

سم شناسی نانومواد

عمید رهی^۱، نغمه ستار احمدی^{۱ و ۲}، حسین هلی^{۱*} و ۳ و ۲

چکیده

در سال های اخیر گسترش نانوفناوری سبب شده است تا هرچه بیشتر از نانومواد استفاده شده و این مواد نهایتاً در محیط زیست رهاسازی شوند. بنابراین قبل از استفاده از این مواد در محیط های زیستی و زنده باید از نظر سازگاری زیستی ارزیابی شوند. اثرات سمی نانومواد بر موجودات زنده و محیط زیست توسط محققان مورد بررسی قرار گرفته است، اما هنوز ابهاماتی درباره اثرات و ساز و کار سمی بودن نانومواد وجود دارد. ویژگی های منحصر به فرد نانومواد و چگونگی واکنش آنها با سامانه های زیستی، معیار استفاده ایمن از نانومواد می باشد. ویژگی های نانومواد از قبیل اندازه، شکل، نسبت ابعاد، تراکم و نقوص سطحی علت سمی سازی سلولی و عوارض جانبی این مواد است. نانومواد می توانند منجر به بروز طیف وسیعی از اثرات حاد و مزمن مانند التهاب، تشدید بیماری آسم، و سرطان شود.

واژگان کلیدی: نانومواد، نانوفناوری، اثرات سمی، ایمنی، زیست سازگاری، نانو زیست مواد.

* عهده دار مکاتبات: تلفن/دورنگار: ۰۲۲۲۳۴۹۳۳۲-۰۷۱۱) نشانی الکترونیکی: heli@sums.ac.ir
۱. گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده علوم و فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.
۲. مرکز تحقیقات نانوفناوری در علوم زیستی و پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.
۳. گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

مقدمه

نانومواد به دلیل بروز خواص ویژه ای که ناشی از ابعاد آنهاست، بسیار مورد توجه قرار دارند. از طرف دیگر، به دلیل اثرات شکل، نانومواد با اشکال و اندازه های بسیار متنوعی ساخته شده و در تولید محصولات و ابزارهای مختلف به کار می روند. اگرچه نانومواد در درمان سرطان، دارو و ژن رسانی، پوشش های خود تمیز شونده و ضدباکتری، برجسب های زیستی، شناسائی پروتئین ها، مهندسی بافت، هایپرترمی^۱ و حسگرها کاربرد دارند، مطالعات سال های اخیر نشان می دهد که نانومواد اثرات منفی بر موجودات زنده داشته و ممکن است منجر به بروز طیف وسیعی از اثرات حاد و مزمن شوند. نانومواد قادر به حرکت در بدن و محیط هستند و آزاد سازی آنها بر روی موجودات زنده و محیط زیست اثرات منفی برجای می گذارد. بر اساس مطالعات انجام شده در چند سال گذشته رابطه معنی داری بین در معرض قرار گرفتن بدن با نانومواد و بروز بیماری های ریوی، قلبی - عروقی و مرگ و میر وجود دارد [۱].

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 بدست آید. اندازه، شکل، نسبت ابعاد، تراکم و نقوص سطحی خواصی 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. در حال حاضر افراد مشغول به کار در کارخانه ها و مراکز تحقیقاتی نانومواد، بیشترین مواجهه با این مواد را دارند. نانومواد تولید شده جهت مصارف تجاری بکارگرفته می شوند و از این طریق عموم مردم نیز در معرض خطر قرار می گیرند. بنابراین دانستن ساز و کارهای بازدارنده از اثرات سمی القا شده توسط نانومواد به عنوان عامل آسیب رسان به سلامت از اهمیت بالایی برخوردار است.

اثرات سمی نانومواد

نانومواد در بدن موجودات زنده و محیط زیست وارد می شوند. این مواد به روش های مختلف داخل وریدی، پوستی، زیر جلدی، تنفسی، درون صفاقی و خوراکی وارد بدن شده و در اندام های مختلف بدن توزیع و سپس جذب می شوند. نانومواد وارد شده به بدن می توانند برای مدت زمان نامشخصی در سلول باقی بمانند [۲]. واکنش نانومواد

با سامانه های زیستی می تواند منجر به بروز اثرات سمی مانند آلرژی، رسوب در اندام ها (ایجاد نقص و نارسایی در اعضا)، التهاب، سمی سازی سلولی، آسیب بافتی، تولید گونه های اکسیژنی فعال و آسیب DNA شود. بیشتر سمی سازی های درون سلولی و درون تنی نانومواد ناشی از ایجاد گونه های اکسیژنی فعال است. گونه های اکسیژنی فعال در اثر پراکسیده شدن چربی ها، تغییر پروتئین ها، شکست DNA و اختلال در همانندسازی ژن، منجر به آسیب سلولی و در نهایت باعث ایجاد سرطان، بیماری های کلیوی، تحلیل سامانه عصبی، بیماری های ریوی و قلبی - عروقی می شوند [۳].

از دیدگاه دیگر، انجام فعالیت های تحقیقاتی و کار با نانومواد باعث انتقال آنها به محیط زیست می شود که در نهایت منجر به بروز آلودگی زیست محیطی نانومواد می شود. تا به امروز مطالعات زیادی روی ساز و کار و راه کارهای انتقال و تجزیه زیستی نانو مواد انجام نشده است. مطالعات انجام شده در زمینه بررسی اثرات نانومواد روی گیاهان و میکروب ها نیز بسیار کم است. قبل از رها کردن ناآگاهانه مقادیر زیادی از نانومواد به محیط زیست، نیاز است تا حلالیت و تجزیه پذیری آنها در آب و خاک بررسی شده و اطلاعات پایه ای در مورد ایمنی، سمی سازی و سازگاری نانومواد با خاک و زندگی موجودات زنده کسب شود [۴].

سمی سازی نانومواد می تواند در دو سطح سلولی و سامانه ای رخ دهد. مسمومیت کنترل نشده در هر سطح می تواند کشنده باشد. سمی سازی نانومواد مربوط به ویژگی های زیر است:

- اندازه و نسبت سطح به حجم (عوامل افزایش واکنش پذیری نانومواد با مولکول های دیگر)

- ترکیب شیمیایی (عامل واکنش پذیری)

- بار سطحی (عامل واکنش های الکترواستاتیکی)

- آبگریزی و وجود گروه های چربی دوست

- الحاق نانومواد با مولکول های زیستی (می تواند باعث مهار

فعالیت آنزیمها به صورت رقابتی یا غیر رقابتی شود)

- سطح زیاد نانومواد (اگر نانومواد سبب مسمومیت سلولی شوند،

نانومواد نسبت به مواد مشابه بزرگتر، اثرات سمی شدیدتری ایجاد می کنند)

- وجود گونه های فلزی یا اجزا سمی در نانومواد

عملکرد نانومواد در بدن

بعد از تزریق وریدی نانومواد، سطح آنها سریعاً توسط مجموعه ای از پروتئین های پلاسما به صورت انتخابی پوشیده می شود و شکلی

۱. گرما درمانی یا حرارت درمانی (Hyperthermia) یکی از روش های درمان سرطان است که با افزایش دمای سلول های سرطانی باعث تخریب و نابودی آنها می شوند.

حذف نانومواد از بدن

حذف نانومواد از بدن می تواند 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 نانولوله های کربنی تک دیواره عاملدار شده با گروه های هیدروکسیل، باعث تجمع آنها در کبد و کلیه ها شده و طی ۱۸ روز از طریق ادرار دفع می شوند. در حالی که نانولوله های کربنی تک دیواره عاملدار شده با آمونیم که بصورت وریدی تزریق شده اند، جذب کبدی نشان نداده و توسط کلیه ها سریعاً دفع می شوند [۷].

وابستگی مسمومیت نانومواد به خواص فیزیکوشیمیایی آنها

الف) اندازه

مطالعات نشان می دهد که اندازه یک ماده بر میزان مسمومیت آن موثر است. بین اندازه و میزان مسمومیت، یک رابطه معکوس برقرار است، اگرچه اطلاعات متناقض نیز در این زمینه یافت می شود. ذرات کوچک، نسبت سطح به حجم بالایی دارند که این موضوع می تواند توضیحی برای رابطه معکوس بین اندازه و سمیت باشد [۱۰]. مشخص شده است که نانوذرات با اندازه های کوچک تر، تولید گونه های اکسیژنی فعال را تحریک نموده و باعث بروز التهاب ریوی شدیدی نسبت به ذرات بزرگ تر می شوند. قابلیت جابجا شدن نانوذرات در نواحی مختلف بدن نیز می تواند وابسته به اندازه نانوذرات باشد [۱۱]. در موارد خاص مشاهده شده است که میزان مسمومیت با افزایش اندازه، افزایش می یابد. غشای گلبول قرمز خون انسان پاسخی خاص و عجیب در برابر نانوذرات نشان می دهد، به این صورت که فعالیت همولیتیک^{۱۱} بر علیه گلبول قرمز خون در مواجهه با نانوذرات سیلیکا با افزایش اندازه ذرات افزایش می یابد [۱۲]. اندازه، نقش کلیدی در پاسخ های فیزیولوژیک، توزیع و کلیرانس مواد ایفا می کند. بطور کلی، خطرات نانومواد می تواند به دلیل ارتباط بین اندازه و توانایی ورود آنها به سامانه های زیستی و یا تغییر ساختار پروتئین از طریق تشکیل کمپلکس نانومواد-پروتئین و افزایش فرسودگی پروتئین ها باشد [۱۳].

ایجاد می کند که تاج پروتئین نامیده می شود. در نهایت، نانومواد پس از تزریق وریدی، در روده بزرگ، ریه، مغز استخوان، کبد، طحال و گره لنفاوی یافت می شوند. میزان توزیع نانومواد به سرعت کلیرانس^۱ از جریان خون و بدام افتادن آنها توسط ماکروفاژهای کبد و طحال بستگی دارد. پس از تزریق درون صفاقی، نانومواد با عبور از حفره پریتون^۲ و یا پرده جفتی می توانند وارد رحم شوند که باعث نارسایی مغزی جنین و حتی مرگ آن می شود.

بما مصرف خوراکی نانومواد، این مواد در کلیه ها، کبد، طحال، ریه ها، مغز و دستگاه گوارش پخش می شوند. 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 فیلتر شدن کلیوی از طریق ادرار دفع شوند [۵].

در صورت تنفس، توزیعی از نانومواد در ریه ها، قلب، کبد، طحال و مغز دیده می شود. نانومواد در آلئول^۳ ها طی فرآیند فاگوسیتوز^۴ بدام می افتند. پس از تنفس نانومواد، آنها در نواحی مختلفی از ریه ها ته نشین می شوند. چگونگی ته نشینی ذرات در مجاری تنفسی وابسته به اندازه ذرات است. نانومواد قادر به نفوذ در نواحی آلئولی ریه ها بوده و از طریق تبادل بین اپیتلیوم^۵ آلئول ها و جریان خون، وارد سیستم گردش خون شده و به آسانی به اعضای دیگر منتقل می شوند.

متابولیسم (سوخت و ساز)

نانوساختارهای پلیمری و نانوساختارهای سوپر پارامگناطیس آهن اکسید در بافت های بدن تجزیه می شوند، در حالی که نقاط کوانتومی^۱، توپ های کربنی و نانوذرات سیلیکا این گونه نیستند [۷و۶]. مشخص شده است که مقاومت زیستی نانولوله های کربنی بواسطه آنزیم میلوپراکسیداز نوتروفیلها^۲ کم می شود [۸]. همچنین، پوشش ها و گروه های عاملی سطح نانومواد می توانند متابولیسم^۳ شوند. به عنوان مثال پوشش پروتئینی نقاط کوانتومی عاملدار شده می تواند بوسیله پروتئازها^۴ متابولیسم شود [۹]. نانومواد می توانند در کبد متابولیسم^۵ شوند. متابولیت های این فرآیند قطبیت زیادی دارند و با سرعت بالایی نسبت به مولکول های اصلی توسط کلیه ها از طریق ادرار یا توسط کبد از طریق صفرا دفع می شوند.

۱. کلیرانس عمل یا فرآیند پاکسازی و حذف یک ماده از بدن را شامل می شود.
۲. پریتون یا حفره صفاق کل ناحیه شکمی است که توسط یک پوشش دولایه در برگرفته می شود.
۳. کیسه هوایی یا آلئول تنفسی انتهایی ترین بخش دستگاه تنفسی است که محل اصلی مبادله گازهای هوای تنفسی با گازهای خون می باشد.
۴. فاگوسیتوز یا ذره خواری فرآیندی است که طی آن، سلول ذرات و میکروارگانیسم ها را می بلعد.
۵. اپیتلیوم یا بافت پوششی بافتی است که از سلول های چندضلعی اجتماع یافته ای تشکیل شده است که پوشش سلولی سطوح خارجی و داخلی بدن از جمله پوست، دیواره رگ ها و حفره های کوچک را می پوشانند.
۶. نقاط کوانتومی، نانوذراتی با اندازه بسیار کوچک (کمتر از ۱۰ نانومتر) هستند و خصوصیات نوری منحصر به فردی دارند.
۷. نوتروفیل نوعی گویچه سفید بیگانه خوار است. نوتروفیل ها دارای کمونکسی (حرکت یک موجود زنده تک سلولی یا یک سلول در جانداران پرسلولی تحت تأثیر تحریکات شیمیایی محیط) هستند و در دستگاه ایمنی بدن انسان، در خط دوم دفاع غیر اختصاصی قرار دارند.
۸. پروتئازها آنزیم هایی هستند که باعث تجزیه پروتئین ها می شوند.
۹. متابولیسم شدن فرآیند بیولوژیکی تبدیل یک ماده شیمیایی به ماده ای دیگر است.
۱۰. همولیتیک فعالیتی است که منجر به پاره شدن (لیز شدن) غیر طبیعی گلبولهای قرمز می شود.

(ب) شکل

شکل یکی از پارامترهائی است که شواهد قطعی زیادی از رابطه آن با مسمومیت وجود ندارد. در سالهای اخیر طراحی نانوذرات توجه زیادی را به خود جلب کرده است که منجر به تولید ذرات با اشکال متفاوت شده است. اخیراً مدل هائی ارائه شده است که فعالیت جذب سلولی نانومواد را توصیف می کند. یکی از ساز و کارهای مرتبط با اثر شکل نانومواد، توانایی آنها برای ایجاد آسیب های فیزیکی مستقیم است. ساز و کار دیگر که تاکنون برای تبیین اثر شکل بر مسمومیت ارائه شده است، بر اساس ارتباط شکل و مسمومیت از طریق اثرات مضر بر آندوسیتوز^۱ یا کلیرانس بوسیله ماکروفاژها است. به عنوان مثال، شکل ذره می تواند روی فرآیند پیچ و تاب خوردن^۲ غشا در حین آندوسیتوز یا فاگوسیتوز تاثیر بگذارد [۱۴]. نانومواد صفحه ای شکل، استوانه ای و غیر کروی، بطور ذاتی کمتر از نانومواد کروی شکل توسط ماکروفاژها جذب می شوند. در نتیجه، ذرات غیر کروی بیشتر مستعد جریان یافتن از طریق مویرگ ها و چسبیدن به دیواره عروق خونی می باشند که اثرات زیستی دیگری بدنبال دارد [۱۵].

(ج) نسبت ابعاد

نسبت ابعاد، نسبتی از طول به عرض (یا قطر) یک ذره است. نانولوله های کربنی را می توان به عنوان مثالی از نانومواد با نسبت ابعاد زیاد ذکر کرد. نشان داده شده است که جذب سلولی نانومیله های طلا نسبت به نانوذرات کروی شکل طلا بیشتر است [۱۶]. ذرات با نسبت ابعاد پایین به راحتی توسط کبد بدام می افتند، در حالی که ذرات با نسبت ابعاد بالا، بیشتر در طحال ظاهر می شوند. نانوذرات با نسبت ابعاد بالا مدت زمان بیشتری در جریان خون حضورداشته و با سرعت کمتری نسبت به نانوذرات با ابعاد کمتر توسط ادرار و مدفوع دفع می شوند [۱۷]. نانولوله های کربنی چند دیواره با نسبت ابعاد کم که به صورت زیر جلدی به رت تزریق شوند، پس از گذشت ۴ هفته نیز در ماکروفاژهای سیتوزول^۳ قابل مشاهده هستند، در حالی که نانولوله های کربنی با نسبت ابعاد زیاد در ماکروفاژها یافت نشده و بیشتر منجر به بروز التهاب سلولی می شوند [۱۸]. بنابراین نانولوله های کربنی چند دیواره با نسبت ابعاد بیشتر، اثرات سمی شدیدتری بر جای می گذارند.

(د) ترکیب شیمیایی

ترکیب و خواص شیمیایی ذاتی مواد می تواند باعث بروز مسمومیت شود. به عنوان مثال نانوذرات کربن نسبت به نانوذرات تیتانیوم دی

اکسید، التهاب ریوی و آسیب های اپیتلیال شدیدتری در رت ایجاد می کنند. همچنین اندازه های کوچکتر این نانوذرات در مقایسه با ذرات بزرگتر اثرات شدیدتری را نشان می دهند [۱۹]. آهن فلزی می تواند اثر مسمومیت نانوذرات کربن را تقویت کند که دلیل آن افزایش واکنش پذیری و تنش اکسایشی^۴ است [۲۰].

(ه) اثر ویژگی های فیزیکی سطح (تخلخل، نقوص سطحی، ناخالصی)

نسبت اتم های سطحی نانومواد زیاد است و بسته به هندسه این مواد، این نسبت نه تنها وابسته به اندازه است، بلکه به تخلخل، صافی و زبری سطح نیز بستگی دارد. برای مثال، نانوذرات سیلیکای متخلخل، سازگاری زیستی بسیار بیشتری در مقایسه با نانوذرات سیلیکای بدون تخلخل دارند. همچنین قدرت فعالیت همولیتیک ذرات سیلیکای متخلخل بطور قابل توجهی نسبت به نانوذرات بدون تخلخل کمتر است [۲۱].

وجود ناخالصی می تواند با تغییر خواص الکتریکی نانومواد، باعث تغییر اثرات سمی آنها شود. نانوذرات اکسید روی حاوی ناخالصی آلومینیوم، اثرات سمی شدیدتری نشان می دهند که ناشی از افزایش بار الکتریکی حاصل از اضافه شدن ناخالصی است.

(و) پایدار کننده های نانومواد

بیشتر نانومواد آبریز هستند. در نتیجه، در محیط های آبی شیرابه ای، پایداری ندارند. به همین دلیل آنها را اغلب با استفاده از مواد فعال سطحی، پوشش های پلیمری و گروه های عاملی، پایدار می کنند. به عنوان مثال، نانوذرات طلا اغلب توسط گروه های سترات عاملدار می شوند. برخی مطالعات نشان داده اند که خواص شیمیایی پایدار کننده ها و گروه های عاملی ممکن است باعث ایجاد مسمومیت و بروز واکنش های ایمنی بدن شوند [۲۲].

(ز) تراکم/انباشتگی

توده ای شدن اثرات قابل توجهی بر سینتیک زیستی مواد دارد. میزان تراکم، در فرارگرفتن مواد استنشاق شده در نواحی مختلف ریه تاثیر می گذارد. علاوه براین، اثرات ناشی از نانومواد می تواند بوسیله میزان تراکم کنترل شود. به گونه ای که توده های بزرگتر نمی توانند به راحتی از مکان اولیه خود دور شوند و برای مدت طولانی در تماس با سلول ها یا بافت های بدن قرار گرفته و باعث بروز اثرات مزمن شوند. در سلول، اغلب پی بردن به چگونگی فعالیت تراکم های بزرگ اغلب امکان پذیر نیست، اما در اکثر سلول ها تراکم های بزرگ باعث کاهش سازگاری زیستی مواد

۱. آندوسیتوز به فرایندی فعال (نیازمند انرژی) گفته می شود که طی آن، سلول موادی را به داخل خود می برد.

2. Warping

۲. سیتوزول مایع نیمه شفاف سلول است که اندامک ها و ترکیبات ذخیره ای را در بر می گیرد.

۳. تنش اکسایشی (oxidative stress) ناشی از عدم وجود تعادل بین ایجاد رادیکال های آزاد اکسیژندار و توانایی سیستم بیولوژیک برای حذف و یا ترمیم آثار مخرب آنهاست.

اندازه، شکل، نسبت ابعاد، تراکم، نقوص سطحی و حلالیت را نشان می دهند. این خواص و اثرات زیستی آنها در مقایسه با مواد مشابه با اندازه های بزرگ تر تفاوت چشم گیری دارد.

بنابراین کسب دانش صحیح از خواص فیزیکوشیمیایی نانومواد بسیار مهم است. نانومواد مشابه می توانند پاسخ های سلولی متفاوتی در سلول های مختلف ایجاد کنند و قدرت ساز و کارهای ایجاد مسمومیت، بسته به نوع سلول در معرض قرار گرفته، متفاوت می باشد. با وجود اطلاعات متناقض در این زمینه، برای رسیدن به یک نتیجه واضح و روشن در مورد ساز و کار مسمومیت نانومواد، نیاز به انجام مطالعات بیشتری می باشد. قرار گرفتن در معرض نانومواد می تواند باعث ایجاد طیف وسیعی از اثرات حاد و مزمن اعم از التهاب، فیبروز^۲ و سرطان شود. به عنوان یک لازمه برای توسعه نانوفناوری لازم است استانداردهایی برای ایمن بودن نانومواد تنظیم شده و تحقیقات بیشتری در بررسی اثرات مسمومیت آنها صورت گیرد. از این رو توصیه می شود برای جلوگیری از اثرات مضر نانومواد بر سلامتی، این مواد مورد آزمایش زیست سازگاری قرار گرفته، سپس مورد استفاده اجتماعی قرار گیرد.

منابع و مآخذ

- [1] 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): 555-592.
- [2] Fako VE, Furgeson DY. "Zebrafish as a correlative and predictive model for assessing biomaterial nanotoxicity". *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61(6): 478-486.
- [3] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. "Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles". *Environ Health Persp* 2005; 113(7): 823-839.
- [4] Seetharam RJ, Sridhar K R. "Nanotoxicity: Threat posed by nanoparticles." *Curr Sci* 2007; 93(6): 769-770.
- [5] EL-Ansary A, AL-Daihan S. "On the toxicity of therapeutically used nanoparticles: An overview". *J Toxicol* 2009; 2009(9): 1-10.
- [6] Varna M, Ratajczak P, Ferreira I, Leboeuf C, Bousquet G, Janin A. "In vivo distribution of inorganic nanoparticles in preclinical models". *J Biomater Nano*

شده و در مواردی باعث اختلال در روند فاگوسیتوز می شود [۲۳]. البته اطلاعات دقیقی در مورد ارتباط تراکم و مسمومیت وجود ندارد، چرا که رابطه پیچیده ای میان سطح، اندازه و تراکم وجود دارد [۲۴].

ح) بار سطحی

با توسعه کاربرد نانومواد در پزشکی، توجه ویژه ای به اثرات بار سطحی نانومواد بر جذب سلولی آنها شده و پژوهشهای متعددی جهت کشف رابطه بین بار سطحی/پتانسیل زتا و مسمومیت نانومواد انجام گردیده است. ذرات با بار مثبت باعث تخریب DNA و فعال شدن نقاط واریسی^۱ چرخه سلولی می شوند. در حالی که ذرات با بار منفی اثر مشخصی بر چرخه سلولی ندارند [۲۵]. به نظر می رسد که نانوذرات با بار مثبت راحت تر جذب لیزوزوم ها شده و باعث مسمومیت سلولی می شوند. سطوح دارای بار مثبت تمایل بیشتری به تحریک همولیز و توده ای شدن پلاکت ها دارند. در حالی که سطوح خنثی زیست سازگارتر می باشند [۲۶]. دلیل این امر می تواند تمایل ذرات با بار مثبت به سر منفی گروه های فسفولیپید یا بخش های پروتئینی روی غشا سلولی باشد. پتانسیل زتا یکی از مهم ترین مشخصات نانوذرات است که باید در مطالعات آزمایشگاهی اندازه گیری شود. پتانسیل زتا اطلاعاتی راجع به پایداری ذرات در محلول ها ارائه می دهد، اما ایجاد ارتباط مستقیم بین پتانسیل زتا و سمیت ذرات بسیار مشکل است. بار سطحی یک عامل تعیین کننده رفتار کلوئیدی نانومواد است که از طریق تغییر در شکل و اندازه آنها در اثر توده ای شدن، می تواند روی پاسخ های سلولی اثر بگذارد. غلظت زیاد نانومواد آنیونی یا کاتیونی قادر به اختلال در عملکرد سد خونی- مغزی می باشد. همچنین بار سطحی نانومواد به نفوذ پذیری پوست آسیب می زند [۲۷].

نتیجه گیری

پیشرفت های قابل توجه نانوفناوری بدون شک اثرات مفید و مضر بر سلامتی و محیط زیست دارد. اثرات نامطلوب احتمالی، نتیجه توانایی نانومواد در انجام واکنش های مضر با سامانه های زیستی است. در سال های اخیر بررسی مسمومیت نانومواد یک چالش اساسی بوده است و ترسیم یک نتیجه واضح از چگونگی ایجاد مسمومیت توسط نانومواد دشوار است. ساز و کارهای شناخته شده در بررسی مسمومیت نانومواد عبارتند از: تولید گونه های واکنش پذیر اکسیژن، ناشدگی پروتئین، اختلال در فعالیت غشاء و آسیب های فیزیکی مستقیم. مطالعات سم شناسی احتمال وجود ارتباط بین سمیت نانومواد و خواص فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد آنها از قبیل

1. Check Point

۲. فیبروز تشکیل بیش از اندازه بافت رشته ای همبند در یک اندام است.

- ino S, Nodasaka Y, Kohgo T, Tamura K, Akasaka T, Uo M, Motomiya K, Jeyadevan B, Ishiguro M, Hatakeyama R, Watari F, Tohji K. "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): 176-182.
- [19] Shinde SK, Grampurohit ND, Gaikwad DD, Jadhav SL, Gadhave MV, Shelke PK. "Toxicity induced by nanoparticles". *Asian Pac J Trop Dis* 2012; 2(4): 331-334.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Coccini T, Roda E, Sarigiannis DA, Mustarelli P, Quartarone E, Profumo A, Manzo L. "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.
- [23] Nemmar A, Holme JA, Rosas I, Schwarze PE, Alfaro-Moreno E. "Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies". *Biomed Res Int* 2013; 2013: 279371.
- [24] Bian SW, Mudunkotuwa IA, Rupasinghe T, Grassian VH. "Aggregation and dissolution of 4 nm ZnO nanoparticles in aqueous environments: influence of pH, ionic strength, size, and adsorption of humic acid". *Langmuir* 2011; 27(10): 6059-6068.
- [25] Liu Y, Li W, Lao F, Liu Y, Wang L, Bai R, Zhao Y, Chen C. "Intracellular dynamics of cationic and anionic polystyrene nanoparticles without direct interaction with mitotic spindle and chromosomes". *Biomaterials* 2011; 32(32): 8291-8303.
- [26] 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.
- [27] 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): 635-641.
- biotechnol 2012; 3(2): 269-279
- [7] Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, Pastorin G, Klumpp C, Prato M, Bianco A, Kostarelos K. "Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers." *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(9): 3357-3362.
- [8] Kagan VE, Konduru NV, Feng W, Allen BL, Conroy J, Volkov Y, Vlasova II, Belikova NA, Yanamala N, Kapralov A, Tyurina YY, Shi J, Kisin ER, Murray AR, Franks J, Stolz D, Gou P, Klein-Seetharaman J, Fadeel B, Star A, Shvedova AA. "Carbon nanotubes degraded by neutrophil myeloperoxidase induce less pulmonary inflammation". *Nat Nanotechnol* 2010; 5(5): 354-359.
- [9] Hardman R. "A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors". *Environ Health Persp* 2006; 114(2): 165-172.
- [10] 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): 634-641.
- [11] Park J, Lim DH, Lim HJ, Kwon T, Choi JS, Jeong S, Choi IH, Cheon J. "Size dependent macrophage responses and toxicological effects of Ag nanoparticles". *Chem Commun* 2011; 47(15): 4382-4384.
- [12] 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): 1366-1375.
- [13] Aggarwal P, Hall JB, McLeland CB, Dobrovolskaia MA, McNeil SE. "Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy". *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61(6): 428-437.
- [14] Verma A, Stellacci F. "Effect of Surface properties on nanoparticle-cell interactions". *Small* 2010; 6(1): 12-21.
- [15] M. Ferrari. "Nanogeometry: Beyond drug delivery". *Nat Nanotechnol* 2008; 3(3): 131-132.
- [16] Chithrani BD, Ghazani AA, Chan WCW. "Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells". *Nano Lett* 2006; 6(4): 662-668.
- [17] Huang X, Li L, Liu T, Hao N, Liu H, Chen D, Tang F. "The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and biocompatibility in vivo". *ACS Nano* 2011; 5(7): 5390-5399.
- [18] Sato Y, Yokoyama A, Shibata K, Akimoto Y, Og-