

Szekeres Barbara Gabriella, Szűcs-Somlyó Éva, Lehel József, Kővágó Csaba

Állatorvostudományi Egyetem, Budapest

University of Veterinary Medicine, Budapest

DOI: <https://doi.org/10.29179/EgTud.2020.1-2.16-38>

Nanorészecskék – múlt, jelen, jövő

Nanoparticles — past, present, future

Összefoglalás

Nanorészecskék, kvantum pontok, nanocsövek. Manapság gyakran hallott fogalmak, az új típusú, igen apró részecskék meghatározására. Vajon miért is különlegeseek ezek az anyagok?

Irodalmi áttekintésünkben igyekszünk választ adni erre a kérdésre, illetve röviden bemutatjuk a nanorészecskék felhasználási területeit és a jövő lehetőségeit. Ki kívánunk térni ezeknek az anyagoknak bizonyos biológiai hatásaira, esetleges toxikus tulajdonságaira. A nanoanyagok felhasználási területe naponta növekszik, az ipar, az elektronika igen széles köre alkalmaz ilyen anyagokat valamilyen módon, jelen írásunkban azonban igyekszünk az orvosi, biológiai és élelmiszeripari felhasználási területekre koncentrálni.

Mint látni fogjuk, ezeknek az új típusú anyagoknak számos, a hagyományos, nagyobb méretű partikuláktól eltérő tulajdonsága van, több ilyen tulajdonság sok előnnyel kecsegtet a jövőbeni felhasználás tekintetében. A legfontosabb sajátosság talán az extrém nagy felület-tömeg arány, a többi nano-specifikus tulajdonság jó része is erre vezethető vissza. Amint a kísérletek kimutatták, bizonyos mérettartomány alatt az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságai már inkább függenek a partikula méretétől, mint annak a kémiai összetételétől. Ebből fa-

kadóan, az anyagok biológiai aktivitása a nano méretű részecskék esetén nem feltétlenül egyezik meg, sőt sok esetben nagy különbségeket mutat a kémiai-lag egyező, de nagyobb részecskék tulajdonságaihoz képest. Így fontos aláhúzni, hogy további kutatások szükségesek különösen azoknál a nanoanyagoknál, amelyeket terápiás vagy diagnosztikai céllal kívánnak élő szervezetekben alkalmazni, illetve olyan anyagok esetében, amelyeket az élelmiszeriparban használnak vagy kívánnak használni a jövőben.

Kulcsszavak: nanostruktúrák, kvantum pontok, nanorészecskék, toxikológia

Abstract

Nanoparticles, quantum-dots, nanotubes. These terms are often heard nowadays, designating the new type, ultrafine sized particles. But why are these nanoparticles so special?

In our literature review, we are intended to answer the question above, and give a short summary about the current usage of such particles and also highlight some future possibilities. At the same time, we would like to mention certain biological activities and some toxic effects of these materials. The application field of the nanomaterials widens day by day, they are used by electronic – and other industries, but in this paper we would like to concentrate more about the medical, biological and food – industry applications.

As we will see, these new types of materials have several extraordinary features, many of them offer advantageous possibilities of current or future use. One of the most important ones is that the nano-sized particles own extremely high surface area/mass ratio. Many further features can be originated from this fact as well. As several experiments showed, under a certain size limit, the physico-chemical properties of a particle depend much more on the size than its chemical composition. Thus, the biological activity of the nanoparticles may differ from the effects of chemically identical larger sized bulk mate-

rials, even very significant differences can be seen in some cases. Taking this fact into consideration, we would like to underline that further investigations are necessary in the case of the ultrafine materials, especially those specimens that are currently used or are intended to be used in biological environment as diagnostics or for treatment. Also, the same can be said about the nanomaterials that are used in the food industry.

Keywords: nanostructures, quantum dots, nanoparticles, toxicology.

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY

2020;64(1-2):

HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett: 2020. május 10.

Submitted: 10 May 2020

Elfogadva: 2020. május 18.

Accepted: 18 May 2020

Levelezési cím/Correspondence:

Kővágó Csaba

Állatorvostudományi Egyetem

Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

1149 Budapest, Egressy út 1/E

E-mail: kovago.csaba@univet.hu

Tel.: +36 20 3270332

Bevezetés

A nanorészecskék, más néven ultrafinom, 1–100 nm méretű részecskék, amelyek sajátos tulajdonságokkal rendelkeznek (1). A közleményben össze kívánjuk foglalni ezek legfontosabb tulajdonságait, felhasználási lehetőségeit, illetve esetleges kockázataikat.

A nanorészecskék lehetséges létezését már 1959-ben Richard Feynman leírta, de akkor ezt a teóriáját még elutasították. Ennek ellenére az emberiség akaratán kívül már alkalmazta ezeket a nanoméretű partikulákat. Erre példa a Lycurgus serleg, amit i.sz. IV. században készítettek. A serleg arról híres, hogy változtatja a színét attól függően, hogy

a fény áthalad-e rajta vagy visszaverődik-e róla. Ezt a tulajdonságot az üveg anyagában elosztatott 50–100 nm nagyságú arany és ezüst részecskék okozzák (2).

A nanotechnológia fogalmát Norio Taniguchi definiálta először 1974-ben, miszerint az, az anyagok feldolgozása, szétválasztása, egyesítése és deformációja atomonként vagy molekulánként. A nanorészecskékkel foglalkozó tudományágat három részre szokták tagolni. A „Wet” vagy „Nedves” nanotechnológia azokat a biológiai rendszereket tanulmányozza, melyek elsősorban nedves környezetben fordulnak elő. Ilyenek például a vírusok, a genetikai állomány, a membránok, az enzimek és más sejtalkotók. A „Dry” vagy „Száras” nanotechnológia a szén, a szilikon és más anorganikus nanoméretű anyagok előállításával és vizsgálatával foglalkozik. A harmadik terület a „Számítógépes nanotechnológia”, ami lehetőséget teremt a nanorészecskék modellezésére és működésük szimulálására (3). A rohamosan fejlődő technológiai komplexitásból adódóan a nanotechnológia

4 generációját különíthetjük el. Az első generáció a passzív nanostruktúrák korszaka, ami 2001 környékére tehető. Ilyen struktúrák az egyes polimerek, bevonatok és fémek. 2007-ben kezdődött a második generáció, az aktív nanostruktúrák korszaka, ezek például a gyógyszerek és katalizátorok, amelyek aktívan részt vesznek valamilyen kémiai vagy biológiai reakcióban. A harmadik generáció három évvel később jelent meg, ami a 3D nanorendszerek korszaka, ezek a nanorészecskék önállóan képesek térbeli struktúrákba rendeződni. 2015-ben a negyedik generáció, a molekuláris nanorendszerek időszeke kezdődött meg (4).

A nanoanyagok speciális tulajdonságai

Az ultrafinom részecskék előállításáa és vizsgálata során hamar megmutatkozott, hogy ezeknek az anyagoknak a viselkedése több szempontból eltér a nagyobb mérettartományú részecskék esetén tapasztaltaktól. Az eltérő viselkedés fő okát a kutatók abban látják, hogy

a nanorészecskék mérettartománya közelebb esik az atomi méretekhez, mint a korpuszkuláris anyagokéhoz, így egyfajta átmenetet képviselnek az atomok és a nagyméretű anyagi részecskék között (5).

Nagy felület/tömeg arány

Az egyik legnagyobb különbség a nano- és a makroszkópikus dimenzió között az, hogy a mikro- és az annál nagyobb méretű részecskék tömege eléri azt a mértéket, amire a hagyományos fizikai törvények érvényesek, ellentétben a nanoméretű részecskékkel. A mikrométeres mérettartománytól kezdődően az anyagi részecskék fizikai tulajdonságai, mint például a sűrűség, a viszkozitás, az elektromos- és hő-vezetőképesség állandónak tekinthetőek. Ezzel szemben a nanorészecskék tulajdonságait legnagyobb mértékben azok felülete határozza meg, a kémiai jellemzők önmagukban már kevésbé meghatározóak. Nagy felület tartozik kis tömeghez és a felületi határréteg a részecske igen jelentős térfogatát képviseli, mivel az atomok nagy része a felszínhez közel helyezkedik el. Ez a tulajdonság nagy

reakcióképességet kölcsönöz a részecskéknek. Egy nanoanyag-partikulum tömegéhez viszonyított felülete akár a tízezerszerese is lehet a makroszkópos részecskékhez képest, azonos kémiai összetétel mellett (6).

A fentiekből következik az is, hogy ezek a részecskék folyadékközegbe kerülve is eltérően viselkednek. A nagy felület miatt, a folyadék kötődése a részecskékhez olyan mértékű, hogy ez az erő felülmúlja a részecske sűrűsége miatti gravitációs vonzást. Ezáltal a nanorészecskék nem vagy csak nagyon lassan ülepednek még akkor is, ha az őket alkotó vegyület sűrűsége alapján ennek kellene történnie. Emellett a folyadékban a részecske és a folyadék közötti határréteg módosíthatja vagy teljesen meg is változtathatja a részecskék fiziko-kémiai tulajdonságait (7). Ugyanígy a felülettel összefüggésben álló diffúziós és abszorpciós folyamatok is nagyon gyorsan zajlanak le a nanorészecskék esetében.

Mágneses tulajdonságok

Kimutatták, hogy bizonyos mérettartományig a ferromágneses anyagok hosszú ideig megtartják mágneses állapotukat függetlenül a külső körülményektől. Ezért is alkalmasak ezek a nagyjából mikrométeres részecskék arra, hogy mágneses alapú adathordozók készüljenek a felhasználásukkal. A nanorészecskék azonban már nagyon kis mértékű külső behatás (pl. jóval Curie-hőmérséklet alatti hőmérséklet) következtében is megváltoztatják mágneses tulajdonságukat (8).

Kvantum-mechanikai hatások

Mivel az ultrafinom részecskék méretileg közel állnak az atomok méretéhez, így számos tulajdonságukat már nem a Newton-i fizika, hanem a kvantummechanika szabályai határozzák meg. Ilyen tulajdonság például a szín, a fényelnyelő képesség vagy a félvezető képesség. Ezek a tulajdonságok talán a kvantum pontok (quantum dots) esetében a legfontosabbak. Az általuk kibocsátott fény színét nem a részecske kémiai tulajdonsága, hanem a pontos mérete határozza meg, amely így, a méret változtatásával széles sávban hangolható (9).

A nanoanyagok természetes úton, emberi tevékenység eredményeként (antropogén), célzott előállítás vagy pedig nemkívánatos melléktermékként keletkezhetnek (10). Fizikai formájukat tekintve a kialakult részecskék lehetnek minden irányban hasonló mérettel rendelkező porszemek, illetve olyan pálcavagy rostszerű képletek, amelyeknek az egyik dimenziója jelentősen nagyobb, mint a másik kettő. A részecskék alakját, illetve kristályszerkezetét részben a saját kémiai tulajdonságaik, részben a környezeti hatások együtt alakítják ki (11).

A nanorészecskék állhatnak egyféle vegyületből, de különösen az orvosi felhasználásra kerülő részecskék és a kvantum dot-ok között igen gyakori, hogy a részecskék felépítése összetett, eltérő anyagú mag és bevonat alkotja őket.

Mesterséges felhasználás

A nanorészecskék említett különleges tulajdonságai rengeteg új felhasználási

lehetőséget rejtenek magukban, amelyek nagy fejlődést indítottak el a tudomány és a technológia számos területén (12).

A nanotechnológiát ma már számos alapvető és fontos területen alkalmazzák, így például az energiaipar, a gyógyszeripar, a víztisztítás, de a modern kommunikációban és a környezetszennyezés redukálásában is szerepet játszik. A nanorészecskék az ipar számos más területén is előfordulnak, illetve felhasználgják ezeket például a festégyártásnál, az üvegyártásnál, katalizátor és napelem készítésénél vagy akár üzemanyag adalékokként is. Naptejek, kozmetikumok és gyógyászati termékek alapanyagául is szolgálnak (13). A nanopartikulák élelmiszeripari felhasználása is sokrétű, és egyre bővül. Ízfokozóként, stabilizátorként, ételszínezékként is hasznosíthatók, valamint antimikrobiális tulajdonságaik miatt az eltarthatóságot is növelik, és a csomagolás védő hatását is fokozzák (14). Egyre több kutatás irányult aktív elemek nanokapszulázásának alkalmazására. Ilyen elegyek például az egyes

ízanyagok, vitaminok, ásványi anyagok, gyógyszerek, színezékek, antioxidánsok, probiotikumok és mikronyomelemek. A kapszulázás az élelmiszeriparban is alkalmazott technológia, mellyel elfedhetnek illatokat vagy ízeket, lehetővé teszik az aktív alkotóelemek és az élelmiszer-mátrix közti interakciók kialakulását. Szabályozhatják továbbá az aktív elemek kioldódását, védelmet biztosítanak a nedvesség, a kémiai vagy biológiai degradáció és a hőhatás ellen is a feldolgozás, a tárolás és a hasznosítás ideje alatt (15).

Orvosbiológiai felhasználás és toxikus hatások

A nanorészecskék orvosbiológiai felhasználása diagnosztikai és terápiai kategóriára osztható. A nanotechnológia igen kiterjedt fejlesztésre ad lehetőséget a képalkotásban, a célzott gyógyszer szállítási és génszállítási rendszerek kialakításában, bioszenzorok, valamint mesterséges implantátumok készítésében is (16). Oligonukleotiddal jelölt na-

nanorészecskéket alkalmaztak DNS-szekvenciák felismerésére, azt felhasználva, hogy ezek a komplexek a célszekvenciához való kötődésük során megváltoztatják a színüket. Ezzel a módszerrel helyettesíteni lehet a PCR módszert DNS szekvenciák meghatározásánál. A képalkotásban két típusú nanorészecskét alkalmaznak: a kvantum pontokat az optikai képalkotáshoz, míg a mágneses nanorészecskéket az MRI-nél. Polimer rétegbe ágyazott nanorészecskék alkalmasak gyógyszerek és hatóanyagok szállítására is. Ilyenek például az arany kationokhoz kötött hidrofób vegyületek, így ugyanis a kationos felszín lehetővé teszi a kémiai anyagnak az adott sejtbe történő/való célzott bejutását (17).

Az orvosbiológiai szempontból fontos mágneses nanopartikulák mérete 10 és 100 nm között helyezkedik el, a 10 nm-nél kisebbek mágneses tulajdonságai nagyon instabilak. Nagyobb a felületük és így több ligandum kapcsolódhat a részecskékhez, szuszpenziókban nagy stabilitásúak, és bejuthatnak a retikuloendotheliális rendszerbe. A megfelelő mágneses ferrofluid nanorészecskék

és bevonó anyagok orvosi felhasználása javítja a hyperthermia kezeléseket hatásfokát, illetve az immunvizsgálati és MRI módszerek eredményességét. Mivel alacsony a biológiai összeférhetőségük és kevésbé oldódnak vizes közegben, ezeket a nanorészecskéket csak a felületüket módosító változtatások (bevonat) után lehet alkalmazni. A bevonó anyagok lehetnek organikus vegyületek (pl. polimerek), anorganikus fémek (pl. arany, platina) vagy fénoxidok (pl. alumínium-oxid, kobalt-oxid) (18). A nanoanyagok bioanalitikai módszerekhez is felhasználhatóak. A kvantum pontok optikai-, valamint a fém-nanopartikulák elektrokémiai detekciója mennyiségi meghatározásul is szolgálhatnak. Az egyedi kóddal ellátott nanopartikulák szubsztrátként is felhasználhatóak multiplex bioelemzésekhez, mint például a „csíkos fém-nanorészecskék” (striped metallic nanoparticles). Ezek különböző fémek vékony, egymást követő rétegeiből állnak össze, a sok helyen alkalmazott vonalkód mintájára. Megfelelő eszközzel leolvasható a mintázat, így alkalmasak egy összetett rendszerben többféle anyag egymással párhuzamo-

san történő jelölésére, és így azok egy reakcióban történő párhuzamos kimutatására. A nanopartikulák, amelyek szignáltranszdukcióra képesek, felhasználhatóak például a kolloid arany-alapú aggregációs mérések során. A funkcionális nanorészecskék, amelyek specifikus fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, képesek biológiai reakciókat katalizálni (19).

Új, célzott nanorészecske-tartalmú kontrasztanyagokat fejlesztettek ki az atherosclerosis és a kardiovaszkuláris betegségek korai, celluláris és molekuláris szintű detektálására is, amelyek hozzájárulhatnak a későbbi személyre szabott kezelésekhez. A nanorészecske-alapú markerek és a precíz, kvantitatív detektáló műszerek korai diagnózist nyújthatnak. Továbbá, a terápia folyamatos és pontos monitorozására adnak lehetőséget, ami javíthatja a betegek életminőségét és csökkentheti a halálozások számát, akár olyan betegségek esetében, mint a rák vagy az Alzheimer-kór (3).

A kemoterápia fontos része a tumoros betegségek kezelésének és gyógyításának. Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben igen sok erőfeszítés irányult az onkológiai gyógyszerek kutatása felé, a kemoterápia még mindig nem egy specifikusan tumorszöveteket célzó kezelés, és gyakran csak korlátozott dózisban kerülhet alkalmazásra annak toxikus tulajdonságai miatt. Egy olyan kezelés megalkotása, ami rendelkezne kontrollált kioldódású és célzott kötődési tulajdonságokkal, nagy előrelépést jelenthet a hagyományos kemoterápiával szemben. Az utóbbi időben nagy figyelmet kapott olyan hordozóelem kialakítása, aminek mérete a nanoskálán van. Ezek a szállítóelemek képesek szabályozottan és célzottan a tumorsejtekben felszabadítani a kemoterápiás hatóanyagokat. Ez olyankor történhet meg, amikor a beágyazott vegyület körül természetes vagy szintetikus polimermolekulák kapcsolódnak össze és ezek mérete 50 nm-től 10 µm-ig terjed. Ezek a polimer rendszerek optimális hatóanyagszinteket teremthetnek hosszabb ideig, mint más gyógyszerhordozó molekulák, ezáltal

növelve a hatékonyságot. Kevesebb az esély a túl- vagy aluldozózásra is, illetve kevesebb kontrollvizsgálatra lehet szükség (20).

A nanorészecskék segítenek stabilizálni a gyógyszereket vagy fehérjéket, illetve kontrollált kioldódású tulajdonsággal is rendelkeznek. A nanopartikula-mátrix tartalmazhatja a gyógyszert feloldva, bezárva, beágyazva vagy hozzákapszolva, és az előkészítés metodikájától függően így nanorészecskék, nanogömbök vagy nanokapszulák keletkeznek. A nanokapszulák vezikuláris rendszereket alkotnak, amelyekben a vegyület egy üregben helyezkedik el és azt egyedi polimer membránok veszik körül. A nanogömbök olyan mátrixrendszerek, amelyek a gyógyszert feloldva tartalmazzák. Kontrollált kioldódású tulajdonságuk miatt nagy előrelépést jelenthetnek például növekedési hormont, inzulint vagy daganatellenes hatóanyagokat alkalmazó gyógyszeres kezelések esetén, de fogamzásgátlók és vakcinák gyártásánál is (21).

A vér–agy gátat felépítő endothe-liális sejtek limitálják az oldott anyagok bejutását az agyba, a sejtfelszínen történő transzportfolyamatok regulációjával, megnehezítve a káros anyagok penetrációját. Azonban egyes neurológiai betegségek, mint az Alzheimer-kór is, könnyebben kezelhető lenne, ha ez a gát átjárhatóvá válna az alkalmazott szerek számára. A polimer nanopartikulák ígéretes lehetőségnek tűnnek erre a feladatra, mivel ezek képesek a „tight-junction” kapcsolatokat megnyitni a vér–agy gáton, és nagy dózisban átjuttatni a hatóanyagot, megcélozva a mutagén fehérjéket, amelyek a betegség kialakulásáért felelősek (22).

Mivel a vírusok természetes fejlődésük során tettek szert arra a tulajdonságukra, hogy specifikusan fertőzzenek meg gazdasejteket és átadják a genetikai tartalmukat, jó alanyok lehetnek olyan hordozóanyagok fejlesztéséhez, amelyek célzottan jutnak el egy-egy szövettípushoz. A vírus nanopartikulákon belül léteznek vírusszerű partikulák (virus like particles, VLPs), vagyis olyan genommentes vírusrészletek, amelyek

biológiailag összeférhetőek és lebomlóak, valamint nem fertőzőek vagy károsak az emberekre és más emlősökre. A vírus nanopartikulák belsejében gyógyszermolekulák, képzőanyagok, reagensok, quantum pontok vagy más nanopartikulák helyezhetőek el, míg a külső felszínhez olyan ligandumok kapcsolhatóak, amelyek sejtspecifikus kapcsolódást tesznek lehetővé (23).

A nanoméretű fémek nagyon eltérő tulajdonságokat mutathatnak mind a fémionokhoz, mind a nagyobb méretű fémrészecskékhez képest. Különleges morfológiájuknak köszönhető az erős katalitikus tulajdonságuk is (3).

Az ezüst 116 különböző mikroorganizmus elleni védekezésben bizonyult hatásosnak, így ezt gyakran alkalmazzák baktericid készítményekben, de égési sérülések és fertőzések esetén is használják. A kolloid ezüst képes baktérium, vírus és gomba eredetű enzimeket is roncsolni, gátolva ezzel az organizmus megfelelő metabolizmusát. Fontos kiemelni, hogy mindezen anélkül képes, hogy a humán enzimek vagy más hu-

mán eredetű anyagok károsodnának (3). Az ezüst nanorészecskéket magas hőmérsékleti rezisztenciájának, biztonságos alkalmazhatóságának és széleskörű antimikrobiális képességének köszönhetően már kereskedelemben elérhető termékekben is alkalmazzák. Felhasználják őket csomagoló polimerekben is, hogy növeljék a szavatossági időtartamokat, valamint, hogy megállítsák a könnyebben romlandó termékekben a mikrobák elszaporodását. Az ezüst nanopartikulák átjutnak a baktériumok membránjára, majd a sejtekben kumulálódnak, illetve a citoplazma-membrán és a sejtfal elválását indukálják. A patogén mikroorganizmusok proliferációja lehetetlenné válik az ezüstionok és a bakteriális DNS kölcsönhatásának köszönhetően. A sejtlégzést is akadályozzák és pórusok is képződhetnek a membránon az ezüstion-koncentráció növekedésével (24).

Az arany nanorészecskék lehetőséget nyújtanak új diagnosztikai és terápiás módszerek kifejlesztéséhez, mint például a real-time optikai diagnózis, a jelölés-mentes detektálás, a sejtek

mennyiségi meghatározása, új tumor-ellenes kezelések és gyógyszer szállító-rendszerek kialakítása (25).

Az arany-, az ezüst- és a platina nanopartikuláknak is megvan az a tulajdonságuk, hogy specifikusan kapcsolódhatnak egyes fehérjékhez és gátolhatják azok aktivitását. Mivel sok betegség, mint például a daganatos elváltozások, az arthritis, a makuladegeneráció stb. angiogenezis-függő, így új lehetőségek nyílnak arra, hogy inaktíválni lehessen az erek képződését kiváltó fehérjéket fém-nanorészecskékkel és felület-módosított fém-nanopartikulákkal (26).

Az antiszeptikus hatás szilícium-oxid részecskékkel is kiváltható. In vitro kísérletekben a 10 és 46 nm-es SiO_2 részecskék citotoxikus hatása nagyobb mértékű volt, mint a kristályos vegyületé humán bronchoalveoláris karcinóma eredetű sejteken. Az expozíció hatására növekedett a malondialdehid- és a laktát-dehidrogenáz aktivitása, ami lipid peroxidációt és a membrán károsodását jelezte (27). A

közvetlen antimikrobiális hatáson kívül a mezoporózus szilícium-dioxid nanorészecskék más polimer alapú gyógyszer szállító anyagokhoz képest rezisztensebbek a hő, a pH, a mechanikai stressz és a hidrolízis indukált degradációkkal szemben. Nagy felülettel és pórus térfogattal, valamint belső és külső funkcionális felülettel is rendelkeznek. A sajátos pórusstruktúrájuk miatt nem megfelelő zárósapka esetén sem szivárog belőlük a hatóanyag. Fontos kiemelni, hogy sejtfelületi receptorok nélkül is képesek a sejtek a mezoporózus szilícium-dioxid nanorészecskék felvételére klatrin- és endocytosisal vagy pinocytosisal (28).

A TiO_2 nanorészecske biocid és antiproliferatív tulajdonságú és UV fény hatására ez a hatás fokozódik (29). A TiO_2 nanorészecskéket felhasználják fehér pigmentként, festékekben, bevonatokban, műanyagokban, papírgyártásban, tintában, gyógyszerekben, élelmiszerekben, kozmetikumokban, naptejekben és fogkrémekben, de tej fehérítésére is alkalmazzák. Csípő és térd implantátumok alkotóeleméül is

szolgál. Három fő bejutási helye lehet a TiO_2 -nak a szervezetbe, ezek a bőr, a béltraktus és a légzőszervrendszer. A TiO_2 nanorészecskék gasztrointesztinális úton bejuttathatók gyógyszerek, élelmiszerek, víz és üdítőitalok által. Mivel a TiO_2 nem jut át a stratum corneumon, így a bőrön nem volt kimutatható károsító hatás. Ugyanakkor, a SiO_2 -dal bevont TiO_2 nanorészecskék már képesek átjutni kis mennyiségben UV-B-vel károsított bőrön, azonban transzdermális abszorpció nem detektálható. A belélegzett TiO_2 nanorészecskék 1–5 nm-ig a légzőszervrendszer minden régióban megtalálhatóak, 20 nm-ig a leggyakrabban a nasopharyngeális és alveoláris régiókban voltak fellelhetőek, míg 0,5–10 μm -ig a nanorészecskék fennakadnak a légutak és az alveolusok epitéliumán. A tüdőben krónikus gyulladást okozhatnak, amit reaktív oxigéngyökök képződése és epiteliális proliferáció követ. Ezek már mutációkhoz vagy akár tumor kialakulásához is vezethetnek (30). Egyedi tulajdonságuknak köszönhetően, mint például a nagy stabilitás és az antibiotikus hatás, a TiO_2 nanorészecskéket mind tudományos, mind

pedig ipari területeken is alkalmazzák, azonban fontos, hogy a szervezetre káros hatásaival kapcsolatban további információkat szerezzünk. Megvilágított TiO_2 felületen szuperoxid anionok, hidroxil- és hidrogén-peroxid reaktív oxigén gyökök képződhetnek, amelyek a mikroorganizmusok membránjában található foszfolipideket oxidálhatják. A hidroxil-gyökök nagyságrendekkel hatásosabban inaktíválják az *E. coli*-t az olyan hagyományos fertőtlenítőszerkezhöz képest, mint például a klór. Így, a TiO_2 nanopartikulák képesek inaktíválni a mikrobiális sejteket fotokatalitikus reakciók során. Kubacka és mtsai (2009) (31) TiO_2 és Ag nanorészecskéket tartalmazó etilén-vinil-alkohol nanokompozit filmek antimikrobiális hatását tanulmányozták, és sikerült kimutatni azok biocid hatását Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokon (*E. coli* 1337–H, *Staphylococcus aureus* 1341–H), valamint élesztőgombákon (*Pichia jadinii*) is. A biocid hatás UV besugárzás hatására növekedett (24). Molina és mtsai (2014) (32) anorganikus, vizes közegben vizsgálták a TiO_2 nanorészecskék baktériumellenes hatását. A TiO_2

nanorészecskék vékony filmrétegben, UV-A sugárzás alatt, alacsony hőmérsékleten sikeresen deaktiválták az *E. coli*-t. A szerzők véleménye szerint ezek a részecskék hasznosíthatóak lehetnek olyan felületek készítésénél, mint a polietilén-tereftalát (PET), amely a legtöbb üdítő- és vizes palack alapanyagául szolgál (24).

A ZnO nanopartikulák szintén nagy felület/térfogataránnyal, magas UV abszorpcióval és hosszú szavatossági idővel rendelkeznek. Ezekből a tulajdonságokból eredendően katalizátorként, gáz-szenzorként, gumi és műanyag előállításához, UV sugárzás elnyelőként alkalmazzák kozmetikumokban, illetve vírusellenes hatóanyagként különböző bevonatokban. A ZnO poliszterénes felület módosításával javítható annak összeférhetősége az anorganikus nanopartikulákkal, valamint a szerves mátrixokkal, azonban fotokatalitikus aktivitása csökken (33). A ZnO nanopartikulák potenciális összetevők lehetnek az élelmiszeripari és mezőgazdasági rendszerek átalakítása során. Nagy érdeklődés irányult ezen nanorészecskék felé anti-

mikrobiális tulajdonságuk miatt is, hiszen nagy szükség van alternatív antibakteriális szerekre nagyobb járványok kitörése esetén. A ZnO-nak erős gátló hatása van egyes mikroorganizmusok növekedésére, mint például az *E. coli*, a *Salmonella spp.*, a *Staph. aureus*, a *Campylobacter jejuni* és a *Listeria monocytogenes* növekedésére is (24).

Jelenleg számos kutatás irányul a szelén nanorészecskék antibakteriális tulajdonságaira és felhasználásukra az élelmiszeriparban, mint csomagolóanyagok alkotóelemei. Tran és Webster (2013) (34) alkalmasnak tartotta a szelént arra, hogy antibakteriális polimer bevonatok alapanyagául szolgáljon, és így antibiotikum helyettesítőként lehetne alkalmazni. Vera és mtsai (2016) (35) mogyorót csomagoltak szelén nanorészecskéket tartalmazó, többrétegű műanyag csomagolóanyagba, amely növelte a termék eltarthatósági idejét. A csomagolás antioxidáns tulajdonságot biztosított az élelmiszernek, valamint méréseik alátámasztották, hogy a csomagolóanyagot alkotó nanorészecskék nem mutattak helyváltoztató viselke-

dést. Az élelmiszert nem szennyezték, így akár a csomagolóanyag további felhasználása is lehetővé válik (24).

Kutatások rámutattak arra, hogy a MgO nanorészecskék kis mennyiségben is antibakteriális tulajdonsággal rendelkeznek, továbbá a baktériumok spóráit is roncsolják, mivel képesek a sejtfalban elhelyezkedő fehérjekötések felbontására, valamint a felszínükön reaktív oxigéngyökök képződését és lipid-peroxidációt is generálnak.

Mirhosseini és mtsai (2016) (36) MgO nanorészecskék, nisin (egy polciklusos antibiotikum) és a hőkezelés együttes biocid hatását tanulmányozták tejben. A három faktor hatása összeadódott és a patogén sejtek membránjainak szétesését, valamint a sejtalkotók felszakadását is tapasztalták (24).

Ro és mtsai (2015) (37) a CaO nanopartikulumok biocid hatását tesztelték *E. coli*-n húspogácsákban, 10 és 18 °C-on. Szignifikánsnak bizonyult a patogének növekedésének gátlása. Megállapították, hogy a húspogácsák biz-

tonságosan tárolhatóak 2% nano-CaO hozzáadása után.

Az emberi tevékenység során számos esetben nem szándékosan is felszabadulnak nanoméretű anyagok. Mint az előzőekből látható, ez a típusú szennyezés a jövőben egyre nagyobb mértékűvé válhat, így fontos megismerni a lehetséges hatásokat. Hegesztési folyamatokból, a gyárakból és közlekedési eszközökből származó füst nano-, illetve nagyobb méretű részecskéket is tartalmaz és bizonyos partikulák ingerlő hatásúak lehetnek. Csökkentik a légzésfunkciókat, túlérzékenységet, asthmát, öntőlázat, krónikus bronchitist, tüdőfibrózist, vas- és egyéb részecske lerakódást, vagy akár tüdőrákot is kiválthatnak. A halálozási ráta növekedését figyelték meg bizonyos, a szennyezésben leginkább érintett dolgozók, így pl. a hegesztők körében (38). A füstben leggyakrabban és legnagyobb mennyiségben előforduló fémek közé tartozik a vas, a króm, az alumínium, a nikkel, a mangán és a magnézium, főként fénoxidok formájában. A vas sziderózist okozhat, a man-

gán neurotoxikus hatású, mely nagyobb mennyiségben mangánizmust idézhet elő és hajlamosíthat a Parkinson-kórra, a króm és a nikkkel bizonyítottan karcinogének (39). Meg kell azonban említeni, hogy ezen kórformák kialakulását sok faktor befolyásolhatja, így a hegesztés mellett a dohányzás, az egyéb forrásból származó por és füstterhelés szintén szerepet játszhatnak a kórfejlődésben (39, 40, 41). Néhány fém a tüdőből történő felszívódást követően jó megoszlást mutat a szervezetben, így az egész testben kifejthetik hatásukat. Ezek nem csak a tüdőt károsíthatják, hanem más szerveket is, általában az idegrendszert vagy a veséket támadják meg (42).

A fénoxid nanorészecskék expozíciója esetében már a korai vizsgálatok is igazolták, hogy főként lokális hatással kell számolni, elsősorban a légutakban, illetve a bőrön, de a szisztémás hatások további tanulmányozása, feltérképezése is igen fontos. Hangsúlyozni kell a thrombocytá aggregációra gyakorolt hatásukat, amely minden szervrendszert érint és a cardiovasculáris betegségek rizikóját jelentősen fokozhatja

(10). A fénoxid nanorészecskék nagy figyelmet kaptak, mivel oxidatív stresszt okoznak, ezáltal káros hatással vannak a légző, és a szív- és érrendszerre. A reaktív oxigén gyökök reakcióba léphetnek a környező szöveti sejtekkel és roncsolhatják azokat. Továbbá, ez az oxidatív stressz hozzájárulhat későbbi akut és krónikus légzőszervi, illetve egyéb szervi betegségekhez (43, 44, 45, 46).

Természetes előfordulás

Nem csak mesterségesen állíthatók elő kisméretű partikulumok, hanem a természetben is előfordulhatnak nanorészecskék. A *Haliotidae* családba tartozó tengeri kagylók héja (abalone kagylók/tengeri fülcsiga fajok, *Haliotis iris*, *H. fulgens*, *H. corrugata*, *H. midae*) például olyan kalcium-karbonát nanostruktúrákat tartalmaz, amelyeket szénhidrát-fehérje komplex ragaszt össze. Ez a szerkezet nagy biztonságot nyújt az állatnak, hiszen ha valamilyen külső sérülés éri a kagylóhéjat a nanostruktúrák elren-

dezése megakadályozza, hogy az tovább repedjen és károsodjon az állat páncélja (5). A kovamoszat héja (pl. *Pinnularia* fajok, *P. viridis*, *P. rhombarea*, *P. sinistra*) is tartalmaz nanoméretű elemeket, de akár az iszapban is felfedezhetjük ezeket (47). Erdőtüzek és vulkáni aktivitás során is juthat a levegőbe nanoméretű részecske. Az általános leírásban említett tulajdonságok miatt az ilyen módon levegőbe kerülő nanorészecske szennyeződés igen lassan távozik el a légkörből (4).

Összefoglalás

Napjainkban egyre inkább növekszik a különböző nanorészecskék tervezett előállítás és felhasználása az ipar, az élelmiszer-előállítás és az orvostudományok számos területén. Emellett, a kutatások szerint a környezetszennyezés bizonyos részét is ilyen típusú szerves vagy szerves eredetű ultrafinom részecskék adják. A speciális tulajdonságok leírásában is kiemelésre került, hogy a részecskék viselkedését inkább a méretük, és az ezzel járó különlegességek határozzák meg, mint a kémiai összetételük (48, 49).

Az irodalmi adatok alapján egyértelmű, hogy a nanoanyagok felhasználási területe egyre inkább bővül majd a jövőben. A felhasználási területek közül kiemelendő az élelmiszeripar, illetve az orvosbiológiai terápiás célú alkalmazások bővülése. Ezekben az esetekben a nanorészecskék szándékoltnak kerülnek bejuttatásra az ember, illetve az állatok szervezetébe. Így sok szempontból kulcsfontosságú nyomon követni és megismerni ezen részecskék hatásait különböző szervezetekre (13).

A vizsgálatok alapján számos egyszerű vagy összetett nanorészecske hasznosnak bizonyult ezekben az alkalmazásokban. Akár aktív hatóanyagként, fertőtlenítő- és tartósítószerként, akár vivőanyagként, illetve diagnosztikumként alkalmazva számos előnnyel rendelkeznek a hagyományosan használt anyagokkal szemben. Felülethez kötve hosszú hatásidejűek, méretükből fakadóan könnyebben bejutnak a célsejtekbe. Az eddig megismert pozitív tulajdonságok alapján várható, hogy a nanorészecskék alkalmazása kiszoríthat a technológiából számos hagyományos anyagot. Erre jó példa lehet az

immun-hisztológiai jelölések esetében egyre gyakrabban alkalmazott kvantum pontok használata, amelyek a hagyományos fluorokrómokkal szemben sokkal kevésbé halványulnak el az UV besugárzás hatására, illetve szinte teljesen színtelen fénnyel kibocsátására alkalmasak megfelelő tervezés esetén. Így akár a diagnosztikai munkában, akár a kutatásban a fluorokrómoknál sokkal kedvezőbb lehet az alkalmazásuk, bár ezeknek a jelöléseknek az ára jelenleg még meghaladja a hagyományos jelölőanyagokét.

Ezzel párhuzamosan, de talán lassabban bővülnek az ismereteink az ultrafinom részecskék egyéb, – esetleg nemkívánatos – biológiai hatásairól. Így fontos hangsúlyozni azoknak a kutatásoknak a jelentőségét, amelyek ezen tulajdonságok felderítését célozzák, ezekről eddig nagyon kevés információ áll rendelkezésre (12). Fontos felhívni arra a figyelmet, hogy bár ezek az anyagok nagyon sok előnyös tulajdonsággal rendelkeznek, biológiai rendszerben a viselkedésük az elvárhatótól eltérő lehet. Emiatt fontos lenne vizsgálni ezek

biológiai-kinetikai tulajdonságait, hogy a jövőben az esetleges élelmiszeripari és más területen való felhasználásuk aggálymentes legyen a jövőben.

Érdekeltségek

A szerzőknek nincsenek érdekeltiségei.

Anyagi támogatás

Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valószínűleg meg (a támogatási szerződés száma: AZ EFOP-3.6.3-VE-KOP-16-2017-00005, címe: Tudományos utánpótlás erősítése a hallgatók tudományos műhelyeinek és programjainak támogatásával, a mentorálás folyamatának kidolgozásával)

129055 azonosító számú FK_18 pályázati forrás címe: „A hegesztéskor keletkező füst légzőszervi és szisztémás hatásainak vizsgálata egér modellen különös tekintettel a volframelektrodás argon vé-

dőgáz (TIG) hegesztésre, az ózon kibocsátásra és a „metal fume fever” szindrómára”

Szerzői munkamegosztás

Az irodalomkutatást Sz. B. G. és Sz. S. É. végezte. A cikk megszövegezése Sz. B. G. és K. Cs. munkája. L. J. a szöveg javítását végezte és javaslatokat tett az esetleges bővítésekre, átalakításokra. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Köszönetnyilvánítás

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósul meg (a támogatási szerződés száma: AZ EFOP–3.6.3–VEKOP–16–2017–00005, címe: Tudományos utánpótlás erősítése a hallgatók tudományos műhelyeinek és programjainak támogatásával, a mentorálás folyamatának kidolgozásával). Emellett köszönjük a 129055 azonosító számú FK_18 pályázati forrás támogatását is.

Irodalomjegyzék

1. Chellaram C, Murugaboopathi G, John A, et al. Significance of nanotechnology in food industry. APCBEE procedia. 2014;8:109-13. DOI: [10.1016/j.apcbee.2014.03.010](https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2014.03.010).
2. Priebe M, Fromm KM. Nanorattles or yolk-shell nanoparticles—what are they, how are they made, and what are they good for? Chemistry—A European Journal. 2015;21(10):3854-74. DOI: [10.1002/chem.201405285](https://doi.org/10.1002/chem.201405285).
3. Singh M, Singh S, Prasad S, et al. Nanotechnology in medicine and antibacterial effect of silver nanoparticles. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2008;3(3):115-22. DOI: [10.1016/j.rppnen.2013.01.004](https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2013.01.004).
4. Ferreira A, Cemlyn-Jones J, Cordeiro CR. Nanoparticles, nanotechnology and pulmonary nanotoxicology. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). 2013;19(1):28-37. DOI: [10.1016/j.rppnen.2013.01.004](https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2013.01.004).
5. Steinhart M. Introduction to Nanotechnology. By Charles P. Poole, Jr. and Frank J. Owens. Angewandte Chemie International Edition. 2004;43(17):2196-7. DOI: [10.1002/anie.200385124](https://doi.org/10.1002/anie.200385124).

6. Adams FC, Barbante C. Nanoscience, nanotechnology and spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. 2013;86:3-13. DOI: [10.1016/j.sab.2013.04.008](https://doi.org/10.1016/j.sab.2013.04.008).
7. Batista CAS, Larson RG, Kotov NA. Nonadditivity of nanoparticle interactions. *Science*. 2015;350(6257):1242-477. DOI: [10.1126/science.1242477](https://doi.org/10.1126/science.1242477).
8. Phool S. Properties of Nanomaterials and Environment. *Nanotechnology Applications in Environmental Engineering*. Hershey, PA, USA: IGI Global; 2019. p. 28-43, DOI: [10.4018/978-1-5225-5745-6.ch002](https://doi.org/10.4018/978-1-5225-5745-6.ch002).
9. Hewakuruppu YL, Dombrovsky LA, Chen C, et al. Plasmonic “pump–probe” method to study semi-transparent nanofluids. *Applied Optics*. 2013;52(24):6041-50. DOI: [10.1364/AO.52.006041](https://doi.org/10.1364/AO.52.006041).
10. Pándics T. A nanorészecskék környezeti-egészségügyi hatásainak elemzése. *Egészségtudomány*. 2008;52(3):1-20.
11. Murphy CJ. Nanocubes and nanoboxes. *Science*. 2002;298(5601):2139-41. DOI: [10.1126/science.1080007](https://doi.org/10.1126/science.1080007).
12. Durán N, Marcato PD. Nanobiotechnology perspectives. Role of nanotechnology in the food industry: a review. *International Journal of Food Science & Technology*. 2013;48(6):1127-34. DOI: [10.1111/ijfs.12027](https://doi.org/10.1111/ijfs.12027).
13. Larsen ST, Jackson P, Poulsen SS, et al. Airway irritation, inflammation, and toxicity in mice following inhalation of metal oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*. 2016;10(9):1254-62. DOI: [10.1080/17435390.2016.1202350](https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1202350).
14. Berekaa MM. Nanotechnology in food industry; advances in food processing, packaging and food safety. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2015;4(5):345-57.
15. Rashidi L, Khosravi-Darani K. The applications of nanotechnology in food industry. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2011;51(8):723-30. DOI: [10.1080/10408391003785417](https://doi.org/10.1080/10408391003785417).
16. Park S-J, Taton TA, Mirkin CA. Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes. *Science*. 2002;295(5559):1503. DOI: [10.1126/science.1067003](https://doi.org/10.1126/science.1067003).
17. Hong R, Fischer NO, Verma A, et al. Control of protein structure and function through surface recognition by tailored nanoparticle scaffolds. *Journal of the American Chemical Society*. 2004;126(3):739-43. DOI: [10.1021/ja037470o](https://doi.org/10.1021/ja037470o).
18. Karimi Z, Karimi L, Shokrollahi H. Nano-magnetic particles used in biomedicine: core and coating materials. *Materials Science and Engineering: C*. 2013;33(5):2465-75. DOI: [10.1016/j.msec.2013.01.045](https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.045).

19. Penn SG, He L, Natan MJ. Nanoparticles for bioanalysis. *Current opinion in chemical biology*. 2003;7(5):609-15. DOI: [10.1016/j.msec.2013.01.045](https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.045).
20. Gu FX, Karnik R, Wang AZ, et al. Targeted nanoparticles for cancer therapy. *Nano today*. 2007;2(3):14-21. DOI: [10.1016/S1748-0132\(07\)70083-X](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70083-X).
21. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal of controlled release*. 2001;70(1-2):1-20. DOI: [10.1016/S0168-3659\(00\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(00)00339-4).
22. Roney C, Kulkarni P, Arora V, et al. Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease. *Journal of controlled release*. 2005;108(2-3):193-214. DOI: [10.1016/j.jconrel.2005.07.024](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.07.024).
23. Yildiz I, Shukla S, Steinmetz NF. Applications of viral nanoparticles in medicine. *Current opinion in biotechnology*. 2011;22(6):901-8. DOI: [10.1016/j.copbio.2011.04.020](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.04.020).
24. Hoseinnejad M, Jafari SM, Katouzi-an I. Inorganic and metal nanoparticles and their antimicrobial activity in food packaging applications. *Critical reviews in microbiology*. 2018;44(2):161-81. DOI: [10.1080/1040841X.2017.1332001](https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1332001).
25. Catherine L, Olivier P. *Gold nanoparticles for physics, chemistry and biology*: World Scientific; 2017.
26. Bhattacharya R, Mukherjee P. Biological properties of “naked” metal nanoparticles. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(11):1289-306. DOI: [10.1016/j.addr.2008.03.013](https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.013).
27. Lin W, Huang Y-w, Zhou X-D, et al. In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2006;217(3):252-9. DOI: [10.1016/j.taap.2006.10.004](https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.10.004).
28. Slowing II, Vivero-Escoto JL, Wu C-W, et al. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60(11):1278-88. DOI: [10.1016/j.addr.2008.03.012](https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012).
29. Blake D, Maness P-C, Huang Z, et al. Application of the Photocatalytic Chemistry of Titanium Dioxide to Disinfection and the Killing of Cancer Cells. *Separation and Purification Reviews - SEP PURIF REV*. 1999;28:1-50. DOI: [10.1080/03602549909351643](https://doi.org/10.1080/03602549909351643).
30. Shi H, Magaye R, Castranova V, et al. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and fibre toxicology*. 2013;10(1):15. DOI: [10.1186/1743-8977-10-15](https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-15).

31. Kubacka A, Cerrada ML, Serrano C, et al. Plasmonic nanoparticle/polymer nanocomposites with enhanced photocatalytic antimicrobial properties. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2009;113(21):9182-90. DOI: [10.1021/jp901337e](https://doi.org/10.1021/jp901337e).
32. Molina J, Sanchez-Salas JL, Zuniga C, et al. Low-temperature processing of thin films based on rutile TiO₂ nanoparticles for UV photocatalysis and bacteria inactivation. *Journal of materials science*. 2014;49(2):786-93. DOI: [10.1007/s10853-013-7761-3](https://doi.org/10.1007/s10853-013-7761-3).
33. Hong R, Li J, Chen L, et al. Synthesis, surface modification and photocatalytic property of ZnO nanoparticles. *Powder Technology*. 2009;189(3):426-32. DOI: [10.1016/j.powtec.2008.07.004](https://doi.org/10.1016/j.powtec.2008.07.004).
34. Tran PA, Webster TJ. Antimicrobial selenium nanoparticle coatings on polymeric medical devices. *Nanotechnology*. 2013;24(15):155101. DOI: [10.1088/0957-4484/24/15/155101](https://doi.org/10.1088/0957-4484/24/15/155101).
35. Vera P, Echegoyen Y, Canellas E, et al. Nano selenium as antioxidant agent in a multilayer food packaging material. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2016;408(24):6659-70. DOI: [10.1007/s00216-016-9780-9](https://doi.org/10.1007/s00216-016-9780-9).
36. Mirhosseini M. Evaluation of antibacterial effect of magnesium oxide nanoparticles with nisin and heat in milk. *Nanomedicine Journal*. 2016;3(2):- . DOI: [10.1007/s00216-016-9780-9](https://doi.org/10.1007/s00216-016-9780-9).
37. Ro EY, Ko YM, Yoon KS. Survival of pathogenic enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) and control with calcium oxide in frozen meat products. *Food Microbiology*. 2015;49:203-10. DOI: [10.1016/j.fm.2015.02.010](https://doi.org/10.1016/j.fm.2015.02.010).
38. Coggon D. Epidemiological studies of styrene-exposed populations. *Critical reviews in toxicology*. 1994;24 Suppl:S107-15. Epub 1994/01/01. DOI: [10.3109/10408449409020143](https://doi.org/10.3109/10408449409020143).
39. Sferlazza SJ, Beckett WS. The respiratory health of welders. *The American review of respiratory disease*. 1991;143(5 Pt 1):1134-48. Epub 1991/05/01. DOI: [10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1134](https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1134).
40. Mur JM, Pham QT, Teculescu D, et al. Arc welders' respiratory health evolution over five years. *International archives of occupational and environmental health*. 1989;61(5):321-7. Epub 1989/01/01. DOI: [10.1007/bf00409387](https://doi.org/10.1007/bf00409387).
41. Al-Otaibi ST. Respiratory health of a population of welders. *Journal of family & community medicine*. 2014;21(3):162-5. Epub 2014/11/07. DOI: [10.4103/2230-8229.142969](https://doi.org/10.4103/2230-8229.142969).
42. Akbarkhanzadeh F. Long-term effects of welding fumes upon respiratory symptoms and pulmonary function. *Journal of occupational medicine : official publication of the American College of Occupational Medicine*. 2014;56(1):1-7. Epub 2014/01/01. DOI: [10.1093/occmed/kqt001](https://doi.org/10.1093/occmed/kqt001).

- tion of the Industrial Medical Association. 1980;22(5):337-41. Epub 1980/05/01. DOI: [10.1097/00043764-198005000-00007](https://doi.org/10.1097/00043764-198005000-00007).
43. Antonini JM, Leonard SS, Roberts JR, et al. Effect of stainless steel manual metal arc welding fume on free radical production, DNA damage, and apoptosis induction. *Molecular and cellular biochemistry*. 2005;279(1-2):17-23. Epub 2005/11/12. DOI: [10.1007/s11010-005-8211-6](https://doi.org/10.1007/s11010-005-8211-6).
44. Riediker M. Cardiovascular effects of fine particulate matter components in highway patrol officers. *Inhalation toxicology*. 2007;19 Suppl 1:99-105. Epub 2007/10/04. DOI: [10.1080/08958370701495238](https://doi.org/10.1080/08958370701495238).
45. Graczyk H, Lewinski N, Zhao J, et al. Characterization of Tungsten Inert Gas (TIG) Welding Fume Generated by Apprentice Welders. *The Annals of occupational hygiene*. 2016;60(2):205-19. Epub 2015/10/16. DOI: [10.1093/annhyg/mev074](https://doi.org/10.1093/annhyg/mev074).
46. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015;36(2):83-U28. DOI: [10.1093/eurheartj/ehu458](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu458).
47. Ren FH, Campbell J, Wang XY, et al. Enhancing surface plasmon resonances of metallic nanoparticles by diatom biosilica. *Opt Express*. 2013;21(13):15308-13. DOI: [10.1364/Oe.21.015308](https://doi.org/10.1364/Oe.21.015308).
48. Hirn S, Semmler-Behnke M, Schleh C, et al. Particle size-dependent and surface charge-dependent biodistribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2011;77(3):407-16. Epub 2011/01/05. DOI: [10.1016/j.ejpb.2010.12.029](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.12.029).
49. Nabeshi H, Yoshikawa T, Matsuyama K, et al. Evaluation of size-dependent acute toxicity and toxicokinetics of amorphous nanosilicas. *Toxicology letters*. 2009;189:S181-S2. DOI: [10.1016/j.toxlet.2009.06.635](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.06.635).