



مقاله پژوهشی

تأثیر نانوذرات نقره بر زیست‌پذیری رده سلولی فیروبلاست ریه (MRC-5)

یاسمین دستگیر^۱، زهراکشمند^{۱*}، کتایون برهانی^۲

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲- گروه مهندسی محیط زیست و صنایع غذایی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

*مسئول مکاتبات: zkeshtmand2001@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۸/۰۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۱۵

چکیده

نانوذرات نقره (AgNPs) با دارا بودن خواص ضد میکروبی و ضد تکثیر بسیار قوی، کاربرد زیادی در علوم پزشکی دارند. با وجود این، اطلاعات اندکی در رابطه با تأثیر آن‌ها بر سلول‌های سالم وجود دارد و مواردی مبنی بر سمیت آن‌ها گزارش شده است. این تحقیق با هدف بررسی تأثیر نانوذرات نقره بر درصد زیست‌پذیری رده سلولی MRC-5 انجام گرفت. در این مطالعه تجربی، در طی ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت، غلظت‌های مختلف نانوذرات نقره (۱/۵۶، ۳/۱۲۵، ۶/۲۵، ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی-لیتر) بر رده سلولی MRC-5 با روش MTT بررسی شد. داده‌های حاصل، با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آزمون آماری ANOVA یک طرفه، تست توکی ارزیابی شد. تیمار سلول‌های نرمال MRC-5 با غلظت‌های مختلف نانوذرات نقره بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با روش MTT، کاهش معنی‌دار بقاء سلول‌ها را در غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر را نشان داد ($p < 0/05$). نتایج این بررسی نشان داد که نانوذرات نقره بر سلول‌های نرمال MRC-5 به صورت وابسته به دوز اثر مهاری دارد.

کلمات کلیدی: نانوذرات نقره، زیست‌پذیری، MTT، MRC-5

مقدمه

بسیاری از بیماری‌هایی که نیازمند غلظت ثابت دارو در خون هستند استفاده می‌شود (۷، ۱۲). اندازه کوچک نانوذرات (۱ تا ۱۰۰ نانومتر)، سطح تماس آن‌ها را افزایش داده و خاصیت ضد میکروبی و تأثیرگذاری آن‌ها بر سلول‌ها را تا بیش از ۹۹ درصد در مقایسه با ذرات بزرگتر ارتقا می‌بخشد (۶، ۸). به کارگیری نانوذرات به دلیل اندازه کوچک، برای رساندن، هدف‌گیری عوامل تشخیصی و دارویی در پروژه‌های پزشکی به خصوص در زمینه سرطان بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۵). از این رو، در حال حاضر، بسیاری از نانوذرات، در انتقال دارو به صورت

امروزه با پیشرفت‌های صورت‌گرفته در علم نانو بیوتکنولوژی و روش‌های مختلف تهیه نانوذرات، استفاده از آن‌ها در زمینه‌های مختلف زیستی و پزشکی گسترش یافته است (۱۱). از کاربردهای ارزشمند نانوذرات در علوم پزشکی می‌توان به اثرات ضد سرطانی، ضد میکروبی (۱۸)، کاتالیز، نشان‌دار-کردن مولکول‌های زیستی، استفاده از آن‌ها در دستگاه-های مختلف پزشکی و حس‌گرهای زیستی اشاره کرد (۱۰، ۱۹). هم‌چنین از نانوذرات، در دارورسانی اختصاصی به سلول‌ها یا ارگان‌های خاص و درمان

در تعدادی از پژوهش‌ها، تغییر در ساختار و عملکرد سلول سرطانی در مقایسه با سلول سالم گزارش شده است (۳، ۹). این درحالیست که پاسخ این دو سلول در برابر مواد مختلف از جمله نانوذرات می‌تواند متفاوت باشد.

یکی از رده‌های سلولی نرمال مورد استفاده در پژوهش‌های مرتبط با کشت سلولی *MRC-5* است که، اولین بار در سال ۱۹۷۰ با استفاده از فناوری هایفلیک، در مرکز تحقیقات پزشکی در انگلستان از سلول‌های جنینی ریه استخراج و شناسایی شد. این رده سلولی، سلول‌های دیپلوئیدی فیروبلاست بافت نرمال ریه انسان است که جهت تحقیقات سلولی به ویژه بررسی تاثیر ترکیبات مختلف، کشت و نگهداری می‌شوند (۱۰) که در این مطالعه نیز استفاده شد.

با وجود نقش ارزشمند نانوذرات نقره در علوم پزشکی و دارویی، مطالعات اندکی در مورد اثرات سمی این ترکیبات بر سلول‌های سالم انجام شده، از این رو، در این تحقیق اثر غلظت‌های مختلف نانو-ذرات نقره بر زیست‌پذیری سلول‌های نرمال فیروبلاست ریه (*MRC-5*) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

تهیه رده سلولی کشت: در این مطالعه تجربی، رده سلولی *MRC-5* از بانک سلولی انستیتو پاستور تهیه گردید. سلول‌های این رده سلولی در محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (Fetal Bovine-Serum: FBS)، پنی‌سیلین ۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر و استرپتومایسین ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (Gibco, USA) کشت داده شدند و در انکوباتور با دمای ۳۷- درجه سانتی‌گراد و فشار ۵ درصد CO_2 نگهداری شدند (۱۶).

تهیه نانو ذرات نقره و تیمار رده سلولی *MRC-5*: نانوذرات نقره با ابعاد زیر ۱۰۰ نانومتر، با خلوص ۹۹

هدف‌مند به سلول‌های توموری بدخیم با کاهش سمیت سیستمیک ناشی از داروهای ضدسرطانی به خدمت گرفته شده‌اند (۷، ۱۱). بنابراین، بزرگترین چالش در گسترش و استفاده از داروهای سرطانی، رساندن آن‌ها به بافت‌های بیمار بدون مسموم نمودن کل بدن است.

از میان انواع متنوع نانوذرات، نقره، به دلیل دارا بودن ویژگی‌هایی مانند: پایداری، هدایت و خاصیت ضد-میکروبی و ضدسرطانی توجه بیشتر محققان را به خود جلب کرده است (۱۸، ۲۱).

برخی از مکانیسم‌های عملکردی نقره بر سلول شامل: القا آپوپتوز، افزایش ترکیبات استرس اکسیداتیو، از بین بردن غشا اطراف سلول، افزایش نشت لاکتات-دهیدروژناز، فعال‌سازی گونه‌های اکسیژن واکنشی، تعدیل مولکول‌های مختلف سیگنالینگ، اختلال در شبکه ارتباطی سلولی و ایجاد آسیب در DNA است که، فعال شدن هر یک از این مسیرها در نهایت مانع از بقا سلول و تکثیر سیگنال مرگ در سلول می‌شود (۹، ۲۲).

امروزه نانوذرات نقره به عنوان محصولی مهم در نانو بیوتکنولوژی، کاندیدایی ویژه، برای رساندن بسیاری از مولکول‌های دارویی کوچک یا بیومولکول-های بزرگ از قبیل DNA، RNA و پروتئین‌ها به بافت و اندام هدف است (۸).

از آنجایی که، بسیاری از نانوذرات سنتز شده به روش شیمیایی از ترکیبات آلوده کننده‌ای که قدرت تجزیه-پذیری مناسب در شرایط زیستی ندارند تهیه می‌شوند و اثرات طولانی مدت آن‌ها مورد مطالعه قرار نگرفته است. بنابراین، توجه به تعیین غلظت موثر و مناسب ترکیبات درمانی واز سویی تحویل اختصاصی دارو با کمک نانوذرات به بافت سرطانی و کم‌نمودن عوارض جانبی آن بر سلول‌های سالم دارای اهمیت بوده و ضروری است (۱۵).

تست MTT در این مطالعه سه بار تکرار و درصد قدرت بقای سلول‌ها با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد میزان بقای سلول} = \frac{\text{میانگین نوری جذب تست}}{\text{جذب نوری کنترل}} \times 100$$

MTT (۳) (۴،۵) دی متیل تيازول (۲،۵) دی فنیل بروماید تترازولیوم، تست متابولیک رقابتی میتوکندریایی دقیق، با حساسیت بالا با امکان تکرارپذیری بدون از دست دادن سلول می‌باشد. اساس این روش بر مبنای شکستن نمک تترازولیوم توسط سوکسینات دهیدروژناز (آنزیم میتوکندریایی) است (۱۶).

آنالیز آماری داده‌ها: توزیع طبیعی داده‌ها توسط آزمون کولموگروف-اسمیرنوف صورت گرفته است. تحلیل و تفسیر داده‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 19 و آزمون آماری واریانس یک طرفه صورت گرفت. نتایج بر اساس میانگین \pm انحراف معیار و اختلاف معنادار بین گروه‌ها $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

تیمار سلول‌های نرمال فیبروبلاست ریه (MRC-5) با غلظت‌های مختلف ۱/۵۶، ۳/۱۲۵، ۶/۲۵، ۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نانوذرات نقره با استفاده از تست MTT طی مدت ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت انجام شد. در غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی-لیتر کاهش معنی‌دار بقای سلولی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. چنانچه در نمودار ۱ و جدول ۱ نشان داده شده است، کاهش درصد زنده ماندن سلول‌های نرمال MRC-5 وابسته به غلظت نانوذرات نقره، می‌باشد. بر اساس نتایج حاصل در هر سه مدت زمان ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، نانوذرات نقره با غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر کمترین میزان بقای سلولی ($p < 0/05$) و غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، بیشترین مهار بقای سلولی را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($p < 0/001$).

درصد از شرکت پیشگامان نانو مواد ایرانیان خریداری شد. رده سلولی MRC-5 به گروه کنترل و گروه‌های تحت تاثیر غلظت‌های مختلف نانوذرات نقره تقسیم بندی شدند.

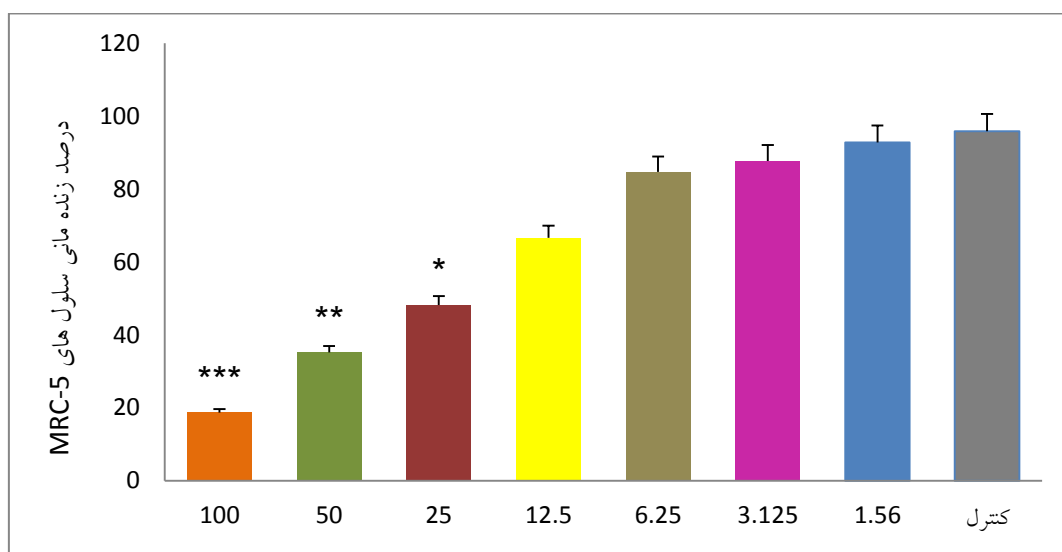
بررسی تاثیر نانوذرات نقره بر قدرت زنده مانی رده سلولی MRC-5 با روش MTT: برای انجام آزمایش، حجم ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت حاوی سلول-MRC-5 (حدود 10^4 سلول) به هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای اضافه شده و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون (دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۹۸ درصد و فشار دی اکسید کربن ۵٪) محیط کشت روئی تخلیه گردید. سپس، غلظت‌های مختلف ۱/۵۶، ۳/۱۲۵، ۶/۲۵، ۱۲/۵۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نانوذرات نقره تجاری، در طی مدت زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در محیط کشت در چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه، روی سلول‌ها اثر داده شد (۱۵).

به منظور بررسی اثر نانوذرات نقره تجاری بر قدرت زیست‌پذیری سلول‌های نرمال از کیت MTT (سیگما، آلمان) استفاده گردید. در ادامه، به هر خانه پلیت، ۱۰۰ میکرولیتر رنگ MTT، با غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی-لیتر اضافه و به مدت چهار ساعت در انکوباتور دارای CO₂ و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. پس از گذشت مدت زمان مورد نظر، محیط کشت حاوی MTT به دقت خارج شده و به هر خانه پلیت، جهت حل نمودن کریستال‌های فرمازان ارغوانی رنگ، حجم ۲۰۰ میکرولیتر دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) (مرک، آلمان) اضافه گردید. بعد از گذشت ۳۰ دقیقه انکوباسیون، جذب نوری هر چاهک با دستگاه الیزا (USA City, FL, Technology, Inc., Palm Awareness) در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد (۲).

جدول ۱- مقایسه درصد زنده مانی سلول‌های نرمال فیروباست ریه (*MRC-5*) در گروه‌های کنترل و تیمار شده با غلظت‌های متفاوت نانوذرات نقره در مدت زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت.

زمان	کنترل	۱/۵۶ μg/ml	۳/۱۳۵ μg/ml	۶/۲۵ μg/ml	۱۲/۵ μg/ml	۲۵ μg/ml	۵۰ μg/ml	۱۰۰ μg/ml
۲۴ ساعت	۹۵/۸۱±۱/۷۸	۹۲/۷۴±۲/۲۱	۸۷/۶۵±۰/۹	۸۴/۶۵±۱/۱۲	۶۶/۶۱±۱/۰۱	۴۸/۱۹±۰/۱۲	۳۵/۱۲±۰/۰۷	۱۸/۶۷±۰/۰۳
۴۸ ساعت	۹۵/۷۸±۱/۰۹	۹۱/۸۷±۱/۹۸	۸۶/۴۹±۱/۱۴	۸۱/۴۷±۰/۹۶	۶۴/۵۶±۱/۲۳	۴۶/۲۱±۰/۱۱	۳۲/۳۱±۰/۰۳	۱۳/۲۰±۰/۰۱
۷۲ ساعت	۹۴/۸۳±۱/۳۴	۹۱/۰۳±۱/۶۵	۸۶/۳۴±۱/۰۶	۸۰/۸۳±۱/۰۱	۶۳/۵۶±۰/۷۸	۴۵/۱۶±۰/۰۴	۳۱/۳۲±۰/۰۹	۱۳/۲۲±۰/۱۴

مقادیر براساس میانگین ± خطای انحراف معیار بیان شد. علامت * $p < 0.05$ در مقایسه با گروه با کنترل. علامت ** $p < 0.01$ در مقایسه با گروه با کنترل. علامت *** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه با کنترل.



نمودار ۱- مقایسه‌ی غلظت‌های مختلف نانوذرات نقره بر درصد زیست مانی رده سلولی *MRC-5* در مدت زمان ۲۴ ساعت. مقادیر براساس میانگین ± خطای انحراف معیار بیان شد. علامت * $p < 0.05$ در مقایسه با گروه با کنترل. علامت ** $p < 0.01$ در مقایسه با گروه با کنترل. علامت *** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه با کنترل.

بحث

گروه کنترل نتایج معنی‌داری را نشان داد ($p < 0.001$). در حالی که کمترین میزان کشندگی سلول‌های تیمار-شده با نانوذرات نقره در غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی-لیتر مشاهده شد.

در بررسی *Saraniya* و همکارانش پس از سنتز نانوذرات نقره از گیاه *Lactuca Ulva* با اندازه بین ۲۰ تا ۵۶ نانومتر، اثرات ضدتکثیر و کاهش درصد زنده‌مانی آن روی رده‌های سلول سرطانی کبد (*HepG-2*)، پستان (*MCF-7*)، کلون (*HT29*) و

تیمار رده سلولی نرمال *MRC-5* با غلظت‌های مختلف ۱۰۰ و ۵۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵، ۳/۱۲۵ میلی‌لیتر نانوذرات نقره با استفاده از تست *MTT* طی مدت ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت انجام شد. در غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر کاهش معنی‌دار بقای سلول‌های تیمار شده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. نتایج نشان داد که نانوذرات نقره در غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بیشترین تاثیر را بر درصد بقا سلول‌ها داشته و از لحاظ آماری نسبت به

می‌باشد که با افزایش غلظت نانوذرات نقره، سمیت سلولی نیز افزایش می‌یابد. در واقع نتایج تحقیقات، بیان‌کننده این است که اثرات سمیت سلولی نانوذرات نقره وابسته به دوز می‌باشد.

کیم و همکاران براساس داده‌های حاصل از کار خود در سال ۲۰۱۱ گزارش دادند که سمیت سلولی القا شده توسط نانوذرات نقره به دلیل استرس اکسیداتیو حاصل از این یونها می‌باشد که با تجمع در سیتوپلاسم و هسته‌ی سلول‌ها منجر به تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود (۴).

احتمالاً کاهش قدرت بقا سلول توسط نانوذرات نقره به دلیل اثر آن‌ها بر چرخه‌تففس سلول در میتوکندری می‌باشد. به‌طور کلی القاء مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی یکی از مکانیسم‌های مورد توجه در حوزه‌ی نانو به شمار می‌رود. مسیر مرگ سلولی می‌تواند شامل فعال‌سازی رویدادهای پروآپوپتوتیک اندامک میتوکندری در سلول باشد که با آزادسازی سیتوکروم c از آن آغاز می‌شود. علاوه بر این اثرات نانوذرات نقره در افزایش بیان ژن پروتئاز کاسپاز ۳ در سلول‌های سرطانی و القاء مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در مطالعات مختلف نشان داده شده‌است (۵، ۴).

نتایج پژوهش‌ها نشان داده‌است که، اثرات مهاری نانوذرات زیستی و تجاری در رده‌ی سلولی سرطانی و نرمال قابل مشاهده بوده اما درصد کاهش زنده مانی در سلول‌های سرطانی در مقایسه با نرمال بیشتر است (۵، ۱۴). با توجه به این‌که در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی، فرایند تنفس سلولی میتوکندریایی دارای فعالیت بیشتر است، و نانوذرات نقره از طریق تاثیر بر این مسیر نیز عمل می‌کنند. بنابراین، شرایط تاثیرگذاری بیشتر نانوذرات نقره بر سلول‌های غیرطبیعی، در مقایسه با سلول سالم فراهم می‌شود. همچنین، به لحاظ مورفولوژی، اندازه منافذ در غشای سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های

سلول نرمال (*Vero*) گزارش شد (۱۷). نتایج مطالعه حاضر نیز تاثیر سمیت نانوذرات نقره بر سلول نرمال فیروبلاست ریه را نشان داده شد که همسو با این مطالعه می‌باشد.

رشمه زاد و همکاران در سال ۱۳۹۳، سمیت نانوذرات نقره تجاری و نانوذرات نقره سنتز شده به روش زیستی از عصاره برگ گیاه اکالپتوس برده‌های سلولی سرطانی معده (*AGS*) و فیروبلاست ریه (*MRC-5*) را مورد بررسی قرار دادند. نتایج این پژوهش نشان داد که اثر کشندگی سلول‌ها، به غلظت نانوذرات وابسته بوده و مقدار IC_{50} محاسبه شده و برای نانوذرات تجاری بیشتر از نانوذرات سنتز شده به روش زیستی در رده سلولی سرطانی (*AGS*) می‌باشد. همچنین مقدار IC_{50} برای نانوذرات تجاری و زیستی در رده سلولی نرمال (*MRC-5*) بیشتر از رده سلولی سرطانی (*AGS*) در طی ۷۲ ساعت محاسبه شد (۱۴) که در این مطالعه نیز وابسته بودن درصد زیست‌پذیری سلول نرمال فیروبلاست ریه (*MRC-5*) با غلظت نانوذرات نقره تجاری نشان داده شد.

صالح‌زاده و همکاران، سمیت نانوذرات نقره سنتز شده از جلبک قرمز (*L.caspica*) بر سلول‌های رده سرطانی پستان (T47D) و سلول نرمال (*MRC-5*) با انجام آنالیز MTT در طی ۲۴ و ۴۸ نشان دادند، همچنین یافته‌های آن‌ها نشان داد که، این نانوذرات می‌توانند اثرات کشندگی وابسته به زمان و غلظت داشته باشند (۱۶). نتایج حاصل از تاثیر نانوذرات نقره بر سلول نرمال (*MRC-5*) این مطالعه، با پژوهش حاضر نیز همخوانی دارد.

همچنین در پژوهش دیگر، تاثیر نانوذرات نقره بر سلول نرمال فیروبلاست (P4) توسط Vieira و همکاران، در سال ۲۰۱۶ گزارش داده شد (۲۰).

نقطه نظر مشابه مطالعه ما با مطالعات انجام شده، تاثیر معنادار سمیت سلولی نانوذرات نقره بر سلول نرمال

3. Fock K.M., 2014. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40(3):250-260.

4. Kim S., Choi J.E., Choi J., Chung K.H., Park K., Yij J., et al., 2009. Oxidative Stress-Dependent Toxicity of Silver Nanoparticles In Human Hepatoma Cells. *Journal of Toxicology In vitro*, 23(6):1076-1084.

5. Koyyati R., Nagati V., Ramchander M., Manthurpafigya P. 2013. Biological synthesis of silver nanoparticles using *Raphanus sativus* var. *Longipinnatus* leaf extract and evaluation of their antioxidant and antibacterial activity. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*, 3(4): 89-100.

6. Liesje S., Bart D., Paul V., Benny F., Pyck G. 2011. The Antibacterial Activity of Biogenic Silver and Its Mode of Action. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(2):113-189.

7. Iizumi M., Liu W., Pai S.K., Furuta E., Watabe K., 2008. Drug development against metastasis-related genes and their pathways: a rationale for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1786(2): 87-104.

8. Liu J., Sonshine D.A., Shervani S., Hurt R.H. 2010. Controlled release of biologically active silver from nanosilver surfaces. *Journal of ACS Nano*, 4(11): 6903-6913.

9. Mao B.H., Tsai J.C., Chen C.W., Yan S.J., Wang Y.J., 2016. Mechanisms of silver nanoparticle-induced toxicity and important role of autophagy. *Nanotoxicology*, 10(8): 1021-1040.

10. Mao H.Y., Laurent S., Chen W., Akhavan O., Imani M., Ashkarran A.A., et al., 2013. Promises, facts, opportunities, and challenges in nanomedicine. *Chemical Review*, 113(5): 3407-3424.

11. Narayanan K.B., Sakthivel N., 2011. Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic

سالم افزایش یافته، که ورود نانوذرات به داخل سلول-های سرطانی را با سهولت بیشتری ممکن می‌سازد، این تغییرات، بستر مناسب برای تاثیرگذاری بیشتر نانو ذرات نقره بر سلول‌های ناسالم نسبت به سلول‌های سالم را فراهم می‌کند (۱، ۵).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد، تاثیر غلظت-های مختلف نانوذرات نقره مورد مطالعه بر زنده‌مانی رده سلول نرمال MRC-5، به صورت وابسته به دوز - می‌باشد. احتمالاً بتوان از یافته‌های این تحقیق همراه با بررسی‌های دقیق‌تر، در مطالعات پیش‌کلینیکی و کلینیکی مانند تعیین دقیق غلظت نانوذرات نقره جهت دارورسانی به سلول و یا عضو خاص و یا تاثیر آن‌ها به صورت همزمان بر سلول‌های سالم و غیرسالم بافت‌های مورد نظر، بهره‌مند شد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه دانشجویی در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۸ با کد پایان‌نامه ۱۰۱۳۰۵۶۰۹۷۲۰۱۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی اجرا شده است.

منابع

1. Basavaraja S., Balaji S.D., Lagashetty A., Rajasab A.H., Venkataraman A., 2008. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium semitectum*. *Materials Research Bulletin Journal*, 43(5):1164-1170.

2. Faraha M.A., Alib M.A., Chen S.M., Li Y., Hemaïd F.M., Aboutarboush F.M., 2016. Silver nanoparticles synthesized from *Adenium obesum* leaf extract induced DNA damage apoptosis and autophagy via generation of reactive oxygen species. *Colloids and Surface B: Biointerfaces*, 141:158-169.

17. Saraniya Devi J., Valentin Bhimba B., 2012. Anticancer activity of silver nanoparticles synthesized by the seaweed *Ulva lactuca* in vitro. *Open Access Scientific Reports*, 1(4):1-5.
18. Vankayala R., Hwang K.C., 2018. Near-Infrared-Light-Activatable Nanomaterial-Mediated Phototheranostic Nanomedicines: An Emerging Paradigm for Cancer Treatment. *Advance Material*, 30(23): e1706320.
19. Vijayaraghavan K., Kamala Nalini SP., Udaya Prakash N., Madhankumar D., 2012. Biomimetic synthesis of silver nanoparticles by aqueous extract of *Syzygium aromaticum*. *Material Letters*, 75:33-35.
20. Vieira AP., Stein EM., Andregueti DX., Colepicolo P., Ferreira AMC., 2016. Preparation of silver nanoparticles using aqueous extracts of the red algae *Laurencia oldingensis* and *Laurenciella sp.* and their cytotoxic activities. *Journal of Applied Phycology*, 28(4): 2615-2622
21. Zhang XF, Liu ZG, Shen W., Gurunathan S. 2016. Silver nanoparticle synthesis, characterization, properties, applications and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Science*, 17(9):1534.
22. Zhu B., Li Y., Lin Zh., Zhao M., Xu T., Wang Ch. 2016. Silver nanoparticle induce HePG₂ cells apoptosis through ROS-mediated signaling pathway. *Nanoscale Research Letters*, 11:198-206.
12. Patel V., Berthold D., Puranik, P., Gantar M., (2015). Screening of cyanobacteria and microalgae for their ability to synthesize silver nanoparticles with antibacterial activity. *Biotechnology Reports*, 5:112-119.
13. Rajeshkumar C., Malarkodi K., Paulkumar M., Vanaja G., Gnanajobitha G., Annadurai G. 2014. Algae mediated green fabrication of silver nanoparticles and examination of its ainst clinical pathogens. *International Journal of Metals*, 692643: 1-9.
14. Rashmezzad M.A., Ali Asgary E., Tafvizi F., Shandiz S.A., Mirzaie A., 2015. Comparative study on cytotoxicity effect of biological and commercial synthesized nanosilver on human gastric carcinoma and normal lung fibroblast cell lines. *Journal of Tehran University of Medical Sciences*, 72 (12):799-807. [In Persian]
15. Ravindran A., Chandran P., Khan SS., 2013. Biofunctionalized silver nanoparticles: advances and prospects. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 105:342-352.
16. Salehzadeh A., Sadatshandiz A., Sadatnaeemi A, 2018. Cytotoxicity Effect of Biosynthesized Silver Nanoparticles Using Macro Algae *Laurencia caspica* Extract against Breast Cancer T47D Cell Line. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 26(1):52-61. [In Persian]

