مجله ایمنی زیستی
دوره ۸، شماره ۲، زمستان ۱۳۹٤

ایمنی نانوذرات و بررسی سمیت آن‌ها

فهیم‌دخت مختاری[۱]، مژگان حیدرپور[۲]، نرگس زندیه[۳]

۱-فوق لیسانس ایمونولوژی، ۲-فوق لیسانس میکروبیولوژی پژوهشگاه استاندارد، پژوهشکده غذایی و کشاورزی، گروه بیولوژی، کرج، ایران

۳- دکترای داروسازی بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

n.zandieh@yahoo.com fmokhtari@standard.ac.ir

چکیده

نانوتکنولوژی استفاده از فنون و فرآیندها در مقیاس بسیار کوچک بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است که به منظور ایجاد خواص جدید، تحرک و عملکرد مطلوب عناصر در محصولات بکار گرفته می‌شود. کاربردهای گسترده در صنایع مختلف، مانند دارویی، نساجی، شوینده، آرایشی، بسته‌بندی و غذایی در حال توسعه است و بزودی طیف وسیعی از محصولات موجود در بازارها با استفاده از این تکنولوژی تولید خواهند شد و اگر اقدامات کنترلی مناسب در پیش گرفته نشود، ریسک‌های ناشی از نانومواد می‌توانند اثرات نامطلوبی بر سلامت مصرف کنندگان بگذارند. بیشترین مخاطرات احتمالی مربوط به وجود ذرات آزاد نانو در محصولات است. در بین فاکتورهای اصلی مربوط به خطرات این ذرات، اثرات ناشناخته و غیرقابل پیش‌بینی مربوط به واکنش‌های پایدار نانوذرات و دسترسی سهل آن‌ها به همه بافت‌ها و توکسیکوکینتیک متفاوت آن‌ها در مقایسه با مواد معمولی است. در این مقاله تلاش شده با بررسی سمیت‌های احتمالی ناشی از نانوذرات و روش‌های مطالعه آن‌ها، اهمیت تدوین و بازنگری استانداردهای ایمنی و تعیین سمیت و ذکر این موارد در تدوین دستورالعمل‌های مربوط به صدور مجوز محصولات نانو قبل از ورود به بازار در اولویت قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: نانومواد، نانوذرات، نانوتوکسیسیتی، ارزیابی ریسک، توکسیکوکینتیک

مقدمه

امروزه نانوتکنولوژی با ایجاد ابزارهایی برای انتقال ذرات به درون سلول، خواص ضدمیکروبی، شناسایی سریع بیماری‌ها، افزایش توانایی گیاهان برای جذب مواد مغذی، تولید سنسورها و سیستم‌های رسانش هوشمند و نانوکاتالیست‌هایی که به منظور افزایش کارایی طراحی شده‌اند، تحول بزرگی ایجاد کرده است.

انتقال نانوذرات به بدن انسان و رفتار آن‌ها در سیستم‌های

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

بیولوژیک به‌علت اندازه بسیار کوچک، نسبت سطح به جرم، پایداری بیشتر و تفاوت در زیست‌سازگاری و نحوه دفع آن‌ها از بدن، به‌سختی قابل پیش‌بینی است، و به این دلیل می‌تواند مخاطراتی را برای موجودات زنده بوجود آورد. تماس با ذرات نانو، از طریق دستگاه تنفس، گوارش، جذب پوستی یا وریدی بوجود می‌آید. میزان انباشتگی نانوذرات و پاک‌سازی آن‌ها از بافت‌ها روی سمیت آن‌ها تاثیر دارد. علاوه بر خود ذره، فعالیت شیمیایی ارگان یا بافت هدف نیز بر روی میزان سمیت آن تاثیر دارد. به این ترتیب هرچه نانوذرات پایداری بیشتری داشته باشند، سمیت بیشتری را در مدت طولانی‌تر ایجاد می‌کنند. هنگامی که نانومواد در تماس با مایعات بیولوژیک قرار می‌گیرند، مایعات به منافذ نانومواد نفوذ کرده و صرف‌نظر از این‌که این مواد به‌صورت ذرات منفرد یا مجتمع باشند، توسط پروتئین‌ها و مولکول‌های زیستی پوشیده می‌شوند (١٤). این پوشش ممکن است پاسخ بیولوژیک به نانوذرات را تحت تاثیر قرار دهد. تجمع و تفکیک پروتئین‌ها از نانومواد به آب‌گریزی ذرات و اندازه آن‌ها و شعاع انحنای آن‌ها بستگی دارد. اتصال یا عدم اتصال و تشکیل کمپلکس گذرا با نانومواد به هویت پروتئین بستگی دارد. مثلا آلبومین و فیبرینوژن نقش عمده در اجتماع و تفکیک در مقایسه با آپولیپوپروتئین‌ها دارند (۱۳). یکی از نگرانی‌های مواجهه با نانوذرات، ورود آن‌ها به سلول‌ها و ساختارهای درون سلولی مانند میتوکندری و هسته است که با مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم موجب ایجاد آسیب‌های اکسیداتیو در سطح سلول و صدمه به ژنوم می‌شود.

اولین گام در ارزیابی محصولات حاوی نانوذرات، شناسایی خصوصیات و جزئیات دقیق محصول و ذرات نانوی استفاده شده در آن است. در حال حاضر مهمترین خصوصیات برای ارزیابی، اندازه، تعداد و جرم کل ذرات نانو در واحد حجم محصول که شامل میزان تراکم و تجمع آن‌هاست، مورفولوژی و نحوه جای‌گیری در ماتریکس، سطح تماس و دانسیته آن‌ها، و دیگر خصوصیات ذرات نظیر بار سطحی و حلالیت آن‌ها است. علاوه بر خصوصیات فوق، یک فاکتور با اهمیت دیگر، زیست تخریبی و زیست ماندگاری ذرات است (۱۲). در مرحله شناسایی خطر و تعیین سمیت، علاوه بر جرم، دوز در ماتریکس و واکنش سطوح نانوذرات با گروه‌های عملگر آلی در ماتریکس نمونه (مثل گروه‌های کربوکسیل، هیدروکسیل، آمینو و سولفیدریل) نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲). این واکنش‌ها می‌تواند منجر به اتصال نانوذرات به مولکول‌های زیستی مثل پروتئین‌ها، لیپیدها، پلی‌ساکاریدها و اسیدهای نوکلئیک شود، که هم بر رفتار مولکول تاثیر می‌گذارد و هم واکنش‌های نانوذره را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱۳). بدنبال تایید وجود نانوذرات در ماتریکس مورد نظر و تعیین خصوصیات ذرات، اولین مرحله از شناسایی مخاطرات احتمالی، آزمون‌های توکسیسیتی است که در صورت امکان همراه با، یا در مقایسه با اطلاعات موجود در مورد شکل غیرنانوی همان ذره انجام می‌شود. یکی از مواردی که در مطالعات سمیت اهمیت زیادی دارد، تفاوت رفتار نانوذرات در مقایسه با ذرات غیرنانو و بخصوص تفاوت در سینتیک سمیت آن‌ها است، که بایستی در نظر گرفته شود. سینتیک سمیت، مطالعه جذب، توزیع، متابولیسم و دفع (ADME) یک ماده در بدن است. سمیت هر ماده به ADME آن بستگی دارد. این مراحل پس از مواجهه سیستم‌های بیولوژیک با یک ماده

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

صورت می‌گیرد، و احتمال ایجاد سمیت بستگی به ریسک ماده مورد مواجهه دارد (۲و ۷).

سینتیک سمیت (مطالعه جذب، توزیع، متابولیسم و دفع) نانومواد

اولین مرحله از بررسی‌های سینتیک سمیت، پس از ورود ذره، جابجایی نانومواد است. جابجایی ذرات از اپی‌تلیوم به خصوصیات فیزیکو شیمیایی، بار سطحی، خاصیت آب‌گریزی، اندازه، وجود یا عدم وجود پیوندهای شیمیایی آن‌ها، و خاصیت فیزیکوشیمیایی و میزان جذب اندام، بستگی دارد. سلامت یا وجود بیماری در اندام می‌تواند موجب افزایش یا کاهش جذب ذرات شود. در شرایط نرمال فیزیولوژیک، احتمال انتقال ذرات بین سلول‌های مجاور بسیار کم است، چون اندازه منافذ در اتصالات بین سلولی، حدود ۰/۳ تا ۱ نانومتر است، که برای انتقال نانوذارت کوچک است. معمولا ذرات نانو پس از ورود و جذب در سیستم گردش عمومی بدن، می‌توانند وارد همه ارگان‌ها و بافت‌ها شوند (۱۲و ۱۳).

توزیع نانوذرات بسته به راه مواجهه آن‌ها متفاوت است. در مطالعه‌ای که توسط جونگ و همکاران در سال ۲۰۰۸ با استفاده از نانوذرات طلا با اندازه‌های متفاوت بصورت تزریق درون وریدی در رت انجام شده، مشاهد شد که توزیع نانوذرات به اندازه آن‌ها بستگی داشته و ذرات کوچکتر بطور گسترده‌تری در خون، قلب، ریه‌ها، کبد، طحال، کلیه‌ها، تیموس، مغز و بیضه‌ها توزیع می‌شوند، در حالی‌که ذرات بزرگتر بیشتر در طحال و کبد جای می‌گیرند (۱). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ توسط زملر و همکاران انجام شده، مقایسه بین تزریق نانوذرات طلا با بار منفی با دو اندازه مختلف در رت‌های باردار نشان داد که این ذرات در هفته سوم بارداری در جفت و جنین مشاهده شده است. اکثر مطالعات نشان داده که نانوذرات تزریق شده با هر اندازه‌ای، پس از مدت کمی عمدتا در کبد و طحال که سرشار از سلول‌های فاگوسیت هستند، جای‌گیر می‌شوند (۱۶).

از آن‌جا که یکی از راه‌های مهم تماس، مواجهه دهانی می‌باشد، مطالعات دهانی صورت گرفته توسط هیلایر و آلبرشت در سال ۲۰۰۱ بر روی موش‌ها با استفاده از نانوذرات طلا نشان داد که هرچه اندازه ذره کوچکتر باشد، توزیع آن سریع‌تر و وسیع‌تر صورت می‌گیرد. به‌طوری‌که بزرگترین ذرات خورانده شده فقط در مجاری دستگاه گوارش ردیابی شدند، در حالی‌که ذرات کوچکتر با غلظت‌های بالا در کلیه‌ها، کبد، طحال، ریه‌ها و حتی مغز مشاهده شدند (٤). در یک مطالعه ۲۸ روزه که توسط کیم و همکاران در سال ۲۰۰۸ بصورت خوراکی با استفاده از نانوذرات نقره انجام شد، تجمع وابسته به دوز ذرات در همه ارگان‌ها بررسی شد، که نتایج بیشترین میزان انباشتگی را در معده، و به ترتیب در کلیه، کبد، ریه‌ها، بیضه‌ها، مغز و خون نشان داد. بررسی‌ها همچنین نشان داد که میزان نانوذرات نقره در دوزهای مختلف، در کلیه‌های رت‌های ماده دو برابر رت‌های نر بود (٦). از این بررسی‌ها معلوم شد که برای بعضی از نانوذرات، اندازه، فاکتور محدود کننده‌ای در عبور از سد دستگاه گوارش می‌باشد، ولی برای بعضی دیگر از ذرات نانو حتی با اندازه ۵۰۰ نانومتر نیز جذب از طریق دستگاه گوارش صورت می‌گیرد. مطالعات انجام شده توسط زملر و همکاران در سال ۲۰۱۱ در جوندگان نشان داده که احتمال عبور ذرات بسیار کوچک از سد مغزی- خونی و

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

ورود آن‌ها به گردش خون وجود دارد، ولی بطور کلی کمتر از ۱ درصد ذرات استنشاقی وارد گردش خون می‌شوند. پس از دفع بوسیله نایژک‌های ریوی، نانوذرات از طریق جذب از روده، در اندام‌های ثانوی مانند کبد، طحال، قلب و مغز دیده می‌شوند (۱۷).

یکی از راه‌های دفع و خروج نانوذراتی که بوسیله اپی‌تلیوم دستگاه گوارش جذب نشده‌اند، از طریق مدفوع است. نانوذراتی که از طریق تنفس وارد بدن شده‌اند و پس از دفع بوسیله مکانیسم نایژکی، وارد فارنکس شده و از این مسیر به دستگاه گوارش راه می‌یابند نیز، سرنوشت مشابهی دارند. ذرات نامحلولی هم که در آلوئول‌های ریه‌ها رسوب می‌کنند، پس از پاک‌سازی توسط ماکروفاژها، با مکانیسم نایژکی به همین مسیر رانده می‌شوند. حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد نانوذرات وارد شده به ریه از این طریق دفع می‌شوند، در حالی‌که ذراتی که وارد گردش خون سیستمیک می‌شوند، بطور کلی دو مسیر را طی می‌کنند، یا توسط سیستم گلومرولی کلیه‌ها به طرف مثانه رفته و با ادرار خارج می‌شوند، یا از طریق کبد و صفرا دفع می‌شوند، که این مسیر در فارماکولوژی شناخته شده است (۱۶).

در ارتباط با انتقال زیستی نانوذرات پس از ورود دهانی، اطلاعات کمی در دست است. متابولیسم این ذرات، بیش از خواص دیگر، به ترکیب شیمیایی سطح آن‌ها بستگی دارد. نانوذرات پلیمری باید طوری طراحی شوند که قابلیت تجزیه زیستی داشته باشند. حلالیت کند ذرات فلزی و اکسید فلزی از نظر متابولیسم آن‌ها قابل اهمیت است. نقش سطح ذرات در حلالیت آن‌ها در مورد ذرات میکرونی نشان داده شده، که سینتیک حلالیت ذرات حاوی فلز در شرایط اسیدی فاگولیزوزوم‌های ماکروفاژی در مقایسه با محلول‌های با pH خنثی، بیشتر است (۳و ۱۵).

بطور کلی، بررسی پروفایل سمیت نشان می‌دهد که نانوذرات می‌توانند هم از طریق مجاری تنفسی و هم مجاری گوارشی وارد گردش خون شوند. این فرآیند به خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذرات مانند اندازه و همچنین حالت فیزیولوژیک اندام‌های ورودی بستگی دارد. میزان جابجایی ذرات نسبتا پایین است، ولی این میزان نیز قابل توجه است. پس از ورود ذره به گردش خون، کبد و طحال دو ارگان مهمی هستند که ذرات در آن‌جا توزیع می‌شوند. اگر نانوذرات هیدروفیل و دارای بار مثبت باشند، زمان گردش آن‌ها بطور چشمگیری افزایش می‌یابد.

روش‌های بررسی سینتیک سمیت

برای بررسی ADME، وجود یک سیستم اندازه‌گیری، چه برای ردیابی نانوذرات در بافت‌ها، ارگان‌ها یا سایر نمونه‌های بیولوژیک، و چه به منظور تعیین ترکیبات اساسی آن، ضروری است. می‌توان از یک سیستم ردیابی توسط نشانه‌گذاری با مواد رادیواکتیو (بطور مستقیم) یا رنگ‌های فلورسنت یا رادیولیبل (بطور غیرمستقیم) نیز استفاده کرد. با روش اسپکترومتری ICP گرچه می‌توان عنصر شیمیایی را تعیین کرد، ولی این روش قادر به تعیین وجود عنصر به شکل نانو نیست، بنابراین می‌توان از ترکیبی از تکنیک‌های مختلف برای ردیابی وجود و تعیین نوع نانوذره استفاده کرد. انتخاب روش ردیابی و همچنین استفاده از مواد نشاندار باید بر اساس ترکیبات نانوذره مهندسی شده باشد. برای مثال، از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو می‌توان برای ردیابی برخی نانوذرات فلزی خاص استفاده کرد (۲، ۱۲و ۱۳).

برای سنجش مواجهه با نانومواد، باید راه‌های اصلی تماس

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

افراد با نانوذرات (گوارشی، استنشاقی و پوستی) را در نظر گرفت. تماس از طریق فازهای آبی، جامد یا گازی رخ می‌دهد (۱و ۱٦). در طراحی آزمون باید سه گروه مختلف، شامل افرادی که هنگام تولید در تماس مستقیم با نانوذرات قرار دارند، مصرف کنندگان مواد حاوی ذرات نانو و همچنین عموم مردم را در نظر گرفت. در مورد کارگران مهمترین راه تماس، استنشاق است، در حالی‌که در مورد مصرف کنندگان و عموم مردم، مهمترین مسیر تماس، پوست و دهان است (٦ و ۱۳).

مطالعات نانوتوکسیسیتی

مطالعات نانوتوکسیسیتی با استفاده از روش‌های درون‌تن (*In Vivo*) و برون‌تن (*In Vitro*) انجام می‌شود. روش‌های برون‌تن با استفاده از کشت سلول و مشاهده تغییرات سلولی پس از قرار گرفتن در معرض ذرات نانو انجام می‌شود، ولی داده‌های حاصل از کشت سلول قطعی تلقی نشده و تایید نتایج آن‌ها نیازمند آزمون بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. بررسی‌هایی شامل مطالعه رفتار حیوان آزمایشگاهی، کاهش وزن (که از علایم عدم تحمل به مواد است)، بررسی تغییرات هیستولوژیک بافت‌ها از مهمترین فاکتورهایی است که باید مد نظر قرار گیرد (۱۰و ۱۱).

در مورد نانوذرات ثبت شده، حداقل الزام، انجام آزمون‌های سمیت ۹۰ روزه دهانی در جوندگان براساس راهنمای شماره ٤۰۸ OECD است. در این آزمون‌ها پس از انتقال ذرات به گردش خون، بدلیل این‌که اکثر ذرات نانو به سیستم فاگوسیتی مونوکلئر تمایل دارند، باید به پارامترهای التهابی و قلبی- عروقی و سیستم فاگوسیتی مونوکلئر توجه خاص شود (۸).

برای انتخاب پارامترهای مورد بررسی و تعیین دوز، و نیز جلوگیری از دوزهای بالای سمی، توصیه می‌شود که ابتدا یک مطالعه پایلوت، با تعداد کم حیوان آزمایشگاهی، انجام شود. میزان دوز مصرفی در مطالعه پایلوت باید طوری انتخاب شود، که نانوذرات در مدفوع، خون یا پلاسمای حیوانات تحت آزمون قابل ردیابی باشند. نمونه‌های خون باید در فواصل زمانی منظم، مثلا ۲٤ ساعت پس از مصرف گرفته شود. به علاوه، ماندگاری ذرات در سلول‌های اپی‌تلیال روده، ارگان‌ها و بافت‌های ثانوی، مثل کبد و طحال که احتمال خطر دارند، باید مورد بررسی قرار گیرد (۸).

در مواردی که داده‌های مناسب حاصل از مطالعه ADME و سمیت یک ذره غیرنانو وجود دارد، مقایسه نتایج مطالعات ۹۰ روزه، همراه با نتایج حاصل از مطالعه ADME و ژنوتوکسیسیتی نانوذره با ذره غیرنانو می‌تواند برای تعیین ضرورت انجام آزمایش‌های سمیت طولانی مدت بکار گرفته شود. اگر شواهدی مبنی بر اثرات سمی و یا تجمعی نانوذرات (یا محصولات حاصل از تخریب یا متابولیت‌های آن‌ها) در ارگان‌ها یا بافت‌های مختلف وجود داشته باشد، باید آزمون‌های سمیت مزمن انجام شود. از دیگر مسایلی که در ارزیابی ایمنی نانو مواد احساس می‌شود، این واقعیت است که در آزمون‌های سمیت *In vitro* و *In vivo* اغلب برای مدت کوتاه و محدودی تماس با ذرات وجود دارد، در حالی‌که اثرات این ذرات بر روی سلامتی انسان و محیط زیست بر اثر مواجهه طولانی مدت با نانو مواد رخ می‌دهد، در نتیجه به نظر می‌رسد که مطالعات طولانی مدت بشدت مورد نیاز است. آزمون‌های سمیت مزمن و سرطان‌زایی در راهنمای ٤٥۳ OECD شرح داده شده است (۸و ۹).

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

مطالعات ۹۰ روزه دهانی، اطلاعات محدودی در مورد تاثیر بر تولیدمثل در اختیار قرار می‌دهد و در حقیقت هیچ اطلاعاتی در مورد اثر سمیت تکاملی ارایه نمی‌دهد. در طراحی آزمون، باید برای موادی که شکل غیرنانوی آن‌ها قادر به عبور از جفت است، اثر بر سیستم تولیدمثل و تراتوژنیسیتی نیز در نظر گرفته شده، و آزمون‌های لازم، براساس راهنماهای شماره ٤١٤، ٤١٥ و ٤١٦ OECD انجام شود.

تعیین غلظت غیرتوکسیک نانوذرات (با زنده‌مانی بیش از ٨٠٪)، که با آزمون‌هایی مانند ارزیابی نشت LDH یا احیای MTT انجام می‌شود، می‌تواند در صورت اثبات سمیت، بعنوان یک تست کمّی بکار گرفته شود. آزمون‌های دیگری نظیر رهاسازی واسطه‌های التهابی، مانند IL-6, IL-8, PGE-2, NO، بررسی گروه‌های واکنش‌گر با اکسیژن (مانند آزمون DCFH)، پراکسیداسیون لیپید (روش تیوباربیتوریک اسید) و بررسی محتوای گلوتاتیون (scenihr) نیز می‌توانند در بررسی سمیت سلولی، مورد استفاده قرار گیرند (۱۳).

داشتن اطلاعات در مورد مشخصات اولیه نانوذره، نحوه فعالیت آن‌ها، و مقدار ذرات که به شکل نانو در ماتریکس باقی مانده یا جذب می‌شوند، و در صورت عدم اطلاع از سرنوشت ذرات در ماتریکس، اطلاعات مربوط به کل میزان و اندازه ذرات و همچنین اطلاعاتی در مورد ترکیب شیمیایی ماتریکس می‌تواند در ارزیابی ریسک و پیش‌بینی احتمال سمیت کمک کننده باشد. بطور مثال، در آزمون comet، اطلاع از وجود یا تولید گروه‌های واکنش‌گر با اکسیژن، می‌تواند به پیش‌بینی اثرات ژنوتوکسیسک کمک کند (۵و ۱۳).

استفاده از هر یک از این آزمون‌ها بعنوان آزمون مرجع، نیازمند صحه‌گذاری و تایید توسط مراجع ذی‌صلاح است. در غیر این‌صورت، گرچه در مطالعات و تحقیقات کاربردی نتایج حاصل از این آزمون‌ها مفید است، ولی کسب نتیجه قطعی مبنی بر ایجاد سمیت یک نانوذره خاص در ماتریکس بکار رفته، نیازمند پیروی از راهنماها و دستورالعمل‌های تایید شده است.

ژنوتوکسیسیتی

اثرات ژنوتوکسیک ناشی از نانوذرات با دو مکانیسم مستقیم و غیرمستقیم (با استفاده از گروه‌های ایجاد کننده فرآیندهای التهابی) ایجاد می‌شود. دلایل متعددی وجود دارد که نانوذرات بعلت اندازه بسیار کوچکشان می‌توانند به اجزای سلولی، مثل میتوکندری‌ها و هسته نفوذ کنند که در مورد ذرات معمولی این احتمال وجود ندارد. وجود نانومواد در میتوکندری‌ها و هسته، می‌تواند موجب بوجود آمدن ژنوتوکسیسیتی غیرمستقیم با واسطه استرس‌های اکسیداتیو شده، یا منجر به واکنش مستقیم با DNA یا هیستون‌ها گردد. غیر از استرس اکسیداتیو، مکانیسم‌های دیگری، مانند احتمال تداخل در تقسیم سلولی، یا رهاسازی ذرات فلزی نانو نیز، که می‌تواند موجب آسیب به سلول‌ها شود، باید در نظر گرفته شود. ترکیب شیمیایی و واکنش سطحی نانوذرات، مهمترین نقش را در رابطه با ایجاد آسیب ژنتیکی داشته و اثرات موتاژنی و ژنوتوکسیستی مواد آلی یا فلزات به ماهیت ذره و زیست دسترسی آن‌ها بستگی دارد. بسیاری از ذرات، هسته مرکزی نامحلولی دارند که می‌تواند باعث اتصال موتاژن‌ها و حمل آن‌ها در بدن شود (۲و ۱۳).

برای انتخاب روش‌های آزمون مناسب In vitro سه نقطه

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

پایانی در ژنوتوکسیسیتی باید در نظر گرفته شود، که شامل ایجاد تغییرات در سطح ژن‌ها، تغییر در ساختار و تعداد کروموزوم‌ها می‌باشد (۲و ۱۳).

در اکثر دستورالعمل‌های مربوط به ژنوتوکسیسیتی، بررسی موتاسیون ژنی با استفاده از آزمون AMES مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی باید این نکته در نظر گرفته شود که ذرات نانو ممکن است قادر به عبور از دیواره سلولی باکتری‌ها نباشند و سلول‌های باکتریایی نتوانند ذرات نانو را مانند سلول‌های پستانداران فاگوسیتوز نمایند و به‌همین دلیل استفاده از آزمون AMES برای نانوذرات مناسب نباشد. در بسیاری از موارد، مثل نانوذرات محلول، یا بسیار کوچک، یا همراه با احیای مولکول‌های واکنش‌گر با اکسیژن (ROS)، این آزمون می‌تواند اطلاعات مناسبی ارایه دهد. معمول‌ترین آزمونی که برای بررسی آسیب به DNA مورد استفاده قرار می‌گیرد، تست comet است (۵). بررسی میکرونوکلئوس، که در آن، امکان ایجاد آنرمالی‌های کروموزومی با بررسی میکرونوکلئوس‌های سلول‌های در حال تقسیم مشخص می‌گردد، یا کلاستوژنیسیتی، که در آن ایجاد موتاسیون در سلول‌های پستانداران (ترجیحا سلول‌های *tk* لنفومای موش) بررسی می‌شود، و یا فوتوژنوتوکسیسیتی (Photo-AMES) یا فوتوکلاستوژنیسیتی نیز به‌عنوان تست‌های جایگزین می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند (۲و ۱۳). صدمات احتمالی نانوذرات بر سدهای دستگاه گوارش را می‌توان با استفاده از سلول‌های تمایز یافته CaCo-2 به‌عنوان مدلی از سلول‌های سدهای دستگاه گوارش انجام داد. سلول‌های CaCo-2 که در حال حاضر مناسب‌ترین روش برای آزمون برون‌تن اریتروسیت‌های انسانی است، یک لاین سلولی آدنوکارسینومای کولون است، که می‌تواند به اریتروسیت تمایز یابد (۲).

اگر حداقل در یکی از آزمایش‌های In vitro فعالیت ژنوتوکسیستی مثبت شود، و یا اگر انجام این آزمایش‌ها امکان‌پذیر نباشد، باید آزمون‌های In vivo انجام شود. مگر این‌که بتوان با استفاده از آزمایش‌های In vitro نشان داد که نیازی به آزمایش‌های In vivo نیست. قبل از این مراحل باید نتایج مربوط به آزمایش‌های In vitro و دیگر آزمون‌ها و اطلاعات مربوط به نانومواد شامل فعالیت شیمیایی، فراهم زیستی، متابولیسم و مطالعات ADME در ارگان هدف مورد بررسی قرار گیرد (۲).

ایمونوتوکسیسیتی

نشان داده شده که ذرات تجمع یافته تحت شرایط خاص، خصوصیت اجوانتی دارند و می‌توانند موجب برانگیخته شدن پاسخ‌های ایمونولوژیک به آلرژن‌ها شوند. علاوه بر ایجاد التهاب ریوی در افراد سالم، قرارگیری در معرض نانوذرات مهندسی شده، می‌تواند بر ایجاد و شدت سایر بیماری‌های ایمونولوژیک ریه نیز تاثیرگذار باشد. افراد اتوپیک نسبت به افراد نرمال بیشتر مستعد بیماری‌های ریوی هستند. بنابراین، صدمات احتمالی ناشی از نانوذرات از طریق راه‌های هوایی، بستگی مستقیم به حساس بودن و اتوپیک بودن افراد دارد. چنین احتمالی برای ورود ذرات از طریق پوست نیز مطرح است (۱۳).

نوروتوکسیسیتی

نانوذرات با دو مکانیسم احتمالی انتقال ترانس- سیناپسی پس از رسوب بر روی اپی‌تلیوم برونش‌ها، و یا جذب از راه خون و عبور از سدهای مغزی- خونی، می‌توانند به مغز

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

وارد شوند. سدهای مغزی- خونی مانع عبور و توزیع بسیاری از ذرات مانند ذرات ویروسی به مغز هستند، که نشان می‌دهد این سد در افراد سالم می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم دفاعی و حفاظت کننده عبور نانوذرات خونی عمل کند. اثر احتمالی نانوذرات بر بافت‌های عصبی انسان هنوز بخوبی مشخص نشده است. نانوذرات پارامگنتیک بسیار کوچک، در تصویر برداری MRI بافت‌های عصبی بکار برده می‌شود. این نانوذرات در شرایط برون سلولی می‌توانند موجب تولید گروه‌های واکنش‌گر با اکسیژن و استرس اکسیداتیو شوند. شواهدی دال براین‌که این نانوذرات به مغز مهاجرت کرده و اثراتی بر روی مغز می‌گذارند، وجود دارند، ولی مشخص نیست که آیا اثرات ایجاد شده منجر به بیماری و عوارضی می‌شوند (۱۲).

در مطالعاتی که با استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شده، نشان داده شده که برخی از اثرات پاتولوژیک نظیر افزایش فشار خون و انسفالومیلیت آلرژیک، با افزایش نفوذپذیری سد مغزی- خونی نسبت به نانوذرات در ارتباط است. علاوه بر این، نشان داده شده که بار سطحی نانوذرات می‌تواند یر این سدها اثر گذاشته و نفوذپذیری آن‌ها را افزایش دهد (۱۲).

نتیجه‌گیری

با توجه به توسعه فرآورده‌های حاوی نانوذرات و لزوم صدور مجوز برای ورود آن‌ها به بازار، یکی از مهمترین فاکتورهایی که باید در کنار ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی این فرآورده‌ها در نظر گرفته شود، کنترل ایمنی و امکان ایجاد سمیت توسط آن‌هاست. ذرات در مقیاس نانو، ممکن است در تماس با محیط‌های بیولوژیک رفتارهایی متفاوت از ذرات معمول نشان دهند، که ضرورت بررسی سمیت‌زایی این ذرات را از جنبه‌های مختلف نشان می‌دهد. ورود محصولاتی که از نظر سمیت مورد ارزیابی قرار نگرفته باشند، می‌تواند موجب ایجاد عوارض حاد، مزمن و یا طولانی مدت شود. لذا ضروری است که مراجع ذی‌صلاح و مراکز تحقیقاتی مرتبط، قبل از اقدام برای معرفی این محصولات به بازار، نسبت به تعیین سمیت این محصولات از ابعاد مختلف اقدام نمایند. بنابراین تعیین و تدوین استانداردهایی که قابلیت اجرای مناسب را داشته و صحه‌گذاری شده باشند، در این زمینه بدیهی است. در ضمن به نظر می‌رسد یکی از اولویت‌ها در تدوین استانداردها، تدوین استانداردهای برچسب‌گذاری محصولات نانو است، که بتواند با ارایه آگاهی‌های مناسب به مصرف کنندگان در خصوص ایمنی این محصولات، اعتماد مصرف کنندگان و زمینه توسعه محصولات نانو را فراهم نماید.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

References **فهرست منابع**

1- De Jong WH, Hagens W, Krystek P, Burger M, and Sips A, Geertsma R. (2008), Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. Biomaterials; 29:1912-9.

2- EFSA Scientific Committee (2011), Guidance on risk assessment concerning potential risks arising from applications of nanoscience and nanotechnologies to food and feed, European Food Safety Authority, http://ec.europa.eu/dgs/jrc/downloads/jrc_reference_report_201007_nanomaterials.pdf

3- Geiser M. and Kreyling W. G., Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles, Review, *Particle and Fibre Toxicology* 2010, 7:2, http://www.particleandfibretoxicology.com/content/7/1/2

4- Hillyer JF and Albrecht RM, (2001), Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles, J Pharm Sci. Dec;90(12):1927-36.

5- Karlsson HL., (2010), the comet assay in nanotoxicology research, Anal Bioanal Chem. 2010 Sep;398(2):651-66.

6- Kim YS, Kim JS, Cho HS, Rha DS, Kim JM and Park JD (2008), Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. Inhal Toxicol; 20:575-83.

7- Micheletti C., Sintes J. R. and Vegro S., (2011), Challenges of Regulation and Risk Assessment of Nanomaterials, European Commission Joint Research Centre Institute for Health and Consumer Protection

8- OECD Guideline for the testing of chemicals, (1998), Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents, Organisation for Economic Co-operation and Development

9- OECD Guideline for the testing of chemicals, (2009), Combined Chronic Toxicity Carcinogenicity Studies, Organisation for Economic Co-operation and Development

10- OECD Series on testing and assessment Number 34, (2005), ENV/JM/MONO 14, Guidance document on the validation and international acceptance of new updated test methods for hazard assessment, Organisation for Economic Co-operation and Development

11- OECD Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials, No. 27, (2010), OECD, ENV/JM/MONO 46. List of manufactured nanomaterials and list of endpoints for phase one of the OECD testing programme for the testing of manufactured nanomaterials: revision. Organisation for Economic Co-operation and Development

12- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), (2007), Opinion on the appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials, http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_010.pdf

13- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), (2009), Risk Assessment of Products of Nanotechnologies, European Commission, DG Health & Consumers, Directorate C: Public Health and Risk Assessment, http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_023.pdf

14- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), (2010), Scientific Basis for the Definition of the Term "nanomaterial", European Commission, DG Health & Consumers, Directorate C: Public Health and Risk Assessment, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_032.pdf

15- Semmler M., Seitz J., Erbe F., Mayer P., Heyder J., Oberdorster G. and Kreyling W. G., (2004), Long-

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]

Term Clearance Kinetics of Inhaled Ultrafine Insoluble Iridium Particles from the Rat Lung, Including Transient Translocation into Secondary Organs, Inhalation Toxicology, 16:453–459.

16- Semmler-Behnke, M., G. Kreyling, W., Lipka, J., Fertsch, S., Wenk, A., Takenaka, Sh., Schmid, G. and Brandau, W., (2008), Biodistribution of 1.4- and 18-nm Gold Particles in Rats, Small Volume 4, Issue 12, pages 2108–2111.

17- Semmler-Behnke, M., Kreyling W. G., Schulz, Takenaka, Sh., Butler, J. P., Henry, F. S., and Tsuda, A., (2012), Nanoparticle delivery in infant lungs, www.pnas.org, 1-6.

Safety of nanoparticles and evaluation of nanotoxicity

Fahimdokht Mokhtari[1], Mojgan Heidarpour [2], Narges Zandieh[3]

1- Immunology, 2- Microbiology Standard Research Institute (SRI), Faculty of Food Industry and Agriculture, Department of Biology, Karaj, Iran

3-MD pharmasict Kermasnhah university of medical sciences, Taleghani hospital, Kermanshah, Iran

n.zandieh@yahoo.com fmokhtari@standard.ac.ir

Abstract

Nanotechnology, the science of manipulating of materials with at least one dimension sized from 1 to 100 nanometers, has been developed in various categories of science and industries and settled in everyday life of people. Over the last years, there has been an increase in awareness of the potential risks associated with manufactured nanomaterials. Hazards of free nanoparticles in manufactured products as well as their unknown effects and unpredictable reactions with biological molecules are of the most important concerns. Along with the mentioned hazards, easy bioavailability and their unusual toxicokinetic also make the nanoparticles a potential hazard for human health. In this article we discuss the potential toxic effects and the methods of toxicological studies of nanoparticles, in order to establish and revise the related regulations and standards needed for risk assessment and safety evaluation of nanoproducts, prior releasing to the market.

[Downloaded from journalofbiosafety.ir on 2026-11-06]

[DOR: 20.1001.1.27170632.1394.8.2.1.8]