مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره چهارم، شماره سیزدهم، زمستان ۱۳۹۲

Research Article
مقاله تحقیقی

مطالعه اثرات نانو دی اکسید تیتانیوم بر رشد و نمو جوانه اندام حرکتی جلویی جنین موش نژاد NMRI در شرایط in vitro

نسیم حیاتی رودباری*[1]، کاظم پریور[1]، علیرضا بدیعی[2]، سمانه ذوالفقاری باروق[1]

۱ دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی، تهران، ایران
۲ دانشگاه تهران، پردیس علوم پایه، دانشکده شیمی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف : به منظور بررسی اثرات نانو دی اکسید تیتانیوم بر روی مراحل تکوینی جوانه های اندام حرکتی جلویی، از روش in vitro استفاده شد.

مواد و روش ها : در این روش، در روز ۱۱/۵ بارداری جوانه های اندام حرکتی جلویی از بدن جنینها جدا گردیده و با استفاده از تکنیک گرید در محیط کشت DMEM در فاز بین محیط کشت مایع و هوا و در دمای ۰/۱ ± ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱ روز انکوبه شدند. بدین منظور، تکوین سه گروه از جوانه های اندام حرکتی (کنترل ، شم و تجربی) مورد بررسی قرار گرفتند. جوانه های مربوط به گروه شم بدون تاثیر نانو دی اکسید تیتانیوم و جوانه های مربوط به گروه تجربی تحت تاثیر غلظت ۷/۵ میلی گرم/ میلی لیتر محیط کشت از دی اکسید تیتانیوم ۱۰ nm انکوبه شدند.

یافته ها : در بررسی های ماکروسکوپی در نمونه تجربی مشاهده شد که اشعه های انگشتی در حال شکل گرفتن می باشد. نتایج این تحقیق نشان دهنده تغییرات معنی داری در نمونه تجربی نسبت به گروههای کنترل و شم در اندام حرکتی جلویی بودند، بطوریکه در تعداد سلولهای کندروسیتی و آتروفیه شده در کف، مچ و انگشتان افزایش معنی داری ($P< ۰/۰ , P<۰۵/۰۰۱$) و در طول ساعد و بازو، طول کل اندام و تعداد سلولهای مزانشیمی ساعد و بازو کاهش معنی داری ($P< ۰/۰, P<۰۰۱/, ۰۰۱ ۰P</۰۱$) دیده شد.

نتیجه گیری : این یافته ها نشان دهنده اثر تمایزی و رشد و نموی نانو ذرات دی اکسید تیتانیوم بر رشد جوانه های اندام حرکتی در شرایط in vitro است.

کلمات کلیدی : نانو دی اکسید تیتانیوم، جوانه اندام حرکتی، کشت اندام، غضروف زایی

مقدمه

نانو تکنولوژی را میتوان به عنوان تکنولوژی در مقیاس نانو متری یا یک میلیاردم متر تعریف نمود. این فناوری در جهت طراحی، سنتز، توصیف صفات اختصاصی و به کار بردن مواد، ساختارها، ابزارها و سیستمهایی به وسیله کنترل در شکل و اندازه در مقیاس نانو متری می باشد (۱۱). دی اکسید تیتانیوم، یک اکسید معدنی غیر سیلیکاتی طبیعی است که در اشکال مختلف (از قبیل آناتاز ، روتیل و بروکایت) وجود دارد و به طور گسترده در محصولات آرایشی، دارویی و صنایع رنگ استفاده می شود، زیرا پایداری بالا، خاصیت ضد زنگ زدگی و فوتوکاتالیزیس دارد (۲). تیتانیوم خالص یا آلیاژهای آن به دلیل ترکیب سودمندی از ویژگیهای بیولوژیکی و فیزیکی- شیمیایی، به طور گسترده برای ساخت بسیاری از ابزارهای پزشکی از قبیل ایمپلنت دندان، تعویض مفاصل و ابزارهایی جهت ثابت کردن مهره ها مورد استفاده قرار می گیرند (۳). TiO_2 کاربردهای بسیار وسیعی دارد، از زمان تولید شیمیایی این نانو ذره در اوایل قرن بیستم بیشتر بعنوان رنگدانه ای در رنگها، کرمهای ضد آفتاب، پمادها و خمیردندانها استفاده می شود. رنگدانه های TiO_2 محصولات شیمیایی معدنی هستند که جهت رنگ زدایی، درخشندگی و رفع کدری در کاربردهای متنوعی استفاده می شوند. این کاربردها شامل پوشش ها، پلاستیک ها، کاغذ و دیگر

آدرس نویسنده مسئول : دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی
Email : nasimhayati@yahoo.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۱۰/۱۱
تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۱/۲۷

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]

محصولات صنعتی می باشد (۷). نانو ذرات دی اکسید تیتانیوم به عنوان مواد فراریز می توانند از طریق مسیرهای مختلف از قبیل استنشاق کردن (مسیر تنفسی)، خوردن (مسیر معده ای – روده ای)، نفوذ پوستی و تزریق (جریان خون) وارد بدن انسان شود (۵). این نانو ذرات می توانند سبب شکل گیری گونه های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) درون سلولی (۶) ، اختلال در عملکرد میتوکندریایی (۸) ، القاء آپوپتوز در سلول های PC۱۲ در مدولا غده آدرنال (۱۶) ، التهاب، فیبروز و آسیب ریوی (۱۳) ، القاء آپوپتوز در سلول های اسپلنوسیت طحال از طریق مسیر میتوکندریایی حدواسط (۱۰) و آسیب توانایی تشخیص فضایی حافظه (۱۴) شوند.

مواد و روش ها

در این روش، در روز ۱۱/۵ حاملگی موشهای باردار توسط اتر یا کلروفرم بیهوش شدند و پس از قرارگیری در تشتک تشریح به پشت خوابانده شده و جراحی شدند. سپس لوله های رحمی با دقت از بدن مادر جدا شدند و در محلول نمکی بالانس شده هنکس (HBSS) قرار گرفتند و در زیر هود جنینها با دقت از لوله های رحمی و پرده آمونیون خارج شدند. سپس جوانه اندام حرکتی قدامی جدا شده و تعدادی از جوانه ها به ظروف مخصوص کشت اندام که با تکنیک گرید تهیه شده بود، منتقل شدند. این جوانه ها در فاز بین محیط کشت مایع حاوی (DMEM ، FBS ۲۰ ٪ ، پنیسیلین و استرپتومایسین) و هوا درون انکوباتور CO_2 دار ۵٪ و ۹۵٪ هوا در دمای ۰۱/ ± ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱ روز انکوبه شدند. گروه های مورد مطالعه در این تجربه شامل جوانه های اندام حرکتی به سه گروه تقسیم شدند :

۱. گروه کنترل (بدون تأثیر نانو دی اکسید تیتانیوم در روز ۱۱/۵ حاملگی در شرایط کشت به مدت ۱ روز)

۲. گروه شم (تحت تاثیر آب مقطر دیونایز در روز ۱۱/۵ حاملگی در شرایط کشت به مدت ۱روز)

۳. گروه تجربی (تحت تاثیرغلظت ۷/۵ میلی گرم/ میلی لیتر محیط کشت از دی اکسید تیتانیوم با قطرnm ۱۰ در روز ۱۱/۵ حاملگی در شرایط کشت به مدت ۱روز)

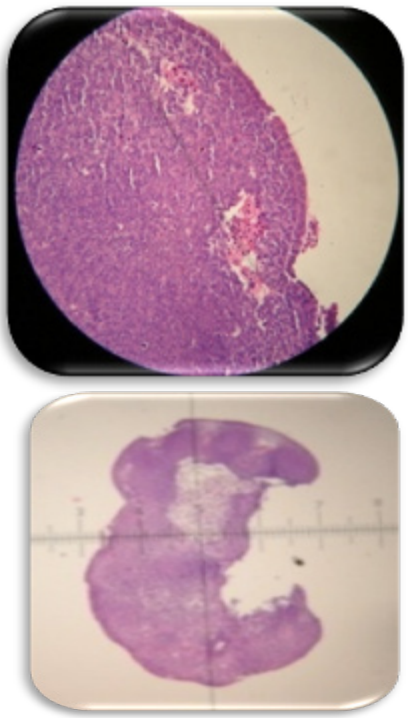
سپس نمونه ها به مدت ۱ ساعت در فیکساتور بوئن فیکس شدند و بعد مراحل آبگیری (اتانول)، شفاف سازی (تولوئن)، آغشته ساختن با حمام پارافین، قالب گیری با پارافین انجام گرفت. سپس از قالب های تهیه شده مقاطع سریال به ضخامت ۰/۶ میکرومتر به صورت طولی (فرونتال) تهیه گردید و بعد با رنگ هماتوکسیلین – ائوزین رنگ آمیزی صورت گرفت و در پایان مقاطع بعد از لامل گذاری آماده مطالعه شدند. بعد لام های تهیه شده تحت مطالعات میکروسکوپی، ماکروسکوپی و هیستولوژیکی قرار گرفتند. سپس در دو مقطع از ۴ لام طول نواحی مختلف جوانه ها با استفاده از گراتیکول خطی اندازه گیری و تعداد سلول ها به طور یکسان در کل میدان دید با بزرگنمایی ۴۰۰ شمارش گردید. نتایج بدست آمده به صورت اعداد خام به کامپیوتر داده شد و آنگاه تحلیل و مقایسه میانگین ها با استفاده از نرم افزار SPSS در ۰/۰۰۱ >P ۰/۰۱ >P , ۰/۰۵ >P با در نظر گرفتن انحراف معیار (SE) با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (one-way ANOVA) و تست توکی (Tukey) انجام گردید و سپس با استفاده از نرم افزار Excel هیستوگرام ها ترسیم شدند.

یافته ها

جوانه های اندام حرکتی جلویی در روز ۱۱/۵رشد و نمو جنینی از بدن جنین جدا شدند. تصاویر فتومیکروگراف آنها در شکل ۱ نشان داده شده است که نشان می دهد جوانه اندام حرکتی جلویی در مراحل اولیه تکوینی قرار دارد و تجمعات مزانشیمی در حال شکل گرفتن میباشند. جوانه های اندام حرکتی جلویی در سه گروه کنترل، شم و تجربی (دوز ۷/۵ میلی گرم/ میلی لیتر) تحت بررسیهای میکروسکوپی، ماکروسکوپی و هیستولوژیکی قرار گرفتند که هیچگونه ناهنجاری مورفولوژیکی و هیستولوژیکی در آنها مشاهده نشد و تمام جوانه ها سالم بودند. بررسی های ماکروسکوپی جوانه اندام حرکتی در نمونه تجربی نشان می دهد که اشعه های انگشتی در حال شکل گرفتن می باشد (شکل ۱).

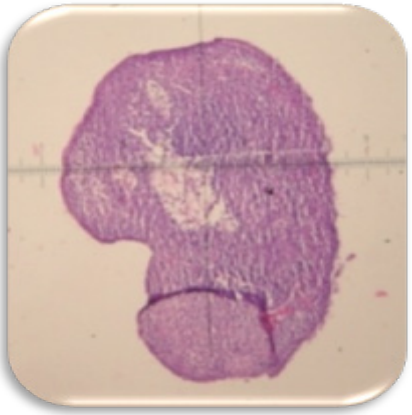
[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]

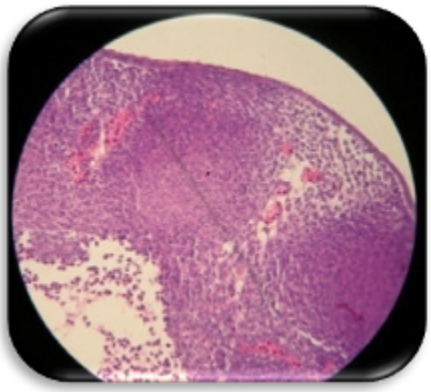


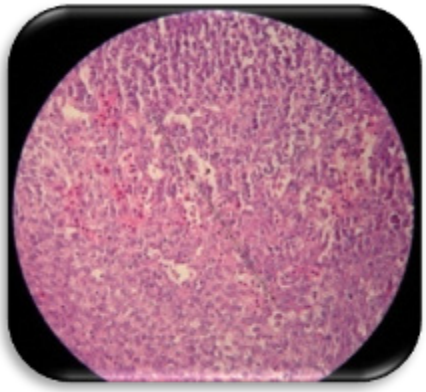
شکل ۱- فتومیکروگراف مقطع فرونتال جوانه اندام حرکتی جلویی نمونه کنترل (a)، نمونه شم (b) و نمونه تجربی (c) در روز ۱۱/۵جنینی. تجمعات سلولهای مزانشیمی (۱)، تجمعات سلولهای کندروسیتی (۲)، تجمعات سلولهای آتروفیه شده (۳) مشخص میباشند. (بزرگنمایی میکروسکوپی ۴۰×)

با بررسی هیستولوژیکی فتومیکروگراف های جوانه های اندام حرکتی سه گروه کنترل، شم و تجربی فاکتور هایی از قبیل طول منطقه ۱ (انگشت تا مچ)، طول منطقه ۲ (ساعد و بازو)، طول کل اندام، تعداد سلول های مزانشیمی، کندروسیتی، آتروفیه شده و گلبول های قرمز خون مشخص گردید (اشکال ۲، ۳ و ۴). با مقایسه هیستوگرام های (اشکال ۵، ۶، ۷، ۸ و۹) هر یک از این نمونه ها با یکدیگر، اختلاف معنی داری بین همه موارد بررسی شده، به جز تعداد گلبول های قرمز خون مشاهده گردید (۰P<۰/۰۵ , P< ۰/۰۱ , P< ۰/۰۰۱).

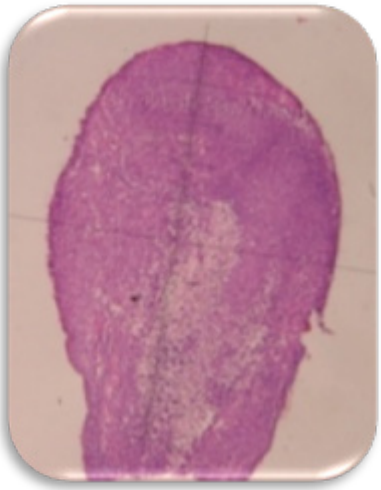


شکل ۲- فتومیکروگراف مقطع فرونتال جوانه اندام حرکتی جلویی نمونه کنترل در روز ۱۱/۵جنینی. بخش پراکسیمال (شکل راست) و بخش دیستال (شکل چپ). تجمعات سلولهای مزانشیمی (۱)، تجمعات سلولهای آتروفیه شده (۲) و مقاطع رگهای خونی (۳) مشخص میباشند. (بزرگنمایی۴۰۰×)





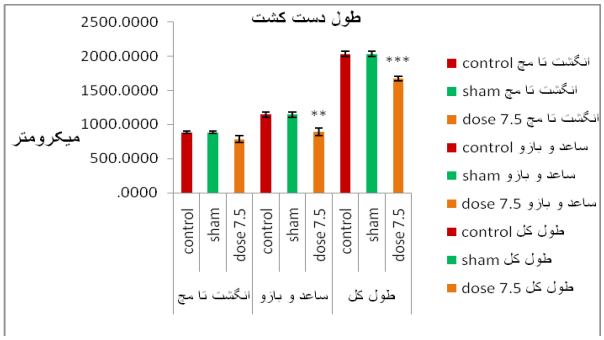
شکل ۳- فتومیکروگراف مقطع فرونتال جوانه اندام حرکتی جلویی نمونه شم در روز ۱۱/۵جنینی. بخش پراکسیمال (شکل راست) و بخش دیستال (شکل چپ). تجمعات سلولهای مزانشیمی (۱)، تجمعات سلولهای آتروفیه شده (۲) و مقاطع رگهای خونی (۳) مشخص میباشند. (بزرگنمایی۴۰۰×)



[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]

شکل ۴- فتومیکروگراف مقطع فرونتال جوانه اندام حرکتی جلویی نمونه تجربی در روز ۱۱/۵جنینی. بخش پراکسیمال (شکل راست) و بخش دیستال (شکل چپ). تجمعات سلولهای مزانشیمی (۱)، تجمعات سلولهای کندروسیتی (۲)، تجمعات سلولهای آتروفیه شده (۳) و مقاطع رگهای خونی (۴) مشخص میباشند. (بزرگنمایی ۴۰۰×)

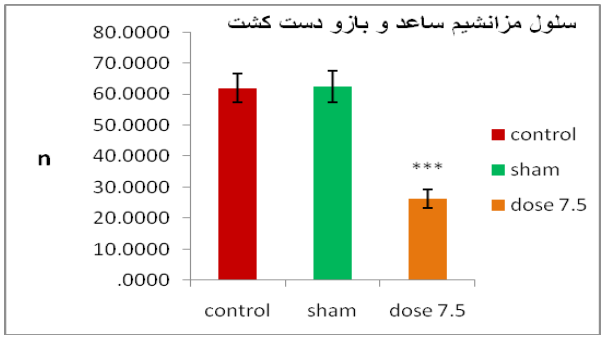


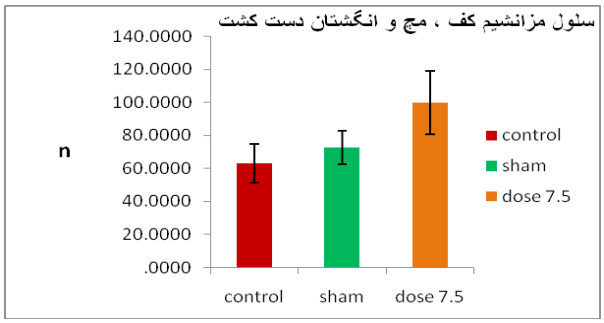
$(* \ P < 0.05, ** \ P < 0.01, *** \ P < 0.001)$

شکل ۶- مقایسه تعداد سلولهای مزانشیمی در اندام حرکتی جلویی در دو منطقه کف، مچ، انگشتان و ساعد و بازو در گروههای کنترل، شم و تجربی .

a : تعداد سلول های مزانشیمی در اندام حرکتی جلویی در منطقه کف، مچ و انگشتان در گروههای کنترل، شم و تجربی .

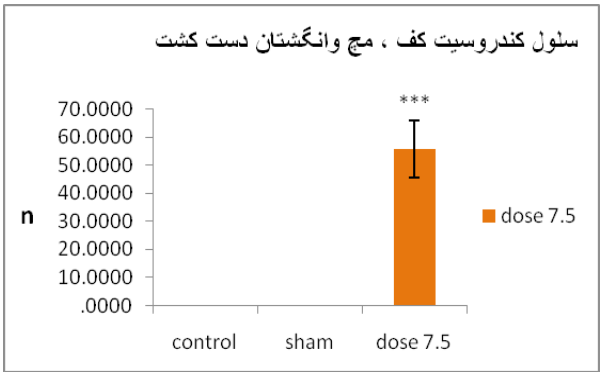
b : تعداد سلول های مزانشیمی در اندام حرکتی جلویی در منطقه ساعد و بازو در گروههای کنترل، شم و تجربی .





$(* \ P < 0.05, ** \ P < 0.01, *** \ P < 0.001)$

شکل ۷- مقایسه تعداد سلولهای کندروسیتی در اندام حرکتی جلویی در منطقه کف، مچ و انگشتان در گروههای کنترل، شم و تجربی .

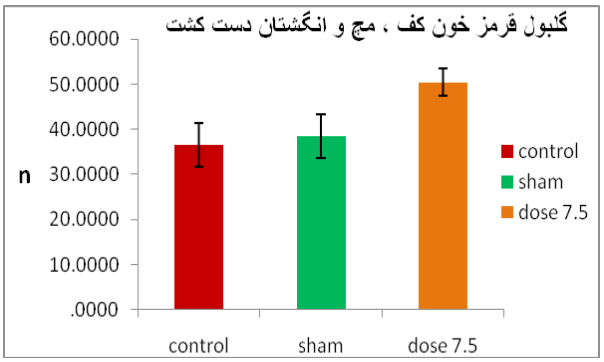


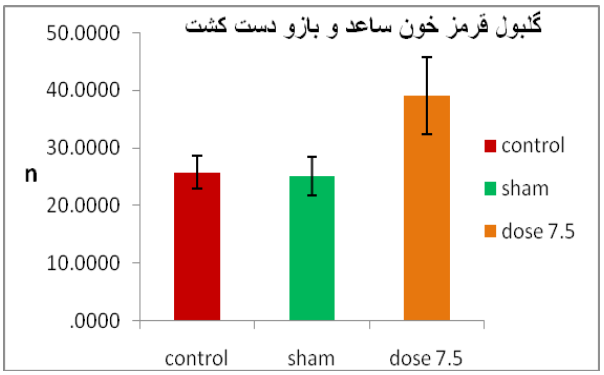
$(* \ P < 0.05, ** \ P < 0.01, *** \ P < 0.001)$

شکل ۸- مقایسه تعداد گلبولهای قرمز خون در اندام حرکتی جلویی در دو منطقه کف، مچ، انگشتان و ساعد و بازو در گروههای کنترل، شم و تجربی .

a : تعداد گلبولهای قرمز خون در اندام حرکتی جلویی در منطقه کف، مچ و انگشتان در گروههای کنترل، شم و تجربی .

b : تعداد گلبولهای قرمز خون در اندام حرکتی جلویی در منطقه ساعد و بازو در گروههای کنترل، شم و تجربی .



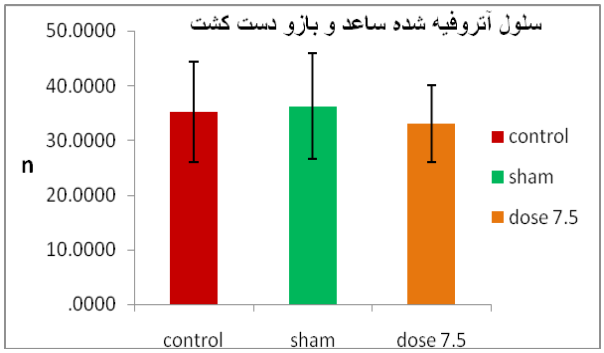


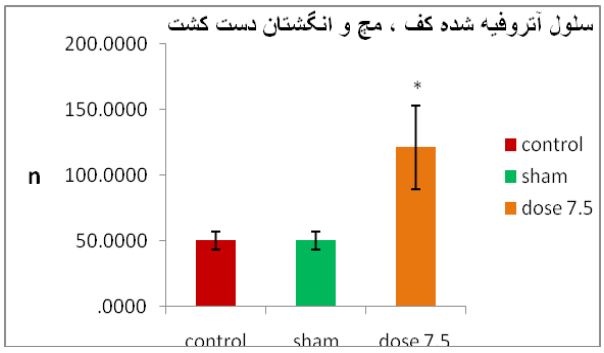
$(* \ P < 0.05, ** \ P < 0.01, *** \ P < 0.001)$

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]

شکل ۹- مقایسه تعداد سلولهای آتروفیه شده در اندام حرکتی جلویی در دو منطقه کف، مچ، انگشتان و ساعد و بازو در گروههای کنترل، شم و تجربی . a : تعداد سلولهای آتروفیه شده در اندام حرکتی جلویی در منطقه کف، مچ و انگشتان در گروههای کنترل، شم و تجربی . b : تعداد سلولهای آتروفیه شده در اندام حرکتی جلویی در منطقه ساعد و بازو در گروههای کنترل، شم و تجربی .





$(* \mathbf{P} < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001)$

بحث

نانو مواد به دلیل اندازه های نانومتری شان خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوتی نسبت به مقیاس ماکرومتری دارند، زیرا مهمترین عاملی که در این مقیاس تغییر می کند افزایش نسبت مساحت سطح به حجم است. این عامل باعث تغییر رفتار اتمهای ذره و تغییر تعامل ماده با سایر مواد می شود (۱). افزایش سطح باعث می شود تا واکنش پذیری نانو مواد بسیار افزایش یابد. زیرا تعداد مولکول ها و اتمها ی موجود در سطح نسبت به اتمها و مولکولهای واقع در حجم بسیار بیشتر است. این امر باعث می گردد تا نانو ذرات فلزی به محض قرار گیری در هوا به سرعت اکسید شوند (۴). همچنین خواص کوانتومی مواد تغییر نموده و کوچکتر بودن ذرا ت نانو مواد از طول موج بحرانی نور، باعث شفاف شدن و نامرئی بودن آنها می گردد که در مصارف بسته بندی و روکش و همچنین مواد آرایشی کاربرد های فراوانی پیدا می کند. خواص بیولوژیکی نانو مواد هم با کوچکتر شدن اندازه آنها تغییر می یابد، زیرا در مقیاس نانو متری قادر به عبور از حصارهای بیولوژیکی مانند غشاء، سد خونی مغزی و جفت می باشند (۱۵). نتایج بررسی های اخیر نشان داد که نانو ذرات دی اکسید تیتانیوم باعث القاء آپوپتوز و استرس اکسیداتیو در سلولهای اپیتلیال ریوی می شود (۱۲). همچنین در بررسی دیگر مشاهده شد که نانو ذرات دی اکسید تیتانیوم باعث بروز آپوپتوز در سلولهای BEAS-۲B (مشتق شده از سلولهای اپیتلیالی برونشیال انسانی) از طریق مسیر میتوکندریایی مستقل از caspase ۸/Bid می شود. نتایج نشان دادند که سطوح گونه های اکسیژن واکنش پذیر(ROS) و مورفولوژیکی آپوپتوز در یک روش وابسته به دوز افزایش یافت (۱۸). محققان در مطالعه ای دریافتند که ذرات دی اکسید تیتانیوم اصلاح شده به طور متفاوت بر فیبروبلاست های پوست انسانی که در معرض نور UVA قرار گرفته اند، اثر می گذارد. کرمهای ضد آفتاب بیشماری محتوی دی اکسید تیتانیوم می باشند زیرا این ماده توانایی منعکس کردن، پراکنده کردن و جذب پرتو UV را دارد. از آنجائیکه TiO_2 به منظور تولید گونه های اکسیژن واکنش پذیر(ROS) در شرایط تحریک نوری به خوبی شناخته شده می باشد، این ماده زمانیکه در کرمهای ضد آفتاب استفاده شد، به طور شیمیایی اصلاح گردید. در مطالعات اخیر ۵ ذره دی اکسید تیتانیوم اصلاح شده، بویژه برای بهبود و فروش کرمهای ضد آفتاب و به منظور بررسی تاثیرات احتمالی فوتوکاتالیتیک هنگامیکه در معرض اشعه UVA قرار می گیرد با استفاده از الگوهای متفاوت in vitro از جمله کشت سلولهای فیبروبلاست پوست انسانی (HuDe) مورد آزمایش قرار گرفت. نتایج حاصله حاکی از این است که این نوع فرم اصلاحی و کریستال توانائی شان را به شرح زیر تعیین می کند :

الف- القاء بیرنگ کردن نوری رادیکال DPPH

ب- تجزیه نوری دی اکسی ریبوز

ج- کاهش زیست پذیری سلول

د- افزایش و کاهش آسیب DNA

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]

ه- افزایش و کاهش ROS درون سلولی

با نتیجه گیری از این تحقیق برخی از ذرات TiO_2 اصلاح شده هنوز در شرایط آزمایشگاهی بکار رفته بصورت فوتوکاتالیتیک فعال حفظ می شود بویژه در آنهایی که نوع کریستال آناتاز TiO_2 وجود دارد. نفوذ نانو ذرات TiO_2 به درون اپیدرم پوست زنده هنوز در حال بررسی می باشد. بدین ترتیب، نتایجی که در در این تحقیق ارائه شد به منظور کسب دانش بیشتر در باره تاثیرات احتمالی ذرات TiO_2 در سطح سلولی در بدترین شرایط ممکن که نفوذ می کنند، سهیم می باشد (۱۷).

در مطاله ای دیگر به بررسی اثر پلی اتیلن گلیکول اصلاحی از نانو ذرات TiO_2 بر روی سمیت زایی و بیان ژن در لاینهای سلولی انسانی پرداخته شد. در این بررسی، نانو ذرات بدون پوشش TiO_2 به انباشته شدن در محیط کشت آبی تمایل دارند و این انباشته شدنها موجب کاهش زیست پذیری سلولی و القاء بیان ژنهای مربوط به استرس می شود از قبیل :

۱- به رمز در آوردن اینترلوکین- ۶ (IL-۶)

۲- شوک حرارتی پروتئین ۷۰B (HSP۷۰B)

نشان می دهد که نانو ذرات دی اکسید تیتانیوم پاسخهای التهابی و شوک حرارتی را القاء می کند. به منظور کاهش توکسیسیتی آنها، محققان جهت دفع تجمع، نانو ذرات TiO_2 را به پلی اتیلن گلیکول (PEG) متصل کردند. یافته ها نشان دادند که تغییر شکل جزئی نانو ذرات TiO_2 با PEG سمیت زایی آنها و القاء ژنهای مربوط به استرس را کاهش می دهد. همچنین این نتایج نشان می دهد که تاثیرات القائی نانو ذرات TiO_2 بر روی سمیت زایی و تغییر بیان ژن به نوع سلول و سطح تغییر بستگی دارد (۹). در تحقیقات ما نیز در شرایط in vitro ، نانو دی اکسید تیتانیوم در محیط کشت مایع بصورت لایه ای سفید رنگ رسوب کرد. با این وجود به دلیل تاثیرات القائی این نانو ذرات، بعد از یک روز در نمونه تجربی شاهد تشکیل اشعه های انگشتی در جوانه اندام حرکتی جلویی بودیم، در صورتیکه در نمونه های کنترل و شم هنوز اشعه های انگشتی تشکیل نشده بودند.

در بررسیهای صورت گرفته در ناحیه کف، مچ و انگشتان نمونه تجربی، مشاهده شد که برخلاف نمونه های کنترل و شم، تجمع سلولهای کندروسیتی در حال شکل گرفتن می باشند و تجمع سلولهای آتروفیه شده در ناحیه انگشتان باعث شکل گیری اشعه های انگشتی شد. شمارش سلولی در این ناحیه در نمونه تجربی افزایش معنی داری در مقایسه با گروههای کنترل و شم نشان داد. همچنین در شمارش سلولهای آتروفیه شده در این ناحیه در نمونه تجربی افزایش معنی داری مشاهده گردید.

به این ترتیب نتایج به وجود پتانسیل دوگانه این نانو ذره در سمیت زایی و تحریک فرآیندهای رشد و نموی اشاره دارد. این ماده در دوز پایین خاصیت سمیت زایی فراوانی داشته و با مهار آنزیمهای موثر در رشد و نمو و همچنین ایجاد رادیکالهای آزاد باعث القاء آپوپتوز و نکروزه شدن بافتها می شود. از این خاصیت بازدارنده نانو دی اکسید تیتانیوم میتوان در درمان سرطان و تومورها بهره برد. از طرف دیگر از مقادیر مناسب نانو دی اکسید تیتانیوم میتوان به منظور تحریک یا کاهش فرآیندهای تقسیم سلولی استفاده نمود.

سپاس گزاری

بدین وسیله از همکاری مسئولان محترم گروه زیست شناسی و دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در تامین امکانات اجرایی این طرح تشکر و قدردانی می شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]

منابع

1. Alfano M, Pagnotta I, Pantano M. A review of patented worls on the mechanical characterization of materials at micro and nano scale. Recent Pat Nanotechnol , 2011; 5(1):37-45.

2. Crabtree RH .A new type of hydrogen bond. Sci, 1998; 282:2000–2001.

3. Cunningham BW , Orbegoso CM, Dmitriev AE, Hallab NJ, Sefter JC, McAfee PC. The effect of titanium particulate on development and maintenance of a posterolateral spinal arthrodesis : an in vivo rabbit model. Spine, 2002; 27 : 1971-1981.

4. Doktycz M, Simpson M. Nano enable synthetic biology. Mol Syst Biol, 2007; 3(125):125.

5. Jin CY, Zhu BS, Wang XF, Lu QH. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells. Chem Res Toxicol, 2008; 21(9) : 1871-1877.

6. Kang SJ, Kim BM, Lee, Chung HW. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes, Environ Mol Mutagen, 2008; 49: 399-405.

7. Kirk-Other. Encyclopadia of Chemical Technology. Fourth edition **,** Wiley-Intersci. Publ**,** 1996; Vol : 19.

8. Long TC, Tajuba J, Sama P, Saleh N, Swartz C, Parker J, Hester S, Lowry GV, Veronesi B. Nanosized titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro. Environ Health Perspect, 2007; 115: 1631-1637.

9. Mano Sharmy S, Kanehira K, Sonezaki Sh, Taniguchi A. Int J Mol Sci, 2012; 13:3703-3717.

10. Na L, Yanmei D, Mengmeng H, Lei Zh, Min F, Xiaoyang Zh, Jue W, Yaling C, Huiting L, Jingwei C, Songjie G, Han W, Fashui H. Toxicol Lett, 2010; 195: 161-168.

11. Ochekpe N A, Olorunfemi P O, Ngwuluka N C. Nano technology and drug delivery part1 : Background and ApplicationsTJPR, 2009; 8(3):265-274.

12. Park EJ, Yi J, Chung KH, Ryu DY, Choi J, Park K. Oxidative stess and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. Toxicol Lett, 2008; 180:22-229.

13. Rahman Q, Lohani M, Dopp E, Pemsel H, Jonas L, Weiss DG, Schiffmann D. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. Environ Health Perspect, 2002; 110: 797-800.

14. Renping H, Xiaolan G, Yanmei D, Na L, Yi Ch, Yaling C, Min Zh, Chao L, Han W, Fashui H. Biomaterials, 2010; 31:8043-8050.

15. Risha G, Boyer E, Evans B, Kuo K, Malek R. Characterization of nano-sized particles for propulsion application. MRS fall meeting, 2003; 800 : 243-254.

16. Shichang L, Lanju X, Tao Zh, Guogang R, Zhuo Y. Oxidative stress and apoptosis induced by nanosized titanium dioxide in PC12 cells. Toxicology, 2010; 267:172-177.

17. Tiano L, Armeni T, Venditti E, Barucca G. Free Radic Biol Med, 2010; 49:408-415.

18. Yongli Sh, Feng W, Jibao H, Santosh Y, He W. Titanium dioxidenanoparticles cause apoptosis in BEAS-2B cells through the cas-pase 8/t-Bid-independent mitochondrial pathway. Toxicol Lett, 2010; 196:21-27.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.4.13.7.6]