SJKUMS
Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences
No.3/ Aug-Sep 2026;31(3):226-238
DOI: 10.22034/31.3.226
https://sjku.muk.ac.ir



Review Article

Micro- and Nanoplastics and Gut Health: A Review of the Molecular Mechanisms of Intestinal Barrier Disruption, Inflammation, Apoptosis, and Pyroptosis

Zahra Shafiei[1], Parvin Zamani[2], Reza Ali Fallahzadeh[3*], Shahram Sadeghi[4*]

1. Genetics and Environmental Hazards Research Center, Abarkouh School of Medical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
2. Genetics and Environmental Hazards Research Center, Abarkouh School of Medical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
3. Genetics and Environmental Hazards Research Center, Abarkouh School of Medical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
4. Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Article history:
Received: April 25, 2026
Revised: July 10, 2026
Accepted: July 15, 2026
e-Published: September 06, 2026

***Corresponding author:** Reza Ali Fallahzadeh, Genetics and Environmental Hazards Research Center, Abarkouh School of Medical Sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

E-mail: fallahzadeh4@yahoo.com

***Co-Corresponding author:** Shahram Sadeghi, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

E-mail: Shahram.snna@yahoo.com

Abstract

Background and Aim: The increasing accumulation of micro- and nanoplastics in the environment and their subsequent entry into the food chain have raised serious concerns regarding their health impacts, particularly on the gastrointestinal tract. This review aims to analyze the molecular mechanisms of intestinal injury induced by exposure to micro- and nanoplastics, focusing on intestinal barrier dysfunction, oxidative stress, and the inflammatory response.

Materials and Methods: This study was conducted as a narrative review based on the analysis of 58 selected articles from the PubMed, Scopus, and Web of Science scientific databases. The literature search was performed using relevant keywords covering the period from 2014 to 2026. Articles based on animal models (zebrafish, mice), cell cultures (Caco-2), and human studies that investigated the consequences of oral exposure to plastic particles on intestinal health were selected, and their molecular data were extracted.

Results: Exposure to micro- and nanoplastics (particularly polystyrene and polypropylene) leads to particle accumulation in the intestine, induction of oxidative stress, and production of reactive oxygen species (ROS). ROS, in turn, disrupts intestinal barrier integrity by reducing the expression of tight junction proteins (e.g., ZO-1, occludin) and activating key inflammatory pathways such as NLRP3/caspase-1 and TLR4/NF-κB. These processes are associated with increased intestinal permeability, local and systemic inflammation, and the induction of apoptosis and pyroptosis in epithelial cells.

Conclusion: Current evidence indicates that micro- and nanoplastics can critically compromise gut barrier health and predispose individuals to inflammatory and metabolic disorders through the induction of a cascade involving oxidative stress, inflammation, and cell death. Long-term studies employing environmentally relevant concentrations and investigating the combined effects of other pollutants are essential for a more accurate assessment of health risks.

Keywords: Microplastics, Nanoplastics, Intestinal Barrier Function, Apoptosis, Pyroptosis, Inflammation

Please cite this article as follows: Shafiei Z, Zamani P, Fallahzadeh R, Sadeghi SH. Micro- and Nanoplastics and Gut Health: A Review of the Molecular Mechanisms of Intestinal Barrier Disruption, Inflammation, Apoptosis, and Pyroptosis. SJKUMS. 2026;31(3):226-238. DOI:10.22034/31.3.226

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

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-Non Commercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0) (*https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/*), which permits copying, redistributing, and reusing the material for non-commercial purposes, provided that the original work is properly cited and the source and journal are acknowledged..

SJKUMS
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان
دوره ۳۱، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۵،صفحات: ۲۲۶-۲۳۸
DOI: 10.22034/31.3.226
https://sjku.muk.ac.ir

مقاله مروری

میکرو و نانوپلاستیک‌ها و سلامت روده: مروری بر مکانیسم‌های مولکولی تخریب سد روده، التهاب، آپوپتوز و پیروپتوز

زهرا شفیعی[۱]، پروین زمانی[۲]، رضا علی فلاح زاده[۳*]، شهرام صادقی[۴*]

۱. مرکز تحقیقات ژنتیک و مخاطرات محیطی، دانشکدهٔ علوم پزشکی ابرکوه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
۲. مرکز تحقیقات ژنتیک و مخاطرات محیطی، دانشکدهٔ علوم پزشکی ابرکوه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
۳. مرکز تحقیقات ژنتیک و مخاطرات محیطی، دانشکدهٔ علوم پزشکی ابرکوه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
۴. کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۰۵
ویرایش: ۱۴۰۵/۰۴/۱۹
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۴
انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۱۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

* **نویسنده مسئول اول:** رضا علی فلاح زاده، مرکز تحقیقات ژنتیک و مخاطرات محیطی، دانشکدهٔ علوم پزشکی ابرکوه، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ایران

ایمیل : fallahzadeh4@yahoo.com

* **نویسندهٔ مسئول دوم:** شهرام صادقی، کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ایمیل: Shahram.snna@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: تجمع روزافزون میکرو و نانوپلاستیک‌ها در محیط‌زیست و ورود آن‌ها به زنجیرهٔ غذایی، نگرانی‌های جدی دربارهٔ تأثیرات بهداشتی این ذرات، به‌ویژه در سلامت دستگاه گوارش، ایجاد کرده است. هدف این مرور، تحلیل مکانیسم‌های مولکولی آسیب روده‌ای ناشی از مواجهه با ریز و نانوپلاستیک‌ها با تمرکز بر اختلال عملکرد سد روده، استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش مرور روایی بر پایهٔ تحلیل ۵۸ مقالهٔ منتخب از پایگاه‌های علمی PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. جست‌وجو با کلیدواژه‌های مرتبط در بازهٔ ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۶ صورت گرفت. مقالات مبتنی‌بر مدل‌های حیوانی (ماهی زبرافیش، موش)، کشت سلولی (Caco-2) و مطالعات انسانی، که پیامدهای مواجههٔ خوراکی با ذرات پلاستیکی را بر سلامت روده بررسی کرده بودند، انتخاب و داده‌های مولکولی آن‌ها استخراج شدند.

یافته‌ها: مواجهه با ریز و نانوپلاستیک‌ها، به‌ویژه پلی‌استایرن و پلی‌پروپیلن، به تجمع ذرات در روده، القای استرس اکسیداتیو و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) منجر می‌شود. ROS به‌نوبهٔ خود، با کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم (مانند ZO-1، Occludin) و فعال‌سازی مسیرهای التهابی کلیدی مانند NLRP3/caspase-1 و TLR4/NF-κB، یکپارچگی سد روده را مختل می‌کند. این فرایندها با افزایش نفوذپذیری روده، التهاب موضعی و سیستمیک و القای آپوپتوز و پیروپتوز در سلول‌های اپیتلیال همراه‌اند.

نتیجه‌گیری: شواهد موجود نشان می‌دهد که ریز و نانوپلاستیک‌ها از طریق القای زنجیره‌ای استرس اکسیداتیو، التهاب و مرگ سلولی، می‌توانند سلامت سد روده را به‌طور جدی به خطر بیندازند و زمینه را برای اختلالات التهابی و متابولیک فراهم کنند. انجام مطالعات طولانی‌مدت با غلظت‌های زیست‌محور و بررسی تأثیر هم‌زمان آلاینده‌های دیگر برای ارزیابی دقیق‌تر خطرهای سلامت ضروری است.

واژگان کلیدی: میکروپلاستیک‌ها، نانوپلاستیک‌ها، عملکرد سد روده‌ای، آپوپتوز، پیروپتوز، التهاب

استناد: شفیعی، زهرا؛ زمانی، پروین؛ فلاح زاده، رضا علی؛ صادقی، شهرام. میکرو و نانوپلاستیک‌ها و سلامت روده: مروری بر مکانیسم‌های مولکولی تخریب سد روده، التهاب، آپوپتوز و پیروپتوز. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، خرداد و تیر ۱۴۰۵؛۳۱(۳):۲۲۶-۲۳۸.

مقدمه

پلاستیک‌ها به‌عنوان یکی از فراگیرترین مواد در زمین، در طول شش دههٔ گذشته در سراسر جهان انباشته شده‌اند [۱]. پیش‌بینی می‌شود حجم زباله‌های پلاستیکی تا سال ۲۰۳۰ به ۵۳ میلیون تن در سال برسد [۲]. این مواد در اکوسیستم‌های متنوع، از عمیق‌ترین گودال‌های اقیانوسی تا بلندترین قله‌های کوهستانی، یافت می‌شوند که نشان‌دهندهٔ گستردگی وسیع آلودگی پلاستیک و پیامدهای بالقوهٔ آن برای محیط‌زیست و سلامت انسان است [۳، ۴]. در طبیعت، زباله‌های پلاستیکی تحت فرسایش فیزیکی، شیمیایی و زیستی به ریزپلاستیک‌ها (MPs) با اندازهٔ کمتر از ۵ میلی‌متر و نانوپلاستیک‌ها (NPs) با اندازهٔ ۱ تا ۱۰۰۰ نانومتر تبدیل می‌شوند

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[۵]. نانوپلاستیک‌ها به‌دلیل اندازهٔ بسیار کوچک خود، توانایی نفوذ به سدهای بیولوژیکی، توزیع در بافت‌ها و برهم‌زدن فرایندهای سلولی را دارند و ازاین‌رو، نگرانی‌های ویژه‌ای را برمی‌انگیزند [۶].

تولید جهانی پلاستیک به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است و بیش از ۶۰ درصد از این تولید به زباله تبدیل می‌شود که مدیریت نادرست آن، بحران آلودگی را تشدید کرده است [۷، ۸]. ریزپلاستیک‌ها و نانوپلاستیک‌ها اکنون در تمام محیط‌های کرهٔ زمین، از آب‌های شیرین و دریایی[۹، ۱۰] و خاک‌های کشاورزی [۱۱، ۱۲] تا هوا در مناطق شهری و دورافتاده [۱۳-۱۵] و حتی در منابع آب آشامیدنی و آب‌لوله‌کشی سراسر جهان شناسایی شده‌اند [۱۶-۲۰]. این ذرات به زنجیرهٔ غذایی انسان نیز راه یافته‌اند و در مواد غذایی متنوعی، ازجمله نمک خوراکی، عسل، ماهی و صدف‌ها، گزارش شده‌اند [۲۱-۲۵]. پلی‌اتیلن (PE)، پلی‌پروپیلن (PP) و پلی‌استایرن (PS) از رایج‌ترین انواع پلی‌مرهای یافت‌شده هستند [۲۶]. مسیر خوراکی یکی از راه‌های اصلی مواجههٔ انسان با این ذرات است. آن‌ها در نمونه‌های مدفوع بزرگ‌سالان و نوزادان [۲۷-۲۹]، در خون انسان [۳۰] و به‌طور نگران‌کننده‌ای در جفت و شیر مادران باردار نیز شناسایی شده‌اند که نشان از توانایی این ذرات برای عبور از سدهای بیولوژیکی مهم بدن دارد [۳۱، ۳۲]. به‌طور خاص، نوزادانی که با بطری‌های شیر پلی‌پروپیلنی تغذیه می‌شوند، در معرض سطوح قابل‌توجهی (میلیون‌ها ذره در روز) از ریزپلاستیک‌ها قرار دارند [۳۳].

این ذرات ریز نه‌تنها به‌خودی‌خود ممکن است آثار سمی داشته باشند، بلکه می‌توانند به‌عنوان حامل (وکتور) برای طیف وسیعی از آلاینده‌های محیطی دیگر مانند هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای (PAHs)، بیفنیل‌های پلی‌کلره (PCBs)، مواد افزودنی پلاستیک (مانند بیسفنول A و فتالات‌ها) و فلزات سنگین عمل و سمیت ترکیبی ایجاد کنند [۳۴]. به‌دلیل اندازهٔ کوچک، نسبت سطح به حجم بالا و پتانسیل تجمع زیستی، ارزیابی کامل آثار زیستی نانوپلاستیک‌ها چالشی مهم و ضروری است [۳۵]. مطالعات تجربی در مدل‌های مختلف نشان می‌دهند که این ذرات می‌توانند سبب ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) شوند [۳۶، ۳۷]. ROS اضافی می‌تواند به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA سلولی آسیب بزند و مسیرهای سیگنالینگ التهابی و آپوپتوز را فعال کند.

یکی از اندام‌های اصلی هدف پس از مواجههٔ خوراکی، دستگاه گوارش است. سد اپیتلیال روده یک خط دفاعی حیاتی است که از لایه‌ای سلول‌های اپیتلیال متصل‌به‌هم توسط اتصالات محکم و یک لایهٔ مخاطی ترشح‌شده توسط سلول‌های گابلت تشکیل شده است [۳۸]. شواهد فزاینده‌ای از مطالعات روی مدل‌های حیوانی و کشت سلولی نشان می‌دهد که ریز و نانوپلاستیک‌ها می‌توانند این سد حیاتی را مختل کنند.

باوجود شواهد روبه‌رشد از مطالعات تجربی، درک ما از مکانیسم‌های دقیق سمیت این ذرات، به‌ویژه در غلظت‌های مرتبط با محیط‌زیست و در دوره‌های مواجهه بلندمدت، هنوز ناقص است. همچنین، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ذرات مانند اندازه، شکل (کروی در مقابل نامنظم)، بار سطحی و درجهٔ فرسایش می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی در رفتار بیولوژیکی، جذب و سمیت آن‌ها تأثیر بگذارد [۳۹، ۴۰]. برای مثال، ممکن است ذرات نامنظم در مقایسه با ذرات کروی با اندازهٔ مشابه، احتباس بیشتری در دستگاه گوارش داشته باشند و آسیب مکانیکی بیشتری ایجاد کنند [۳۹].

آپوپتوز، که به‌عنوان مرگ برنامه‌ریزی‌شده نوع یک شناخته می‌شود، فرایندی بسیار منظم و حیاتی برای توسعه، هموستاز بافتی و پاسخ ایمنی است که از طریق دو مسیر اصلی سیگنالینگ آغاز می‌شود: مسیر درونی (میتوکندریایی) و مسیر بیرونی (گیرنده مرگ) [۴۱، ۴۲]. مسیر درونی در پاسخ به محرک‌های داخلی، مانند استرس اکسیداتیو، آسیب DNA یا کاهش پتانسیل غشای میتوکندری، فعال می‌شود که همگی در مواجهه با میکرو و نانوپلاستیک‌ها مشاهده شده‌اند [۴۲، ۴۳]. در این مسیر، تغییر تعادل بین پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک (مانند Bax وBak) و ضدآپوپتوتیک (مانند Bcl-2 وBcl-xL) به نفع پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک، به افزایش نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری (MOMP) و آزادسازی Cytochrome c به سیتوپلاسم منجر می‌شود [۴۴]. Cytochrome c با اتصال به پروتئین Apaf-1 و تشکیل کمپلکس آپوپتوزوم، Pro-Caspase-9 را به Caspase-9 فعال تبدیل می‌کند. Caspase-9 فعال، به‌نوبهٔ خود، Pro-Caspase-3 را به Caspase-3 فعال برش می‌دهد که با برش بسترهای سلولی کلیدی، مانند PARP و پروتئین‌های اسکلت سلولی، به چروکیدگی سلول، تکه‌تکه‌شدن DNA و در نهایت، تشکیل اجسام آپوپتوتیک منجر می‌شود [۴۱، ۴۲]. مسیر بیرونی با لیگاندهای خارج‌سلولی، مانند FasL یا TNF-α، که به گیرنده‌های مرگ روی غشای سلول متصل می‌شوند، فعال می‌شود و از طریق تشکیل کمپلکس DISC و فعال‌سازی Caspase-8، یا مستقیماً Caspase-3 را فعال می‌کند یا با برش پروتئین Bid، سیگنال مرگ را به مسیر میتوکندریایی منتقل می‌کند [۴۲، ۴۵].

در مقابل، پیروپتوز نوعی مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده و به‌شدت التهابی است که در برابر عوامل خطر، مانند استرس اکسیداتیو ناشی از نانوپلاستیک‌ها، به‌عنوان پاسخ ایمنی ذاتی عمل می‌کند [۴۶، ۴۷]. گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) میتوکندریایی، که براثر مواجهه با MPs/NPs افزایش می‌یابند، به‌عنوان محرک قوی برای مونتاژ NLRP3 inflammasome complex عمل می‌کنند [۴۸]. این کمپلکس از سه بخش اصلی NLRP3، ASC و Pro-Caspase-1 تشکیل شده است و به فعال‌سازی Caspase-1 منجر می‌شود. Caspase-1 فعال دو عملکرد حیاتی انجام می‌دهد: اول، پرو IL-1β و پرو IL-18 را به فرم‌های بالغ و التهابی خود تبدیل می‌کند. دوم، پروتئین Gasdermin-D (GSDMD) را برش می‌دهد و فرم فعال آن (GSDMD-NT) را آزاد می‌کند [۴۶، ۴۸]. GSDMD-NT با مهاجرت به غشای پلاسمایی و ایجاد منافذ غیرانتخابی، باعث ورود آب و یون‌ها به سلول، تورم، پارگی غشا و در نهایت، لیز سلول می‌شود. این منافذ همچنین راهی برای آزادسازی سریع سیتوکین‌های التهابی IL-1β و IL-18 به فضای خارج‌سلولی فراهم

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

می‌کنند که خود باعث جذب و فعال‌سازی بیشتر سلول‌های ایمنی و طوفان التهابی می‌شوند [۴۶، ۴۷]. برخلاف آپوپتوز، پیروپتوز به‌دلیل پارگی غشا، نوعی مرگ سلولی بی‌بازگشت است که با التهاب شدید همراه است، می‌تواند به چرخهٔ معیوب منجر شود، به سلول‌های مجاور آسیب برساند و اختلال در عملکرد سد روده را تشدید کند[۴۷]. شناسایی دقیق این دو مسیر در بخش‌های بعدی، مبنای تفسیر یافته‌های مطالعات تجربی خواهد بود.

هدف از این مقاله، مرور روایی و تحلیل مکانیسم‌های مولکولی پیچیده‌ای است که از طریق آن‌ها ریز و نانوپلاستیک‌ها باعث ایجاد آسیب روده‌ای و بیماری‌های التهابی مرتبط می‌شوند. تمرکز اصلی بر سه محور کلیدی خواهد بود: اول، تخریب سد روده‌ای از طریق اختلال در اتصالات محکم و لایهٔ مخاطی؛ دوم، القای استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی مسیرهای التهابی ذاتی مانند NLRP3 و TLR4/NF-κB؛ سوم، القای مرگ سلولی از طریق آپوپتوز و پیروپتوز در اپیتلیوم روده. تلفیق یافته‌های حاصل از مدل‌های مختلف ازجمله ماهی زبرافیش، موش و رده‌های سلولی انسانی، تصویر جامع‌تری از پتانسیل آسیب‌زایی این آلاینده‌های نوظهور ارائه می‌دهد و زمینه را برای ارزیابی دقیق‌تر خطرهای بهداشتی، شناسایی بیومارکرهای حساس و در نهایت توسعهٔ راهبردهای مداخله‌ای یا سیاست‌های پیشگیرانه فراهم می‌کند.

روش کار

این مطالعه به روش مرور روایی بر پایهٔ تحلیل شواهد تجربی موجود درخصوص سازوکارهای مولکولی تأثیر ریز و نانوپلاستیک‌ها در سلامت روده انجام شد. با توجه به اینکه هدف مقاله، ترسیم تصویر مفهومی و تحلیل مکانیسم‌های مولکولی به‌جای پاسخ به یک سؤال بالینی مشخص یا انجام متاآنالیز بوده، رویکرد مرور روایی انتخاب شده است. بااین‌حال، برای افزایش شفافیت، چهارچوب جست‌وجو و غربالگری براساس دستورالعمل‌های مرور روایی ساختاریافته تشریح می‌شود.

به‌منظور گردآوری منابع، در پایگاه‌های علمی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با کلیدواژه‌های ترکیبی، شامل microplastics، nanoplastics، intestinal barrier، tight junctions، oxidative stress، NLRP3 inflammasome، TLR4/NF-κB، apoptosis و gut inflammation جست‌وجوی نظام‌مند انجام شد. با جست‌وجوی اولیه در پایگاه‌های مذکور با کلیدواژه‌های ذکرشده، ۲۰۵ مقاله شناسایی شد. پس از حذف مقالات تکراری و نامرتبط، ۱۴۷ مقاله حذف شدند. علل حذف عبارت بودند از: نداشتن ارتباط مستقیم با محورهای سه‌گانهٔ مطالعه (سد روده، التهاب، مرگ سلولی)، فقدان داده‌های مولکولی و مطالعات مروری یا نامرتبط با مواجههٔ خوراکی. غربالگری عنوان و چکیده را دو نویسنده به‌طور مستقل انجام دادند و موارد اختلاف، با نظر نویسندهٔ سوم حل‌وفصل شد.

معیارهای ورود شامل مطالعات تجربی in vivo (روی موش یا زبرافیش) و in vitro (روی رده‌های سلولی اپیتلیال روده) بود که حداقل یکی از سه محور اصلی (اختلال سد روده، التهاب و آپوپتوز/پیروپتوز) را بررسی کرده باشند. معیارهای خروج شامل مقالات غیرانگلیسی یا غیرفارسی، نامرتبط با دستگاه گوارش، فاقد داده‌های مولکولی کمّی و مطالعات مداخله‌ای یا اپیدمیولوژیک بود.

محدودهٔ زمانی مقالات از سال ۲۰۱۴ تا ۲۰۲۶ در نظر گرفته شد. به‌دلیل رشد سریع ادبیات علمی در این حوزه پس از سال ۲۰۱۴، به‌ویژه پس از انتشار گزارش‌های کلیدی سازمان EFSA در سال ۲۰۱۶ و سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال ۲۰۱۹ دربارهٔ میکروپلاستیک‌ها)، این بازهٔ زمانی انتخاب شد تا مطالعات به‌روز و با کیفیت بهتر پوشش داده شوند.

ردهٔ سلولی Caco-2 یکی از متداول‌ترین و استانداردترین مدل‌های سلولی برای مطالعهٔ سد روده‌ای در شرایط in vitro است و در مقالات متعددی برای بررسی تأثیر میکرو و نانوپلاستیک‌ها در اتصالات محکم، التهاب و مرگ سلولی استفاده شده است. اگرچه رده‌های دیگری مانند HT-29 و T84 نیز در برخی مطالعات مشابه به کار رفته‌اند، در جست‌وجوی انجام‌شده، تعداد مقالات مرتبط با این رده‌ها، که هر سه محور اصلی مطالعه را به‌طور هم‌زمان پوشش داده باشند، محدود بود. بنابراین، Caco-2 به‌دلیل فراوانی داده‌های مولکولی قابل‌استخراج در زمینهٔ محورهای مدنظر، به‌عنوان مدل سلولی اصلی انتخاب شد.

در میان مدل‌های حیوانی، موش و ماهی زبرافیش گسترده‌ترین مدل‌های استفاده‌شده در مطالعات سمیت روده‌ای ناشی از میکرو و نانوپلاستیک‌ها بوده‌اند و داده‌های مولکولی کمّی فراوانی در این مدل‌ها موجود است. مدل‌های دیگر، مانند دافنیا و نماتد الگانس، عمدتاً در مطالعات سمیت عمومی و اکوتوکسیکولوژی استفاده شده‌اند و کمتر به مکانیسم‌های اختصاصی آسیب روده‌ای پرداخته‌اند. بنابراین، از محدودهٔ این مطالعه خارج شدند. شایان ذکر است با توجه به تمرکز مقاله بر دو مسیر آپوپتوز و پیروپتوز و هم‌ترازی با عنوان مطالعه، جست‌وجوی جامعی برای سایر مسیرهای مرگ سلولی (مانند نکروپتوز، فروپتوز و اتوفاژی) انجام نشد.

پس از غربالگری اولیه، براساس ارتباط موضوعی و کیفیت روش‌شناسی، در نهایت ۵۸ مقاله انتخاب شدند که به‌صورت مستقیم تأثیر ریز و نانوپلاستیک‌ها را بر اپیتلیوم روده، پاسخ‌های التهابی و استرس اکسیداتیو در مدل‌های حیوانی (مانند ماهی زبرافیش و موش) و سلولی مانند ردهٔ Caco-2 بررسی کرده بودند. داده‌های استخراج‌شده شامل نوع پلیمر، اندازهٔ ذرات، غلظت مواجهه، روش‌های ارزیابی و مهم‌ترین یافته‌های مولکولی در زمینهٔ اختلال سد روده، فعال‌سازی مسیرهای التهابی و القای مرگ سلولی بودند که به‌صورت تحلیلی و یکپارچه بررسی شدند. این رویکرد امکان ارائهٔ تصویری منسجم از پیامدهای زیستی مواجهه با ذرات پلاستیکی و شناسایی شکاف‌های دانش موجود را فراهم کرد.

به‌منظور ارائهٔ تصویری جامع‌تر از شواهد موجود و پوشش طیف وسیع‌تری از مدل‌های مطالعاتی، خلاصه‌ای از مطالعات حیوانی، سلولی و انسانی انجام‌شده در زمینهٔ آثار میکرو و نانوپلاستیک‌ها در سلامت روده در جدول ۱ ارائه شده است. این جدول شامل اطلاعاتی نظیر نوع مدل، بافت هدف، نوع پلیمر، اندازهٔ ذرات، مدت مواجهه و یافته‌های کلیدی مرتبط با اهداف مطالعه است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۱. خلاصه مطالعات حیوانی، سلولی و انسانی بررسی‌شده در زمینه اثرات میکرو و نانوپلاستیک‌ها بر سلامت روده

ردیف	مدل مطالعه	نوع پلیمر	اندازهٔ ذرات	مدت مواجهه	یافته‌های کلیدی مرتبط با اهداف مطالعه	منبع
۱	موش (HOTT reporter – نر) بافت هدف: روده	پلی‌استایرن(PS)	۱، ۴ و ۱۰ میکرومتر	۲۸ روز (۳ بار در هفته، گاواژ)	عدم وجود ضایعات هیستولوژیک قابل‌تشخیص، عدم فعال‌سازی استرس اکسیداتیو و التهاب (بر اساس گزارشگر HO-1)، عدم تأثیر بر تمایز و پلاریزاسیون ماکروفاژها	[۴۹]
۲	زبرافیش (Danio rerioبالغ) بافت هدف: روده (دستگاه گوارش)	پلی‌استر - (PES) فیبرهای فلورسنت	۳۰۰±۱۹۲ میکرومتر (میانگین طول)	۳ و ۷ روز (۱۰۰۰ آیتم/لیتر)	افزایش متابولیسم انرژی (روز ۳)، کاهش مسیرهای سم‌زدایی (روز ۳)، کاهش مسیرهای حفظ اپیتلیوم و پاسخ‌های ضدالتهابی (روز ۷)، افزایش Acinetobacterو Edwardsiella ، کاهش Lactobacillus (روز ۷)، عدم تغییر معنی‌دار در تنوع میکروبی	[۵۰]
۳	زبرافیش (Danio rerioبالغ) بافت هدف: روده (دستگاه گوارش)	MPsاستخراج‌شده از رسوبات مانگرو (عمدتاً PE)	-	۲۱ روز (۲، ۱۰ و ۵۰ mg/L)	نازک شدن دیواره روده، آسیب به ویلوس‌ها، جدا شدن سلول‌های اپیتلیال، افزایش IL-1β (روز ۷)، کاهش CAT در تمام غلظت‌ها، کاهش SOD و IL-1β/IL-8پس از تخریب میکروبی	[۵۱]
۴	Caco-2(تمایزنیافته – انسانی) بافت هدف: روده (کولون)	PS، PS-COOH، $PS-NH_2$	۱۰۰ نانومتر	۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت (۰-۱۰۰ µg/mL)	کاهش وابسته به دوز و زمان زنده‌مانی سلولی برای $PS-NH_2$ (IC50: ۴۳µg/mL در h۲۴، ۲۲ µg/mL در h۴۸، ۵ µg/mL در h۹۶)، عدم سمیت برای PSو PS-COOH (به‌جز ۱۰۰ µg/mL در h۹۶)، تغییرات در ۱۲۵ ژن مرتبط با التهاب، آپوپتوز، استرس اکسیداتیو و مسیرWnt	[۵۲]
۵	Caco-2(تمایزیافته – انسانی) بافت هدف: روده (کولون)	پلی‌اتیلن - (PE) محیطی	۲/۶ میکرومتر	۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت (۲/۵ و ۵ µg/mL)	کاهش زنده‌مانی سلولی وابسته به دوز و زمان (IC50: ۲/۵µg/mL در h۷۲)، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش بیان Occludin، کاهش فعالیتALP ، تخریب ساختارF-actin ، افزایش نفوذپذیری(L/M ratio)	[۵۳]
۶	Lactobacillus rhamnosus (پروبیوتیک) بافت هدف: میکروبیوتای روده	PET(بطری) - PBNPs	۵۰-۸۵۰ نانومتر	۱۶ روز (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ µg/mL)	کاهش زنده‌مانی وابسته به دوز و زمان، کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی (DPPH)، افزایش تشکیل بیوفیلم و Auto-aggregation، کاهش چسبندگی به HCT116، افزایش حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها، افزایش بیان lacF، mapA، dltA، groEL، کاهش بیان trxA، تغییرات در متابولیسم گلوکز و اسیدهای آمینه	[۵۴]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

۹	مطالعه روی بزرگسالان بافت هدف: روده (کولون، نمونه‌های کولکتومی)	-	-	-	شناسایی MPs در نمونه‌های کولکتومی، افزایش غلظت MPs در بیماران IBD	[۵۵]
۱۰	مطالعه روی نوزادان بافت هدف: روده (مدفوع)	-	-	-	شناسایی MPs در مدفوع نوزادان و بزرگسالان، قرارگیری نوزادان در معرض MPs از طریق بطری‌ها و اسباب‌بازی‌ها	[۵۵]
۱۱	مطالعه روی افراد با مواجههٔ بالا (کارخانهٔ پلاستیک) بافت هدف: روده (میکروبیوتای روده)	پلی‌اورتان (PU)	-	مواجههٔ محیطی	کاهش Bifidobacterium، Streptococcus و Sphingomonas، افزایش تنوع کلی میکروبیوتا، ارتباط با بیماری‌های گوارشی	[۵۵]
۱۲	مطالعه روی مصرف‌کنندگان غذای آماده در ظروف پلاستیکی بافت هدف: رودهٔ (میکروبیوتای روده)	-	-	مواجهه محیطی (مصرف مکرر)	افزایش Collinsella در مصرف‌کنندگان مکرر، افزایش Faecalibacterium در مصرف‌کنندگان گاه‌به‌گاه	[۵۵]

نتایج

تجمع و جذب ریز و نانوپلاستیک‌ها در دستگاه گوارش

مطالعات تجربی تأیید کرده‌اند که ریز و نانوپلاستیک‌ها می‌توانند در دستگاه گوارش موجودات زنده تجمع یابند. در لارو ماهی زبرافیش، مواجهه با نانوپلاستیک‌های پلی‌استایرن فلورسنت (۱۰۰ نانومتر) با غلظت ۵۰ پی‌پی‌ام به‌مدت ۴۸ ساعت، به تجمع قابل‌توجهی از ذرات در مجرای گوارشی (GI) منجر شد که با میکروسکوپ فلورسانس مشاهده و با شدت فلورسانس کمّی‌سازی شد [۳۶]. در موش‌های تیمار شده با ریزپلاستیک‌های پلی‌پروپیلن (PP-MPs) با اندازهٔ ۸ میکرومتر، ذرات پلاستیک در داخل سلول‌های اپیتلیال کولون مشاهده شدند که نشان‌دهندهٔ جذب و احتباس این ذرات در روده است [۳۸].

براساس مطالعات مرور شده، نانوپلاستیک‌ها (با اندازهٔ کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر) عمدتاً از طریق مسیرهای ترانس‌سلولار شامل اندوسیتوز و ماکروپینوسیتوز از سد اپیتلیال روده عبور می‌کنند. در شرایطی که اتصالات محکم بین سلول‌های اپیتلیال دچار آسیب و اختلال شوند، عبور پاراسلولار نانوذرات نیز ممکن می‌شود [۶]. در مقابل، ریزپلاستیک‌ها (با اندازهٔ ۱ تا ۵ میکرومتر) عمدتاً از طریق فاگوسیتوز با سلول‌های ایمنی یا جذب غیرفعال از طریق نواحی دارای آسیب فیزیکی در اپیتلیوم جذب می‌شوند [۳۸]. ماندگاری نانوذرات در بافت روده تا هفت روز پس از مواجهه در مطالعه‌ای روی لارو ماهی زبرافیش گزارش شده است [۳۶]. بنابراین، رفتار جذب سلولی و آثار فیزیکوشیمیایی نانوپلاستیک‌ها و ریزپلاستیک‌ها یکسان نبوده است و تفاوت در اندازهٔ ذرات، در مکانیسم جذب، میزان عبور از سد روده و پیامدهای سلولی آن‌ها نقش تعیین‌کننده‌ای دارد.

القای استرس اکسیداتیو

یافتهٔ مشترک در همهٔ مدل‌های بررسی‌شده، القای استرس اکسیداتیو پس از مواجهه با ریز و نانوپلاستیک‌ها بود. در لارو ماهی زبرافیش، مواجهه با PS-NPs با غلظت ۵۰ پی‌پی‌ام به افزایش معنی‌دار تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) در مجرای گوارشی منجر شد [۳۶]. در سلول‌های رودهٔ انسان (Caco-2)، که در معرض ریزپلاستیک‌های آزادشده از بطری‌های شیر قرار گرفتند، سطح ROS میتوکندریایی به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافت [۳۷]. همزمان، نشانگر پراکسیداسیون لیپیدی، Malondialdehyde (MDA)، افزایش و سطح آنتی‌اکسیدان‌های مهم مانند Reduced glutathione (GSH) و آنزیم‌های Superoxide dismutase (SOD) و Catalase (CAT) در این مدل کاهش یافت [۳۷]. در موش‌های تحت تیمار با PP-MPs، کاهش معنی‌دار در سطح GSH، SOD، CAT و Glutathione peroxidase (GSH-Px) و افزایش سطح MDA در بافت کولون مشاهده شد که همگی مؤید برهم‌خوردن تعادل اکسیداتیو-آنتی‌اکسیدانی هستند [۳۸]. جالب توجه است که آثار استرس اکسیداتیو در ریزپلاستیک‌های کوچک‌تر (۸ میکرومتر) در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر (۷۰ میکرومتر) در موش قوی‌تر بود [۳۸]. افزایش ROS در این

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

مطالعات عمدتاً ناشی از اختلال در عملکرد میتوکندری گزارش شده است.

آسیب به یکپارچگی سد روده‌ای و عملکرد اتصالات محکم

آسیب به سد فیزیکی روده نتیجه‌ای کلیدی ناشی از مواجهه بود. در لارو زبرافیش، آنالیز بافت‌شناسی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) نشان داد که مواجهه با PS-NPsبه نازک‌شدن دیوارهٔ روده، ازدست‌دادن یکپارچگی اپیتلیال و اختلال در چین‌خوردگی‌های طبیعی روده منجر می‌شود [۳۶]. در سطح مولکولی، بیان mRNA پروتئین‌های حیاتی اتصال محکم، یعنی Occludin (OCLN)، Claudin (CLDN) و Zonula occludens-1 (ZO-1) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (۳۶). این کاهش بیان در سطح پروتئین نیز در موش‌های تحت تیمار با PP-MPs تأیید شد؛ جایی که سطح پروتئین‌های ZO-1، OCLN و CLDN-1 در کولون کاهش یافت [۳۸]. همچنین، ترشح مخاط (موسین)، که بخشی از سد شیمیایی روده است، در موش‌های تحت تیمار با PP-MPs کاهش معنی‌داری داشت [۳۸]. در مقابل، در لارو زبرافیش، افزایش ترشح موکوس (Goblet cell hyperplasia) در پاسخ به آسیب اولیه مشاهده شد [۳۶]؛ این پاسخ متفاوت در ترشح موکوس احتمالاً به‌دلیل تفاوت در مدت‌زمان مواجهه (کوتاه‌مدت در زبرافیش در مقابل بلندمدت در موش) و فیزیولوژی گونه‌هاست.

فعال‌سازی مسیرهای التهابی کلیدی

پاسخ التهابی در سطح موضعی (بافت روده) در همهٔ مدل‌ها ثبت شد و افزایش سیتوکین‌های پیش‌التهابی در بافت کولون موش‌ها گزارش شد [۳۸]. در مدل سلولی Caco-2، ریزپلاستیک‌های نامنظم به‌طور خاص باعث فعال‌سازی NLRP3 inflammasome شدند که به پردازش و فعال‌سازی Caspase-1، برش Gasdermin-D (GSDMD) و آزادسازی سیتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1β و IL-18 منجر شد [۳۷]. این فعال‌سازی با افزایش ROS میتوکندریایی واسطه‌گری می‌شد؛ زیرا مهارکنندهٔ ROS (NAC) می‌توانست این آبشار التهابی را سرکوب کند[۳۷]. در موش، مواجهه با PP-MPs به فعال‌سازی مسیر TLR4/NF-κB منجر شد که با افزایش فسفوریله‌شدن p65 (p-p65)، افزایش پروتئین p50 و کاهش پروتئین مهاری IκBα همراه بود [۳۸]. این فعال‌سازی مولکولی با افزایش قابل‌توجه سیتوکین‌های پیش‌التهابی TNF-α، IL-1β و IL-6 و کاهش سیتوکین ضدالتهابی IL-10 در بافت کولون همراهی داشت [۳۸]. در لارو زبرافیش نیز تجزیه‌وتحلیل بیان ژن‌های متأثر از PS-NPs، غنی‌سازی مسیرهای مرتبط با پاسخ التهابی را نشان داد [۳۶].

القای مرگ سلولی (آپوپتوز و پیروپتوز)

مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده مکانیسم اصلی دیگر در آسیب بافت روده بود. در لارو زبرافیش، آزمون Whole-mount TUNEL افزایش معنی‌دار سیگنال آپوپتوز را در روده‌های در معرض ۵۰ پی‌پی‌ام PS-NPs نشان داد [۳۶]. در موش، نرخ آپوپتوز سلول‌های کولون نیز به‌طور وابسته به غلظت افزایش یافت [۳۸]. در سطح مولکولی، در مدل موش، افزایش نسبت پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک Bax به ضد آپوپتوتیک Bcl-2 و همچنین افزایش فرم‌های فعال (برش‌خورده) Caspase-9 و Caspase-3 مشاهده شد که فعال‌سازی مسیر آپوپتوز میتوکندریایی را تأیید می‌کند [۳۸]. در مدل سلولی Caco-2، فعال‌سازی NLRP3/caspase-1 به پیروپتوز منجر شد که با افزایش GSDMD-N مشخص می‌شد [۳۷]. مهار NLRP3 با MCC950 یا مهار caspase-1 با VX-765می‌توانست این مرگ سلولی را کاهش دهد [۳۷].

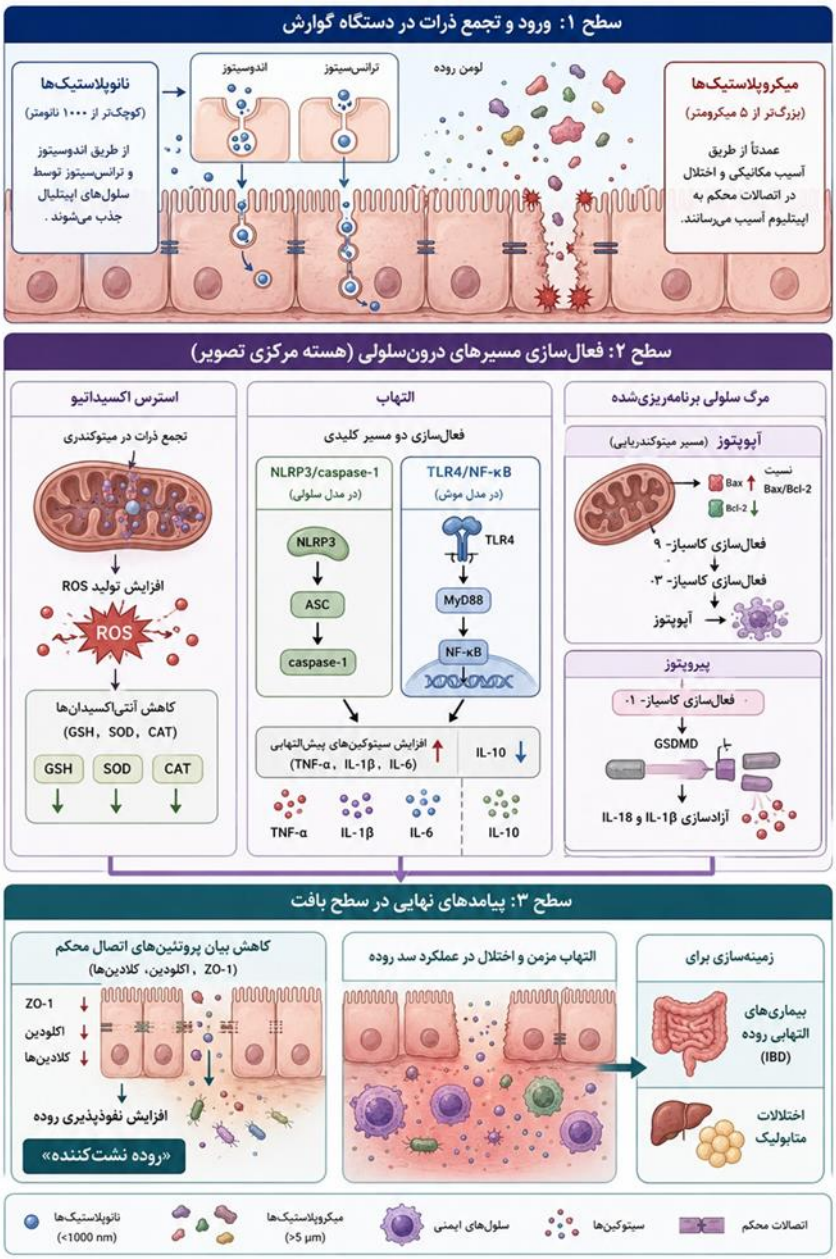
تغییرات در بیان ژن و اختلال عملکرد متابولیک براساس آنالیز RNA-seq

آنالیز توالی‌یابی Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) روی رودهٔ لارو زبرافیش تحت تیمار با نانوپلاستیک‌های پلی‌استایرن (PS-NPs) با غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر لیتر، ۳۸,۶۴۰ سلول را شناسایی و به هفت جمعیت سلولی، شامل انتروسیت‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های Enteroendocrine و سلول‌های Goblet دسته‌بندی کرد. مواجهه با PS-NPs بیشترین تأثیر را در ماکروفاژها داشت و به تغییرات در فرایندهای شناسایی ایمونولوژیک و آپوپتوز منجر شد. در سلول‌های Enterocytes، مواجهه با PS-NPs و سرب، مسیرهای مشابهی، ازجمله تولید استرس اکسیداتیو و متابولیسم غیرطبیعی لیپیدها را فعال کرد [۵۶].

در مدل موش، Transcriptomics رودهٔ موش‌های تیمارشده با نانوپلاستیک، افزایش قابل‌توجهی در بیان ژن‌های مرتبط با پاسخ‌های التهابی پیش‌التهابی نشان داد. نانوپلاستیک‌ها به‌طور قابل‌توجهی بیان پروتئین‌های اتصال محکم ازجمله Occludin، Zonula Occludens-1 (ZO-1) و Tricellulin را کاهش دادند که برای حفظ یکپارچگی و عملکرد سد رودهٔ حیاتی هستند. بررسی مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ای، فعال‌سازی قابل‌توجه مسیرهای STAT1 و STAT6 را در پاسخ به تیمار با نانوپلاستیک نشان داد که با افزایش امضای مسیرهای Interferon (IFN) و JAK-STAT در آنالیز غنی‌سازی ترانسکریپتوم هم‌خوانی داشت. علاوه‌بر این، مواجهه با نانوپلاستیک به‌طور اختصاصی مسیرهای NF-κB و ERK1/2 را در روده القا کرد [۵۷].

مطالعه‌ای دیگر با رویکرد Multi-omics روی موش‌های تیمارشده با PS-NPs نشان داد که این ذرات با کاهش

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]



باکتری‌های مفید مانند Akkermansia و افزایش باکتری‌های بیماری‌زا مانند Desulfovibrio، باعث افزایش نفوذپذیری کولون، التهاب محیطی و اختلال در متابولیسم هیستیدین می‌شوند. آنالیز ترانسکریپتوم نیز فعال‌سازی مسیر TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 را در پاسخ به PS-NPs تأیید کرد [۵۸].

این یافته‌ها نشان می‌دهند که میکرو و نانوپلاستیک‌ها از طریق تغییرات گسترده در پروفایل بیان ژن، به‌ویژه در مسیرهای التهابی (JAK-STAT، NF-κB، ERK، TLR4)، عملکرد سد روده (کاهش بیان ژن‌های اتصال محکم) و متابولیسم سلولی (فسفریلاسیون اکسیداتیو، متابولیسم لیپید)، به اختلال عملکرد روده و ایجاد یک محیط التهابی مزمن کمک می‌کنند. همچنین، پاسخ‌های سلولی به این ذرات وابسته به اندازهٔ ذرات و نوع سلول هدف است.

در مجموع، یافته‌های تفصیلی ارائه‌شده در بخش‌های قبل، زنجیره‌ای از رویدادهای مولکولی را ترسیم می‌کنند که از ورود ذرات شروع می‌شود و به اختلال در سد روده، التهاب و مرگ سلولی می‌انجامد. برای درک بهتر توالی و ارتباط این رویدادها، این مکانیسم‌ها به‌صورت شماتیک در شکل ۱ خلاصه شده‌اند.

شکل ۱. نمای شماتیک از مکانیسم‌های مولکولی تخریب سد روده، التهاب، آپوپتوز و پیروپتوز ناشی از میکرو و نانوپلاستیک‌ها

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، این زنجیرهٔ به‌هم‌پیوسته از تجمع ذرات در اپیتلیوم روده آغاز می‌شود و از طریق القای استرس اکسیداتیو، فعال‌سازی مسیرهای التهابی NLRP3 و TLR4/NF-κB و در نهایت القای آپوپتوز و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

پیروپتوز، به کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم و افزایش نفوذپذیری روده منتهی می‌شود. این تصویر نمای کلی از مکانیسم‌های مولکولی را فراهم می‌کند که در بخش بحث، به‌تفصیل تحلیل خواهند شد.

بحث

یافته‌های ارائه‌شده از مطالعات منتخب، نقشه‌ای منسجم از مکانیسم‌های آسیب‌زایی ریز و نانوپلاستیک‌ها بر سلامت روده ترسیم می‌کند. این مکانیسم‌ها اغلب در یک چرخه با هم در ارتباط هستند. به نظر می‌رسد که شروع این چرخه با تجمع ذرات در لومن روده و تعامل مستقیم آن‌ها با اپیتلیوم روده همراه باشد، هرچند نقش دقیق هریک از این عوامل نیاز به بررسی بیشتر دارد. همان‌طور که در مطالعهٔ زبرافیش مشاهده شد [۳۶]، ذرات می‌توانند در مخاط و سلول‌ها تجمع یابند. این تعامل فیزیکی‌شیمیایی می‌تواند به‌تنهایی سبب ایجاد استرس مکانیکی شود، یا به‌عنوان نقطهٔ شروعی برای تولید ROS عمل کند[۳۶، ۳۷]. تولید ROS، به‌ویژه از میتوکندری، محرک کلیدی مشترک در تمام مدل‌ها بود [۳۶-۳۸]. ROS اضافی ممکن است از چند طریق عمل کند: اولاً، احتمال دارد که مستقیماً به اجزای ساختاری سلول‌های اپیتلیال آسیب بزند. ثانیاً، مطالعه‌ی زبرافیش نشان داده است که افزایش ROS با کاهش بیان پروتئین‌هایی مانند OCLN و ZO-1 همراه است که می‌تواند به فروپاشی اتصالات محکم منجر شود [۳۶]. البته برای اثبات رابطه‌ی علّی مستقیم، به مطالعات بیشتری با مهارکننده‌های اختصاصی ROS نیاز است [۳۶]. این یافته با مطالعه روی موش، که کاهش این پروتئین‌ها را نشان داد، هم‌خوانی دارد [۳۸].

نکتهٔ قابل‌توجه در مطالعهٔ زبرافیش این است که استفاده از آنتی‌اکسیدان NAC با کاهش سطح ROS و بازیابی بیان ژن‌های اتصال محکم همراه بود. اگرچه این یافته‌ها حاکی از نقش محوری ROS در اختلال سد روده هستند، باید توجه داشت که NAC آنتی‌اکسیدانی با آثار متعدد (ازجمله افزایش GSH و تعدیل سیگنالینگ سلولی) است و به‌تنهایی نمی‌تواند اثبات‌کنندهٔ نقش اختصاصی ROS باشد. بنابراین، برای اثبات علیت قطعی، نیاز به مطالعات با مهارکننده‌های اختصاصی‌تر، مانند مهارکننده‌های NOX یا میتوکندری، احساس می‌شود [۳۶].

از سوی دیگر، ROS برای سیستم ایمنی ذاتی به‌عنوان سیگنال خطر عمل می‌کند. همان‌طور که در مدل Caco-2 به‌وضوح نشان داده شد، ROS میتوکندریایی محرک اصلی برای تشکیل اینفلامازوم NLRP3 است [۳۷]. فعال‌سازی NLRP3/caspase-1به دو رویداد موازی منجر می‌شود: ۱. پیروپتوز از طریق برش GSDMD و ایجاد منافذ در غشای سلولی، ۲. بلوغ و ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی قوی IL-1β و IL-18 [۳۷]. در موش، مسیر التهابی کلاسیک TLR4/NF-κBفعال شد که به ترشح سیتوکین‌های دیگری مانند TNF-α، IL-6 و IL-1β منجر شد [۳۸]. این سیتوکین‌ها خود می‌توانند باعث افزایش بیشتر نفوذپذیری روده و جذب آپوپتوتیک سلول‌های اپیتلیال شوند. TNF-α به‌طور خاص می‌تواند آپوپتوز را القا و بیان پروتئین‌های اتصال محکم را سرکوب کند [۳۸].

به نظر می‌رسد که این التهاب پایدار و آسیب مداوم به سد روده، شرایطی را ایجاد کند که ممکن است به بیماری‌های التهابی روده (IBD) یا افزایش نفوذپذیری سیستمیک (رودهٔ نشت‌کننده) کمک کند. بااین‌حال، ازآنجاکه بیشتر شواهد موجود از مدل‌های حیوانی و سلولی به دست آمده‌اند، تعمیم این یافته‌ها به انسان باید با احتیاط انجام شود و مطالعات اپیدمیولوژیک مستقیم انسانی برای تأیید این ارتباط ضروری است. افزایش آپوپتوز مشاهده‌شده در موش و زبرافیش [۳۶، ۳۸]، احتمالاً در پاسخ به استرس اکسیداتیو و التهاب رخ داده است، هرچند نمی‌توان نقش مسیرهای مستقل دیگر را از ROS نادیده گرفت. بررسی دقیق‌تر این رابطه نیازمند مطالعاتی با طراحی‌های هدفمندتر است. مسیر میتوکندریایی آپوپتوز (با میانجی‌گری Bax/Bcl-2 و کاسپاز-۳/۹) در موش فعال شد [۳۸]. ازدست‌دادن سلول‌های اپیتلیال به‌دلیل آپوپتوز (و پیروپتوز در مدل سلولی)، مستقیماً یکپارچگی سد فیزیکی روده را تضعیف و چرخهٔ معیوبی از التهاب و آسیب بیشتر ایجاد می‌کند.

علاوه‌بر آسیب ساختاری، یافته‌ها نشان می‌دهند که ریز و نانوپلاستیک‌ها می‌توانند عملکرد فیزیولوژیک روده را نیز مختل کنند. کاهش ترشح موسین در موش [۳۸] و تغییر در بیان آن در زبرافیش [۳۶]، نشان می‌دهد که سد شیمیایی محافظت‌کننده نیز تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. همچنین، کاهش پروتئین‌های انتقال‌دهندهٔ یونی، مانند CFTR و NKCC1 در موش [۳۸]، حاکی از اختلال در ترشح الکترولیت و آب است که می‌تواند در تشکیل مناسب مخاط و محیط میکروبی روده تأثیر بگذارد.

تغییرات گسترده در پروفیل بیان ژن رودهٔ زبرافیش، به‌ویژه در مسیرهای متابولیسم لیپید و فسفریلاسیون [۳۶]، نشان‌دهندهٔ آن است که آسیب به سطح اختلال در هموستاز متابولیک کلی ارگانیسم نیز می‌رسد. این اختلالات متابولیک می‌توانند پیامدهای سیستمیک فراتر از روده داشته باشند.

در نهایت، یافته‌های موجود حاکی از آن هستند که ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ذرات ممکن است در پیامدهای سمی تأثیر بگذارند، اما برای تأیید قطعی این رابطه و تعیین سهم هریک از این ویژگی‌ها، به مطالعات سیستماتیک‌تری با کنترل دقیق‌تر متغیرها نیاز است. آثار قوی‌تر ذرات کوچک‌تر (۸ میکرومتر در مقابل ۷۰ میکرومتر) در موش [۳۸]، اهمیت اندازه و نسبت سطح به حجم را برجسته می‌کند. شکل ذرات نیز مهم است؛ چراکه ریزپلاستیک‌های نامنظم آزادشده از بطری‌های شیر [۳۷] ممکن است در مقایسه با ذرات کروی سنتزی، رفتار بیولوژیکی متفاوتی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

داشته باشند، اگرچه این مقایسه به‌طور مستقیم در مطالعات حاضر انجام نشده است. شایان ذکر است که تعمیم این یافته‌ها به انسان باید با احتیاط انجام شود؛ زیرا تفاوت‌های فیزیولوژیکی قابل‌توجهی بین مدل‌های حیوانی (موش و زبرافیش) و انسان وجود دارد و مطالعات اپیدمیولوژیک مستقیم انسانی برای تأیید نهایی این مکانیسم‌ها ضروری است.

نتیجه‌گیری

شواهد علمی فزاینده از مطالعات آزمایشگاهی روی مدل‌های مختلف حیوانی و سلولی، اجماع قوی‌ای دربارهٔ پتانسیل آسیب‌زایی ریز و نانوپلاستیک‌ها بر سلامت دستگاه گوارش ایجاد کرده است. مواجههٔ خوراکی با این ذرات می‌تواند زنجیره‌ای از رویدادهای پاتولوژیک به‌هم‌پیوسته را آغاز کند که در نهایت به اختلال عملکرد سد روده و ایجاد محیط التهابی مزمن منجر می‌شود. هستهٔ مرکزی این مکانیسم، القای استرس اکسیداتیو است که به‌عنوان محرک اولیه، هم باعث آسیب مستقیم به ساختار سلولی می‌شود و هم سیگنال‌های هشداردهنده‌ای را برای سیستم ایمنی ذاتی ارسال می‌کند. فعال‌سازی متعاقب مسیرهای التهابی کلیدی، ازجمله مسیر اینفلامازوم NLRP3 و مسیر TLR4/NF-κB، طوفان سیتوکینی را به راه می‌اندازد که خود موجب تشدید آسیب می‌شود. یکی از مهم‌ترین تظاهرات این فرایند، تضعیف سد اپیتلیال روده است که از طریق کاهش بیان و یکپارچگی پروتئین‌های اتصال محکم و همچنین اختلال در ترشح محافظ موسین رخ می‌دهد. افزایش نفوذپذیری روده نه‌تنها پیامد این آسیب است، بلکه با تسهیل ورود بیشتر عوامل التهابی و بالقوهٔ بیماری‌زا به گردش خون، می‌تواند چرخهٔ معیوب التهاب را تشدید و زمینه را برای عوارض سیستمیک فراهم کند. هم‌زمان، القای اشکال مختلف مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده، ازجمله آپوپتوز و پیروپتوز، در سلول‌های اپیتلیال روده، سد فیزیکی را بیشتر تخریب و روند ترمیم بافت را مختل می‌کند. تغییرات مشاهده‌شده در پروفیل بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم و انتقال نیز حاکی از اختلال در عملکردهای اساسی سلولی است که می‌تواند پیامدهای فیزیولوژیک گسترده‌تری داشته باشد.

در مجموع، شواهد علمی حاصل از مطالعات تجربی نشان می‌دهد که ورود میکرو و نانوپلاستیک‌ها به دستگاه گوارش، زنجیره‌ای از رویدادهای پاتولوژیک به‌هم‌پیوسته را آغاز می‌کند که در نهایت به آسیب ساختاری و عملکردی اپیتلیوم روده می‌انجامد. ذرات نانوپلاستیک (کوچک‌تر از ۱۰۰۰ نانومتر) عمدتاً از طریق اندوسیتوز و ترانس‌سیتوز توسط سلول‌های اپیتلیال روده جذب می‌شوند، درحالی‌که ذرات میکروپلاستیک بزرگ‌تر (بزرگ‌تر از ۵ میکرومتر) عمدتاً از طریق آسیب مکانیکی و اختلال در اتصالات محکم به اپیتلیوم آسیب می‌رسانند. تجمع این ذرات در سلول‌های اپیتلیال و میتوکندری، به افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) و القای استرس اکسیداتیو منجر می‌شود که خود با کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌های درون‌سلولی مانند Glutathione (GSH) و آنزیم‌های Superoxide dismutase (SOD) و Catalase (CAT) همراه است.

استرس اکسیداتیو از یک سو، با کاهش بیان پروتئین‌های اتصال محکم مانند ZO-1، Occludin و Claudin، یکپارچگی سد روده‌ای را مختل می‌کند و نفوذپذیری آن را افزایش می‌دهد و از سوی دیگر، با فعال‌سازی مسیرهای التهابی کلیدی، ازجمله NLRP3 inflammasome و مسیر TLR4/NF-κB، پاسخ التهابی موضعی و سیستمیک را تحریک می‌کند. فعال‌سازی این مسیرها با افزایش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α، IL-1β و IL-6 و کاهش سیتوکین ضدالتهابی IL-10 همراه است. این التهاب پایدار و اختلال در سد روده، زمینه را برای القای دو نوع مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده در سلول‌های اپیتلیال فراهم می‌کند: آپوپتوز (از طریق افزایش نسبت Bax/Bcl-2 و فعال‌سازی کاسپاز-۹ و -۳) و پیروپتوز (از طریق فعال‌سازی Caspase-1، برش Gasdermin-D و آزادسازی IL-1β و IL-18). در نتیجه، این زنجیرهٔ به‌هم‌پیوسته شامل جذب ذرات، استرس اکسیداتیو، التهاب و مرگ سلولی، می‌تواند یکپارچگی سد اپیتلیال روده را به‌طور جدی به خطر بیندازد و زمینه‌ساز بیماری‌های التهابی روده و اختلالات متابولیک باشد.

نقاط ضعف مطالعات موجود و پیشنهادها برای پژوهش‌های آینده

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، محدودیت‌های مهمی در ادبیات تحقیقاتی کنونی وجود دارد که در مطالعات آتی باید به آن‌ها توجه شود:

غیرواقعی‌بودن شرایط مواجهه: بسیاری از مطالعات از غلظت‌های بسیار بالاتر از سطوح تخمین‌زده‌شده در محیط‌های واقعی و دوره‌های مواجهه کوتاه‌مدت استفاده کرده‌اند. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده روی آثار مواجههٔ مزمن و طولانی‌مدت با غلظت‌های پایین‌تر و زیست‌محور متمرکز شوند تا ارزیابی دقیق‌تری از خطرهای سلامت انسان ارائه دهند؛

کم‌توجهی به ترکیب پیچیدهٔ آلاینده‌ها: در محیط طبیعی، ریز و نانوپلاستیک‌ها به‌ندرت به‌صورت خالص یافت می‌شوند و اغلب با آلاینده‌های دیگر (مانند فلزات سنگین، هیدروکربن‌ها، افزودنی‌های پلاستیکی) همراه هستند. لازم است تحقیقات آینده آثار ترکیبی Synergistic یا Antagonistic این ذرات با آلاینده‌های دیگر رایج محیطی را بررسی کنند.

شکاف در درک مکانیسم‌های کامل: اگرچه چند مسیر کلیدی شناسایی شده‌اند، درک جامعی از شبکهٔ تعاملی کامل بین استرس اکسیداتیو، التهاب، مرگ سلولی و اختلال متابولیک ناشی از این ذرات وجود ندارد. استفاده از رویکردهای Omics یکپارچه، مانند Transcriptomics، Proteomics وMetabolomics،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

می‌تواند برای ترسیم نقشهٔ جامع‌تری از این تعاملات پیچیده مفید باشد. ضمناً، اگرچه این مطالعه بر دو مسیر اصلی آپوپتوز و پیروپتوز متمرکز بوده است، مسیرهای مرگ سلولی دیگر مانند نکروپتوز، فروپتوز و اتوفاژی، که ممکن است در آسیب روده‌ای ناشی از میکرو و نانوپلاستیک‌ها نقش داشته باشند، در این مرور پوشش داده نشده‌اند. ازاین‌رو، انجام مطالعات تکمیلی با رویکردهای هدفمند برای بررسی این مسیرها در آینده ضروری است.

نادیده‌گرفته‌شدن نقش میکروبیوتای روده: میکروبیوتای روده بازیگر کلیدی در ایمنی، متابولیسم و یکپارچگی سد روده است، اما تعامل MPs/NPs با این جامعهٔ میکروبی پیچیده به‌طور سیستماتیک بررسی نشده است. پژوهش‌های آتی باید به تأثیر این ذرات در ترکیب، تنوع و عملکرد متابولیک میکروبیوتای روده و پیامدهای آن بر میزبان بپردازند.

محدودیت‌های مدل‌های تجربی: تفاوت‌های فیزیولوژیکی قابل‌توجهی بین مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی (مانند موش و ماهی زبرافیش) و انسان وجود دارد. همچنین، مدل‌های کشت سلولی دوبعدی معمول، پیچیدگی بافت روده و تعامل بین انواع مختلف سلول را بازتولید نمی‌کنند. توسعه و استفادهٔ گسترده‌تر از مدل‌های پیشرفته‌تر، مانند ارگانوئیدهای روده‌ای (شبه‌اندام‌های) مشتق از سلول‌های انسانی یا مدل‌های حیوانی ژنتیکی، می‌تواند پیش‌بینی بهتری از پاسخ انسان ارائه دهد.

تأثیر ویژگی‌های ذرات: درحالی‌که اثر اندازهٔ ذرات تا حدی بررسی شده است، تأثیر ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی دیگر، مانند شکل (مورفولوژی)، بار سطحی، درجهٔ کریستالینیته، هویت پلیمری و حالت فرسایش بر جذب، توزیع و سمیت این ذرات نیاز به بررسی سیستماتیک‌تر دارد. مطالعات آینده باید این پارامترها را به‌طور کنترل‌شده در طراحی آزمایش وارد کنند.

کمبود داده‌های اپیدمیولوژیک مستقیم انسانی: در نهایت، شکاف بزرگ بین شواهد قوی آزمایشگاهی و داده‌های اپیدمیولوژیک مستقیم در جمعیت‌های انسانی وجود دارد. انجام مطالعات اپیدمیولوژیک طولی دقیق، که با اندازه‌گیری بیومارکرهای مواجهه و اثر (مانند نشانگرهای التهاب روده و نفوذپذیری) همراه باشد، برای تأیید نهایی این یافته‌ها در انسان و کمی‌سازی خطر کاملاً ضروری است.

غلبه بر این محدودیت‌ها از طریق طراحی دقیق‌تر مطالعات آینده، نه‌تنها درک ما را از خطرهای سلامت ناشی از ریز و نانوپلاستیک‌ها عمیق‌تر خواهد کرد، بلکه مبنای علمی مستحکم‌تری برای تدوین استانداردهای ایمنی، خط‌مشی‌های نظارتی مؤثر و راهبردهای کاهش مواجهه در اختیار سیاست‌گذاران و نهادهای بهداشت عمومی قرار خواهد داد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از مرکز تحقیقات ژنتیک و مخاطرات محیطی به‌دلیل حمایت فنی و همچنین از همکارانی که در طرح نهایت همکاری را بر ما ارزانی داشتند و ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی کنند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی با یکدیگر ندارند.

REFERENCE

1. Ostle C, Thompson RC, Broughton D, Gregory L, Wootton M, Johns DG. The rise in ocean plastics evidenced from a 60-year time series. Nat Commun. 2019;10(1):1622. [DOI: 10.1038/s41467-019-09506-1]
2. Borrelle SB, Ringma J, Law KL, Monnahan CC, Lebreton L, McGivern A, et al. Predicted growth in plastic waste exceeds efforts to mitigate plastic pollution. Science. 2020;369(6510):1515-1518. [DOI: 10.1126/science.aba3656]
3. Jambeck JR, Geyer R, Wilcox C, Siegler TR, Perryman M, Andrady A, et al. Plastic waste inputs from land into the ocean. Science. 2015;347(6223):768-771. [DOI: 10.1126/science.1260352]
4. Cole M, Lindeque P, Halsband C, Galloway TS. Microplastics as contaminants in the marine environment: a review. Mar Pollut Bull. 2011;62(12):2588-2597. [DOI: 10.1016/j.marpolbul.2011.09.025]
5. European Food Safety Authority (EFSA). Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. EFSA J. 2016;14(6):e04501. [DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4501]
6. Suman TY, Rajendiran K, Kwak IS. Microplastics and nanoplastics in human health: a comprehensive review of exposure pathways, cellular mechanisms, and toxicological implications. Arch Toxicol. 2026;100(3):811-836. [DOI: 10.1007/s00204-025-04233-7]
7. Rajendran N, Han J. Techno-economic analysis and life cycle assessment of poly(butylene succinate) production using food waste. Waste Manag. 2023;156:168-176. [DOI: 10.1016/j.wasman.2022.11.037]
8. Lei J, Zhang X, Yan W, Chen X, Li Z, Dan P, et al. Urban microplastic pollution revealed by a large-scale wetland soil survey. Environ Sci Technol. 2023;57(21):8035-8043. [DOI: 10.1021/acs.est.2c08567]
9. He D, Chen X, Zhao W, Zhu Z, Qi X, Zhou L, et al. Microplastic contamination in the surface water of the Yangtze River from upstream to estuary based on different sampling methods. Environ Res. 2021;196:110908. [DOI: 10.1016/j.envres.2021.110908]
10. Lindeque PK, Cole M, Coppock RL, Lewis CN, Miller RZ, Watts AJ, et al. Are we underestimating microplastic abundance in the marine environment? A comparison of microplastic capture with nets of different mesh-size. Environ Pollut. 2020;265:114721. [DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114721]
11. Cheng Y, Song W, Tian H, Zhang K, Li B, Du Z, et al. The effects of high-density polyethylene and polypropylene microplastics on the soil and earthworm Metaphire guillelmi gut microbiota. Chemosphere. 2021;267:129219. [DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.129219]
12. Zhu BK, Fang YM, Zhu D, Christie P, Ke X, Zhu YG. Exposure to nanoplastics disturbs the gut microbiome in the soil oligochaete Enchytraeus crypticus. Environ Pollut. 2018;239:408-415. [DOI: 10.1016/j.envpol.2018.04.017]
13. Kelly FJ, Fussell JC. Toxicity of airborne particles—

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

established evidence, knowledge gaps and emerging areas of importance. Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci. 2020;378(2183):20190322. [DOI: 10.1098/rsta.2019.0322]
14. Zhang Q, Zhao Y, Du F, Cai H, Wang G, Shi H. Microplastic fallout in different indoor environments. Environ Sci Technol. 2020;54(11):6530-6539. [DOI: 10.1021/acs.est.0c00087]
15. Sridharan S, Kumar M, Singh L, Bolan NS, Saha M. Microplastics as an emerging source of particulate air pollution: a critical review. J Hazard Mater. 2021;418:126245. [DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.126245]
16. Kosuth M, Mason SA, Wattenberg EV. Anthropogenic contamination of tap water, beer, and sea salt. PLoS One. 2018;13(4):e0194970. [DOI: 10.1371/journal.pone.0194970]
17. Wang Z, Lin T, Chen W. Occurrence and removal of microplastics in an advanced drinking water treatment plant (ADWTP). Sci Total Environ. 2020;700:134520. [DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.134520]
18. Tong H, Jiang Q, Hu X, Zhong X. Occurrence and identification of microplastics in tap water from China. Chemosphere. 2020;252:126493. [DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.126493]
19. Koelmans AA, Nor NHM, Hermsen E, Kooi M, Mintenig SM, De France J. Microplastics in freshwaters and drinking water: critical review and assessment of data quality. Water Res. 2019;155:410-422. [DOI: 10.1016/j.watres.2019.02.054]
20. Oßmann BE. Microplastics in drinking water? Present state of knowledge and open questions. Curr Opin Food Sci. 2021;41:44-51. [DOI: 10.1016/j.cofs.2021.02.011]
21. Liebezeit G, Liebezeit E. Non-pollen particulates in honey and sugar. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2013;30(12):2136-2140. [DOI: 10.1080/19440049.2013.843025]
22. Liebezeit G, Liebezeit E. Origin of synthetic particles in honeys. Pol J Food Nutr Sci. 2015;65(2):143-147. [DOI: 10.1515/pjfns-2015-0025]
23. Zhu J, Zhang Q, Li Y, Tan S, Kang Z, Yu X, et al. Microplastic pollution in the Maowei Sea, a typical mariculture bay of China. Sci Total Environ. 2019;658:62-68. [DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.192]
24. Yang D, Shi H, Li L, Li J, Jabeen K, Kolandhasamy P. Microplastic pollution in table salts from China. Environ Sci Technol. 2015;49(22):13622-13627. [DOI: 10.1021/acs.est.5b03163]
25. Lee H, Kunz A, Shim WJ, Walther BA. Microplastic contamination of table salts from Taiwan, including a global review. Sci Rep. 2019;9(1):10145. [DOI: 10.1038/s41598-019-46417-z]
26. Zolotova N, Kosyreva A, Dzhalilova D, Fokichev N, Makarova O. Harmful effects of the microplastic pollution on animal health: a literature review. PeerJ. 2022;10:e13503. [DOI: 10.7717/peerj.13503]
27. Schwabl P, Köppel S, Königshofer P, Bucsics T, Trauner M, Reiberger T, et al. Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series. Ann Intern Med. 2019;171(7):453-457. [DOI: 10.7326/m19-0618]
28. Zhang N, Li YB, He HR, Zhang JF, Ma GS. You are what you eat: microplastics in the feces of young men living in Beijing. Sci Total Environ. 2021;767:144345. [DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.144345]
29. Zhang J, Wang L, Trasande L, Kannan K. Occurrence of polyethylene terephthalate and polycarbonate microplastics in infant and adult feces. Environ Sci Technol Lett. 2021;8(11):989-994. [DOI: 10.1021/acs.estlett.1c00559]
30. Leslie HA, Van Velzen MJ, Brandsma SH, Vethaak AD, Garcia-Vallejo JJ, Lamoree MH. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. Environ Int. 2022;163:107199. [DOI: 10.1016/j.envint.2022.107199]
31. Ragusa A, Svelato A, Santacroce C, Catalano P, Notarstefano V, Carnevali O, et al. Plasticenta: first evidence of microplastics in human placenta. Environ Int. 2021;146:106274. [DOI: 10.1016/j.envint.2020.106274]
32. Jenner LC, Rotchell JM, Bennett RT, Cowen M, Tentzeris V, Sadofsky LR. Detection of microplastics in human lung tissue using μFTIR spectroscopy. Sci Total Environ. 2022;831:154907. [DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.154907]
33. Li D, Shi Y, Yang L, Xiao L, Kehoe DK, Gun'ko YK, et al. Microplastic release from the degradation of polypropylene feeding bottles during infant formula preparation. Nat Food. 2020;1(11):746-754. [DOI: 10.1038/s43016-020-00171-y]
34. Chen Y, Chen Q, Zhang Q, Zuo C, Shi H. An overview of chemical additives on (micro)plastic fibers: occurrence, release, and health risks. Rev Environ Contam Toxicol. 2022;260(1):22. [DOI: 10.1007/s44169-022-00023-9]
35. Lai H, Liu X, Qu M. Nanoplastics and human health: hazard identification and biointerface. Nanomaterials (Basel). 2022;12(8):1298. [DOI: 10.3390/nano12081298]
36. Lee H, Song SJ, Kim CS, Park B. Polystyrene nanoplastics-induced intestinal barrier disruption via inflammation and apoptosis in zebrafish larvae (Danio rerio). Aquat Toxicol. 2024;274:107027. [DOI: 10.1016/j.aquatox.2024.107027]
37. Xu Z, Shen J, Lin L, Chen J, Wang L, Deng X, et al. Exposure to irregular microplastic shed from baby bottles activates the ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway, causing intestinal inflammation. Environ Int. 2023;181:108296. [DOI: 10.1016/j.envint.2023.108296]
38. Jia R, Han J, Liu X, Li K, Lai W, Bian L, et al. Exposure to polypropylene microplastics via oral ingestion induces colonic apoptosis and intestinal barrier damage through oxidative stress and inflammation in mice. Toxics (Basel). 2023;11(2):127. [DOI: 10.3390/toxics11090733]
39. Frydkjær CK, Iversen N, Roslev P. Ingestion and egestion of microplastics by the cladoceran Daphnia magna: effects of regular and irregular shaped plastic and sorbed phenanthrene. Bull Environ Contam Toxicol. 2017;99(6):655-661. [DOI: 10.1007/s00128-017-2186-3]
40. Walczak AP, Kramer E, Hendriksen PJ, Helsdingen R, Van Der Zande M, Rietjens IM, et al. In vitro gastrointestinal digestion increases the translocation of polystyrene nanoparticles in an in vitro intestinal co-culture model. Nanotoxicology. 2015;9(7):886-894. [DOI: 10.3109/17435390.2014.988664]
41. Mustafa M, Ahmad R, Tantry IQ, Ahmad W, Siddiqui S, Alam M, et al. Apoptosis: a comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications. Cells. 2024;13(22):1838. [DOI: 10.3390/cells13221838]
42. Ahmad Bhat I, Maqsood Bhat A, Tasduq Abdullah S. Apoptosis—mechanisms, regulation in pathology, and therapeutic potential. In: Biochemistry. London: IntechOpen; 2025. [DOI: 10.5772/intechopen.1008890]
43. Abdelmawgood IA, Soliman AM. Unravelling the potential role of nanoplastics and microplastics-induced toxicity in freshwater fish: emerging role of programmed cell death mechanisms. J Appl Toxicol. 2026. [DOI: 10.1002/jat.70061]
44. Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. Nat Rev Mol Cell Biol. 2014;15(1):49-63. [DOI: 10.1038/nrm3722]
45. Fernández-Lázaro D, Sanz B, Seco-Calvo J. Mechanisms of programmed cell death: structural and functional pathways. A narrative review. Investig Clin. 2024;65(2):230-252. [DOI: 10.54817/ic.v65n2a09]
46. Liu Y, Pan R, Ouyang Y, Gu W, Xiao T, Yang H, et al. Pyroptosis in health and disease: mechanisms, regulation and clinical perspective. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):245. [DOI: 10.1038/s41392-024-01958-2]
47. Fan J, Ha Y. Micro- and nanoplastics and the immune system: mechanistic insights and future directions. Immuno. 2025;5(4):52. [DOI: 10.3390/immuno5040052]
48. Li H, Zhang P, Lin M, Li K, Zhang C, He X, et al. Pyroptosis: candidate key targets for mesenchymal stem cell-derived exosomes for the treatment of bone-related diseases. Stem Cell Res Ther. 2025;16(1):68. [DOI: 10.1186/s13287-025-04167-y]
49. Stock V, Böhmert L, Lisicki E, Block R, Cara-Carmona J, Pack LK, et al. Uptake and effects of orally ingested

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

polystyrene microplastic particles in vitro and in vivo. Arch Toxicol. 2019;93(7):1817-1833. [DOI: 10.1007/s00204-019-02478-7]
50. Lo LS, Qiang L, Ye P, Ma C, Lai KP, Shi H, et al. Gut-microbial responses to acute polyester microplastic exposure in zebrafish: dysbiosis, opportunistic bacteria, and functional impact. Int J Mol Sci. 2026;27(12):5355. [DOI: 10.3390/ijms27125355]
51. Zheng XY, Wei W, Muhammad A, Zhang M, Chen YJ, Xie JH, et al. Influence of untreated and microbially degraded mangrove sediment microplastics on zebrafish (Danio rerio) intestinal histology and immune and antioxidant biomarkers. Vet Sci. 2025;12(9):854. [DOI: 10.3390/vetsci12090854]
52. Liu X, Wang J, Borghi A, Xiao S, Caracciolo G, Pozzi D, et al. Functionalized polystyrene nanoplastics induce distinct toxicity and transcriptomic changes in human intestinal Caco-2 cells. Microplast Nanoplast. 2025. [DOI: 10.1186/s43591-025-00170-5]
53. Lama S, Venditti M, Biasi A, Lenti C, Najahi H, Banni M, et al. Oxidative and inflammatory damage by environmental polyethylene microplastics in Caco-2 cells is prevented by polyphenol-rich Limoncella apple extract. Oxid Med Cell Longev. 2026;2026:3136395. [DOI: 10.1155/omcl/3136395]
54. Sharma P, Dagariya S, Singh G, Kumar D, Singh M. Nanoplastics from single-use polyethylene terephthalate bottles impair the functionality of human gut-dwelling Lactobacillus rhamnosus and induce toxicity in human cells. Nanoscale Adv. 2025;7(19):6220-6238. [DOI: 10.1039/d5na00613a]
55. Jarmakiewicz-Czaja S, Ferenc K, Sokal-Dembowska A, Wojdyła D, Filip R. Effects of microplastics on the intestines. BMC Gastroenterol. 2026. [DOI: 10.1186/s12876-026-04749-x]
56. Yu J, Chen L, Gu W, Liu S, Wu B. Heterogeneity effects of nanoplastics and lead on zebrafish intestinal cells identified by single-cell sequencing. Chemosphere. 2022;289:133133. [DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.133133]
57. Lee S, Ahn J, Kim JH, Lee E, Lee I, Byun S. Transcriptomic and metabolomic analysis unveils nanoplastic-induced gut barrier dysfunction via STAT1/6 and ERK pathways. Environ Res. 2024;249:118437. [DOI: 10.1016/j.envres.2024.118437]
58. Yang JZ, Li JH, Liu JL, Zhou AD, Wang H, Xie XL, et al. Multiomics analysis revealed the effects of polystyrene nanoplastics at different environmentally relevant concentrations on intestinal homeostasis. Environ Pollut. 2025;372:126050. [DOI: 10.1016/j.envpol.2025.126050]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]