

## مقاله مروری

## سمیت نانومواد- تأثیر خواص فیزیکوشیمیایی

عمید رهی<sup>۱</sup>، نغمه ستاراحمدی<sup>۲</sup>، حسین هلی<sup>۳\*</sup>

## چکیده:

نانومواد ساختارهایی هستند که حداقل در یک بعد کمتر از یکصد نانومتر دارند. اخیراً پیشرفت در نانوفناوری سبب شده است تا از نانومواد در زمینه های مختلفی استفاده شود. از طرف دیگر، افزایش روزافزون استفاده از نانومواد منجر به رهاسازی آنها در محیط زیست گردیده است. لذا لازم است قبل از اینکه از این مواد در محیط های زیستی و سامانه های زنده استفاده شود، آنها از نظر سازگاری زیستی و نحوه توزیع در محیط زیستی و بدن موجود زنده ارزیابی شوند. تحقیقات نشان داده است که قرار گرفتن در معرض نانومواد ممکن است منجر به بروز طیف وسیعی از اثرات حاد و مزمن شامل التهاب، تشدید بیماری آسم، تب بخار فلز (Metal fume fever)، فیبروز (Fibrosis)، بیماری التهابی مزمن و سرطان شود. اگرچه اثرات سمیت نانومواد بر موجودات زنده، سلامتی انسان و محیط زیست توسط محققان مورد بررسی قرار گرفته است، اما هنوز ابهامات گسترده ای درباره اثرات و مکانیسم سمیت نانومواد وجود دارد. بنابراین شناخت کامل نانومواد و اثرات سمیت و عوامل موثر بر آن ضروری است. مکانیسم های جذب سلولی نانومواد و پراکندگی آنها در محیط های زیستی، وابسته به خواص فیزیکوشیمیایی آنها می باشد. بنابراین آشنایی با ویژگی های منحصر به فرد نانومواد و چگونگی واکنش آنها با سامانه های زیستی، معیار مهمی برای استفاده ایمن از نانومواد می باشد. ویژگی های نانومواد از قبیل اندازه، شکل، نسبت ابعاد، تراکم، نقص های سطحی و ساختاری و سرعت انحلال، علت اصلی بروز سمیت سلولی و عوارض جانبی این مواد در بدن می باشند. مقاله حاضر، مروری بر مطالعات انجام شده با هدف بررسی ارتباط خواص فیزیکوشیمیایی نانومواد و سمیت آنها می باشد.

واژه های کلیدی: نانومواد، نانوفناوری، ایمنی، سمیت

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد نانوفناوری پزشکی، گروه نانوفناوری پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، شیراز

۲- دانشیار گروه بیوفیزیک، مرکز تحقیقات نانوفناوری در علوم زیستی و پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، شیراز

۳- استادیار گروه شیمی، گروه نانوفناوری پزشکی، مرکز تحقیقات نانوفناوری در علوم زیستی و پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، شیراز

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۷۱-۳۲۳۴۹۳۳۲، پست الکترونیکی: hheli7@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۷/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۲۲

## مقدمه

نانومواد به دلیل بروز خواص جدید که ناشی از سطح موثر و واکنش پذیری زیاد آنهاست، مورد توجه زیادی قرار دارند. از طرف دیگر با پیشرفت های سریع در نانو فناوری، نانومواد با اشکال و اندازه های بسیار متنوعی ساخته شده و در تولید محصولات و ابزارهای مختلف صنعتی و پزشکی به کار می روند. کاربردهای نوعی نانومواد شامل درمان سرطان (۱)، طراحی دارو (۲،۳)، دارو و ژن رسانی (۴)، پوشش های خود تمیز شونده و ضدباکتری (۵)، برچسب های بیولوژیک (۶)، مطالعه و شناسایی پروتئین ها (۷،۸)، مهندسی بافت (۹)، هایپرترمییا (Hyperthermia) روش درمانی که در آن برای آسیب رساندن به سلول های سرطانی، بافت بدن را در معرض دمای زیاد (تا حدود ۴۴ درجه سلسیوس) قرار می دهند (۱۰)، حسگرها (۱۳-۱۱)، زیست حسگرها (۱۶-۱۴) و پوشش ها (۱۷) می باشد. اما مطالعات سال های اخیر نشان می دهد که برخی از نانومواد اثرات منفی بر روی رشد و بقای موجودات زنده داشته و ممکن است منجر به بروز طیف وسیعی از اثرات حاد و مزمن شوند (۱۸،۱۹). نانومواد قادر به حرکت در بدن و محیط بوده، نسبت سطح به حجم در مقایسه با فرم توده ای آنها زیاد است و آزادسازی آنها روی موجودات زنده و محیط زیست ممکن است اثرات منفی برجای گذارد. از این رو، ارزیابی سمیت این مواد ضروری است. همچنین، نانومواد به دلیل اندازه کوچک، در محیط های ناهمگن بر روی سطوح جامد، مایع یا گاز قرار گرفته و جذب می شوند و به منظور بررسی خطرات سمیت آنها، باید به نانومواد شناور در مایعات یا پراکنده شده در گازها توجه خاص نمود. از آنجا که نانو فناوری یک فناوری نسبتاً جدید است، اطلاعات کمی در ارتباط با خطرات نانومواد در دسترس است. در سالیان گذشته، صدها تن از نانومواد از طریق منابع مختلفی از جمله احتراق سوخت های فسیلی به محیط وارد می شد و شناخت کافی درباره واکنش های احتمالی بین نانومواد و سامانه های زیستی وجود نداشت (۲۰). هر ساله در انگلستان ۲۰۰۰ نفر به دلیل در معرض قرار گرفتن با نانوفیبرهای آریست و ابتلا به آریستوز می میرند (۲۱).

در سال های اخیر، شمار مقالات ارائه شده در زمینه نانومواد

به شکل چشمگیری افزایش یافته است. اما اکثر این مطالعات روی ساخت و کاربرد این مواد تمرکز داشته و کمتر از ۱٪ آنها به اثرات زیستی نانومواد توجه داشته اند (۱۹). در حالی که سمیت بسیاری از مواد به خوبی شناخته شده است، اما مشخص نیست که چه غلظت یا اندازه ای از آنها می تواند شروع کننده خواص سمی جدیدی در مقیاس نانو باشد. فقدان اطلاعات در دسترس راجع به خواص نانومواد و ویژگی های سمیتی آنها، مانع طراحی ایمن نانومواد می شود.

بر اساس مطالعات انجام شده در چند سال گذشته در مورد اثرات زیستی و سمی نانومواد، رابطه معنی داری میان در معرض قرار گرفتن بدن با نانومواد و بروز بیماری های ریوی، قلبی - عروقی و مرگ و میر وجود دارد (۲۲). اما درباره مکانیسم های بنیادین ایجاد سمیت توسط نانومواد شناخت کمی وجود دارد. برای مثال، نفوذ نانومواد به بخش های مختلف درون سلولی و برون سلولی، از جمله سیتوپلاسم سلول های اپیتالیال ریه و مزوتلیال، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی تأیید شده است (۲۳). بنابراین، ضروری است تا خطرات احتمالی پیشرفت های جدید با استفاده از نانومواد را قبل از استفاده از آنها مشخص کرد تا از بروز آسیب های انسانی جلوگیری شود.

سم شناسی نانومواد به مطالعه تعاملات نانومواد و سامانه های زیستی می پردازد تا رابطه ای منطقی بین خواص فیزیکوشیمیایی نانومواد و پاسخ های زیستی به دست آید (۲۴). فعالیت زیستی و سمیت نانومواد به میزان زیادی وابسته به خواص فیزیکوشیمیایی آنهاست. اندازه، شکل، نسبت ابعاد، تراکم، نقص های سطحی و ساختاری و سرعت انحلال از جمله خواص فیزیکوشیمیایی هستند که بررسی این خواص برای درک فعالیت زیستی و اثرات سمی نانومواد پیشنهاد شده اند. اما تنوع زیاد نانومواد امکان مقایسه نتایج مطالعات مختلف را با توجه به گوناگونی خواص و ویژگی های آنها دشوار می سازد. با وجود تحقیقات انجام شده در چند سال گذشته، هنوز خلاء زیادی در علم سم شناسی نانومواد وجود دارد. بحث سم شناسی نانومواد باعث ایجاد پیچیدگی هایی در نانو فناوری شده است، به گونه ای که محققان پی بردند، روش های مورد استفاده

مصارف تجاری بکار گرفته می‌شوند و از این طریق عموم مردم نیز در معرض خطر قرار می‌گیرند. بنابراین دانستن مکانیسم‌های بازدارنده از سمیت القا شده توسط نانومواد به عنوان عامل آسیب رسان به سلامت از اهمیت بالایی برخوردار است.

### سمیت نانومواد

سمیت زیستی: نانومواد به روش‌های مختلف داخل وریدی، پوستی، زیر جلدی، تنفسی، درون صفاقی و خوراکی می‌توانند وارد بدن شوند. پس از ورود نانومواد به بدن، آنها می‌توانند در اندام‌های مختلف بدن توزیع شوند. جذب نانومواد می‌تواند با اولین برهمکنش آنها با اجزاء زیستی (سلول‌ها و پروتئین‌ها) صورت گیرد. نانومواد وارد شده به سلول‌های بدن می‌توانند برای مدت زمان نامشخصی در سلول باقی بمانند و یا سلول را ترک کرده و به سمت سلول‌ها و ارگان‌های دیگر حرکت کنند و در این بین ممکن است بدون هیچ جذبی از بدن دفع شوند (۲۶). واکنش نانومواد با سامانه‌های زیستی می‌تواند منجر به بروز اثرات سمیتی مانند آلرژی (۲۴)، فیبروز (۲۷)، تب بخار فلز (۱۸)، رسوب در اندام‌ها (ایجاد نقص و نارسایی در ارگان‌ها) (۲۷)، التهاب (۲۷)، سمیت سلولی (۲۷)، آسیب بافتی (۲۸)، تولید گونه‌های اکسیژنی فعال (۲۹) و آسیب DNA (۲۸) شود. آسیب‌های محتمل برای عوارض ناشی از نانومواد در جدول ۱ ارائه شده است.

برای مطالعه اثرات سمی نانومواد همیشه نمی‌توانند کاربردی باشند. زیرا نانومواد رفتارهای متفاوتی داشته و می‌توانند باعث اختلال در معیارهای سنجش سمیت شوند. نانومواد علاوه بر ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی منحصر به فرد، رفتارهای متفاوتی در سامانه‌های زیستی از خود بروز می‌دهند (۲۰، ۲۱).

طی چند سال اخیر شمار مطالعات انجام شده در زمینه سم‌شناسی نانومواد رو به افزایش بوده است و مطالعات علمی سال‌های اخیر در مورد مکانیسم برهمکنش سلول‌ها با نانومواد نشان می‌دهد که سلول‌ها به سادگی از طریق مکانیسم‌های فعال درون سلولی با نانومواد پیوند می‌یابند (۲۴). شناخت این مکانیسم‌ها دشوار است، زیرا این مواد رفتارهای کاملاً متفاوتی را نشان می‌دهند. به عنوان مثال تفاوت‌هایی در پوشش سطح، میزان انباشتگی، تراکم، بار و اندازه نانومواد وجود دارد که سبب می‌شود تا طبقه‌بندی رفتار نانومواد در تماس با سیستم‌های زیستی و شناسایی خطرات آنها مشکل باشد (۱۹). مطالعات سم‌شناسی روی حیوانات نشان می‌دهد که در معرض قرار گرفتن سامانه تنفسی با نانومواد، پاسخ‌های التهابی مضرتری نسبت به ذرات میکرومتری با ترکیب شیمیایی و غلظت برابر، ایجاد می‌کند (۲۵). در حال حاضر افراد مشغول به کار در کارخانه‌ها و مراکز تحقیقاتی نانومواد، بیشترین مواجهه با این مواد را دارند. نانومواد تولید شده جهت

جدول ۱: اثرات پاتوفیزیولوژیک محتمل برای اثرات سمیتی ناشی از نانومواد

منبع	آسیب احتمالی	اثر سمیتی ناشی از نانومواد
(۲۹)	آسیب غشا، DNA، پروتئین، استرس اکسیداتیو	تولید گونه‌های اکسیژنی فعال
(۲۸)	جهش‌زایی، سرطان	آسیب DNA
(۲۷)	التهاب، اختلال در عملکرد میتوکندری	استرس اکسیداتیو
(۲۷)	تخریب غشای داخلی، اتلاف انرژی (Energy failure)، آپیتوز، نکروز، سمیت سلولی	اختلال در میتوکندری
(۳۰)	التهاب سلولی، فیبروز، گرانولوم (Granuloma)، آتروژنز (Atherogenesis)	عفونت
(۳۱)	جذب در کبد، طحال، گره لنفی، بزرگ شدن ارگان‌ها و اختلال در عملکرد آنها	جذب توسط سامانه رتیکولاندوتلیال (Reticuloendothelial System)
(۲۷)	از دست دادن فعالیت آنزیم‌ها، تحریک فرآیندهای خودایمنی	غیرطبیعی شدن ساختار پروتئین
(۲۸)	تخریب DNA، تجمع نوکلئوپروتئین‌ها	جذب در هسته سلول
(۲۸)	آسیب به مغز و سامانه عصبی محیطی	جذب در بافت عصبی
(۲۳)	التهاب مزمن، فیبروز، گرانولوم	اختلال در فاگوسیتوز
(۱۹)	اثر بر لخته شدن خون، آتروژنز، ترومبوز، سکت‌های قلبی و مغزی	اختلال در عملکرد اندوتلیال
(۲۷)	مهار چرخه سلولی، پیری	تغییر در نظم چرخه سلولی

Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated سیگنال‌های التهابی را فعال می‌کنند و در سطوح بسیار بالا، منجر به فعالسازی مسیرهای آپوپتوز (Apoptosis) و نکروز می‌شوند (۲۷).

استرس اکسیداتیو می‌تواند منجر به شکست دو رشته DNA شود که در بیشتر انواع مرگ‌های ناشی از آسیب‌های اکسیداتیو DNA قابل توجه می‌باشد. افزایش میزان گونه‌های اکسیژنی فعال می‌تواند منجر به آسیب DNA میتوکندری نیز شود (۳۷). آسیب DNA میتوکندری عاملی برای ایجاد چندین سندرم بالینی مثل تحلیل عضلانی دوشن، آتاکسی، سکتة مغزی، نقص در هدایت الکتریکی قلب و افزایش پروتئین مایع مغزی-نخاعی می‌باشد (۳۸).

سمیت محیطی: انجام فعالیت‌های تحقیقاتی و کار با نانومواد باعث می‌شود مقادیری از آن به محیط زیست انتقال یابد که در نهایت منجر به بروز نوعی آلودگی تحت عنوان آلودگی زیست محیطی نانومواد می‌شود. تا به امروز مطالعات زیادی روی مکانیسم انتقال و تجزیه زیستی نانو مواد انجام نشده است. اما به هر حال، حضور نانومواد در محیط زیست روی اکوسیستم تأثیر می‌گذارد. در مطالعه‌ای، سمیت توپ‌های کربنی C60 Fullerene در دو گونه آبزی (دو گونه آبزی Daphnia و Pimephales) با اندازه‌گیری میزان پراکسیداسیون چربی در مغز آنها ارزیابی شد. میزان پراکسیداسیون چربی به طور قابل توجهی در آبشش‌ها افزایش یافته بود و منجر به افزایش بیان ژن‌های مربوط به واکنش‌های التهابی و متابولیسم شد (۳۹). مطالعات انجام شده در زمینه بررسی اثرات نانومواد روی گیاهان و میکروب‌ها نیز بسیار کم است. قبل از رها کردن ناآگاهانه مقادیر زیادی از نانومواد به محیط زیست، لازم است تا حلالیت و تجزیه‌پذیری آنها را در آب و خاک بررسی شده و اطلاعات پایه‌ای در مورد ایمنی، سمیت و سازگاری نانومواد با خاک و زندگی آبزیان کسب شود.

دلایل ایجاد سمیت توسط نانومواد: سمیت نانومواد می‌تواند در دو سطح سلولی و سامانه‌ای رخ دهد. سمیت کنترل نشده در هر سطح می‌تواند کشنده باشد. سمیت نانومواد مربوط به ویژگی‌های زیر است:

بیشتر سمیت درون سلولی و درون تنی نانومواد ناشی از تولید مقدار زیادی از گونه‌های اکسیژنی فعال می‌باشد (۲۷، ۳۱). یکی از مکانیسم‌ها، القاء استرس اکسیداتیو ناشی از انحلال نانومواد با پایه آهن می‌باشد که تولید گونه‌های اکسیژنی فعال را کاتالیز کرده و از طریق واکنش فنتون (Fenton) منجر به تولید رادیکال‌های آزاد  $OH^{\bullet}$  و  $OOH^{\bullet}$  می‌شود. برخی از نانومواد ساکن نمی‌توانند منجر به افزایش خود به خودی گونه‌های اکسیژنی فعال شوند، اما قادر به تحریک تولید گونه‌های اکسیژنی فعال در شرایط زیستی می‌شوند که دلیل آن توانایی این نانومواد در هدف قرار دادن میتوکندری است. مقادیر مشخصی از گونه‌های اکسیژنی فعال تولید شده نقش مهمی در تلفیق چندین رویداد سلولی ایفا می‌کنند که شامل انتقال پیام، بیان ژن و تنظیم اکسایش و کاهش پروتئین می‌باشد (۳۲). گونه‌های اکسیژنی فعال در اثر پراکسیداسیون چربی‌ها، تغییر پروتئین‌ها، شکست DNA و اختلال در همانندسازی ژن، منجر به آسیب سلولی و در نهایت باعث ایجاد سرطان، بیماری‌های کلیوی، تحلیل سامانه عصبی، بیماری‌های ریوی و قلبی-عروقی می‌شوند (۳۳). گونه‌های اکسیژنی فعال می‌تواند الکترون‌ها را از لیپیدهای موجود در غشای سلول بگیرد و باعث کاهش عملکرد فیزیولوژیکی سلول و مرگ آن شود. برای مثال، استرس اکسیداتیو ناشی از نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید منجر به پاسخ‌های التهابی از قبیل افزایش سلول‌های با هسته چندشکلی و اختلال در عمل فاگوسیتوز ماکروفاژها در جوندگان می‌شود (۳۴). سمیت ناشی از گونه‌های اکسیژنی فعال می‌تواند در سامانه عصبی مرکزی اختلال ایجاد کند که ناشی از افزایش میزان پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع است (۳۵). گونه‌های اکسیژنی فعال همچنین باعث اختلالات قلبی-عروقی از جمله گرفتگی عروق، فشار خون و تنگی مجدد شریان‌ها بعد از آنژیوپلاستی می‌شود (۳۶). نانومواد با القاء استرس اکسیداتیو طی سه مرحله روی سیگنال‌های سلولی اثر می‌گذارند. در سطوح پایین، استرس اکسیداتیو از طریق فاکتور رونویسی NRF2: Nuclear Factor Rhythroid 2 باعث افزایش رونویسی از ژن‌های دفاعی می‌شود (۲۷). سطح بالای استرس اکسیداتیو از طریق کمپلکس پروتئینی NFKB: Nuclear

می شوند. میزان توزیع نانومواد وابسته به سرعت کلیرانس از جریان خون و بدام افتادن آنها توسط ماکروفاژهای کبد و طحال می باشد (۳۹،۴۰). کلیرانس و اپسونیزاسیون، فرآیندهایی هستند که باعث می شوند مواد خارجی به صورت موثرتری توسط ماکروفاژها خورده شوند. بروز این فرایندها وابسته به اندازه و مشخصات سطحی نانومواد می باشد. پس از تزریق درون صفاقی، نانومواد با عبور از حفره پریتون و یا پرده جفتی می توانند وارد رحم شوند که باعث نارسایی مغزی جنین و حتی مرگ آن می شود (۳۹).

ورود نانومواد از طریق دهان: با خوردن نانومواد، آنها در کلیه ها، کبد، طحال، ریه ها، مغز و دستگاه گوارش پخش می شوند (۴۰). نانومواد می توانند تمام طول دستگاه گوارش را طی کنند و از طریق مدفوع دفع شوند، یا اینکه جذب غشای دستگاه گوارش شده و وارد گردش خون شوند و پس از فیلتراسیون کلیوی از طریق ادرار دفع شوند (۴۰).

ورود نانومواد از طریق سیستم تنفسی: در صورت تنفس، توزیعی از نانومواد در ریه ها، قلب، کبد، طحال و مغز دیده می شود. نانومواد در آئولول ها طی فرآیند فاگوسیتوز بدام می افتند. میانگین نیمه عمر نانومواد در سامانه تنفسی انسان در حدود ۷۰۰ روز است (۴۱). پس از تنفس نانومواد، آنها در نواحی مختلفی از ریه ها ته نشین می شوند. جابجایی و ته نشینی مواد در مجاری تنفسی توسط سه مشخصه اصلی کنترل می شود، که شامل ساختار آناتومی مجاری تنفسی، الگوهای جریان هوا و مشخصات ایرودینامیک ذرات می باشد (۴۲). چگونگی ته نشینی ذرات در مجاری تنفسی وابسته به اندازه ذرات نیز هست. هنگام تنفس ذرات معلق در هوا، نانومواد وارد مجاری تنفسی شده و تمایل به ادامه حرکت در طول مسیر مجاری تنفسی دارند. تغییر ناگهانی یا دو شاخه ای شدن مسیر تنفس به عنوان یک نیروی نگهدارنده جریان هوا ممکن است باعث چسبیدن ذرات روی سطح مجاری تنفسی شود. بسته به اندازه ذرات، آنها در نواحی مختلف از ریه ته نشین می شوند. به عنوان مثال، ذرات بزرگ (۵-۳۰ میکرومتر) معمولاً در ناحیه بینی-حلقی (Nasopharynx) و از طریق مکانیسم گیراندازی حرکتی (اینرسی) ته نشین می شوند (۴۱). ذرات کوچکتر (۱-۵

- اندازه و نسبت سطح به حجم (عوامل افزایش واکنش پذیری نانومواد با مولکول های دیگر) (۳۳).  
- ترکیب شیمیایی (عامل واکنش پذیری) (۲۷).  
- بار سطحی (عامل واکنش های الکترواستاتیکی) (۱۹).  
- آبگریزی و وجود گروه های چربی دوست (۳۳).  
- الحاق نانومواد به مولکول های زیستی (عامل مهار فعالیت آنزیمها به صورت رقابتی یا غیر رقابتی) (۳۲).  
- سطح فعال نانومواد (۲۷).  
- وجود گونه های فلزی یا اجزا سمی در نانومواد (۳۴).

### قرار گرفتن در معرض نانومواد

قرار گرفتن در معرض نانومواد ممکن است به سه روش مواجهه شغلی، مواجهه مصرف کننده و مواجهه زیست محیطی رخ دهد. مواجهه شغلی شامل اشخاصی می شود که به طور مستقیم در کارخانه ها یا در حین انجام فعالیت های تحقیقاتی با نانومواد سرو کار دارند. مواجهه مصرف کننده شامل افرادی می شود که از محصولات ساخته شده با فناوری نانو (به عنوان مثال لوازم آرایشی و کرم های ضد آفتاب) استفاده می کنند. سنجش مقدار و نوع نانومواد بکار رفته در این محصولات برای اکثر مصرف کنندگان غیر ممکن است، زیرا اطلاعات دقیقی در مورد این محصولات برای عموم ارائه نمی شود. مطالعات نشان داده است که ذرات تیتانیا و اکسید روی موجود در کرم های ضد آفتاب، فتوکاتالیست های فعالی هستند که تحت تابش نور می توانند رادیکال آزاد تولید کرده و باعث آسیب به مولکول های زیستی شوند. با گذشت زمان و ورود نانومواد به اکوسیستم، غلظت این مواد غیر طبیعی در محیط زیست افزایش می یابد. اگر کاربردهای نانومواد بدون در نظر داشتن عوارض آنها توسعه یابد، ممکن است در آینده مهمترین راه در معرض قرار گرفتن با نانومواد، آب های زیر زمینی و خاک باشد.

### رفتار نانومواد در بدن

تزریق وریدی نانومواد: بعد از تزریق وریدی نانومواد، سطح آنها سریعاً توسط مجموعه ای از پروتئین های پلاسما به صورت انتخابی پوشیده می شود و شکلی ایجاد می کند که تاج پروتئین نامیده می شود (۴۰). در نهایت، نانومواد پس از تزریق وریدی، در کولون، ریه، مغز استخوان، کبد، طحال و گره لنفاوی یافت

میکرومتر) که در ناحیه بینی-حلقی جذب نشده‌اند، در ناحیه نای-برونش (Tracheobronchial) به دام می‌افتند که ممکن است از طریق مخاط دفع شوند (۴۱). در نهایت، ذرات کوچکتر از یک میکرومتر و نانومواد، به درون آلئول‌ها، جایی که ممکن است مکانیسم‌های دفعی کارآمد نباشند، نفوذ می‌کنند (۴۲). برای ذرات ته نشین شده در نواحی عمیق تر، مدت زمان بیشتری لازم است تا از ریه حذف شوند. از این رو، احتمال ایجاد اثرات مضر روی سلامتی افزایش می‌یابد که به علت واکنش‌های بین ذره و سلول/بافت است (۴۳). عملکرد فاگوسیتوز ماکروفاژهای آلئولی در حذف ذرات تنفس شده با اندازه‌های کوچکتر نسبت به اندازه‌های بزرگتر، کارآمدتر است (۴۴). لذا، نانومواد قادر به نفوذ در نواحی آلئولی ریه‌ها بوده و از طریق تبادل بین اپیتلیوم آلئول‌ها و جریان خون، وارد سیستم گردش خون شده و به آسانی به ارگان‌های دیگر منتقل می‌شوند. از طرفی ممکن است ذرات نامحلول برای مدت زمان نامشخص در ریه باقی بمانند که اقامت طولانی مدت ذرات در ریه، منجر به آسیب و پاسخ‌های زیستی می‌شود (۴۵). انتشار یکی از مکانیسم‌های ته نشینی برای ذرات کوچکتر از نیم میکرومتر در آلئول‌ها می‌باشد که علت آن، حرکت تصادفی ذرات موجود در هوا و برخورد با مولکول‌های هوا می‌باشد. در طی مکث کوتاه بین دم و بازدم، ممکن است ذرات کوچکتر از یک میکرومتر (از جمله نانومواد) به دلیل حرکت براونی و از طریق انتشار به دام بیفتند (۴۴). انتشار نقش مهمی در جذب نانومواد در نواحی عمیق سامانه تنفسی بازی می‌کند که ناشی از تغییر مکان ذرات می‌باشد.

هنگام در معرض قرار گیری از راه‌های دیگر، نانومواد باید قبل از ورود به خون از سد‌های فیزیولوژیکی از قبیل پوست، لوله گوارش یا ریه‌ها عبور کنند. در این بین ممکن است چندین مولکول دیگر نیز با آنها متصل شود. جذب مولکول‌های زیستی به سطح نانومواد، تمایل زیستی آنها را تغییر داده و منجر به بروز پاسخ‌های سلولی متفاوتی می‌شود (۴۶).

متابولیسم: نانوساختارهای پلیمری و نانوساختارهای سوپر پارامغناطیس آهن اکسید در بافت‌های بدن تجزیه می‌شوند، در حالی که نقاط کوانتومی، توپ‌های کربنی و نانوذرات سیلیکا

این گونه نیستند (۴۷). احتمال اینکه آنزیم‌ها بتوانند روی متابولیسم نانومواد بی اثر مانند نانوذرات طلا و نقره اثر بگذارند، بسیار پایین است (۴۸). مشخص شده است که مقاومت زیستی نانولوله‌های کربنی بواسطه آنزیم میلوپراکسیداز نوتروفیل‌ها کم می‌شود (۴۹). همچنین، پوشش‌ها و گروه‌های عاملی سطح می‌توانند متابولیسم شوند. به عنوان مثال پوشش پروتئینی نقاط کوانتومی عاملدار شده می‌تواند به وسیله پروتازها متابولیسم شود (۵۰).

نانومواد می‌توانند از طریق مسیرهای متابولیسم فاز ۱ و ۲ در کبد متابولیسم شوند (۵۰). فعالیت فاز ۱ شامل تغییر یا تشکیل یک گروه عاملی جدید به وسیله اکسایش و کاهش یا واکنش‌های هیدرولیز برای افزایش واکنش‌پذیری یا قطبیت است. فاز ۲، واکنش‌هایی را شامل می‌شود که در آنها اتصال یک ترکیب آندوژن مثل گلیکوروئیک اسید یا گلیسین، برای اطمینان از افزایش حلالیت در آب و واکنش‌پذیری شیمیایی کم انجام می‌شود. متابولیت‌های این فرآیندها قطبیت زیادی دارند و با سرعت بالایی نسبت به مولکول‌های اصلی توسط کلیه‌ها از طریق ادرار یا توسط کبد از طریق صفرا دفع می‌شوند (۵۰).

حذف/دودگی: حذف نانومواد از بدن می‌تواند از طریق مسیرهای مختلفی از جمله عروق، غدد پستان، بزاق، بازدم، ادرار، مدفوع و مایع منی صورت گیرد. نشان داده شده است که تزریق درون صفاقی نانولوله‌های کربنی تک دیواره عاملدار شده با گروه‌های هیدروکسیل باعث تجمع آنها در کبد و کلیه‌ها شده و طی ۱۸ روز از طریق ادرار دفع می‌شوند (۵۱). در حالی که نانولوله‌های کربنی تک دیواره عاملدار شده با آمونیم که به صورت وریدی تزریق شده‌اند، جذب کبدی نشان نداده و توسط کلیه‌ها سریعاً دفع می‌شوند (۴۷). نقاط کوانتومی به محض اینکه به بدن تزریق شوند، فعالیت آستروسیت‌ها را در مغز تحریک می‌کنند.

#### خواص فیزیکی شیمیایی موثر بر سمیت نانومواد

اندازه: مطالعات نشان می‌دهد که اندازه یک ماده بر میزان سمیت آن مؤثر است (۵۲). بین اندازه و میزان سمیت، یک رابطه معکوس برقرار است، اگرچه اطلاعات متناقض نیز در این

شده است که میزان سمیت با افزایش اندازه، افزایش می‌یابد (۵۶). غشای گلبول قرمز خون انسان پاسخی خاص و عجیب در برابر نانوذرات نشان می‌دهد، به این صورت که فعالیت همولیتیک بر علیه گلبول قرمز خون در مواجهه با نانوذرات سیلیکا با افزایش اندازه ذرات افزایش می‌یابد (۵۶). اگرچه مکانیسم دقیق واکنش همولیتیک شناخته شده نیست، ولی اعتقاد بر این است که گروه‌های سیلانول (Silanol) موجود در سطح نانوذرات با گروه‌های آمونوم روی غشای گلبول قرمز واکنش الکترواستاتیکی می‌دهد، بنابراین ذرات بزرگتر به سطح بزرگتری از غشای سلول می‌چسبند و باعث دفورمه شدن و پارگی غشای گلبول قرمز می‌شوند (۵۶).

اندازه، نقش کلیدی در پاسخ‌های فیزیولوژیک، توزیع و کلیرانس مواد بازی می‌کند (۵۷). ریه یک سد مؤثر بر علیه جذب و توزیع نانومواد می‌باشد. در داخل مجاری تنفسی انسان، ذرات تنفس شده با اندازه‌های متفاوت، روی نواحی مختلفی می‌نشینند. به عنوان مثال، ذرات با اندازه کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر در تمامی نواحی مجرای تنفسی می‌نشینند. این در حالی است که ذرات کوچکتر از ۱۰ نانومتر روی ناحیه نای-برونش نشسته و ذرات بین ۱۰-۲۰ نانومتر روی آئول‌ها می‌نشینند. ذرات کوچکتر از ۲۰ نانومتر نیز به طور مؤثر در ناحیه بینی-حلقی می‌نشینند (۵۸). به طور کلی، خطرات نانومواد می‌تواند به دلیل ارتباط بین اندازه و توانایی ورود آنها به سامانه‌های زیستی و یا تغییر ساختار پروتئین از طریق تشکیل کمپلکس نانومواد- پروتئین و افزایش فرسودگی پروتئین‌ها باشد.

شکل: یکی از پارامترهای مهمی است که شواهد قطعی زیادی از رابطه آن با سمیت وجود ندارد (۵۹). در سال‌های اخیر طراحی نانوذرات توجه زیادی را به خود جلب کرده است که منجر به تولید ذرات با اشکال متفاوت شده است. از جمله این اشکال می‌توان به کره، میله، رشته، صفحه و غیره اشاره کرد. همچنین می‌توان اشکالی با هندسه فوق‌العاده مانند مربع و مکعب خلق کرد (۵۷). چگونگی کنترل جذب ذرات توسط شکل و هندسه آنها هنوز شناخته شده نیست، اما اخیراً مدل‌های کمی ارائه شده است که فعالیت جذب سلولی نانومواد

زمینه یافت می‌شود. ذرات کوچک، نسبت سطح به حجم زیادی دارند که این موضوع می‌تواند توضیحی برای رابطه معکوس بین اندازه و سمیت باشد (۵۲). برای بیشتر نانومواد، یک اندازه بحرانی در حدود ۳۰ نانومتر تعریف می‌شود که در کمتر از این اندازه، انرژی سطحی افزایش یافته و امکان وقوع واکنش‌های سطحی افزایش می‌یابد (۵۰). بنابراین منجر به بی‌ثباتی ترمودینامیکی مولکول شده و می‌تواند سمیت را افزایش دهد. در مطالعه‌ای مشخص شد که نانوذرات با اندازه‌های کوچکتر، تولید گونه‌های اسیژنی فعال را تحریک نموده و باعث بروز التهاب ریوی شدیدی نسبت به ذرات بزرگتر می‌شوند. بر اساس مطالعه دیگری، نانوذرات اکسید مس با اندازه ۲۸ نانومتر، در مقایسه با ذرات مشابه میکرومتری (۲/۹ میکرومتر)، قدرت بیشتری برای شکست DNA تک رشته‌ای و مرگ سلولی در سلول‌های (Adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells) A549 داشتند (۵۳). البته نانوذرات با اندازه‌ای خاص می‌توانند سمیت شدیدتری نسبت به ذرات مشابه کوچکتر یا بزرگتر نیز داشته باشند. به عنوان مثال، نانوذرات طلا با اندازه ۱/۴ نانومتر، در مقایسه با نانوذرات طلا با اندازه‌های کوچکتر (۰/۸ و ۱/۲ نانومتر) و یا بزرگتر (۱/۸ و ۱۵ نانومتر) سمیت شدیدتری در بافت پیوندی، فیبروبلاست، سلول‌های اپیتلیال، ماکروفاژها و سلول‌های ملانوما ایجاد می‌کنند (۵۴). همچنین، مکانیسم‌های القا شده توسط این نانوذرات در اندازه‌های مختلف، متفاوت است. برای مثال، ذرات ۱/۴ نانومتری باعث نکروز سلولی و ذرات ۱/۲ نانومتری منجر به آپوپتوز می‌شوند (۵۴). فرض بر این است که سمیت بالای نانوذرات طلا با اندازه ۱/۴ نانومتر ناشی از آن است که این ذرات می‌توانند وارد شیار بزرگ DNA شوند و در ساختار DNA ایجاد شکست کنند (۵۴). قابلیت جابجا شدن نانوذرات در نواحی مختلف بدن نیز می‌تواند وابسته به اندازه نانوذرات باشد. بعد از تزریق وریدی نانوذرات سیلیکای ۲۰۰ نانومتری به موش و طلای ۱۰۰ نانومتری به رت، این نانوذرات به صورت تجمعات بزرگی در ماکروفاژهای کبد و طحال توزیع می‌شوند (۵۵). این در حالی است که نانوذرات کوچکتر به راحتی از طریق ادرار دفع می‌شوند. اما در موارد خاص مشاهده

را توصیف می‌کند. در بررسی تأثیر شکل (و اندازه) نانوذرات طلا روی جذب سلولی آنها در پستانداران مشخص شد که نانوذرات طلای کروی شکل در مقایسه با نانوذرات طلای میله‌ای شکل دارای ۳۷۵-۵۰۰ درصد جذب سلولی بالاتری هستند (۵۹). یکی از مکانیسم‌های مرتبط با اثر شکل نانومواد، توانایی آنها برای ایجاد آسیب‌های فیزیکی مستقیم است. برای مثال، از نظر تئوری قابل درک است که نانوکریستال‌های سوزنی شکل می‌توانند باعث آسیب سلولی و بافتی شوند. به عنوان مثال، کریستال‌های اوریک اسید باعث آسیب و التهاب شدید در بافت‌ها می‌شوند و یا نانوصفحات اکسید گرافن باعث بروز سمیت در سلول‌های انسان می‌شود که ناشی از آسیب‌های فیزیکی وارده در اثر برخورد مستقیم بین این صفحات با غشای سلول می‌باشد (۶۰). مکانیسم دیگری که تاکنون برای تبیین اثر شکل بر سمیت ارائه شده است، بر اساس ارتباط شکل و سمیت از طریق اثرات مضر بر آندوسیتوز یا کلیرانس به وسیله ماکروفاژها است. به عنوان مثال، شکل ذره می‌تواند روی فرآیند پیچ و تاب خوردن (Warping) غشا در حین آندوسیتوز یا فاگوسیتوز تأثیر بگذارد (۶۱). پیش‌بینی می‌شود که آندوسیتوز نانومواد کروی شکل نسبت به نانومواد میله‌ای شکل یا رشته‌ای آسان‌تر و سریع‌تر باشد (۶۲). نانومواد صفحه‌ای شکل، استوانه‌ای و غیرکروی، به طور ذاتی کمتر از نانومواد کروی شکل توسط ماکروفاژها جذب می‌شوند (۶۳). در نتیجه، ذرات غیرکروی بیشتر مستعد جریان یافتن از طریق مویرگ‌ها و چسبیدن به دیواره عروق خونی می‌باشند که اثرات زیستی دیگری به دنبال دارد (۶۳). رفتارهای سمیتی متفاوتی برای نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید با ساختارهای کریستالی متفاوت مشاهده شده است. به عنوان مثال، نانوذرات روتیلی (Rutile) شکل می‌توانند منجر به آسیب‌های اکسیداتیو در DNA، پراکسیداسیون چربی و تشکیل ریزهست‌ک‌ها شوند. اما نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید آاناتاز (Anatase) قادر به تولید گونه‌های اکسیژنی فعال بیشتری نسبت به اشکال روتیلی می‌باشند (۶۴).

نسبت ابعاد: نسبتی از طول به عرض (یا قطر) یک ذره است. نانولوله‌های کربنی را می‌توان به عنوان مثالی از نانومواد با نسبت ابعاد زیاد ذکر کرد. این ماده به صورت طبیعی در اثر

تجزیه حرارتی هیدروکربن‌ها به وجود می‌آید و حتی در اثر عملکرد ناقص خودروه‌های دیزلی در هوا پراکنده می‌شود. نشان داده شده است که سلول‌های GHO: Chinese hamster ovary، نانوذرات کروی را بسیار بیشتر از نانوذرات میله‌ای شکل جذب می‌کنند (۶۵) و یا جذب سلولی نانومیله‌های طلا نسبت به نانوذرات کروی شکل طلا بیشتر است (۵۹). همچنین جذب ساختارهای میله‌ای با نسبت ابعاد کمتر (۱:۳) در مقایسه با ساختارهای میله‌ای با نسبت ابعاد زیادتر (۱:۵) بیشتر بوده است (۵۹). در مطالعه دیگری، از نانوذرات سیلیکا با قطر ۷۰ نانومتر و ترکیب شیمیایی و بار سطحی مشابه، اما نسبت ابعاد متفاوت (۵ و ۱/۵) استفاده شد (۶۶). پس از تزریق وریدی نانوذرات به موش، اثرات شکل نانوذرات روی توزیع زیستی، کلیرانس و سازگاری زیستی بررسی شد. نتایج نشان داد که ذرات با نسبت ابعاد کم (۱/۵) به راحتی توسط کبد بدام می‌افتند، در حالی که ذرات با نسبت ابعاد زیاد (۵)، بیشتر در طحال ظاهر می‌شوند. نانوذرات با نسبت ابعاد بالا مدت زمان بیشتری در جریان خون حضور داشتند و با سرعت کمتری نسبت به نانوذرات با ابعاد کمتر توسط ادرار و مدفوع دفع شدند (۶۶). نتایج تحقیق دیگری نشان داد که نانولوله‌های کربنی چند دیواره با نسبت ابعاد کم (طول بیش از ۲۲۰ نانومتر و قطر برابر ۲۵ نانومتر) در مقایسه با نانولوله‌های کربنی چند دیواره با نسبت ابعاد زیاد (طول حدودی ۸۲۵ نانومتر و قطر ۲۵ نانومتر) به آسانی توسط ماکروفاژها احاطه می‌شوند (۶۶). نانولوله‌های کربنی چند دیواره با نسبت ابعاد کم، که به صورت زیر جلدی به رت تزریق شده بودند، پس از گذشت ۴ هفته نیز در ماکروفاژهای سیتوزول قابل مشاهده بودند. در حالی که نانولوله‌های کربنی با نسبت ابعاد زیاد در ماکروفاژها یافت نشده و بیشتر منجر به بروز التهاب سلولی شدند (۶۷). بنابراین نانولوله‌های کربنی چند دیواره با نسبت ابعاد بیشتر، اثرات سمی شدیدتری بر جای می‌گذارند. همچنین نشان داده شده است که نانولوله‌های کربنی چند دیواره، بسته به طول‌شان منجر به بیماری‌های متفاوتی از قبیل آربستوز می‌شوند (۶۸).

ترکیب شیمیایی: ترکیب و خواص شیمیایی ذاتی مواد می‌تواند

باعث بروز سمیت شود. به عنوان مثال نانوذرات کربن نسبت به نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید، التهاب ریوی و آسیب‌های اپیتلیال شدیدتری در رت ایجاد می‌کنند (۶۹). همچنین اندازه‌های کوچک‌تر این نانوذرات (۱۸ نانومتر) در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر (۴۳ نانومتر) اثرات شدیدتری را نشان می‌دهند (۶۹). آهن فلزی می‌تواند اثر سمیت نانوذرات کربن را تقویت کند که دلیل آن افزایش واکنش‌پذیری و استرس اکسیداتیو است (۷۰).

اثر ویژگی‌های فیزیکی سطح (تخلخل، نقص‌های سطحی، ناخالصی): نسبت اتم‌های سطح به حجم نانومواد زیاد بوده و بسته به هندسه آنها به اندازه، تخلخل، صافی و زبری سطح نیز بستگی دارد. برای مثال، نانوذرات سیلیکای متخلخل، سازگاری زیستی بسیار بیشتری در مقایسه با نانوذرات سلیکای بدون تخلخل دارند. همچنین قدرت فعالیت همولیتیک ذرات سیلیکای متخلخل به طور قابل توجهی نسبت به نانوذرات بدون تخلخل کمتر است (۷۱).

در مطالعاتی تأثیر نقایص موجود در ساختار نانومواد در ایجاد سمیت ریوی بررسی شد (۷۲). بر اساس نتایج، گونه‌های اکسیژنی فعال در نقص‌های سطحی نانوذرات به وجود می‌آیند و سمیت نانومواد را در شرایط درون تنی به شدت افزایش می‌دهند (۷۲). بر اساس مطالعه دیگری، نانوصفحات نقره در مقایسه با نانوکره‌ها و نانوسیم‌های نقره از سطح سمیت بالاتری برخوردار هستند که ناشی از نواقص زیاد موجود در سطح آنهاست که باعث افزایش واکنش‌های سطحی می‌شود.

وجود ناخالصی می‌تواند با تغییر خواص الکتریکی نانومواد، باعث تغییر اثرات سمی آنها شود. نتایج یک پژوهش نشان می‌دهد که واکنش‌های سمیت سلولی ناشی از نانوذرات اکسیدهای روی و مس به میزان خلوص آنها ارتباط دارد (۷۳). نانوذرات اکسید روی حاوی ناخالصی آلومینیوم، اثرات سمی شدیدتری نشان می‌دهند که ناشی از افزایش بار الکتریکی حاصل از اضافه شدن ناخالصی است.

زبری سطح عاملی است که در اتصالات غیراختصاصی نقش داشته، منجر به افزایش جذب سلولی نانومواد می‌شود و در سرعت واکنش نانومواد با سلول مؤثر است (۷۲). نانومواد ممکن است از طریق اختلال در غشای پلاسمایی و ایجاد یک سوراخ

گذرا در آن، منجر به ایجاد سمیت سلولی شوند (۷۴). حلالیت: بیشتر نانومواد رایج نامحلول هستند که باعث افزایش تمایل آنها به توده‌ای شدن در سامانه‌های زنده و سلول‌ها می‌شود. نشان داده شده است که سمیت نانومواد با حلالیت آنها ارتباط قوی دارد (۷۵).

اگر پاسخ‌های سمیتی حاد، ناشی از انحلال زیاد نانومواد باشد، حلالیت کم نیز ممکن است طیف وسیعی از اثرات طولانی مدت از جمله سرطان‌زایی را ایجاد کند (۷۳). در طی انحلال، ساختارهای کریستالی نانومواد به اجزا کوچکتر می‌شکند و باعث ایجاد صفحات کریستالی ناپیوسته می‌شود. این امر خود منجر به ایجاد نقص در سطح نانومواد شده و پیامد آن انجام واکنش‌هایی است که منجر به تولید گونه‌های اکسیژنی فعال می‌شود. نانومواد نامحلول توانایی این را دارند که سال‌ها در سامانه تنفسی باقی بمانند. اقامت طولانی مدت ذرات در ریه ممکن است منجر به آسیب و پاسخ‌های زیستی شود (۶۳). در معرض قرار گرفتن مکرر با نانومواد در غلظت‌های کم نیز می‌تواند باعث اختلال در سامانه‌های دفاعی بدن و ایجاد اثرات سوء بر سلامتی شود (۷۵).

پایدار کننده‌ها: از آنجا که بیشتر نانومواد آبریز هستند، در محیط‌های آبی فرم سوسپانسیونی پایدارند (۷۶). به همین دلیل آنها را اغلب با استفاده از سورفکتانت‌ها، پوشش‌های پلیمری و گروه‌های عاملی، پایدار می‌کنند. به عنوان مثال، نانوذرات طلا اغلب توسط گروه‌های سیترات عاملدار می‌شوند (۷۷). برخی مطالعات نشان داده‌اند که خواص شیمیایی پایدار کننده‌ها و گروه‌های عاملی ممکن است باعث ایجاد سمیت و بروز واکنش‌های ایمنی در بدن شوند (۷۶).

اصلاح سطح با پروتئین: پروتئین‌ها می‌توانند روی سطح نانومواد بچسبند. پروتئین‌هایی که تمایل به جذب فیزیکی یا شیمیایی روی نانومواد دارند، تشکیل تاج سخت می‌دهند. برخی دیگر از پروتئین‌ها برهمکنش ضعیفی با سطح نانومواد برقرار می‌کنند و تشکیل تاج نرم می‌دهند. اجتماع یا گسستگی پروتئین‌ها به خواص فیزیکوشیمیایی نانومواد وابسته است. اتصال نانومواد با پروتئین‌ها می‌تواند به عنوان واسطه‌ای برای جذب نانومواد توسط گیرنده‌های سلولی باشد (۷۷). بنابراین در

در پژوهش‌های علمی است)  $\text{HaCaT}$  یافت نشد (۸۴). در تحقیق دیگری، اثرات نانوذرات پلی‌استران بر تشکیل لخته خون در عروق، بعد از تزریق وریدی و تنفس از راه دهان مطالعه شد (۸۵). پس از تزریق وریدی و تنفس از راه دهان، نانوذرات پلی‌استران پیوند داده شده با گروه‌های آمین (دارای بار مثبت) باعث تشکیل لخته خون شدند. این درحالی است که بعد از تنفس دهانی، نانوذرات پیوند داده شده با گروه‌های کربوکسیل (دارای بار منفی) به صورت چشمگیری مانع تشکیل لخته خون در عروق شدند. نانوذرات پلی‌استران پیوند داده نشده با گروه‌های آمین و کربوکسیل اثری بر تشکیل لخته خون در عروق نداشتند (۸۵).

بار سطحی نانومواد از دیدگاه دیگری نیز اهمیت دارد. بار سطحی یک عامل تعیین کننده رفتار کلونیدی نانومواد است که می‌تواند از طریق تغییر در شکل و اندازه آنها در اثر توده‌ای شدن، روی پاسخ‌های سلولی اثر بگذارد (۸۶). غلظت زیاد نانومواد آنیونی یا کاتیونی قادر به اختلال در عملکرد سد خونی-مغزی می‌باشد. همچنین بار سطحی نانومواد به نفوذپذیری پوست آسیب می‌زند. در مطالعه‌ای نشان داده شد که پس از تجویز پوستی نانوذرات، نانوذرات با بار منفی و دارای اندازه‌های ۵۰ نانومتر و ۵۰۰ نانومتر از نفوذپذیری پوستی خوبی برخوردار می‌باشند، این در حالی است که ذرات دارای بار مثبت و بار خنثی در تمامی اندازه‌ها قادر به نفوذ درون پوست نمی‌باشند. نانوذرات دارای بار منفی به دلیل تراکم گروه‌های باردار موجود در سطح می‌توانند بر سد پوستی غلبه کنند. همچنین، چربی دوستی لایه‌های خارجی پوست، نفوذ نانوذرات باردار کوچکتر را محدود می‌کند که دلیل آن حضور گروه‌های یونیزه شده روی سطح پوست می‌باشد (۸۷).

### بحث و نتیجه‌گیری

بدون شک پیشرفت‌های نانوفناوری اثرات مفید و مضر بر سلامتی و محیط دارد. اثرات نامطلوب احتمالی، نتیجه توانایی نانومواد در انجام واکنش‌های مضر با سامانه‌های زیستی است. در سال‌های اخیر بررسی سمیت نانومواد یک چالش اساسی بوده است و ترسیم یک نتیجه واضح از چگونگی ایجاد سمیت توسط نانومواد دشوار است. مکانیسم‌های شناخته شده در

صورتی که نانوذرات یکسان حاوی اتصالات پروتئین متفاوتی باشند، می‌توانند اثرات سمیتی متفاوتی را نشان دهند. نانولوله‌های کربنی چنددیواره متصل به پروتئین‌های سورفاکتانت A و D ریوی باعث بروز عفونت ریوی و آمفیزم در موش می‌شوند (۷۸). به طور مشابه، کمپلکس نانولوله‌های کربنی تک دیواره و  $\alpha$ -کیموتریپسین منجر به مهار فعالیت‌های آنزیمی می‌شود (۷۹). از طرفی واکنش‌های میان نانومواد و پروتئین‌ها می‌تواند سازگاری زیستی نانوذرات را افزایش دهد و آنها را غیرسمی یا دارای سمیت کمتر کند. در مطالعه‌ای مشخص گردید که سمیت سلولی نانولوله‌های کربنی تک دیواره و نانوصفحات گرافین اکسید هنگامی که با سرم جنین گاو پوشش داده می‌شوند، کاهش می‌یابد (۸۰).

بار سطحی: با توسعه کاربرد نانومواد در پزشکی، توجه ویژه‌ای به اثرات بار سطحی نانومواد بر جذب سلولی آنها شده و پژوهش‌های متعددی جهت کشف رابطه بین بار سطحی و سمیت نانومواد انجام گردیده است. در مطالعه‌ای نشان داده شد که نانوذرات پلی‌استرین با بار مثبت، سمیت سلولی شدیدتری نسبت به نانوذرات مشابه با بار منفی در سلول‌های هلا (سلول‌های سرطانی گردن رحم (HeLa cells)) ایجاد می‌کنند (۸۱). ذرات با بار مثبت باعث تخریب DNA و فعال شدن نقاط وارسی (Check point) چرخه سلولی می‌شوند، در حالی که ذرات با بار منفی اثر مشخصی بر چرخه سلولی ندارند (۸۱). در باکتری، نانوذرات نقره، طلا و سیلیکای با بار مثبت سمیت سلولی شدیدتری نسبت به ذرات با بار منفی ایجاد می‌کنند (۸۲). به نظر می‌رسد که نانوذرات با بار مثبت راحت‌تر جذب لیزوزوم‌ها شده و باعث سمیت سلولی می‌شوند. سطوح دارای بار مثبت تمایل بیشتری به تحریک همولیز و توده‌ای شدن پلاکت‌ها دارند، در حالی که سطوح خنثی زیست سازگارتر می‌باشند. دلیل این امر می‌تواند تمایل ذرات با بار مثبت به سر منفی گروه‌های فسفولیپید یا بخش‌های پروتئینی روی غشا سلولی باشد (۸۳). اما برخلاف مطالعات فوق، در یک مطالعه دیگر رابطه‌ای بین بار سطحی نانوذرات طلا و سمیت سلولی آنها در سلول‌های (نوعی سلول متعلق به یک لایه از کراتینوسیت انسانی (سلول‌های پوستی انسان)) که مورد استفاده

مشترک و مهم اروپا در زمینه استفاده ایمن از فناوری نانو تدوین شده است (۸۸). در ایران نیز استاندارد " آئین کار سلامت و ایمنی در محیط‌های کار با نانومواد" به عنوان استاندارد ملی در حوزه ایمنی فناوری نانو منتشر شده است (۸۹). این استانداردها راهنمایی برای انتخاب روش‌های مناسب کاهش مواجهه با نانومواد و حذف یا کاهش عوامل خطر جهت تأمین سلامت و ایمنی کارکنان و کاهش اثرات زیست محیطی می‌باشند. در حال حاضر، با توجه به فقدان اطلاعات کافی در زمینه سمیت نانومواد، روش ارزیابی خطرات ناشی از آنها و اثربخشی شیوه‌های مختلف کنترل، این استانداردها مورد استفاده قرار می‌گیرند، از این رو توصیه می‌شود برای جلوگیری از اثرات مضر نانومواد بر سلامتی، هنگام کار یا در معرض قرار گرفتن با آنها با احتیاط و دقت بیشتر و طبق پروتکل‌های تدوین شده توسط مراجع ذیصلاح عمل شود.

#### سپاسگزاری

مقاله حاضر با حمایت حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (۸۰۴۳) تهیه گردیده است که بدینوسیله تشکر و قدردانی می‌گردد.

بررسی سمیت نانومواد عبارتند از تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن، تاشدگی پروتئین، اختلال در فعالیت غشاء و آسیب‌های فیزیکی مستقیم. مطالعات سم‌شناسی احتمال وجود ارتباط بین سمیت نانومواد و خواص فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد آنها از قبیل اندازه، شکل، نسبت ابعاد، تراکم، نقص‌های سطحی و حلالیت را نشان می‌دهند. این خواص و اثرات زیستی، تفاوت چشمگیری در مقایسه با مواد مشابه با اندازه‌های بزرگتر دارد. بنابراین کسب دانش صحیح از خواص فیزیکوشیمیایی نانومواد بسیار مهم است. نانومواد مشابه می‌توانند پاسخ‌های سلولی متفاوتی در سلول‌های مختلف ایجاد کنند و شدت ایجاد سمیت بسته به نوع سلول در معرض قرار گرفته، متفاوت است. با وجود اطلاعات متناقض در این زمینه، برای رسیدن به یک نتیجه واضح و روشن در مورد مکانیسم سمیت نانومواد نیاز به انجام مطالعات بیشتری می‌باشد. در اروپا برنامه‌ای با هدف ایجاد حداکثر هم‌افزایی در بین پروژه‌های موجود در تمامی جنبه‌های ایمنی فناوری نانو، نظیر سم‌شناسی، سم‌شناسی زیستی، ارزیابی میزان انتشار، مکانیزم‌های تعامل، ارزیابی ریسک و استانداردسازی در حال انجام است. در این راستا، دانش نامه‌ای با هدف انتشار تحقیقات

#### References:

- 1- Ryu JH, Koo H, Sun IC, Yuk SH, Choi K, Kim K, et al. *Tumor-targeting multi-functional nanoparticles for theragnosis: new paradigm for cancer therapy*. Adv Drug Deliv Rev 2012; 64(13): 1447-58.
- 2- Gu Z, Yan L, Tian G, Li S, Chai Z, Zhao Y. *Recent advances in design and fabrication of upconversion nanoparticles and their safe theranostic applications*. Adv Mater 2013; 25(28): 3758-79.
- 3- Heli H, Mirtorabi S, Karimian K. *Advances in iron chelation: an update*. Expert Opin Ther Pat 2011; 21(6): 819-56.
- 4- Jain RK, Stylianopoulos T. *Delivering nanomedicine to solid tumors*. Nat Rev Clin Oncol 2010; 7(11): 653-64.
- 5- Fouda MM, Abdel-Halim ES, Al-Deyab SS. *Antibacterial modification of cotton using nanotechnology*. Carbohydr Polym 2013; 92(2): 943-54.
- 6- Bruchez M, Moronne M, Gin P, Weiss S, Alivisatos AP. *Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels*. Science 1998; 281(5385): 2013-16.

- 7- Sattarahmady N, Moosavi-Movahedi AA, Habibi-Rezaei M, Ahmadian S, Saboury AA, Heli H, et al. *Detergency effects of nanofibrillar amyloid formation on glycation of human serum albumin*. Carbohydrate Res 2008; 343(13): 2229-34.
- 8- Heli H. *Electrochemical studies of vitamin k3 and its interaction with human serum albumin using a carbon nanoparticles-modified electrode*. J Nanomater Mol Nanotechnol 2013; 2(7): 632-38.
- 9- Ma J, Wong H, Kong LB, Peng KW. *Biomimetic processing of nanocrystallite bioactive apatite coating on titanium*. Nanotechnology 2003; 14(6): 619-23.
- 10- Yanase M, Shinkai M, Honda H, Wakabayashi T, Yoshida J, Kobayashi T. *Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: an in vivo study*. Jpn J Cancer Res 1998; 89(4): 463-9.
- 11- Heli H, Sattarahmady N, Dehdari Vais R, Karimian K. *Nickel hydroxide nanopetals: one-pot green synthesis, characterization and application for the electrocatalytic oxidation and sensitive detection of montelukas*. Sens Actuat B 2014; 196(20): 631-39.
- 12- Heli H, Sattarahmady N, Dehdari Vais R, Mehdizadeh AR. *Enhanced electrocatalytic reduction and highly sensitive nonenzymatic detection of hydrogen peroxide using platinum hierarchical nanoflowers*. Sens Actuat B 2014; 192(26): 310-16.
- 13- Heli H, Pishahang J. *Cobalt oxide nanoparticles anchored to multiwalled carbonnanotubes: synthesis and application for enhanced electrocatalytic reaction and highly sensitive nonenzymatic detection of hydrogenperoxide*. Electrochim Acta 2014; 123(20): 518-26.
- 14- Murugaiyan SB, Ramasamy R, Gopal N, Kuzhandaivelu V. *Biosensors in clinical chemistry: an overview*. Adv Biomed Res 2014; 67(3): 523-52.
- 15- Sattarahmady N, Heli H, Dehdari Vais R. *An electrochemical acetylcholine sensor based on lichen-like nickel oxide nanostructure*. Biosens Bioelectron 2013; 48(15): 197-202.
- 16- Sattarahmady N, Heli H, Moosavi-Movahedi AA. *An electrochemical acetylcholine biosensor based on nanoshells of hollow nickel microspheres-carbon microparticles-Nafion nanocomposite*. Biosens Bioelectron 2010; 25(10): 2329-35.
- 17- Sinani VA, Koktysh DS, Yun BG, Matts RL, Pappas TC, Motamedi M, et al. *Collagen coating promotes biocompatibility of semiconductor nanoparticles in stratified LBL films*. Nano Letters 2003; 3(9): 1177-82.
- 18- Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N, et al. *Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure*. Part Fibre Toxicol 2005; 2(8): 10-24.
- 19- Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. *The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC*. Part Fibre Toxicol 2006; 3(11): 1-35.
- 20- Drobne D. *Nanotoxicology for safe and sustainable nanotechnology*. Arch Ind Hyg Toxicol 2007; 58(4): 471-78.
- 21- Seaton A. *Nanotechnology and the occupational physician: introduction*. Occup Med 2006; 56(5): 294-97.

- 22- Ruckerl R, Schneider A, Breitner S, Cyrus J, Peters A. *Health effects of particulate air pollution: a review of epidemiological evidence*. Inhal Toxicol 2011; 23(10): 555-92.
- 23- Song Y, Li X, Du X. *Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma*. Eur Respir J 2009; 34(3): 559-67.
- 24- Maynard AD. *Safe handling of nanotechnology*. Nature 2006; 444(16): 267-69.
- 25- Warheit DB. *Nanoparticles health impacts?* Mater Today 2004; 7(2): 32-35.
- 26- Fako VE, Furgeson DY. *Zebrafish as a correlative and predictive model for assessing biomaterial nanotoxicity*. Adv Drug Deliv Rev 2009; 61(6): 478-86.
- 27- Nel A, Xia T, Madler L, Li N. *Toxic potential of materials at the nanolevel*. Science 2006; 311(5761): 622-27.
- 28- Singh N, Manshian B, Jenkins GJS, Griffiths SM, Williams PM, Maffei TGG, et al. *NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials*. Biomaterials 2009; 30(23-24): 3891-14.
- 29- Meng H, Chen Z, Xing G, Yuan H, Chen C, Zhao F, et al. *Ultra-high reactivity provokes nanotoxicity: Explanation of oral toxicity of nano-copper particles*. Toxicol Lett 2007; 175(1): 102-10.
- 30- Moller P, Jacobsen NR, Folkmann JK, Danielsen PH, Mikkelsen L, Hemmingsen JG, et al. *Role of oxidative damage in toxicity of particulates*. Free Radic Res 2010; 44(1): 1-46.
- 31- Donaldson K, Stone V, Gilmour PS, Brown DM, Macnee W. *Ultrafine particles: mechanisms of lung injury*. Philos T Roy Soc A 2000; 358(1775): 2741-49.
- 32- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Colombo R, Milzani A. *S-glutathionylation in protein redox regulation*. Free Radic Biol Med 2007; 43(6): 883-98.
- 33- Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. *Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. Environ Health Persp 2005; 113(7): 823-39.
- 34- Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, et al. *Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles*. Toxicol Sci 2004; 77(2): 347-57.
- 35- Adibhatla RM, Hatcher JF. *Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities*. Antioxid Redox Signal 2010; 12(1): 125-69.
- 36- Griendling KK, FitzGerald GA. *Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: Basic mechanisms and In vivo monitoring of ROS*. Circulation 2003; 108(16): 1912-16.
- 37- Esposito LA, Melov S, Panov A, Cottrell BA, Wallace DC. *Mitochondrial disease in mouse results in increased oxidative stress*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(9): 4820-25.
- 38- Kirkinezos IG, Moraes CT. *Reactive oxygen species and mitochondrial diseases*. Semin Cell Dev Biol 2001; 12(6): 449-57.

- 39- Seetharam RJ, Sridhar K R. *Nanotoxicity: threat posed by nanoparticles*. Curr Sci 2007; 93(6): 769-70.
- 40- EL-Ansary A, AL-Daihan S. *On the toxicity of therapeutically used nanoparticles: An overview*. J Toxicol 2009; 2009(9): 1-10.
- 41- Rozman KK, Klaassen CD. *Absorption, distribution and excretion of toxicants*. In: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p. 91-112.
- 42- Witschi HP, Last J. *Toxic responses of the respiratory system*. In: Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p. 515-34.
- 43- Blank F, Gehr P, Rutishauser RR. *In vitro human lung cell culture models to study the toxic potential of nanoparticles*. In: Sahu S, Casciano D, editors. Nanotoxicity: From in vivo and in vitro Models to Health Risks. UK: John Wiley & Sons Ltd; 2009.p. 379-95.
- 44- Mublfeld C, Gebr P, Rutishauser BR. *Translocation and cellular entering mechanisms of nanoparticles in the respiratory tract*. Swiss Med Wkly 2008; 138(27-28): 387-91.
- 45- Asgharian B, Hofmann W, Miller FJ. *Dosimetry of particles in humans: from children to adults*. In: Gardner DE, editor. Toxicology of the Lung. 4th ed. Boca Raton, Taylor & Francis; 2006.p. 151-94.
- 46- Lynch I, Dawson KA. *Protein-nanoparticle interactions*. Nano Today 2008; 3(1-2): 40-47.
- 47- Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, Pastorin G, Klumpp C, Prato M, et al. *Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers*. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(9): 3357-62.
- 48- Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, Bruchez MP, Waggoner AS. *Noninvasive imaging of quantum dots in mice*. Bioconjug Chem 2004; 15(1): 79-86.
- 49- Kagan VE, Konduru NV, Feng WH, Allen BL, Conroy J, Volkov Y, et al. *Carbon nanotubes degraded by neutrophil myeloperoxidase induce less pulmonary inflammation*. Nat Nanotechnol 2010; 5(5): 354-59.
- 50- Hardman R. *A toxicologic review of quantum dots: Toxicity depends on physicochemical and environmental factors*. Environ Health Persp 2006; 114(2): 165-72.
- 51- Wang H, Wang J, Deng X, Sun H, Shi Z, Gu Z, et al. *Preparation and biodistribution of 125I-labeled water soluble single-wall carbon nanotubes*. J Nano Sci Nanotechnol 2004; 4(8): 1019-24.
- 52- Auffan M, Rose J, Bottero JY, Lowry GV, Jolivet JP, Wiesner MR. *Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective*. Nat Nanotechnol 2009; 4(10): 634-41.
- 53- Midander K, Cronholm P, Karlsson HL, Elihn K, Möller L, Leygraf C, et al. *Surface characteristics, copper release, and toxicity of nano and micrometer sized copper and copper(II) oxide particles: a cross disciplinary study*. Small 2009; 5(3): 389-99.
- 54- Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U, et al. *Size dependent cytotoxicity of gold nanoparticles*. Small 2007; 3(11): 1941-1949.

- 55- Hirn S, Semmler-Behnke M, Schleh C, Wenk A, Lipka J, Schäffler M, et al. *Particle size- dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration*. Eur J Pharm Biopharm 2011; 77(3): 407-416.
- 56- Zhao Y, Sun X, Zhang G, Trewyn BG, Slowing II, Lin VS. *Interaction of mesoporous silica nanoparticles with human red blood cell membranes: size and surface effects*. ACS Nano 2011; 5(2): 1366-75.
- 57- Powers KW, Palazuelos M, Moudgil BM, Roberts SM. *Characterization of the size, shape and state of dispersion of nanoparticles for toxicological studies*. Nanotoxicology 2007; 1(1): 42-51.
- 58- Asgharian B, Price OT. *Deposition of ultrafine (Nano) particles in the human lung*. Inhal Toxicol 2007; 19(13): 1045-1054.
- 59- Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WCW. *Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells*. Nano Lett 2006; 6(4): 662-68.
- 60- Hu W, Peng C, Lv M, Li X, Zhang Y, Chen N, et al. *Protein corona mediated mitigation of cytotoxicity of graphene oxide*. ACS Nano 2011; 5(5): 3693-700.
- 61- Verma A, Stellacci F. *Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions*. Small 2010; 6(1): 12-21.
- 62- Champion JA, Mitragotri S. *Role of target geometry in phagocytosis*. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(13): 4930-34.
- 63- Ferrari M. *Nanogeometry: beyond drug delivery*. Nat Nanotechnol 2008; 3(3): 131-32.
- 64- Gurr JR, Wang AS, Chen CH, Jan KY. *Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells*. Toxicology 2005; 213(1-2): 66-73.
- 65- Gratton SE, Ropp PA, Pohlhaus PD, Luft JC, Madden VJ, Napier ME, et al. *The effect of particle design on cellular internalization pathways*. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(33): 11613-18.
- 66- Huang X, Li L, Liu T, Hao N, Liu H, Chen D, et al. *The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and Biocompatibility in vivo*. ACS Nano 2011; 5(7): 5390-99.
- 67- Sato Y, Yokoyama A, Shibata K, Akimoto Y, Ogino S, Nodasaka Y, et al. *Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo*. Mol Biosyst 2005; 1(2): 176-82.
- 68- Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WA, Seaton A, et al. *Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study*. Nat Nanotechnol 2008; 3(7): 423-28.
- 69- Shinde SK, Grampurohit ND, Gaikwad DD, Jadhav SL, Gadhave MV, Shelke PK. *Toxicity induced by nanoparticles*. Asian Pac J Trop Dis 2012; 2(4): 331-34.
- 70- Jiang J, Oberdorster G, Elder E, Gelein R, Mercer P, Biswas P. *Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase?* Nanotoxicology 2008; 2(1): 33-42.

- 71- Slowing II, Wu CW, Vivero-Escoto JL, Lin VS. *Mesoporous silica nanoparticles for reducing hemolytic activity towards mammalian red blood cells*. Small 2009; 5(1): 57-62.
- 72- Nel AE, Maedler L, Velegol D, Xia T, Hoek EMV, Somasundaran P, et al. *Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface*. Nat Mater 2009; 8(7): 543-57.
- 73- Xu M, Fujita D, Kajiwara S, Minowa T, Li X, Takemura T, et al. *Contribution of physicochemical characteristics of nano oxides to cytotoxicity*. Biomaterials 2010; 31(31): 8022-31.
- 74- Verma A, Uzun O, Hu Y, Han HS, Watson N, Chen S, et al. *Surface- structure- regulated cell- membrane penetration by monolayer- protected nanoparticles*. Nat Mater 2008; 7(7): 588-95.
- 75- Brunner TJ, Wick P, Manser P, Spohn P, Grass RN, Limbach LK, et al. *In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: Comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility*. Environ Sci Technol 2006; 40(14): 4374-81.
- 76- Coccini T, Roda E, Sarigiannis DA, Mustarelli P, Quartarone E, Profumo A, et al. *Effects of water soluble functionalized multi-walled carbon nanotubes examined by different cytotoxicity methods in human astrocyte D384 and lung A549 cells*. Toxicology 2010; 269(1): 41-53.
- 77- Alkilany AM, Murphy CJ. *Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles: what we have learned so far?* J Nanopart Res 2010; 12(7): 2313-33.
- 78- Salvador-Morales C, Townsend P, Flahaut E, Venien-Bryan C, Vlandas A, Green MLH, et al. *Binding of pulmonary surfactant proteins to carbon nanotubes; potential for damage to lung immune defense mechanisms*. Carbon 2007; 45(3): 607-17.
- 79- Zhang B, Xing Y, Li Z, Zhou H, Mu Q, Yan B. *Functionalized carbon nanotubes specifically bind to achymotrypsin's catalytic site and regulate its enzymatic function*. Nano Lett 2009; 9(6): 2280-84.
- 80- Ge C, Du J, Zhao L, Wang L, Liu Y, Li D, et al. *Binding of blood proteins to carbon nanotubes reduces cytotoxicity*. Proc Nat Acad Sci USA 2011; 108(41): 16968-73.
- 81- Liu Y, Li W, Lao F, Liu Y, Wang L, Bai R, et al. *Intracellular dynamics of cationic and anionic polystyrene nanoparticles without direct interaction with mitotic spindle and chromosomes*. Biomaterials 2011; 32(32): 8291-303.
- 82- Bhattacharjee S, de Haan LH, Evers NM, Jiang X, Marcelis AT, Zuilhof H, et al. *Role of surface charge and oxidative stress in cytotoxicity of organic monolayer-coated silicon nanoparticles towards macrophage NR8383 cells*. Part Fibre Toxicol 2010; 7(3): 25-29.
- 83- Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, Rotello VM. *Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains*. Bioconjug Chem 2004; 15(4): 897-900.
- 84- Schaeublin NM, Braydich-Stolle LK, Schrand AM, Miller JM, Hutchison J, Schlager JJ, et al. *Surface charge of gold nanoparticles mediates mechanism of toxicity*. Nanoscale 2011; 3(2): 410-20.

- 85- Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Dinsdale D, Smith T, Xu H, et al. *Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(7): 998-1004.
- 86- Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Suga M, Sasaki YF, Ohta T, et al. *Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification*. Nano Lett 2004; 4(11): 2163-69.
- 87- Lockman PR, Koziara JM, Mumper RJ, Allen DD. *Nanoparticle surface charges alter Blood-Brain-Barrier integrity and permeability*. J Drug Target 2004; 12(9-10): 635-41.
- 88- the innovation society. *Swiss federal council to prolong action plan for nanomaterials*. [Cited 3 Dec 2014]. Available from: <http://innovationsgesellschaft.ch/en/bundesrat-will-sicherheit-im-umgang-mit-nanomaterialien-weiter-verbessern/>
- 89- Institute of Standards and Industrial Research of Iran. *Nano technology- health and safety in nano occupational settings- code of practices*. ICS: 07.30; 13.100. [Cited 3 Dec 2014]. Available from: <http://www.isiri.org/portal/files/std/12325.pdf>

## REVIEW ARTICLE

***Toxicity of Nanomaterials-Physicochemical Effects******Rahi A(MSc Student)<sup>1</sup>, Sattarahmady N(PhD)<sup>2</sup>, Heli H(PhD)<sup>\*3</sup>***<sup>1</sup>*Department of Nanomedicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*<sup>2</sup>*Department of Medical Physics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*<sup>3</sup>*Department of Nanomedicine, Nanomedicine and Nanobiology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran****Received:*** 12 Jul 2014***Accepted:*** 16 Oct 2014***Abstract***

Nanomaterials involve the structures with at least one dimension of <100 nm. Recently, development in nanotechnology has led to the use of nanomaterials in many different fields. On the other hand, increasing use of nanomaterials has resulted in release of these materials to the environment. Therefore, before employing these materials in biological and living systems, they should be evaluated in terms of biocompatibility and distribution. Although the toxic effects of nanomaterials on living organisms, human health and the environment have been studied by some researchers, there are too much uncertainty regarding the effects and mechanisms of toxicity of nanomaterials. Therefore, understanding the toxicity effects of nanomaterials is highly desirable. Cellular uptake mechanisms and dispersion of nanomaterials in biological environments depend on their physicochemical properties. Therefore, knowledge of the unique characteristics of nanomaterials and the interactions of nanomaterials with biological systems, are important criteria for the safe use of nanomaterials. Properties of nanomaterials such as size, shape, aspect ratio, density, surface and structural defects and dissolving rate are the main causes of cytotoxicity and side effects of these materials in the body. Exposure to nanomaterials may cause a range of acute and chronic effects, including inflammation, exacerbation of asthma, metal fume fever, fibrosis, chronic inflammatory diseases and cancer. The present paper, reviews the previous studies aiming at the investigation of the relation between the physicochemical properties of nanomaterials and their toxicity.

***Keywords:*** Nanomaterials; Nanotechnology; Safety; Toxicity***This paper should be cited as:***Rahi A, Sattarahmady N, Heli H. ***Toxicity of nanomaterials-physicochemical effects***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 22(6): 1737-54.***\*Corresponding author: Tel: +98 71 32329332, Email: hheli7@yahoo.com***