



A review of the application of zinc oxide nanoparticles in the biological sciences

Soltani L^a, Mohammadi T^{b*}

^aAssistant Professor, Department of Animal Sciences, College of Agriculture and Natural Resources, Razi University, Kermanshah, Iran

^bAssistant Professor, Basic Sciences and Pathobiology Department, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran, tymhd@razi.ac.ir

Original Article

Use your device to scan and read the article online



Citation: Soltani L, Mohammadi T. An overview of the applications of zinc oxide nanoparticles in the biological sciences. *Journal of Cell and Tissue*. 2022;13(3):215-234.

 <https://10.52547/JCT/13.3.215>

KEYWORDS

Zinc Oxide,
Nanotechnology,
Nanoparticles, Biological sciences

ABSTRACT

Nanotechnology is an emerging branch of science that is widely used in various fields including medicine. Nanoparticles (NPs) are produced by various compounds in size, shape, and different chemical properties, which can be used in a variety of biological and biomedical applications. Metal NPs are used widely in many fields and have various properties making them appropriate for use in medical applications.

Zinc is an essential trace element for almost all living organisms. Due to possessing a significant role in versatile biological processes, including fetal development, natural growth, wound healing, metabolism, immunity, cognitive functions, sperm generation, bone mineralization, neurological, and enzymatic processes.

In recent decades, zinc oxide NPs have been one of the most popular types of NPs with numerous biological applications due to their biocompatibility and low toxicity and are used in a wide range of commercial applications including applications in many different industries such as pharmaceuticals, textiles, dyes, rubber, tissue engineering, antibacterial agents, and anti-cancer. Nowadays, significant scientific interest has been directed toward the application of nanomaterials in the modulation of stem cell proliferation and differentiation for further application in regenerative medicine. Zinc is one of the most plentiful trace metals in the human body and was reported to be essential for the regeneration of bone. ZnO-NPs exhibit attractive antibacterial properties. Particular emphasis was given to bactericidal and bacteriostatic mechanisms with

* Corresponding author. Tel.: +98- 8338320041; Fax: +98- 8338320041

E-mail address: tymhd@razi.ac.ir

DOI: <https://10.52547/JCT/13.3.215>

Received: May 10, 2021; Received in revised form: Jul 6, 2022; Accepted: Jul 11, 2022

Review article

© Author



a focus on the generation of reactive oxygen species (ROS). ROS has been a major factor for several mechanisms including cell wall damage due to ZnO-localized interaction, enhanced membrane permeability, internalization of NPs due to loss of proton motive force, and uptake of toxic dissolved zinc ions. ZnO NPs present certain cytotoxicity in cancer cells and induce cancer cell death via the apoptosis signaling pathway. This autophagy induction was positively correlated with the dissolution of ZnO NPs in lysosomes to release zinc ions, and zinc ions released from ZnO NPs were able to damage lysosomes, leading to impaired autophagic flux and mitochondria.

ZnO nanostructures, featuring antimicrobial activity, osteogenesis, and angiogenesis, have been also combined with additive manufacturing technologies with the final aim of designing novel advanced hybrid scaffolds for tissue engineering.

Zinc deficiency is positively correlated with diabetes and may also affect the progress of Type 2 diabetes. Several zinc complexes have been synthesized and proven to be effective in rodent models of diabetes.

ROS are generated by metal oxide nanoparticles which considerably help in fibroblast proliferation. The interlinkage of the fibroblast cells and zinc oxide nanoparticles was impacted by the surface area and particle size of the nanoparticles. Zinc oxide nanoparticles dressing increases apoptosis, bacteria clearance, platelet activation, tissue necrosis, re-epithelialization, tissue scar formation, debris removal, angiogenesis, and stem cell activation through wound healing. Nanoparticle-based drug delivery systems (DDS) can overcome the aforementioned limitations by releasing the drugs in a slow and sustained manner and delivering them to the desired area of the body system. This article provides an overview of some of the research relating to the use of zinc oxide nanoparticles in biological sciences.

Keywords: Zinc Oxide, Nanotechnology, Nanoparticles, Biological sciences.



مروری بر کاربرد نانوذرات اکسید روی در علوم زیستی

لیلا سلطانی^۱، طیبه محمدی^{۲*}

^۱استادیار، گروه علوم دامی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

^۲استادیار، گروه علوم پایه و پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران، tymhd@razi.ac.ir

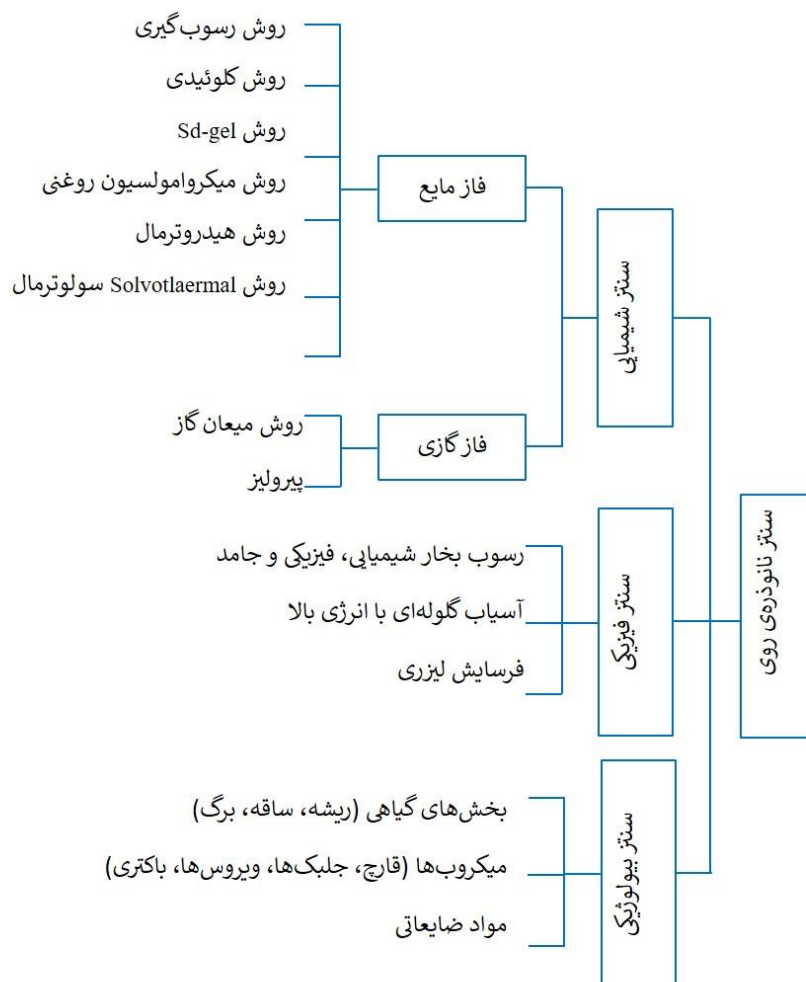
واژگان کلیدی	چکیده
اکسیدروی، نانوتکنولوژی، نانوذرات، علوم زیستی	نانوتکنولوژی از شاخه‌های نوظهور علم است که استفاده گسترده‌ای در زمینه‌های مختلفی چون پزشکی دارد. نانوذرات توسط ترکیبات مختلف در اندازه، شکل و خواص شیمیایی مختلف تولید می‌شوند و در زمینه‌های مختلف بیولوژیکی و زیست‌پزشکی قابل استفاده هستند. نانوذرات فلزی در بسیاری از زمینه‌ها استفاده گسترده‌ای دارند و دارای خواص مختلفی هستند که آنها را برای استفاده در پزشکی مناسب می‌کند. روی به دلیل دارا بودن نقش مهم در فرآیندهای بیولوژیکی متنوع از جمله تکوین جنین، رشد طبیعی، بهبود زخم، متابولیسم، ایمنی، عملکردهای شناختی، تولید اسپرم، معدنی شدن استخوان، فرآیندهای عصبی و آنزیمی، یک عنصر کمیاب ضروری تقریباً برای همه موجودات زنده است. در دهه‌های اخیر، نانوذرات اکسید روی به دلیل زیست سازگاری و سمیت کم، یکی از محبوب‌ترین نانوذرات هستند که کاربردهای بیولوژیکی متعدد داشته و در زمینه‌های تجاری وسیعی از جمله کاربرد در صنایع مختلف مانند داروسازی، نساجی، رنگ، لاستیک، مهندسی بافت، عوامل ضد باکتری و ضد سرطان استفاده می‌شوند. امروزه، توجه قابل توجهی به کاربرد نانومواد در تنظیم تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی جهت کاربرد بیشتر در پزشکی بازساختی شده است. روی یکی از فراوان‌ترین فلزات کمیاب در بدن انسان است و گزارش شده است که برای بازسازی استخوان ضروری است. نانوذرات اکسید روی خواص ضد باکتریایی جذابی از خود نشان می‌دهند. تاکید ویژه‌ای بر مکانیسم‌های باکتری کشی و توقف رشد باکتری با تمرکز بر تولید گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن (ROS) آنها شده است. ROS سبب آسیب دیواره سلولی به دلیل برهمکنش موضعی اکسید روی، افزایش نفوذپذیری غشاء، درونی‌سازی نانوذرات به دلیل از دست دادن نیروی محرکه پروتون و جذب یون‌های سمی روی محلول بوده است. نانوذرات اکسید روی برای سلول‌های سرطانی سمی هستند و از طریق آپوپتوزیس باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند. القای اتوفاژی با انحلال آنها در لیزوزوم‌ها برای آزاد کردن یون‌های روی همبستگی مثبت داشته و یون‌های روی آزاد شده از نانوذرات روی توانستند به لیزوزوم‌ها آسیب برسانند و منجر به اختلال در اتوفاژی و میتوکندری شوند. نانوساختارهای اکسید روی با دارا بودن فعالیت ضد میکروبی، استخوان‌زایی و رگ‌زایی با فناوری‌های ساختار افزا نیز ترکیب شده‌اند تا در نهایت داربست‌های هیبریدی پیشرفته جدید برای مهندسی بافت را طراحی کنند. بین کمبود روی و دیابت ارتباط وجود دارد و ممکن است بر پیشرفت دیابت نوع ۲ نیز تاثیر بگذارد. چندین کمپلکس
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۲۰	
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۴/۱۵	
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۰	

روی سنتز شده و ثابت شده است که در مدل‌های دیابت چونندگان مؤثر است. ROS توسط نانوذرات اکسید فلزی تولید می‌شود که به طور قابل توجهی به تکثیر فیبروبلاست کمک می‌کند. پیوند متقابل سلول‌های فیبروبلاست و نانوذرات اکسید روی تحت تأثیر مساحت سطح و اندازه نانوذرات قرار می‌گیرد. پانسمان نانوذرات اکسید روی باعث افزایش آپوپتوزیس، پاکسازی باکتری، فعال شدن پلاکت، نکروز بافتی، اپی‌تلیال شدن مجدد، تشکیل اسکار بافتی، حذف دبری‌ها، رگزایی و فعال شدن سلول‌های بنیادی از طریق بهبود زخم می‌شود. سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات می‌توانند با آزاد کردن داروها به صورت آهسته و پایدار و رساندن آنها به ناحیه مورد نظر از بدن، بر محدودیت‌های ذکر شده غلبه کنند. این مقاله مروری بر برخی تحقیقات مربوط به کاربرد نانوذرات اکسید روی در علوم زیستی است.

واژگان کلیدی: اکسید روی، نانوتکنولوژی، نانوذرات، علوم زیستی.

۱- مقدمه

نانوتکنولوژی حوزه‌ی نوآورانه و نوظهور است که با کنترل، اصلاح و ساخت مواد، ساختارها و دستگاه‌ها با دقت نانومتری سروکار دارد. نانوتکنولوژی به درک مبانی فیزیک، شیمی، زیست‌شناسی و تکنولوژی اشیا در مقیاس نانو کمک می‌کند (۱). نانوذره‌ی روی به اکسید روی در مقیاس نانو اطلاق می‌شود. نانومواد ویژگی‌های نوری، مکانیکی، کاتالیستی و بیولوژیکی منحصر به فردی را نشان می‌دهند. این ویژگی‌ها سبب شده است که پتانسیل کاربردی زیادی داشته باشند (۲). به‌منظور تعریف نانومواد، حداقل در ۵۰٪ موارد بایستی اندازه‌ای بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر داشته باشند. نانوذرات حداقل در ۳ بعد در مقیاس نانو هستند (۳) و می‌توانند با روش‌های متفاوتی آماده شوند (شکل ۱). روش‌های شیمیایی تهیه نانومواد متفاوت عبارت‌اند از فرآیند مکانوشیمیایی، روش رسوب، رسوب در سورفکتانت، روش sol-gel، روش solve-thermal، هیدروترمال، امولسیون و میکروامولسیون (۴). در روش‌های فیزیکی، نیروی فیزیکی در جذب ذرات در مقیاس نانو و تشکیل نانو ساختارهای پایدار مشارکت دارد. تکنیک‌های پایه شامل رسوب بخار، تبلور آمورف، قطعه‌قطعه شدن فیزیکی و بسیاری موارد دیگر است (۵). سنتز فیزیکی نیاز به تجهیزات گران، فشار و حرارت بالا، فضای بزرگ برای راه‌اندازی تجهیزات و دستگاه‌ها دارد.

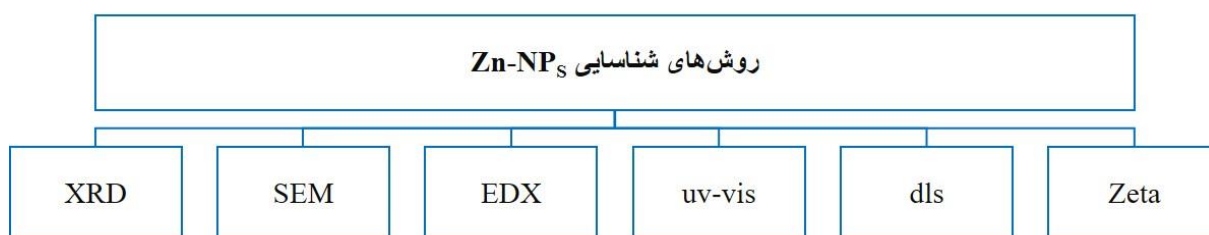


شکل ۱: روش‌های متفاوت سنتز نانوذرات اکسید روی

روش دیگر سنتز نانوذرات، سنتز سبز است که از میکروارگانیسم‌ها و گیاهان برای سنتز نانوذرات استفاده می‌شود که این روش نسبت به دو روش قبلی کم هزینه، زیست سازگار، سالم و دوستدار محیط زیست است (۶). در سنتز سبز از باکتری‌ها، قارچ‌ها، جلبک‌ها، بخش‌های متفاوت گیاه و غیره استفاده می‌شود.

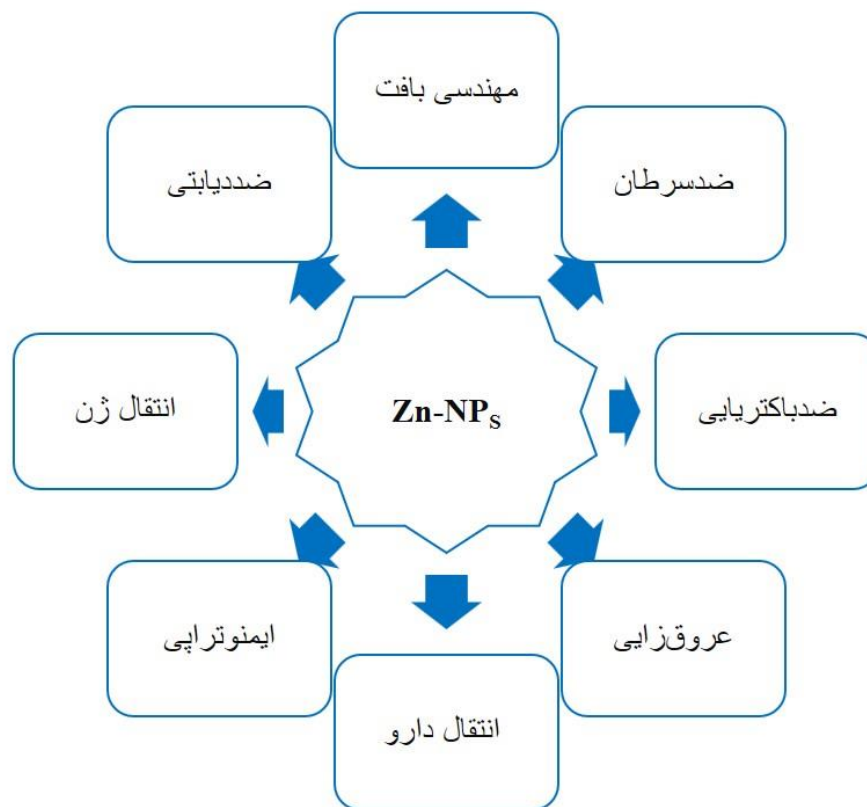
برای شناسایی نانوذرات سنتز شده از روش‌های متفاوتی استفاده می‌شود (شکل ۲). از جمله می‌توان به اسپکتروفتومتری UV-Vis، آزمون پراش اشعه ایکس (XRD)، طیف‌سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDAX)، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)، آنالیز طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR)، میکروسکوپ الکترونی نشر میدانی (FE-SEM)، میکروسکوپ پراب پوشی (AFM)، روش فوتولومینسانس (PI)، روش فوتوالکترونی پرتو ایکس (XPS)، طیف‌سنجی رامان، روش طیف بینی مادون قرمز بازتابی تضعیف شده (ATR) و پراکندگی نور دینامیکی (DLS) اشاره کرد (۷).

روی، از ریزمغذی‌های ضروری است که در فعالیت بیش از ۳۰۰ نوع آنزیم در بدن مشارکت می‌کند (۸)، روی در فرآیندهای بیولوژیکی متعددی از قبیل متابولیسم گلوکز نقش دارد. نانوذره‌ی روی به‌خاطر خواص استثنایی فیزیوشیمیایی استفاده‌های متعددی دارد که آن را به‌عنوان گزینه‌ی مناسبی برای استفاده در زمینه‌های پزشکی از قبیل سیستم انتقال دارو، عکس‌برداری زیستی، تشخیص مولکولی و درمان سرطان معرفی می‌کند (۹-۱۱). امروزه استفاده از نانوذره‌ی روی در کشاورزی، تصفیه آب، صنعت و لوازم آرایشی افزایش یافته است (۱۲-۱۵).



شکل ۲: روش‌های متفاوت شناسایی نانوذرات روی

با توجه به گستره‌ی وسیع کاربردهای نانوذره‌ی روی در انسان (شکل ۳)، مطالعات متعددی برای تایید سلامت نانوذرات ضروری به‌نظر می‌رسد. نانوذرات قادر به عبور از پوست، ریه‌ها و سد خونی مغزی هستند (۱۶). مطالعات متعدد ثابت کرده‌اند که نانوذرات روی در شرایط برون تنی، یا مصرف خوراکی یا استنشاقی به‌راحتی در بافت‌های متعدد تجمع پیدا می‌کنند و میزان تجمع بسته به بافت متفاوت است. کبد، کلیه، ریه، مغز و طحال اندام‌های حیاتی با میزان بالای تجمع نانوذره‌ی روی هستند (۱۷) که علائمی از سمیت به نانوذرات روی را در پی مصرف و تجمع نشان می‌دهند (۱۸-۲۰). بعلاوه نانوذرات فلزی ظرفیت عبور از سد خونی بیضه‌ای را به‌واسطه اندازه‌ی خود دارند که با ایجاد پاسخ التهابی، یکپارچگی سد خونی بیضه‌ای را به مخاطره می‌اندازند (۱۶). در این مطالعه به بررسی برخی از کاربردهای نانوذرات اکسید روی در حوزه‌ی علوم زیستی پرداخته می‌شود.



شکل ۳: برخی از کاربردهای نانوذرات روی

تأثیر نانوذره‌ی روی بر سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی دسته‌ای از سلول‌ها هستند که با دو ویژگی تکثیر زیاد و تمایز به انواعی از سلول‌ها بسته به ماهیت این سلول‌ها شناخته می‌شوند. این سلول‌ها بر مبنای تمایز به سلول‌های همه‌توان (این دسته از سلول‌ها انواع سلول‌های بدنی و جفت را ایجاد می‌کنند مانند سلول تخم)، سلول‌های پرتوان (این دسته از سلول‌ها به انواع مختلف سلول‌های بدنی و بخش‌هایی از جفت تبدیل می‌شوند مانند سلول‌های بنیادی رویانی)، سلول‌های چند توان (در این دسته از سلول‌ها قدرت تمایزی کاسته شده و تنها به رده‌هایی از سلول‌های بدنی تمایز پیدا می‌کنند مانند سلول‌های بنیادی مزانشیمی) و سلول‌های تک توان (این دسته از سلول‌ها تنها به یک رده از سلول‌های بدنی تمایز پیدا می‌کنند مانند سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیا که نهایتاً سلول‌های اسپرم را ایجاد می‌کنند) (۲۴-۲۱). سلول‌های بنیادی در اهداف مختلفی از جمله طب ترمیمی بسیار پرکاربرد می‌باشند.

غلظت روی در بافت‌هایی همچون بیضه، پروستات و مایع سمینال بالا است و نشان از کاربرد عنصر روی در دستگاه تولیدمثل دارد که به تقویت فرآیند اسپرم‌سازی، بلوغ اسپرم و حفظ لایه‌ی زایا منجر می‌شود (۲۵، ۲۶). علاوه‌براین، روی خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و نقش مهمی در حفاظت سلول‌ها در برابر رادیکال‌های آزاد بازی می‌کند (۲۷، ۲۸). افزودن نانوذره‌ی روی به محیط کشت سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونیا موش در غلظت ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر سبب افزایش بیان مارکرهای مرتبط با خودنوزایی از قبیل *Gfr*، *Plzf* و *Bcl6b* و ژن‌های مرتبط با تمایز در طول فرآیند اسپرماتوژنز از قبیل *Vasa*، *Dazl*، *C-kit* و *Sycp3* شده بود. محققان در آن مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که احتمالاً نانوذرات روی می‌تواند بر عملکرد دستگاه تولیدمثلی

موثر باشند و سبب افزایش اسپرما توژنز از طریق افزایش بیان ژن‌های مرتبط با خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی اسپرما توگونیا ل شوند (۲۹). اضافه کردن غلظت‌های مختلف نانوذره‌ی روی به محیط سلول‌های رده‌ی GC-1 مشتق از رده‌ی سلولی اسپرما توگونیا ل موشی، به‌عنوان حد واسط سلولی بین اسپرما توگونی‌های نوع B و اسپرما تو سائیت‌های اولیه، برای مدت‌زمان ۶ یا ۱۲ ساعت نشان داد که غلظت‌های بالای نانوذره‌ی روی اثرات سمی بر سلول‌های GC-1 داشته که منجر به افزایش سطح تولید ROS (Reactive oxygen species)، آسیب به DNA، اسکلت سلولی و تغییرات فعال اسکلت هسته‌ای و در نهایت مرگ سلولی شده بود (۳۰).

تیمار سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت مغز استخوان و چربی با نانوذرات روی با اندازه‌های ۱۰ تا ۳۰ و ۳۵ تا ۴۵ نانومتر نشان داد که غلظت‌های ۵ و ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نانوذره‌ی روی به ترتیب با اندازه‌ی ۱۰ تا ۳۰ و ۳۵ تا ۴۵ برای این سلول‌ها مشکلی نداشتند. آنالیز سلولی نشان داد که اندازه‌ی کوچک نانوذره‌ی روی در مقایسه با ذرات بزرگ‌تر، اثرات منفی‌تری بر فرآیند ورود سلول به سنتز DNA در مقایسه با سایزهای بزرگ‌تر داشت. فرآیند پیری در پی تیمار سلول‌ها با اندازه‌های کوچک نانوذرات روی افزایش یافته بود. هر دو اندازه نانوذرات منجر به افزایش بیان ژن‌های مرتبط با پیری مانند NF-kB و p53 و کاهش بیان ژن ضد پیری مانند nanog شده بودند (۳۱).

روی عنصری ضروری در فرآیند استخوان‌سازی و ترمیم بافت استخوان آسیب‌دیده است. حضور نانوذره‌ی روی با غلظت ۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر در محیط کشت تمایز به سلول‌های استخوانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسان سبب افزایش بیان مارکرهای استخوان‌ساز از قبیل آکالین فسفاتاز، استئوکلسین و استئوپوتین در مقایسه با سلول‌های شاهد و گروهی که ۶۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نانوذره را دریافت کرده بود شد (۳۲). نانوذره‌ی روی سبز سنتز شده سبب افزایش تکثیر، تمایز و مینراله شدن بدون تأثیر سمی بر سلول‌های MG-63 شده است. درواقع، نانوذره‌ی روی سبب تحریک تشکیل استخوان می‌شود (۳۳). همچنین تیمار سلول‌های بنیادی آندومتر انسانی با نانوذرات اکسید روی در محیط سه بعدی باعث تمایز موثر این سلول‌ها به سلول‌های تولید کننده انسولین شده است که بیانگر پتانسیل نانوذره اکسید روی در زمینه درمان سلولی است (۳۴).

تعداد مطالعاتی که به بررسی نقش نانوذرات روی بر روی تمایز یا حتی تکثیر سلول‌های بنیادی مختلف پرداخته بسیار اندک است و در مجموع به نظر می‌رسد که نیاز به بررسی‌های بیشتر در این رابطه ضروری باشد. در غالب موارد با توجه به نقش روی در فرآیند استخوان‌سازی به بررسی تمایز این مواد بر روی فرآیند تمایز به استخوان پرداخته شده که در این صورت نیز نیاز به مطالعات تکمیلی ضروری به‌نظر می‌رسد.

خواص ضد میکروبی نانوذرات روی

اکسید روی نانو شده مورفولوژی‌های متعدد را نشان می‌دهد و فعالیت ضد باکتریایی را بر روی طیف وسیعی از گونه‌های باکتریایی نشان می‌دهد (۳۵). اکسید روی فرموله شده در هر دو مقیاس نانو و میکرو اثرات ضد باکتریایی از خود نشان می‌دهد. زمانی که اندازه‌ی ذرات اکسید روی کاهش می‌یابد فعالیت ضد باکتریایی افزایش پیدا می‌کند، نانوذرات اکسید روی با سطح باکتری و یا با هسته‌ی باکتری جایگه وارد درون سلول می‌شود و واکنش نشان می‌دهد و در نهایت مکانیسم‌های باکتری‌کشی مشخصی را ارائه می‌دهد (۳۶). واکنش بین این مواد منحصربه‌فرد و غالباً سمی است که این مواد در صنایع غذایی به خاطر کاربردهای ضد باکتریایی استفاده می‌شوند.

جالب است که در گزارش‌ها متعدد نانوذرات روی برای سلول‌های انسانی غیر سمی هستند (۳۷)، اثرات ضد میکروبی نانوذرات روی علیه میکروارگانیسم‌های سمی با زیست سازگاری مناسب با سلول‌های انسانی بسیار مهم است (۳۸). مکانیسم‌های متعدد ضد باکتریایی نانوذرات غالباً به نسبت سطح به حجم ویژه‌ی بالا و خواص فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد آن‌ها نسبت داده

می‌شود. در حقیقت تماس مستقیم نانوذره‌ی اکسید روی با دیواره‌ی سلول، سبب تخریب یکپارچگی باکتری شده، آزادسازی یون‌های ضد میکروبی عمدتاً Zn^{2+} و تشکیل ROS روی می‌دهد (۳۹). باین‌حال، مکانیسم‌های دقیق اثرات ضد میکروبی نانوذرات روی هنوز مورد تردید است، اگرچه که پیشنهادهای متعددی مطرح و مورد قبول واقع شده‌اند.

Raghupathi و همکاران فعالیت ضد باکتریایی نانوذره‌ی اکسید روی را به افزایش تولید ROS به وسیله‌ی نانوذرات بعد از مواجه با لامپ UV نسبت داده‌اند. باین‌حال، برخی مطالعات نشان داده که ROS می‌تواند حتی بدون مواجه با لامپ UV نیز تولید گردد (۳۵، ۴۰). Hirota و همکاران (۴۱) سرامیک‌های اکسید روی با فعالیت ضد باکتریایی پایدار را سنتز کردند. آنالیزهای رزونانس اسپین الکترون و فوتولومینسانس شیمیایی نشان داد که فعالیت ضد میکروبی اکسید روی می‌تواند به بار منفی مانند رادیکال‌های هیدروکسیل و سوپراکسید نسبت داده شده، بنابراین نمی‌توانند به دیواره‌ی سلول نفوذ کنند اما تماس مستقیم می‌تواند سبب آسیب شود؛ بنابراین، این گروه‌ها می‌توانند تنها در خارج از باکتری یافت شوند. برعکس، پراکسید هیدروژن قادر به عبور از دیواره‌ی سلول بوده و می‌تواند وارد سلول شود و محرک مرگ سلولی شوند.

D'Água و همکاران (۴۲) نشان داده‌اند که باکتری‌هایی که به پراکسید هیدروژن حساس هستند به نانوذرات روی بسیار حساس‌تر هستند. Kadiyala و همکاران (۴۳) اخیراً مکانیسم ضد باکتریایی نانو اکسید روی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین بررسی کرده‌اند. برخلاف مطالعاتی که ثابت کرده‌اند که فعالیت ضد میکروبی وابسته به ROS یا Zn بوده است، سمیت ROS واسطه‌ی اصلی فعالیت ضد میکروبی نبوده است. مرتبط‌ترین پارامترها برای توضیح فعالیت نانوذرات اکسید روی مکانیسم‌هایی بود که پیریمیدین، متابولیسم قند و بیوسنتز اسید آمینه را شامل می‌شد.

نانوذره‌ی روی سبب مهار رشد و القای استرس اکسیداتیو در باکتری *S. pyogenes* در غلظت‌های ۱۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر برای مدت زمان ۲۴ ساعت شده است. در آن مطالعه نتایج آزمون FT-IR نشان داد که نانوذره‌ی روی به پلی‌پتیدها و گلیکوژن دیواره‌ی باکتری اتصال پیدا کرده است. علاوه بر این، اتصال نانوذرات روی به دیواره‌ی باکتری توسط میکروسکوپ SEM (Scanning electron microscope) نیز تأیید شد که این اتصال سبب تخریب دیواره و آسیب به سلول شده بود (۴۴). با وجود مطالعات متعدد مرتبط با اثرات ضد میکروبی نانوذرات اکسید روی بر روی سوبیه‌های متعدد باکتری همچنان مکانیسم‌های دقیق فعالیت‌های ضد باکتریایی ناشناخته است و بررسی‌های مولکولی دقیق برای تعیین این مکانیسم‌ها ضروری به نظر می‌رسد.

اثرات ضد سرطانی نانوذره روی

سرطان، شرایط کنترل نشده‌ی تکثیر سلولی است، در دهه‌های گذشته برای درمان آن از شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی استفاده شده است (۴۵-۴۷). این‌گونه درمان‌ها مطمئناً در از بین بردن سلول‌های سرطانی مؤثر هستند، اما در کنار آن، به دلیل تأثیرات غیرانتخابی که می‌تواند بر سلول‌های سالم تحمیل گردد هزینه‌های مضاعف و پیامدهای نامطلوبی را در پی دارد (۴۸). همچنین این درمان‌ها در حال حاضر به دلیل توسعه‌ی نانوپزشکی، داروسازی هدفمند و مهارکننده‌های چند منظوره در درمان سرطان در حال منسوخ شدن هستند (۴۹). در عوض حوزه‌ی نانودارویی شاخه‌ای از بیوتکنولوژی کاربردی در پزشکی است که از نانوذرات مهندسی شده در درمان بیماری‌ها استفاده می‌کند. نانوپزشکی با قابلیت‌های تصویربرداری و درمانی پیشرفته، پتانسیل تشخیص زودهنگام سرطان و درمان سرطان را دارد (۵۰). نانوذرات دارای مزایای دیگر از جمله هدفگیری فعال/ غیرفعال، حلالیت/دسترسی زیستی بالا، زیست سازگاری و چند کاربردی نسبت به درمان‌های سنتی سرطان دارد.

محققین نشان داده‌اند که استفاده از نانوذره‌ی روی به‌عنوان حامل، می‌تواند علیه سلول‌های متفاوت سرطانی دارای اثر باشد (۵۱، ۵۲). برای مثال Ahamed و همکاران (۵۳) نشان داده‌اند نانومیله‌های اکسید روی فعالیت ضد سرطانی علیه سلول‌های

A549 به روش وابسته به غلظت نشان می‌دهند. تولید داخل سلولی ROS، فعالیت p53 و پروتئین‌های کاسپاز سلول به مکانیسم‌های ضد سرطانی وابسته به فعالیت نانومیله‌های اکسید روی نسبت داده می‌شود. همچنین، همکاران (۵۴) پتانسیل ضد سرطانی نانوذرات اکسید روی علیه سلول‌های سرطان کولون انسانی (سلول‌های LoVo) را شرح داده‌اند. در آن مطالعه نویسندگان توضیح داده‌اند که تولید داخل سلولی ROS نقش خاصی در فعالیت ضد سرطانی نانوذرات اکسید روی بازی می‌کند. Akthar و همکاران فعالیت سمی نانوذرات اکسید روی بر روی سه رده‌ی سلولی مختلف سرطانی (A549, HepG2, BEAS-2B) و سلول‌های سالم موش صحرایی (سلول‌های آستروسایت و سلول‌های کبدی) بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که نانوذرات اکسید روی سبب القای سمیت در سلول‌های سرطانی می‌شوند که توسط وقایع مولکولی متعدد از قبیل فعال‌سازی آنزیم کاسپاز، فرگمنت شدن DNA، تولید ROS و غیره به اثبات رسیده است. اثرات سمی نانوذرات اکسید روی علیه سلول‌های سالم مشاهده نشده بود (۵۵). همچنین، اثر ضد سرطانی نانوآکسید روی علیه رده سلول سرطانی بدخیم سر و گردن (HN5) گزارش شده است. طوری که نانوذره اکسید روی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر بیشترین تأثیر در القای مرگ سلولی در این رده داشت (۵۶). نتایج مطالعات متعدد نقش سمی وابسته به غلظت نانوذرات اکسید روی را علیه سلول‌های سرطانی نشان می‌دهند که آن را کاندیدای مناسبی در زمینه شیمی‌درمانی سرطان معرفی می‌کند.

خاصیت آنژیوژنیک نانوذرات روی

آنژیوژنز به‌عنوان رشد عروق خونی جدید از عروق موجود تعریف می‌شود (۵۷). عروق‌زایی دوره‌ی بیولوژیکی حیاتی است که شامل فرآیندهای متفاوت فیزیولوژیکی (مانند رشد جنین، رشد مو، چرخه‌ی قاعدگی، بهبود زخم و غیره) و فرآیندهای پاتولوژیکی (مانند رتینوپاتی دیابتی، آترواسکلروز، آرتریت روماتوئید، سرطان، بیماری‌های ایسکمیک و قلبی عروقی و غیره) است (۵۷). سایتوکاین‌های متعددی در عروق‌زایی دخالت دارند که از جمله می‌توان به فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد فیبروبلاستی (bFGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد هیپاتوسیت (HGF) و غیره اشاره کرد که اغلب برای درمان ایسکمیک و بیماری‌های قلبی عروقی که با عوارض متعدد از قبیل فیبروز، ترومبوز، دسترسی زیستی پایین و هزینه‌های بالا استفاده می‌شوند که محققان را ملزم به یافتن مواد و داروهای عروق‌زای جدید برای حل این محدودیت‌ها نموده است. در این زمینه گروه‌های تحقیقاتی متعدد از نانوذرات معدنی از قبیل نانولوله‌های En(OH)_3 (۵۸)، نانولوله‌های کربن (۵۹)، نانوذرات نقره‌ی پوشش دهی شده با پلی‌ونیل پیرولیدون (۶۰)، نانوذرات پوشش دهی شده با پپتید (۶۱) و گرافن اکسیدها (۶۲) استفاده کرده‌اند که نقش عروق‌زایی آن‌ها در مطالعات عروق‌زایی متعدد بررسی شده است. نانوذره‌ی روی سنتز شده به کمک ماکروویو فعالیت عروق‌زایی مناسبی را در شرایط آزمایشگاهی و دورن تنی نشان داده است (۶۳). تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال دو مرحله‌ی کلیدی عروق‌زایی هستند که حین ترمیم زخم با کمک نانوذرات اکسید روی مشاهده می‌شود. نانوذره‌ی اکسید روی سبب القای تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال با الگوی وابسته به غلظت در مقایسه با گروه شاهد شد. در مطالعه‌ی دیگر Augustine و همکاران نانو داربست‌های الکتروریسی PCL همراه با نانوذرات اکسید روی را سنتز کردند و ثابت کردند که ویژگی‌های عروق‌زایی داشته است (۶۴).

طی آنالیز نانوذره‌ی روی در غشای کوریوآلانتویس مشخص شد که به‌طور معنی‌داری تعداد و اندازه‌ی عروق خونی و به همان اندازه، سایز و وزن رویان‌ها را کاهش داده بود. ارزیابی ادم پنجه موش نشان داد که نانوذرات قادر به کاهش التهاب هستند. الگوی بیان ژن‌های VEGF و گیرنده‌ی آن در سلول‌های سرطانی MCF-7 نشان داد که نانوذرات اثر مهاری بر بیان هر دو ژن دارند. بیان ژن‌های IL-10 و IL-1B به ترتیب افزایش و کاهش یافته بود نانوذرات همچنین تکثیر سلول‌های سرطان سینه را کاهش داده بود (۶۵). در مطالعه‌ی دیگر نیز نانوذرات روی سبب کاهش تعداد، طول عروق غشای کوریوآلانتویس و وزن رویان

جوجه‌ها در مقایسه با گروه شاهد شده بود (۶۶). با این حال همچنان لزوم مطالعات بیشتر درون‌تنی در ارتباط با یافتن اثرات مثبت و منفی نانوذرات اکسید روی بر فرآیند عروق‌زایی ضروری به نظر می‌رسد.

اثرات ضد دیابتی نانوذرات روی

دیابت به گروهی از بیماری‌های متابولیکی که با سطح بالای قند خون در ارتباط است اطلاق می‌شود و یکی از پنج عامل اصلی مرگ و میر در دنیا است. در سال ۲۰۱۳ حدود ۱۵۰ میلیون نفر در دنیا از بیماری دیابت رنج می‌بردند و تخمین زده می‌شد که تا ۲۰ سال آینده این مقدار به حدود دو برابر برسد (۶۷). چنین جمعیت عظیمی از بیماران و ماهیت ناهمگن خود بیماری مستلزم توسعه روش درمانی مقرون‌به‌صرفه با اقدامات متعدد است. افزایش دانش مرتبط با نقش فلزات دخیل در متابولیسم گلوکز و ارتباط کمبود آن‌ها با بیماری دیابت انگیزه‌ی بزرگی برای تحقیق در این زمینه ایجاد کرده است. وانادیوم (۶۸)، کروم (۶۹)، منیزیم (۷۰)، کبالت (۷۱) و روی (۷۲) نقش مهمی در هموستاز گلوکز بازی کرده و در درمان دیابت دخالت دارند.

روی در متابولیسم گلوکز مشارکت دارد. روی سبب افزایش گلیکوژن کبدی از طریق اثر بر روی چرخه‌های سیگنالی انسولین شده و بنابراین سبب بهبود استفاده از گلوکز می‌شود (۷۳). روی سبب مهار جذب روده‌ای گلوکز (۷۴) و افزایش مصرف گلوکز در ماهیچه‌ی اسکلتی و بافت چربی می‌شود (۷۳) همچنین در کاهش سطح گردش خونی گلوکز مشارکت دارد. علاوه‌براین، روی سبب مهار ترشح گلوکاگون (۷۵) شده که باعث کاهش گلوکونئوز و گلیکوژنولایسیس می‌گردد.

روی سبب افزایش یکپارچگی ساختار انسولین شده (۷۶) و نقش مهمی در سنتز، ذخیره‌سازی و ترشح آن بازی می‌کند (۸). انتقال‌دهنده‌های وابسته به روی در سلول‌های بتای پانکراس (۷۷) شناسایی شده است و نقش انتقال‌دهنده‌ی ۸ وابسته به روی در ترشح انسولین تحریک‌شده با گلوکز روشن‌شده است (۷۸) که بر دخالت روی در آگزوسیتوز انسولین تأکید دارد. فعالیت‌های تقلیدی روی از انسولین نیز مشخص شده است که سبب افزایش لیپوژن و مهار آزادسازی اسید چرب غیر استریفیه (NEFA) از سلول‌های چربی شده است (۷۹). مهار فعالیت پروتئین-تیروزین فسفاتاز IB به‌وسیله‌ی روی گزارش شده است، بنابراین سبب افزایش سیگنال انسولین می‌شود (۸۰). همچنین روی سبب بهبود سیگنال انسولین با مکانیسم‌های دیگر از قبیل افزایش فسفوریلاسیون تیروزین گیرنده‌ی انسولین، افزایش فعالیت PI3K و مهار گلیکوژن سینتاز کیناز ۳ می‌شود (۷۳).

کمبود روی با بروز دیابت ارتباط دارد و ممکن است سبب پیشرفت دیابت نوع ۲ شود (۷۲). کاهش روی در پانکراس توانایی سلول‌های بتا در تولید و ترشح انسولین را کاهش می‌دهد (۸۱). علاوه‌براین، روی اثرات آنتی‌اکسیدانتی داشته که مشکلات استرس اکسیداتیو دیابت را تشدید می‌کند. بنابراین، ارتباط داخلی پیچیده بین روی، دیابت و مشکلات دیابتی وجود دارد.

توسعه‌ی درمان مبتنی بر روی برای هر دو دیابت نوع ۱ و ۲ با عوارض مرتبط با آن در حقیقت پیشنهاد جالبی بوده است. کمپلکس‌های متعددی از روی سنتز شده‌اند که اثرات سودمند آن‌ها بر روی مدل‌های جوندگان دیابتی به اثبات رسیده است (۸۲، ۸۳). مصرف خوراکی نانوذره‌ی روی سبب اثرات معنی‌دار ضد دیابتی شده که مقاومت به گلوکز را بهبود می‌بخشد، سطوح بالاتر انسولین سرم خون (۷۰ درصد)، کاهش قند خون، کاهش اسیدهای چرب استریفیه و کاهش تری‌گلیسریدها را در پی داشته است. نانوذرات روی به‌صورت سیستمیک جذب‌شده و سبب افزایش سطوح روی در کبد، بافت چربی و پانکراس می‌شوند. افزایش ترشح انسولین و فعالیت سوپراکسیداز دیسموتاز همچنین مشاهده شده است (۸۴). در مطالعه‌ای دیگر نانوذره‌ی روی سبب کاهش سطح قند خون در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزتوسین شد و از کاهش تعداد فولیکول‌های آغازین ناشی از دیابت جلوگیری کرد و تعداد جسم‌های زرد را افزایش داد (۸۵). به‌نظر می‌رسد که نانوذرات اکسید روی عاملی امیدبخش در درمان دیابت به همان اندازه کاهش مشکلات ناشی از آن است.

انتقال ژن

از انتقال ژن عمدتاً جهت درمان عوارض ژنتیکی به روش ژن‌درمانی استفاده می‌شود (۸۶). با این حال، بار منفی غشای پلاسمایی انتقال اسیدهای نوکلئیک را محدود می‌کند (۸۷). در این رابطه، نانوتکنولوژی استراتژی جایگزین برای انتقال اسیدهای نوکلئیک به مکان مناسب در سیستم بدنی را فراهم آورده است. در برخی گزارش‌ها ثابت شده است که نانوذرات اکسید روی می‌توانند سیستمی کارآمد برای انتقال ژن باشند. برای مثال Liu و Zhang (۸۸) سیستم انتقال DNA مبتنی بر پلی (۲-PDMAEMA) ethyl methacrylate) حاوی نقاط کوانتومی اکسید روی با نشر زرد لومینسانس را معرفی کردند. ترکیب این نانوذرات با پلاسمید DNA راندمان انتقال عالی ژن را در سلول‌های COS-7 با سمیت پایین را نشان داد. محققین مدعی شدند که وجود لومینسانس زرد سیستم واقعی انتقال ژن را نشان داده است. در مطالعه‌ای دیگر توسط Kumar و همکاران (۸۹). نانو کپسول‌های زیست سازگار اکسید روی-اکسید سیلیکا با ساختار مزوپوروس برای انتقال دارو و اسید نوکلئیک طراحی کردند. ترکیب نانوذرات اکسید روی در ماتریکس اکسید سیلیکا قادر به بارگذاری اسیدهای نوکلئیک با بار منفی در کمپلکس اکسید روی-سیلیکا بود. مولفین آزادسازی DNA و دارو از کمپلکس اکسید-روی-سیلیکا را نشان دادند که می‌تواند برای انتقال ژن و دارو هر دو کاربرد داشته باشد

ترمیم زخم

پوست اندام مهمی در بدن است. پوست، بدن را از تهاجمات خارجی محافظت می‌کند. زخم‌ها می‌توانند با یا بدون ضایعه‌ی بافتی ایجاد شوند. زخم می‌تواند به صورت حاد یا مزمن باشد. فرآیند ترمیم زخم، پوست را پس از آسیب بازسازی می‌کند. ترمیم زخم شامل چهار مرحله فرآیندهای بیوشیمیایی و سلولی است که همپوشانی دارند. این فرآیندها شامل هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است. در این مراحل بسیاری از سلول‌ها و فاکتورهای رشد دخالت دارند. پوست به‌طور طبیعی با فرآیند ترمیم التیام پیدا می‌کند (۹۰-۹۲).

نخستین هدف در فرآیند ترمیم زخم تسریع ترمیم با حداقل تشکیل اسکار است (۹۳). ترمیم زخم به‌وسیله‌ی متغیرهای متعددی مانند تامین خون کافی، اندازه‌ی زخم، عفونت، سن، جنس و بیماری دیابت تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۹۴). روی به‌طور موضعی ترمیم زخم‌های کوچک و حاد (۹۵)، همچنین تشکیل مجدد اپیتلیوم، کاهش التهاب و رشد باکتری را تسریع می‌بخشد (۹۶).

اکسید روی با ویژگی‌های فوتوکاتالیستی و ظرفیت فوتو-اکسیده کردن علیه گونه‌های شیمیایی و بیولوژیکی شناخته می‌شود (۹۷). نانوذرات اکسید روی ویژگی‌های ضد قارچی و ضد باکتریایی هم دارند که علیه باکتری‌های گرم مثبت و منفی مؤثر است (۹۸). نانوذرات اکسید روی سبب بهبود ترمیم زخم و کاهش عفونت‌های زخم در اسب شده‌اند (۹۹). در مطالعه‌ای دیگر، تکثیر سلول‌های فیبروبلاستی در حضور نانوذرات با اندازه بزرگ‌تر بهتر صورت گرفت. این در حالی بود که فعالیت ضد باکتریایی نانوذرات اکسید روی در اندازه‌های کوچک‌تری از نانوذرات صورت گرفت (۱۰۰). نانوذره‌ی سبز اکسید روی با شکل کروی و اندازه‌ی ۱۰ تا ۲۰ نانومتر، نرخ انقباض زخم، اپیتیلیالیزه شدن را بهبود بخشید بود. در آن مطالعه مارکرهای انقباضی، بیوشیمیایی مانند محتوی هیدروکسی پرولین بافت گرانوله شده و پروفایل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی بهبود یافته بود (۱۰۱). مواد کامپوزیتی حاوی نانوذرات اکسید روی سبب بهبود زخم، تنظیم اکسیژن‌رسانی، خون‌رسانی و کاهش هایپوکسی و استرس اکسیداتیو در زخم‌های حاصل از سوختگی شده‌اند (۱۰۲).

با توجه به این که فرآیند ترمیم زخم بسیار پیچیده است و عوامل مختلفی در ترمیم و مهار عفونت‌های زخم مؤثر هستند شناخت ترکیباتی با حداقل ضرر و مؤثر در این فرآیند بسیار ضروری است. با توجه به نتایج به‌دست آمده از مطالعات مختلف به

نظر می‌رسد پتانسیل نانوذرات خصوصاً اکسید روی در ترمیم زخم و کاهش عفونت‌های ایجاد شده در محل زخم نیاز به بررسی بیشتری دارد.

ایمنی‌درمانی

در دهه‌های اخیر، ایمنی‌درمانی با انتقال مولکول‌های ایمنی (آنتی‌ژن‌ها، ادجوانت‌ها و آنتی‌بادی‌ها) به استراتژی پیشرفته‌ای برای مبارزه با بیماری‌های مختلف تبدیل شده است. با این حال، انتقال این مولکول‌ها به شکل هدفمند، چالشی برای رسیدن به درمان مناسب است. در این زمینه، نانوتکنولوژی نقش مهمی برای انتقال انواع مولکول‌های ایمنی جهت واکسیناسیون، ادجوانت‌تراپی و ایمنی‌درمانی بازی می‌کند. اخیراً، نانوذرات روی در ایمنی‌درمانی مورد توجه محققان بسیاری بودند. برای مثال، Roy و همکاران اثر ادجوانت نانوذرات اکسید روی زمانی که با آلبومین به درون صفاق تزریق می‌شوند را به اثبات رسانده‌اند. مؤلفین ثابت کرده‌اند که سطوح سرمی IgE و IgG1 در پی تیمار با نانوذرات اکسید روی به طور معنی‌داری افزایش یافته بود (۱۰۳).

انتقال دارو

استفاده از نانوذرات در انتقال هدفمند دارو فرصت مناسبی برای درمان مؤثر و سالم‌تر سرطان را فراهم می‌آورد. با هدف قرار دادن اختصاصی جایگاه سلول‌های سرطانی، انتقال داروهای مبتنی بر نانوذرات می‌تواند مقدار کل داروی استفاده شده را کاهش داده و بنابراین اثرات جانبی نامطلوب را به حداقل میزان خود برساند (۵۲، ۱۰۴). در مقایسه با دیگر نانوذرات، نانوذرات اکسید روی به خاطر ویژگی‌های سمیت پایین و تجزیه‌پذیری مورد توجه هستند. نانوذرات اکسید روی برای انتقال داروی سرطان بسیار مورد توجه هستند. انواع مختلفی از داروها از قبیل دوکسوروبیسین، پاکلیتاکسل، کورکومین و بایکالین یا قطعات DNA می‌توانند روی نانوذرات اکسید روی لود شوند تا حلالیت بهتر، سمیت کمتر در مقایسه با عوامل انفرادی و انتقال مؤثر به سلول‌های سرطانی را نشان دهند (۱۰۵-۱۰۸).

Hariharan و همکاران (۱۰۹) از تکنیک رسوب همزمان برای به دست آوردن نانوذرات اکسید روی اصلاح شده با محلول PEG600، در پی آن لود کردن دوکسوروبیسین به شکل نانوکامپوزیت دوکسوروبیسین/نانوذرات اکسید روی/PEG استفاده کردند. نانوکامپوزیت دوکسوروبیسین/نانوذرات اکسید روی/PEG نه تنها سبب افزایش تجمع دوکسوروبیسین در داخل سلول شد بلکه مهار رشد وابسته به غلظت سلول‌های سرطان سرویکس HeLa را نیز به همراه داشت. Deng و Zhang (۱۱۰) همچنین با روش رسوب نانومیل‌های اکسید روی را ساختند که برای حمل دوکسوروبیسین به شکل نانوکمپلکس دوکسوروبیسین/نانوذرات اکسید روی استفاده شد. بعد از کشت سلول‌های سرطان کبد SMMC-7721، نانوکمپلکس دوکسوروبیسین/نانوذرات اکسید روی به عنوان سیستمی کارآمد برای انتقال دارو به سلول‌های SMMC-7721 عمل کرده و جذب سلولی دوکسوروبیسین افزایش یافته بود. علاوه بر این، همراه با نور ماورابنفش، نانوکمپلکس دوکسوروبیسین/نانوذرات اکسید روی سبب مرگ بیشتر سلول‌ها از طریق ویژگی‌های فوتوکاتالیستی و هم‌افزایی آپوپتوزیس وابسته به کاسپاز شد. Puvvada و همکاران نانوحامل‌های توخالی اکسید روی را ساختند که با سوبستراهای زیست‌سازگار، پس از ترکیب با عوامل هدف‌گیری اسیدفولیک و بارگذاری با پاکلیتاکسل به عنوان نانوکمپلکس اکسید روی اسیدفولیک پاکلیتاکسل طراحی شدند (۱۰۷). نانوکمپلکس اکسید روی اسیدفولیک پاکلیتاکسل تجمع زیستی ترجیحی را نشان داد و بیان گیرنده‌ی فولات در سلول‌های سرطانی سینه رده MDA-MB-231 افزایش داد که باعث جذب و تجمع آن در سلول‌های سرطانی سینه شد. به دلیل اندوسیتوز با واسطه فولیک اسید و رهایش درونی در اندولیزوزوم اسیدی، نانوکمپلکس‌های اکسید روی اسیدفولیک پاکلیتاکسل نه تنها باعث افزایش معنی‌دار سمیت سلولی در شرایط آزمایشگاهی علیه سلول‌های MDA-MB-231 شده بودند بلکه زونگرافت تومورهای MDA-MB-231 در موش‌ها را کاهش دادند.

به منظور بهبود حلالیت و دسترسی زیستی کورکومین، Dhivya و همکاران دو کوپلمیر-انکپسوله شده با نانوذرات اکسید روی برای انتقال کورکومین، یعنی نانوکامپوزیت‌های Cur/PMMA-PEG/ZnO NPs و Cur/PMMA-AA/ZnO NPs را سنتز کردند (۱۱۲، ۱۱۱). با استفاده از مطالعات تجربی، نانوکامپوزیت PMMA-PEG/ZnO NPs با متوسط اندازه‌ی ۸۰ نانومتر قادر به آزادسازی سریع‌تر کورکومین در شرایط اسیدی با pH حدود ۵/۸ بود. مقایسه ساختار نانومواد (نانوکورکومین، PMMA-PEG، نانوذرات روی و PMMA-PEG/ZnO)، نانوکامپوزیت Cur/PMMA-PEG/ZnO بیشترین مهار را علیه سلول‌های سرطان معده AGS داشته است و سبب القای استراحت سلولی در فاز S شده بود. در ارتباط با دیگر نانوکامپوزیت، PMMA-AA/ZnO NPs با اندازه‌ی ۴۲ نانومتر مقدار زیادی کورکومین انتقال یافت و اثرات ضد سرطانی مشخصی بر سلول‌های سرطان AGS داشت. گذشته از نقش نانوذرات اکسید روی در درمان هدفمند بیماری‌ها با مشارکت در انتقال دارو به سلول‌های سرطانی، به نظر می‌رسد که شناخت مسیرهای هدایتی و مکانیسم‌های فعالیت آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی جهت شناخت فعالیت این‌گونه داروها ضروری به نظر می‌رسد.

نقش نانوذرات اکسید روی در مهندسی بافت

مواد نانوسلولزی خواص مکانیکی و مسدودسازی نشان می‌دهد و نانوذرات اکسید روی خواص آنتی باکتریال عالی، ویژگی‌های مسدودسازی ماورابنفش و خواص پایدار حرارتی فوق‌العاده را نشان می‌دهند. به همین خاطر، کامپوزیت‌های نانوسلولزی و نانوذرات اکسید روی با ویژگی‌های عالی چندانگانه در تحقیقات و صنعت بسیار جذاب هستند. نانوکامپوزیت سلولز/نانوذرات اکسید روی در جاهای مختلفی مانند حس‌گرها و صفحات الکترونیکی (۱۱۳)، در کاتالیزورها (۱۱۴)، واکنش‌های بیوشیمیایی (۱۱۵) و انواع مختلفی از فیلم‌ها (۱۱۶) استفاده می‌شود.

در کاربرد برای پانسمان زخم، نفوذ اکسیژن عاملی است که در تهیه مواد کامپوزیتی در نظر گرفته می‌شود، برای همین دانشمندان کامپوزیت هیبریدی حاوی نانوذرات اکسید روی و هیدروژل کربوکسی متیل سلولز را سنتز کردند که خواص ضد باکتریایی فوق‌العاده، تورم ظاهری ۱۰۰ درصدی و نفوذپذیری گاز ۵۰۰ درصدی را نشان می‌داد (۱۱۷). نانوکامپوزیت‌های نانوسلولز و نانوذرات اکسید روی استفاده‌ی ترمیمی قوی ۶۶ درصد زمانی که در حیوان آزمایش شده و خواص ضد باکتریایی فوق‌العاده علیه استافیلوکوکوس اورئوس ۹۴/۳ درصد، سودوموناس آئروژینوزا ۸۷/۴ درصد و اشریشیاکولی ۹۰ درصد نشان دادند (۱۱۸). در یک مطالعه، نانوکامپوزیت‌های قابل تجزیه نانوهیبریدی با نانوذرات اکسید روی و هیدروکسی اتیل سلولز برای ارائه‌ی برنامه‌های کاربردی درمان دیابت سنتز شده‌اند (۱۱۹).

نانو سلولز زیست‌سازگار و قابل تجزیه و نانوذرات فلزی اکسید مبتنی بر کامپوزیت هیبرید استفاده‌های متعددی مثل حس‌گرهای فرابنفش، سل‌ها و آشکارسازهای نوری دارند (۱۲۰). از آن‌جاکه نانوذرات اکسید روی ویژگی‌های فوق‌العاده‌ای در سنجش ماورابنفش دارند، با این حال، بسته به ابعاد و ساختار سطحی غشای نانوذرات اکسید روی، کامپوزیت حاوی پلی‌مرهای شبه سلولز و نانوذرات اکسید روی می‌توانند به‌طور قابل ملاحظه‌ای فعالیت خود را در برنامه‌های حسگرها بهبود بخشند (۱۲۱). استفاده از بیوپلیمرهای نانوکامپوزیتی در حال رشد است و نانوذرات اکسید روی می‌توانند با تنوع بالای ساختاری نانوکامپوزیت‌ها برای اهداف مختلف ضد باکتریایی، آنتی اکسیدانتی و فوتوکاتالیستی به کار گرفته شوند. نانوذرات اکسید روی به دلیل خواص شگفت‌انگیز فراوانی که دارند، مانند گستره وسیعی از جذب اشعه ماوراء بنفش، پایداری نور بالا، زیست‌سازگاری و زیست تجزیه‌پذیری، مواد منحصربه‌فردی هستند؛ اما وقتی با داربست‌ها ترکیب می‌شوند، اهمیت و کاربرد آن افزایش می‌یابد.

چالش‌ها و عوارض جانبی نانوذره اکسید روی

محصولاتی که نوید بخش توسعه فن‌آوری‌های جدید هستند خطرات ناشناخته‌ای برای سلامتی انسان، حیوانات و محیط زیست نیز دارند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، نانواکسید روی را به عنوان یک ماده ایمن شناخته شده (GRAS) در نظر گرفته

است که این مواد شامل مواد مختلف در مقیاس میکرون تا اندازه‌های بزرگتر است. بنابراین، تبدیل مواد در مقیاس ماکرو به مقیاس نانو باعث می‌شود این مواد خواص جدیدی از جمله سمیت پیدا کنند. ذرات اکسید روی وقتی در معرض محیط‌های بیولوژیک قرار می‌گیرند تجزیه می‌شوند و باعث آزاد شدن یون‌ها می‌شوند که منجر به تولید انواع اکسیژن فعال و القای استرس اکسیداتیو به سلول‌ها می‌شود. فلز روی جزء ضروری آنزیم‌هایی مانند کربنیک آنیدراز، الکل دهیدروژناز، متالوپروتئیناز ماتریکس و فاکتورهای رونویسی مانند فاکتورهای رونویسی پروتئین زینک فینگراست. تغییر در هومئوستازی روی سلولی در شرایط آزمایشگاهی منجر به فقدان بقا، استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری می‌شود. نانوذرات ZnO در محیط اسیدی به سرعت حل می‌شوند و غلظت موضعی بالایی از یون‌های روی را تولید می‌کنند.

روی نقشی ضروری در هومئوستازی سلولی دارد و در داخل سلول‌ها به صورت متصل شده باقی می‌ماند، زیرا روی آزاد بسیار واکنش پذیر و سیتوتوکسیک است. افزایش ناگهانی سطح روی آزاد ممکن است به لیزوزوم‌ها آسیب برساند و باعث شود محتویات آن‌ها در سیتوپلاسم آزاد شود و در نهایت باعث مرگ سلولی شود. نانوذرات اکسید روی خاصیت جذب پروتئین را نشان می‌دهند که ممکن است علت سمیت سلولی آن‌ها باشد. انتشار داخل سلولی روی در اثر محیط اسیدی مسئول اصلی سمیت نانوسیم‌های اکسید روی است. تغییرات آسیب‌شناسی ناشی از نانوذرات اکسید روی عمدتاً به اندازه و دوز آن‌ها بستگی دارد. نانوذرات اکسید روی در غلظت بالای ۱۵ پی پی ام برای تمام سلول‌های انسان و جوندگان سمی هستند. در مطالعات متعددی که روی نانوذرات اکسید روی انجام شده است مشخص شده است که انواع مختلف سلول و حیوانات را تحت تاثیر قرار می‌دهند. مشخص شده است که با یک دفعه تجویز داخل صفاقی نانوذرات اکسید روی با اندازه ۱۰۰ نانومتر (۲٫۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، در کبد، طحال، ریه، کلیه و قلب تجمع یافت و غلظت آن از تجویز مقادیر مشابه ذرات اکسید روی با اندازه ۱ میکرومتر بیشتر بود (۱۲۲).

۲- نتیجه‌گیری

نانوذرات کاربردهای متعددی در حوزه‌های تحقیقاتی به‌خاطر اندازه‌ی کمتر از ۱۰۰ نانومتر دارند. نانوذرات روی به روش‌های مختلفی مانند روش‌های فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیک سنتز شده که روش اخیر روشی ارزان، دوست‌دار محیط‌زیست و ارزان در مقایسه با سایر روش‌ها است. پیشرفت‌های اخیر در حوزه‌ی نانوذرات در زمینه‌های متفاوت زیست پزشکی، بیوسنسورها و نانوبیوتکنولوژی مشاهده شده است که به‌خاطر ویژگی‌های متفاوت آن در مقایسه با حجم مواد مشابه، به‌دلیل اندازه‌ی کوچک آن است. در میان فلزات متفاوت، نانوذرات اکسید روی به‌عنوان پلتفرم بالقوه‌ای برای تحقیقات زیست پزشکی به‌خاطر ویژگی‌های ضد سرطان، ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانتی، ضد باکتریایی، ضد دیابتی، ضد میکروبی، فتوکاتالایزوری و ترمیم زخم در نظر گرفته می‌شوند. سمیت ذاتی نانوذرات اکسید روی باعث شده است که دارای اثرات مهاری قوی علیه سلول‌های سرطانی و باکتری‌ها باشند که به دلیل القای تولید ROS داخل سلولی و فعال‌سازی مسیرهای هدایتی آپوپتوزیس است و همین مسئله، نانوذرات اکسید روی را کاندیدای بالقوه‌ای برای مبارزه علیه سلول‌های سرطانی و عفونت‌های باکتریایی ساخته است. علاوه بر این، نانوذرات اکسید روی به‌عنوان حامل دارویی با افزایش دسترسی زیستی داروها یا بیومولکول‌ها، راندمان درمان را افزایش می‌دهند. به‌علاوه، نانوذرات اکسید روی با توجه به توانایی در کاهش قند خون و افزایش سطح انسولین، پتانسیل امیدبخشی در درمان دیابت و کاهش عوارض ناشی از آن خواهند داشت. نانوذرات اکسید روی جزو مواد سالم تأیید شده به‌وسیله‌ی FDA هستند. با این حال، برخی مسائل مهم در رابطه با نانوذرات اکسید روی هنوز نیاز به بررسی بیشتر دارد: (۱) فقدان آنالیز مقایسه‌ای در رابطه با مزایای زیستی آن در مقایسه با سایر نانوذرات، (۲) بحث برانگیز ماندن محدودیت‌های سمیت نانوذرات اکسید روی نسبت به سیستم‌های بیولوژیکی، (۳) فقدان تحقیقات تصادفی مبتنی بر شواهد به‌ویژه نقش‌های درمانی در بهبود

اثرات ضد سرطانی، ضد باکتریایی، ضد التهابی و ضد دیابتی، ۴) نبود دیدگاه کافی در رابطه با مطالعات حیوانی ضد سرطانی، ضدباکتریایی، ضد التهابی و فعالیت‌های ضد دیابتی. پس از مطالعات متمرکز بر موضوعات ذکر شده در بالا، می‌توان کاربرد بالقوه نانوذرات اکسید روی در زمینه‌های تشخیصی و درمانی زیست پزشکی را بیشتر توضیح داد و درک کرد.

3- منابع

- 1-Greco RS, Prinz FB, Smith RL. (Eds.). (2004). *Nanoscale Technology in Biological Systems* (1st ed.). CRC Press. doi:10.1201/9780203500224
- 2- Guo, RG, Yu, LM, Liu, SF. Review of analytical methods for physical and chemical properties of nanomaterials. *Anal Instrum* 2018; 6: 9–15. doi: 10.9734/irjpac/2019/v19i430117
- 3- Jeevanandam J, Barhoum A, Chan Y S, Dufresne A, et al. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J. Nanotechnol*, 2018;9: 1050–1074. doi:10.3762/bjnano.9.98
- 4- Kołodziejczak-Radzimska A, Jesionowski T. Zinc Oxide—From Synthesis to Application: A Review. *Materials*. 2014;7(4):2833. doi: 10.3390/ma7042833
- 5- Elumalai K, Velmurugan S, Ravi S, Kathiravan V, et al. RETRACTED: green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Moringa oleifera* leaf extract and evaluation of its antimicrobial activity. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015; 143: 158-164. doi:10.1016/j.saa.2015.02.011
- 6- Salam H A, Sivaraj R, Venkatesh R. Green synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles from *Ocimum basilicum* L. var. *purpurascens* Benth.-Lamiaceae leaf extract. *Mater. Lett.*, 2014; 13: 16-18. doi:10.1016/j.matlet.2014.05.033
- 7- Agarwal H, Kumar SV, Rajeshkumar S. A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles—An eco-friendly approach. *Resource-Efficient Technologies*, 2017; 3(4): 406-413. doi:10.1016/j.refit.2017.03.002
- 8- Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: current status and future perspectives. *Exp. Gerontol.* 2008; 43(5): 394–408. doi: 10.1016/j.exger.2007.12.002
- 9- Sharma H, Kumar K, Choudhary C, Mishra PK, et al. Development and characterization of metal oxide nanoparticles for the delivery of anticancer drug. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(2):672-9. doi: 10.3109/21691401.2014.978980.
- 10- Jiang J, Pi J, Cai J. The advancing of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. *Bioinorg Chem Appl*, 2018.2018; doi:10.1155/2018/1062562
- 11- Madhumitha G, Elango G, Roopan SM. Biotechnological aspects of ZnO nanoparticles: overview on synthesis and its applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016 Jan;100(2):571-81. doi: 10.1007/s00253-015-7108-x.
- 12- Mikrajuddin, Lenggoro IW, Okuyama K, Shi FG. Luminescent Polymer Electrolytes Prepared by Growing ZnO Nanoparticles in the Matrix of Polyethylene Glycol. *J. Electrochem. Soc.* 2002, 149. doi:10.1149/1.1467369
- 13- Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol.* 2007 Mar;37(3):251-77. doi: 10.1080/10408440601177780.
- 14- Sabir S, Arshad M, Chaudhari SK. Zinc oxide nanoparticles for revolutionizing agriculture: synthesis and applications. *Sci World J.* 2014;2014:925494. doi: 10.1155/2014/925494.
- 15- Lu H, Wang J, Stoller M, Wang T, et al. An Overview of Nanomaterials for Water Technology. *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2017; 2016: 1–10. doi:10.4018/978-1-5225-2136-5.ch001
- 16- Lan Z, Yang WX. Nanoparticles and Spermatogenesis: How Do Nanoparticles Affect Spermatogenesis and Penetrate the Blood-Testis Barrier. *Nanomedicine* 2012; 7: 579–596. doi:10.2217/nmm.12.20
- 17-Chen A, Feng X, Sun T, Zhang Y, et al. Evaluation of the Effect of Time on the Distribution of Zinc Oxide Nanoparticles in Tissues of Rats and Mice: A Systematic Review. *IET Nanobiotechnology* 2016;10: 97–106. doi:10.1049/iet-nbt.2015.0006
- 18- Hao Y, Liu J, Feng Y, Yu S, et al. Molecular evidence of offspring liver dysfunction after maternal exposure to zinc oxide nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Aug 15;329:318-325. doi: 10.1016/j.taap.2017.06.021
- 19- Kuang H, Yang P, Yang L, Aguilar ZP, et al. Size dependent effect of ZnO nanoparticles on endoplasmic reticulum stress signaling pathway in murine liver. *J Hazard Mater.* 2016 Nov 5;317:119-126. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.05.063.
- 20- Abbasalipourkabir R, Moradi H, Zarei S, Asadi S, et al. Toxicity of zinc oxide nanoparticles on adult male Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2015 Oct ;84:154-60. doi: 10.1016/j.fct.2015.08.019.
- 21- Soltani L, Rahmani H R, Joupari M D, Ghaneialvar H, et al. Ovine fetal mesenchymal stem cell differentiation to cardiomyocytes, effects of co-culture, role of small molecules; reversine and 5-azacytidine. *Cell biochem funn.* 2016; 34(4):s 250-261. doi: 10.1002/cbf.3187

- 22-Soltani L, Rahmani H R, Joupari M D, Ghaneialvar H, et al. Effects of different concentrations of reversine on plasticity of mesenchymal stem cells. *Indian J Clin Biochem*, 2020; 35(2): 188-196. doi: 10.1007/s12291-018-0800-8
- 23-Soltani L, Mahdavi AH. Role of Signaling Pathways during Cardiomyocyte Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Cardiology*. 2022. doi: 10.1159/000521313
- 24-Mimeault M, Batra SK. 2006. Concise review: recent advances on the significance of stem cells in tissue regeneration and cancer therapies. *Stem. Cells*. 24: 2319-2345. doi: 10.1634/stemcells.2006-0066
- 25- Masters DG, Fels HE. Effect of zinc supplementation on the reproductive performance of grazing Merino ewes. *Biol Trac Elem Res*. 1980; 2(4):281-90.
- 26- Valle BL. The biochemical basis of zinc physiology. *Phys Rev*. 1993; 73(1): 79-118.
- 27- Soltani L, Samereh S, Mohammadi T. Effects of different concentrations of zinc oxide nanoparticles on the quality of ram cauda epididymal spermatozoa during storage at 4°C. *Reprod Domest Anim*. 2022; doi:10.1111/rda.14130.
- 28- Jain A, Agrawal BK, Jadhav AA. Serum zinc and malondialdehyde concentrations and their relation to total antioxidant capacity in protein energy malnutrition. *J Nutr Sci Vit*. 2008; 54(5): 392-5.
- 29- Javadi A, Mokhtari S, Moraveji SF, Sayahpour FA, et al. Short time exposure to low concentration of zinc oxide nanoparticles up-regulates self-renewal and spermatogenesis-related gene expression. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020 Oct;127:105822. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105822.
- 30- Pinho AR, Martins F, Costa MEV, Senos AMR, et al. In Vitro Cytotoxicity Effects of Zinc Oxide Nanoparticles on Spermatogonia Cells. *Cells*. 2020 Apr 26;9(5):1081. doi: 10.3390/cells9051081
- 31- Deylam M, Alizadeh E, Sarikhani M, Hejazy M, et al. Zinc oxide nanoparticles promote the aging process in a size-dependent manner. *J Mater Sci Mater Med*. 2021 Sep 30;32(10):128. doi: 10.1007/s10856-021-06602-x.
- 32- Foroutan T, mousavi S. The effects of zinc oxide nanoparticles on differentiation of human mesenchymal stem cells to osteoblast. *Nanomed J*, 2015; 1(5): 308-314.
- 33- Wang D, Cui L, Chang X, Guan D. Biosynthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles from *Artemisia annua* and investigate their effect on proliferation, osteogenic differentiation and mineralization in human osteoblast-like MG-63 Cells. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Jan;202:111652. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.111652.
- 34-Hoveizi E, Mohammadi T. Differentiation of endometrial stem cells into insulin-producing cells using signaling molecules and zinc oxide nanoparticles, and three-dimensional culture on nanofibrous scaffolds. *J Mater Sci Mater Med*. 2019 Aug 31;30(9):101. doi: 10.1007/s10856-019-6301-3. PMID: 31473826.
- 35- Raghupathi KR, Koodali RT, Manna AC. Size-dependent bacterial growth inhibition and mechanism of antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles. *Langmuir*. 2011;27(7):4020-4028. doi:10.1021/la104825u
- 36- Seil JT, Webster TJ. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. *Int. J. Nanomed*. 2012; 7: 2767- 2781. doi:10.2147/IJN.S24805
- 37- Colon G, Ward BC, Webster TG. Increased osteoblast and decreased *Staphylococcus epidermidis* functions on nanophase ZnO and TiO₂. *J. Biomed. Mater. Res*. 2006; 78(3): 595-604. doi:10.1002/jbm.a.30789
- 38- Padmavathy N, Vijayaraghavan R. Enhanced bioactivity of ZnO nanoparticles—an antimicrobial study. *Sci. Technol. Adv. Mater*. 2008; 9(3): 035004. doi:10.1088/1468-6996/9/3/035004
- 39- Li M, Zhu L, Lin D. Toxicity of ZnO nanoparticles to *Escherichia coli*: mechanism and the influence of medium components. *Environ. Sci. Technol*. 2011; 45(5): 1977-1983. doi:10.1021/es102624t
- 40-Zhang L, Jiang Y, Ding Y, Povey M, et al. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). *J Nanopart Res*. 2007;9(3):479-489. doi:10.1007/s11051-006-9150-1
- 41- Hirota K, Sugimoto M, Kato M, Tsukagoshi K, et al. Preparation of zinc oxide ceramics with a sustainable antibacterial activity under dark conditions. *Ceram Int*. 2010;36(2):497-506. doi:10.1016/j.ceramint.2009.09.026
- 42- d'Água RB, Branquinho R, Duarte MP, Maurício E, al. Efficient coverage of ZnO nanoparticles on cotton fibres for antibacterial finishing using a rapid and low cost in situ synthesis. *New J Chem*. 2018;42(2):1052-1060. doi:10.1039/C7NJ03418K
- 43- Kadiyala U, Turali-Emre ES, Bahng JH, Kotov NA, et al. Unexpected insights into antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Nanoscale*. 2018;10(10):4927-4939. doi:10.1039/c7nr08499d
- 44- Lianga S X T, Wong L S, Lim Y M, Djearameana S, et al. Effects of Zinc Oxide nanoparticles on *Streptococcus pyogenes*. *S. Afr. J. Chem. Eng.*, 2020; 34(1): 63-71.
- 45- Soltani L, Darbemamieh M. Anti-proliferative, apoptotic potential of synthesized selenium nanoparticles against breast cancer cell line (MCF7). *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2021;40(9): 926-941.

- 46- Soltani L, Darbemamieh M. Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using Hydroethanolic Extract of Cucurbita pepo L. Fruit and Their Anti-proliferative and Apoptotic Activity Against Breast Cancer Cell Line (MCF-7). *Multidiscip. cancer Investig*, 2021; 5(3): 1-10.
- 47- Smalley KS, Herlyn M. Towards the targeted therapy of melanoma. *Mini Rev Med Chem*. 2006;6(4):387-93.
- 48- Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature*. 1998;392(6679 Suppl):5-10.
- 49- Gowda R, Jones NR, Banerjee S, Robertson GP. Use of Nanotechnology to Develop Multi-Drug Inhibitors For Cancer Therapy. *J Nanomed Nanotechnol*. 2013;4(6).
- 50- Wang R, Billone PS, Mullett WM. Nanomedicine in Action: An Overview of Cancer Nanomedicine on the Market and in Clinical Trials. *J. Nanomater*. 2013;2013:12.
- 51- Bisht G, Rayamajhi S. ZnO Nanoparticles: A Promising Anticancer Agent. *Nanobiomedicine (Rij)*. 2016 Jan 1;3:9. doi: 10.5772/63437.
- 52- Rasmussen JW, Martinez E, Louka P, Wingett DG. Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert Opin Drug Deliv*. 2010 Sep;7(9):1063-77. doi: 10.1517/17425247.2010.502560.
- 53- Ahamed M, Akhtar MJ, Raja M, Ahmad I, et al. ZnO nanorod-induced apoptosis in human alveolar adenocarcinoma cells via p53, survivin and bax/bcl-2 pathways: role of oxidative stress. *Nanomedicine*. 2011 Dec;7(6):904-13. doi: 10.1016/j.nano.2011.04.011.
- 54- De Berardis B, Civitelli G, Condello M, Lista P, et al. Exposure to ZnO nanoparticles induces oxidative stress and cytotoxicity in human colon carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Aug 1;246(3):116-27. doi: 10.1016/j.taap.2010.04.012.
- 55- Akhtar MJ, Ahamed M, Kumar S, Khan MM, et al. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:845-57. doi: 10.2147/IJN.S29129.
- 56- Hoveizi E, Mohammadi T. Anti-Cancer Effect of Nano Zinc Oxide on Malignant HN5 Cell Line in In Vitro Culture. *Qom Univ Med Sci J*. 2017; 11 (10) :21-29 URL: <http://journal.muq.ac.ir/article-1-977-en.html>
- 57- Nethi SK, Veeriah V, Barui AK, Rajendran S, et al. Investigation of molecular mechanisms and regulatory pathways of proangiogenic nanorods. *Nanoscale* 2015;7: 9760-9770.
- 58- Patra CR, Bhattacharya R, Patra S, Vlahakis NE, et al. Pro-angiogenic properties of europium(III) hydroxide nanorods. *Adv. Mater*. 2008; 20: 753-756.
- 59- Chaudhuri P, Harfouche R, Soni S, Hentschel DM, et al. Shape effect of carbon nanovectors on angiogenesis. *ACS Nano*. 2010 Jan 26;4(1):574-82. doi: 10.1021/nn901465h.
- 60- Kang K, Lim DH, Choi IH, Kang T, et al. Vascular tube formation and angiogenesis induced by polyvinylpyrrolidone-coated silver nanoparticles. *Toxicol Lett*. 2011 Sep 10;205(3):227-34. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1033.
- 61- Bartczak D, Muskens OL, Sanchez-Elsner T, Kanaras AG, et al. Manipulation of in vitro angiogenesis using peptide-coated gold nanoparticles. *ACS Nano*. 2013 Jun 25;7(6):5628-36. doi: 10.1021/nn402111z.
- 62- Mukherjee S, Sriram P, Barui AK, Nethi SK, et al. Graphene Oxides Show Angiogenic Properties. *Adv Healthc Mater*. 2015 Aug 5;4(11):1722-32. doi: 10.1002/adhm.201500155.
- 63- Barui AK, Veeriah V, Mukherjee S, Manna J, et al. Zinc oxide nanoflowers make new blood vessels. *Nanoscale*. 2012 Dec 21;4(24):7861-9. doi: 10.1039/c2nr32369a.
- 64- Augustine R, Dominic EA, Reju I, Kaimal B, et al. Electrospun polycaprolactone membranes incorporated with ZnO nanoparticles as skin substitutes with enhanced fibroblast proliferation and wound healing. *Rsc Advances*, 2014; 4(47): 24777-24785.
- 65- Mohammad GRKS, Tabrizi MH, Ardalan T, Yadamani S, et al. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles and evaluation of anti-angiogenesis, anti-inflammatory and cytotoxicity properties. *J Biosci*. 2019 Jun;44(2):30.
- 66- Khaleghi S, Khayat Zadeh J, Neamati A. Evaluation of (cytotoxicity and angiogenesis) of Zinc oxide nanoparticles Synthesized by aqueous extract of Origanum majorana. *J Birjand Uni Med Sci*, 2020; 27(1): 56-67.
- 67- Lin Y, Sun Z. Current views on Type 2 diabetes. *J. Endocrinol*. 2010; 204(1):1-11.
- 68- Thompson KH, Lichter J, LeBel C, Scaife MC, et al. Vanadium treatment of Type 2 diabetes: a view to the future. *J. Inorg. Biochem*. 2009; 103(4): 554-558.
- 69- Wang ZQ, Cefalu WT. Current concepts about chromium supplementation in Type 2 diabetes and insulin resistance. *Curr. Diab. Rep*. 2010; 10(2): 145-151.
- 70- Wells IC. Evidence that the etiology of the syndrome containing Type 2 diabetes mellitus results from abnormal magnesium metabolism. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2008; 86(1-2): 16-24.
- 71- Vasudevan H, McNeill JH. Chronic cobalt treatment decreases hyperglycemia in streptozotocin diabetic rats. *Biomaterials* 2007;20(2): 129-134.
- 72- Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J. Am. Coll. Nutr*. 1998; 17(2): 109-115.

- 73- Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes – clinical links and molecular mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2009; 20(6): 399–417.
- 74- Ueda E, Yoshikawa Y, Sakurai H, Kojima Y, et al. In vitro alpha-glucosidase inhibitory effect of Zn (II) complex with 6-methyl-2-picolinmethylamide. *Chem. Pharm. Bull.* 2005; 53(4): 451–452.
- 75- Ishihara H, Maechler P, Gjinovci A, Herrera PL, et al. Islet beta-cell secretion determines glucagon release from neighboring alpha-cells. *Nat. Cell. Biol.* 2003; 5(4): 330–335.
- 76- Sun Q, VanDam RM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of zinc intake and risk of Type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 629–634.
- 77- Smidt K, Jessen N, Petersen AB, Larsen A, et al. SLC30A3 responds to glucose- and zinc variations in beta-cells and is critical for insulin production and in vivo glucose-metabolism during beta-cell stress. *PLoS one*, 2009; 4(5): e5684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005684>
- 78- Rungby J. Zinc, zinc transporters and diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1549–1551.
- 79- Hiromura M, Sakurai H. Action mechanism of metallo–allixin complexes as anti-diabetic agents. *Pure Appl. Chem.* 2008; 80(12): 2727–2733.
- 80- Wilson M, Hogstrand C, Maret W. Picomolar concentrations of free zinc(II) ions regulate receptor protein-tyrosine phosphatase b activity. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(12), 9322–9326.
- 81- Meyer JA, Spence DM. A perspective on the role of metals in diabetes: past findings and possible future directions. *Metallomics* 2009; 1: 32–41.
- 82- Karmaker S, Saha TK, Yoshikawa Y, Sakurai H. A zinc(II)/poly(g-glutamic acid) complex as an oral therapeutic for the treatment of Type-2 diabetic KKAY mice. *Macromol. Biosci.* 2009; 9(3): 279–286.
- 83- Yoshikawa Y, Adachi Y, Sakurai H. A new type of orally active anti-diabetic Zn (II) -dithiocarbamate complex. *Life Sci.* 80(8), 759–766 (2007).
- 84- Umrani RD, Paknikar KM. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced Type 1 and 2 diabetic rats. *Nanomedicine (Lond)*. 2014 Jan;9(1):89-104. doi: 10.2217/nnm.12.205.
- 85- Mohammadi T, Mohammadian B, Najafzadeh varzi H, Shirali R. Ovarian histometrical study in streptozotocin-induced diabetic rats following nanozinc oxide and zinc oxide administration. *Iran vet med J*, 2016; 12(1):97- 107. doi: 10.22055/IVJ.2016.14709
- 86- Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007--an update. *J Gene Med.* 2007 Oct;9(10):833-42. doi: 10.1002/jgm.1100.
- 87- Luo D, Saltzman WM. Synthetic DNA delivery systems. *Nature biotechnology*, 2000; 18(1): 33-37. doi: 10.1038/71889
- 88- Zhang P, Liu W. ZnO QD@PMAA-co-PDMAEMA nonviral vector for plasmid DNA delivery and bioimaging. *Biomaterials* 2010; 31: 3087-3094.
- 89- Kumar VB, Annamanedi M, Prashad MD, Arunasree KM, et al., Synthesis of mesoporous SiO₂-ZnO nanocapsules: encapsulation of small biomolecules for drugs and “SiO₂O-plex” for gene delivery. *J. Nanopart. Res.* 201315(9): 1-13. doi:10.1007/s11051-013-1904-y
- 90- Tam JC, Lau KM, Liu CL, To MH, et al. The in vivo and in vitro diabetic wound healing effects of a 2-herb formula and its mechanisms of action. *J Ethnopharmacol.* 2011 Apr 12;134(3):831-8. doi: 10.1016/j.jep.2011.01.032.
- 91- Demirci S, Dogan A, Demirci y, Sahin F. In vitro wound healing activity of methanol extract of *Verbascum speciosum*, *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.* 2014; 7: 37–44. doi: 10.1016/j.nbt.2012.08.199
- 92- Sudheesh Kumar VK, Kumar PT, Lakshmanan VK, Anilkumar TV, et al. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012 May;4(5):2618-29. doi: 10.1021/am300292v.
- 93- Oryan A, Alemzadeh E, Tashkhourian J, Nami Ana SF. Topical delivery of chitosan-capped silver nanoparticles speeds up healing in burn wounds: A preclinical study. *Carbohydr Polym.* 2018 Nov 15;200:82-92. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.07.077.
- 94- Mathews K, Binnington A. Wound Management Using Honey. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition-*, 2001; 24.
- 95- Soderberg T, Ågren M, Tengrup J, Hallmans G, et al. Zinc oxide augments endogenous expression of insulin-like growth factor (IGF) and activates matrix metalloproteases (MMPs) in wounds. *The European Wound Management Association Journal*, 2001; 1: 15-17.
- 96- Agren MS. Studies on zinc in wound healing. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1990; 154: 1-36.
- 97- Sharma D, Rajput J, Kaith B, Kaur M, et al. Synthesis of ZnO nanoparticles and study of their antibacterial and antifungal properties. *Thin solid films*, 2010; 519: 1224-1229. doi:10.1016/j.tsf.2010.08.073
- 98- Ahmed AS, Oves M, Khan MS, Habib SS, et al. Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative study. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:6003-9. doi: 10.2147/IJN.S35347.

- 99- Metwally A, Abdel-Hady ANA, Ebnalwaled K, Morad SA, et al. Wound-healing activity of green and chemical zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) gels in equine wounds: a clinical study. *SVU-Interl J Vet Scis*, 2020; 3(1): 66-79. doi: 10.21608/SVU.2020.21254.1040
- 100- Kaushik M, Niranjana R, Thangam R, Madhan B, et al. Investigations on the antimicrobial activity and wound healing potential of ZnO nanoparticles. *Appl. Surf. Sci.*, 2019;479: 1169-1177. doi:10.1016/j.apsusc.2019.02.189
- 101- Yadav E, Singh D, Yadav P, Verma A. Ameliorative effect of biofabricated ZnO nanoparticles of *Trianthema portulacastrum* Linn. on dermal wounds via removal of oxidative stress and inflammation. *RSC advances*, 2018; 8(38): 21621-21635. doi:10.1039/C8RA03500H
- 102- Melnikova N, Knyazev A, Nikolskiy V, Peretyagin P, et al. Wound Healing Composite Materials of Bacterial Cellulose and Zinc Oxide Nanoparticles with Immobilized Betulin Diphosphate. *Nanomaterials (Basel)*. 2021 Mar 12;11(3):713. doi: 10.3390/nano11030713.
- 103- Roy R, Kumar S, Verma AK, Sharma A, et al. Zinc oxide nanoparticles provide an adjuvant effect to ovalbumin via a Th2 response in Balb/c mice. *Int Immunol*. 2014 Mar;26(3):159-72. doi: 10.1093/intimm/dxt053.
- 104- Erathodiyil N, Ying JY. Functionalization of inorganic nanoparticles for bioimaging applications. *Acc Chem Res*. 2011 Oct 18;44(10):925-35. doi: 10.1021/ar2000327
- 105- Wang J, Lee JS, Kim D, Zhu L. Exploration of Zinc Oxide Nanoparticles as a Multitarget and Multifunctional Anticancer Nanomedicine. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017 Nov 22;9(46):39971-39984. doi: 10.1021/acsami.7b11219.
- 106- Ghaffari SB, Sarrafzadeh MH, Fakhroueian Z, Shahriari S, et al. Functionalization of ZnO nanoparticles by 3-mercaptopropionic acid for aqueous curcumin delivery: Synthesis, characterization, and anticancer assessment. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Oct 1;79:465-472. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.065.
- 107- Puvvada N, Rajput S, Kumar BP, Sarkar S, et al. Novel ZnO hollow-nanocarriers containing paclitaxel targeting folate-receptors in a malignant pH-microenvironment for effective monitoring and promoting breast tumor regression. *Sci. Rep.*, 2015;5(1): 1-15. doi:10.1038/srep11760
- 108- Li Y, Zhang C, Liu L, Gong Y, et al. The effects of baicalein or baicalin on the colloidal stability of ZnO nanoparticles (NPs) and toxicity of NPs to Caco-2 cells. *Toxicol Mech Methods*. 2018 Mar;28(3):167-176. doi: 10.1080/15376516.2017.1376023.
- 109- Hariharan R, Senthilkumar S, Suganthi A, Rajarajan M. Synthesis and characterization of doxorubicin modified ZnO/PEG nanomaterials and its photodynamic action. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.*, 2012; 116: 56-65. doi:10.1016/j.jphotobiol.2012.08.008
- 110- Deng Y, Zhang H. The synergistic effect and mechanism of doxorubicin-ZnO nanocomplexes as a multimodal agent integrating diverse anticancer therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:1835-41. doi: 10.2147/IJN.S43657.
- 111- Dhivya R, Ranjani J, Bowen PK, Rajendhran J, et al. Biocompatible curcumin loaded PMMA-PEG/ZnO nanocomposite induce apoptosis and cytotoxicity in human gastric cancer cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Nov 1;80:59-68. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.128.
- 112- Boroumand Moghaddam A, Moniri M, Azizi S, Abdul Rahim R, et al. Eco-Friendly Formulated Zinc Oxide Nanoparticles: Induction of Cell Cycle Arrest and Apoptosis in the MCF-7 Cancer Cell Line. *Genes (Basel)*. 2017;8(10):281. Click to copy the URI to your clipboard. doi: 10.3390/genes8100281.
- 113- Liu R, Huang Y, Xiao A, Liu H. Preparation and photocatalytic property of mesoporous ZnO/SnO₂ composite nanofibers. *Journal of Alloys and Compounds*, 2010;503(1): 103-110. doi:10.1016/j.jallcom.2010.04.211
- 114- Kaushik M, Moores A. Nanocelluloses as versatile supports for metal nanoparticles and their applications in catalysis. *Green Chem* 2016; 18(3):622-637. doi:10.1039/C5GC02500A
- 115- Singla R, Soni S, Kulurkar PM, Kumari ASM, et al. In situ functionalized nanobiocomposites dressings of bamboo cellulose nanocrystals and silver nanoparticles for accelerated wound healing. *Carbohydr Polym*. 2017 Jan 2;155:152-162. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.08.065.
- 116- Ahmed J, Arfat YA, Castro-Aguirre E, Auras R. Mechanical, structural and thermal properties of Ag-Cu and ZnO reinforced polylactide nanocomposite films. *Int J Biol Macromol*. 2016 May;86:885-92. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.02.034.
- 117- Rakhshaei R, Namazi H. A potential bioactive wound dressing based on carboxymethyl cellulose/ZnO impregnated MCM-41 nanocomposite hydrogel. *Mater Sci Eng, C* 2017; 73:456-464. doi: 10.1016/j.msec.2016.12.097
- 118- Ul-Islam M, Khattak WA, Ullah MW, Khan S, et al. Synthesis of regenerated bacterial cellulose-zinc oxide nanocomposite films for biomedical applications. *Cellulose*, 2014; 21(1): 433-447. doi:10.1007/s10570-013-0109-y

119- Hussein J, El-Banna M, Razik TA, El-Naggar ME. Biocompatible zinc oxide nanocrystals stabilized via hydroxyethyl cellulose for mitigation of diabetic complications. *Int J Biol Macromol*. 2018 Feb;107(Pt A):748-754. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.056.

120- Chen HC, Lin SW, Jiang JM, Su YW, et al. Solution-processed zinc oxide/polyethylenimine nanocomposites as tunable electron transport layers for highly efficient bulk heterojunction polymer solar cells. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 Mar 25;7(11):6273-81. doi: 10.1021/acsami.5b00521.

121- Ko HU, Mun S, Min SK, Kim GW, et al. Fabrication of Cellulose ZnO Hybrid Nanocomposite and Its Strain Sensing Behavior. *Materials (Basel)*. 2014 Oct 16;7(10):7000-7009. doi: 10.3390/ma7107000.

122- Raguvaran R, Manuja A, Manuja BK. Zinc Oxide Nanoparticles: Opportunities and Challenges in Veterinary Sciences. *Immunome Research*. 2015 Jun;11(2):1-8. doi: 10.4172/1745-7580.1000095.