

A Mini-Review of Nanotoxicology and an Introduction to the Toxicological Properties of Some Common Nanoparticles in Work Environments

Sara Karimi-Zeverdegani¹, Mahsa Jahadi-Naeini²

Review Article

Abstract

In recent years, the rapid advancement of nanotechnology has significantly impacted various fields, including the environment, medicine, agriculture, industry, and other sciences. Nanomaterials are now utilized across nearly all sectors, such as electronics, cosmetics, engineering, household products, biotechnology, and healthcare. As a result, there are growing concerns regarding the potential effects of nanoparticles on human health. Nanomaterials possess unique physical and chemical properties that differentiate them from larger-scale materials. Research indicates that nanoparticles can enter the human body through several routes: inhalation via the respiratory system, absorption through the skin, or ingestion through the digestive system. Once inside the body, these particles can accumulate in vital organs such as the heart, liver, spleen, kidneys, and brain. This accumulation may lead to various health issues, including respiratory disorders, behavioral changes, neurological disorders, oxidative stress, the production of reactive oxygen species (ROS), and even cancer. This study reviews research conducted between 2016 and 2024, highlighting the pathways through which nanoparticles affect the human body, the associated health consequences, and their applications – particularly focusing on materials such as copper, gold, silver, silica, titanium dioxide, zinc oxide, iron oxide, molybdenum oxide, and polystyrene. Additionally, a summary of pertinent in-vitro and in-vivo studies is provided.

Keywords: Nanoparticles; Toxicology; Environment; Workplace

Citation: Karimi-Zeverdegani S, Jahadi-Naeini M. A Mini-Review of Nanotoxicology and an Introduction to the Toxicological Properties of Some Common Nanoparticles in Work Environments. J Health Syst Res 2026; 22(1): 21-30.

1- Associate Professor, Department of Health and Safety Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD Student, Student Research Committee AND Department of Health and Safety Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahsa Jahadi-Naeini; PhD Student, Student Research Committee AND Department of Health and Safety Engineering, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: jahadimahsa972@gmail.com

مروری کوتاه بر سم‌شناسی نانو و معرفی خواص سم‌شناسی برخی از رایج‌ترین نانوذرات در محیط‌های کاری

سارا کریمی زوردگانی^۱، مهسا جهادی نائینی^۲

مقاله مروری

چکیده

پیشرفت‌های سریع فن‌آوری نانو در سال‌های اخیر، تحولات عظیمی را در زمینه‌های محیط زیست، پزشکی و دارو، کشاورزی، صنعت و علوم دیگر به دنبال داشته است. نانومواد تقریباً در هر زمینه‌ای از جمله الکترونیک، لوازم آرایشی، مهندسی، محصولات خانگی، بیوتکنولوژی و پزشکی استفاده می‌شوند. بنابراین، نگرانی‌هایی در رابطه با اثرات نانوذرات بر سلامت انسان وجود دارد. نانومواد دارای خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فردی می‌باشند. مطالعات مختلف نشان داده است که نانوذرات می‌توانند از طریق دستگاه تنفسی، جذب پوستی یا از طریق دستگاه گوارش وارد بدن انسان شوند و پس از تجمع در اندام‌های حیاتی مانند قلب، کبد، طحال، کلیه و مغز، منجر به ایجاد اختلالات تنفسی، تغییرات رفتاری، اختلالات عصبی، القای استرس اکسیداتیو، تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS یا Reactive oxygen species) و در نتیجه، ابتلا به سرطان گردد. در پژوهش حاضر با مروری بر مطالعات انجام شده در بازه زمانی سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۲۴، مسیری اثرگذاری نانوذرات بر بدن انسان معرفی و پیامدهای سلامت و کاربرد آن‌ها به ویژه مس، طلا، نقره، سیلیس، دی‌اکسید تیتانیوم، اکسید روی، اکسید آهن، تری‌اکسید مولیبدن و پلی‌استایرن بیان شد. همچنین، برخی از تحقیقات In-vivo و In-vitro به صورت خلاصه بیان گردید.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات؛ سم‌شناسی؛ محیط زیست؛ محیط کاری

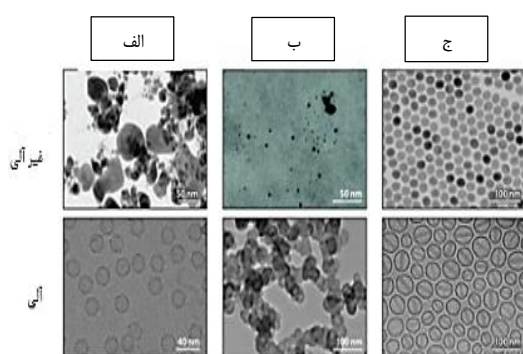
ارجاع: کریمی زوردگانی سارا، جهادی نائینی مهسا. مروری کوتاه بر سم‌شناسی نانو و معرفی خواص سم‌شناسی برخی از رایج‌ترین نانوذرات در محیط‌های کاری. مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۴۰۵؛ ۲۲ (۱): ۲۱-۳۰

تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۱/۱۵

پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۸/۲۷

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۴/۱۲

برای کاربردهای مختلف از جمله بیوتکنولوژی، مهندسی هوافضا، الکترونیک، ساخت اسباب‌بازی، تجهیزات ورزشی، ساخت لوازم آرایشی و پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند (شکل ۲) (۱، ۳). نانومواد دو بعدی در نانوکانتینرها، فوتوکاتالیست‌های حسگر و نانوراکتور کاربرد دارند. نانولوله کربنی نمونه‌ای از نانوذرات دو بعدی است. نانومواد سه بعدی کاربردهای گسترده‌ای در زمینه کاتالیز، باتری، انتقال مواد مغناطیسی واکنش دهنده و محصول دارند (۴).



شکل ۱. نانوذرات طبیعی، تصادفی و مهندسی شده؛ الف. نانوذرات طبیعی، ب. نانوذرات تصادفی و ج. نانوذرات مهندسی (۲)

مقدمه

با گسترش روزافزون فن‌آوری نانو، استفاده از نانوذرات در تکنولوژی‌های مدرن افزایش یافته است. ذرات در محدوده اندازه ۱ تا ۱۰۰ نانومتر در دو یا سه بعد به عنوان نانوذرات شناخته می‌شوند (۱). نانوذرات را می‌توان به سه دسته اصلی نانوذرات طبیعی (Natural nanoparticles)، نانوذرات تصادفی (Incidental nanoparticles) و نانوذرات مهندسی شده (Engineered nanoparticles) تقسیم‌بندی کرد. نانوذرات طبیعی در همه جا وجود دارند و از طریق فرایندهای طبیعی فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی تولید می‌شوند. نمونه‌هایی از این نانوذرات طبیعی شامل نانوذرات غیر آلی مبتنی بر فلز مانند نانوذرات نقره و نانوذرات آلی مانند نانوذرات ویروس‌ها می‌باشند (شکل ۱، قسمت الف). نانوذرات تصادفی به طور ناخواسته به عنوان محصولات جانبی فرایندهای صنعتی و غیر صنعتی مانند خوردگی، احتراق و پخت و پز تولید می‌شوند. به عنوان مثال، می‌توان به محصولات احتراق معدنی و آلی مانند نانوذرات مبتنی بر فلز و کربن اشاره کرد (شکل ۱، قسمت ب). نانوذرات مهندسی شده به طور ارادی طراحی و برای کاربردهای صنعتی و یا پزشکی خاص ساخته شده‌اند. به عنوان مثال، می‌توان به نانوذرات اکسید روی و دی‌اکسید تیتانیوم در ضد آفتاب و لیپوزوم‌ها برای کاربردهای دارورسانی اشاره کرد (شکل ۱، قسمت ج) (۲). نانومواد به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی و الکتریکی منحصر به فردشان

۱- دانشیار، گروه مهندسی بهداشت حرفه‌ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی و گروه مهندسی بهداشت حرفه‌ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: مهسا جهادی نائینی؛ دانشجوی دکتری تخصصی، کمیته تحقیقات دانشجویی و گروه مهندسی بهداشت حرفه‌ای و ایمنی کار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

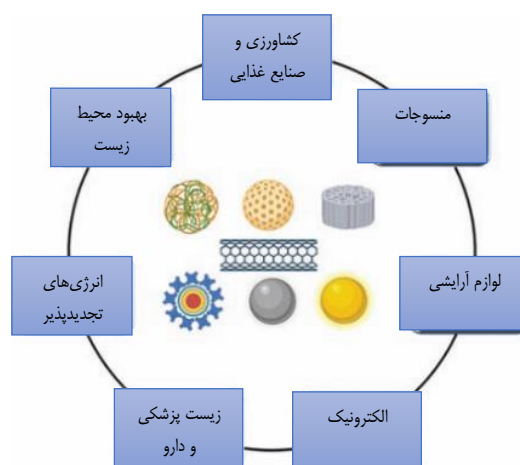
Email: jahadimahsa972@gmail.com

سم‌شناسی است که به بررسی اثرات نامطلوب و سمیت نانوذرات می‌پردازد. پس از مواجهه با هر سه دسته (نانوذرات طبیعی، تصادفی و مهندسی شده)، نانوذرات ممکن است با اندام‌ها، بافت‌ها، سلول‌ها و مولکول‌های زیستی تعامل داشته باشند. در نتیجه، مواجهه با نانوذرات ممکن است باعث برهم‌کنش‌های نامطلوب و مضر نانوزیستی شود که به طور بالقوه می‌تواند منجر به اثرات نامطلوب و سمیت نانو شود. سمیت نانوذرات ممکن است تابعی از مسیر مواجهه، دز، غلظت، زمان و یا فرکانس باشد (۲).

با کاهش اندازه ذرات از میکرو به نانو، برخی از خواص فیزیکی مانند افزایش نسبت مساحت سطح به حجم که به تدریج با کاهش اندازه ذره رخ می‌دهد، تغییر می‌کند. این تغییر باعث غلبه یافتن رفتار اتم‌های واقع در سطح ذره به رفتار اتم‌های درونی می‌شود. این پدیده بر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی ذره اثر می‌گذارد (۶).

نانوذرات به دلیل اندازه بسیار کوچک خود، به راحتی می‌توانند از موانع بیولوژیک عبور کنند و وارد بدن انسان شوند. تخمین زده می‌شود که نیمه عمر نانوذرات حدود ۷۰۰ روز است که تهدید آن برای سیستم تنفسی را افزایش می‌دهد (۱). چندین گزارش در تحقیقات نشان داده است که نانوذرات دارای سمیت متفاوتی در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر هستند. همچنین، پژوهش‌های مقایسه‌ای نشان داده است که نانوذرات در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر همان نوع از ماده برای سلامت انسان سمی‌تر هستند (۱).

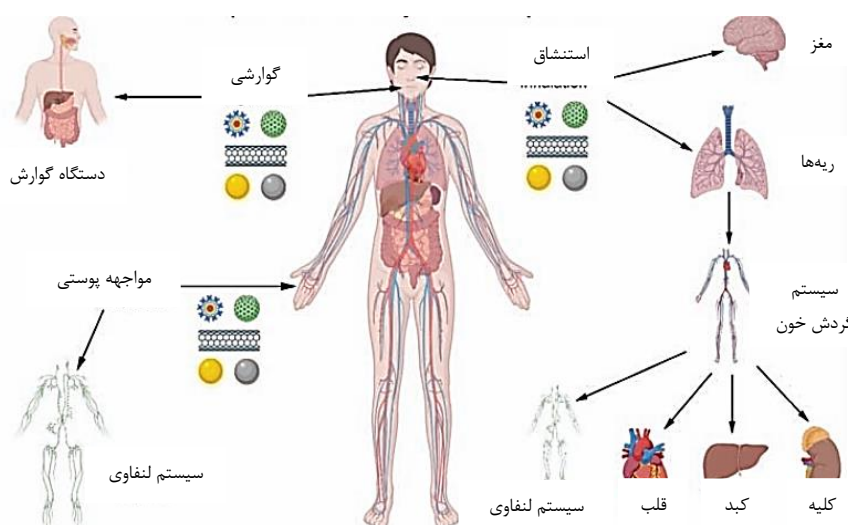
مطالعات اخیر مکانیسم ایجاد سمیت نانومواد را مورد بررسی قرار داده است. هنگامی که نانوذرات وارد بدن انسان می‌شوند، ممکن است از موانع سلولی مختلف عبور کنند و به اندام‌های حیاتی مانند ریه، کبد و کلیه برسند. در نتیجه، منجر به آسیب به میتوکندری، DNA، جهش و در نهایت مرگ سلول شوند (۷). از دیگر مکانیسم‌های ایجاد سمیت نانوذرات، می‌توان به تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS یا Reactive oxygen species) اشاره کرد. ROS می‌تواند استرس اکسیداتیو را القا و در نتیجه، توانایی سلول‌ها برای انجام عملکردهای بیولوژیکی طبیعی را مختل کند. این مکانیسم می‌تواند باعث آسیب به DNA، تغییر در حرکت سلولی، سمیت سلولی، آپوپتوز و شروع سرطان شود.



شکل ۲. کاربرد نانوذرات (۱)

مواجهه با نانوذرات، چه عمدی و چه غیر عمدی، اجتناب‌ناپذیر است. نانوذرات از مسیرهای مختلفی می‌توانند وارد بدن انسان شوند. مسیر اصلی ورود ذرات معلق در هوا از طریق سیستم تنفسی می‌باشد. نتایج مطالعات نشان داده است که نانوذرات بسیار ریز توانایی عبور از سد خونی هوا در ریه‌ها را دارند و به کبد، طحال و قلب می‌رسند. حرکت مواد به سمت ریه‌ها و تجمع در سیستم تنفسی، به سه فاکتور اصلی ساختار آناتومی دستگاه تنفسی، الگوهای جریان هوا و خصوصیات حرکتی ذره‌ها بستگی دارد (۵). یکی دیگر از مسیرهای ورود نانوذرات به بدن از طریق جذب پوستی است. تماس پوستی با نانوذرات، می‌تواند آگاهانه باشد. از راه‌های تماس آگاهانه می‌توان به استفاده از لوازم آرایشی مانند کرم‌ها، لوسیون‌ها و کرم‌های ضد آفتاب اشاره کرد. علاوه بر این، نانوذرات موجود در بسته‌بندی مواد غذایی و افزودنی‌ها می‌توانند از طریق جذب دستگاه گوارش وارد جریان خون شوند. شکل ۳ مسیرهای اصلی ورود نانوذرات به بدن را نشان می‌دهد (۱).

سم‌شناسی نانو (Nano toxicology) یکی از جدیدترین شاخه‌های



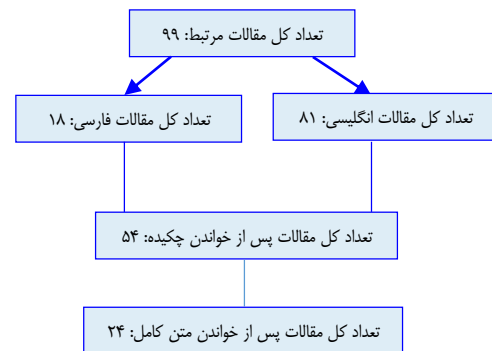
شکل ۳. مسیرهای اصلی مواجهه با نانوذرات (۱)

از جمله برخی از ویژگی‌های حیاتی تأثیرگذار بر مکانیسم ROS می‌توان به اندازه، شکل، سطح ذرات، انحلال، تجمع، حالت برهم‌کنش و pH محیط اشاره کرد (۱).

بررسی تأثیر نانوذرات بر سلامت انسان موضوعی حیاتی است؛ چرا که استفاده از آن‌ها در بیشتر اقسام تولیدی به طور تصاعدی در حال رشد است (۱). بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثرات برخی از نانوذرات پرکاربرد بر سلامت انسان انجام شد.

روش‌ها

به منظور بررسی اثرات برخی از نانوذرات بر انسان، مطالعات با کلید واژه‌های «Nanoparticles, Nano toxicology, Human health» در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science در بازه زمانی سال‌های ۲۰۲۴-۲۰۱۶ مورد بررسی قرار گرفت. معیار ورود تحقیقات شامل دسترسی به فایل کامل مقاله، مقاله اصیل پژوهشی و انتشار نسخه نهایی آن بود. ۱۸ مقاله در پایگاه PubMed، ۳۸ مقاله در پایگاه Scopus و ۴۳ مقاله در پایگاه Web of Science یافت شد. از این تعداد، ۸۱ مقاله انگلیسی و ۱۸ مقاله فارسی بود. سپس مقالات بر حسب چکیده‌گزینش شدند که در این مرحله، تعداد آن‌ها به ۵۴ مقاله کاهش یافت. در نهایت و پس از بررسی متن کامل، ۲۴ مقاله وارد تحقیق شد. شکل ۴ روش جستجو و انتخاب مقالات را نشان می‌دهد.



شکل ۴. روش جستجو و انتخاب مقالات

نانوذرات و اثرات فیزیولوژیک آن‌ها

به تازگی به دلیل کاربرد گسترده نانوذرات همچون درمان سرطان، انتقال دارو، تولید کود، کاتالیزور، بسته‌بندی و روان‌کننده‌ها، مطالعات متعددی بر روی نانوذرات و اثرات آن‌ها صورت گرفته است (۸). با وجود این که تنوع نانوذرات بسیار زیاد است، اما برخی از آن‌ها به صورت متداول در تحقیقات متعدد مورد استفاده قرار گرفته‌اند و مکانیسم ایجاد سمیت توسط آن‌ها تقریباً آشکار شده است. در ادامه، به معرفی مکانیسم‌های ایجاد سمیت و اثرات نانوذرات پرکاربرد پرداخته شده است.

نانوذرات مس

مس نقش مهمی در عملکرد طبیعی موجودات دارد. نانوذرات مس در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های امروزی، خواص ضد باکتریایی برتری دارند. علاوه بر این، خواص ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد سرطانی آن‌ها نیز تأیید شده است. نانوذرات

مس می‌توانند جایگزین مناسبی در مبارزه با سوبیه‌های باکتریایی مقاوم شوند. برخی از مکانیسم‌های سمیت نانوذرات مس شامل استرس اکسیداتیو، آسیب DNA، غشاء و میتوکندری می‌باشد. مقادیر کمی از نانوذرات مس قادر به تولید مقادیر زیادی ROS مانند $O_2^{\cdot-}$ ، OH و H_2O_2 هستند. با ورود نانوذرات مس به میتوکندری، باعث ایجاد اختلال در غشاء و تولید ROS می‌شوند. نانوذرات مس می‌توانند بین سلول‌ها حرکت یا در غشاهای سلولی نفوذ کنند و در نهایت، وارد جریان خون شوند. سیستم گردش خون نقش مهمی در توزیع نانوذرات از محل مواجهه به قسمت‌های مختلف بدن و تجمع در اندام‌ها دارد (۹).

استنشاق تحت حاد نانوذرات مس، منجر به التهاب ریوی می‌گردد. همچنین، محققان افزایش سطح لاکتات دهیدروژناز (LDH) یا (Lactate dehydrogenase)، تعداد کل سلول‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و تغییرات وزن ریه را گزارش کرده‌اند (۱۰).

نانوذرات سیلیس

سیلیکوزیس یک بیماری است که در اثر استنشاق دی‌اکسید سیلیس کریستالی یا ذرات سیلیس ایجاد می‌شود. ابتدا به این بیماری یک مشکل جهانی، اما در کشورهای در حال توسعه شایع‌تر است. رایج‌ترین اشکال کریستالی آزاد سیلیس در محل کار شامل کوارتز، تری‌دی‌میت و کریستوبالیت می‌باشد. مشاغل و صنایع مختلف مانند ساختمان‌سازی، معدن‌کاری، حفاری، سنگ‌زنی و... باعث افزایش مواجهه انسان با ذرات سیلیس می‌شوند (۱۱).

نانوذرات سیلیس می‌توانند وارد سیستم عصبی مرکزی حیوانات شوند و استرس اکسیداتیو را القا کنند. نتایج مطالعه‌ای نشان داد که تزریق نانوذرات سیلیس به موش، باعث افزایش سطح پراکسید و پراکسید هیدروژن در قسمت‌های مختلف مغز موش گردید. علاوه بر این، کاهش فعالیت گلوټاتیون ردوکتاز، کاتالاز و گلوټاتیون در قسمت‌های مختلف مغز مشاهده گردید (۱۲).

نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید

تیتانیوم دی‌اکسید یک اکسید طبیعی با سمیت کم است. این ماده رسانایی منحصر به فردی دارد که منجر به استفاده از آن در تولید مواد آرایشی، غذایی و داروسازی گردیده است. بنابراین، مواجهه انسان از مسیرهای استنشاقی، پوستی و بلع امکان‌پذیر است (۱۳). اگرچه نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید از نظر بیولوژیکی خنثی در نظر گرفته می‌شوند، اما چندین تحقیق اثرات نامطلوب آن‌ها را در مواجهه‌های طولانی مدت نشان داده‌اند. مواجهه مکرر انسان با نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید حتی در دزهای پایین، می‌تواند مخاط روده، اندام‌هایی مانند قلب، مغز و سایر اندام‌های داخلی را تحت تأثیر قرار دهد و در نهایت، منجر به افزایش خطرات سلامتی مانند تومورها یا پیشرفت سرطان شود (۱).

نانوذرات نقره

امروزه نانوذرات نقره به دلیل خواص منحصر به فرد متعددی از جمله ویژگی‌های نوری، الکتریکی، حرارتی و بیولوژیکی، بالاترین نرخ تجاری‌سازی را دارند. تنوع این خواص منجر به استفاده از آن‌ها در چندین زمینه از جمله محصولات مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی، عوامل ضد باکتری، حسگرها، لوازم آرایشی، دارویی، تشخیصی و دارو شده است. عوارض جانبی متعددی در مواجهه با نانوذرات نقره گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به مرگ سلولی، سرطان، استرس اکسیداتیو و آسیب به DNA اشاره کرد (۱۴). افزایش استفاده از نانوذرات نقره به عنوان معرف‌های ضد میکروبی، منجر به

ویژه‌های قرار گرفته‌اند. یکی از میکرونانوبالاست‌های موجود در محیط، نانوذرات پلی‌استایرن هستند. پلی‌استایرن یک ماده پرکاربرد در زمینه‌های مختلف صنعتی مانند بسته‌بندی مواد غذایی، الکترونیک، خودرو، ظروف، حمل و نقل و لوازم خانگی می‌باشد. این نانوذرات ممکن است وارد بدن انسان شوند، با خون و سلول‌های ایمنی لنفاوی تعامل داشته باشند و به اندام‌های ثانویه برسند (۱۹). در حالی که برخی از مطالعات نشان می‌دهند نانوذرات پلی‌استایرن هیچ‌گونه اثر نامطلوبی ندارد و یا اثر خفیفی دارد، برخی محققان القای استرس اکسیداتیو، سمیت ژنی، سمیت سلولی، نکروز یا التهاب را گزارش کرده‌اند (۲۰-۲۳).

نانوذرات تری‌اکسید مولیبدن

نانوذرات تری‌اکسید مولیبدن کاربردهای بیولوژیکی و ضد باکتریایی دارند و می‌توانند بر روی کلیه اثرگذار باشند؛ به گونه‌ای که در پژوهشی، مصرف مزمن نانوذره تری‌اکسید مولیبدن منجر به تغییر عملکرد کلیه و تأثیر بر خصوصیات مورفولوژیکی آن شده است. افزایش مولیبدن در غذای حیوانات اهلی می‌تواند باعث بروز بیماری‌های حاد مانند کم‌خونی، لاغری، اسهال و حتی مرگ گردد (۲۴). به طور کلی، در طراحی پژوهش‌های In-vivo و In-vitro مربوط به تعیین مکانیسم سمیت نانوذرات، مواردی مانند اندازه، مدت زمان مواجهه، مسیر اثرگذاری و اندام‌های هدف مورد توجه می‌باشد. در جدول ۱ برخی از مطالعات انجام شده در خصوص تعیین مکانیسم اثرگذاری نانوذرات ارایه شده است.

نتیجه‌گیری

نانوذرات در حال حاضر در صنایع مختلف و در زمینه‌هایی همچون داروسازی، غذا، تشخیص پزشکی، کشاورزی و انرژی‌های تجدیدپذیر استفاده می‌شوند. به همین دلیل، مواجهه انسان با نانوذرات اجتناب‌ناپذیر است. راه‌های ورود نانوذرات به بدن از طریق استنشاق، پوست، گوارش و چشم می‌باشد. چندین بافت یا اندام هنگام ورود نانوذرات به بدن تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

با استنشاق نانوذرات، بافت‌های ریه و سیستم قلبی-عروقی دچار آسیب می‌گردد. همچنین، مواجهه پوستی طولانی مدت با نانوذرات می‌تواند منجر به ایجاد سرطان پوست گردد. علاوه بر این، گوارش کمترین راه مواجهه و در عین حال، سمی‌ترین راه است. نانوذرات بلعیده شده می‌توانند از طریق بسیاری از موانع بافتی مانند سد خونی-مغزی و سد‌های روده عبور کنند. براساس مطالعات پیشین، پاسخ التهابی و تولید ROS، اصلی‌ترین خطرات مواجهه با نانوذرات هستند.

اطلاعات موجود در رابطه با مواجهه با نانوذرات محدود و هنوز اثرات برخی از آن‌ها بر انسان ناشناخته است. بنابراین، توصیه می‌گردد در مشاغل که در آن‌ها خطر مواجهه با نانوذرات وجود دارد، اجرای اقدامات کنترلی مانند ارزیابی خطر مواجهه و استفاده از وسایل حفاظت فردی مناسب در دستور کار قرار گیرد و دستورالعمل‌های مشخصی برای محدودیت مواجهه با نانوذرات ارایه گردد و چندین ویژگی آن‌ها مانند اندازه، شکل، مورفولوژی، بار سطحی و مساحت را با خطرات احتمالی سمیت محدودیت‌های مواجهه مرتبط کند. همچنین، مطالعات In-vivo بیشتری باید انجام شود؛ چرا که پژوهش‌های انجام شده بیشتر از نوع مطالعات In-vitro هستند.

تشکر و قدردانی

بررسی سمیت سلولی آن‌ها بر روی پوست انسان شد. Ajith و همکاران تأثیر خواص فیزیکی‌شیمیایی مختلف نانوذرات نقره از جمله اندازه و پوشش سطحی روی کراتینوسیت‌های اپیدرمی انسانی را مورد بررسی قرار دادند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که با بزرگ‌تر شدن اندازه نانوذرات نقره، شدت پاسخ التهابی افزایش می‌یابد و صرف نظر از اندازه، نانوذرات نقره طول عمر سلول را کاهش می‌دهند (۱).

نانوذرات اکسید روی

نانوذرات اکسید روی به طور گسترده‌ای در لوازم آرایشی، وسایل الکترونیکی نوری، کاتالیزورها، رنگدانه‌ها، سرامیک‌ها و... مورد استفاده قرار می‌گیرند. بر اساس تحقیقات صورت گرفته، مواجهه رت‌ها با نانوذرات اکسید روی، منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز (ALT یا Alanine transaminase) و آلکالین فسفاتاز (Alkaline phosphatase یا ALP) کبدی شده است. آنزیم ALT، آنزیم اختصاصی کبد می‌باشد. بنابراین، آسیب سلول‌های کبدی، باعث افزایش آزاد شدن این آنزیم می‌گردد. همچنین، انسداد مجاری صفراوی، منجر به افزایش غلظت سرمی آنزیم ALP می‌گردد. بنابراین، با توجه به تخریب سلول‌های کبدی و انسداد مجاری صفراوی، غلظت ALP افزایش یافته است (۶).

نانوذرات طلا

طلا به طور عمده به دلیل مقاومت در برابر خوردگی، کمیاب بودن و ویژگی‌های زیبایی‌شناختی، از زمان‌های قدیم به عنوان یک فلز ارزشمند طبقه‌بندی شده است (۱۵). نانوذرات طلا به طور گسترده‌ای در تصویربرداری زیست پزشکی و آزمایش‌های تشخیصی استفاده می‌شود. در پژوهش‌ها مشاهده شده است که بیشتر نانوذرات طلا در کبد و طحال وجود دارند. مطالعه‌ای که به منظور درک توزیع اندازه ذرات نانوذرات طلا در بافت‌های مختلف بدن انسان انجام گردید، نانوذرات طلا در اندازه‌های مختلف به صورت داخل وریدی به گروهی از موش‌ها تزریق شد. نتایج نشان داد بیشتر نانوذرات طلا در کبد و طحال وجود دارند و توزیع آن‌ها به اندازه ذرات تزریق شده بستگی دارد. ذرات ۱۰ نانومتری کوچک‌تر در خون، کبد، طحال، کلیه، بیضه‌ها، قلب، ریه و مغز وجود داشتند و ذرات بزرگ‌تر فقط در خون، کبد و طحال مشاهده شدند (۸، ۱). بر اساس تحقیقات صورت گرفته، مواجهه با نانوذرات طلا می‌تواند با افزایش سطح ALT و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST یا Aspartate aminotransferase)، منجر به آسیب به کبد و کلیه شود (۱۶). نانوذرات طلا به ویژه با اندازه‌های کوچک‌تر، باعث تولید ROS و ایجاد آسیب سلولی می‌گردد (۱۷).

نانوذرات اکسید آهن

نانوذرات آهن دارای برخی ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد هستند که بر جذب، توزیع و حذف آن‌ها تأثیر می‌گذارد. برخی از پژوهش‌ها نشان می‌دهد که در انواع خاصی از سلول‌ها، نانوذرات آهن ممکن است سطوح استرس اکسیداتیو را افزایش دهد و باعث تولید ROS شود. همچنین، برخی محققان بیان نموده‌اند که در شرایط خاص، مواجهه با نانوذرات آهن همراه با عوامل دیگر، ممکن است منجر به تغییراتی در سیگنال‌دهی درون سلولی و در نتیجه، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی گردد (۱۸).

نانوذرات پلی‌استایرن

به تازگی میکرونانوبالاستیک‌ها به دلیل افزایش مواجهه انسان مورد توجه

جدول ۱. نمونه‌هایی از مطالعات تعیین مکانیسم ایجاد سمیت نانوذرات

نانوذرات	اندازه (نانومتر)	میزان مواجهه (زمان)	نشانه‌گر	اثرات (پاسخ)	رفرنس
مس	۸	۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	سنجش تأثیر نانوذره مس از راه خوراکی بر آنزیم‌های CYP450 کبد رت	جلوگیری از تولید CYP1A2, 2C11, 2E1, 2D6, 3A1	Tang و همکاران (۲۵)
	۱۰۰	۳/۱۲، ۶/۲۵ یا ۱۲/۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه	تزریق داخل صفاقی به رت‌های ماده	کاهش وزن رحم، افزایش استرس اکسیداتیو، فرایندهای آپوپتوز	Hu و همکاران (۲۶)
	۱۵-۲۰	پنج روز متوالی با دزهای ۱ تا ۵۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۴ تا ۱۲۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز	گاواژ دهانی به موش	آسیب به مغز استخوان، معده و کبد	De Jong و همکاران (۲۷)
سیلیس	۳۰	۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	سلول‌های کبدی رت	جلوگیری از تولید CYP3A	Cornu و همکاران (۲۸)
	۳۰-۷۰	۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	سلول‌های کبدی انسان	القای CYP1A, B2, و جلوگیری از تولید CYP3A	
	۱۵	۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	تزریق داخل بینی به منظور شبیه‌سازی مواجهه تنفسی	آسیب قلبی-عروقی به دلیل کاهش Apo A-I در خون	Liu و همکاران (۲۹)
	۱۰ و ۸۰	۱۵۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر	تزریق به موش به مدت ۳۰ روز	افزایش سطح پراکسید و پراکسید هیدروژن در قسمت‌های مختلف مغز، کاهش فعالیت گلوکوتایون ردوکتاز، کاتالاز و گلوکوتایون در قسمت‌های مختلف مغز	Parveen و همکاران (۱۲)
تیتانیوم	۲۳	۰/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	تزریق داخل تراشه	آسیب DNA در ۳۵ روز، افزایش میکرونوکلئوس در ۳۵ روز	Relier و همکاران (۳۰)
دی‌اکسید	۱۵-۴۰	۰/۴۵، ۲/۲۵، ۱۱/۲۵ و ۵۶/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر (۲۴ ساعت)	سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان (HUVECs)	نتایج سمیت سلولی نشان دهنده کاهش عمر سلول‌ها با افزایش غلظت مواجهه بود. همچنین، مواجهه سلولی با نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید باعث آپوپتوز سلولی شد.	Zhang و همکاران (۳۱)
	۱۹	۱۰-۵۰-۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (روزانه برای ۶۰ روز)	موش صحرایی نر (تجویز داخل معده)	نانوذرات تیتانیوم دی‌اکسید باعث تغییرات و استرس اکسیداتیو قابل توجهی در بافت‌های کبد شد. پیش‌درمانی با تیمول قبل از تجویز نانوذرات، به طور قابل توجهی اثرات محافظتی در برابر تغییرات بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک به صورت وابسته به دز را نشان داد.	جعفری و همکاران (۳۲)
	۲۰	۱۰۰، ۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	گاواژ دهانی به موش‌های نر جهت اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های ALT, AST و ALP	در غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آنزیم‌ها افزایش معنی‌داری نداشتند. در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آنزیم‌های AST و ALP افزایش معنی‌داری را نشان داد. در غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر سه آنزیم افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت.	اربابی و همکاران (۶)

جدول ۱. نمونه‌هایی از مطالعات تعیین مکانیسم ایجاد سمیت نانوذرات (ادامه)

نانونذرات	اندازه (نانومتر)	میزان مواجهه (زمان)	نشانه‌گر	اثرات (پاسخ)	رفرنس
نقره	۱۷-۴	۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم (تزریق یک‌باره در روز ۱۹ بارداری، موش‌ها به ترتیب پس از ۱۰ دقیقه، ۱، ۶، ۱۲ یا ۲۴ ساعت معدوم شدند)	موش‌های صحرایی ماده باردار (تزریق داخل وریدی)	تجمع نانوذره نقره با نمونه‌برداری از خون مادر و علاوه بر جنین و مایعات آمنیوتیک از بافت‌هایی مانند کبد، کلیه‌ها، طحال، جفت اندازه‌گیری شد. بالاترین میزان نانوذره نقره در خون مادر، ۰/۵۲۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر پس از ۲۴ ساعت تجویز مشاهده شد. آسیب DNA اکسیداتیو با تشخیص سطوح قابل توجهی از ۸ هیدروکسی دی‌اکسی گوانوزین در تمام نمونه‌های جمع‌آوری شده از موش‌ها تأیید شد.	Salim و همکاران (۳۳)
	۱۵	استنشاق ۳ ساعت در ۱ روز و ۳ ساعت در ۴ روز با دز ۸/۲۸ میکروگرم	مواجهه تنفسی موش‌های صحرایی نر	نانونذرات نقره با تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، نوتروفیلک حاد ریوی را القا کردند.	Seiffert و همکاران (۳۴)
	۳۰	۱۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن	گاواژ دهانی به موش	تشدید کبد چرب	Jia و همکاران (۳۵)
اکسید روی	۲۰	۱۰۰، ۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	گاواژ دهانی به موش‌های نر جهت اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های ALP، AST و ALT	در غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آنزیم‌ها افزایش معنی‌داری نداشتند. در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آنزیم‌های ALP و AST افزایش معنی‌داری را نشان دادند. در غلظت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر سه آنزیم افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان دادند.	اربابی و همکاران (۶)
	۵۰	۳۰۰ و ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن	گاواژ دهانی به موش	تولید ROS	Srivastav و همکاران (۳۶)
طلا	۶/۲ و ۱۰	۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۰/۴ میلی‌لیتر در روز (۸ روز)	تزریق داخل وریدی به موش‌ها تزریق داخل صفاقی به موش	تولید ROS و ایجاد آسیب سلولی کاهش طول عمر سلول و سرطان کبد	Li و همکاران (۱۷) Lopez-Chaves و همکاران (۳۷)
اکسید آهن	-	۱۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم	موش صحرایی نر	افزایش هورمون تیروئید T ₃ و کاهش هورمون محرک تیروئید	Sonwani و همکاران (۳۸)
	۵۰	۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۷۹ روز	رت‌های نر	کاهش پاراکسوناز ۱، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل و کاهش گلوتاتیون در قلب و ریه	Yousef و همکاران (۳۹)
	۵۰	۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن	گاواژ دهانی به رت‌های نر	کاهش آنزیم‌های استیل کولین استراز، نوراپی‌نفرین، سروتونین، دوپامین و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و اکسید نیتریک	Yousef و همکاران (۴۰)

جدول ۱. نمونه‌هایی از مطالعات تعیین مکانیسم ایجاد سمیت نانوذرات (ادامه)

نانوذرات	اندازه (نانومتر)	میزان مواجهه (زمان)	نشانه‌گر	اثرات (پاسخ)	رفرنس
پلی‌استایرن	۵۰	صفر میکروگرم در میلی‌لیتر تا ۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر در طول ۲۴ و ۴۸ ساعت	سه رده سلولی مختلف لنفوبلاستیک انسانی THP-1 (مونوسیت‌ها)، TK6 (لنفوبلاست‌ها) و Raji-B لنفوسیت‌های B	بدون اثر نامطلوب بر سلول‌های THP-1 مونوسیتی و سمیت خفیف، تولید ROS و سمیت ژنی در Raji-B و TK6	Rubio و همکاران (۱۹)
	۵۰	دز ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر	سلول‌های HepG2 انسان	سمیت سلولی و آسیب اکسیداتیو	He و همکاران (۴۱)
تری‌اکسید مولیبدن	۸۰	دز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	تزریق درون صفاقی به موش صحرایی به مدت ۳۵ روز	کاهش معنی‌دار وزن بدن و کلیه و کاهش حجم کلیه	فاضلی‌پور و همکاران (۲۴)
	۸۰-۱۳	۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن	تزریق درون صفاقی به رت	کاهش معنی‌دار در وزن رحم، مساحت کل رحم، ضخامت میومتر، طول لوله‌های رحمی و قطر لوله رحم راست و کاهش میانگین غلظت هموگلوبین	فاضلی‌پور و همکاران (۴۲)

HUVEC: Primary Human Umbilical Vein Endothelial Cells; ALP: Alkaline phosphatase; ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate aminotransferase; ROS: Reactive oxygen species

References

1. Ajith SA, Mohamed O, Sabouni R, Hussein G, Karami A, Bai RG. Toxicological impact of nanoparticles on human health: A review. *Materials Express*. 2022; 12(3): 389-411.
2. Yang W, Wang L, Mettenbrink EM, DeAngelis PL, Wilhelm S. Nanoparticle toxicology. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2021; 61: 269-89.
3. Pogribna M, Hammons G. Epigenetic effects of nanomaterials and nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021; 19: 1-18.
4. Ijaz I, Gilani E, Nazir A, Bukhari A. Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2020; 13(3): 223-45.
5. Morawska L, Buonanno G, Mikszewski A, Stabile L. The physics of respiratory particle generation, fate in the air, and inhalation. *Nature Reviews Physics*. 2022; 4(11): 723-34.
6. Arbabi S, Bayrami A, Sheidaii P. An Investigation of the toxicity of zinc oxide and titanium oxide nanoparticles on some liver enzymes in male mice. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2017; 16(7): 633-44.
7. Sengul AB, Asmatulu E. Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2020; 18(5): 1659-83.
8. Shojaeifard M, Malekzadeh S, Shariati M, Vahdati A. The effect of gold and silver nanoparticles on reproductive system: The review article. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*. 2017; 7(3): 307-16.
9. Crisan MC, Teodora M, Lucian M. Copper nanoparticles: Synthesis and characterization, physiology, toxicity and antimicrobial applications. *Applied Sciences*. 2021; 12(1): 141.
10. Naz S, Gul A, Zia M, Javed R. Synthesis, biomedical applications, and toxicity of CuO nanoparticles. *Applied microbiology and biotechnology*. 2023; 107(4): 1039-61.
11. Lopes-Pacheco M, Bandeira E, Morales MM. Cell-based therapy for silicosis. *Stem cells international*. 2016; 2016.
12. Parveen A, Rizvi SHM, Sushma, Mahdi F, Ahmad I, Singh PP, et al. Intranasal exposure to silica nanoparticles induces alterations in pro-inflammatory environment of rat brain: Involvement of oxidative stress. *Toxicology and industrial health*. 2017; 33(2): 119-32.
13. Zhang LW, Monteiro-Riviere NA. Toxicity assessment of six titanium dioxide nanoparticles in human epidermal keratinocytes. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2019; 38(1): 66-80.
14. Ferdous Z, Nemmar A. Health impact of silver nanoparticles: a review of the biodistribution and toxicity following various routes of exposure. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(7): 2375.
15. Beik J, Khateri M, Khosravi Z, Kamrava SK, Kooranifar S, Ghaznavi H, et al. Gold nanoparticles in combinatorial cancer therapy strategies. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019; 387: 299-324.
16. Kus-Liśkiewicz M, Fickers P, Ben Tahar I. Biocompatibility and cytotoxicity of gold nanoparticles: recent advances in methodologies and regulations. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(20): 10952.
17. Li X, Hu Z, Ma J, Wang X, Zhang Y, Wang W, et al. The systematic evaluation of size-dependent toxicity and multi-time biodistribution of gold nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2018; 167: 260-6.
18. Xu W, Yang T, Liu S, Du L, Chen Q, Li X, et al. Insights into the Synthesis, types and application of iron Nanoparticles: The overlooked significance of environmental effects. *Environment international*. 2022; 158: 106980.
19. Rubio L, Barguilla I, Domenech J, Marcos R, Hernández A. Biological effects, including oxidative stress and genotoxic damage, of polystyrene nanoparticles in different human hematopoietic cell lines. *Journal of hazardous materials*. 2020; 398: 122900.
20. Stock V, Böhmert L, Lisicki E, Block R, Cara-Carmona J, Pack LK, et al. Uptake and effects of orally ingested polystyrene microplastic particles in vitro and in vivo. *Archives of toxicology*. 2019; 93: 1817-33.
21. Hesler M, Aengenheister L, Ellinger B, Drexel R, Straskraba S, Jost C, et al. Multi-endpoint toxicological assessment of polystyrene nano-and microparticles in different biological models in vitro. *Toxicology in Vitro*. 2019; 61: 104610.
22. García-Rodríguez A, Rubio L, Vila L, Xamena N, Velázquez A, Marcos R, et al. The comet assay as a tool to detect the genotoxic potential of nanomaterials. *Nanomaterials*. 2019; 9(10): 1385.
23. Wu B, Wu X, Liu S, Wang Z, Chen L. Size-dependent effects of polystyrene microplastics on cytotoxicity and efflux pump inhibition in human Caco-2 cells. *Chemosphere*. 2019; 221: 333-41.
24. Fazelipour S, Shabbazi-Zargoosh F, Naji T, Kalantari-Hesari A, Babaei M. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on the kidney in rats. 2023.
25. Tang H, Xu M, Shi F, Ye G, Lv C, Luo J, et al. Effects and mechanism of nano-copper exposure on hepatic cytochrome P450 enzymes in rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(7): 2140.

26. Hu S, Yang J, Rao M, Wang Y, Zhou F, Cheng G, et al. Copper nanoparticle-induced uterine injury in female rats. *Environmental toxicology*. 2019; 34(3): 252-61.
27. De Jong WH, De Rijk E, Bonetto A, Wohlleben W, Stone V, Brunelli A, et al. Toxicity of copper oxide and basic copper carbonate nanoparticles after short-term oral exposure in rats. *Nanotoxicology*. 2019; 13(1): 50-72.
28. Cornu R, Rougier N, Pellequer Y, Lamprecht A, Hamon P, Li R, et al. Interspecies differences in the cytochrome P450 activity of hepatocytes exposed to PLGA and silica nanoparticles: an in vitro and in vivo investigation. *Nanoscale*. 2018; 10(11): 5171-81.
29. Liu X, Wei W, Liu Z, Song E, Lou J, Feng L, et al. Serum apolipoprotein AI depletion is causative to silica nanoparticles-induced cardiovascular damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021; 118(44): e2108131118.
30. Relier C, Dubreuil M, Lozano Garcia O, Cordelli E, Mejia J, Eleuteri P, et al. Study of TiO₂ P25 nanoparticles genotoxicity on lung, blood, and liver cells in lung overload and non-overload conditions after repeated respiratory exposure in rats. *Toxicological Sciences*. 2017; 156(2): 527-37.
31. Zhang Q, Liu Z, Du J, Qin W, Lu M, Cui H, et al. Dermal exposure to nano-TiO₂ induced cardiovascular toxicity through oxidative stress, inflammation and apoptosis. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2019; 44(1): 35-45.
32. Jafari A, Rasmi Y, Hajaghazadeh M, Karimipour M. Hepatoprotective effect of thymol against subchronic toxicity of titanium dioxide nanoparticles: biochemical and histological evidences. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2018; 5829-36.
33. Salim E, Abdel-Halim K, Abu-Risha S, Abdel-Latif A. Induction of 8-hydroxydeoxyguanosine and ultrastructure alterations by silver nanoparticles attributing to placental transfer in pregnant rats and fetuses. *Human & Experimental Toxicology*. 2019; 38(6): 734-45.
34. Seiffert J, Buckley A, Leo B, Martin NG, Zhu J, Dai R, et al. Pulmonary effects of inhalation of spark-generated silver nanoparticles in Brown-Norway and Sprague-Dawley rats. *Respiratory research*. 2016; 17: 1-15.
35. Jia J, Li F, Zhou H, Bai Y, Liu S, Jiang Y, et al. Oral exposure to silver nanoparticles or silver ions may aggravate fatty liver disease in overweight mice. *Environmental science & technology*. 2017; 51(16): 9334-43.
36. Srivastav AK, Kumar A, Prakash J, Singh D, Jagdale P, Shankar J, et al. Genotoxicity evaluation of zinc oxide nanoparticles in Swiss mice after oral administration using chromosomal aberration, micronuclei, semen analysis, and RAPD profile. *Toxicology and Industrial Health*. 2017; 33(11): 821-34.
37. Lopez-Chaves C, Soto-Alvaredo J, Montes-Bayon M, Bettmer J, Llopis J, Sanchez-Gonzalez C. Gold nanoparticles: distribution, bioaccumulation and toxicity. In vitro and in vivo studies. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2018; 14(1): 1-12.
38. Sonwani S, Madaan S, Arora J, Suryanarayan S, Rangra D, Mongia N, et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review. *Frontiers in Sustainable Cities*. 2021; 3: 690444.
39. Yousef MI, Abuzreda AA, Kamel MA-N. Cardiotoxicity and lung toxicity in male rats induced by long-term exposure to iron oxide and silver nanoparticles. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019; 18(6): 4329-39.
40. Yousef MI, Abuzreda AA, Kamel MAE-N. Neurotoxicity and inflammation induced by individual and combined exposure to iron oxide nanoparticles and silver nanoparticles. *Journal of Taibah University for Science*. 2019; 13(1): 570-8.
41. He Y, Li J, Chen J, Miao X, Li G, He Q, et al. Cytotoxic effects of polystyrene nanoplastics with different surface functionalization on human HepG2 cells. *Science of the Total Environment*. 2020; 723: 138180.
42. Fazelipour S, Assadi F, Tootian Z, Sheibani MT, Dahmardeh M, Zehtabvar O, et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat. *Comparative Clinical Pathology*. 2020; 29(5): 991-9.