدی، درون ظرف مخصوص نمونه برداری پاتولوژی محتوی محلول فرمالین 10% نگهداری و تثبیت شدند. بعد از تثبیت بافت کبدی، آبگیری، قالب گیری، تهیه بلوك پارافیني و برش به ضخامت ۵ میکرون انجام شد. لامهای آمده شده به وسیله رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین برای ارزیابی با میکروسکوپ نوری مورد استفاده قرار گرفتند. بررسی هیستوتولولوژیک توسط همکار متخصص پاتولوژی در سه شاخص شدت تورم سلولی به صورت عدم دزترسانس (درجه 0 ، کانونی کمتر از 25% درجه 1 ، کانونی درجه 2 ، و شدت نکروز به صورت عدم نکروز (درجه 0 ، کانونی کمتر از 25% درجه 1 ، کانونی $25\%-50\%$ درجه 2 ، وسیع ولی کانونی (۳درجه 0 و گسترده درجه 4) و شدت نکروز به صورت عدم نکروز (درجه 0 ، کانونی کمتر از 25% درجه 1 ، کانونی $25\%-50\%$ درجه 2 ، وسیع ولی کانونی (درجه 3 و گسترده درجه 4) مورد بررسی قرار گرفت.

تحلیل آماری

برای تحلیل داده‌ها بین گروه کنترل و گروه دریافت کننده نانوذر چارچوب فلزی-آلی ($\text{Zn}_2(\text{bdc})_2(\text{dabco})$) در سه دوز 50 mg/kg و 100 mg/kg از نرم افزار Graphpad prism8 با استفاده از روش آنالیز آماری وارایانس یک طرفه ANOVA (One way) و به

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 نانوذر چارچوب فلزی-آلی
 $\text{Zn}_2(\text{bdc})_2(\text{dabco})$ چارچوب فلزی-آلی بر پایه فلز روی با استفاده از مواد سازنده شامل نمک روی استات، لیگاندهای ۱,4-benzene dicarboxylic acid و (Dimethylformamide) (DABCO) در حلal دی متیل فرمامید (DABCO) به عنوان مراکز فلزی-آلی شامل روی استات دوآبه (۱۳۲ گرم) به مقدار 0.01 g (۱۰٪ DABCO) به عنوان لیگاند پل و لیگاند (۰.۰۳۵ گرم) به عنوان لیگاند شلات کننده با نسبت مولی $2:2:1$ در 25 mL لیتر حلal 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 حلal دی متیل فرمامید خشک شد. سپس نمونه‌ها فعال شدند تا حلal دی متیل فرمامید از حفره‌های موجود در چارچوب فلزی-آلی خارج شوند. برای این منظور نمونه‌های خشک شده نانوذر چارچوب فلزی-آلی به مدت ۶ ساعت در کوره با دمای 120°C درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. برای تهیه محلول چارچوب فلزی-آلی ($\text{Zn}_2(\text{bdc})_2(\text{dabco})$) با دوزهای 50 mg/kg و 100 mg/kg جهت بررسی سمیت تحت مزن نانوذر درون محلول نرمال سالین 0.9% درصد حل شد.

مطالعه سمیت تجویز مکرر محلول چارچوب فلزی-آلی
 $\text{Zn}_2(\text{bdc})_2(\text{dabco})$ در موش با استفاده از دستورالعمل 407 : سازمان همکاری و توسعه اقتصادی (OCED 2008) Organisation for Economic Co-operation and Development (Development) با کمی تغییرات انجام شد (۱۷).

گروه‌های مورد مطالعه

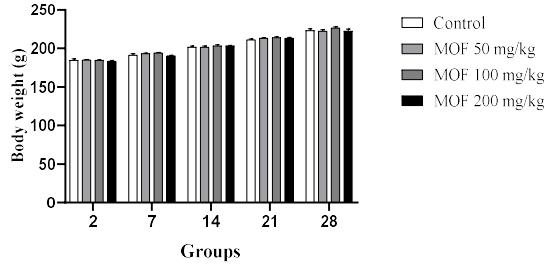
در این مطالعه حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه 6 تایی تقسیم شدند: گروه کنترل (۱): در این گروه حیوانات از آب و غذای معمولی تغذیه کرده و تنها نرمال سالین را به مدت ۲۸ روز خوارکی دریافت کردند.

گروه مورد مطالعه(۲): حیوانات در این گروه به مدت ۲۸ روز نانوچارچوب فلزی-آلی با دوز 50 mg/kg را به صورت خوارکی(گواژ) روزانه دریافت کردند.

گروه مورد مطالعه(۳): حیوانات در این گروه به مدت ۲۸ روز نانوچارچوب فلزی-آلی با دوز 100 mg/kg را به صورت خوارکی(گواژ) روزانه دریافت کردند.

سمیت کبدی چارچوب فلزی-آلی ($Zn_2(bdc)_2(dabco)$)

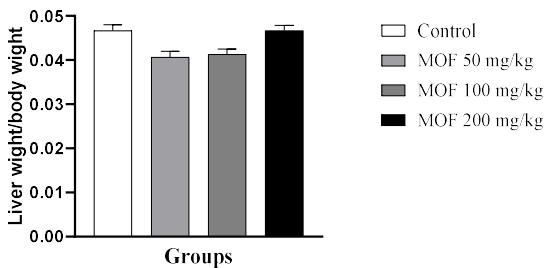
تست تغییرات وزن تا روز ۲۸، افزایش وزن مشاهده شد. هرچند این تغییرات از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. در کل بین گروه‌های مورد آزمایش و گروه کنترل، تغییرات وزن از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۳).



نمودار ۳. بررسی تغییرات وزن موش‌ها پس از تجویز خوارکی روزه دوزه‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg چارچوب فلزی-آلی (MOF) $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده‌ها بر حسب میانگین \pm 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 ۱۰۰ mg/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 (نمودار ۴).



نمودار ۴. بررسی تغییرات وزن ارگان کبد به وزن بدن، متأثر از تجویز خوارکی روزه دوزه‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg چارچوب فلزی-آلی (MOF) $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای معیار).

بررسی تغییرات شاخص آنزیمی

تجویز خوارکی چارچوب فلزی-آلی ($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) در مدل سمیت تحت مزمن ۲۸ روزه در سه سطح دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg نشان داد که در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ mg/kg سطح آنزیم کبدی آلکالین فسفاتاز (ALP) اختلاف معنی‌دار آماری نسبت به گروه کنترل دارد ($P < 0.05$) (نمودار ۵).

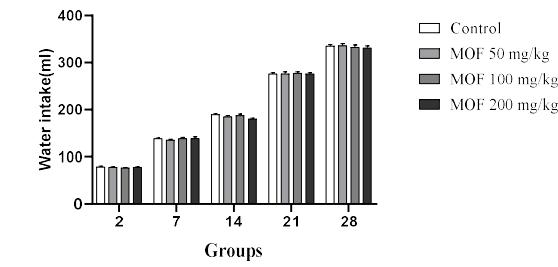
کمک تست تعقیبی توکی استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار (Mean \pm SEM) ثبت و آنالیز شدند و $P < 0.05$ تفاوت معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

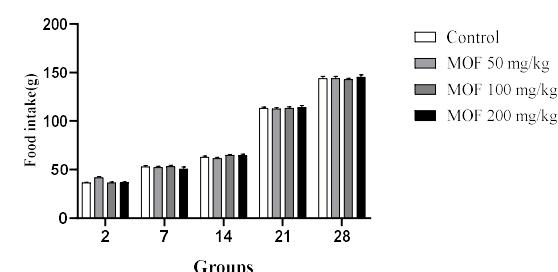
بررسی مصرف آب و غذا

مقدار آب مصرفی در روزهای ۷-۱۴-۲۱-۲۸-۲ مذکور 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 متأثر از تجویز خوارکی روزه دوزه‌ای مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg چارچوب فلزی-آلی (MOF) $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای معیار).



نمودار ۲. بررسی تغییرات میزان مصرف غذا متأثر از تجویز خوارکی روزه دوزه‌ای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg چارچوب فلزی-آلی (MOF) $Zn_2(bdc)_2(dabco)$ در موش صحرایی ماده نژاد ویستار (داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای معیار).

تغییرات وزنی موش‌ها

بررسی داده‌ها در طی ۲۸ روز نشان داد که در گروه کنترل، روند افزایش طبیعی تغییرات اتفاق افتاد و در هر سه گروه

بررسی هستوتولوژیک کبد

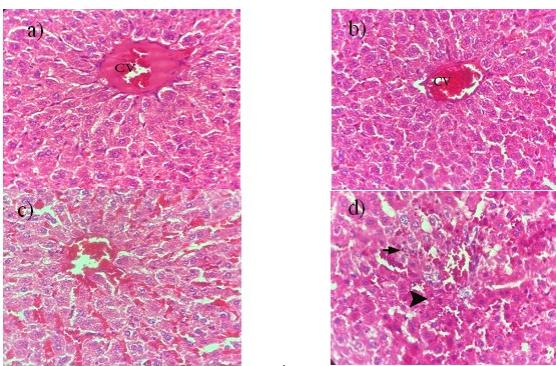
در بررسی هستوتولوژیک متعاقب تجویز خوراکی دوزهای مختلف نانوذره چارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) شاخص‌هایی نظیر تورم سلولی، التهاب و نکروز مورد بررسی قرار گرفت. در گروه دریافت کننده نانوذره چارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) با دوز 200 mg/kg ضایعات نکروتیک کانونی $25\text{-}50\%$ (درجه ۲)، تورم سلولی کانونی کمتر از 25% (درجه ۱) و التهاب کانونی کمتر از 25% (درجه ۲) مشاهده شد، ولی در سایر گروه‌های دریافت کننده چارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) تغییرات هستوتولوژیک مشاهده نشد (شکل ۱) (جدول ۱).

جدول ۱. بررسی تغییرات هستوتولوژیک بین گروه‌های موراد آزمایش ناشی از تجویز خوراکی نانوچارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$)

* $Zn_2(bdc)_2(dabco)$

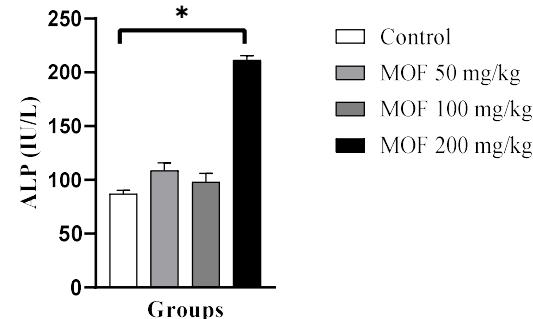
گروه	نکروز	تورم سلولی	التهاب
کنترل	.	.	.
50 mg/kg	.	.	50 mg/kg
100 mg/kg	.	۱	100 mg/kg
200 mg/kg	۱	۲	200 mg/kg

* شدت تغییرات هستوتولوژیک به صورت عدم مشاهده هر نوع ضایعه(۰)، کانونی کمتر از 25% (۱)، کانونی $25\text{-}50\%$ (۲)، وسیع ولی کانونی(۳) و گسترده(۴).

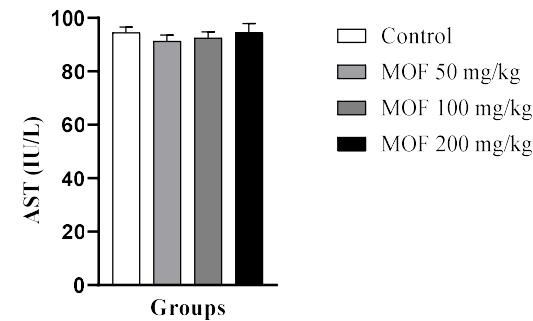


شکل ۱. تغییرات هستوتولوژیک بافت کبد متأثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه-a-قطع کبد در گروه کنترل که آسیبی مشاهده نمی‌شود.-b-قطع کبد در گروه نانوچارچوب فلزی-آلی($Zn_2(BDC)_2(DABCO)$) با دوز 50 mg/kg که آسیبی مشاهده نمی‌شود.-c-قطع کبد در گروه نانوچارچوب فلزی-آلی($Zn_2(BDC)_2(DABCO)$) با دوز 100 mg/kg که آسیبی مشاهده نمی‌شود.-d-قطع کبد در گروه نانوچارچوب فلزی-آلی($Zn_2(BDC)_2(DABCO)$) با دوز 200 mg/kg که نکروز (نوک پیکان) و التهاب قبل توجه (پیکان) مشاهده می‌شود. (H&E, 40X)

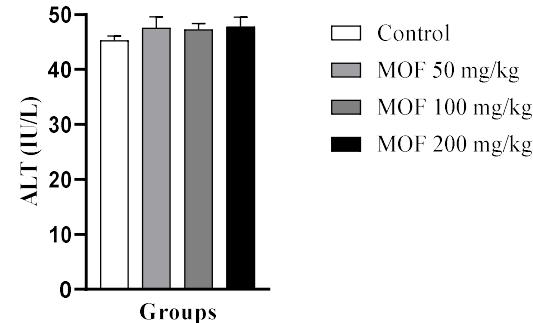
آسپارتات ترانس آمیناز (AST) (نمودار ۶) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) (نمودار ۷) اختلاف معنی‌دار آماری نسبت به گروه کنترل نداشتند ($p < 0.05$).



نمودار ۶. بررسی تغییرات سطح آنزیم آکالین فسفاتاز (ALP) متأثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف 50 ، 100 و 200 mg/kg چارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) در موش صحرایی ماده. (داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای معیار).



نمودار ۷. بررسی تغییرات سطح آنزیم آسپارتات ترانس آمیناز (AST) متأثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف 50 ، 100 و 200 mg/kg چارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) در موش صحرایی ماده. (داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای معیار).



نمودار ۸. بررسی تغییرات سطح آلانین ترانس آمیناز (ALT) متأثر از تجویز خوراکی ۲۸ روزه دوزهای مختلف 50 ، 100 و 200 mg/kg چارچوب فلزی-آلی($Zn_2(bdc)_2(dabco)$) در موش صحرایی ماده. (داده‌ها بر حسب میانگین \pm خطای معیار).

بحث

نتیجه پژوهش نشان داد که نانوذره Zn₂(BDC)₂(DABCO) "به عنوان یک چارچوب فلزی آلی در سیستم دارورسانی نوین" در بررسی سمتی تجویز خوارکی مکرر به مدت ۲۸ روز، در گروههای غلطی با دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg تغییرات معنی دار آماری در میزان مصرف آب و غذا، وزن موش، وزن نسی کبد به وزن بدن موش نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد.

بررسی تغییرات آنزیم های آلkalین فسفاتاز (ALP)، آسپارتات ترانس آمیناز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) نشان داد تنها در گروه ۲۰۰ mg/kg افزایش معنی دار ($p < 0.05$) سطح ALP نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و در سایر گروهها و آنزیم های دیگر تغییرات معنی داری مشاهده نشد.

بررسی نتایج حاصل از مطالعه هیستوپاتولوژیک نانوحامل در غلطهای 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 ۲۸ روز مطالعه، نکروز و در گروه غلطی 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 Zn₂(BDC)₂(DABCO) در کارگیری در سیستم دارورسانی نوین، تاکنون مطالعهای در رابطه با بررسی سمتی و اینمی این نانوحامل انجام نپذیرفته است؛ لذا در ادامه مقایسه ها و بررسی ها در رابطه با سایر نانوحامل های موجود، بحث خواهد شد.

مطالعه ای که توسط Lan و همکارانش در زمینه ارزیابی سمتی 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 فلزی-آلی MOF-74(CO) به صورت خوارکی مشاهده نشد که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد؛ همچنین آنها نشان دادند که شاخص های بیوشیمیایی سرم خونی عدتاً بدون تغییر ماند، همچنین در بررسی های هیستوپاتولوژیک بافت کبدی و کلیوی التهاب خفیف در گروه های تحت تیمار (دوز ۱۰۰ mg/kg) با چارچوب فلزی-آلی MOF-74(CO) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. در مطالعه حاضر نیز تغییرات آسیب بافت کبدی در دوزهای بالا Zn₂(bdc)₂(dabco) mg/kg (۲۰۰) چارچوب فلزی-آلی مشاهده شد و با مطالعه فوق در یک راستا قرار دارد (۱۸).

Chen و همکارانش مطالعه سمتی 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 (Fe) MIL-100 ۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد، و زیست سازگاری خوب، سمتی سلولی کم، و نرخ بقای سلولی بالا را نشان دادند؛ بنابراین عنوان شده که MIL-100 کاربرد بالقوه ای 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 سلول های PC12 فتوکروموموستیوم موش صحرایی پرداخته شد. در غلطهای ۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر، چارچوب فلزی-آلی های حاوی Zn²⁺ تأثیر معنی داری بر مورفولوژی، زنده مانی و یکپارچگی غشاء سلول ها نداشتند، اما در غلطهای بالاتر (بیش از ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر)، چارچوب فلزی-آلی ها سمتی سلولی وابسته به زمان و غلطه را نشان دادند که نشان دهنده ورود و آزادسازی Zn²⁺ به سلول ها از طریق اندوسیتوز است که باعث افزایش غلطه درون سلولی Zn²⁺ می شود (۲۰).

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

در مطالعه ای که به ارزیابی سمتی حاد و تحت مزمن خوارکی روزه نانوذره MIL-101 توسط Liu و همکارانش انجام شد، مشخص شد که تغییرات وزن موش سوری و همچنین وزن راافت کبدی در گروههای دریافت کننده نانوذره MIL-101 در سه سطح دوز ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ mg/kg اختلاف معنی داری 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 (۲۴ ساعت) که پس از یک تا دو هفته کاملاً برگشت پذیر بود و ALT در گروههای دریافت کننده نانوذره MIL-101 با دوز ۱۰۰۰ mg/kg نسبت به گروه

کبدی باشد، که نیاز به بررسی‌های بیشتر است. بنابراین در in-vitro ادامه این مطالعه پیشنهاد می‌شود بررسی مطالعات سمیت سلولی و نیز مطالعات سمیت In-vivo (تغییرات بیوشیمیایی و آسیب‌های بافتی دیگر) جهت تکمیل پروفایل سمیت نانوحامل انجام گردد. همچنین در صورت استفاده از این نوع حامل‌ها در فرمولاسیون دارویی لازم است با حداقل روز بارگذاری دارو در این نانوحامل اقدام شود، تا ضمن بهمود خواص فارماکینتیکی و فارماکودینامیکی دارو به دلیل افزایش نفوذپذیری به ارگان هدف، از احتمال بروز سمیت چارچوب‌های فلزی-آلی کاسته شود.

کنترل اختلاف معنی‌دار آماری 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 mg/kg ۱۰۰۰ نشان نداد (۲۲). نتیجه گیری مطالعه حاضر نشان می‌دهد که چارچوب‌های فلزی-آلی Zn₂(bdc)₂(dabco) در غلظت‌های بالا (mg/kg ۲۰۰) بدون تغییر در فعالیت‌های طبیعی فیزیولوژیک، باعث تغییر در سطح آنزیم ALP و نیز آسیب بافت کبدی گردید. افزایش سطح ALP در گروه دریافت کننده چارچوب‌های فلزی-آلی Zn₂(bdc)₂(dabco) در غلظت‌های بالا (mg/kg ۲۰۰) ممکن است به دلیل التهاب (کانونی ۵-۲۵٪) در بافت

REFERENCES

- 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.
- 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.
- Bhutani U, Basu T, Majumdar S. Oral drug delivery: conventional to long acting new-age designs. *Eur J Pharm Biopharm* 2021;162:23-42.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kitagawa S. Metal-organic frameworks (MOFs). *Chem Soc Rev* 2014;43:5415-8.
- Gangu KK, Maddila S, Mukkamala SB, Jonnalagadda SB. A review on contemporary metal-organic framework materials. *Inorganica Chimica Acta* 2016;446:61-74.
- Lawson HD, Walton SP, Chan C. Metal-organic frameworks for drug delivery: a design perspective. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021;13:7004-20.
- 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.
- Baek J, Rungtaeweevoranit 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.
- Ghanbari T, Abnisa F, Daud WMAW. A review on production of metal organic frameworks (MOF) for CO₂ adsorption. *Sci Total Environ* 2020;707:135090.
- Ge X, Wong R, Anisa A, Ma S. Recent development of metal-organic framework nanocomposites for biomedical applications. *Biomaterials* 2022;281:121322.
- 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
- 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.
- 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.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OCED). Test no. 407: repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents. Paris: OECD Publishing; 2008.

- سمیت کبدی چارچوب فلزی-آلی
- 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.