

مطالعه اثر تجویز نانوذرات طلا بر ساختار بافت‌شناسی تخمدان موش صحرائی

خدیجه فتاحی^۱، آرمان رستم زاد^{۱*}، سلمان سلطانی^۲، رضا هوشمندفر^۲

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۲- آزمایشگاه بافت‌شناسی، گروه علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

* مسئول مکاتبات: arostamzad381@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۳۰

چکیده

نانوذرات طلا همانند نانوذرات دیگر دارای خواص کاتالیتی، مغناطیسی، نوری و بیولوژیکی می‌باشد. امروزه، علی‌رغم کاربردهای بسیار وسیع نانومواد، اطلاعات محدودی در زمینه اثرات آن‌ها بر سلامت انسان وجود دارد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی ساختار بافت‌شناسی تخمدان رت متعاقب تجویز نانوذرات طلا است. این مطالعه بر روی ۴۰ سر موش صحرائی ماده نژاد ویستار انجام شد. حیوانات به چهار گروه تقسیم شدند، گروه اول: کنترل به میزان (۱ میلی‌لیتر سالیین نرمال)، گروه دوم، سوم، چهارم (به ترتیب یک میلی‌لیتر نانوذره طلا با غلظت ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) را به روش گاواژ به مدت ۱۵ روز دریافت نمودند. سپس تخمدان از محوطه شکمی خارج و بعد از توزین، تثبیت و آماده سازی مقاطع بافتی سریال شش میکرونی، تغییرات ساختاری تخمدان مطالعه گردید. برطبق این یافته‌ها، بین گروه‌های تحت تیمار با نانوذره طلا و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری در بافت تخمدان مشاهده نشد. همچنین تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر اندازه تخمدان، تعداد متوسط فولیکول‌های اولیه و ثانویه مشاهده نشد ($p < 0/05$). بنابراین، نانوذرات طلا در این غلظت‌ها و سایز ۶۰ نانومتر تأثیری بر بافت تخمدان رت ندارد.

کلمات کلیدی: تخمدان، موش صحرائی، نانوذره طلا، بافت‌شناسی.

مقدمه

سازگاری بالایی با بدن موجودات زنده دارند. این ویژگی‌های نانوذرات به ویژه نانوذرات طلا، دانشمندان علوم نانومواد را در صدد برآورده که از این ذرات برای تشخیص سریع و آسان سلول‌های سرطانی، دارورسانی هدفمند و گرمادرمانی استفاده کنند (۳). از مهم‌ترین خواص بحث برانگیز نانوذرات طلا اندازه بسیار کوچک و در مقابل فضای سطحی بزرگشان است که باعث افزایش فعالیت‌های شیمیایی و بیولوژیکی، انحلال‌پذیری، تحرک بسیار زیاد در بدن انسان و توانایی نفوذ به غشا سلول است (۱۳).

نانوذرات فلزی امروزه مورد توجه و علاقه خاصی قرار گرفته‌اند و این توجه روز به روز بیشتر شده است. علت این موضوع را می‌توان ویژگی‌های منحصر به فرد این ذرات یعنی اندازه‌ی نانو (10^{-9}) دانست. خصوصیت‌های فیزیکی شیمیایی و الکترواپتیکی از این ویژگی‌ها به شمار می‌آیند (۲۰). به‌دلیل کوچک‌تر بودن اندازه این نانوذرات از سلول و اندامک‌های سلولی، آن‌ها می‌توانند به‌راحتی به‌درون این اجزاء نفوذ یابند (۵). نانوذرات توانایی بالایی در جذب و پراکنده کردن نور و همچنین

احتمالاً بار منفی DNA و تک پراکندگی موجب تثبیت پایداری بیش تر این نانو ذرات می گردد (۷). به علاوه با توجه به نتایج پتانسیل زتای بدست آمده، تمامی فرمولاسیون های نانوذره ای حاصل پایداری مطلوبی داشتند. چون اگر همه ذرات در سوسپانسیون، دارای بار مثبت یا منفی بالایی باشند، هم دیگر را دفع می کنند و به شکل کلوئیدی در نمی آیند (۲۱).

تغییرات بافتی تخمدان و به دنبال آن تغییرات عملکردی تخمدان یکی از عوامل مهم در نابرابوری ها در انسان و حیوانات محسوب می شود. در این میان عوامل تغذیه ای و محیطی از جمله سموم، داروها و برخی فلزات نقش تعیین کننده ای دارند. زیرا به راحتی می تواند رادیکال های مضر ای ایجاد کند (۱۸).

وانگ و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند، نانوذرات طلا که به صورت خوراکی از طریق دهان به موش - های ماده و یستار داده شده پس از جذب در دستگاه گوارش، قابلیت انتقال به سایر بافت های بدن از جمله کبد، طحال، کلیه و ریه را دارند (۱۹).

لذا اگرچه فلز طلا تقریباً با هیچ ترکیب شیمیایی واکنش نمی دهد و پایدارترین فلز در طبیعت، با کم - ترین اثر بیولوژیکی شناخته شده است (۴).

اما امروزه به دلیل استفاده روز افزون نانوذرات طلا در وسایل آرایشی، کرم ها و ماسک های صورت، غذا و نوشیدنی ها، خمیر دندان و رنگ اتومبیل، وسایل نوری و الکترونیکی و مواد بیوشیمیایی و در زمینه های پزشکی، نگرانی از تأثیر سوء آن در بدن وجود داشته و بنابراین در این پژوهش به بررسی تأثیرات ناشناخته این نانوذره روی بافت تخمدان موش صحرایی نژاد و یستار پرداخته شد.

مواد و روش کار

تهیه محلول نانوذرات طلا: نانوذرات طلا به روش Turkevich سنتز شد (۱۴). برای سنتز نانوذرات طلا

هرچه ذره کوچک تر می شود نسبت سطح به حجم آن بیشتر می شود و واکنش شیمیایی و بیولوژیکی آن افزایش می یابد. واکنش شیمیایی بیش تر نانومواد منجر به افزایش تولید رادیکال های آزاد از جمله رادیکال - های واکنش گر اکسیژن (ROS) می شود. این رادیکال - های آزاد به غشای سلول آسیب می رسانند و با افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و شاخص های استرس اکسیداتیو منجر به التهاب بافت و مرگ سلول ها می - شوند (۱۷).

اثرات تجویز این نانوذره با شکل کروی و قطر ۱۰ نانومتر و ۳ غلظت مختلف، توسط دو روش تزریق داخل صفاقی و تماس پوستی، طی ۱۴ روز به موش - های سوری نر انجام گردیده و نهایتاً با بررسی تغییرات میزان آنزیم های کبدی (SGPT و SGOT) و بافت کبد و شمارش گلبول های خونی، تأثیر خفیف سمیت آن، با مشاهده اختلال در میزان این دو آنزیم و بافت کبد و همچنین گلبول های قرمز اثبات گردید (۱). احتمالاً ورود نانوذره طلا به سلول یا تعامل آن با سلول در غلظت ۳ ماکرومولار افزایش می یابد که باعث ایجاد وقایع بعدی می گردد به این طریق که ورود دارو را به سلول افزایش می دهد. در غلظت های پایین این اثراتفاق می افتد.

نانوذره طلا در این غلظت ها ممکن است به صورت تک پراکنده درآید و فعالیت خود را بهتر انجام دهد. همچنین مشخص گردیده که نانوذره طلا موجب ایجاد تغییرات ساختاری در لیپوزوم می شود به این شکل که اضافه شدن نانوذره طلا منجر به افزایش سیالیت لیپوزوم می گردد (۱۶).

نانوذرات طلا فعالیت ساختاری فیلامنت سلول را تغییر می دهند. به طور کلی می توان نتیجه گرفت که حضور نانوذره طلا در کمپلکس نانوکونژوگه اثرات مثبتی روی کارایی کمپلکس می گذارد که این اثرات در غلظت های پایین نانوذره طلا بیشتر دیده می شود.

گروه تجربی ۲: روزانه مقدار یک میلی‌لیتر محلول نانوذرات طلا با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ دریافت کردند.

گروه تجربی ۳: روزانه مقدار یک میلی‌لیتر محلول نانوذرات طلا با غلظت ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ دریافت کردند (۲).

تهیه مقاطع بافتی تخمدان: بعد از ۱۵ روز با انتخاب تعدادی از موش‌های کنترل و تیمار شده از هر گروه، بافت تخمدان را جدا کرده و پس از انجام برش‌ها، مراحل رایج پاساژ بافتی و تهیه مقاطع آسیب‌شناسی، برش‌های پی در پی با ضخامت ۵ میکرون تهیه شد و از هر ۱۰ برش یک مقطع و در مجموع از هر نمونه ۱۰ مقطع توسط رنگ آمیزی هماتوکسیلین-اوتوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شد. مطالعات پاتولوژی مقاطع بافتی با استفاده از میکروسکوپ نوری دوچشمی مدل Labomed×400 و تهیه فتومیکروگراف‌ها با کمک دوربین uv100 (ساخت کشور کره) انجام شد.

آنالیز آماری: در این مطالعه از برنامه آماری SPSS 16 و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) جهت مقایسه متغیرهای مورد مطالعه و تست Tukey استفاده شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار ثبت گردید و سطح معنی‌دار آن‌ها در حد ($p < 0.05$) در نظر گرفته شد.

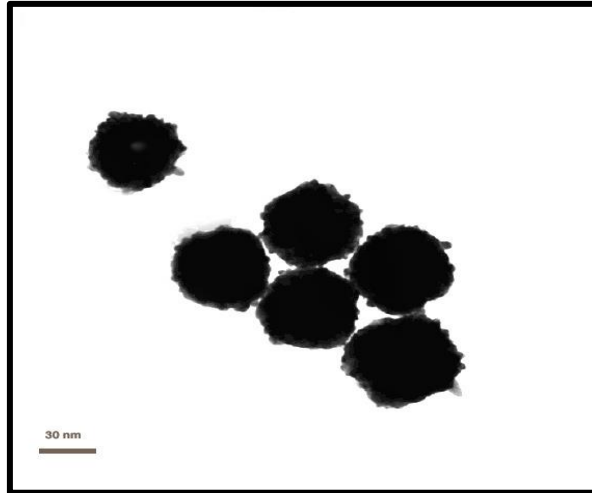
نتایج

بر اساس نتایج حاصل از مطالعه حاضر مشخص گردید که بافت تخمدان از نظر میانگین قطر و تعداد فولیکول‌های اولیه و ثانویه در گروه‌های تجربی ۱، ۲ و ۳ که نانوذرات طلا را به ترتیب به میزان ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش گاوآژ دریافت کردند (جدول ۱)، در مقایسه با زیر گروه شاهد مربوطه تغییر معنی‌داری را نشان ندادند ($p < 0.05$) (شکل‌های ۲ تا ۵).

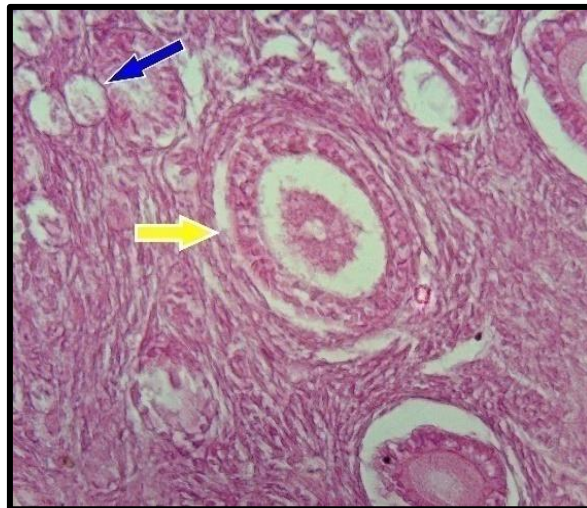
از HAuCl_4 (آلفایسر، آمریکا) تری‌سیترات سدیم (مرک، آلمان) استفاده شد. برای سنتز نانو ذرات طلا ابتدا ۲/۵ میلی‌لیتر از محلول استوک HAuCl_4 را داخل ارلن ریخته و سپس ۹۲/۵ میلی‌لیتر آب دو بار تقطیر به آن اضافه شد، سپس هات پلیت را روشن کرده تا محلول به جوش آید، در ادامه، با روشن کردن همزن، قطره قطره به میزان ۲/۵ میلی‌لیتر تری‌سیترات سدیم اضافه شد و پس از ایجاد رنگ قرمز یاقوتی دستگاه خاموش و محلول مورد نظر، در ظرف تیره در ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت نانوذرات طلا در این حالت ۰/۵ میلی‌مولار به دست آمد. پس از سانتریفیوژ در دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه و خشک کردن نمونه، مقادیر متفاوت نانوذرات طلا تهیه و با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، این نانوذرات تأیید شد. در این تحقیق از نانوذرات طلا با اندازه‌ی میانگین ۶۰ نانومتر (۱۱) استفاده شد (شکل ۱).

گروه‌بندی و تیمار حیوانات: در این مطالعه تجربی ۴۰ موش صحرایی ماده نژاد ویستار با میانگین وزن 25 ± 225 گرم از دانشکده پیرادامپزشکی دانشگاه ایلام خریداری شد و پس از فراهم کردن شرایط زیستی مناسب (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی، دمای بین 2 ± 22 درجه سانتی‌گراد، آب و غذا به طور نامحدود)، به مدت یک هفته به منظور عادت کردن و تطابق با محیط، نگهداری و سپس برای ۱۵ روز متوالی آزمایش شدند. موش‌ها طور تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند که شامل: گروه کنترل: روزانه تنها مقدار یک میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی فاقد هر گونه ماده افزودنی به صورت گاوآژ دریافت کردند.

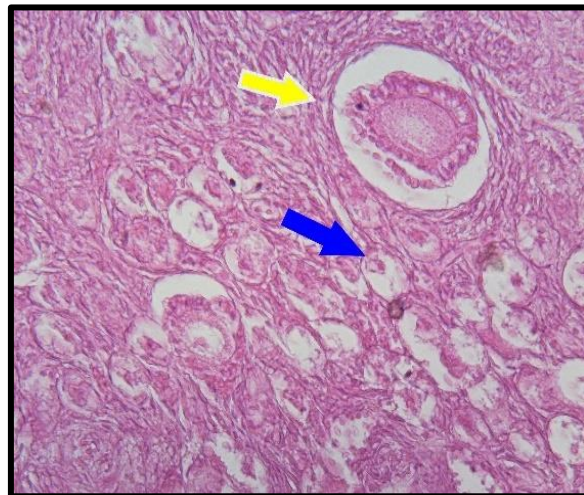
گروه تجربی ۱: روزانه مقدار یک میلی‌لیتر محلول نانوذرات طلا با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ دریافت کردند.



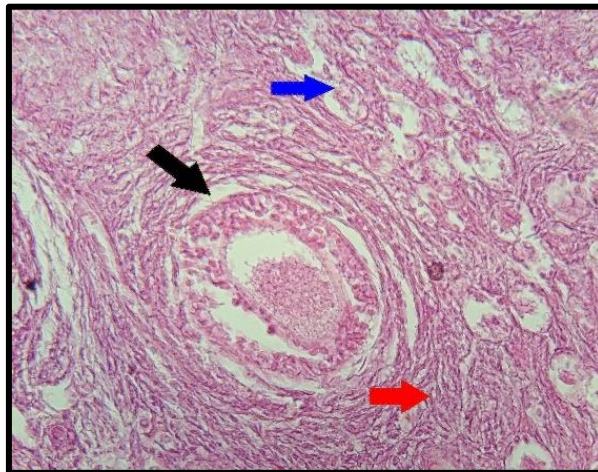
شکل ۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی TEM از نانوذرات طلا



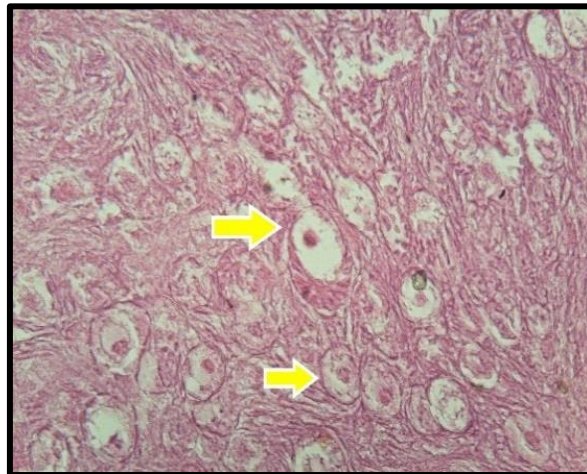
شکل ۲- میکروگراف تخمدان موش صحرایی گروه کنترل. اوسیت اولیه (پیکان زرد)، اوسیت آغازین (پیکان آبی) (H&E، ۴۰×)



شکل ۳- میکروگراف تخمدان موش صحرایی متعاقب تجویز دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم نانوذرات طلا. در این نمونه بافتی تغییری ایجاد نشده است. اوسیت آغازین (پیکان آبی)- اوسیت اولیه (پیکان زرد)، (H&E، ۴۰×)



شکل ۴- میکروگراف تخمدان موش صحرایی متعاقب تجویز دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات طلا. تغییرات بافتی در این دوز مشاهده نمی‌گردد. بافت همبند (پیکان قرمز)، اووسیت آغازین (پیکان آبی)، اووسیت ثانویه (پیکان مشکی)، (H&E، ۴۰×)



شکل ۵- میکروگراف تخمدان موش صحرایی متعاقب تجویز دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذرات طلا. در این نمونه، سلول‌ها طبیعی و بدون تغییرات می‌باشند (پیکان زرد)، (H&E، ۴۰×).

جدول ۱- میانگین قطر فولیکول‌ها (میکرومتر)، وزن تخمدان و نسبت وزن تخمدان به وزن بدن در گروه‌های مختلف

گروه	قطر فولیکول			
	فولیکول آغازین	فولیکول اولیه	وزن تخمدان (گرم)	وزن تخمدان/وزن موش
کنترل	۱۷/۲۶ ± ۱/۳۵	۵۷/۶۲ ± ۱۰/۲۵	۰/۰۷۱۶ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۰۲۸۶ ± ۰/۰۰۰۱
نانوذره طلا (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۶/۹۵ ± ۱/۶۳ *	۵۴/۸۰ ± ۱۳/۱۲ *	۰/۰۶۸۱ ± ۰/۰۰۴ *	۰/۰۰۲۷۲ ± ۰/۰۰۰۴ *
نانوذره طلا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۷/۵۷ ± ۱/۵۹ *	۵۹/۷۵ ± ۱۱/۰۹ *	۰/۰۷۲۷ ± ۰/۰۰۷ *	۰/۰۰۲۹۰ ± ۰/۰۰۰۷ *
نانوذره طلا (۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۵/۸۹ ± ۱/۹۱ *	۵۵/۶۹ ± ۱۴/۳۵ *	۰/۰۶۶۸ ± ۰/۰۰۳ *	۰/۰۰۲۶۷ ± ۰/۰۰۰۳ *

وجود علامت ستاره (*) در هر ستون بیانگر عدم وجود اختلاف معنی‌دار گروه‌ها نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

بحث

این تحقیق سائز نانوذرات ۱۰۰-۳ نانومتر بوده و در مدت ۲ ماه تزریق انجام شده که با تشریح بافت هیچ عارضه‌ای در کبد و طحال و ریه ایجاد نکرده ولی در سائز ۳۷،۱۷،۱۲،۸ باعث افزایش سلول‌های کوپفر کبدی شده و همچنین در بافت طحال و ریه ایجاد اختلال کرده است (۶).

مطالعات دیگری نیز در مورد اثرات نانوذره طلا بر بافت‌های مختلف انجام شده است که از این بین می‌توان به مطالعه ال-درینی و همکارانش بر روی بافت مغز موش صحرائی اشاره کرد که نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد، نانوذرات طلا که به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی به موش‌های نر بالغ داده شد باعث تغییرات وسیع بافتی در قشر مغز، اپتیلوم شبکه کوروئید، هیالینیزاسیون دیواره عروق و تنوع در آستروگلوژیس شد که به صورت تکثیر آستروسیت‌ها و افزایش اندازه این سلول‌ها دیده می‌شود (۱۰).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد نانوذرات طلا هیچ تغییر پاتولوژیکی، پرخونی، افزایش یا کاهش معنی‌دار در تعداد و قطر فولیکول‌های آغازین، اولیه در تخمدان موش‌های صحرائی ماده نژاد ویستار ایجاد نکرد. البته با توجه به نتایج محققان و با توجه به نتایجی که از این مطالعه به دست آمد، در صورتی می‌توان استفاده گسترده‌ای از نانوذرات طلا برای درمان به‌کار گرفت که چندین سال نه تنها بر روی موش‌های آزمایشگاهی بلکه بر روی سایر حیوانات آزمایشگاهی نظیر هامستر، خوکچه هندی، میمون و باکتریها (۱۲) چنین مطالعات مشابهی نیز انجام گیرد و اثرات درازمدت این نانوذرات بررسی شود. لذا پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی با استفاده از تکنیک‌های ردیابی نانوذرات مکانیسم‌های دقیق عبور

هدف از انجام این مطالعه، بررسی ساختار بافت-شناسی تخمدان رت متعاقب تجویز نانوذرات طلا بوده است. برطبق این مطالعه، پس از ۱۵ روز بین گروه‌های تحت تیمار با نانوذره طلا و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری در بافت تخمدان مشاهده نشده و بین سه گروه تحت تیمار از نظر اندازه تخمدان، تعداد و قطر متوسط فولیکول‌های اولیه و ثانویه اختلافی مشاهده نشد. لذا می‌توان گفت که نانوذرات طلا تأثیری بر بافت تخمدان ندارد. گرچه تاکنون تحقیقی در رابطه با تأثیر نانوذرات طلا بر بافت تخمدان صورت نگرفته بنابراین نتایج به‌دست آمده با نتایج دیگری قابل مقایسه نیستند، اما تحقیقات فراوانی درباره اثرات این نانوذره بر دیگر بافت‌ها صورت گرفته است. در بسیاری از پژوهش‌ها، تصاویر میکروسکوپ الکترونی پس از تجویز نانوذرات طلا به بدن نشان داده‌اند که کبد و طحال، دو ارگان برجسته در تجمع زیستی و متابولیسم نانوذرات طلا به شمار می‌روند (۸). لازاگانا-ریوز و همکارانش در سال ۲۰۱۰ میزان تجمع نانوذرات طلا با قطر ۱۲/۵ نانومتر در ارگان‌های بدن، پس از هشت روز تزریق داخل صفاقی به موش‌های سوری را مورد بررسی قرار دادند. مشاهده نانوذرات طلا در سلول‌های کوپفر توسط میکروسکوپ الکترونی، نشان داد که بیش‌ترین تجمع نانوذرات در کبد است (۱۵).

در تحقیقی که توسط دودی و سترکی در سال ۲۰۱۴ انجام شد به بررسی اثرات نانوذرات طلا بر عملکرد کلیه در موش صحرائی پرداختند، این محققین نشان دادند که مصرف این نانوذرات باعث افزایش BUN، کراتین و اوریک اسید شده و از نظر بررسی نمونه بافت کلیه نیز تخریب توبول‌های کلیه مشاهده شده است (۹). در مطالعه ای دیگر اثر سمیت نانوذرات طلا بر موش‌های نژاد Balb/c بررسی شده است، در



6. Cai W., Gao T., Hong H., Sun J., 2008. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Journal of Nanotechnology, Science and Applications*, 1: 17-32.

7. Coradeghini R., Gioria S., García C.P., Nativo P., Franchini F., Gilliland D., Ponti J., Rossi F., 2013. Size-dependent toxicity and cell interaction mechanisms of gold nanoparticles on mouse fibroblasts. *Toxicology Letters*, 217(3): 205-216.

8. De Jong W.H., Hagens W.I., Krystek P., Burger M.C., Sips A.J., Geertsma R.E., 2008. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials*, 29(12): 1912-1919.

9. Douidi M., Setorki M., 2014. The effect of gold nanoparticle on renal function in rats. *Nanomedicine Journal*, 1(3): 171-179

10. EL-Drieny E.A., Sarhan N.I., Bayomy N.A., Elsherbeni S.A., Momta R., Mohamed H., 2015. Histological and immunohistochemical study of the effect of gold nanoparticles on the brain of adult male albino rat. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 3(4): 181-190.

11. Grace A.N., Pandian K., 2007. Antibacterial efficacy of aminoglycosidic antibiotics protected gold nanoparticles-A brief study. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 297(1-3): 63-70.

12. Grace A.N., Pandian K., 2007. Quinolone antibiotic-capped gold nanoparticles and their antibacterial efficacy against gram positive and gram negative organisms. *Journal of Bionanoscience*, 1(2): 96-105.

13. Green V.L., Verma A., Owens R.J., Phillips S.E., Carr S.B., 2011. Structure of New Delhi Metallo- β -Lactamase 1 (NDM-1). *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Crystallization Communications*, 67(10): 1160-1164.

این مواد از سد جفت و پاتوژنز ضایعات حاصله مورد بررسی قرار بگیرد. همچنین می‌بایست از نظر آلودگی محیط زیست مانند تأثیرات نانوذرات بر روی اکوسیستم‌های آبی و خشکی‌ها و سایر مسائلی که محیط زیست را به مخاطره می‌اندازد، دلایلی بر عدم سمیت این ترکیبات بر روی محیط زیست به اثبات برسد. لذا در نهایت می‌توان گفت پس از در نظر گرفتن تمامی این موارد و با توجه به توان بالقوه نانوذرات طلا در زمینه‌های مختلف پزشکی، داروسازی، صنعت و سایر بخش‌ها می‌توان از آنها به طور وسیع استفاده کرد.

منابع

۱. ضیایی قهنویه، م، ۱۳۹۱. اثرات نانوذرات طلا بر تغییرات گلبول‌های خونی و آنزیم‌های کبدی (SGOT, SGPT) و تغییرات بافت کبد در موش‌های سوری نر، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه پیام نور مرکز تهران، ایران.

2. Afzali D., Zarei S., Fathirad F., Mostafavi A., 2014. Gold nanoparticles modified carbon paste electrode for differential pulse voltammetric determination of eugenol. *Materials Science and Engineering*, 43(1): 97-101.

3. Aruguete D.M., Hochella M.F., 2010. Bacteria-nanoparticle interactions and their environmental implications. *Environmental Chemistry*, 7(1): 3-9.

4. Batty J., Leavitt R.A., Biondo N., Polin D., 1990. An ecotoxicological study of population of the white foot mouse (*peromyscus leucopus*) in haluting a polychlorinated biphenyls contaminated area. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 19(2): 283-290.

5. Buzea C., Pacheco H., Robbie K., 2007. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4): MR17-72.



18. Siddique A., Kowdley K.V., 2012. Review article: The irons overload syndromes. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(8): 876-893.
19. Wang L.M., Shen Y., Zhang H.F., Wang J.C., Ding Y., Qing W.T., 2011. Effect of nanogold particles surface modification on antibacterial properties of cotton fabrics. *Journal of Fiber Bioengineering and Informatics*, 3(4): 224-230.
20. Wang Y., Herron N., 1991. Nanometer-sized semiconductor clusters: materials synthesis, quantum size effects, and photophysical properties. *The Journal of Physical Chemistry*, 95(2): 525-532.
21. Zarei M., Norouzian D., Chiani M., Ebrahimi H., Mohammadi M., Akbarzadeh, A., 2013. Advantages of paclitaxel -loaded nanoniosomes to nanoliposomal formulation: An in vitro study. *International journal of life sciences biotechnology and pharmacy research*, 2: 335-342.
14. Kimling J., Maier M., Okenve B., Kotaidis V., Ballot H., Plech A., 2006. Turkevich Method for Gold Nanoparticle Synthesis Revisited. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(32): 15700-15707.
15. Lasagna-Reeves C., Gonzalez-Romero D., Barria M.A., Olmedo I., Clos A., Sadagopa Ramanujam V.M., Urayama A., Vergara L., Kogan M.J., Soto C., 2010. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(4): 649-655.
16. Mady M.M., Fathy M.M., Youssef Y., Khalil W.M., 2012. Biophysical characterization of gold nanoparticles-loaded liposomes. *Physical Medical*, 28(4): 288-295.
17. Najafzadeh H., 2011. *Nanotoxicology*. (1thed.). Published by Kerdegar. Ahwaz, Iran.