دانش مخاطرات/ دورهٔ ۱، شمارهٔ ۱، پاییز ۱۳۹۳/ ص ۳۷- ۴۵

بررسی مخاطرات نانوذرات مهندسی‌شده (ENPs)

سیدعباس شجاع‌الساداتی*
استاد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکدهٔ مهندسی شیمی، گروه بیوتکنولوژی

سپیده حامدی
استادیار دانشگاه گلستان، دانشکدهٔ فنی و مهندسی علی‌آباد، گروه بیوتکنولوژی

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۸/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲۶)

چکیده

با وجود گسترش و پیشرفت سریع کاربردهای نانوفناوری، تحقیقات بسیار اندکی در زمینهٔ ارزیابی و اندازه‌گیری خطرهای نانوذرات در سامانه‌های زیستی و بوم‌سازگان اجرا شده است. اندازهٔ کوچک نانوذرات و خواص ویژهٔ آنها سبب شده است که آنها یک حامل برای اتصال و انتقال آلوده‌کننده‌های شیمیایی سمی باشند. مطالعات زیادی نشان می‌دهد که نانوذرات و نانولوله‌ها قابل رهایش در محیط و مسبب آثار مضر برای انسان یا موجودات زنده‌اند. همچنین بنابر مطالعات نانوذرات می‌توانند به ذرات و کلوییدها متصل شوند که این اتصال بر زیست‌دسترس‌پذیری و جذب آنها به سلول‌ها و ارگانیسم‌ها تأثیر می‌گذارد. به‌علت بروز خواص منحصربه‌فرد در نانوذرات و افزایش قرارگیری انسان در معرض این ذرات، نگرانی‌های عمومی در مورد عوارض جانبی استفاده از نانوذرات در انسان، محیط زیست و بوم‌سازگان رو به افزایش است. سم‌شناسی نانو شاخه‌ای جدید در تحقیقات سم‌شناسی است که هدف آن ارزیابی خطرهای محصولاتی است که با فناوری نانو تهیه شده‌اند. به‌طور عمده، موجودات زنده از طریق آب، خاک و هوا در معرض نانوذرات قرار می‌گیرند. در این پژوهش، خطرهای احتمالی نانوذرات برای محیط زیست و انسان بررسی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سلامت انسان، محیط زیست، مخاطرات، نانوفناوری، نانوذرات مهندسی‌شده.

* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۲۸۸۳۳۴۱
Email: shoja_sa@modares.ac.ir

مقدمه

نانوفناوری زمینه‌ای از علم و فناوری کاربردی است که با کنترل مواد در مقیاس نانو (بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر) و ساخت محصولات و ابزار با ابعادی در این محدوده، سروکار دارد. نانومواد به موادی اطلاق می‌شود که دست‌کم در یک بُعد دارای اندازه در مقیاس نانو باشند [۱]. این مواد می‌توانند نانوفیلم‌ها، نانوسیم‌ها و نانولوله‌ها یا نانوذرات باشند. از نظر سمیت، ذرات دارای قطر ۱۰-۲/۵ میکرومتر، ذرات درشت؛ ذرات دارای قطر ۲/۵ میکرومتر یا کمتر، ذرات ریز؛ و ذرات دارای قطر کمتر از ۰/۱ میکرومتر، ذرات خیلی ریز محسوب می‌شوند [۲]. مواد در مقیاس نانو، محدودهٔ وسیع و متنوعی از محصولات و کاربردها را در الکترونیک، نورشناسی، نساجی، پزشکی، کاتالیز، حسگرهای زیستی، بسته‌بندی غذا، فناوری‌های تصفیهٔ آب، داروسازی، سلول‌های سوختی، لوازم بهداشتی و آرایشی و از این دست در بر می‌گیرند [۳].

در سال‌های اخیر مسئلهٔ رهایش نانومواد به محیط زیست موجب نگرانی در جهان شده است. ضمن اینکه محصولات مبتنی بر فناوری نانو، قادر به تولید پسماند شامل نانومواد (پسماند صنعتی یا خانگی) هستند. بنابراین، این تردید وجود دارد که آیا تصفیهٔ پساب، قادر به حذف نانوذرات رهاشده از سیال خروجی خواهد بود.

نمونهٔ دیگر از نگرانی‌های دانشمندان، استفاده از نانوذرات در سامانه‌های دارورسانی برای انسان است. در این سامانه‌ها به‌منظور هدف‌گذاری با غلظت مناسب در مکان‌های تخریب اکسایشی در بیماری‌های تخریب‌کنندهٔ اعصاب (آلزایمر و پارکینسون) از داروهای ریزپوشانی‌شده (encapsulated) به درون ذرات نانومقیاس استفاده می‌شود [۴]. همچنین، از داروهای وابسته به نانوذرات برای درمان سرطان استفاده می‌شود، زیرا نانوذرات وارد شدن و هدف‌گذاری درون‌سلولی را در مکان‌های تومورهای بدخیم بیماران سرطانی سهولت می‌بخشد.

در حال حاضر، مطالعات زیادی در زمینهٔ مشکلات محیطی، خطرهای تهدیدکنندهٔ سلامت انسان و موضوعات سم‌شناسی زیستی نانومواد وجود ندارد. در این پژوهش، گزیده‌ای از خطرهای نانوذرات برای انسان و محیط زیست بحث و بررسی خواهد شد.

نانوذرات و دلیل پیدایش مخاطرات

نانوذرات به‌لحاظ منشأ به دو دسته تقسیم می‌شوند [۱]:

الف) نانوذرات طبیعی که به‌صورت طبیعی از منابع مختلف مانند آتش‌سوزی جنگل‌ها یا فوران آتشفشان‌ها حاصل می‌شوند؛

ب) نانوذرات مهندسی‌شده (ENPs) که مصنوعی و ساختهٔ دست بشرند، مانند کربن سیاه، نقاط کوانتومی (QDs)، فولرین‌ها، نانولوله‌های کربنی (CNTs)، درخت‌سان‌ها (Dendrimers).

موضوع این مقاله دربارهٔ نانوذرات مهندسی‌شده است. دلیل اصلی اینکه نانوذرات مهندسی‌شده دارای خواص نوری، الکتریکی، مغناطیسی، شیمیایی و مکانیکی متفاوت در مقایسه با حالت توده هستند این است که نسبت سطح به حجم بیشتر مواد همزمان با کاهش اندازهٔ آنها افزایش می‌یابد که به افزایش جذب اتم‌های محیط و تغییرات خواص و رفتار مواد منجر می‌شود. به‌محض کاهش شایان توجه اندازه، ذرات شروع به پیروی از قوانین مکانیکی کوانتوم می‌کنند [۱].

خواص ویژه‌ای که کاربرد منحصر به فرد نانومواد را میسر می‌کند، عبارت است از:

الف) فضای سطحی بزرگ که سبب افزایش فعالیت‌های شیمیایی و بیولوژیکی می‌شود؛

ب) ویژگی‌های جدید مانند انحلال‌پذیری و فعالیت بیشتر، شیمی شکل و سطح؛

ج) تحرک بسیار زیاد در بدن انسان؛

د) توانایی نفوذ به غشای سلولی.

نانوذرات و مخاطرات برای محیط زیست (ارزیابی خطرهای زیست‌محیطی نانوذرات)

محیط زیست ممکن است در همهٔ مراحل چرخهٔ حیات خود (تولید مواد خام، انتقال و ذخیره‌سازی، مصرف صنعتی، دفع زباله) در معرض نانوذرات قرار گیرد. یک عامل مهم در ارزیابی خطرهای نانوذرات مهندسی‌شده، مطالعهٔ سرنوشت محیطی آنهاست. سرنوشت نانوذرات رهایش‌یافته در محیط از طریق انتقال آنها در محیط‌های مختلف (مانند خاک، آب و هوا)، و همچنین توسط پتانسیل آنها برای تجزیه‌پذیری زیستی یا تبدیل شیمیایی تعیین می‌شود [۵].

نانوذرات در آب

حضور نانوذرات در منابع آبی می‌تواند تهدیدی برای موجودات آبی به‌شمار آید. برای مثال استفاده از مواد گندزدای حاوی نانوذرات در بیمارستان‌ها، موجب ورود این ذرات از راه سیستم فاضلاب به محیط‌های آبی مختلف می‌شود و بر منابع آشامیدنی تأثیر می‌گذارد [۶]. سرنوشت نانوذرات در آب با چندین عامل حلالیت آبی، واکنش‌پذیری نانوذرات با محیط شیمیایی و برهم‌کنش با فرایندهای زیستی مشخص تعیین می‌شود. نانوذرات به‌دلیل داشتن جرم کمتر، آهسته‌تر از ذرات بزرگ‌تر مادهٔ مشابه ته‌نشین می‌شوند.

نانوذرات در هوا

جمع‌آوری نانوذرات به‌صورت پودر از دستگاه‌های تولیدکنندهٔ آنها موجب انتشار این ذرات به

هوا می‌شود. به‌دلیل تأثیر اندک نیروی جاذبه روی نانوذرات، این ذرات ته‌نشین نمی‌شوند و برای مدت طولانی در هوا معلق می‌مانند.

سرنوشت نانوذرات در هوا با سه عامل مدت زمان انتقال ذرات با هوا، برهم‌کنش ذرات با ذرات یا مولکول‌های دیگر در اتمسفر و مسافتی که ذرات قادر به انتقال در هوا خواهند بود، تعیین می‌شود. با توجه به‌مدت زمان ماندگاری نانوذرات در هوا، ممکن است از قوانین نفوذ گازها استفاده شود [۷]. سرعت نفوذ با قطر ذره به‌طور معکوس و با سرعت ته‌نشینی گرانشی مستقیم متناسب است. عموماً نانوذرات، زمان ماندگاری کوتاه‌تری در هوا در مقایسه با ذرات با اندازهٔ متوسط بین ۱۰۰ تا ۲۰۰۰ نانومتر دارند، زیرا ذرات کوچک‌تر به‌سرعت به ذرات بزرگ‌تر تجمع می‌یابند و روی زمین ته‌نشین می‌شوند [۷].

نانوذرات در خاک

رفتار نانوذرات در محیط خاک بسته به خواص فیزیکی و شیمیایی مواد به‌شدت تغییر می‌کند. نتایج پژوهش‌ها دربارهٔ گیاهان نشان می‌دهد که نانوذرات آلومینیوم موجب کاهش رشد گیاهانی نظیر سویا و هویج می‌شود [۸]. همچنین حضور نانوذرات در خاک می‌تواند سبب آلودگی آب‌های زیرزمینی شود.

نانوذرات و مخاطرات برای سامانه‌های زیستی

دانشمندان نگران تأثیر نانوذرات روی سامانه‌های زیستی به‌دلیل فقدان سازوکارهای محافظتی در سیر تکامل زیستی در موجودات زنده هستند. مساحت سطح بسیار بالای نانوذرات می‌تواند میل ترکیبی بالایی برای فلزات سمی و مواد شیمیایی آلی داشته باشد و بنابراین روی خواص سمیت‌شناسی آنها تأثیرگذار باشد. به‌علاوه اندازهٔ کوچک نانوذرات سبب می‌شود تا این مواد بتوانند بر سدهای دفاعی سامانه‌های زنده فائق آیند. اولین مرحله در ایجاد خطر برای سلامت قرار گرفتن در معرض نانوذرات است. استنشاق یا بلعیدن، از مسیرهای اصلی برای جذب نانوذرات در بشر و حیوانات زمینی است. اما در محیط آبی، مسیرهای ورود نانوذرات می‌تواند از راه آب‌شش باشد. نکتهٔ قابل ذکر این است که نانوذرات باید توانایی ورود به بدن و سپس پخش شدن در بافت‌های هدف را داشته باشند. سپس نانوذرات واردشده به بدن سبب اختلال در عملکرد دستگاه‌های بدن می‌شوند. این تأثیرات ابتدا کم و جزئی است، ولی چنانچه ورود نانوذرات به بدن ادامه یابد، به تأثیرات برگشت‌ناپذیر تبدیل می‌شوند .

در ادامه برخی از پژوهش‌های انجام‌گرفته دربارهٔ اثر نانوذرات روی سامانه‌های زیستی در شرایط درون‌تنی (*in vivo*) و برون‌تنی (*in vitro*) ارائه شده است.

نانولوله‌های کربنی (CNTs)

مطالعات *in vivo* : در مطالعه‌ای نشان داده شد که نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره با توجه به میزان حضور می‌توانند سبب التهاب درون‌شبکه‌ای در موش‌ها و رت‌ها (موش صحرایی) شوند [۹]. نانولوله‌های کربنی چنددیواره با طول زیاد سبب التهاب و تخریب بافت در موش‌ها شدند، درصورتی‌که نانولوله‌هایی با طول کوتاه‌تر موجب التهاب کمتری شدند. این نشان می‌دهد که سمیت نانولولهٔ کربن تحت تأثیر مورفولوژی ذرات است. به‌علاوه، اجزای محلول در آب نانولوله‌های کربنی چنددیواره تأثیرات التهابی قوی در موش‌ها ایجاد نمی‌کنند [۱۰].

مطالعات *in vitro* : در پژوهشی، ممانعت تکثیر سلولی و کاهش توانایی چسبندگی در سلول‌های کلیهٔ جنین پس از مجاورت با نانولوله‌های کربنی تک‌دیواره در غلظت بین ۰/۸ تا ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر مشاهده شد [۱۱].

در تحقیقی، سمیت نانولوله‌های چنددیوارهٔ حاصل به‌صورت تجاری در سامانه‌های باکتریایی قبل و بعد از تغییرات فیزیکوشیمیایی مقایسه شد و بیشترین سمیت زمانی مشاهده شد که نانولوله‌ها کوتاه، بدون پوشش و پراکنده در محلول بودند [۱۲].

فلورن‌ها (C_{60})

مطالعات *In vivo* : بیشتر مطالعات روی تأثیرات وابسته به سم‌شناسی فلورن‌ها نشان می‌دهند که این مواد تمایل به القای تنش اکسیداسیونی در موجودات زنده دارند [۱۳]. در تحقیقی نشان داده شد که سمیت حاصل از فلورن به کاهش چگالی سلولی و رهایش لاکتات دهیدروژناز (LDH) در فعالیت سلول‌های اندوتلیال بند ناف انسان انجامید [۱۴].

نانوذرات فلزی و اکسید فلز

مطالعات *In vivo* : مطالعات نشان داد که نانوذرات فلزی سمیت شدیدتر ریه را در موش‌ها نسبت به ذرات توده‌ای مشابه همان فلز القا می‌کنند [۱۵]. در تحقیقی مجاورت نانوذرات روی موجب التهاب ریه در موش‌ها شد [۱۶]. در تحقیق دیگری، نانوذرات روی سبب علائم شدید بی‌حالی (رخوت)، بی‌اشتهایی، اسهال و استفراغ، کاهش وزن و حتی مرگ موش‌ها شدند [۱۷]. نانوذرات تیتانیوم اکسید کوچک‌تر در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر به تخریب ریوی شدیدتر در موش‌ها تمایل داشتند [۱۸]. به‌علاوه، نانوذرات دی اکسید سیلیکون (SiO_2) با اندازهٔ کوچک‌تر نسبت به

اندازهٔ بزرگ‌تر، موجب التهاب شدیدتر ریه در موش‌های صحرایی می‌شوند [۱۹]. در تحقیقی ثابت شد که نانوذرات SiO_2 قادر به نفوذ در هستهٔ سلول هستند و موجب اختلال در فعالیت‌های سلول اپیتلیال نظیر همانندسازی DNA و نسخه‌برداری می‌شوند [۲۰]. نکتهٔ تأمل‌برانگیز این است که از دی‌اکسید سیلیکون به‌عنوان افزودنی غذایی استفاده می‌شود.

در پژوهشی، اثر سمیت نانوذرات نقره با اندازهٔ ۱۰ و ۲۰ نانومتر بر بافت‌های مغزی، قلبی، کبدی و طحالی اثبات شد [۲۱]. هرچند نانوذرات نقره یکی از پرکاربردترین نانوذرات در زمینهٔ ضد میکروبی است و در محصولاتی نظیر نخ بخیه، پوشش‌های ضد باکتریایی، ابزار و لوازم پزشکی استفاده می‌شود، افزایش استفاده از آن در صنایع مختلف غذایی، تولید محصولات کشاورزی ممکن است صدمات و عوارض جبران‌ناپذیری به‌همراه داشته باشد.

امروزه محصولات بسیاری در زمینهٔ مراقبت از پوست مانند کرم‌های ضد آفتاب روانهٔ بازار شده‌اند که از نانوذرات اکسید تیتانیوم و اکسید روی استفاده می‌کنند. سمیت نانوذرات TiO_2 در حضور پرتو فرابنفش برای سامانه‌های زیستی اثبات شده است. این سمیت در نتیجهٔ تولید اکسیژن فعال به‌وجود می‌آید [۲۲]. بنابراین با حصول این نتایج، کاربرد این نانوذره در محصولات آرایشی نامعقول به‌نظر می‌رسد.

نقاط کوانتومی

مطالعات *in vitro*: سمیت نقاط کوانتومی تحت تأثیر عوامل متعددی همچون ترکیب، اندازه، بار سطح و پوشش این ذرات است. نتایج تحقیقی نشان داد که نقاط کوانتومی CdSe در یک ماتریکس ZnS که با اسید دی هیدرولیپوییک پوشش داده شده، اثری روی سلول‌های پستانداران ندارد، درحالی‌که در تحقیق دیگری اثر سوء این نقاط کوانتومی پس از پوشش با آلبومین روی لمفوسیت‌های موش اثبات شد [۲۳].

نتیجه‌گیری کلی

به‌طور کلی مواجههٔ انسان با نانوذرات از طریق آلودگی محیط زیست و مصرف کالاهای حاوی این ذرات است. همان‌گونه که اشاره شد، راه‌های اصلی ورود نانوذرات به بدن مجراهای تنفسی، پوست و گوارش است که در این میان، ورود نانوذرات از طریق مجرای تنفسی مهم‌ترین راه محسوب می‌شود. دفع پسماند محصولات نانو نیز یکی از راه‌های محتمل انتشار بیشتر نانوذرات به هوا، خاک و آب خواهد بود. غلظت‌های بیشتری از نانوذرات در تأسیسات مرتبط با تولید نانوذرات مهندسی‌شده وجود دارند که موجب بروز عوارض جانبی و آثار نامطلوب در انسان

می‌شوند. بیشترین مواجههٔ افراد در محیط‌های شغلی از راه تنفسی و پوستی صورت می‌گیرد. به‌نظر می‌رسد تولید نانوذرات در سیستم‌های بسته و استفاده از نانوذرات به‌شکل سوسپانسیون، سبب کاهش مواجههٔ انسان از طریق تنفس شود [۲۵]. از نانوفناوری در تهیهٔ محصولات آرایشی و بهداشتی، افزودنی‌ها و بسته‌بندی مواد غذایی استفاده می‌شود. مصرف‌کنندگان این محصولات از طریق پوست، تنفس و گوارش در معرض نانوذرات قرار می‌گیرند. حضور نانوذرات در مواد آرایشی می‌تواند در نفوذ سایر عناصر از طریق پوست مؤثر باشد [۲۴]. در زمینهٔ محصولات بهداشتی نیز یکی از موارد، استفاده از نانوذرات نقره در پانسمان برای بهبود زخم است. در این مورد باید بین نیاز به خاصیت ضدباکتریایی و سمیت ناخواستهٔ سلول هدف توازن برقرار شود. بنابراین واضح است که از یک طرف مزایای ذاتی برای دارورسانی هدفمند مواد دارویی و پیشرفت‌های تشخیصی و درمانی در پزشکی وجود دارد، از طرف دیگر مخاطرات سمیت احتمالی برای بشر و محیط زیست در اثر رهایش این نانومواد وجود دارد. در ارزیابی خطرهای نانوذرات نکاتی مانند الف) اندازه و توزیع اندازه، ب) شکل، ج) خواص، د) بار سطحی، ه) جرم، غلظت و تعداد نانوذرات قابل توجه است. اندازه و بار سطحی ذرات در توزیع آنها در بدن نقش دارند. ذرات بزرگ‌تر از ۱۰۰ nm به مغز استخوان نمی‌رسند و ذرات بزرگ‌تر از ۳۰۰ nm در خون وجود ندارند.

منابع

[1]. Holister, P; Weener, J; Vas, C; Harper, T; (2009). Nanoparticles: Technology White Papers nr. 3.Cientifica: London, UK.

[2]. Handy, RD; von der Kammer, F; Lead, JR; Hassellov, M; Owen, R; Crane, M; (2008). The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles. *Ecotoxicology*, 17, 4, DOI: 10.1007/s10646-008-0199-8.

[3]. Aitken, RJ; Chaudhry, MQ; Boxall, ABA; Hull, M; (2006). Manufacture and use of nanomaterials: current status in the UK and global trends. *Occupational Medicine*, 56, DOI:10.1093/occmed/kql051.

[4]. Brigger, I; Dubemet, C; Courveur, P; (2002). Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. Advanced Drug Delivery Reviews, 54, 5, DOI:10.1016/S0169-409X(02)00044-3.

[5]. Hannah,W; Thompson, P. B; (2008). Nanotechnology, risk and the environment: A review. *Journal of Environmetal Monitoring*, 10,3, DOI: 10.1039/b718127m.

[6]. Shatkin, J.A; (2012). Nanotechnology: health and environmental risks. CRC Press, 385 pp.
[7]. Aitken, R; Creely, K; Tran, C; (2004). Nanoparticles: An Occupational Hygiene Review; *Health and Safety Executive*, Institute of Occupational Medicine (Edinburgh, Scotland).
[8]. Yang, L; Watts, DJ; (2005). Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles. *Toxicology Letters*, 158, 2, DOI:10.1016/j.toxlet.2005.03.003.
[9]. Lam, C; James, J; McCluskey, R; Hunter, R; (2004). Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Sciences*, 77, 1, DOI: 10.1093/toxsci/kfg243.
[10]. Poland, C; Duffin, R; Kinloch, I; Maynard, A; Wallace, W; Seaton, A; Stone, V; Brown, S; Macnee, W; Donaldson, K; (2008). Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nature Nanotechnology, 3*, 7, DOI:10.1038/nnano.2008.111.
[11]. Cui, D; Tian, F; Ozkan, C; Wang, M; Gao, H; (2005). Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicological Letters*,155, 1, DOI:10.1016/j.toxlet.2004.08.015.
[12]. Kang, S; Mauter, M; Elimelech, M; (2008). Physicochemical determinants of multiwalled carbon nanotube bacterial cytotoxicity. *Environmental Science & Technology*, *42*, 19, DOI: 10.1021/es8010173.
[13]. Oberdörster, E; (2004). Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in juvenile largemouth bass. *Environmental Health Perspective*, *112*, 10, DOI: 10.1289/ehp.7021.
[14]. Yamawaki, H; Iwai, N; (2006). Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology- Cell Physiol*ogy, *290*, 6, DOI: 10.1152/ajpcell.00481.2005.
[15]. Li, X; Brown, D; Smith S; MacNee, W; Donaldson, K (1999). Short term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhalation Toxicology. 11*, 8, DOI:10.1080/089583799196826.
[16]. Sayes, C; Marchione, A; Reed, K; Warheit, D; (2007). Comparative pulmonary toxicity assessments of C60 water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity *in vivo* in contrast to *in vitro* profiles. *Nano Letter*s, *7*, 8, DOI: 10.1021/nl0710710.
[17]. Wang, B; Feng, W; Wang, T; Jia, G; Wang, M; Shi, J; Zhang, F; Zhao, Y; Chai, Z; (2006). Acute toxicity of nano and micro scale zinc powder in healthy adult mice. *Toxicological Letters*, 161, 2, DOI:10.1016/j.toxlet.2005.08.007
[18]. Warheit, D; Webb, T; Sayes, C; Colvin, V; Reed, K; (2006). Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO2 rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicological Sciences*, 91, 1, DOI: 10.1093/toxsci/kfj140.
[19]. Wang, J; Zhou, G; Chen, C; Yu, H; Wang, T; Ma, Y; Jia, G; Gao, Y; Li, B; Sun, J; Li, Y; Jiao, F; Zhao, Y; Chai, Z; (2007). Acute toxicity and

biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicological Letters*, 168, 2, DOI:10.1016/j.toxlet.2006.12.001.

[20]. Chen, M; von Mikecz, A; (2005). Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO_2 nanoparticles. *Experimental Cell Research*, *305*, 1, DOI:10.1016/j.yexcr.2004.12.021..

[۲۱]. مرضیه حجازی، حامد جباروند بهروز، رضا حضرتی، "مخاطرات سم شناسی استفاده از نانوذرات نقره در مواد غذایی و بسته بندی مواد غذایی، بیست و یکمین کنگره ملی علوم و صنایع غذایی ایران، ۱۳۹۲.

[22]. Long, T.C; Saleh, N; Tilton, R. D; Lowry, G. V; Veronesi, B; (2006). Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain nanoparticle eurotoxicity. *Environmental science & technology*, 40, 14, DOI: 10.1021/es060589n.

[23]. Hoshino, A; Hanaki, K; Suzuki, K; Yamamoto, K; (2004). Applications of t-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314, 1, DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.185.

[24]. Zhang, Q; Kusaka, Y; Zhu, X; Sato, K; Mo, Y; Kluz, T; Donaldson, K; (2003). Comparative toxicity of standard nickel and ultrafine nickel in lung after intratracheal instillation. *Journal of occupational health.* 45,1, DOI: :http://dx.doi.org/10.1539/joh.45.23.