SJKUMS
Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences
No.5/ Nov-Dec 2026;31(5): 471-481
DOI: 10.22034/31.5.471
https://sjku.muk.ac.ir



Original Article

Effect of Cerium Oxide Nanoparticles During Pregnancy on the Expression of Genes Involved in Apoptosis and Development in the Testis of NMRI Mice

Golzar Amiri[1], Mohammad Reza Gholomi[2], Vahideh Assadollahi[3], Afsaneh Nemati[4], Fardin Fathi[5], Tamana Rostami[6], Masoud Alasvand[7*], Mohmmad Raman Molodi[8]**

1. MSc Student of Medical Physiology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
2. Associate Professor of Anatomical Science, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
3. Department of Tissue Engineering, School of Advanced Technologies, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran
4. MSc in Developmental Biology and Medical Technology Research Center, Institute of Health Technology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
5. Professor of Anatomical Sciences, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
6. MSc in Medical Physiology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
7. Assistant Professor of Physiology, Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
8. Assistant Professor of Physiology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Article history:
Received: October 24, 2021
Revised: December 15, 2021
Accepted: August 19, 2026

***First Corresponding Author:** Masoud Alasvand, Assistant Professor of Physiology, Cancer and Immunology Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
E-mail: alasvand1100@gmail.com

****Second Corresponding Author:** Mohmmad Raman Molodi, Assistant Professor of Physiology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
E-mail: x.moloudi@muk.ac.ir

Abstract

Background and Aims: This study aimed to investigate the effect of cerium oxide nanoparticles (CNPs) on the expression of genes related to apoptosis and testicular development in mouse embryos.

Materials and **Methods:** CNPs were intraperitoneally injected at 25, 80, and 250 mg/kg concentrations on gestational days 7 and 14. At the end of the pregnancy, the neonates' testicles were extracted on the sixth day after birth. Real-time polymerase chain reaction was used to study the *Gata4, Sox8, Rad54, Bax, Bcl2, Caspase3, Caspase8, and Gsk3-β* genes.

Results: The expression of *Gata4, Sox8, Rad54, Bcl2*, and *Gsk3β* genes was significantly reduced at concentrations of 80 and 250 mg/kg. At the same concentrations, *Bax, Caspase3,* and *Caspase8* levels were significantly increased. Changes in the expression of all studied genes at a concentration of 25 mg/kg were not statistically significant. Furthermore, at concentrations of 80 and 250 mg/kg, the expression ratio of *Bax/Bcl2* was significantly higher, and this ratio did not change significantly in the 25 mg group.

Conclusion: According to the findings of this study, CNPs at concentrations of 80 and 250 induced apoptosis in neonatal mouse testicular cells and influenced the development of this organ by influencing the expression of genes involved in testicular development. However, because the concentration of 25 mg/kg of this nanoparticle did not significantly affect the testicular development process in newborns, this concentration may be used in different cases with further research.

Keywords: Apoptosis, Cerium oxide nanoparticles, Development, Testicular

Please cite this article as follows: Amiri G, Gholomi M, Assadollahi V, Nemati A, Fathi F, Rostami T, Alasvand M, Molodi M. Effect of Cerium Oxide Nanoparticles During Pregnancy on the Expression of Genes Involved in Apoptosis and Development in the Testis of NMRI Mice. SJKUMS. 2026;31(5):471-481. DOI: 10.22034/31.5.471

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

Copyright © 2026 Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite

SJKUMS
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان
دوره ۳۱، شماره ۵ ، آذر و دی ۱۴۰۵، صفحات: ۴۷۱-۴۸۱
DOI: 10.22034/31.5.471
https://sjku.muk.ac.ir



مقاله پژوهشی اصیل

بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم در طی حاملگی بر بیان ژن‌های دخیل در آپاپتوز و تکوین در بیضهٔ جنین موش NMRI

گلزار امیری[۱]، محمدرضا غلامی[۲]، وحیده اسدالهی[۳]، افسانه نعمتی[۴]، فردین فتحی[۵]، تمنی رستمی[۶]، مسعود علاسوند[۷*]، محمدرامان مولودی[۸**]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲. دانشیار علوم تشریحی، گروه علوم تشریحی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. گروه مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های پیشرفته، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۴. کارشناس ارشد علوم سلولی تکوینی، گروه علوم تشریحی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۵. استاد علوم تشریحی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکدهٔ توسعهٔ سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۶ .کارشناس ارشد فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۷. استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سرطان و ایمنی‌شناسی، پژوهشکدهٔ توسعهٔ سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۸. استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکدهٔ توسعهٔ سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۰۲
ویرایش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۴
پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۷

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

***نویسنده مسئول اول** : مسعود علاسوند، استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سرطان و ایمنی‌شناسی، پژوهشکدهٔ توسعهٔ سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
ایمیل: alasvand1100@gmail.com

****نویسنده مسئول دوم** : محمدرامان مولودی، استادیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکدهٔ توسعهٔ سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
ایمیل: x.moloudi@muk.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر نانودرات اکسید سریم در بیان برخی ژن‌های مرتبط با آپاپتوز و تکوین بیضه در جنین موش است.

مواد و روش‌ها: نانوذرات اکسید سریم در غلظت‌های (۲۵ mg/kg، ۸۰ و ۲۵۰) روزهای هفتم و چهاردهم حاملگی به‌صورت داخل صفاقی به موش‌های حامله تزریق شد. در روز ششم پس از زایمان، بیضهٔ نوزادان نر جدا شد. برای بررسی ژن‌های *Gata4*، *Sox8*، *Rad54*، *Bax*، *Bcl2*، *Caspase3*، *Caspase8* و *Gsk3-β* از Real time-PCR استفاده شد.

یافته‌ها: در غلظت‌های mg/kg ۸۰ و ۲۵۰، بیان ژن‌های *Gata4*، *Sox8*، *Rad54*، *Bcl2* و*Gsk3-β* کاهش معناداری داشتند. درحالی‌که در همین غلظت‌ها، ژن‌های *Bax*، *Caspase3* و *Caspase8* به‌طور معناداری افزایش بیان نشان دادند. تغییرات بیان هیچ‌کدام از ژن‌های مورد مطالعه در غلظت ۲۵ mg/kg معنادار نبود. همچنین نسبت بیان ژن‌های *Bax/Bcl2* در غلظت‌هایmg/kg ۸۰ و ۲۵۰ به‌طور معناداری بالاتر بود و این نسبت در گروه ۲۵ mg/kg تغییر معناداری نداشت.

نتیجه گیری: براساس نتایج این مطالعه، CeO2 NPs در غلظت‌های mg/kg ۸۰ و ۲۵۰ علاوه‌بر القای آپاپتوز در سلول‌های بیضه نوزادان موش، با تأثیر در بیان ژن‌های دخیل در تکامل بیضه، در روند تکوین این عضو تأثیر می‌گذارد، اما با توجه به اینکه غلظتmg/kg ۲۵ از این نانوذره آثار معناداری در روند تکوین بیضهٔ نوزادان تازه‌متولدشده نداشت، شاید بتوان با انجام مطالعات بیشتر، از این غلظت برای اهداف مختلف استفاده کرد.

واژگان کلیدی: نانوذرات اکسید سریم، تکوین، آپاپتوز، بیضه

استناد: امیری، گلزار؛ غلامی، محمدرضا؛ اسدالهی، وحیده؛ نعمتی، افسانه؛ فتحی، فردین؛ رستمی، تمنی؛ علاسوند، مسعود؛ مولودی، محمدرامان. بررسی اثر نانوذرات اکسید سریم در طی حاملگی بر بیان ژن‌های دخیل در آپاپتوز و تکوین در بیضهٔ جنین موش NMRI. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، آذر و دی ۱۴۰۵؛۳۱(۵): ۴۷۱-۴۸۱.

مقدمه

نانوذرات اکسید سریم (CeO_2) به‌طور معمول ۴ تا ۴۰ نانومتر قطر دارند و به‌طور گسترده به‌عنوان کاتالیزور، سلول‌های خورشیدی، سلول‌های سوخت جامد، جاذب اشعهٔ ماوراءبنفش، به‌عنوان فسفر/ لومینانس، مبدل‌های کاتالیزوری خودرو، سنسور

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

گاز، پمپ اکسیژن، متالوژی شیشه/سرامیک، لنزهای چشم و شیشهٔ عینک به کار می‌روند. همچنین، در زیست پزشکی کاربردهای بالقوه‌ای دارند که از این بین، می‌توان از محافظت سلول اندوتلیال، ترمیم زخم، کاربردهای ضد سرطان، حفاظت عصبی و ترمیم عصبی نام برد [۱، ۲]. به‌دلیل افزایش کاربردهای این نانوذرات، مطالعهٔ آثار سمی این نانوذرات و همچنین آثار زیست‌محیطی آن ضروری به نظر می‌رسد. گزارش‌هایی دربارهٔ نانوسریا وجود دارد و مطالعاتی دربارهٔ توزیع زیستی، تجمع زیستی CeO2NPs در داخل بدن و سمیت در ریه، کبد و خون، بیضه و آسیب DNA صورت گرفته است [۳-۶]. همچنین، دربارهٔ آثار سمی این نانوذرات در تکوین بیضه، تخمدان و کلیه هم در دوران جنینی مطالعه شده است [۷-۹].

سلول‌های سرتولی نوعی سلول اپیتلیالی ستونی قطبی‌شده هستند که روی غشای پایه لوله‌های اسپرم‌ساز قرار گرفته‌اند. این سلول‌ها در طول همهٔ مراحل تکوینیسلول‌های زایندهٔ جنسی را حمایت می‌کنند و سبب تنظیم خودنوزایی و تمایز سلول‌های زایندهٔ جنسی می‌شوند. همچنین، در تغذیهٔ سلول‌های زایندهٔ جنسی در طول چرخهٔ اسپرم‌زایی نقش مهمی ایفا می‌کنند [۱۰]. فاکتور رونویسی *Gata4* در تمایز و عملکرد سلول‌ها در بیضهٔ پستانداران نقش اساسی دارد. در طول تکامل بیضهٔ جنین، *Gata4* در سلول‌های پیش‌سرتولی، سلول‌های سرتولی، سلول‌های لیدیگ جنین، سلول‌های بینابینی مانند فیبروبلاست و سلول‌های میوئید پیش‌توبولی بیان می‌شود. مطالعات ترانس ژنیک در موش‌ها نشان داده است که *Gata4* برای تمایز و عملکرد مناسب سلول‌های سرتولی ضروری است [۱۱]. *Sox8* عضوی از خانواده *Sox* است که ژنی حیاتی در تعیین و تمایز جنسی پستانداران به شمار می‌رود و در سلول‌های سرتولی در حال تکوین بیضه‌ها در موش بیان می‌شوند [۱۲].

میتوز و آپاپتوز دو فرایند متضاد در اسپرماتوژنز هستند. آپاپتوز در طول اسپرماتوژنز با حذف سلول‌های اسپرماتوگونی، ناخواسته نقش مهمی را در حفظ تعادل پویا ایفا می‌کند. اعتقاد بر این است که پروتئین‌های وابسته به *Bcl-2* واسطه‌های درون‌سلولی آپاپتوز هستند و پرواپاپتوتیک‌هایی نظیر *Bax* همانند آنتی آپاپتوتیک‌هایی مثل *Bcl-2*، فرایند تنظیم آپاپتوز را در طول تکوین اندام‌های مختلف جنین موش بر عهده دارند [۱۳]. همچنین، فرایند آپاپتوز را خانواده‌ای از آسپارتات ـ سیستئین پروتئازها به نام کاسپازها کنترل می‌کند. کاسپاز ۸ از مهم‌ترین کاسپازهای آغازگر است و کاسپاز ۳ نیز یکی از کلیدی‌ترین کاسپازهای اجرایی است [۱۴]. *Rad54* در مسیر ترمیم شکستگی دو رشتهٔ DNA عامل مهمی است. نقش آن در محافظت سلول‌های جنسی در برابر اشعه به اثبات رسیده است. این ژن در سلول‌های جنسی در حال تکثیر بیان می‌شود و کمبود آن به مرگ زودرس جنینی منجر می‌شود [۱۵]. گلیکوژن سنتتاز کیناز ۳ (*GSK-3*) در تعداد زیادی از فرایندهای فیزیولوژیک سلول، ازجمله سنتز پروتئین، گلیکوژن متابولیسم، تقسیم چرخهٔ سلولی، آپاپتوز، تعیین سرنوشت سلول و نگهداری سلول‌های بنیادی نقش مهمی را بازی می‌کند [۱۶-۱۸]. چندین مطالعه به نقش مستقیم *GSK3-β* در مسیر میتوکندریایی آپاپتوز به‌واسطهٔ فعال‌کردن Bax و Caspase-3 اشاره کرده‌اند [۱۹، ۲۰]. اگرچه در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده که مهار *GSK3-β* به القای آپاپتوز وابسته به کاسپاز از طریق کاهش بیان *Bcl-2* منجر می‌شود [۲۱]. همچنین، اخیراً گزارش شده است که *GSK3-β* در افزایش و تقویت قدرت بازرسی در چرخهٔ سلولی میتوز نقش مهمی ایفا می‌کند و موجب کاهش فرایند آپاپتوز می‌شود [۲۲].

نانوذرات از طریق جفت می‌توانند در جنین استقرار یابند و آثار خود را اعمال کنند [۲۳]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تزریق داخل صفاقی نانوذرات اکسید سریم با دوزهای mg/kg ۸۰ و ۲۵۰ به موش‌های حامله، در فاکتورهای بیوشیمیایی بافت‌های بیضه، تخمدان و کلیه نوزادان متولدشده آثار معناداری داشته و همچنین، موجب تغییرات شدید در بافت‌های آن‌ها شده است. درحالی‌که تجویز دوز mg/kg ۲۵ در فاکتورهای بیوشیمیایی و بافتی آثار معناداری نداشته است [۷-۹]. ازآنجاکه بیضه بافتی است با تقسیم میتوزی و میوزی بالا و باوجود داشتن سد خونی بیضه‌ای، خیلی سریع تحت‌تأثیر نانوذرات قرار می‌گیرد و از طرفی، تعداد سلول‌های بنیادی اسپرم‌ساز در بافت بیضه اندک است [۱۰] و با توجه به استفادهٔ روزافزون از نانوذرات اکسید سریم، در این مطالعه، تغییرات ناشی از تزریق دوزهای مختلف اکسید سریم بر بیان برخی از ژن‌های تکوینی و آپاپتوزی در بیضهٔ نوزادان نر متولدشده از مادران تحت تیمار با نانوذرات اکسید سریم بررسی شده است.

روش کار

در این پژوهش نانوذرهٔ اکسید سریم از شرکت سیگما (۳-۳۸-۱۳۰۶ :cat) خریداری شد. اندازهٔ ذرات کمتر از ۳ تا ۵ نانومتر و از نظر مورفولوژیکی، ذرات کروی با درصد خلوص ۹۹/۹ درصد با تراکم ۷/۱۳ میلی‌گرم بر لیتر در دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد گزارش شد. دوزهای مختلف CeO2 در آب مقطر دوبار تقطیر با استفاده از ارتعاشات اولتراسونیک (۱۰۰ وات، ۳۰ کیلوهرتز) پانزده دقیقه قبل از تزریق تهیه شدند. در این مطالعه، دوزهای مختلف اکسید سریم براساس ویژگی‌های گزارش‌شدهٔ شرکت سازندهٔ CeO2 و پژوهش‌های پیشین، در دوزهای کمتر ۵۰ درصد از دوز کشنده (LD50) برای حیوانات آزمایشگاهی استفاده شد.

در این مطالعه، از موش‌های نر و مادهٔ نژاد NMRIبا میانگین وزنی ۲۸ تا ۳۲ گرم، که از انستیتو پاستور ایران خریده شده بودند، استفاده شد. حیوانات، به‌منظور سازگاری با محیط، به‌مدت یک هفته در شرایط استاندارد، شامل دورهٔ تاریکی‌روشنایی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

دوازده‌ساعته و دسترسی به آب و غذای مناسب قرار گرفتند. پس از آن، دو موش ماده با یک موش نر در یک قفس قرار داده شدند. صبح روز بعد، موش‌های ماده از نظر ایجاد پلاک واژینال بررسی و در صورت مشاهدهٔ پلاک واژینال از بقیه جدا شدند. تاریخ مشاهدهٔ پلاک واژینال به‌عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. ۳۶ سر موش ماده به‌صورت کاملاً تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند: گروه اول (کنترل)، گروه دوم (دریافت‌کنندهٔ نانوذرات اکسید سریم) با به میزان ۲۵ mg/kg.bw، گروه سوم (دریافت‌کنندهٔ نانوذرات اکسید سریم) با غلظت ۸۰ mg/kg.bw و گروه چهارم (دریافت‌کننده نانوذرات اکسید سریم) با غلظت ۲۵۰ mg/kg.bw، تیمار موش‌ها به روش تزریق داخل صفاقی و در روز هفتم و چهاردهم بارداری انجام شد. در پایان دورهٔ حاملگی، در روز ششم پس از زایمان، نوزاد نر و ماده جدا شدند و برای هر گروه از شش نوزاد نر استفاده شد. سپس نوزادهای نر با اتر بیهوش شدند و به‌منظور بررسی ژن‌های مرتبط با آپاپتوز و تکوین بیضه، بیضهٔ آن‌ها بیرون آورده شد. RNA بافت‌های بیضه با استفاده از روش ترایزول (Trizol) جدا شد. این روش بر مبنای گوانیدیوم ایزوتیوسیانات عمل می‌کند. بعد از قراردادن RNAها در دمای ۵۵ درجهٔ سانتی‌گراد، به‌مدت پانزده دقیقه غلظت آن‌ها با نانودراپ اندازه‌گیری شد. برای حذف آلودگی ژنومی از آنزیم DNaseI استفاده شد. برای تبدیل RNA به cDNA از کیت RevertAid First Strand cDNA Synthesis شرکت فرمنتاز (Thermo) استفاده شد.

برای بررسی میزان بیان ژن‌های مورد مطالعه از Real-Time PCR استفاده شد. در این روش از پرایمرهای جدول ۱ استفاده شد و محتویات Real-time PCR Master mix برطبق جدول ۲ در میکروتیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتر اضافه شد. پس از انتقال به دستگاه ترموسایکلر برطبق برنامهٔ زمانی و دمایی جدول ۳، Real-Time PCR انجام شد. در این مطالعه، از ژن *β-Actin* به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد و نتایج براساس روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ ارزیابی شدند.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن‌های مورد مطالعه

نام ژن	توالی	اندازهٔ باند (bp)
Gata4	Forward:5'- AGGACAAAGGTGATAGACGGGAG-3' Reverse: 5'- TGTGGGTGATGAGGACAAGGAAGA-3'	۱۴۲
Sox8	Forward: 5'- CTCCCAGCCTCTACCAATACCC-3' Reverse: 5'-CAACCTCTACCCAGTACACTCC-3'	۲۱۲
Rad54	Forward: 5'- TGAGAAATGGCTTGGAGGGAGGA-3' Reverse: 5'-GGAAATGATGAGGATGGGGGAAGG-3'	۱۳۳
Bax	Forward: 5'- AGGATAGAGCAGGGAGGATGG-3' Reverse: 5'-TGGTAGCAAAGTAGAAGAGGG-3'	۲۶۱
Bcl2	Forward: 5'- AGGAATGTGTGGAATGTGGAGA-3' Reverse: 5'-AGATGAATGGTAGAGGGTGTGA-3'	۲۱۵
Caspase-3	Forward: 5'- AGTGGGATTGATGAGGAGATGG-3' Reverse: 5'-AGTGGAGTGTAGGGAGAAGGA-3'	۲۴۰
Caspase-8	Forward: 5'- TCACCCACGGAAACAAGG-3' Reverse: 5'- GACAGCCAGGAGAAATCAAACA-3'	۱۷۸
GSK3-β	Forward: 5'- CTCCTCCCTCCTTCCCATCC-3' Reverse: 5'- TTCTTTCACCTCCCTTTCCT-3'	۲۲۳
B-Actin	Forward: 5'- TCAGAGCAAGAGAGGCATCC-3' Reverse: 5'- GGTCATCTTCTCACGGTTGG-3'	۲۴۵

جدول ۲. محتویات Real time-PCR Master mix به‌ازای یک نمونه برای بررسی یک ژن

نوع محلول	حجم (µl)
Master Mix	۵
cDNA	۲
Forward Primer	۰/۵
Reverse Primer	۰/۵
نوکلئاز فاقد آب	۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

۱۰	حجم نهایی

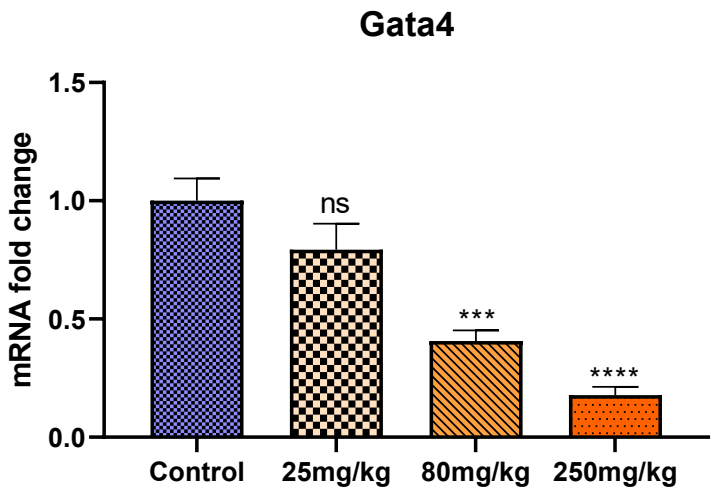
جدول ۳. برنامهٔ زمانی و دمایی Real time-PCR برای ژن‌ها

مرحله	دما (°C)	زمان (دقیقه)	تعداد سیکل	گام
Hold	۹۵	۱۵	۱	.....
Cycling	۹۵	۱۵	۴۰	۱
	۶۰	۳۰	۴۰	۲
	۶۰	۳۰	۴۰	۳
Melt	۹۵-۶۰	.....	۱	.....

تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها و مقایسهٔ میانگین‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) انجام شد. برای محاسبهٔ اختلاف بیان ژن‌ها از نرم‌افزار Genex6 استفاده شد و آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 21 و ترسیم نمودار با graph pad prism 8 انجام گرفت.

نتایج

بیان ژن *Gata4* در مواجهه با نانو ذرات اکسید سریم با غلظت mg/kg ۲۵ در مقایسه با گروه کنترل، تغییر معناداری نشان نداد. درحالی‌که مواجه با غلظت‌های mg/kg ۸۰ و mg/kg ۲۵۰ به‌ترتیب موجب کاهش تقریباً ۲/۴ (p=۰/۰۰۰۲۷) و ۵/۶ (p<۰/۰۰۰۱) برابری میزان بیان mRNA ژن *Gata4* در مقایسه با گروه کنترل شد (نمودار ۱).

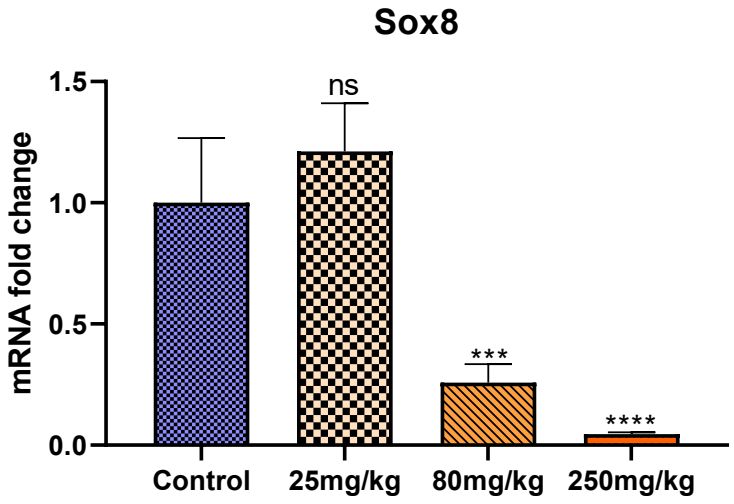


نمودار ۱. تغییرات بیان ژن Gata4 در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته اند .(نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۰۲۷ =*** و ۰/۰۰۰۰۰ =**** در مقایسه با گروه کنترل)

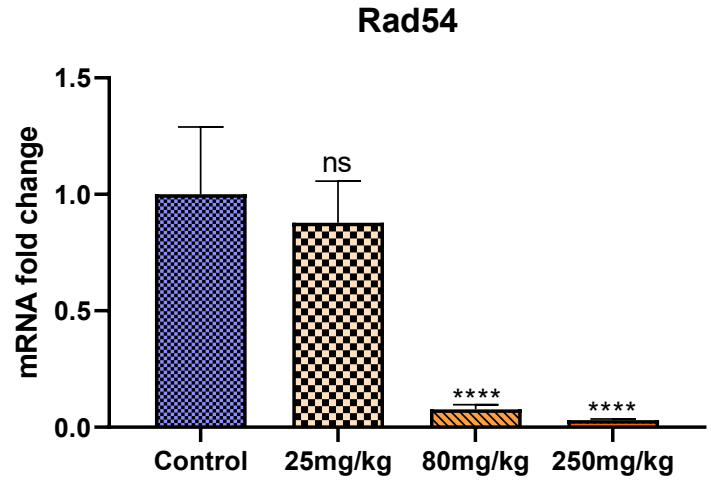
نمودار ۲ تغییرات بیان ژن *Sox8* را در غلظت‌های ۲۵mg/kg، ۸۰ و ۲۵۰ در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. میزان بیان ژن *Sox8* در غلظت‌های ۸۰ و ۲۵۰ در مقایسه با گروه کنترل به‌ترتیب به میزان ۳/۸ (p=۰/۰۰۰۳۶) و ۲۲ (p<۰/۰۰۰۱) برابر کاهش داشت. درحالی‌که باوجود کاهش بیان این ژن در غلظت mg/kg ۲۵، در مقایسه با گروه کنترل این کاهش معنی‌دار نبود.

در غلظت mg/kg ۲۵ از نانو ذرات اکسید سریم، بیان ژن *Rad54* در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد، اما این تغییر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در غلظت‌های بعدی بیان ژن، همانند غلظت mg/kg ۲۵ نیز روند کاهشی داشت، به‌گونه‌ای که در غلظت‌های kg/mg ۸۰ و ۲۵۰ بیان ژن به‌ترتیب به میزان ۱۲/۹ (p=۰/۰۰۰۰۱) و ۳۳ (p<۰/۰۰۰۱) برابر در مقایسه با گروه کنترل رسید (نمودار ۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]



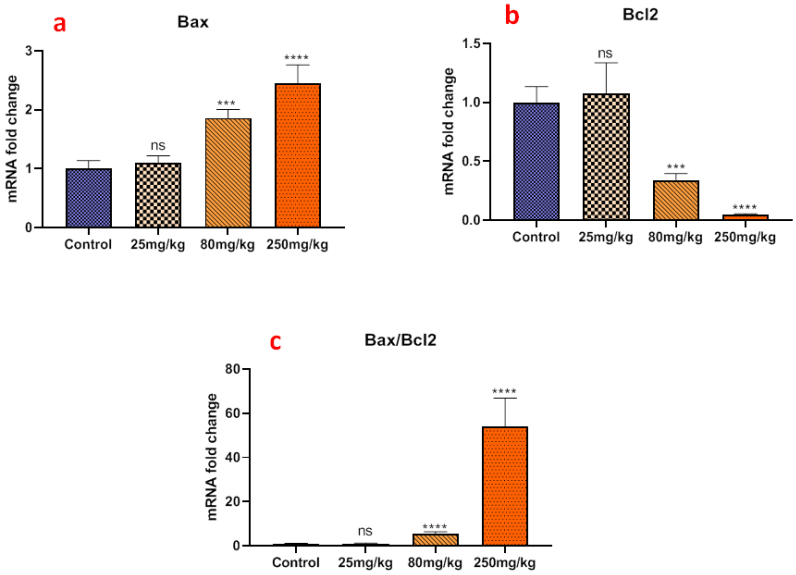
نمودار ۲. تغییرات بیان ژن Sox8 در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۳۶=*** و ۰/۰۰۰۰=**** در مقایسه با گروه کنترل)



نمودار ۳. تغییرات بیان ژن Rad54 در نمونه‌های بافت بیضه موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۰۱=*** و ۰/۰۰۰۰=**** در مقایسه با گروه کنترل)

میزان بیان ژن‌های *Bax* و *Bcl2* در نمودارهای a-۴ و b-۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، بیان ژن *Bax* به‌عنوان ژن پیش‌برنده آپاپتوز، پس از تیمار با غلظت‌های ۲۵ mg/kg (۱ برابر، p=۰/۷۲۸۱۸)، ۸۰ (۱/۸ برابر و p=۰/۰۰۵۸) و ۲۵۰ mg/kg (۲/۴ برابر، p=۰/۰۰۰۴) نانوذرات اکسید سریم افزایش بیان داشت که این افزایش در غلظت ۲۵ mg/kg از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار a-۴). در غلظت‌های ۸۰ mg/kg و ۲۵۰ از اکسید سریم، میزان بیان ژن *Bcl2* به‌عنوان ژن مهارکنندهٔ آپاپتوز به‌ترتیب ۲/۹ (p=۰/۰۰۰۷۱) و ۲۲ (p=۰/۰۰۰۰۰) برابر به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت. بیان ژن Bcl2 در غلظت ۲۵ mg/kg یک برابر در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان داد (p=۰/۹۷۰۹۶) که این تغییر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار a-۴). همچنین، با بررسی نسبت *Bax/Bcl2*، افزایش معنی‌داری در دو گروه تجربی تیمارشده با غلظت‌های mg/kg ۸۰ (۵/۵ برابر، p=۰/۰۰۰۰۱) و (۴۵/۱ برابر، p<۰/۰۰۰۱) ۲۵۰ mg/kg اکسید سریم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. این نسبت در نمونه‌های تحت تیمار با غلظت ۲۵ mg/kg (۱ برابر، p=۰/۹۹۸۳۹) در مقایسه با گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد (نمودار c-۴).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

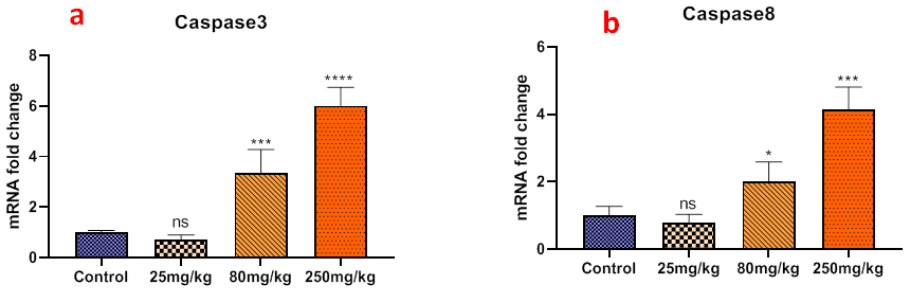


نمودار ۴. a) تغییرات بیان ژن Bax در نمونه‌های بافت بیضه موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۰۵۸=*** و ۰/۰۰۰۰۴=**** در مقایسه با گروه کنترل)

b) در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۰۷۱=*** و ۰/۰۰۰۰۰=**** در مقایسه با گروه کنترل)

c) نسبت Bax/Bcl2 در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۰۰۱=*** و ۰/۰۰۰۰۰=**** در مقایسه با گروه کنترل)

نمودارهای a-۵ و b-۵ به نتایج حاصل از بررسی تغییرات بیان ژن‌های *Caspase-3* و *Caspase-8* در نمونه‌های مورد مطالعه اشاره دارد. با توجه به نمودار a-۵، بیان ژن Caspase-3 در غلظت‌های ۸۰mg/kg (۳/۳ برابر، p=۰/۰۰۰۴۷) و mg/kg ۲۵۰ (۶ برابر، p=۰/۰۰۰۰۳) اکسید سریم در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است. باوجود کاهش ژن *Caspase-3* در غلظت mg/kg ۲۵ در مقایسه با گروه کنترل این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p=۰/۲۵۶۵۳). علاوه‌بر این، همان‌طور که در نمودار b-۵ مشاهده می‌شود، میزان بیان ژن *Caspase-8* در غلظت‌های mg/ kg ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ترتیب ۲، (p=۰/۰۳۷۵۵) و ۱/۴، (p=۰/۰۰۰۵۷) برابر در مقایسه با گروه کنترل بود. تغییرات بیان ژن *Caspase-8* در نمونه‌های تیمارشده با غلظت ۲۵mg/kg اکسید سریم در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود (۱/۲ برابر کاهش، p=۰/۶۹۴۲۵).

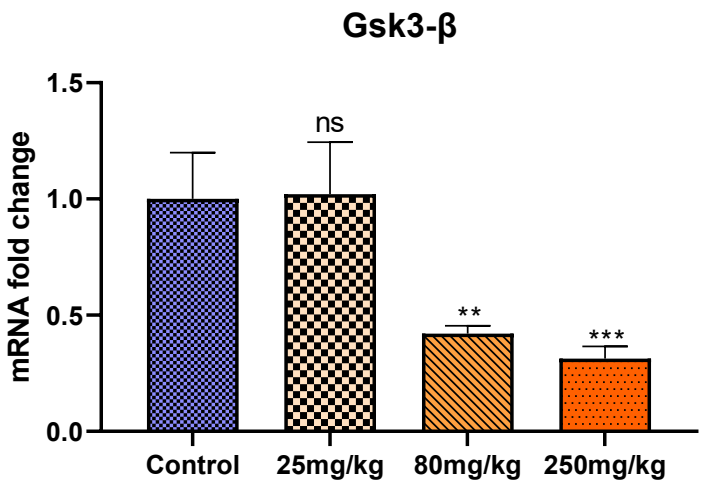


نمودار ۵. a) تغییرات بیان ژن Caspase-3 در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۰۴۷=*** و ۰/۰۰۰۰۳=**** در مقایسه با گروه کنترل)

b) تغییرات بیان ژن Caspase-3 در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۳۷۵۵=* و ۰/۰۰۰۵۷=*** در مقایسه با گروه کنترل)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

نتایج حاصل از آنالیزهای آماری نشان داد که بیان ژن *Gsk3-β* در نمونه‌های تیمارشده با غلظت‌های ۸۰mg/kg (۲/۳ برابر، p=۰/۰۰۱۴۹) و ۲۵۰ mg/kg (۳/۱ برابر، p=۰/۰۰۰۲۰) اکسید سریم به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. بیان این ژن در نمونه‌های تیمارشده با غلظت mg/kg ۲۵ اکسید سریم یک برابر پدر مقایسه با گروه کنترل افزایش بیان داشت (p=۰/۰۹۹۸۸۶) که این تغییر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۶).



نمودار ۶. تغییرات بیان ژن Gsk3-β در نمونه‌های بافت بیضهٔ موش‌های شش‌روزهٔ نژاد NMRI که در دوران جنینی تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵، ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات اکسید سریم قرار گرفته‌اند. (نتایج به‌صورت Mean±sd و ۰/۰۰۱۴۹= ** و ۰/۰۰۰۲۰= *** در مقایسه با گروه کنترل)

بحث

بیضه مهم‌ترین اندام در جنس نر است که در ایجاد نسل بعد نقش مهم ایفا می‌کند و هرگونه آسیب به آن موجب اختلال در کارکرد بیضه و درنتیجه، کاهش باروری در جنس نر می‌شود. در مطالعهٔ حاضر، از بیضهٔ نوزادان شش‌روزهٔ موش متولدشده از مادران تحت تیمار با نانوذرات اکسید سریم استفاده شد. در موش‌ها، اسپرماتوژنز بلافاصله پس از تولد شروع می‌شود [۲۴] و فقط سلول‌های جنسی در موش‌های تازه متولدشده، که در مرکز لوله های اسپرم‌ساز قرار گرفته‌اند می‌توانند به سلول‌های گنوسیت یا پیش‌ساز اسپرماتوگونیا تبدیل شوند [۲۵، ۲۶]. در روز ششم پس از زایمان، این سلول‌ها به غشای پایه مهاجرت می‌کنند و اسپرماتوگونیا نوع A تمایز نیافته را تولید می‌کنند که این سلول‌ها به‌صورت گام‌به‌گام شروع به تمایز می‌کنند [۲۷، ۲۸].

در مطالعهٔ حاضر، نشان داده شد که بیان mRNA ژن‌های مرتبط با آپاپتوز و تکوین سلول‌های زایا در بیضهٔ نوزادن تحت‌تأثیر نانوذرات اکسید سریم تزریق‌شده به مادر قرار گرفته‌اند. تخریب بافتی ارگان‌های مختلف، ازجمله بیضهٔ موش‌های تازه متولدشده، به‌دلیل ایجاد استرس اکسیداتیو و تولید ROS در مواجهه با نانوسریاها در مطالعات قبلی تأیید شده است [۷، ۲۹، ۳۰]. مطالعات نشان داده است که در سلول‌های جانوری، نانوذرات اکسید سریم می‌توانند با استفاده از مسیرهای مختلف، ازجمله اندوسیتوز، به‌واسطهٔ گیرنده وارد سلول شوند. این نانوذرات می‌توانند فاکتورهای دخیل در فرایند آپاپتوز را، از طریق افزایش تولید ROS، که به‌صورت غیرآنزیمی عمدتاً در میتوکندری به وجود می‌آید، فعال کنند [۳۱]. سطوح بالای ROS باعث ازبین‌رفتن غشای خارجی و داخلی میتوکندری و آزادشدن سیتوکروم C و در نتیجه، شروع آبشار آپاپتوزی از طریق فعال‌شدن کاسپازها می‌شود [۳۲]. به‌طور کلی، تغییر در بیان کاسپاز۳، ۸ و همچنین ژن‌های *Bax* و *Bcl2* و نسبت این دو ژن به‌هم، به‌عنوان مهم‌ترین نشانه‌های آپاپتوز سلولی پذیرفته شده است [۳۳]. در این مطالعه مشخص شد که بیان ژن *Bcl2* در نمونه‌های تحت تیمار با غلظت‌های ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم از نانوذرات اکسید سریم، در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش یافت، درحالی‌که بیان ژن *Bax* در این دو غلظت در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش داشت.

گزارش شده است نسبت *Bax/Bcl2* در تعیین حساسیت سلول‌ها به تحریکات آپاپتوزی، مهم‌تر از میزان بیان هرکدام از این ژن‌ها به‌تنهایی است [۳۴]. در این پژوهش نسبت *Bax/Bcl2* در غلظت‌های mg/kg ۸۰ و ۲۵۰ نیز به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود که نتیجهٔ آن پیشرفت سلول به‌سمت آپاپتوز است. همچنین مشاهده شد که در این غلظت‌ها بیان ژن‌های کاسپاز ۳ و ۸ به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. این نتیجه می‌تواند مکمل نتایج مربوط به بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl2* و نسبت بیان این دو ژن در پژوهش حاضر باشد.

این بیان ژن *Rad54* در طول تکوین گنادها برای حفظ

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

سلول‌های زایا در برابر آسیب‌های DNA ضروری و حیاتی است. نبوداین ژن منجر به ازدست‌رفتن تعداد قابل‌توجهی از سلول‌های جنسی در طول تکوین جنین، در اوایل زایمان و بلوغ می‌شود که در بضی از موارد با افزایش میزان آپاپتوز همراه است [۱۵]. در یافته‌های مطالعهٔ ما نشان داده شده که همانند ژن *Bcl2* بیان *Rad54* در غلظت‌های ۸۰ و ۲۵۰ به‌شدت و به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش پیدا کرده و موجب پیشرفت آپاپتوز در سلول‌های تحت‌تأثیر این غلظت‌ها شده است. در مطالعات پیشین نشان داده شده است که در سلول‌های سرطانی، ژن *Rad54* قادر است فرایند تکثیر سلولی و آپاپتوز را در این سلول‌ها تعدیل کند [۳۵].

Gsk3 نوعی پروتئین سرین/ترئونین است که فعالیت‌های آن در مسیرهای سیگنالینگ مختلف با محرک‌های متفاوت آغاز می‌شود. دو ایزوفرم بسیار همولوگ از این پروتئین شامل α-Gsk3و Gsk3-β در سلول‌های پستانداران یافت شده است [۳۶]. مطالعات متعددی نقش *Gsk3-β* را به‌عنوان پیش‌برندهٔ آپاپتوز گزارش کرده‌اند [۲۱، ۳۷]، اما در مطالعهٔ حاضر، بیان این ژن در غلظت‌های ۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد که مغایر با این مطالعات است. از سوی دیگر، اخیراً گزارش شده است که *GSK3-β* در افزایش و تقویت قدرت بازرسی در چرخهٔ سلولی میتوز نقش مهمی ایفا می کند و موجب کاهش فرایند آپاپتوز می‌شود [۲۲]. مطالعات نشان داده است که عملکرد Gsk3 در سلول‌های مختلف متفاوت است و به نوع سلول بستگی دارد، به‌طوری که Gsk3 براساس نوع سلول و بافت می‌تواند عملکردی آپاپتوزی یا ضد آپاپتوزی داشته باشد [۳۷]. بنابراین، تفاوت در نتایج مطالعات می‌تواند با نوع سلول مورد مطالعه مرتبط باشد.

ژن *Gata4* به‌عنوان نشانگر سلول‌های سرتولی معرفی شده است. این ژن در تکوین سیستم تولیدمثلی و بیضه، تعیین جنسیت و تمایز در مراحل اولیهٔ جنینی نقش دارد. مطالعات نشان داده است که حذف *Gata4* در سلول‌های سرتولی موشی باعث ازدست‌رفتن آشیانهٔ سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی و القای آپاپتوز در این سلول‌ها می‌شود [۳۸]. همچنین، در مطالعه‌ای آمده است که ژن *Gata4* در عملکرد سلول‌های لایدیگ نقش اساسی ایفا می‌کند [۱۱]. در پژوهش حاضر، مشاهده شد که در غلظت‌های ۸۰ mg/kg و ۲۵۰ اکسید سریم بیان ژن *Gata4* در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش پیدا کرد که تأییدکنندهٔ نتایج به‌دست‌آمده از بیان ژن‌های مرتبط با فرایند آپاپتوز در غلظت‌های ۸۰ mg/kg و ۲۵۰ اکسید سریم است. ژن *Sox8* به‌طور اختصاصی در سلول‌های سرتولی در بیضه در حال تکوین بیان می‌شود [۱۲]. گزارش شده است که حذف این ژن به برهم‌خوردن فعل و انفعالات بین سلول‌های سرتولی و سلول‌های اسپرماتوگونی در حال رشد منجر می‌شود که نتیجهٔ آن ازبین‌رفتن اپیتلیوم لوله‌های اسپرم‌ساز است [۳۹]. در مطالعهٔ پیش‌رو، بیان ژن *Sox8* همانند ژن *Gata4* در غلظت‌های ۸۰ mg/kg و ۲۵۰ از نانوذرات اکسید سریم به‌طور معناداری کاهش داشت. در مطالعهٔ نعمتی و همکاران مشاهده شده است که تعداد سلول‌های سرتولی، لایدیگ، اسپرماتوگونی و همچنین میزان ترشح هورمون تستوسترون در بیضهٔ جنین‌های شش‌روزهٔ متولدشده از مادرانی که تحت تیمار با دوزهای ۸۰mg/kg و ۲۵۰ اکسید سریم قرار گرفته بودند، در مقایسه با گروه کنترل به‌شدت کاهش یافت [۷]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده که نانوسریاها می‌توانند باعث آسیب شدید در بیضهٔ موش‌های بالغ شوند که این آسیب با کاهش معنی‌دار تعداد اسپرم، درصد تحرک، زنده‌مانی اسپرم و سطح تستوسترون همراه بود [۲۹]. نتایج این دو مطالعه تأییدکنندهٔ مطالعه حاضر است.

نکتهٔ قابل‌توجه اینکه در این مطالعه در غلظت ۲۵ میلی‌گرم از اکسید سریم، تغییرات معنی‌داری در بیان تمام ژن‌ها در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد. در تأیید این مطالعه می‌توان به مطالعهٔ نعمتی و همکاران اشاره کرد که در غلظت ۲۵ mg/kg از اکسید سریم هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، لایدیگ و سرتولی مشاهده نشد. همچنین، در آزمایش‌های بیوشیمیایی هم تغییرات بین گروه تیمارشده با غلظت ۲۵ mg/kg اکسید سریم و گروه کنترل معنادار نبود [۷].

نتیجه‌گیری

براساس نتایج این مطالعه، اکسید سریم در غلظت‌های ۸۰ و ۲۵۰ علاوه‌بر القای آپاپتوز در سلول‌های بیضه نوزادان موش با تأثیردر بیان ژن‌های دخیل در تکامل بیضه، بر روند تکوین این عضو تأثیر می‌گذارد. اما با توجه به اینکه غلظت ۲۵mg/kg از این نانوذره آثار معناداری در روند تکوین بیضهٔ نوزادان تازه‌متولدشده نداشت، با انجام مطالعات بیشتر شاید بتوان از این غلظت در موارد مختلف استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان برای تأمین هزینه‌های این پژوهش و همچنین دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تقدیر و تشکر می‌شود. کد اخلاق اختصاص‌یافته به این طرح IR.MUK.REC.1400.094 است. ضمناً، این مقاله از بخشی از پایان‌نامه با شمارهٔ 1400.094 استخراج شده است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی با یکدیگر ندارند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

REFERENCES

1. Kawagoe M, Ishikawa K, Wang SC, Yoshikawa K, Arany S, Zhou XP, et al. Acute effects on the lung and the liver of oral administration of cerium chloride on adult, neonatal and fetal mice. J Trace Elem Med Biol. 2008;22(1):59-65. [DOI: 10.1016/j.jtemb.2007.08.003]
2. Dunnick KM, Morris AM, Badding MA, Barger M, Stefaniak AB, Sabolsky EM, et al. Evaluation of the effect of valence state on cerium oxide nanoparticle toxicity following intratracheal instillation in rats. Nanotoxicology. 2016;10(7):992-1000. [DOI: 10.3109/17435390.2016.1157220]
3. Qin F, Shen T, Li J, Qian J, Zhang J, Zhou G, et al. SF-1 mediates reproductive toxicity induced by cerium oxide nanoparticles in male mice. J Nanobiotechnol. 2019;17(1):41 [DOI: 10.1186/s12951-019-0474-2]
4. Aalapati S, Ganapathy S, Manapuram S, Anumolu G, Prakya BM. Toxicity and bio-accumulation of inhaled cerium oxide nanoparticles in CD1 mice. Nanotoxicology. 2014;8(7):786-98. [DOI: 10.3109/17435390.2013.829877]
5. Hirst SM, Karakoti A, Singh S, Self W, Tyler R, Seal S, et al. Bio-distribution and in vivo antioxidant effects of cerium oxide nanoparticles in mice. Environ Toxicol. 2013;28(2):107-18. [DOI: 10.1002/tox.20704]
6. Milani ZM, Charbgoo F, Darroudi M. Impact of physicochemical properties of cerium oxide nanoparticles on their toxicity effects. Ceram Int. 2017;43(17):14572-81. [DOI: 10.101/j.ceramint.2017.08.177]
7. Nemati A, Farhadi A, Jalili C, Gholami M. The effect of cerium oxide during pregnancy on the development of the testicular tissue of newborn NMRI mice. Biol Trace Elem Res. 2020;195(1):196-204. [DOI: 10.1007/s12011-019-01836-x]
8. Nemati A, Beyranvand F, Assadollahi V, Salahshoor MR, Alasvand M, Gholami MR. The effect of different concentrations of cerium oxide during pregnancy on ovarian follicle development in neonatal mice. Birth Defects Res. 2021;113(4):349-58. [DOI: 10.1002/bdr2.1844]
9. Nemati A, Assadollahi V, Peluso I, Abbaszadeh A, Beigi-Boroujeni M, Khanipur Z, et al. A stereological study of the toxic effects of cerium oxide during pregnancy on kidney tissues in neonatal NMRI mice. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:9132724. [DOI: 10.1155/2020/9132724]
10. Sisakhtnezhad S, Bahrami AR, Moghadam Matin M, Behnam Rassouli F, Momeni-Moghadam M, Boozarpour S. Spermatogonial stem cells: biology, isolation, culture, characterization, and practical perspectives. J Kerman Univ Med Sci. 2016;23(6):797-828. [Link]
11. Schrade A, Kyrönlahti A, Akinrinade O, Pihlajoki M, Häkkinen M, Fischer S, et al. GATA4 is a key regulator of steroidogenesis and glycolysis in mouse Leydig cells. Endocrinology. 2015;156(5):1860-72. [DOI: 10.1210/en.2014-1931]
12. Takada S, Koopman P. Origin and possible roles of the SOX8 transcription factor gene during sexual development. Cytogenet Genome Res. 2003;101(3-4):212-8. [DOI: 10.1159/000074339]
13. Jin JZ, Ding J. Analysis of cell migration, transdifferentiation and apoptosis during mouse secondary palate fusion. Development. 2006;133(17):3341-7. [DOI: 10.1242/dev.02520]
14. Thornberry NA. The caspase family of cysteine proteases. Br Med Bull. 1997;53(3):478-90. [DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011625]
15. Messiaen S, Le Bras A, Duquenne C, Barroca V, Moison D, Déchamps N, et al. Rad54 is required for the normal development of male and female germ cells and contributes to the maintenance of their genome integrity after genotoxic stress. Cell Death Dis. 2013;4(8):e774. [DOI: 10.1038/cddis.2013.281]
16. Kim L, Kimmel AR. GSK3 at the edge: regulation of developmental specification and cell polarization. Curr Drug Targets. 2006;7(11):1411-9. [DOI: 10.2174/1389450110607011411]
17. Frame S, Cohen P. The renaissance of GSK3. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2(10):769-76. [DOI: 10.1038/35096075]
18. Cohen P, Frame S. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. Biochem J. 2001;359(Pt 1):1-16. [DOI: 10.1042/0264-6021:3590001]
19. Hetman M, Cavanaugh JE, Kimelman D, Xia Z. Role of glycogen synthase kinase-3beta in neuronal apoptosis induced by trophic withdrawal. J Neurosci. 2000;20(7):2567-74. [DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-07-02567.2000]
20. Linseman DA, Butts BD, Precht TA, Phelps RA, Le SS, Laessig TA, et al. Glycogen synthase kinase-3beta phosphorylates Bax and promotes its mitochondrial localization during neuronal apoptosis. J Neurosci. 2004;24(44):9993-10002. [DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2057-04.2004]
21. Nishimura H, Nakamura O, Yamagami Y, Mori M, Horie R, Fukuoka N, et al. GSK-3 inhibitor inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma cells. Oncol Rep. 2016;35(4):2348-54. [DOI: 10.3892/or.2016.4565]
22. Rashid MS, Mazur T, Ji W, Liu ST, Taylor WR. Analysis of the role of GSK3 in the mitotic checkpoint. Sci Rep. 2018;8(1):14259. [DOI: 10.1038/s41598-018-32435-w]
23. Moyano DF, Rotello VM. Nano meets biology: structure and function at the nanoparticle interface. Langmuir. 2011;27(17):10376-85. [DOI: 10.1021/la2004535]
24. Shinohara T, Orwig KE, Avarbock MR, Brinster RL. Remodeling of the postnatal mouse testis is accompanied by dramatic changes in stem cell number and niche accessibility. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(11):6186-91. [DOI: 10.1073/pnas.111158198]
25. Clermont Y, Perey B. Quantitative study of the cell population of the seminiferous tubules in immature rats. Am J Anat. 1957;100(2):241-67. [DOI: 10.1002/aja.1001000205]
26. Nagano M, Brinster RL. Spermatogonial transplantation and reconstitution of donor cell spermatogenesis in recipient mice. APMIS. 1998;106(1):47-55; discussion 56-7. [DOI: 10.1111/j.1699-0463.1998.tb01318.x]
27. McCarrey JR. Toward a more precise and informative nomenclature describing fetal and neonatal male germ cells in rodents. Biol Reprod. 2013;89(2):47. [DOI: 10.1095/biolreprod.113.110502]
28. McLean DJ, Friel PJ, Johnston DS, Griswold MD. Characterization of spermatogonial stem cell maturation and differentiation in neonatal mice. Biol Reprod. 2003;69(6):2085-91. [DOI: 10.1095/biolreprod.103.017020]
29. Hamzeh M, TalebpourAmiri F, Hosseinimehr SJ. Toxic effect of cerium oxide nanoparticles on mice testis. J Mazandaran Univ Med Sci. 2018;27(157):35-48. [Link]
30. Nemmar A, Yuvaraju P, Beegam S, Fahim MA, Ali BH. Cerium oxide nanoparticles in lung acutely induce oxidative stress, inflammation, and DNA damage in various organs of mice. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:9639035. [DOI: 10.1155/2017/9639035]
31. Clark A, Zhu A, Sun K, Petty HR. Cerium oxide and platinum nanoparticles protect cells from oxidant-mediated apoptosis. J Nanopart Res. 2011;13(10):5547-55. [DOI: 10.1007/s11051-011-0544-3]
32. Baumber J, Ball BA, Gravance CG, Medina V, Davies-Morel MC. The effect of reactive oxygen species on equine sperm motility, viability, acrosomal integrity, mitochondrial membrane potential, and membrane lipid peroxidation. J Androl. 2000;21(6):895-902. [Link]
33. Shi L, Yue W, Zhang C, Ren Y, Zhu X, Wang Q, et al.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

Effects of maternal and dietary selenium (Se-enriched yeast) on oxidative status in testis and apoptosis of germ cells during spermatogenesis of their offspring in goats. Anim Reprod Sci. 2010;119(3-4):212-8. [DOI: 10.1016/j.anireprosci.2010.02.012]
34. Rostami SH, Abroun S, Alimoghaddam K, Norouz Nia M, Chahardouli B, Ghavamzadeh A. Arsenic trioxide-induced apoptosis in HL-60 cell line by decreasing the ratio of Bcl-2 to Bax mRNA expression. Sci J Iran Blood Transfus Organ. 2013;9(4):363-71. [Link]
35. Xu C, Liu D, Mei H, Hu J, Luo M. Knockdown of RAD54B expression reduces cell proliferation and induces apoptosis in lung cancer cells. J Int Med Res. 2019;47(11):5650-9. [DOI: 10.1177/0300060519869423]
36. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. J Cell Sci. 2003;116(Pt 7):1175-86. [DOI: 10.1242/jcs.00384]
37. Beurel E, Jope RS. The paradoxical pro- and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. Prog Neurobiol. 2006;79(4):173-89. [DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.07.006]
38. Chen SR, Tang JX, Cheng JM, Li J, Jin C, Li XY, et al. Loss of Gata4 in Sertoli cells impairs the spermatogonial stem cell niche and causes germ cell exhaustion by attenuating chemokine signaling. Oncotarget. 2015;6(35):37012-27. [DOI: 10.18632/oncotarget.6115]
39. O'Bryan MK, Takada S, Kennedy CL, Scott G, Harada SI, Ray MK, et al. Sox8 is a critical regulator of adult Sertoli cell function and male fertility. Dev Biol. 2008;316(2):359-70. [DOI: 10.1016/j.ydbio.2008.01.042]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]