

## التسمم الخلوي والوراثي بالجسيمات النانوية Cytotoxicity and Genotoxicity of Nanoparticles

أولاً: التسمم الخلوي: تعريفه وأهميته

Cytotoxicity: Identification and Importance

إن المنتجات الاستهلاكية التي يتعرض لها الإنسان لا بد بل ومن الأمور الحتمية أن يتم عليها إجراء مجموعة من الاختبارات المتخصصة في بحث مدى سمية أو أمان هذه المنتجات. وفي هذا المجال، فإن النظم الاختبارية والنماذج البيولوجية المستخدمة في هذا المجال عديدة ومتنوعة، منها ما يعتمد على استخدام الحيوانات المعملية ويطلق عليها أنظمة داخل الجسم الحي (*in vivo*) ومنها ما يعتمد على استخدام أنظمة بيولوجية خارج الجسم الحي (*in vitro*) مثل استخدام المزارع الخلوية أو ما يُطلق عليه الطرق البديلة (Alternative Methods). وفي هذا الشأن، فإنه نظراً للتطور العلمي الكبير في أساليب وتقنيات البحث خاصة فيما يتعلق بعلوم بيولوجية وفسولوجية الخلية، فإن ذلك قد ساعد الكثير من الباحثين على معرفة ما يمكن أن تُحدثه المواد السامة على المستوى الخلوي (Cellular)، التحت خلوي (Subcellular) بل على المستوى الجزيئي (Molecular)، متيقنين بذلك من الوصول وفهم العديد من التفسيرات والميكانيكيات التي لم يمكن فهمها من دراسات علم السمية التي تم إجراؤها مسبقاً على حيوانات التجارب المعملية.

من هنا نشأ استخدام مصطلح السمية الخلوية كدليل على معرفة التأثير السام الذي تُحدثه المادة السامة ولكن على المستوى الخلوي (Cytotoxicity)، الأمر الذي أدى إلى أن يكون ذلك التخصص هو أحد فروع علم السمية والذي يُطلق عليه علم سمية الخلية (Cell Toxicology) أو السمية الخلوية (Cellular Toxicology). وفي حقيقة الأمر، فقد بدأ جذب الانتباه إلى هذا الفرع نتيجة نجاح الكثير من المحاولات البحثية سواءً على المستوى الأكاديمي أو التطبيقي على إيجاد طرق و وسائل معملية يمكن من خلالها إجراء عمليات تقييم الضرر للعديد من المواد السامة مستخدمة بذلك نظم حيوية مختلفة ولكن خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) (خاصة فيما يتعلق باستخدام الخلايا الحيوانية المزروعة) والتي أثبتت إلى حد كبير على مدى إمكانية الاعتماد على النتائج المتحصل عليها من هذه الطرق في التنبؤ ببعض التأثيرات السامة التي تُحدثها العديد من المركبات الكيميائية الضارة بداخل جسم الكائن الحي (*in vivo*) سواءً كان ذلك الكائن إنساناً أو حيواناً.

من أجل ذلك ، فقد تزايدت درجة اهتمام الكثير من العلماء المتخصصين بعلم السمية (خاصة على المستوى الخلوي) بوضع وتقديم وشرح الأسس التي يبنى عليها فرع علم السمية الخلوية وذلك من حيث تعريفه ، الغرض منه ، أهدافه ، المشاكل التي تواجهه مستعنين بذلك بالعديد من المناقشات حول الأهداف النهائية بداخل الخلايا والتي تعمل عليها المواد السامة وكذلك الاختبارات المختلفة التي يمكن اتباعها للكشف عن تأثير تلك المواد. بناءً على ذلك، فإنه من أجل التوصل إلى فهم كيفية إحداث التأثير السام على المستوى الخلوي، فإن ذلك يرتبط وبشكل وثيق بفهم كل من المعلومات والأساسيات البيولوجية وكيفية إحداث التسمم على المستوى الخلوي، حتى يمكن الوصول إلى النقطة النهائية التي تمكن الباحثين من إجراء عملية تقييم الضرر. ونظراً لوجود عدد لا حصر له من الملوثات البيئية ذات التأثيرات السامة التي تتعرض لها الكائنات الحية بأنواعها، وحيث إن تلك الكائنات تتربط من العديد من الأعضاء التي تتكون بدورها من الأنسجة التي تتألف من الكم الهائل من الخلايا، فكان لا بد من حتمية دراسة التأثيرات السامة من نقطة البداية ألا وهي الخلية.

من هنا يتضح مدى ارتباط العلوم ببعضها، الأمر الذي من خلاله تتضح أهمية نشوء فرع علم سمية الخلية. هذا الفرع هو الذي يربط علم السمية بعلم البيولوجية الخلوية. ومن الناحية العملية، فنظراً لأهمية ذلك المجال، فإن عمليات التطور والتقدم البحثي التي تحدث بشكل سريع، وبصورة مكثفة، تتركز جميعها على أهمية استخدام الخلايا الحيوانية المزروعة كوسيلة بديلة عن الحيوانات العملية أو مكملتها في دراسات السمية، مستهدفة بذلك عمليات التنبؤ بالتأثيرات السامة على مختلف مكونات جسم الكائن الحي. فعلى سبيل المثال، قد تم التوصل إلى طرق تختص بدراسة التأثير السام على الجلد، والعين، والسمية الضوئية وكذلك تشوه الأجنة إلى غير ذلك من التأثيرات التي قدمتها النتائج المتحصلة عليها من دراسات التأثيرات السامة على الخلايا المزروعة من تلك الأعضاء خارج جسم الكائن الحي.

وبصفة عامة، فإن علم السمية الخلوية قد تم تعريفه على أنه عبارة عن مجموعة الأبحاث التي تهتم بدراسة التأثيرات المعاكسة للمواد الكيميائية وكذلك العوامل الطبيعية على الخلايا وذلك سواء أكانت بطريقة وصفية أم كمية، بما يشمل ذلك إجراء عمليات تسلسل أو ترتيب لدرجة السمية للمركبات تحت الدراسة وكذلك عمليات استقرار التأثيرات السامة التي من الممكن حدوثها على مستوى الكائن الحي ومن ثم إجراء عمليات تقييم للضرر الذي قد تحدثه المركبات تحت الدراسة. وبناءً على ذلك، فقد تم التوصل إلى عدة تقنيات يمكن إجراؤها خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*)، مما يمكن من اتباعها كأنظمة تقييم لسمية المركبات الضارة على الخلايا، ولذلك، فإن العديد من تلك الطرق والتقنيات، قد قام العالمان (Atterwill and Pharm, 1987) بتجميعها ووصفها بشكل دقيق.

من جهة أخرى، فقد لوحظ أن مفهوم علم السمية الخلوية قد بدأ في الظهور بشكل متوازٍ مع عمليات البحث التي تم إجراؤها حول الطرق البديلة للحيوانات في دراسات علم السمية. فمنذ أواخر الخمسينيات، قد بدأت تزداد

حملة الانتقادات تجاه الاختبارات التقليدية الروتينية التي كان يتم إتباعها في دراسات علم السمية من حيث استخدام الكم الهائل من أعداد الحيوانات. وقد نشأت تلك الحملة أساساً، منذ أن تم الاعتراف بعدم كفاءة العديد من طرق الاختبار التقليدية والمتبعة في دراسات التأثيرات السامة على الحيوانات وذلك سواء أكان من الناحية العلمية أم الأخلاقية. علاوة على ذلك، فكان لابد من ملاحظة الضغوط المستمرة من أجل تقييم سمية المزيد من المركبات الصناعية الجديدة والتي لم يمكن السماح بتسويقها إلا بعد إثبات عدم إضرارها بالإنسان أو بحيواناته النافعة.

وعلى أية حال، فمن الأمور المهمة هو التأكيد على أن فكرة علم سمية الخلية لا تعتمد على إيجاد الفروق والتمييز بين ما يحدث بداخل جسم الكائن الحي (*in vivo*) وخارجه (*in vitro*)، وإنما ذلك العلم لا يجب أن يتم اعتباره كمرادف للدراسات المعتمدة على استخدام الحيوانات المعملية في دراسات علم السمية وإنما الهدف منه هو الإقلال من استخدام تلك الحيوانات التي كانت وما زالت تستخدم بشكل عشوائي غير متحكم فيه. أيضاً يجب اعتبار ذلك العلم كوسيلة مُكمّلة وأساسية لفهم طبيعة ميكانيكيات إحداث الفعل السام للمواد المختبرة ومن ثم، يتم تقليل كل من عدد الحيوانات المعملية وتحسين الطرق البحثية بإتباع دراسات علم السمية الخلوية، وهو ما ينص عليه مبدأ العالمان (Russell and Burch, 1959) والذي أُطلق عليه مبدأ (Three R's).

واعتماداً على ما ينص عليه علم السمية الخلوية، فقد قام العديد من الباحثين بإجراء محاولات كثيرة بهدف تطوير طرق البحث المتعلقة بدراسة التأثيرات السامة للمواد الضارة على أساس إمكانية استخدام العديد من التحضيرات النسيجية المختلفة أو الأعضاء المزروعة أو استخدام المزارع الخلوية. أيضاً استخدام الجزئيات التحت خلوية (Sub-cellular fractions) مثل العُضيات الخلوية. وحتى الآن، فإن الطرق المعتمدة على استخدام الخلايا المزروعة خارج جسم الكائن الحي هي التي استطاعت أن تقدم النموذج الأمثل لهذه الاختبارات. وفي هذا المجال، توجد العديد من المزارع الخلوية التي تشتمل على خلايا حيوانية ثديية حديثة العزل من الكائن، أيضاً قد تكون الخلايا عبارة عن كائنات دقيقة مثل البكتيريا والفطريات أو حتى بعض الأوليات. وعموماً، فهما كانت نوعية الخلايا المزروعة، بدائية النواة (Prokaryotes) أو حقيقية النواة (Eukaryotes)، فقد أمكن الاحتفاظ بحياة الخلايا في مزارع معملية لفترات زمنية قصيرة وطويلة.

ومن خلال تلك الخلايا المنزرعة، فقد تم إنجاز مئات بل الآلاف من الأبحاث في شتى مجالات علم السموم بما في ذلك السمية الوراثية (Genotoxicity) والسمية الكبدية (Hepatotoxicity) للعديد من المواد السامة وكذلك العقاقير والأمصال واللقاحات والمضادات الحيوية والمركبات المتخصصة للقتل على الأورام السرطانية وكذلك المتخصصة ضد العديد من الأمراض الفيروسية... إلى غير ذلك من مركبات كانت وما زالت تستخدم على النطاق الأدمي والحيواني ويمتد تأثيرها إلى البيئة المحيطة بمكوناتها.

وحيث إن علم سمية الخلية يربط بين علم السموم (Toxicology) وعلم بيولوجية الخلية (Cell Biology) ، فإن العلم الأخير هو المهتم بتقديم النماذج البيولوجية التي من خلالها يمكن الحصول على المعلومات الضرورية التي تتعلق بالتركيب والوظيفة للخلايا حتى يمكن عزلها والحصول عليها بشكل سليم من أجل زراعتها خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) ومن ثم يمكن الحصول على ما يُسمى بالخطوط الخلوية (Cell lines) وكذلك الحصول على مزارع مشتركة بين الخلايا المختلفة إلى غير ذلك من مزارع خلوية تقدم الكثير من المعلومات عن طبيعة أعضاء جسم الكائن الحي.

وفيما يتعلق بمجزية علم السموم (Toxicology)، فمن خلاله يمكن الحصول على العديد من المعلومات المتعلقة عن كيفية إحداث المركبات السامة لفعالها وذلك على المستوى الخلوي. ولذلك، فإنه من خلال تداخل علم السموم مع بيولوجية الخلية، يمكن التمييز بين مرحلتين: الأولى وهي المرحلة التجريبية (empirical) والثانية هي المرحلة الميكانيكية (mechanistic) وذلك كما أوضحه العالم (Bernson et al., 1986) وغيره. بالنسبة للمرحلة الأولى، (التجريبية empirical) فهي التي تنص على أن المواد الكيميائية السامة، تُحدث فعلها من خلال تداخلها مع الوظائف الخلوية الرئيسية وذلك كما أوضحه العالم (Eikwall, 1983) وذلك مثل الوظائف الأساسية واللازمة لحياة الخلية والتي يمكن التعبير عنها بشكل متشابه بين جميع أنواع الخلايا سواءً أكانت تلك الخلايا بداخل جسم الكائن الحي (*in vivo*) أو خارجه (*in vitro*). بناءً على ذلك، فمن خلال ما تم إجراؤه من دراسات، فقد تم الحصول على قيم مرتفعة من معاملات الارتباط (Correlation coefficients) فيما بين قيم السمية الحادة التي تم الحصول عليها من استجابات الخلايا المزروعة خارج جسم الكائن الحي (*in vitro*) وبين قيم الجرعات المميتة النصفية (LD<sub>50</sub>) التي تم تسجيلها من تجارب الحيوانات المعملية (*in vivo*).

أما من حيث المرحلة الثانية (الميكانيكية mechanistic)، فهي التي تعتمد على فكرة أساسية وهي أن المواد المختبرة ذات التأثير الكيميائي الحيوي المتشابه، تعمل على إحداث فعلها بطريقة متشابهة على الخلايا، سواءً تلك الموجودة بداخل جسم الكائن الحي أو تلك المزروعة خارجه. ومن هنا، فإنه بعد الكشف عن الخصائص الأيضية والحركية وكذلك عن طبيعة الضرر الكيميائي الحيوي المسبب عن ظهور التأثير المعاكس، فإنه يتم تصميم النظام الاختباري والذي يعتمد في فكرته في الكشف عن نقطة الهدف النهائي بداخل الخلية والتي يرجع إليها تأثير ميكانيكية الفعل الذي أحدثته المادة السامة. ومن ثم، فإنه تتضح أهمية المرحلة الميكانيكية، في كونها المستولة عن ظهور التفاعلات المرضية على المستوى الخلوي، الأمر الذي يترتب عليه مدى درجة الارتباط بين ما يحدث بداخل جسم الكائن الحي وخارجه.

من هنا تتضح أهمية معرفة ميكانيكيات إحداث المواد السامة لفعالها على المستوى الخلوي، حيث إن ذلك يعتمد على تسهيل التنبؤ بشكل دقيق عن ما يمكن أن تُحدثه المركبات المختبرة، خاصة إذا ما كان لها تأثيرات سامة

سواءً على الحيوانات أو الإنسان. ولمعرفة تلك الميكانيكيات، فإنه يمكن تحقيق ذلك من خلال عمليات تقييم سمية المواد المختبرة على الخلايا المزروعة وذلك بشكل غربلة (Screening) للمواد المختبرة. وقد يمتد الأمر إلى توسيع دائرة البحث عن كيفية إحداث الفعل السام على العُضيات الخلوية المختلفة، سواءً باستخدام الخلايا المزروعة أو على مستوى العُضيات بعد أن يتم عزلها من الخلايا، ومن هنا تتضح أهمية الإلزام بحركيات السموم بالمزرعة الخلوية. من جهة أخرى، فحيث إن الهدف النهائي لمعظم دراسات السمية، تتعلق بالتنبؤ بحدوث الضرر للإنسان، فقد أمكن التوصل إلى زراعة العديد من الخلايا الأدمية والتي أمكن الحصول عليها من عدة مصادر مثل الأجنة الأدمية الناتجة من عمليات الإجهاض (aborted embryos)، الأنسجة المعزولة من العمليات الجراحية سواءً كانت أنسجة طبيعية أو سرطانية، عمليات التشريح للجثث حديثة الوفاة، عمليات الفسيل المختلفة وما ينتج عنها من أنسجة مثل المشيمة وكذلك الدم. الأمر الذي أدى إلى تزايد الاهتمام بإجراء دراسات علم السمية الخلوية على الخلايا الأدمية.

أما عن طرق الاختبار المعتمدة على استخدام المزارع الخلوية في الكشف عن التأثيرات السامة للمواد الكيميائية التي يتم تطبيقها، فهي كثيرة العدد، إلا أن ما يتم استخدامه منها على المستوى التطبيقي فما زال قليلاً إلى حد ما، وذلك نظراً لما تم تطبيقه من قواعد منظمة تعمل على تشريع استخدام طريقة ما دون الأخرى على المستوى التطبيقي. وعلى الرغم من ذلك فهناك من الطرق التي فرضت نفسها من خلال ما أثبتته من دقة وصحة المعلومات التي قامت بتقديمها وذلك مثل أحد اختبارات السمية الوراثية أو الطفرية المعروفة بإسم إختبار إيمز (Ames test) المعتمد على استخدام سلالات بكتيرية من السالمونيلا للكشف عن المواد المطفرة. أيضاً هناك من الإختبارات التي تعتمد فكرتها على الكشف عن كفاءة المواد المضادة للسرطان وكذلك المركبات المضادة للفيروسات المرصدة مستخدمة بذلك خلايا أدمية، مما كان له أكبر الأثر في اكتشاف العديد من الأدوية الجديدة (Stenberg, 1986).

بناءً على ما سبق، فقد انجذب الكثير من العلماء إلى إجراء الكثير من الاختبارات الخاصة بتقدير سمية الجسيمات النانوية سواءً خارج الجسم الحي (*in vitro*) أو داخله (*in vivo*). وفي هذا الشأن، فقد تبين أن اتباع اختبارات تقدير سمية الجسيمات النانوية خارج الجسم الحي (*in vitro*) باستخدام المزارع الخلوية للخلايا الحيوانية أو الأدمية له الكثير من المميزات والقليل من العيوب. وفي الوقت نفسه، فإن اتباع طرق تقييم سمية الجسيمات النانوية داخل الجسم الحي (*in vivo*) باستخدام الحيوانات التجريبية له أيضاً فوائده ولكن يحاط بمجموعة من العيوب والقيود العلمية والأخلاقية. وعلى هذا الأساس، فكان لزاماً التنويه إلى مميزات وعيوب الطرق والاختبارات الخاصة باستخدام المزارع الخلوية في تقدير سمية الجسيمات النانوية. وفي هذا المجال، فإن فكرة استخدام الخلايا الحيوانية كمادة بيولوجية بديلة عن البكتيريا والطحالب والنباتات بل وعن الحيوان الكامل، لتقييم سمية المواد السامة قد

بدأت منذ منتصف الخمسينيات. وقد ساعد على ذلك التطور الكبير الذي شمل فكرة زراعة الخلايا الحيوانية والبقاء عليها بصورة حية خارج جسم الكائن الحي وذلك منذ أواخر القرن التاسع عشر. من جهة أخرى، فنظراً لما تقدمه الخلايا من نموذج متكامل (ولكنه مُصغر) من الكائن الحي من حيث التفاعلات الكيميائية الحيوية وعمليات التمثيل والإخراج أيضاً لما تم ملاحظته بأن استجابة الحيوان لفعل مادة ما يعود أصلاً إلى التغيرات وعليه الاستجابات الخلوية لهذه المادة، الأمر الذي أدى إلى التفكير في توظيف الخلايا الحيوانية كمادة بيولوجية حية في الدراسات المتعلقة بعلم السمية. هذا بجانب الانتقادات الشديدة التي واجهتها الطرق التقليدية والتي تتطلب وقتاً وجهداً ومالاً علاوة على الاعتبارات الأخلاقية فيما يتعلق بتفاعلات الحساسية للأشخاص القائمين بتداول الحيوانات العملية. بالإضافة إلى التزايد الكبير اللانهائي في عدد المركبات التي يتم إنتاجها لعديد من الأغراض. بناءً على ذلك، فقد أمكن إطلاق مصطلح الطرق البديلة (Alternative Methods) على جميع ما تشمله الاختبارات المعتمدة على استخدام الخلايا المنزرعة على أساس إمكانية الاستعاضة بها عن الطرق التقليدية المعتمدة على استخدام الحيوانات العملية. لذلك، فسوف يتم التركيز في الاستعراض المقبل على استخدام الخلايا الحيوانية أو الأدمية كأفضل وسيلة تم إثبات نجاحها طبقاً لما تقدمه من مميزات عديدة وعيوب قليلة والتي قد استطاع العديد من العلماء مثل (Sanz et al., 1988, Bakai and Fraizer, 1990) من سردها والتي تلخص في الاستعراض المقبل.

بالنسبة للمميزات: يمكن إدراج أهم ما تختص به الاختبارات المعتمدة على استخدام الخلايا المنزرعة خارج الجسم الحي في النقاط التالية:

- وجد أنها أكثر تقبلاً من حيث الجوانب الأخلاقية عن الطرق المستخدمة للحيوانات.
- لوحظ أنه بجزء صغير من العضو المستخرج من حيوان واحد فقط يمكن إجراء مئات بل آلاف من اختبارات تقييم سُمية الكثير من المركبات.
- تعتمد تلك الطرق على استخدام مادة بيولوجية متجانسة، علاوة على إمكانية استخدام مواد بيولوجية من مصدر آدمي (سحبة دموية أو أجزاء نسيجية متبقية من العمليات الجراحية).
- تتيح من إجراء الدراسات المتعلقة بميكانيكية الفعل للمركب المُختبر على جزء محدد من الخلايا، مما يتيح معرفة الهدف الرئيس أو الثانوي لفعل المركب المُختبر. هذا مما يؤدي إلى تجنب التداخلات الممكن حدوثها من تأثير الأعضاء الأخرى على طبيعة فعل المركب على هدفه الأساسي.
- تعمل الطرق البديلة على تسهيل الدراسات شديدة التخصص مثل حركات الفعل السام خاصة من حيث عمليات النقل والإزالة للسموم.

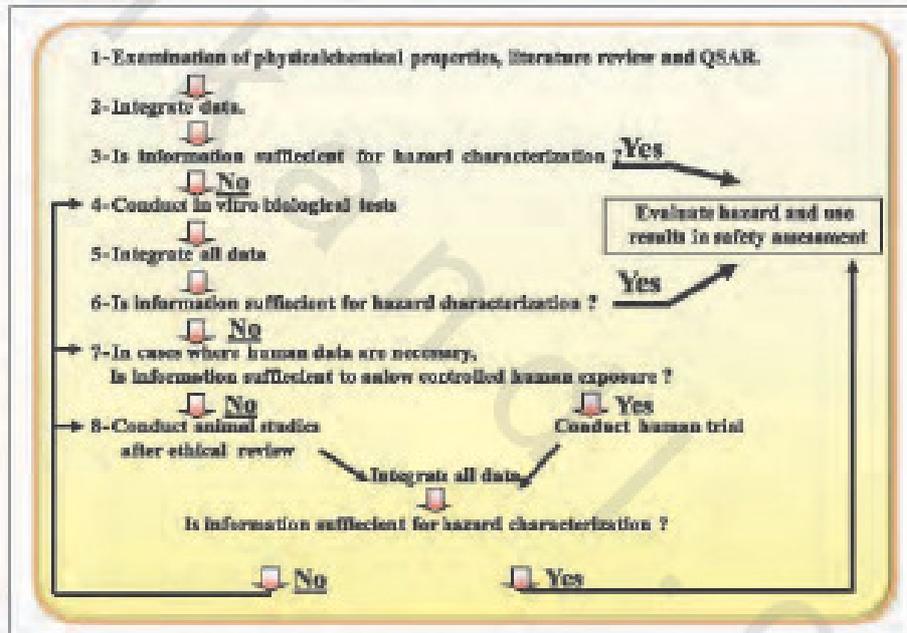
- قد أسهم عديد من الطرق البديلة على تفهم ميكانيكية إحداث الفعل السام لعدد كبير من المركبات خاصة من الناحية الكيميائية الحيوية.
- شارك عديد من تلك الطرق في تقدير سمية عدد لا حصر له من المواد السامة سواءً من خلال الفعل البيولوجي أو الكيميائي الحيوي.
- قد لوحظت المقدرة الكبيرة لتلك الطرق على تقييم سمية المركبات شديدة الشبه في تركيبها الكيميائي (مشابهات ضوئية أو فراغية) مع إظهار التمييز فيما بينهم من حيث طريقة الفعل.
- وجد أن التأثيرات يتم التحصل عليها من هذه الطرق يتم التعبير عنها بشكل كمي وليس وصفي. كما قد لوحظ التوافق الكبير بين تلك النتائج وبين الأخرى المتحصل عليها من الدراسات السابقة والتي أظهرتها الحيوانات المعملية، مع الفارق الكبير الذي أظهرته الطرق البديلة من حيث الدقة والسرعة. ذلك التوافق قد تم الإشارة إليه في عديد من الأبحاث سواءً من حيث قيم الموت النصفية أو من خلال الصفات الفيزيائية للمركبات المختبرة وعلاقتها بدرجة السمية.
- قد أثبتت تلك الطرق المدى الكبير لتكرارية النتائج المتحصل عليها، علاوة على إمكانية التحكم في الظروف التجريبية بدرجة عالية دون التدخل من عوامل أخرى كما هو حادث في حالة استخدام الحيوانات من حيث إجهاد الحيوان وتغير استجابته بصورة مفاجئة قد تكون غير متوقعة أو غير معروفة.
- تعتمد تلك الطرق على الدقة العالية لعمليات تطبيق التركيز المختبر للمادة تحت الدراسة ومن ثم مدى تفاعلها مع الهدف الأساسي لها.
- وجد إنها أكثر سهولة من حيث التطبيق وأكثر سرعة في الأداء مما يعمل على توفير الجهد والوقت علاوة على تكلفتها الاقتصادية القليلة مقارنة بالطرق التقليدية المستخدمة للحيوانات.
- لوحظ أن تلك الطرق تعتمد في تطبيقها على استهلاك كميات ضئيلة من المركب تحت الدراسة بعكس ما تتطلبه الطرق الأخرى.
- علمياً، فقد أثبتت الطرق التقليدية المعتمدة على استخدام الحيوانات على الأخطاء التجريبية والنتائج المتحصل عليها التي من غير الممكن تجنبها وذلك من حيث التأثيرات الملحوظة الناتجة من استجابات غاية في التعقيد والتي في بعض الأحيان تكون غير مفهومة وغير معروفة على وجه الدقة. على العكس تماماً في حالة الطرق البديلة التي تعمل على جزء محدد من الخلايا والتي من خلالها يمكن فهم المراحل والخطوات التي من خلالها تقوم المادة المختبرة بفعلها وذلك حتى على المستوى الجزيئي وذلك بصورة كمية سواءً من حيث الفعل والتأثير مما يتيح سهولة المقارنة بين مادة مختبرة وأخرى.

- نظراً لما أثبتته الطرق البديلة من مميزات سالفة الذكر، فقد أثبتت تلك الطرق شرعيتها القانونية والمستمدة من اللوائح التشريعية المنصوص عليها بالقانون الأوروبي رقم 86/609 وفي إسبانيا بالتحديد بالقرار الملكي رقم ٢٢٣ من عام ١٩٨٨ والصادر بتاريخ ١٤ مارس والذي ينص على الآتي (لايُجب تنفيذ أي تجربة تعتمد على استخدام الحيوانات طالما توجد طرق أخرى تكون صحيحة علمياً ومن خلالها يمكن الحصول على نفس الاستنتاجات دون اللجوء إلى الحيوانات).
- حديثاً، قد أثبتت الطرق البديلة خاصة تلك التي تعتمد على استخدام الخلايا الحيوانية المزروعة على تحديد ميكانيكية إحداث الموت الخلوي الناتج من فعل المركب المختبر سواءً كان ذلك الموت بالتركز (Necrosis) أو الموت الخلوي الفسيولوجي (Apoptosis).
- قد أسهمت الطرق البديلة في المشاركة على تقييم كفاءة عديد من المركبات الحيوية المقترح إستخدامها كمواد تطعيمية أو لقاحية وذلك للوقاية من عديد من مسببات الأمراض سواءاً كانت بكتيرية أو فيروسية.
- وفيما يتعلق بعيوب الطرق البديلة: فإنه من الأمور المأخوذة على الطرق البديلة هي تلك المميزات التي تقدمها الطرق التقليدية المعتمدة على استخدام الحيوانات والتي يمكن إدراجها في النقاط التالية:
- في اختبارات التقييم لسمية مادة ما باستخدام الحيوانات (*in vivo*)، فإن السلوك الذي تبديه الحيوانات بعد المعاملة قد يكون دلالة على تأثير المادة المختبرة مما قد يخدم الباحث على تحديد الجرعات القصوى للمادة تحت الدراسة.
- في حالة الطرق البديلة (*in vitro*)، ولإجراء عملية تقييم سُمي متكاملة، فإن هناك احتياج لاتباع ذلك التقييم على أكثر من نظام خلوي أو على عدة دلائل بيولوجية في نفس الوقت.

#### أ) اختبارات تقييم التسمم الخلوي Cytotoxicity Assays

إن أول خطوة يتم اتخاذها تجاه فهم كيفية حدوث تفاعل أو تأثير مادة ما بجسم الإنسان، تلك المتعلقة بدراسة تقييم التأثيرات السامة للمادة المختبرة على الخلايا المنزعة خارج الجسم الحي أو ما يعرف بالمزارع الخلوية. وفي الحقيقة، فإن هذه الخطوة تأتي من مبدأ مهم وعمام وهو حقيقة أن مجموعة التأثيرات والأعراض التي تحدثها مادة ما بجسم الإنسان ما هي إلا عبارة عن مجموع التأثيرات والتغيرات التي تحدثها هذه المادة على خلايا ومن ثم أنسجة ووظائف أعضاء وأجهزة هذا الإنسان. بناءً على ذلك، فقد كانت الاتجاهات البحثية القديمة في علم السموم تعتمد على استخدام الحيوانات العملية لإجراء عمليات تقييم لسمية المركبات أو المواد المختبرة عليها كنماذج حية تحاكي الإنسان. من جهة أخرى، فإنه نظراً للاتجاهات العلمية الحديثة وكذلك القواعد الأخلاقية في التعامل مع الحيوانات وكذلك التحكم في الظروف التجريبية التي تحيط بتفاعل المادة المختبرة مع النظام البيولوجي، فقد كان القرار الذي

تم التوصل إليه بين جميع الهيئات العلمية الدولية هو ضرورة إجراء عملية تقييم التأثيرات السامة على النظام البيولوجي على عدة مراحل. المرحلة الأولى منه تعتمد على قياس التأثيرات والتفاعلات التي تحدثها المادة المختبرة على الخلايا المنزرعة خارج الجسم الحي ؛ نظراً لما تتميز به هذه المرحلة من قواعد أخلاقية، سرعة في الأداء، دقة وتكرارية في النتائج، انخفاض التكلفة، تنوع الخلايا (بما في ذلك الخلايا الأدمية) التي يمكن اختبار تأثير المادة عليها، التحكم الكامل في الظروف التجريبية وغير ذلك من عوامل لها تأثير على طبيعة تأثير المواد المختبرة على الخلايا وطريقة فعل المادة المختبرة. ونظراً لأهمية هذه المرحلة، فإنه من خلال الشكل رقم (٦.١) يمكن التعرف على أهمية وموقع اختبارات التقييم باستخدام الخلايا من باقي الاختبارات حتى الوصول إلى قرار نهائي بشأن خطورة أو أمان المادة المختبرة على الإنسان.



الشكل رقم (٦.١). تخطيط عام يوضح مرحلة استخدام الطرق البديلة خارج الجسم الحي (in vitro) وموقعها من استخدام الحيوانات التجريبية (in vivo) حتى الوصول إلى قرار نهائي بشأن خطورة أو أمان المادة المختبرة على الإنسان.

(المصدر: Spielmann and Goldberg, 1999)

وبالعودة إلى طبيعة ما يجب أن يتم إجراؤه من اختبارات لتقييم التأثيرات السامة للمواد والجسيمات النانوية على الخلايا، فإن ذلك يعتمد على الأهداف الخلوية التي يتم اختبارها إن كانت عُضيات خلوية (Cellular organelles) أو مكونات كيميائية حيوية بالخلايا أو وظائف خلوية أو غيرها من قياسات خلوية حيوية تعكس مدى تأثير المواد والجسيمات النانوية المختبرة على الخلايا المستهدفة. وفي هذا الشأن، فقد أمكن التوصل إلى تصميم اختبارات متخصصة لتقييم التأثيرات السامة على أجزاء متخصصة من الخلايا المنزرعة خارج الجسم الحي. فعلى

سبيل المثال، هناك اختبارات لتقييم التأثيرات السامة على الغشاء الخلوي (Cellular membrane)، على التوالد الخلوي (Cellular proliferation)، على الحيوية الخلوية (Cellular Viability) وعلى الأيض الحيوي بالخلية (Cellular metabolism) وأيضاً توجد اختبارات أكثر تخصصاً لتقييم التأثيرات السامة على المكونات الوراثية بالخلايا. وبصفة عامة، فإنه على المهتم بالاطلاع على تفاصيل هذه الطرق والاختبارات الرجوع إلى ما تم نشره في كتاب الملوثات البيئية والتسمم الخلوي (علاء الدين بيومي عبد الخالق، ٢٠٠٠). في هذا الكتاب، توجد الأسس النظرية والعملية التي تعتمد عليها فكرة اختبارات تقييم التأثيرات السامة على الخلايا وكيفية زراعة الخلايا الحيوانية خارج الجسم الحي، أهم المكونات الخلوية وعضياتها التي تستهدفها هذه الاختبارات وميكانيكات حدوث التأثيرات السامة على المستوى البيولوجي والكيميائي الحيوي وأنواع الموت الخلوي وغير ذلك من تفاصيل تعتبر خارج اهتمام هذا الكتاب. وبصورة مختصرة، فيمكن فهم التقسيم العام للتأثيرات السامة التي قد تحدث بالخلية نتيجة تفاعل المواد السامة سواء كانت نانوية أم غير نانوية من خلال التخطيط العام في الشكل رقم (٦.٢).



الشكل رقم (٦.٢). تخطيط عام لأنواع التسمم على المستوى الخلوي

(مقتلاً من: علاء الدين بيومي، ٢٠٠٠).

#### ٩ - السمية الخلوية للجسيمات النانوية Cytotoxicity of nanoparticles

بالنسبة لطبيعة التأثيرات السامة التي تحدثها الجسيمات النانوية على الخلايا المنتزعة، فيمكن التعرف على هذه التأثيرات من خلال القائمة التي يشملها الجدول رقم (٦.١) والتي توضح ما تم إجراؤه من بعض الدراسات والاختبارات في هذا المجال.

البيولوجيا رقم ( ٢٠١٩ )، قائمة توضح أهم ما تم إنجازه من بعض الدراسات والأبحاث والأخبارات في مجال التيم سمية المبيدات النباتية على بعض أنواع الفطريات الممرضة خارج الجسم الحي.

تاريخ الدراسة التي تم إنجازها	المبيدات النباتية التي تم اختبار فاعليتها	تاريخ التجربة أو الإصدار	فكرة عمل الإصدار	الهدف التجريبي المراد قياس التأثير العام عليه	نوع الإصدار
Costranzo et al., 2014q Florio et al., 2016; Baroni et al., 2016; Hissari et al., 2003; Sava et al., 2014; Luo et al., 2014.	تأثير الكبريت النباتية أحادية الجدار، جسيمات النانوب الحيوية، جسيمات الفوتوكاتبات النباتية.	Ayman, et al., 1998; Biotechnol Prog 9: 671 Meyers et al., 1991, J. Cell Biol 1991, 111:28A.	استخدام جسيمات مستحلب الفطريات التي تصنع أو جسيمات أخرى تستهدف الخلايا النباتية فقط	أثبتت الفاعلية	عدد الخلايا الحية والنسبة CAFE Index
Muher et al., 2005; Durr et al., 2005.	تأثير الكبريت أحادية الجدارية، الفم لزيادات، جسيمات النانوب النباتية.	Hudson, et al., 2004. Oenobiology 32: 40.	تأثير زيادة فعالية الفطريات على تفرسيها أو عملية التمثيل سواء كانت الفطريات الناجمة للفطريات التي تصيب غير الخواص أم كانت الفطريات الناجمة عن زيادة نسبة النانوب، وأن ذلك يملك على حدوثها ضرر لاقتصاد.	الوقاية الفطرية	تسرب الفيتنة الفطرية Cellular membrane leakage
Tabatab et al., 2016; Moshfegh-Davvie and Inman, 2016.	تأثير الكبريت أحادية الجدارية، الجسيمات النباتية الأوكسيد الحديدية.	Bennett and Partner 1988, Journal Lett 24, 119.	محاكاة الفطريات الحية بعد تفرسيها للمركب النحاسي بصفة الأضيق الضوئي التي تؤثر في الأوسموسومات الفطرية ومن ثم، فإنه بعد تجيوت الفطريات الحية النباتية يتم استعادة بامتصاص تلك الفيتنة من داخل الفيتوسومات، حيث يتم إزالة تلك الفيتنة وتكاسن كفاءة الفطريات والتي يملك بدوره من كمية الفطريات الحية بشكل دقيق وكافي وكثير لزمها.	البيولوجيات	صحة الأضيق الضوئي Neutral Red Incorporation Assay

اسم الاجزاء	الهدف التجريبي المراد قياس التأثير السام عليه	الكرة وصل الاجزاء	مرجع الطريقة أو الاجزاء	الخصائص الفيزيائية التي تم اجراء اختبارها	مرجع الدراسة التي تم اجراءها
MFT WST	السروروسيا (العدوى الفيروسية للانسنة بالغازية)	تغير قدرة سروروسيا الخلايا وما تحويه من البريم (MFT) (MFT) (MFT)	Shimizu, 1983, J. Immunol. Methods 65, 55. Sultana, et al., 2003, Nan. Mater. 2, 698.	النسبة الكهروثان النانوية، الخواص الكمية، الخصائص الفيزيائية لأكسيد الحديد.	Jin et al., 2005, Marquez et al., 2006, Tam et al., 2006, Coenen et al., 2006, Sharda et al., 2005, Tripathi et al., 2006.
كربون الامور	مسألة نقل الالتهكروني	حدوث اجزاء تصفية الامور وتحويلها الى ثوب فورمي	O'Brien, et al., 2006, Food. Biotechnol. 207, 5421.	النسبة الكهروثان النانوية.	Shvedova et al., 2003, Sofian and Tam, 2005, Seherdov et al., 2006.
الاجزاء النانوية	مستويات اجزاء الجلوتاثيون	قياس مستويات الجلوتاثيون (GSH) في خلايا والتي يستدل من استهلاكه أو تناز تركيزه داخل الخلايا، على مدى الارتباط بالواد السامة لتحويلها الى صورة قابلة للاخراج من الخلايا بخصيت من البروتين (GSH).	Yandepalle, et al., 1994, Cell Biol Toxicol. 10, 415.	النسبة الكهروثان النانوية.	Shvedova et al., 2003.
الاجزاء النانوية للبيبات	التضاد الخلوي	قياس كمية مركب (mudonhalakshidiv) الناتج من داخل الاجزاء النانوية للبيبات والاختصاص للسمية بالعدوى الخلوي.	Haidari and Clinton 1993, Am. J. Clin. Nutr. 57, 7158.	الخواص النانوية	Sayes et al., 2005.

### ● السمية الخلوية لجسيمات الكربون النانوية Cytotoxicity of carbon nanoparticles

إن جسيمات الكربون النانوية عبارة عن مواد مكونة بشكل أساسي من الكربون وتكون ذات بُعد أو بُعدين بحجم يقدر بحوال ١٠٠ نانومتر أو أقل. وجسيمات الكربون النانوية تشمل عدة أشكال، منها النقاط الكربونية (Carbon dots) (Sun et al., 2006 a & b)، الفوليرينات (Fullerenes)، الماسات النانوية (Nanodiamonds) (Schrand et al., 2007)، الرغاوي النانوية (Nanof foam) (Service, 2004)، القرون النانوية (Nanohorns) (Bandow et al., 2000)، الألياف النانوية (Nano-onions) (King, 2000). ومن جميع هذه التراكيب، فقد كانت الفوليرينات هي الأكثر شيوعاً وثباتاً وانتشاراً ولذلك كانت معظم دراسات السمية الخلوية متركزة على بحث تأثيرات هذه الجسيمات. والفوليرينات التقليدية عبارة عن جسيمات مكونة من ٦٠ ذرة كربون. أيضاً، فهناك جسيمات كربون نانوية أخرى أكثر شهرة وهي أنابيب الكربون النانوية والتي تنقسم إلى نوعان، الأول وهي أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار [Single walled Nano tubes (SWNTs)] والأخرى أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران [Multi-walled Nano tubes (MWNTs)].

وهذه الأنواع من جسيمات الكربون النانوية تبين أنها تجمع بين مجموعة من الصفات والخصائص التي تجعلها مميزة عن غيرها من الجسيمات النانوية ومن ثم استخدامها بالكثير من التطبيقات وذلك مثل كونها خفيفة الوزن، مقاومتها للشد، ثباتها الحراري والكيميائي، كما أن لها صفة التوصيل. ومن ضمن المجالات التطبيقية التي تستخدم هذه الجسيمات النانوية من الكربون تلك المتعلقة بالطب الحيوي، الأجهزة الطبية مثل دعائم الأنسجة، وكمواد تقوم بتوصيل العقاقير إلى أماكنها البيولوجية المستهدفة وأيضاً كمواد ذات تباين فلوريسينسي.

وفيما يتعلق بالسمية الخلوية التي تحدثها جسيمات الكربون النانوية، فهناك مجموعة من العوامل التي تتحكم وتؤثر في سمية هذه الجسيمات على الخلايا وذلك مثل تباين أحجام جسيماتها، وأشكالها، وشحنتها، وطرق إنتاجها، ومكوناتها الكيميائية، والجماع الكيميائية الفعالة المتواجدة على أسطحها وميولها للتجمع والتكتل وكذلك قابليتها للإنسجام الحيوي (Panessa-Warren et al., 2006; Smart et al., 2006). وفي هذا الشأن، فقد تم إجراء الكثير من الدراسات المتخصصة في بحث السمية الخلوية التي تحدثها كل من الجسيمات النانوية للفوليرينات، أنابيب الكربون النانوية أحادية وعديدة الجدران، وذلك على العديد من أنواع الخطوط الخلوية سواءً المستمدة من مصادر حيوانية أو آدمية. وفي هذه الدراسات، فقد تم اختبار سمية هذه الجسيمات على العديد من الأهداف الخلوية وبواسطة تطبيق العديد من الاختبارات التي تعتمد على تقييم الكثير من القياسات الحيوية الخلوية ومن ثم إجراء تقييم التأثيرات على الخلايا المختبرة. ونظراً لكثرة هذه البيانات والنتائج والدراسات، فيمكن للمهتم بهذه التفاصيل الرجوع إلى المقالة المرجعية التي قام بنشرها العالم (Lewinski et al., 2008).

### ● السمية الخلوية لجسيمات الفوليرين Cytotoxicity of fullerene (C<sub>60</sub>) particles

قامت مجموعات بحثية عديدة باختبار التأثيرات السامة لجسيمات الفوليرين على العديد من أنواع الخلايا وتحث ظروف تجريبية متفاوتة. وقد اتضح من هذه الدراسات أن أهم العوامل التي تؤثر في مستوى السمية الخلوية التي أحدثتها الجسيمات كان نوع الخلايا المختبرة. فعلى سبيل المثال، أشار العالم (Fiorito et al., 2006) إلى أن جسيمات الفوليرين المختبرة على الماكروفاجات لم تكن لها أية تأثيرات سامة + وذلك بسبب قلة امتصاص الماكروفاجات لهذه الجسيمات كما أن هذه الجسيمات لم تسبب الموت الخلوي القبولجي (apoptosis) لخلايا الماكروفاجات مقارنة بجسيمات الجرافين أو أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار، ونفس النتيجة من حيث عدم حدوث التأثير السام على الخلايا المختبرة قد أشار إليها العالم (Jia et al., 2005). وعلى العكس مما سبق، فقد لاحظت مجموعة بحثية أخرى من العلماء بأن جسيمات الفوليرين قد تجمعت على طول الغشاء الخلوي في وحدات سداسية. أيضاً، شوهدت هذه الجسيمات في حالة تراكم بالليسوسومات، والستوبلازم، وعلى طول الغشاء النووي وبداخل النواة. وعموماً، فقد لاحظ بعض العلماء بأن جسيمات الفوليرين كان لها تأثيرات سامة خلوية بشكل معتمد ومرتبطة بالجرعات المختبرة حينما تم اختبار أربعة مشتقات من جسيمات الفوليرين على خلايا الجلد والخلايا الكبدية السرطانية حيث كان التركيز المنخفض (٠.٢٤ جزء في البليون) غير سام بينما التركيز المرتفع (٢٤٠٠ جزء في البليون) كان سام على الخلايا (Sayes et al., 2004).

وفيما بين المشتقات الفوليرينية المختبرة، فقد تبين أن الجسيمات الأصلية (التي لا تحتوي على مجاميع فعالة) تكون أكثر سمية على الخلايا مقارنة بالمشتقات الثلاثة الأخرى التي لوحظ أنها بزيادة محتواها من مجاميع الهيدروكسيل تنخفض سميتها على الخلايا المختبرة. وقد أمكن تفسير ذلك إلى أن جسيمات الفوليرين تعود سميتها على الخلايا إلى ما تقوم بتوليد من شقوق أكسجينية نشطة ذات التأثير السام على الخلايا وكذلك بسبب الموت الخلوي القبولجي (apoptosis) وأيضاً بفعل تفاعلات الأكسدة القوية للبيبيدات التي تحدث على الخلايا المختبرة (Sayes et al., 2004). وقد تم التأكد من هذا التفسير من خلال إضافة أحد مضادات الأكسدة (L-ascorbic acid) الذي تمكن من حماية الغشاء الخلوي من الأضرار الحادثة وكانت حيوية الخلايا قريبة من حيوية الخلايا بتجربة المقارنة. ويعيداً عن التأثيرات السامة على الخلايا، فقد أشار العالم (Hull et al., 2009) إلى أن سمية جسيمات الفوليرين ربما ترجع إلى ما تحتويه من شوائب ومبيقيات من معادن التي كانت تستخدم كمحفزات أثناء تصنيع وإنتاج هذه الجسيمات. ولإثبات ذلك، فقد أمكن إضافة المادة المخيلية [ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)] وكانت النتيجة هي إزالة التأثيرات السامة الناتجة من وجود جسيمات الفوليرينات التي تم اختبارها على نوعين من الكائنات (*Pimephes promelas*) وأيضاً (*Ceriodaphnia dubia*).

### ● السمية الخلوية لأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار Cytotoxicity of single walled carbon nanotubes

على عكس ما ورد في تقارير بعض النتائج المتضاربة حول سمية جسيمات الفوليرين، فقد أفادت جميع نتائج الدراسات التي تم إجراؤها على سمية أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار على الخلايا بأنها بالفعل جسيمات سامة خلوية خاصة عند تركيزاتها المرتفعة. ليس هذا فحسب وإنما تبين أن أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار تعتبر أكثر سمية على الخلايا مقارنة بباقي أنواع جسيمات الكربون النانوية (Tian et al., 2006). فعلى سبيل المثال، وجد العالم (Cui et al., 2005) أن هناك علاقة بين الجرعة المختبرة وزمن التعرض وبين التأثيرات الحادثة على الخلايا، حيث كانت استجابة الخلايا المختبرة (الخلايا الكلوية لأجنة الإنسان) متمثلة في تغيرات إلتصاقها، توالدها وزيادة معدلات حدوث الموت الخلوي القسيولوجي (apoptosis) علاوة على تغيرات في تنظيم الدورة الخلوية.

أيضاً، أظهرت الدراسة التي قام بها العالم (Manna et al., 2005)، بأن هذه الأنابيب النانوية قد تسببت في إحداث إجهاد تأكسدي وتثبيط في التوالد الخلوي على أربعة خطوط خلوية. ليس هذا فحسب وإنما تبين أنه بالإضافة لمجاميع كيميائية فعالة (كربوكسيل، بيوتين، فلوريسين) على السطح الخارجي للأنابيب النانوية المختبرة، فقد كانت النتائج تشير إلى أن هذه المجاميع الفعالة قد تسببت في عدم حدوث أية تأثيرات سامة على الخلايا المختبرة (Kam et al., 2004). كذلك، فقد لاحظ العالم (Saves et al., 2006 b) بأن أنابيب الكربون النانوية الأصلية (بدون مجاميع فعالة على أسطحها الخارجية) كانت أكثر سمية على الخلايا المختبرة (خلايا الجلد الآدمية) مقارنة بأنابيب الكربون النانوية المحتوية على مجاميع فعالة والتي تسببت في إحداث تحسن في حالة الحيوية الخلوية.

وفيما يتعلق بتفسير نتائج السمية الخلوية التي تحدثها أنابيب الكربون النانوية، فهناك عدة نظريات وافتراضات. من ضمن هذه الافتراضات تلك المتعلقة بطبيعة إنتاج وتخليق أنابيب الكربون النانوية والتي تتطلب استخدام محفزات معدنية والتي يمكن أن تكون هي السبب في إحداث التسمم الخلوي. وفي هذا الخصوص، فقد تمكن العديد من العلماء من إثبات ذلك (Nimmagada et al., 2006; Kagan et al., 2006; Porter et al., 2007; ) (Palscamp et al., 2007; Fenoglio et al., 2008). أيضاً، فقد وجد العالم (Sbrvedova et al., 2003) أن التركيزات المرتفعة من الأنابيب النانوية المختبرة قد تسببت في إحداث إجهاد تأكسدي وانخفاض في مستوى الجلوتاثيون المختزل وتغيرات بكل من أنوية وميتوكوندريا الخلايا المعاملة. وقد لوحظ أيضاً أنه بالإضافة مواد مخرقة للمعادن، فقد انخفضت التأثيرات السامة على الخلايا وكان ذلك سبباً في اقتراح أن متبقيات العامل المحفز (الحديد) في محلول الأنابيب النانوية كان له دور كبير في إظهار التأثيرات السامة. علاوة على ما سبق، فقد أشار العالم (Wick et al., 2007) إلى أن حدوث تجمع وتكتل للأنابيب النانوية، فإن ذلك يكون سبباً أو عاملاً مؤثراً في السمية الخلوية التي

تحدثها هذه الأنابيب حيث إنه بزيادة معدل التجمع والتكثف، يزداد معها التأثيرات السامة خلويًا. لذلك، فقد تم افتراض أن السبب من وراء تجمعات أنابيب الكربون النانوية على الخلايا المختبرة راجعاً إلى حالة التصلب وزيادة حجم الأنابيب بشكل يجعلها تحاكي أو تتشابه مع ألياف الأسبتوس.

#### ● السمية الخلوية لأنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران Cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes

لوحظ أن هناك تشابه بين نتائج السمية الخلوية التي أحدثتها أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران وبين النتائج التي أحدثتها الأنابيب أحادية الجدار على الخلايا المختبرة. فعلى سبيل المثال، اقترح العالمان (Monteiro Riviere and Inman, 2006) بأن السمية الخلوية التي أحدثتها أنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران كانت بسبب التصاق هذه الأنابيب بالأغشية الخلوية أو دخولها إلى داخل الخلايا وتمركزها بجانب الأنوية. أيضاً، فقد اتضح أن أنابيب الكربون النانوية متعددة الجدران الكارهة للماء كانت أقل سمية للخلايا مقارنة بالأنابيب المغلفة بمجاميع هيدروكسيل أو كربوكسيل. وفي جميع ما تم إجراؤه من دراسات على هذه النوعية من الأنابيب النانوية، فقد تبين أن هناك علاقة واضحة تربط بين التركيزات المختبرة وزمن تعريض الخلايا وبين استجابة الخلايا المختبرة. وعموماً، فهناك الكثير من الدراسات التي تم إجراؤها لبحث تأثير أنابيب الكربون النانوية (سواءً كانت أحادية أو متعددة الجدران) على الخلايا المنزرعة خارج الجسم الحي وهي التي قام العالم (Lewinski et al., 2008) بتلخيصها ونشرها.

#### ● السمية الخلوية للجسيمات النانوية المعدنية Cytotoxicity of metal nanoparticles

##### – جسيمات الذهب النانوية Gold nanoparticles

حالياً، يُطلق على غرويات الذهب (Gold colloids) مصطلح الجسيمات النانوية للذهب أو جسيمات الذهب النانوية (Gold Nanoparticles) والتي أصبحت تستخدم بالتطبيقات الطبية أثناء عمليات الفحص الإكلينيكي (السريري) في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي وذلك منذ بداية العشرينيات (Anseth et al., 1998). ونظراً لظاهرة الإتساجم الحيوي (Biocompatibility) التي أظهرتها جسيمات الذهب النانوية، فإن استخدامها في المجال الطبي لم يقتصر فقط على نوعية الجسيمات النانوية ذات الشكل الكروي وإنما أمكن التوصل وتخليق جسيمات ذهب نانوية أخرى ذات أشكال مختلفة مثل قضبان الذهب النانوية (Gold nanorods)، قضبان الذهب ثلاثية القوائم (Tripods)، ورباعية القوائم (Tetrapods) (Chen et al., 2003 b)، الحجيرات النانوية (Nanocages) (Chen et al., 2005).

من جهة أخرى، فإنه نظراً إلى أن جسيمات الذهب النانوية تظهر لون كثيف في مجال الطيف المرئي، وحيث إنه من السهل أن يرتبط الذهب مع العديد من المجاميع الكيميائية الفعالة، فقد كانت هذه الجسيمات من الأدوات الواعدة من حيث استخدامها كمادة ذات تباين عالٍ في مجال التصوير الحيوي. إضافة إلى ما سبق، فإنه نظراً إلى الحجم الدقيق الصغير لجسيمات الذهب النانوية، فقد اتضح أنه من السهولة أن تدخل هذه الجسيمات إلى الخلايا الحية. وفي هذا

المجال، فقد اتضح أنه يمكن استهداف أنوية الخلايا وإجراء عمليات نقل وتوصيل للجينات. وفي هذا الشأن، فقد وجد العالمان (Thomas and Klibanov, 2003) بأن استخدام جسيمات الذهب النانوية المعللة بإضافة مادة بولي إيثيلين إمين (Polyethylenimine (PET)-modified goldnanoparticles) قد أظهرت قدراتها الكبيرة في عمليات النقل الجيني في الخلايا الكلوية المستمدة من الفروند بمقدار ستة أضعاف عن مادة بولي إيثيلين إمين بمفردها. وفيما يتعلق بالسمية الخلوية التي تحدثها جسيمات الذهب النانوية، فقد اتضح أنها تسبب خفضاً نسبياً في حيوية الخلايا.

من جهة أخرى، فقد أشارت الدراسة التي قام بها العالم (Tkachenko et al., 2004) إلى أن جسيمات الذهب النانوية عندما ترتبط بمجموع كيميائية فعالة كاثيونية (أمونيوم) فإنها تكون أكثر سمية على الخلايا المختبرية مقارنة إذا ما ارتبطت بمجموع كيميائية أنيونية (كربوكسيلات) التي أظهرت سمية خلوية منخفضة. وفيما يتعلق بالتأثيرات الأخرى التي تحدثها جسيمات الذهب النانوية، فقد تكون متمثلة في حدوث استجابة مناعية من الخلايا وكذلك قد تتركز الجسيمات بالليوسومات الخلوية وكذلك حول الأنوية. علاوة على ذلك، فإن هذه الجسيمات قد تؤثر على التوالد الخلوي والشكل التركيبي الخارجي للخلايا وتخليق البروتين. بمعنى آخر، فإن جسيمات الذهب النانوية اتضح أن لها تأثيرات على العديد من النواحي الوظيفية بالخلايا بصورة أكبر من التأثيرات المميتة (Shukla et al., 2006; Pernodet et al., 2005). ومن ضمن ما أثبتته نتائج الدراسات أن جسيمات الذهب النانوية قد تسببت في خفض مساحة الخلايا المعاملة وخفض أعداد الخلايا وانخفاض كثافة ألياف الأكتين وتزايد عدد الخوصلات بداخل الخلايا. وعموماً، فإن ملخص نتائج ما تم إجراؤه من دراسات نحو التأثيرات السامة لجسيمات الذهب النانوية على الخلايا المختلفة (حيوانية وأدمية) يمكن التعرف عليها من خلال ما قام بنشره العالم (Lewinski et al., 2008).

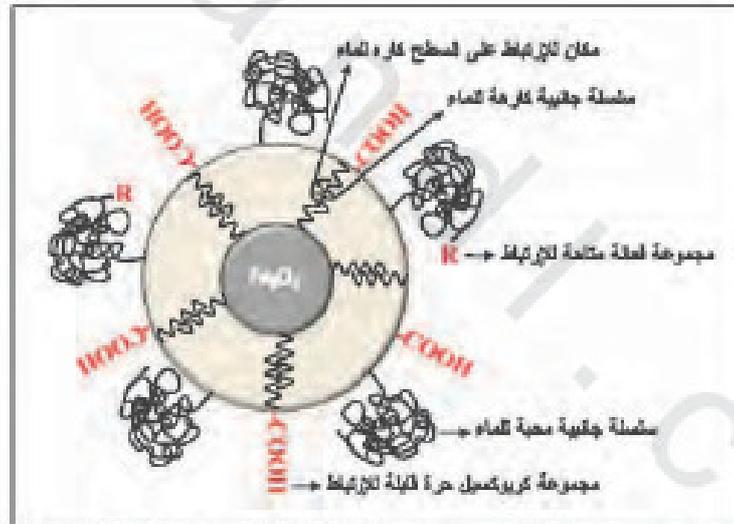
#### – أغلفة الذهب النانوية Gold nanoshells

إن أغلفة الذهب النانوية يقصد بها تلك التركيبة المكونة من جزء مركزي من السيليكا مزدوجة الكهربية مغلقة بطبقة رقيقة للغاية من معدن الذهب. وقد أثبتت هذه التركيبة بما لديها من خصائص وصفات بصرية بإمكانية استخدامها في مجال التصوير الطبي والعلاج الضوئي حراري (Lin et al., 2005 & 2006). وفيما يتعلق بالسمية الخلوية لهذه النوعية من الجسيمات النانوية، فقد تم إجراء القليل من الدراسات حولها وكانت النتائج المتحصل عليها تفيد بأن ليس لهذه النوعية من الجسيمات أية تأثيرات سامة خلوية (Hirsch et al., 2003; Loo et al., 2004). أما عندما يتم حقن هذه الجسيمات (أغلفة الذهب النانوية) في الفئران، فقد اتضح أنه يتم التخلص منها باستثناء ما يتم تراكمه بالكبد والكلى ومع ذلك فلم تظهر على الفئران أية أعراض مرضية (James et al., 2007). وفيما يتعلق بأغلفة الذهب النانوية التي كانت مغلقة للنحاس (gold/copper nanoshell)، فقد أثبتت دراسة قام بها العالم (Su et al., 2007) بأنها قد أحدثت ضرراً بالخلايا المعاملة (خلايا Vero) كما تسببت في خفض حيوية الخلايا إلى ١٥ ٪ بعد ٢٤ ساعة من المعاملة.

## - الجسيمات النانوية لأوكسيد الحديد فائقة المغنطة

## Super-paramagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs)

أمكن التوصل إلى هندسة وتصميم للجسيمات النانوية لأوكسيد الحديد فائقة المغنطة (الشكل رقم ٦,٣). وقد أطلق عليها جسيمات مغنطة نظراً لما تظهره من تفاعلات مغنطة عندما توضع في مجال مغناطيسي. إضافة إلى ذلك، فعندما تتواجد هذه الجسيمات في مجال مغناطيسي متغير، فإن الجسيمات ترتفع حرارتها ومن ثم يتبين أن هذه الظاهرة تفيد في المجال الطبي سواءً من حيث التصوير أو العلاج (Thorek et al., 2006; Gupta et al., 2007). وفيما يتعلق بالسمية الخلوية لهذه النوعية من الجسيمات، فقد أظهرت الجسيمات عندما تكون غير ممزوجة بأي مركبات أخرى بعض التأثيرات السامة والتي تمثلت في خفض لحيوية الخلايا وقد أمكن إرجاع سبب التسمم الخلوي إلى طبيعة الامتصاص الخلوي وإلى ما يتم إنتاجه من أنواع الأوكسجين النشط (Hu et al., 2006). أما إذا تم تغليف هذه الجسيمات بمادة بولي إيثيلين جليكول [Polyethyleneglycol (PEG)]، فإنها تكاد تكون غير سامة على الخلايا المختبرة (Gupta and Wells, 2004).



الشكل رقم (٦,٣). رسم تخطيطي يوضح نموذج لطبيعة التركيب للجسيمات النانوية لأوكسيد الحديد.

(المصدر: Lewinski et al., 2008).

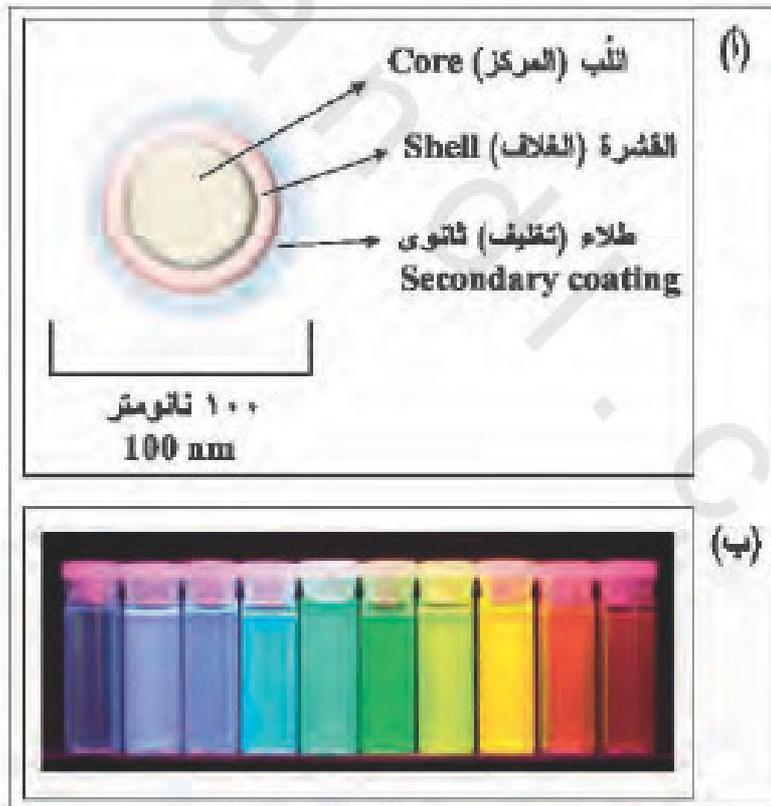
## ٢- الجسيمات النانوية لأشباه الموصلات (النقاط الكمية)

## Semiconductor nanoparticles [Quantum dots (QD)]

إن من أشهر وأفضل ما تم التوصل إليه من جسيمات نانوية تعمل كأشباه موصلات (Semiconductors) تلك التي تأخذ شكل البلورات النانوية (Nanocrystals) والتي تعرف باسم النقاط الكمية [Quantum dots (QD)]. بالنسبة لسمية هذه الجسيمات على الخلايا، فهي في الحقيقة غير مثبتة على الرغم من أنها مكونة وتتركب من عدة عناصر

معروف عنها بسميتها على التظم البيولوجية. وعلى أية حال، فإنه بالرغم من احتمالية المخاطر على الصحة؛ نتيجة التعرض لهذه الجسيمات، إلا أنها تعطي مدى واسعاً من التطبيقات الواهدة بالعديد من المجالات مثل المجال الطبي كأداة توصيل دوائي وكمواد للتصوير الطبي الحيوي.

وبالعودة إلى طبيعة النقاط الكمية، فهي عبارة عن جسيمات نانوية تتميز بأنها ينبعث عنها ضوء فلوريسينسي ذو أطوال موجية يحددها طبيعة تركيب مكوناتها. وتتراوح أطوار هذه الجسيمات ما بين ٢ إلى ١٠٠ نانومتر وذلك اعتماداً على نوع المادة الطلالية أو المجموع الكيميائية الفعالة المضافة إليها (الشكل رقم ٦.٤). وفيما يتعلق بالتطبيقات الحيوية، فإن النقاط الكمية في حالتها النموذجية المستخدمة في هذه التطبيقات مكونة من تركيب يشتمل على جزء مركزي (Core) وقشرة خارجية (Shell) مقترنين معاً (Core/Shell conjugate structure). بالنسبة للجزء المركزي للنقاط الكمية، فهو مكون من ذرات من المجموع الثانية إلى السادسة مثل (CdSe, CdTe, CdS, PbSe, ZnS and ZnSe) ومن المجموع الثالثة إلى الخامسة مثل (GaAs, GaN, InP and InAs) بالجدول الدوري (Chun et al., 2002).



الشكل رقم (٦.٤). رسم تخطيطي يوضح (أ) التركيب العام لأحد النقاط الكمية (تقلاً عن Hardman, 2006)، (ب) صورة لمحايل من النقاط الكمية المختلفة والتي تبعث منها أطوار لونية مختلفة تبعاً لمكونات تركيبها (تقلاً عن المواقع الإلكترونية:

وفي الحقيقة، فإن العديد من هذه المعادن التي تتواجد بالجزء المركزي بالنقاط الكمية معروفة بسميتها عند تركيزاتها المنخفضة وذلك مثل الكاديوم، والسيلينيوم، والرصاص، والزرنيخ. لذلك، فإذا تعرضت النقاط الكمية لظروف تشجع تدهورها مثل التأكسد البيئي، فيكون من المتوقع انسياب أيونات حرة من المعادن. بناءً على ذلك، فإن العامل الحاسم الذي يحدد على عدم سميتها هو ثباتها. بمعنى آخر، فإن السمية الخلوية للجسيمات النقط الكمية تبين أنها تنخفض إذا تم حماية الجزء المركزي من التدهور من خلال إعطاء أو إضافة مادة طلائية تميز بالانسجام الحيوي. وهذه الإضافة عبارة عن طبقة القشرة الخارجية والتي تتمثل في مجاميع كيميائية فعالة أو مجاميع اقترانية حيوية (Bioconjugates) يتم إضافتها على الأسطح الخارجية لتحسين معدلات إتاحتها لحيوية أو إدخال صفة النشاط الحيوي.

من جهة أخرى، فحيث أن جسيمات النقاط الكمية النانوية المكونة من (CdSe/ZnS) من المعتقد أنها من أكثر الجسيمات تعدداً في استخداماتها وتطبيقاتها البيولوجية، لذلك، فإن معظم ما تم إجراؤه ونشره من دراسات متعلقة بالسمية قد تركزت على هذه الجسيمات (Portney and Ozkan, 2006; Hardman, 2006). ونظراً لتعدد أنواع الدراسات التي تم إجراؤها على جزئية السمية الخلوية للنقاط الكمية من حيث نوع الخلايا المستخدمة وظروف التعرض ونوع الاختبار المتبع ونوع التأثير السام الحادث، فقد أمكن إدراج ملخص عن نتائج بعض من هذه الدراسات بالمقالة المرجعية التي قام بنشرها العالم (Lewinski et al., 2008).

#### ● النقاط الكمية للكاديوم سيلينيوم Cadmium selenium quantum dots

من الناحية التاريخية، لوحظ أن جسيمات النقاط الكمية قد تم إجراء دراسات اختبارات سميتها ولكن باستخدام الحيوانات التجريبية لفترة كبيرة وبشكل مكثف قبل إجراء دراسات السمية الخلوية. ومن نتائج هذه الدراسات قد أمكن التوصل ومعرفة وإلقاء الضوء على بعض النقاط المهمة مثل طبيعة التوزيع الحيوي (Biodistribution)، والتأكيد على مدى سلامة طلاء الجزء المركزي. وفي هذا الشأن، فقد قام العالم (Dubertret, 2002) بحقن جسيمات النقاط الكمية من النوع (CdSe/ZnS) بداخل أجنة أحد الحيوانات التجريبية وكانت النتائج تشير إلى أن النقاط الكمية عندما تم حقنها بتركيز  $2 \times 10^6$ ، فلم يكن هناك أية تغيرات في طبيعة ومعدلات النمو الجنيني بين تجربة المعاملة والمقارنة، أما بزيادة تركيز النقاط الكمية التي تم حقنها إلى  $5 \times 10^6$ ، فقد بدأت تظهر التأثيرات المعاكسة. أما في الدراسة التي قام بها العالم (Akerman et al., 2002) والتي تركزت على حقن النقاط الكمية (CdSe/ZnS) تم طلاؤها بثلاثة أنواع مختلفة من البيبتيدات في الفئران المعملية من سلالة (BALB/c) بهدف دراسة التوزيع النسيجي لهذه الجسيمات بعد مرور 5 أو 20 دقيقة من الحقن. وقد تبين أن الأنواع الثلاثة من النقاط الكمية قد تراكموا بالكبد والطحال ولكن معدل التراكم قد انخفض عندما تم إضافة مادة بولي إيثيلين جليكول (PEG) إلى أسطح النقاط الكمية.

وعلى مستوى دراسات خارج الجسم الحي (*in vitro*) والتي تم إجراؤها على الخلايا المنزرعة، فقد تم بحث التأثيرات السامة للجزء المركزي للنقاط الكمية المكونة من (CdSe) فقط قبل طلاؤها بطبقة القشرة الخارجية المكونة من (ZnS) وقد تبين أن الجزء المركزي فقط قد تسبب في إحداث تسمم للخلايا الكبدية المختبرة؛ نتيجة انسياب أيونات الكاديوم الناتج من أكسدة أسطحها الخارجية ومن ثم تحدث التأثير السام بفعل ما تحدثه من إجهاد تأكسدي للخلايا وأضرار بالميتوكوندريا. أما عندما تم منع حدوث التأكسد للأسطح الخارجية للجزء المركزي للنقاط الكمية من خلال طلاؤها بطبقة قشرة من (ZnS)، فقد اتضح أن هذه الطبقة قد جعلت من النقاط الكمية جسيمات غير سامة نسبياً (Dorfus et al., 2004).

وللتأكيد على كفاءة طبقة الطلاء أو القشرة الخارجية من حيث تقليلها لسمية النقاط الكمية على الخلايا، فقد تم إجراء العديد من الدراسات والتي من ضمنها ما قام به العالم (Chan et al., 2006) الذي أثبت أن الجزء المركزي للنقاط الكمية (CdSe) قد تسبب في إحداث موت للخلايا المعاملة من خلال ميكانيكية الموت الخلوي الفسيولوجي (Apoptosis) وليس من خلال الموت التتكريزي (Necrosis). نتيجة لذلك، فقد كانت سلامة الطبقة الطلائية الخارجية التي تحيط بالجزء المركزي من النقاط الكمية من الأمور المهمة التي يجب العناية بها لضمان عدم انسياب أية مكونات من الجزء المركزي المكون للنقاط الكمية. وفي هذه الجزئية، فقد تم دراسة تأثير أنواع مختلفة من المواد التي يمكن استخدامها كمواد طلائية مثل [mercaptoundecanoic acid (MUA)] والذي أمكن إثبات أنها من المواد غير المناسبة حيث تسببت في تسمم الخلايا التي تعرضت لها (Shiohara et al., 2004). وعلى هذا الأساس، فقد قام العديد من العلماء بدراسة سمية العديد من المواد الطلائية سواء الخحية أو الكارهة للماء وكذلك سواء كانت عضوية أم غير عضوية (Hoshino et al., 2004 a & b; Duan et al., 2007; Ryman-Rasmussen et al., 2006).

وفيما يتعلق بحجم النقاط الكمية (بعد تغليفها وطلائها)، فقد تبين أن صفة الحجم لها تأثير في سمية هذه النوعية من الجسيمات. بمعنى آخر، أثبتت دراسات عديدة أنه كلما صغرت أحجام جسيمات النقاط الكمية زادت سميتها على الخلايا المعاملة على اختلاف أنواع هذه الخلايا وهو الأمر الذي يمكن إرجاعه إلى زيادة مساحة سطح الجسيمات نسبة إلى حجمها الصغير (Kirchner et al., 2005). أيضاً، فإن سمية جسيمات النقاط الكمية تبين أنها تعتمد على الجرعة المستخدمة والتركيزات التي يتم تطبيقها. أيضاً، فقد لوحظ أن تجمعات النقاط الكمية قد تتمركز حول الميتوكوندريا بالخلايا وتحدث بها تغيرات شكلية مثل انتفاخات وكذلك استطالة بأجسام جولجي. ليس هذا فحسب وإنما اتضح أن جسيمات النقاط الكمية القادرة على النفاذ إلى داخل أنوية الخلايا بل والتفاعل مع الحامض النووي (DNA) وكذلك مع البروتينات ومن ثم فهي من الأمور المحددة لسمية هذه الجسيمات على الخلايا المعاملة (Green and Howman, 2005). علاوة على ذلك، فقد أشار العالم (Hsich et al., 2006) بأن النقاط الكمية يمكنها أن تحدث تغيرات بالتعبير الجيني بالخلايا الجذعية بالنخاع العظمى بالإنسان.

### ● النقاط الكمية للكاديوموم تيلوريوم Cadmium telluride quantum dots

إضافة إلى النقاط الكمية للكاديوموم سيلينيوم (CdSe/ZnS)، فقد ظهرت بعدها جسيمات نانوية جديدة من النوع النقاط الكمية ولكنها تجمع بين الكاديوموم والتيلوريوم (CdTe) والتي لها قدرة كبيرة في استخدامها في مجال تطبيقات الطب الحيوي مثل التصوير الحيوي. ومن الدراسات الأولية التي بحثت في سمية هذه النوعية من النقاط الكمية على الخلايا كانت الدراسة التي قام بها العالم (Lovric et al., 2005) على نوعان من النقاط الكمية التي تتكون من الكاديوموم/التيلوريوم، الأولى وهي الحمراء (قطرها ٥.٢ نانومتر) والأخرى الخضراء (قطرها ٢.٢ نانومتر) وهما قد تم طلاؤهما بحامض ميركابتوبرويونيك [Mercaptopropionic acid (MPA)] والسيستيامين [Cysteamine (Cys)]. وطبقاً لمدى التركيزات التي تم اختبارها والتي تراوحت ما بين (٠.٠١-١٠٠ ملجم/مل)، فقد لوحظ أن كلا النوعان من النقاط الكمية قد تسبب في خفض النشاط الأيضي بالخلايا عند تركيز ١٠ ملجم/مل وما يزيد عنه. إضافة إلى ذلك، فقد تسببت هذه النقاط الكمية في إحداث تكثيف للكروماتينات وتجزئتها للأغشية الخلوية مما يدل على بداية حدوث الموت الخلوي الفسيولوجي (Apoptosis).

وفيما يتعلق بالفرق بين النوعين المختبران من النقاط الكمية، فقد لوحظ أن النوع الأحمر قد تواجد بشكل أساسي في السيتوبلازم الخلوي بدون أن يدخل إلى النواة أما النوع الأخضر فقد تواجد بالأنوية. من هذه الملاحظة فقد أمكن اقتراح أن جسيمات النقاط الكمية الأصغر حجماً (الخضراء) والتي تمكنت من النخول إلى أنوية الخلايا، فمن الممكن أن تسبب في إحداث أضرار بالحامض النووي (DNA) مسببة بذلك موتاً خلوياً فسيولوجياً (Apoptosis). ونظراً إلى الاعتقاد بأن سمية النقاط الكمية على الخلايا تكون راجعة أساساً إلى ما يتم تكوينه من شقوق حرة؛ بسبب وجود الأيونات الحرة من الكاديوموم. لذلك، فقد تم دراسة تأثير المواد الكاسحة (الكاسية) (Scavengers) للشقوق الحرة مثل مادة [N-acetylcysteine (NAC)]، ترولوكس (Trolox) بالإضافة إلى ألبومين سيرم البقر [Bovine Serum Albumin (BSA)] وذلك من حيث استخدامها كمواد طلائية وقائية ضد انسياب أيونات الكاديوموم وفي نفس الوقت تضاد فعل الشقوق الحرة. وقد أشارت النتائج إلى أن كل من مادة (NAC) و (BSA) قد تسببا في خفض سمية النقاط الكمية من النوع الكاديوموم/تيلوريوم.

وفي نفس الاتجاه البحثي، فقد استطاع العالم (Zhang et al., 2007 b) من ملاحظة نتائج شبيهة حينما قام باختبار ثلاثة أنواع من النقاط الكمية من النوع الكاديوموم/تيلوريوم غير المغلفة. تلك الأنواع المختبرة كانت تشمل النوع الباعث للضوء الأخضر (قطر جسيماتها ٢ نانومتر)، النوع الباعث للضوء الأصفر (قطر جسيماتها ٤ نانومتر) والنوع الباعث للضوء الأحمر (قطر جسيماتها ٦ نانومتر) وذلك على خلايا سرطان الكبد في الإنسان. وقد لوحظ أن سمية النقاط الكمية الأصفر حجماً هي التي كانت أكثر تأثيراً طبقاً لقيم التركيزات الميئة التصفية والتي بلغت ٣، ٤.٨ و ١٩.١ مليمولار للجسيمات الخضراء، الصفراء والحمراء على التوالي. من هنا جاء التأكيد على استنتاج

أن النقاط الكمية الأصغر حجماً هي التي تكون أكثر سمية على الخلايا. وفي الدراسة التي قام بها العالم ( Cho et al., 2007)، فقد لاحظ أن النقاط الكمية من النوع (كادميوم تيريليوم CdTe) كانت أكثر سمية على الخلايا من النقاط الكمية (كادميوم سيلينيوم CdSe). و الباحث نفسه قد تمكن من توضيح أن النقاط الكمية من النوع كادميوم تيريليوم المغلفة بالمادة الطلائية [Mercaptopropionic acid (MPA)] والسيتامين [Cysteamine (Cys)] قد تسبب كل منهما في حدوث خفض معنوي في النشاط الأيضي للخلايا المعاملة (خلايا سرطان الثدي في الإنسان) وذلك عندما قورنت مواد التغليف المشار إليها بمواد أخرى.

### ثانياً: السمية الوراثية للجسيمات النانوية

#### Genotoxicity of Nanoparticles

#### أ) الميكانيكيات الجزيئية لسمية الجسيمات النانوية

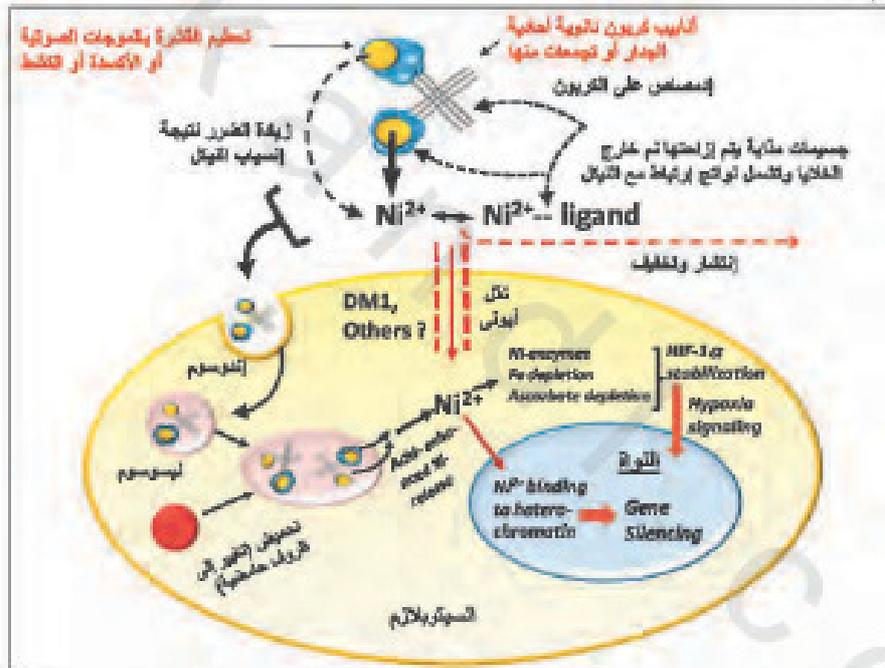
##### Molecular Mechanisms of Nanoparticles Toxicity

في هذا الجزء سيتم التركيز على بعض ما تم إجراؤه من دراسات هامة تتعلق بالتأثيرات السامة التي تحدثها الجسيمات النانوية على المستوى الجزيئي والوراثي. وفي هذا الشأن، فقد تبين أن من أكثر التأثيرات السامة التي تحدثها هذه المواد على الخلايا المختبرة هي الإجهاد التأكسدي الذي ينشأ بفعل ما يتم إنتاجه من شقوق حرة من الجسيمات النانوية المحتوية على التراكيب المعدنية. ومن أمثلة ذلك ما تسببه أيونات الحديدوز ( $Fe^{2+}$  ions) في وجود فوق أكسيد الهيدروجين (Hydrogen peroxide) في إنتاج شقوق حرة هيدروكسيلية. وقد اتضح أن هذه الشقوق تعمل على أكسدة الأحماض الأمينية وإلحاق الضرر بالبروتينات ووظائفها علاوة على الأضرار التي تحدثها بتراكيب الخامض النووي (DNA) وذلك طبقاً لما أشار إليه العديد من العلماء (Guo et al., 2007).

بناءً على نتيجة هذه التأثيرات تكون المحصلة النهائية حدوث الأضرار على الخلايا المعاملة بالجسيمات النانوية خاصة المعدنية أو المكونة من الأكاسيد المعدنية. ونفس التأثيرات ربما قد تحدثها أنابيب الكربون النانوية والتي يبدو أنها أكثر تعقيداً بسبب احتوائها على العديد من المجموع الكيميائية الفعالة على أسطحها الخارجية وأيضاً احتوائها على شوائب معدنية وأكاسيد لمعادن عديدة. والدليل على ذلك، هو ما أثبتته الدراسة التي قام بها العالم (Koyama et al., 2009) والتي أثبت من خلالها أن أنابيب الكربون النانوية الخالية من الشوائب المعدنية لم تظهر أية تأثيرات سامة بشكل معنوي بينما أنابيب الكربون النانوية غير المتفاه قد أظهرت تأثيرات سامة شديدة على الحيوانات المختبرة.

وفي السياق نفسه، فقد إنجبه العديد من العلماء والباحثين في دراسة ما يمكن حدوثه من تأثيرات سامة على المستوى الجزيئي بفعل الجسيمات النانوية. فعلى سبيل المثال، لاحظ العالم (Liu et al., 2007) بأن النيكل الموجود بالعديد من عينات أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار قد أحدثت العديد من التأثيرات السامة بشكل معنوي

وذلك على الرغم من التأكيد على أن هذه الذرات من النيكل تكون محاطة أو مكبسة (Encapsulated) بالكربون وكذلك تم ملاحظته في عينات أنابيب الكربون النانوية التي تم تنقيتها من الشوائب المعدنية. وقد لوحظ أن السبب من وراء ذلك يكون راجعاً إلى أن الحامض المستخدم أثناء عمليات التنقية فإنه يقوم بإذابة الشوائب المعدنية ولكن بدرجة جزئية وليست كلية ومن ثم فإن أنابيب الكربون النانوية الناتجة بعد عمليات التنقية اتضح أنها لا تزال محتوية على كميات ضئيلة من الشوائب وذلك كما أشار إليه العديد من العلماء (Pumera, 2007; Kolodiazhnyi and Liu et al., 2008). وقد تبين أن هذه الشوائب تكون لها نشاط في تفاعلات الأكسدة والاختزال في النظام البيولوجي حتى على المستوى الخلوي والجزيئي (Liu et al., 2007). ولتوضيح التأثيرات الضارة التي تحدثها الشوائب المعدنية المتواجدة مع الجسيمات والمواد النانوية على المستوى الجزيئي، فيمكن فهم هذه التأثيرات من خلال الشكل رقم (٦،٥).



الشكل رقم (٦،٥). رسم تخطيطي يوضح كيفية نفاذية أنابيب الكربون النانوية من خلال الغشاء الخلوي بشكل توددي (ذهاباً وإياباً) ومن ثم عمل على توصيل الجسيمات النانوية السامة إلى داخل الخلايا. ومن أمثلة هذه الجسيمات المصاحبة لأنابيب الكربون النانوية هو النيكل والذي بمجرد دخوله وانصاعه إلى داخل الخلية بواسطة ميكانيكية النقل الأيوني أو من خلال ميكانيكية الالتقام أو الابتلاع الخلوي لأنابيب الكربون النانوية وما تحويه من جسيمات ليكل، فإن أيونات النيكل تنساب لتصل إلى الليسوسومات. ومن الليسوسومات، فقد تنقل هذه الأيونات لتصل إلى النواة محدثة أضرار وعرقلة لعمليات الاستنساخ وتحدث ما يُطلق عليه إخماد للجين (Gene Silencing) من خلال ارتباطها بالكروماتينات.

وفي نفس الاتجاه البحثي، فقد قام العالم (Guo et al., 2007) بدراسة تأثير متبقيات الشوائب من الحديد المتواجدة بأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار وقد تبين أنه في وجود حامض الأسكوربيك فإن شوائب الحديد النانوية قد تسببت في كسر بالتركيب الخيطي الفردي بالحامض النووي (DNA) البلازميدي؛ وذلك نتيجة نشاط في تفاعلات الأكسدة والاختزال. وقد أمكن التعرف على سبب الإتاحة الحيوية للحديد (Iron bioavailability) وأنها كانت معتمدة بالدرجة الأولى على العيوب الموجودة بأنابيب الكربون النانوية، الإجهاد الميكانيكي التي تخضع له أنابيب الكربون النانوية (سواءً من خلال عمليات الطحن أو التعرض للموجات فوق الصوتية)، أو من خلال عملية التخلب المتعمدة (Intentional chelation).

وفي الحقيقة، فإن هذا المستوى من الإتاحة الحيوية اتضح أنه (كما أشار إليه العالم (Guo et al., 2007) لا يمكن الحكم عليها من خلال عمليات التنقية التي يتم إجراؤها على أنابيب الكربون النانوية أو من خلال تحليل المواد النانوية. بناءً على ذلك، فقد تم اللجوء إلى استخدام الطرق الكهروكيميائية (Electrochemical methods) وذلك حتى يمكن التمييز والتعرف على المستوى الإلكتروني في المادة لمعرفة إلى أي حد يمكن ملاحظة شدة واحتمالية حدوث أكسدة واختزال بشكل معنوي على المستوى الجزيئي والبيولوجي. وبهذه الطريقة أمكن بشكل واضح إثبات وإنجاد العلاقة بين ظهور تفاعلات الأكسدة والاختزال للأحماض الأمينية الأساسية مثل الأرجينين والهستيدين في وجود أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار وبين محتواها أو مكوناتها من الحديد أو النيكل المتواجدان كشوائب، وذلك طبقاً لما أشار إليه العالم (Pumera et al., 2009). بمعنى أوضح، فقد لوحظ أن كل من شوائب الحديد والنيكل قد شاركت في إحداث أكسدة للحامض الأميني أرجينين بينما الحديد فقط قد شارك في إحداث أكسدة للحامض الأميني هستيدين. من هنا جاء التوضيح بشكل معنوي أن الأحماض الأمينية حيث إنها تعتبر أجزاء مكونة وعناصر أساسية للبيبتيدات والبروتينات، فإنه بناءً على ذلك، فإن الشوائب المعدنية المتواجدة بأنابيب الكربون النانوية يمكنها أن تسبب ضرر تأكسدي للبيبتيدات والبروتينات بالأنظمة البيولوجية.

وعلى المستوى الكيميائي الحيوي بداخل الخلايا، فقد قامت بعض الدراسات بالتركيز على بحث العلاقة بين إتاحة النظام الخلوي المضاد للأكسدة مثل بعض البيبتيدات والجلوتاثيون وبين تأثير هذا النظام بوجود أنابيب الكربون النانوية المحتوية على الشوائب (Ambrosi and Pumera, 2010). وفي هذه النوعية من الدراسات، فقد أمكن إثبات أن شوائب أكسيد النيكل المتواجدة بأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار قد كان لها التأثير المعنوي على سلوك الأكسدة والاختزال للجلوتاثيون ومن ثم كانت محفزة لتفاعلات الأكسدة المحفزة كهربياً للجلوتاثيون. وبإجراء البحث عن السبب في حدوث هذه الأكسدة لجزيئ الجلوتاثيون من خلال فصل أكسدة كل من الأحماض الأمينية الثلاثة المكونين لجزيئ الجلوتاثيون، فقد وجد أن الأكسدة تحدث للحامض الأميني سيستئين. وهذا بالفعل يعتبر

مثالاً واضحاً للتأثير المباشر الذي تحدثه الشوائب المعدنية على البيبتيدات. بناءً على ذلك، فإن هذا التأثير يعتبر من الأمور المهمة خاصة بالمجال الطبي الذي قد يلجأ إلى استخدام أنابيب الكربون النانوية وذلك لأن جزيئ الجلوتاثيون يعتبر من ضمن مضادات الأكسدة المهمة المسئولة عن حماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي من خلال وظيفته في الإزالة والتخلص من الشقوق الحرة (Free Radicals) وفوق الأكاسيد (Peroxides).

بناءً على ما سبق، فقد تم بحث الإجابة عن التساؤل الخاص بالكمية من الشوائب المعدنية التي قد تتواجد بأنابيب الكربون النانوية والتي لا تؤثر على تفاعلات الأكسدة والاختزال بالخلية. وعلى هذا الأساس، فقد قام العالم (Pumera and Iwai 2009) بتخليق مجموعة من أنابيب الكربون النانوية المحتوية على كميات مختلفة من الشوائب المعدنية بشكل متدرج يبدأ بمحتوى كبير (١٠٢٠٠ جزء في المليون) (ما يقارب ١٪ من وزن الأنابيب النانوية) وحتى ٣ جزء في المليون (٠.٠٠٠٣٪ من وزن الأنابيب النانوية) وبعدها تم اختبار تأثير هذه الأنابيب النانوية وما تحتويه من تراكيزات مختلفة من الشوائب على أنظمة الأكسدة والاختزال. وقد اتضح أنه حتى تركيز ١٠٠ جزء في المليون (٠.٠١٪ من وزن الأنابيب النانوية) من شوائب الحديد بأنابيب الكربون النانوية كانت تؤثر بفعالية شديدة على نظام الأكسدة والاختزال. أما أنابيب الكربون النانوية المحتوية على تركيز قدره ١٠ جزء في المليون (٠.٠٠١٪ من وزن الأنابيب النانوية) من شوائب الحديد أو ما يقل عن ذلك لم يكن لها تأثير على تفاعلات الأكسدة والاختزال. لذلك، فقد أمكن التوصل إلى توصيات عامة تتركز على احتمالية النشاط السام لأنابيب الكربون النانوية التي قد تحدث بسبب وجود الشوائب المعدنية، فإنه يجب أولاً أن يتم إجراء غرلة كهروكيميائية على هذه الأنابيب النانوية للتأكد من محتواها من الشوائب المعدنية. وفي هذه الحالة، فإذا كانت النتائج سلبية، فإن ذلك معناه أن يتم الانتقال إلى المرحلة التالية من الاختبارات الخاصة باستخدام الحيوانات التجريبية.

من جهة أخرى، فقد اتضح أن أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار قد تعمل كمواد ماصة للعوامل المساعدة المهمة لدور الكثير من الإنزيمات والتي من ضمنها عوامل مساعدة مثل (NAD<sup>+</sup>) الذي أمكن إثبات ادمصاصه بفعل أيونات مجاميع الكربوكسيل (COO) المتواجدة على أسطح أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار. وقد تبين أن ذلك قد يؤدي إلى حدوث عرقلة في التفاعلات الأيضية الخلوية وتفاعلات نقل الطاقة وذلك كما أشار إليه العالم (Scipioni et al., 2010).

ب) ميكانيكيات التسمم الوراثي بالجسيمات النانوية Genotoxic Mechanisms of Nanoparticles

#### ١- أساسيات التسمم الوراثي Principles of genotoxicity

تم تعريف السمية الوراثية (Genetic Toxicology)، كأحد فروع علم السموم العام، على أنه ذلك الفرع الذي يختص بتحديد وتحليل الفعل الضار الذي تحدثه المواد الغريبة وكذلك الإشعاع تجاه المكونات الوراثية بخلايا

الكائنات الحية مما يكون له تأثيراً طفيفاً وما يتبع ذلك من تأثير سلبي على صحة هذه الكائنات. وفي الحقيقة، فإن بداية ظهور ذلك الفرع كان منذ نهاية عشرينيات القرن الماضي من خلال المشاهدات التي أمكن تسجيلها على العديد من الكائنات الحية سواء أكانت نباتات أم حشرات أم حيوانات أم خلايا حيوانية أم أدوية متزرعة خارج الجسم والتي تعرضت للعديد من أنواع الأشعة والمواد الكيميائية المختلفة. ومنذ أعوام الخمسينيات حيث تم التوصل إلى معرفة تركيب المادة الوراثية ومكوناتها المختلفة، فقد كانت جميع هذه المشاهدات التي أمكن تسجيلها تتمثل في حدوث طفرات بالكائنات المختبرة. ومنذ أوائل الستينيات، فقد بدأ الكثير من العلماء من ابتكار العديد من أنظمة الاختبار المتخصصة في الكشف عن التأثيرات الضارة على المكونات الوراثية بالكائنات الحية بداية من البكتيريا مروراً بالخلايا الحية وحتى الحيوانات العملية. ونظراً لخطورة التأثيرات الوراثية التي تحدثها الكثير من الملوثات البيئية والتي تتمثل في حدوث طفرات وأمراض قد يتم توريثها وحدثت تشوهات بالأجنة وأنواع عديدة من السرطانات، فقد تزايد اهتمام العلماء بهذا الفرع من علم السموم بالدرجة التي نشأت معه العديد من المؤسسات والهيئات العلمية.

بناءً على أهمية وخطورة التأثيرات التي تحدثها بعض المواد على المكونات الوراثية بالكائنات الحية، فقد كان لزاماً أن يتم إجراء اختبارات لتقييم سمية المواد التي يتعرض لها الإنسان من حيث تأثيراتها الوراثية. وفي الحقيقة، فإنه نظراً لتعدد أنواع الاختبارات والتأثيرات وتباينها ما بين تأثيرات طفوية مختلفة، حدوث كسر بالتركيب الخيطي للحامض النووي (DNA) (DNA Strand Breakage)، حدوث تبادل بين الكروماتيدات الأشقة (Sister Chromatid Exchanges (SCE)، حدوث الخروقات كروموسومية (Chromosome Aberrations) أو حت لتكوين أنوية دقيقة (Induction of micronuclei) أو تكوين موصلات (Formation of Adducts) أو تغيرات بالمعدن الكروموسومي (Aneuploidy) وغير ذلك من تأثيرات، فإنه على القارئ المهتم بالتعرف على أساسيات هذه الاختبارات والتأثيرات السامة وراثياً الرجوع إلى الجزء الثاني من كتاب السموم والإنسان بين الضرر والأمان (علاء الدين بيومي عبد الخالق، ٢٠٠٩).

## ٢- الجسيمات النانوية وسميتها الوراثية Nanoparticles and their genotoxicity

أفادت الكثير من الدراسات إلى أن الإنسان كان وما زال في حالة تعرض دائم ومستمر للجسيمات النانوية سواء أكانت طبيعية أم مصنعة وهو الأمر الذي ثقلت نتائجه في حدوث تأثيرات سامة عديدة ومتنوعة يصاحبها أمراض مختلفة ناتجة عن التعرض لهذه الجسيمات سواء من خلال التعرض المهني أو المنزلي أو البيئي. وفيما يتعلق بطبيعة وخطورة هذه التأثيرات السامة، فإنها تتباين تبعاً لكل من خصائص الجسيمات، تكرار التعرض لجرعاتها. وفي هذا المجال، فقد أمكن توثيق العلاقة بين قدرة بعض أنواع الجسيمات وبين إحداثها للتأثيرات المسرطنة، وذلك

تبعاً للدراسات العديدة التي تم إجراؤها منذ أعوام الخمسينيات على الأسبستوس (Doll, 1955) وكذلك على السمية الوراثية التي يحدثها الأسبستوس والكوارتز (Kane, 1996; Schins and Hei, 2007). وفي حقيقة الأمر، فمن ضمن ما تم استخلاصه من حقائق من هذه الدراسات هو أن التسمم الوراثي يحدث بسبب نوعان من الميكانيكيات، النوع الأول ويشمل الميكانيكيات الأساسية والذي يتفهم إلى تأثيرات أساسية مباشرة وتأثيرات أساسية غير مباشرة. أما النوع الثاني من ميكانيكيات التسمم الوراثي فتلك المتعلقة بميكانيكيات ثانوية (الجدول رقم ٦.٢).

بالنسبة للسمية الوراثية الأساسية التي تحدث بفعل الجسيمات (Primary genotoxicity of Particles)، فيقصد بها ما تحدثه الجسيمات من أضرار وراثية ولكن بدون حدوث إتهابات (Schins and Kasanen, 2007). وهذه النوعية من التسمم الوراثي اتضح أنه يحدث بفعل نوعين من الميكانيكيات، النوع الأول هي الميكانيكية المباشرة (Direct mechanism) والتي قد تحدث بفعل الجسيمات حيث تتفاعل الجسيمات بطريقة مباشرة مع الحامض النووي (DNA) أو مع المكونات المرافقة له التي تحدد وتضمن سلامته. وهذه الميكانيكية قد تشمل على حدوث هجوم تأكسدي بواسطة مواد مؤكسدة مثل أنواع الأكسجين النشط [Reactive Oxygen Species, (ROS)] التي قد تتواجد على الأسطح الخارجية للجسيمات (Fubini, 1998). أو بطريقة مباشرة أخرى والتي تشمل التفاعل الفيزيائي بين الجسيمات وبين الحامض النووي (DNA) نتيجة دخول الجسيمات إلى داخل أنوية الخلايا. إضافة إلى ذلك، فكما أشار إليه العالم (Gonzalez et al., 2008) في مقالته المرجعية، أن من ضمن الميكانيكيات المباشرة للتسمم الوراثي تلك التي تحدثها الجسيمات على عدة نقاط حرجة أثناء الانقسام الخلوي حيث يحدث تداخل كيميائي أو فيزيائي مع عمليات ميكانيكية أثناء الانقسام الخلوي وذلك مثل مرحلة الانعزال (الفصل) الكروموسومي أثناء الانقسام الميتوزي.

وفي هذا الشأن فقد تمكن العالمان (Chen and von Mikeez, 2005) من توضيح أن دخول جسيمات السيليكون النانوية إلى داخل أنوية الخلايا كان معتمداً على حجمها الدقيق ومن ثم تمكنت الجسيمات من إحداث اضطرابات بالعمليات التنظيمية بداخل الأنوية. أيضاً، فقد أثبت العالم (Geiser et al., 2005) بأن الجسيمات النانوية عندما تتمكن من الدخول إلى أنوية الخلايا فإنها قد تحدث أضرار بالحامض النووي (DNA). أيضاً، فقد أوضح بعض العلماء (Li et al., 2003 a; Nel et al., 2006) بأن الجسيمات الدقيقة المتواجدة بالبيئة قد تتمكن من الدخول إلى داخل الخلايا والوصول إلى الميتوكوندريا وتحدث بها أضراراً بالغة. علاوة على ذلك، فقد تمكن العالم (Asharani et al., 2009) من إثبات أن جسيمات الفضة النانوية قد أحدثت تسمماً خلوياً ووراثياً بالخلايا المعاملة وتسيبت في تكوين أنوية دقيقة؛ نتيجة تأثير هذه الجسيمات على عملية الفصل الكروموسومي أثناء الانقسام الخلوي والذي كان بدوره محصلة لتأثيرات الشقوق الحرة التي أنتجتها الجسيمات النانوية (Lu et al., 2009).

وفيما يتعلق بالسمية الوراثية غير المباشرة، فيمكن حدوثها؛ نتيجة لزيادة إنتاج الشقوق الحرة الأكسجينية (أنواع الأكسجين النشط) بواسطة بعض المكونات الخلوية مثل الميتوكوندريا وكذلك إنزيمات أكسدة المرافقات الإنزيمية (NADPH oxidases) المرتبطة بالأغشية وذلك كاستجابة لتفاعلها مع الجسيمات أو نتيجة لاستنزاف مضادات الأكسدة مثل جزيئات الجلوتاثيون من الخلية. بمعنى آخر، فإن زيادة التوالد أو النشوء الداخلي للشقوق الحرة أو حدوث أضرار في الوسائل الدفاعية المضادة للأكسدة كوسائل دفاعية ضد الشقوق الحرة، فإن ذلك معناه حدوث إجهاد تأكسدي (Oxidative Stress) والذي قد يؤدي إلى حدوث أضرار تأكسدية للحامض النووي (DNA). وفي هذا الشأن، فيجب التنويه إلى أنه بالحالة الطبيعية، فإن أنشطة الميتوكوندريا ينتج عنها شقوق حرة أكسجينية (ROS) إلا أنها لا تحدث أضرار بالخلية نتيجة وجود أنظمة مضادة للأكسدة تقوم الخلية نفسها بتخليقها ومن ثم، فإن وجود الجسيمات الغريبة خاصة النانوية قد تسبب خللاً وعدم اتزان لهذه المنظومة وعليه تحدث الأضرار سالفة الذكر.

وفي هذه الجزئية، فقد أفادت أبحاث عديدة إلى أن العديد من أنواع الجسيمات النانوية مثل ثاني أكسيد التيتانيوم، أيونات الكاديوم التي تنساب من النقاط الكمية والسيليكا يمكنها أن تستنزف مضادات الأكسدة بالخلية ومن ثم يتزايد المستوى الداخلي بالخلية من الشقوق الحرة التي تسبب بدورها أضراراً بالحامض النووي (DNA) (Li et al., 2009; Wang et al., 2009; Park et al., 2008; al., 2007).

أما عن الميكانيكيات الثانوية المتعلقة بالسمية الوراثية، فإنها تختلف عن الميكانيكيات الأساسية في أنها تحدث بفعل الخلايا الالتهابية مثل الماكروفاجات وخلايا أخرى يُطلق عليها [Polymorphonuclear neutrophilic leukocytes (PMN)]. وهذه الخلايا تبين أنها تتوجه وتتركز في أماكن ترسيب الجسيمات والتي ينتج عنها استجابة التهابية. وفي الحقيقة، فإن هذه الاستجابة الالتهابية المتأصلة بالخلية في حالتها الطبيعية تكون بهدف تحرير الجسم من غزو المبيبات المرضية ومن ثم يتم الحفاظ على الوظائف الطبيعية للجسم إلا أن توليد الأنواع النشطة (الشقوق الحرة) يمكن أن يؤدي إلى حدوث تأثيرات غير مرغوبة تضر بالخلايا المجاورة وذلك على هيئة أضرار بالحامض النووي (DNA). وفي حالة الالتهابات المزمنة، فإن ذلك قد يؤدي إلى حدوث إجهاد تأكسدي بشكل ثابت ومن ثم يتكرر الضرر الحادث للحامض النووي (DNA) وعليه، فإن المحصلة لذلك تكون على هيئة تراكم للعيوب الوراثية التي تسهل من احتمالية تحول الخلايا إلى أنواع خبيثة من الخلايا التي تعمل على تكوين أورام (Azad et al., 2008).

الجدول رقم (٦,٣) - قائمة بميكانيكات السمية الوراثية الحادثة بفعل الجسيمات النانوية.

سمية وراثية ثانوية	سمية وراثية أساسية		ميكانيكات Mechanisms
	تأثيرات غير مباشرة	تأثيرات مباشرة	
تحدث بفعل الالتهابات	الجسيمات تسبب استنزاف لمضادات الأكسدة أو تعمل على تثبيط لعمليات إصلاح الحمض النووي (DNA) ومن ثم يتزايد الاستعداد الداخلي لحدوث الضرر الحادث للحمض النووي (DNA) بفعل الأكسدة كما هو الحال من نشوء أنواع الأكسجين النشط من الميتوكوندريا	الجسيمات تدخل نواة الخلية وتتفاعل بشكل مباشر مع الحمض النووي (DNA)	
التأثيرات الالتهابية الأولية (قياس NF- $\kappa$ B)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• قياس مستويات الجلوتاثيون.</li> <li>• اختبار قياس وظيفة الميتوكوندريا.</li> <li>• اختبار نشاط إصلاح الحمض النووي (DNA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• اختبار كسر التركيب الخطي للحمض النووي (DNA).</li> <li>• اختبار تكوين الأنيوية Induction of Micronucleus Assay.</li> <li>• اختبار الأخرجات الكروموسومية Chromosome Aberration Assay.</li> </ul>	اختبارات السمية الوراثية Genotoxicity Assays
نعم	نعم	نعم	الميكانيكية التي من المحتمل حدوثها بفعل الجسيم النانوي

المصدر: (Donaldson et al., 2010).

### ٣- الجسيمات النانوية واختبارات سميتها الوراثية Nanoparticles and their genotoxicity testing

أشار الكثير من العلماء المتخصصين في مجال دراسات التأثيرات السامة للمواد النانوية وجسيماتها إلى أن عملية تطوير ونشوء منتجات جديدة تحتوي على جسيمات نانوية مهندسة يجب أن يصاحبها عمليات تقييم لتأثيراتها الصحية والبيئية. بناءً على ذلك، فقد تم إنشاء نظام لإدارة مخاطر الجسيمات النانوية والتي تشتمل على إعادة عملية تقييم مخاطر التعرض للجسيمات النانوية على المستوى الصحي والبيئي. وعموماً، فإن كافة التفاصيل المتعلقة بتقييم مخاطر الجسيمات النانوية متوفرة على الموقع الإلكتروني ([www.nanoriskframework.com](http://www.nanoriskframework.com)). وفي

الحقيقة، فإن عملية إنشاء هذه المنظومة الخاصة بإدارة مخاطر الجسيمات النانوية تبين أنه يلزمها في الأساس توافر قواعد من البيانات المحتوية على القدر المناسب من المعلومات ونتائج دراسات التقييم المتعلقة بسمية هذه الجسيمات سواءً من حيث تأثيراتها الصحية أو البيئية.

ولقول الحق، فإن هذه القواعد المعلوماتية تبين أنها تنشأ أساساً بعد إجراء تقييم لقدر كبير من المنتجات وأنواع الجسيمات كما يجب بعدها أن يتم إجراء عمليات غربلة للمعلومات التي يتم توظيفها بواسطة الوكالة الأمريكية لحماية البيئة (U.S.EPA) ومنظمة التعاون والنمو الاقتصادي [Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)]. ومن خلاصة هذه القواعد المعلوماتية، فقد أمكن التوصل إلى ضرورة إجراء مجموعة من الاختبارات التي يجب إجرائها على الجسيمات النانوية. وهذه الاختبارات تبين أنه يتم اختيارها على أساس المعايير التالية: (١) احتمالات حدوث التعرض للجسيمات النانوية، (٢) إجراء عمليات غربلة للتأثيرات التي من المحتمل أن تكون مسرطنة أو ذات تأثير سام على المكونات الوراثية (اختبارات تقييم الطفرات والانحرافات الكروموسومية)، (٣) اختبارات تقييم التأثيرات السامة على النظم المائية [اختبارات تعريض السمك من النوع (Rainbow trout)، قشريات الدافنيا (Daphnia) والطحالب].

وفيما يتعلق بعمليات تقييم سمية الجسيمات النانوية، فقد كان لزاماً أن تسبق هذه المرحلة، مرحلة أخرى سابقة وهي التي تختص بدراسة وتحديد صفات وخصائص الجسيمات النانوية وبعدها تحديد مدى سميتها الحادة والمزمنة على المستوى الصحي والبيئي وهذا بالطبع يجب أن يكون مصاحباً لاختبارات تقييم سميتها الوراثية. وفي هذا الشأن، فإن القبول الدولي لمجموعة ما من اختبارات السمية الوراثية وتوظيفها في تقييم السمية الوراثية التي قد تحدثها الجسيمات النانوية، ما زالت محل جدال واسع بين العلماء والبيثاء العلمية الدولية. والسبب من وراء ذلك اتضح أنه راجعاً إلى أن العديد من اختبارات السمية الوراثية قد تم تصميمها من أجل غربلة المركبات الكيميائية ومن ثم، فربما تكون هذه الاختبارات غير ملائمة لغربلة الجسيمات النانوية (حتى وإن كانت لها نفس المكونات التركيبية للمواد أو المركبات ذات الجسيمات الكبيرة). علاوة على ذلك، فلا توجد حتى الآن جسيمات نانوية يمكن اتخاذها كمقارنة موجبة (Positive control) ولكن ربما يمكن التوصل إليها في المستقبل القريب. وكما هو معروف لدى المتخصصين أنه في مجال اختبارات السمية الوراثية، فيجب أن يشمل التصميم التجريبي على كل من المعاملات، تجربة المقارنة السالبة والمقارنة الموجبة وذلك حتى يمكن التوصل إلى تفسير ما يمكن الحصول عليه من نتائج.

ونظراً لضرورة وجود اختبارات متخصصة لبحث ودراسة التأثيرات السامة وراثياً التي قد تحدثها الجسيمات النانوية، فإنه حالياً يتم إجراء تقييم وتقدير مدى حساسية الاختبارات والبروتوكولات المتخصصة في مجال السمية الوراثية الموضوعية بواسطة هيئة منظمة التعاون والنمو الاقتصادي (OECD) وذلك من حيث ملامتها في الكشف

عن السمية الوراثية التي قد تحدثها المواد النانوية. بناءً على ذلك، فمن خلال الاستعراض اللاحق سيتم التنويه إلى أي من هذه الاختبارات هو الأكثر ملاءمة وأيهما الذي لا يصلح كوسيلة للكشف عن السمية الوراثية للجسيمات النانوية. وفي هذا الشأن، فقد قام العالم (Landsiedel et al., 2009) بنشر مقالة مرجعية عن ما تم إجراؤه من دراسات في مجال السمية الوراثية للجسيمات النانوية. وعلى الرغم من عدم الإشارة في تلك المقالة إلى وجود اختبارات قياسية يتم اللجوء إليها في بحث إمكانية إحداث الجسيمات النانوية للسمية الوراثية إلا أن بعض العلماء قد تمكنوا من التوصل إلى إجراء اختبارات قياسية لبحث السمية الوراثية التي تحدث بفعل الجسيمات النانوية (Norppa and Groin, 2009). وبصفة عامة، فقد تم بالفعل إجراء دراسات على التأثيرات السامة وراثياً لبعض الجسيمات فائقة الدقة وكذلك النانوية والتي سيتم التنويه إليها لاحقاً.

#### ٤ - طرق اختبار السمية الوراثية: Genotoxicity test methods

هناك العديد من طرق اختبارات السمية الوراثية، وتلك الطرق يمكن تقسيمها بشكل إجمالي إلى قسمين، القسم الأول ويشمل طرق اختبار السمية الوراثية للمواد المختبرة وذلك على نظم بيولوجية خارج الجسم الحي (*in vitro*) والتي تشمل البكتيريا والخلايا الحيوانية المزروعة. أما القسم الثاني من هذه الطرق فتشمل الاختبارات التي يتم إجراؤها بداخل الجسم الحي (*in vivo*) حيث تتم على الكائنات الحية التي تشمل الحيوانات التجريبية المختلفة.

##### ● دراسات خارج الجسم الحي *In vitro studies*

من أشهر الاختبارات التي تم إجراؤها في مجال السمية الوراثية خارج الجسم الحي تلك المتعلقة باختبار انعكاس الطفرة البكتيرية (Bacterial Reverse Mutation Test) وهو الاختبار المعروف باسم اختبار إيمز (Ames Test) وذلك نسبة إلى العالم المكتشف والمصمم لهذا الاختبار (Bruce Ames). وهذا الاختبار تعتمد فكرته على استخدام أربعة سلالات من بكتيريا (*Salmonella typhimurium*) (سلالات TA98, TA 100, TA 1535, TA 1537). تلك السلالات لها متطلبات غذائية خاصة حيث تختلف عن النوع الأصلي والتي يحدث لها انعكاس (نتيجة تأثير المركب المختبر وإحداثه لفعلة المُطْفَر) لتعود مرة أخرى لتكون مثل النوع الأصلي. بمعنى آخر، يتم استخدام أحد سلالات هذه البكتيريا (سلالة تحتاج في تغذيتها إلى الحمض الأميني الهستيدين) ومن هنا يتم استخدامها لقياس معدل تحول هذه السلالة (بفعل المركب المختبر) إلى سلالة بكتيرية لا تحتاج في تغذيتها إلى ذلك الحمض الأميني وذلك في وجود وكذلك غياب المركب المختبر، حيث يُستدل من ذلك على معرفة مدى مقدرة المركب على إحداث طفرات جينية في السلالة البكتيرية التي تحتاج إلى الهستيدين لتتحول إلى سلالة أخرى لا تحتاج إلى الهستيدين.

أيضاً، فقد تم استخدام سلالة من بكتيريا [*Escherichia coli*, strain (WP2uvrA)] وذلك من حيث حلوث

طفرات بها بفعل الجسيمات النانوية المختبرة في وجود وغياب نظام التنشيط الأيضي (Metabolic Activation System،

(S9 mix). وللتعرف على تفاصيل هذا الاختبار، فيمكن الرجوع إلى بروتوكول هيئة منظمة التعاون والنمو الاقتصادي (OECD, 1997a) وكذلك بروتوكول الوكالة الأمريكية لحماية البيئة (USEPA, 1998a). وفي هذا الشأن، فقد أمكن اختبار الجسيمات فائقة الدقة من ثاني أكسيد التيتانيوم بهذه البروتوكولات وكانت جميع النتائج اتحصّل عليها سالبة وذلك بعد اختبار مجموعة كبيرة ومدى واسع من التركيزات التي تراوحت ما بين ١٠٠ إلى ٥٠٠٠ ميكروجرام لكل طبق (Warheit and Donner, 2010).

وفيما يتعلق باختبارات السمية الوراثية للجسيمات النانوية على الخلايا الحيوانية المنزرعة خارج الجسم الحي، فقد تم اختبار جسيمات ثاني أكسيد التيتانيوم فائقة الدقة على خلايا مبيض حيوان الهامستر الصيني (Chinese Hamster Ovary Cells) من أجل بحث إمكانية إحداث هذه الجسيمات لإلتهابات كروموسومية (Chromosome aberrations) بالخلايا المعاملة في وجود وكذلك غياب نظام التنشيط الأيضي (S9-mix). وقد كانت التركيزات المختبرة التي تعرضت لها الخلايا تتراوح ما بين ٧٥٠ وحتى ٢٥٠٠ ميكروجرام/مل لمدة ٤ ساعات بدون وجود نظام التنشيط الأيضي ومدى آخر من التركيزات التي تراوحت ما بين ٦٢.٥ وحتى ٢٥٠ ميكروجرام/مل لمدة ٤ ساعات في وجود نظام التنشيط الأيضي وكذلك لمدى من التركيزات التي تراوحت ما بين ٢٥ حتى ١٠٠ ميكروجرام/مل لمدة ٢٠ ساعة في عدم وجود نظام التنشيط الأيضي. وهناك أيضاً كانت تجربة المقارنة الموجبة عبارة عن عن مادتي (Mitomycin C) ومادة سيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide). وفيما يتعلق بالخطوات التفصيلية لهذه التجربة، فقد كانت تبعاً لبروتوكول الوكالة الأمريكية لحماية البيئة (USEPA 1998b) وبروتوكول هيئة منظمة التعاون والنمو الاقتصادي (OECD 1997b).

وفيما يتعلق بالنتائج التي تم الحصول عليها فقد كانت تتمثل في أن تعريض الخلايا لمدة ٤ ساعات و ٢٠ ساعة في غياب نظام التنشيط الأيضي لوحظ حدوث انخفاض معنوي في نشاط الإنقسام الميتوزي. وفيما يتعلق بالانحرافات الكروموسومية سواءً التركيبية أو العددية، فلم تكون الزيادة الحادثة ذات قيمة معنوية ومن ثم تعتبر النتيجة النهائية هي أن الجسيمات المختبرة لم تسبب سمية وراثية على الخلايا المعاملة (Warheit and Donner, 2010).

#### ● دراسات داخل الجسم الحي *In vivo studies*

توجد العديد من الاختبارات التي يتم إجراؤها باستخدام الحيوانات التجريبية من فئران وجرذان وغيرهم وذلك حيث يتم تقييم التأثيرات السامة بالعديد من الأهداف البيولوجية التي سيتم التعبير عنها لاحقاً. وهنا في مجال السمية الوراثية التي قد تحدثها الجسيمات النانوية، فقد تم اتباع اختبار الحث على تكوين الأنوية الدقيقة (Induction of micronucleus assay) وذلك كما قام بها العالمان (Warheit and Donner, 2010) حيث قاما باستخدام مجاميع من ذكور الجرذان من سلالة [Cr: CD (SD) IGSBR] والتي تم تعريضها لاستنشاق جسيمات السيليكا النانوية ذات

نوعان من الأحجام، الأول نصف القطر ٣٧ نانومتر والأخرى ٨٣ نانومتر وذلك باتباع تقنية الاستشاق عن طريق الأتف فقط (Nose-only) وذلك لمدى من التركيزات تتراوح ما بين  $1.0 \times 10^6$  إلى  $1.8 \times 10^7$  جسيم/سم<sup>٣</sup> (١) أو ٨٦ ملجم/م<sup>٣</sup>) أو إلى هواء الحجرة لمدة ١ أو ٣ أيام (٦ ساعات/يوم) وذلك تبعاً لطريقة العالم ( Sayes et al., 2010). وبعد كل ٢٤ ساعة من التعرض كان يتم تحليل الأنوية الدقيقة التي قد تتكون؛ نتيجة استنشاق الجرذان لجسيمات السيليكا النانوية؛ وذلك تبعاً لطريقة العالم (Torous et al., 2000) التي تعتمد على كشف وجود الأنوية الدقيقة بخلايا الدم باستخدام جهاز قياس الخلايا المنسابة (Flow cytometer). وعموماً، فقد أمكن تطبيق هذا الاختبار تبعاً لبروتوكول الوكالة الأمريكية لحماية البيئة (USEPA, 1998c) وكذلك بروتوكول (OECD, 1997c). وفيما يتعلق بالنتائج المتحصل عليها، فقد اتضح أن جسيمات السيليكا النانوية التي تم استنشاقها لم تؤد إلى تكوين أنوية دقيقة بالعينات المختبرة.

بناءً على هذه النتائج وغيرها من بيانات قد تم الحصول عليها من دراسات سابقة عديدة، فقد تمكنت منظمة التعاون والنمو الاقتصادي من تطوير بروتوكولات متخصصة في بحث واختبار السمية الوراثية التي قد تحدثها الجسيمات النانوية (OECD 2009 a, b & c). ومن هذه البروتوكولات، فقد كانت التوصيات بإجراء مجموعة الاختبارات التالية والتي تشمل أنظمة خارج الجسم الحي (*in vitro*) وداخله (*in vivo*). بالنسبة لاختبارات خارج الجسم الحي، فيتم إجراء الاختبارات التالية:

● اختبار الطفرة البكتيرية الانعكاسية (OECD TG 471).

● اختبار الانحرافات الكروموسومية بالخلايا الثديية (OECD TG 473).

● اختبار الطفرة الجينية بالخلايا الثديية (OECD TG 476).

وفيما يتعلق بالاختبارات التي يجب إجراؤها بداخل الجسم الحي (*in vivo*) (بإستخدام الحيوانات التجريبية) والتي يتم فيها فحص التأثيرات السامة وراثياً بالخلايا الجسدية (Somatic cell genotoxicity tests)، فيتم إجراء الاختبارات التالية:

● اختبار الانحرافات الكروموسومية بالنخاع العظمي بالثدييات (OECD TG 475).

● اختبار الحث على تكوين أنوية دقيقة في دماء الثدييات (OECD TG 474).

● اختبار التخليق الطارئ للحمض النووي [Unscheduled DNA Synthesis (UDS)] والذي يعتمد على

استخدام خلايا كبد الثدييات (OECD TG 486).

وفيما يتعلق باستعراض أهم ما تم التحصل عليه من نتائج السمية الوراثية التي أحدثتها الجسيمات النانوية، فقد قام العالم (Landsiedel et al., 2009) بإجراء حصر ومراجعة للدراسات التي تم إجراؤها ونشرها في هذا المجال.

وقد تبين أن من أهم الاختبارات التي تم اتباعها هو اختبار المُلْتَب (Comet assay) حيث تم اتباعه في ١٩ دراسة، منهم ١٤ دراسة كانت نتائجها موجبة. يلي ذلك اختبار الحث على تكوين أنوية دقيقة خارج الجسم الحي (*in vitro*) حيث تم إجراء ١٤ دراسة منهم ١٢ دراسة كانت ذات نتائج إيجابية. أيضاً، فقد تبين أن النتائج السالبة المتحصل عليها من اختبار إيمز (Ames test) ربما تكون بسبب عدم تمكن الجسيمات النانوية المختبرة من النفاذ من خلال الغشاء الخلوي بالبكتيريا المستخدمة في هذا الاختبار.

وعلى مستوى الاختبارات التي تستخدم الحيوانات التجريبية (*in vivo studies*)، فقد أوضح العالم (Trouiller et al., 2009) بأن معاملة الفئران بالجسيمات النانوية ثنائي أكسيد التيتانيوم عن طريق مياه الشرب وفحص التأثيرات السامة وراثياً، الضرر الحادث للحامض النووي (DNA) والالتهابات التابعة للتعرض، فقد أشارت النتائج المتحصل عليها إلى أن الجسيمات النانوية قد تسببت في إحداث كسر للخيط المزدوج للحامض النووي (DNA) وتكوين أنوية دقيقة وشطب للحامض النووي (DNA deletion) وغير ذلك من تأثيرات ناتجة من ميكانيكيات تسعم وراثي من النوع الثانوي الناتجة من التأثيرات الالتهابية والإجهاد التأكسدي. ومع هذه النتائج الإيجابية، فقد كانت الدراسة تفتقد إلى بعض النقاط المهمة والتي كان يعيها تقدم عمر الحيوانات المستخدمة وكذلك عدم وجود مقارنة موجبة؛ بالإضافة إلى عدم وضوح الجرعات المستخدمة.

كما سبق يتضح أن هناك نوعاً من التضارب في النتائج المتحصل عليها فيما يتعلق بالتأثيرات السامة وراثياً التي قد تحدثها الجسيمات النانوية. بناءً على ذلك، فقد كانت من أهم التوصيات التي أعلن عنها العالم (Warheit and Donner, 2010) هو ضرورة إجراء كل من اختبار تقييم الحث على تكوين الأنوية الدقيقة باستخدام الحيوانات التجريبية باتباع بروتوكول (OECD 474) مع اختبار المُلْتَب (Comet assay) الذي يدل على حدوث ضرر مباشر للحامض النووي (DNA) مع استخدام مقارنة موجبة والتي تمثل في استخدام مادة سيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) وكذلك جسيمات نانوية معدنية مثل الكروميوم سداسي التكافؤ أو أحد مركبات النيكل.

#### ● اختبار المُلْتَب في بحث علم السمية النانوية The comet assay in nanotoxicology research

كما سبق التنويه إليه سائفاً، هناك العديد من الميكانيكيات التي يمكن من خلالها أن تحدث الجسيمات النانوية السمية الوراثية من خلال إحداثها للأضرار بالحامض النووي (DNA). ومن أهم الميكانيكيات تلك التي تقوم من خلالها الجسيمات النانوية بإنتاج شقوق حرة خاصة التابعة لأنواع الأكسجين النشط (Reactive Oxygen Species (ROS) الذي يؤدي إلى إجهاد تأكسدي (Oxidative Stress) وذلك كما وصفه العالم (Nel et al., 2006). هذا الإجهاد التأكسدي يمكن وصفه على أنه محصلة لتحلل وعدم توازن بين حالة التأكسد وبين مضادات الأكسدة في الخلية لتكون المحصلة النهائية في صالح حالة التأكسد (Knaepen et al., 2004). وفي هذا الشأن فإن حالة التأكسد الناتجة عن الجسيمات النانوية تبين أنها قد تكون نتيجة لإحدى الميكانيكيات التالية:

- قدرة الجسيمات النانوية نفسها على إنتاج ونشوء مواد مؤكسدة ومن ثم يحدث الضرر للحامض النووي (DNA). وقد تبين أن هذه القدرة تعتمد بالدرجة الأولى على الخصائص الكيميائية والطبيعية للجسيمات مثل محتواها من المعادن الانتقالية القادرة بدورها على إنتاج شقوق هيدروكسيلية فعالة نشطة كيميائياً (OH·) وذلك من خلال تفاعلات كيميائية من نوع فينتون (Fenton-type reaction).

- قدرة الجسيمات على إثارة وتحفيز الخلايا المستهدفة لإنتاج مركبات مؤكسدة وسامة وراثياً من خلال تأثيرها على سلسلة النقل الإلكتروني بالميتوكوندريا أو من خلال تحفيز إنزيمات السيوكروم ب ٤٥٠.

- قدرة الجسيمات على إحداث التهابات وذلك من خلال المواد المؤكسدة التي تنتجها الخلايا الالتهابية. وباستثناء هذه الميكانيكيات العامة، فإن الجسيمات النانوية قد تتجه إلى أن تتفاعل بشكل مباشر مع الحامض النووي (DNA) من خلال انتقالها إلى داخل أنوية الخلايا. وقد يعترض بعض العلماء على هذه الميكانيكية بسبب أن الثقوب المتواجدة بالغشاء النووي تكون أقطارها أقل من ٨ نانومتر (Terry et al., 2007). وعلى الرغم من ذلك فقد أشارت دراسات عديدة إلى أن بعض أنواع الجسيمات النانوية قد أمكن الكشف عنها بداخل أنوية بعض الخلايا وذلك مثل جسيمات السيليكا النانوية (أحجامها تتراوح ما بين ٤٠-٧٠ نانومتر) (Chen and von Mikecz, 2005) وجسيمات الفضة النانوية (أحجامها تتراوح ما بين ٦-٢٠ نانومتر) (Asharani et al., 2009).

وفي هذا الخصوص، فقد اقترح بعض العلماء أنه من المحتمل أن الجسيمات النانوية تصبح في حالة تلامس مع الحامض النووي (DNA) خاصة أثناء عملية الانقسام الخلوي المتوزي والتي أثناءها يحدث تحطم للغشاء النووي مما يؤدي إلى إمكانية حدوث التفاعل المباشر بين الجسيمات النانوية وبين الحامض النووي (DNA). وأثناء الإقسام المتوزي، فقد يحدث تداخل ميكانيكي بين الجسيمات النانوية وبين الأنبيبات الدقيقة (Microtubules) وهذا ما قد ينتج عنه خلايا بها إختلال بالعدد الكروموسومي بمعنى عدد غير صحيح من الكروموسومات (aneuploidy) سواءً بالزيادة أو بالنقصان (Gonzalez et al., 2008). وهناك ميكانيكية أخرى من المحتمل حدوثها والتي أشار إليها العالم (Banasik et al., 2005) والتي تشير إلى أن الجسيمات النانوية أو الأيونات المعدنية التي تنساب من الجسيمات المتواجدة بداخل الخلايا قد تؤدي إلى تزايد نفاذية أغشية الليسوسومات وهو الأمر الذي يؤدي إلى انسياب الإنزيم المحلل للحامض النووي (DNA) (DNase) إلى السيوبلازم والذي يستطيع النفاذ إلى داخل الأنوية وتسبب في إحداث أضرار وتقطع بالحامض النووي (DNA).

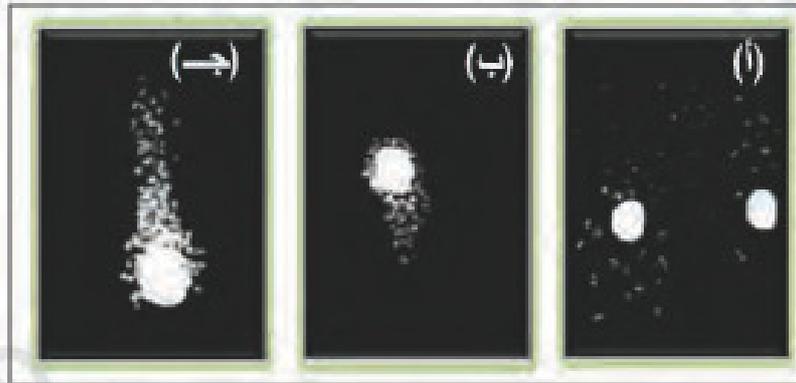
بناءً على ذلك، فقد تمكن العلماء من التوصل إلى العديد من الاختبارات التي من خلالها يمكن الكشف والتقييم للتأثيرات السامة وراثياً التي تحدثها المواد النانوية والتي أمكن استعراضها بالعديد من المقالات المرجعية (Gonzalez et al., 2008; Landsiedel et al., 2009; Singh et al., 2009). ومن بين الطرق المستخدمة في الكشف عن

التأثيرات السامة وراثياً، نتيجة الأضرار الحادثة بالحمض النووي (DNA) التي تسييه الجسيمات النانوية، هي طريقة الهجرة الكهربية للخلية المنفردة (Single-cell gel electrophoresis) أو ما يعرف باسم إختبار المذئب (Comet assay) والذي يمكن من خلاله قياس الضرر الحادث للحمض النووي (DNA) على مستوى الخلايا المنفردة. وفي الحقيقة، فإن هذا الإختبار تم اكتشافه وتطبيقه لأول مرة عام ١٩٨٤م بواسطة العالمان (Ostling and Johnson, 1984)؛ بهدف تحليل الكسور الحادثة في شريط الحمض النووي (DNA) ولكن كان الإختبار آنذاك تحت درجة حموضة متعادلة.

وبالنسبة لإختبار المذئب (Comet assay)، فإن فكرته الأساسية تعتمد على أنه إذا كان أحد الشريطين أو الشريط المزدوج للحمض النووي (DNA) قد حدث به أو بهما كسور، فإنه بهذه الحالة، فإن الحمض النووي سوف يهاجر من مجال الشحنة السالبة إلى مجال الشحنة الموجبة بمعدل يتناسب مع طول سلسلة الحمض النووي. بناءً على ذلك، فإن الأجزاء الصغيرة من الحمض النووي سوف يتم هجرتها بصورة أسرع ومن ثم، فإنه عندما تتم عملية الصيغ، فيظهر ذيل (Tail) بما يشابه النجم ذو الذئب (Comet) ولذلك أطلق على تلك التقنية اسم إختبار المذئب (Comet assay) وهذا ما يوضحه الشكل رقم (٦، ٦).

ونظراً لحساسية هذا الإختبار في الكشف عن الأضرار الحادثة للحمض النووي بفعل الجسيمات النانوية، فقد قام العديد من العلماء بتقييم التأثيرات السامة وراثياً التي أحدثتها بعض أنواع الجسيمات النانوية خاصة المهندسة (المصنعة) من خلال إتباع هذا الإختبار خاصة الجسيمات النانوية المحتوية على معادن والأخرى المحتوية على الكربون أو الأخرى المتواجدة على هيئة أنابيب نانوية.

ومن الناحية العملية، فقد قام العالم (Singh et al., 1988) بإدخال تطوير على الإختبار ليصبح أكثر ملاءمة لإختبار السمية الوراثية التي تحدثها الجسيمات النانوية خاصة تحت الظروف شديدة القلوية (درجة حموضة ١٣ [pH 13]) والتي من خلالها يمكن الكشف عن الكسور الواضحة الحادثة بأحد خيوط الحمض النووي (DNA) خاصة التي يصاحبها عملية إصلاح استتصالي (Excision repair) غير كاملة وبأماكن متغيرة من القواعد النيتروجينية والتي تشمل أماكن تفتقد لقواعد البيورين والبيريميدين من السكر المتواجد بالبيكل الأساسي للحمض النووي (DNA) نتيجة الضرر الحادث. وقد اتضح أن هذه المواقع التي تفتقد للقواعد النيتروجينية قد تنشأ بشكل تلقائي نتيجة التغير في القواعد أو في السكريات أو كمرحلة وسطية أثناء عملية الإصلاح الإستتصالي (Excision repair) للحمض النووي. وقد تبين أن الظروف القلوية لهذا الإختبار تزيد من حساسية الإختبار في الكشف عن الأضرار الحادثة بالحمض النووي والتي قد تؤدي إلى تغيير مواقع القواعد النيتروجينية. وبالفعل، فقد أثبت هذا الإختبار كفاءته في الكشف عن السمية الوراثية الحادثة بالعديد من أنظمة الإختبار سواءً أكانت خارج الجسم الحي (*in vitro*) أم داخله (*in vivo*) (Dusinska and Collins, 2008).



الشكل رقم (٦، ٦). بعض الصور التي تم التقاطها من إحدى نتائج اختبار المُذَنَّب (Comet assay) ومنها يمكن الاستدلال من طول الذيل على طول الجزء من الحامض النووي (DNA) الذي تم كسره وانفصاله عن باقي الحامض النووي الأصلي بالخلية المتأثرة بالمركب المختبر. في الصورة (أ) تمثل تجربة المقارنة وفيها تم صبغ الخلايا ولكن لم يلاحظ وجود ذيل، الصورة (ب) يوضح منها مستوى من الضرر المتوسط للحامض النووي (DNA) ولذلك، فإن الذيل يمدُّ صفراً أما الصورة (ج) فيوضح منها أن الضرر الحادث للحامض النووي (DNA) ضرراً كبيراً، نتيجة الكسور الشديدة التي حدثت به ومن ثم يكون الذيل طويلاً (تقريباً عن: علاء الدين يونس، ٢٠٠٩).

#### ● اختبار المُذَنَّب تحت الظروف القلوية The alkaline comet assay

تحت الظروف المعملية وأثناء أداء الاختبار، فإن الخلايا المعاملة يتم وضعها بداخل جيل الأجاروز (بنسبة ٧٥٪) وذلك على شريحة ميكروسكوبية. وبعد تمام تصلب الجيل، فيتم وضع الشريحة (أو الشرائح) في محلول انحلال الخلايا (على الأقل لمدة ساعة زمنية كاملة). وهذا المحلول يحتوي على مادة تريتون إكس ١٠٠ (Triton X-100) والذي له القدرة على تحطيم الأغشية الخلوية، أيضاً فإن المحلول يحتوي على تركيز عالي من الملح (٢.٥ مولار من كلوريد الصوديوم) وهو الذي له القدرة على إزالة الهستونات والبروتينات الأخرى الذائبة. وعلى الرغم من ذلك، فإن بعض البروتينات مثل البروتين الرابط (Histone H1) قد يظل متواجداً (GrigaraVICIUS et al., 2009). وبعد هذه الخطوة، فإن الحامض النووي الذي يكون في حالة شديدة الالتفاف سوف يتواجد بشكل ملاصقاً لمادة التواء (وهو تركيب يُطلق عليه nucleoid). وعندما يتم تحضين الشرائح في المحلول المنتظم القاعدي الخاص بعملية الفصل الكهربائي (Alkaline electrophoresis buffer) والذي غالباً ما يحتوي على ٠.٣ مولار من هيدروكسيد الصوديوم لتوفير درجة قلوية أعلى من ١٣؛ نتيجة لذلك فإن الحامض النووي سوف يتفرد (يكون في صورة غير حلزونية) ومن هنا يتم الحصول على الخيوط الانفرادية للحامض النووي.

بعد الخطوات سابقة الذكر يتم إجراء الفصل الكهربائي تحت الظروف القلوية؛ وذلك لفترة زمنية تقارب ٣٠ دقيقة تحت ظروف كهربية تتراوح ما بين ٠.٧ إلى ١ فولت/سم (تقريباً بإجمالي ٢٥ فولت) ولكن نظراً لتفاوت حجم خزان الفصل الكهربائي، لذلك فيجب التعبير عن الكهرباء المستخدمة في الفصل على هيئة (فولت/سم).

بناءً على ذلك، فإنه تحت التيار الكهربائي سيتم سحب الحامض النووي من الأنوية إلى الجزء الأنودي (anode) وهو الذي ينتج عنه صورة أو شكل يشابه المُلْتَب أو النجم ذو الذنب (رأس وذيل) وذلك كما قام بوصفه بالتفصيل العالم (Karlsson, 2010). لذلك، فإنه بزيادة معدلات الكسر في خيوط الحامض النووي سيتم ظهور ذلك في منطقة الذيل التابعة للرأس. وبعد إجراء عملية تعادل لدرجة القلوية، فإن الشرائح يفضل أن يتم تثبيتها في الميثانول لفترة ٥ دقائق وهي من الخطوات التي تتيح من إمكانية تخزين الشرائح لفترات زمنية طويلة قبل إجراء عملية الرصد أو العد أو التسجيل للرؤوس والذبول الناتجة من عملية الفصل الكهربائي.

بعد ذلك، فإنه قبل إجراء عملية العد، فإن الحامض النووي يتم صبغه بإحدى الصبغات المتخصصة مثل بروميد الإيثيديوم (Ethidium bromide) أو أبودين البريميديوم (Propidium iodine) أو بصيغة (2-4,6-diamidino) أو بصيغة (phenylindole) أو بصيغة سبير الخضراء (SYBR green) وبعد ذلك يتم فحص المُلْتَبات بالميكروسكوب. وفي الحقيقة، فهناك عدة طرق مختلفة لإجراء التعبير الكمي عن الذبول المُلْتَبَة والتي من ضمنها كطريقة أساسية تلك التي تعتمد على تحليل الصورة باستخدام أجهزة الكمبيوتر (وقد يلجأ البعض إلى استخدام بعض برامج الحاسب الآلي التي تساعد على إجراء التحليل المشار إليه مثل برنامج Komat<sup>®</sup>). إضافة إلى ذلك، فقد يتم التحليل من خلال عملية الحصر أو العد أو التسجيل البصري. وفي هذه الجزئية، فإن تحليل الصورة يتم من خلال إجراء حساب عدة قياسات مختلفة لكل مُلْتَب. ومن أكثر الطرق شيوعاً هي حساب طول الذيل، نسبة الحامض النووي في الذيل وهذا يُطلق عليه الذيل اللحظي (Tail moment). وبالنسبة لطول الذيل، فقد يكون وسيلة تعبير بديلة خاصة عندما يكون مستوى الضرر منخفض ولكن التعبير على هيئة النسبة المئوية للذيل الحامض النووي تبين أنه يغطي مدى واسع من الأضرار الحادثة للحامض النووي حيث تبين ارتباطه مع أعداد الكسور الحادثة في خيوط الحامض النووي (Collins et al., 2008).

ومن الناحية الإجرائية، فإنه يمكن الكشف عن عدد يتراوح ما بين ١٠٠ إلى عدة آلاف من الكسور المتواجدة بالحامض النووي في كل خلية من خلايا الإنسان. وفيما يتعلق بالذيل اللحظي (Tail moment) كمقياس لهجرة الحامض النووي، فيتم حسابها من حاصل ضرب (طول الذيل  $\times$  الكثافة الكلية للذيل). وعموماً، فإن هذه الوسيلة من التعبير تبين أنها غير خطية عند المستويات المنخفضة من الضرر الحادث للحامض النووي بينما النسبة المئوية للذيل الحامض النووي يكون من السهل تفسير حدوثها وتبين أنها أكثر إفادة ولذلك فإن العديد من الباحثين يفضلون استخدامها كوسيلة للتعبير.

وفي حالة الفحص الميكروسكوبي، فإنه للتعبير عن ما يتم تسجيله أو حصره من أعداد المُلْتَبات بالفحص البصري، فعادة ما يتم تقسيم النتائج المتحصل عليها إلى خمسة أقسام؛ وذلك تبعاً لشدة كثافة الذيل. بمعنى آخر، فإن

كل مُتَّلب يتم إعطاؤه قيمة ، حيث إن قيمة (صفر) تمثل عدم وجود مُتَّلب ومن ثم لا يوجد أي ضرر للحامض النووي بينما قيمة (٤) تمثل أقصى ضرر يمكن حدوثه. لذلك ، فإن القيمة الإجمالية التي يتم حسابها سيتم التعبير عنها على هيئة وحدات كيفية (Azqueta et al., 2009). بناءً على ذلك ، فإنه من الأمور الموصى بها أو التي ينصح بها الباحثون هو أن يتم تحليل ما بين ٥٠ إلى ١٠٠ مُتَّلب ويكون من المفضل أن يكون الفحص على شريحتين (Tice et al., 2000). وفيما يتعلق بالتحليل الإحصائي ، فغالباً ما يشتمل على إجراء اختبار العلاقة بين الجرعة والاستجابة أو إجراء مقارنة مزدوجة بين العينات المعاملة وبين تجربة المقارنة. وفي هذا الشأن ، فيجب التنويه إلى ملاحظة أنه عند إجراء الاختبار الخاص بالمنوية الإحصائية بين تعداد مجاميع خلوية مختلفة ، فإن القيمة الإجمالية (متوسط النسبة التنوية لذيل الحامض النووي) تكون هي القيمة المناسبة وليس قيمة المُتَّلبات الفردية وذلك كما أوضحه العالمان (Lovell and Omori, 2008).

#### ● اختبار المُتَّلب كدليل للإجهاد التأكسدي والإصلاح

##### The comet assay as a marker for oxidative stress and repair

أفادت دراسات عديدة إلى أن الضرر التأكسدي الذي يصيب أو يلحق بالقواعد المكونة للحامض النووي يمكن الكشف عنه باختبار المُتَّلب من خلال إجراء خطوة إضافية والتي يتم إجراؤها بعد إتمام عملية التحلل الخلوي. بمعنى آخر ، يتم استخدام مجموعة من إنزيمات إندونوكلييز متخصصة والتي لها القدرة على إجراء تكسير لشريط الحامض النووي عند مناطق الضرر (Lesion-specific endonucleases). فعلى سبيل المثال ، الحامض النووي المعامل بإنزيم (endonuclease III) يكون لهذا الإنزيم القدرة على عمل شق بالحامض النووي عند أماكن أو مواضع قواعد البيريميدين التي تم أكسدتها (Oxidized pyrimidine) ومن بعدها ، فإن إنزيم (Formamidopyrimidine glycosylase) [FPG] يقوم بالتعرف على الأجزاء المؤكسدة ، (8-oxodG) و (FAPydg) ومن ثم يتزايد عدد الكسور بالحامض النووي (Collins et al., 1993).

بناءً على ذلك ، فإن الاختلاف فيما بين كثافة الذيل بين الخلايا المعاملة بالإنزيمات والأخرى غير المعاملة تعطي قياس عن مدى كمية الأضرار التأكسدية الحادثة للحامض النووي. ونظراً لأهمية هذا الاختبار (FPG Comet) ، فقد تم إدراجه للعمل به في اللجنة الأوروبية القياسية المتخصصة في العمل في مجال الضرر التأكسدي على الحامض النووي [European Standard Committee on Oxidative Damage on DNA (ESCODD)] وهي من اللجان المهمة بالعمل لهدف واحد فقط وهو تقدير ما يمكن حدوثه من أكسدة للخلايا الليمفاوية في الإنسان. أيضاً ، فقد أمكن الاعتراف بمجودة وتأييد اختبار المُتَّلب في بعض المشاريع الأوروبية مثل خطورة السرطان البيئي والتغذية وحساسية الأفراد [Environmental Cancer Risk, Nutrition and Individual Susceptibility (ECNIS)]. ومن خلال هذا

المشروع فقد تم الاهتمام بتأييد استخدام وإتباع اختبار المُثَبِّب وتقليل مدى الاختلافات التي قد تحدث في نتائجه وذلك كما أوضحه بعض العلماء (Forchhammer et al., 2009 & 2010).

وفي نهاية هذا الاستعراض المبسط عن اختبار المُثَبِّب واستخداماته في بحوث التأثيرات السامة وراثياً التي تحدثها الجسيمات النانوية ، فيجب التنويه إلى أنه حتى وقت إعداد ذلك الكتاب كانت الدراسات في تلك الجزئية ما زالت قليلة إلى حد ما ولكن يمكن الاستفادة منها في تطبيق المزيد من بحوث التأثيرات السامة وراثياً والتي تم نشر نتائج بعضها في المقالة العلمية الرائعة التي قام بنشرها العالم (Karlsson, 2010). في تلك المقالة توجد الكثير من المعلومات التي تفيد عن ما تم التوصل إليه من نتائج السمية الوراثية التي أحدثتها العديد من أنواع الجسيمات النانوية مثل الجسيمات النانوية المعدنية بأنواعها المختلفة ؛ وكذلك جسيمات الكربون النانوية وذلك سواءً من خلال دراسات خارج الجسم الحي (*in vitro*) أو بداخله (*in vivo*).



## المراجع

### أولاً: المراجع العربية

- علاء الدين بيومي عبد الخالق (٢٠٠٠). الملوثات البيئية والتسمم الخلوي. دار هبة النيل للنشر والتوزيع، القاهرة، جمهورية مصر العربية.
- علاء الدين بيومي عبد الخالق (٢٠٠٥). سمية المعادن والمعادن. دار النشر للجامعات، القاهرة، جمهورية مصر العربية.
- علاء الدين بيومي عبد الخالق (٢٠٠٩). السموم والإنسان بين الضرر والأمان (الجزء الثاني). مكتبة الدار العلمية، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

### ثانياً: المراجع الأجنبية

- Aaseth J, Haugen M, Førre O 1998. Rheumatoid arthritis and metal compounds—perspectives on the role of oxygen radical detoxification. *Analyst* 123(1):3-6.
- Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, et al, 1999. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 159(2):373-82.
- Adamezyk Z 1989. Particle deposition from flowing suspensions. *Colloids Surfaces* 39(1-3):1-37.
- Adams, LK, Lyon DY, Alvarez FJJ 2006. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and ZnO water suspensions. *Water Res* 40, 3527-3532.
- Aderem A, Underhill DM 1999. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol* 17:593-623.
- Afshari A, Matson U, Ekberg LE 2005. Characterization of indoor sources of fine and ultrafine particles: a study conducted in a full-scale chamber. *Indoor Air* 15:141-50.
- Ahmad A, Satyajyoti S, Khan M, et al., 2005. Extra-/Intracellular Biosynthesis of Gold Nanoparticles by an Alkalotolerant Fungus, *Trichothecium* sp. *Journal of Biomedical Nanotechnology* 1, 47-53.
- Ahmed OS, Dutta DK 2003. Generation of metal nanoparticles on montmorillonite K 10 and their characterization. *Langmuir* 19:5540-1.
- Air Quality Expert Group 2005. Particulate Matter in the United Kingdom. London: The Department of Environment, Food and Rural Affairs.
- Aitken RJ, Tran CL, Donaldson K, et al, 2007. Reference materials for engineered nanoparticle toxicology and metrology. Preliminary Note May 2007. Report by the Institute of Occupational Medicine (IOM) for

- the Department of the Environment and Rural Affairs (DEFRA), Report No. ACHS/07/09A. Available at: <http://www.defra.gov.uk/environment/chemicals/achs/070605/ACHS0709A.pdf>.
- Aitken, RJ, Chaudhry MQ, Boxall ABA, Hull, M 2006. Manufacture and use of nanomaterials: current status in the UK and global trends. *Occup Med* 56, 300-306.
- Aitken RJ, Creely KS, Tran CL 2004. Nanoparticles: An occupational hygiene review. Institute of Occupational Medicine. Research Report 274. HSE Health & Safety Executive.
- Ajayan PM, Ebbesen TW 1997. Nanometre-size tubes of carbon. *Rep Prog Phys* 60:1025-62.
- Akerman ME, Chan WCW, Laakkonen P, Bhatia SN, Ruoslahti E 2002. Nanocrystal targeting in vivo. *PNAS* 99:12617-21.
- Albrecht C, Schins RP, Hahr D, et al, 2004. Inflammatory time course after quartz instillation: role of tumor necrosis factor-alpha and particle surface. *Am J Respir Cell Mol Biol* 31(3):292-301.
- Alexander, AI 2007. Carbon Nanotube Structures and Compositions: Implications for Toxicological Studies, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 7-18, Informa Health Care, New York, USA.
- Allan PK, Sum T, Bhansali SG, et al, 2004. A comparative study of the effect of oxidative stress on the cytoskeleton in human cortical neurons. *Toxicol Appl Pharmacol* 196:29-36.
- Allen JL, Moore MN 2004. Environmental prognostics: is the current use of biomarkers appropriate for environmental risk evaluation? *Mar Environ Res* 58:227-32.
- Allen T 1997. Surface area determination by gas adsorption. In: Allen T, ed. *Particle Size Measurement. Surface Area and Pore Size Determination*. 5th ed. Vol. II. London: Chapman & Hall: 39-103.
- Alonso MJ, Sanchez A 2003. The potential of chitosan in ocular drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 55:1451-63.
- Altman, SA, Randers L, Rao G 1993. Comparison of trypan blue dye exclusion and fluorometric assays for mammalian cell viability determinations. *Biotechnol Prog* 9:671-674.
- Ambrosi A, Pumera M 2010. Regulatory peptides are susceptible to oxidation by metallic impurities within carbon nanotubes. *Chemistry* 16(6):1786-92.
- Amendola V, Rizzi GA, Palizzi S, et al, 2005. Synthesis of gold nanoparticles by laser ablation in toluene: quenching and recovery of the surface Plasmon absorption. *J Phys Chem B* 109:23125-8.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 2001. *Industrial Ventilation: A Manual of Recommended Practice*, 24th ed. Cincinnati, Ohio: ACGIH.
- American Industrial Hygiene Association (AIHA) 2005. "Occupational Health and Safety Management System" (ANSI/AIHA Z10-2005). [Standard] Fairfax, Va.: AIHA.
- Ampasavate C, Chanderkar GA, Vande Velde DG, et al, 2002. Transport and metabolism of opioid peptides across BeWo cells, an in vitro model of the placental barrier. *Int J Pharm* 233:85-98.
- Anastasio C, Martin, ST 2001. Atmospheric nanoparticles. In: Banfield, J.F., Navrotsky, A. (Eds.), *Nanoparticles and the Environment*, pp. 293-349.
- Andersson M, Fromell K, Gullberg E, et al, 2005. Characterization of surfacemodified nanoparticles for in vivo biointeraction. A sedimentation field flow fractionation study. *Anal Chem* 77:5488-93.
- Andrievsky G, Klochkov V, Derevyanchenko L 2005. Is the C<sup>60</sup> fullerene molecule toxic? *Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures* 13:363-76.
- Andrievsky GV, Klochkov VK, Boryukh AB, et al, 2002. Comparative analysis of two aqueous-colloidal solutions of C-60 fullerene with help of FTIR reflectance and UV-Vis spectroscopy. *Chem Phys Lett* 364:8-17.
- Andrievsky GV, Klochkov VK, Karyakina EL, et al, 1999. Studies of aqueous colloidal solutions of fullerene C60 by electron microscopy. *Chem Phys Lett* 300:392-6.
- Andrievsky GV, Kosevich MV, Vovk OM, et al, 1995. On the production of an aqueous colloidal solution of fullerenes. *J Chem Soc Chem Commun* 12:1281-82.
- Annette Peters A, Veronesi B, Calderón-Garcidueñas L, et al, 2006. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles: a critical update. Part. *Fibre Toxicol.* 3, 13
- Anonymous, 2008. *Nano Magazine* 9, 14.
- Antonini JM, Santamaria AB, Jenkins NT, et al, 2006. Fate of manganese associated with the inhalation of welding fumes: potential neurological effects. *Neurotoxicology* 27(3):304-10.
- Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, et al, 1992. Gastric emptying of tablets and granules in humans, dogs, pigs, and stomach-emptying controlled rabbits. *J Pharm Sci* 81:1170-4.

- Araujo L, Löbenberg R, Kreuter J 1999. Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *J Drug Target* 6(5):373-85.
- Arimoto T, Yoshikawa T, Takano H, Kohno M 1999. Generation of reactive oxygen species and 8-hydroxy-20-deoxyguanosine formation from diesel exhaust particle components in L1210 cells. *Jpn J Pharmacol* 80:49-54.
- Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T 2004. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and metaanalysis. *Environ Health Perspect* 112, 970-978.
- Asada K. 1992. Ascorbate peroxidase - a hydrogen peroxidescavenging Enzyme in Plants. *Physiol Plant* 85:235-241.
- Aschner M, Erikson KM, Dorman DC 2005. Manganese dosimetry: species differences and implications for neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 35:1-32.
- Asharani PV, Low Kah MG, Hande MP, Vallyaveetil S 2009. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano* 3:279-290.
1. ASTM 2006, E 2456-06 "Terminology for Nanotechnology." ASTM International.
- ASTM International 2003. ASTM Subcommittee F23.40 Standard Test Method for Resistance of Materials Used in Protective Clothing to Penetration by Bloodborne Pathogens Using Phi-X174 Bacteriophage Penetration as A Test System (ASTM F1671-03). [Standard] West Conshohocken, Pa.: ASTM International.
- Atterwill CK, Pharm B 1987. Brain reaggregate cultures in neurotoxicological investigations, In: *In vitro Methods in Toxicology* C. K. Atterwill and C. E. Stele (eds), Cambridge University Press, pp. 133-164.
- Audas KL 1999. Controlling drug delivery across the placenta. *Eur J Pharm Sci* 8:161-5.
- Auffan M, Decome L, Rose J, et al, 2006. *In vitro* interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: a physicochemical and cyto-genotoxicity study. *Environ Sci Technol* 40(14):4367-73.
- Avakian MD, Dellinger B, Fiedler H, et al, 2002. The origin, fate, and health effects of combustion by-products: a research framework. *Environ Health Perspect* 110, 1155-1162.
- Azad N, Rajanasakul Y, Vallyathan V 2008. Inflammation and lung cancer: Roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol. Environ Health B Crit Rev* 11:1-15.
- Azqueta A, Shaposhnikov S, Collins AR 2009. DNA oxidation: investigating its key role in environmental mutagenesis with the comet assay. *Mutat Res* 674 (1-2):101-108.
- Badireddy AR, Hatze EM, Chellam S, et al, 2007. Inactivation of bacteriophages via photosensitization of fullerol nanoparticles. *Environ Sci Technol* 41:6627-6632.
- Bahr JL, Mickelson ET, Bronikowski MJ, et al, 2001. A Dissolution of small diameter single-wall carbon nanotubes in organic solvents? *Chem Comm* 193-4.
- Baibarsac M, Gómez-Romero P 2006. Nanocomposites based on conducting polymers and carbon nanotubes: from fancy materials to functional applications. *J Nanosci Nanotechnol* 6(2):289-302.
- Baksl, SM, Frazier JM 1990. Isolated fish hepatocytes-model systems for toxicity research. *Aquat. Toxicol.* 16: 229-256.
- Ballard ST, Parker JC, Hamm CR 2006. Restoration of mucociliary transport in the fluid-depleted trachea by surface-active instillates. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34(4):500-4.
- Ballesteros, E, Gallego M, Valcarcel M, 2000. Analytical potential of fullerene as adsorbent for organic and organometallic compounds from aqueous solutions. *J Chromatogr A* 869, 101-110.
- Ballestri M, Baraldi A, Gatti AM, et al, 2001. Liver and kidney foreign bodies granulomatosis in a patient with malocclusion, bruxism, and worn dental prostheses. *Gastroenterology* 121(5):1234-8.
- Ballinger SW 2005. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 38:1278-95.
- Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, et al, 2004. Noninvasive imaging of quantum dots in mice. *Bioconjugate Chem* 15:79-86.
- Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, et al, 2005. Aluminum-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 20(4):402-406.
- Bandow S, Kokai F, Takahashi K, et al, 2000. Interlayer spacing anomaly of single-wall carbon nanohorn aggregate. *Chem Phys Lett* 321, 514-519.
- Banfield, JF, Zhang, HZ 2001. Nanoparticles in the environment. In: Banfield, J.F., Navrotsky, A. (Eds.), *Nanoparticles and the Environment*, pp. 1-58.

- Bang, JJ, Guerrero, PA, Lopez, DA, et al, 2004. Carbon nanotubes and other fullerene nanocrystals in domestic propane and natural gas combustion streams. *J Nanosci Nanotechnol* 4, 716-718.
- Barker DJ 2004. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 23:588S-95S.
- Barlow PG, Donaldson K, MacCallum J, et al, 2005. Serum exposed to nanoparticle carbon black displays increased potential to induce macrophage migration. *Toxicol Lett* 155:397-401.
- Barnes KA, Samson SE, Grover AK 2000. Sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-pump isoform SERCA3a is more resistant to superoxide damage than SERCA2b. *Mol Cell Biochem* 203(1-2):17-21.
- Bateson TF, Schwartz J 2004. Who is sensitive to the effects of particulate air pollution on mortality? A case-crossover analysis of effect modifiers. *Epidemiology* 15:143-9.
- Batsura ID, Kruglikov GG, Arutunov VD 1981. Morphology of experimental pneumoconiosis developing after exposure to lunar soil. *Bull Eksp Biol Med* 92(9):376-9.
- Bauer P, Schols L, Riess O 2006. Spectrin mutations in spinocerebellar ataxia (SCA). *Bioessays* 28:785-7.
- Baulig A, Garlatti M, Bonvallot V, et al, 2003. Involvement of reactive oxygen species in the metabolic pathways triggered by diesel exhaust particles in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285(3):L671-9.
- Baun A, Sorensen SN, Rasmussen RF, et al, 2008a. Toxicity and bioaccumulation of xenobiotic organic compounds in the presence of aqueous suspensions of aggregates of nano-C<sub>60</sub>. *Aquat Toxicol* 86:379-397.
- Baun A, Hartmann NB, Grieger K, Kusk KO 2008b. Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing. *Ecotoxicology* 17:387-395.
- Beck MT 1998. Solubility and molecular state of C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> in solvents and solvent mixtures. *Pure Appl Chem* 70:1881-7.
- Beck MT, Mandi G 1997. Solubility of C<sub>60</sub>. *Fuller Sci Technol* 5, 291-310.
- Becker L, Bada JL, Winans RE, et al, 1994. Fullerenes in the 1.85-billion-year-old Sudbury impact structure. *Science* 265, 642e-645.
- Becker L, Poreda RJ, Bada JL 1996. Extraterrestrial helium trapped in fullerenes in the Sudbury impact structure. *Science* 272, 249-252.
- Beek-Speier I, Dayal N, Karg K, et al, 2005. Oxidative stress and lipid mediators induced in alveolar macrophages by ultrafine particles. *Free Radic Biol Med* 38:1080-92.
- Belin T, Epron F 2005. Characterization methods of carbon nanotubes: a review. *Mater Sci Eng B* 119:105-18.
- Bellmann B, Muhle H, Creutzenberg O, Mermelstein R 1992. Irreversible pulmonary changes induced in rat lung by dust overload. *Environ Health Perspect* 97:189-91.
- Bennat C, Muller-Gaymann CC 1998. Characterization of skin penetration of microfine titanium dioxide used in sunscreen formulations. *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> World Meeting APGI/APV*; Paris.
- Benner R, Pakulski JD, McCarthy M, Hedges JL, Hatcher PG 1992. Bulk chemical characteristics of dissolved organic matter in the ocean. *Science* 255, 1561-1564.
- Bermudez E, Mangum JB, Wang BA, et al, 2004. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 77:347-57.
- Bernson V, Clausen J, Ekwall B, et al, 1986. Trends in Scandinavian Cell Toxicology. *ATLA* 13:162-179.
- Berridge MJ 2004. Calcium signal transduction and cellular control mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1742(1-3):3-7.
- Bhattacharya J, Choudhuri U, Siwach O, et al, 2006. Interaction of hemoglobin and copper nanoparticles: implications in hemoglobinopathy. *Nanomed: Nanotechnol, Biol, Med* 2:191-9.
- Bianco A, Wu W, Pastorin G, et al, 2007. Carbon nanotube-based vectors for delivering immunotherapeutics and drugs. In: Kumar Challa SSR, ed. *Nanomaterials for Medical Diagnosis and Therapy*. Nanotechnologies for the Life Sciences. Vol. 10. Weinheim: Wiley-VCH 85-142.
- Bielinska A, Eichman JD, Lee I, et al, 2002. Imaging {Au0-PAMAM} gold dendrimer nanocomposites in cells. *J Nanoparticle Res* 4:395-403.
- Biesaga, M, Pyszynska, K 2006. The evaluation of carbon nanotubes as a sorbent for dicamba herbicide. *J Sep Sci* 29, 2241-2244.
- Bigelow DJ, Squier TC 2005. Redox modulation of cellular signalling and metabolism through reversible oxidation of methionine sensors in calcium regulatory proteins. *Biochim Biophys Acta* 1703(2):121-34.
- Bigert C, Gustavsson P, Hallqvist J et al, 2003. Myocardial infarction among professional drivers. *Epidemiology* 14(3):333-9.

- Biwas P, Wu CY 2005.** Critical review: nanoparticles and the environment. *J Air Waste Manage Assoc* 55(6):708–46.
- Blackford DB, Simons GR 1987.** Particle-size analysis of carbon-black. Part Charact 4, 112-117.
- Block ML, Wu X, Pei Z, et al, 2004.** Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase. *FASEB J* 18:1618–20.
- Blundell G, Henderson WJ, Price EW 1989.** Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Ann Trop Med Parasitol* 83(4):381-5.
- Bock GR, Goode JA, (eds.) 2002.** 'In Silico' Simulation of Biological Processes. Novartis Foundation Symposium, vol. 247. London: Wiley. p. 270.
- Bode CJ, Jin H, Rytting E, et al, 2006.** In vitro models for studying trophoblast transcellular transport. *Methods Mol Med* 122:225–39.
- Bodian D, Howe HA 1941.** The rate of progression of poliomyelitis virus in nerves. *Bull Johns Hopkins Hosp* LXIX:79–85.
- Bonnemann H, Richards RM 2001.** Nanoscopic metal particles—synthetic methods and potential applications. *Eur J Inorg Chem*:2455–80.
- Bonvallot V, Bucza-Squiban A, Baulig A, et al, 2001.** Organic compounds from diesel exhaust particles elicit a proinflammatory response in human airway epithelial cells and induce cytochrome p450 1A1 expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 25:515–21.
- Borenfreund E, Puerner JA 1985.** Toxicity determined in vitro by morphological alteration and neutral red absorption. *Toxicol Lett* 24, 2-3: 119-124.
- Borm P, Klösch FC, Landry TD, et al, 2006a.** Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part V: role of dissolution in biological fate and effects of nanoscale particles. *Toxicol Sci* 90(1):23–32.
- Borm PJA, Robbins D, Haubold S, et al., 2006b.** The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Particle Fibre Toxicol* 3:11. Open access at: <http://www.particleandfibretoxicology.com/content/3/1/11>.
- Borm PJ, Tran L 2002.** From quartz hazard to quartz risk: the coal mines revisited. *Ann Occup Hyg* 46(1):25-32.
- Borm PJ, Schins RP, Albrecht C 2004.** Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. *Int J Cancer*. 110(1):3-14.
- Borm PJA, Cakmak G, Jermann E, et al, 2005.** Formation of PAH–DNA adducts after in vivo and vitro exposure of rats and lung cells to different commercial carbon blacks. *Toxicol Appl Pharmacol* 205:157–67.
- Borup B, Leuchtenberger, W 2002.** *Mater. World* 10, 20.
- Bosi S, De Ros, T, Spalluto G, Prato M 2003.** Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *Eur. J. Med. Chem.* 38, 913-923.
- Bottini M, Bruckner S, Nika K, et al, 2006.** Multiwalled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis. *Toxicol Lett* 160:121–6.
- Boulas P, Kutner W, Jones MT 1994.** Bucky(bask:)ball - stabilization of electrogenerated C-60(center-dot-) radical monoanion in water by means of cyclodextrin inclusion chemistry. *J Phys Chem* 98:1282–1287.
- Bourges J, Gauthier S, Delie F, et al, 2003.** Ocular drug delivery targeting the retina and retinal pigment epithelium using polylactide nanoparticles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:3562–9.
- Bourget P, Roulot C, Fernandez H 1995.** Models for placental transfer studies of drugs. *Clin Pharmacokinet* 28:161–80.
- Bourrinet P, Bengels HH, Bonnemsin B, et al, 2006.** Preclinical safety and pharmacokinetic profile of ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide magnetic resonance contrast agent. *Invest Radiol* 41(3):313-24.
- Bowen P 2002.** Particle size distribution measurement from millimeters to nanometers and from rods to platelets. *J Disper Sci Technol* 23:631–62.
- Boxenbaum H 1982.** Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan for pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 10:201–27.
- Bradley K, Briman M, Star A, et al, 2004.** Charge transfer from adsorbed proteins. *Nano Lett* 4(2):253–6.
- Brannon-Peppas L, Blanchette JO 2004.** Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv Drug Deliver Rev* 56:1649–59.

- Brant J, Lecoanet H, Hotze M, et al, 2005a. Comparison of electrokinetic properties of colloidal fullerenes ( $n-C_{60}$ ) formed using two procedures. *Environ Sci Technol* 39:6343–51.
- Brant J, Lecoanet H, Wiesner MR 2005b. Aggregation and deposition characteristics of fullerene nanoparticles in aqueous systems. *J Nanoparticle Res* 7(4–5):545–53.
- Brayner E, Ferrari-Iliou R, Brivois N, et al, 2006. Toxicological impact studies based on *Escherichia coli* bacteria in ultrafine ZnO nanoparticles colloidal medium. *Nano Lett* 6:866–70.
- Brigger I, Dubernet C, Couvreur P 2002. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev* 54:631–51.
- Brightman MW 1977. Morphology of blood–brain barrier interfaces. *Exp Eye Res* 25(Suppl.):1–25.
- Brody AL 2006. Nano and food packaging technologies converge. *Food Tech* 60:92–94.
- Brook RD, Brook JR, Rajagopalan S 2003. Air pollution: the “Heart” of the problem. *Curr Hypertens Rep* 5:32–9.
- Brook RD, Brook JR, Urech B, et al, 2002. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 105:1534–6.
- Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al, 2004. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 109:2655–71.
- Brown DM, Hutchison L, Donaldson K, et al, 2007. The effect of oxidative stress on macrophages and lung epithelial cells: the role of phosphodiesterases 1 and 4. *Toxicol Lett* 168 (1): 1–6.
- Brown DM, Donaldson K, Borm PJ, et al, 2004a. Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF- $\alpha$  cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286: L344–L353.
- Brown DM, Donaldson K, Stone V 2004b. Effects of PM10 in human peripheral blood monocytes and J774 macrophages. *Respir Res* 21;5:29.
- Brown DM, Wilson MR, MacNee W, et al, 2001. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol* 175(3):191–9.
- Brown DM, Beswick PH, Bell KS, Donaldson K 2000. Depletion of glutathione and ascorbate in lung lining fluid by respirable fibers. *Ann Occup Hyg* 44(2):101–8.
- Brown JS, Zeman KL, Bennett WD 2002. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 166(9):1240–1247.
- Brown, RC 1993. *Air filtration: An Integrated Approach to the Theory and Applications of Fibrous Filters*. Oxford, England: Pergamon Press.
- Brunekreef B, Holgate ST 2002. Air pollution and health. *Lancet* 360: 1233–42.
- Brunk UT, Terman A 2002. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med* 33:611–9.
- Brunner TJ, Wick P, Manser P, et al, 2006. In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environ Sci Technol* 40:4374–81.
- Brust, M, Liely, CJ, 2002. Some recent advances in nanostructure preparation from gold and silver particles: a short topical review. *Colloids Surf A* 202, 175–186.
- Bucolo C, Maltese A, Mangeri F, et al. 2004. Eudragit RL100 nanoparticle system for the ophthalmic delivery of chlorocromene. *J Pharm Pharmacol* 56: 841–6.
- Buffle J 2006. The key role of environmental colloids/nanoparticles for the sustainability of life. *Environ. Chem.* 3, 155–158.
- Buffle J, Leeuwen HP (eds) 1992. *Environmental particles vol. 1. IUPAC environmental analytical and physical chemistry series*. Lewis Publishers, Boca Raton, p 554.
- Buffle J, Wilkinson KJ, Stoll S, et al, 1998. A generalized description of aquatic colloidal interactions: The three-colloidal component approach. *Environ Sci Technol* 32:2887–2899.
- Buhleier E, Wehner W, Vogtle F 1978. Cascade and nonskid-chain like synthesis of molecular cavity topologies. *Synthesis* 2: 155–158.
- Bullock WH, Ignacio JS (eds.) 2006. *A Strategy for Assessing and Managing Occupational Exposures*, 3rd ed. Fairfax, VA: American Industrial Hygiene Association Press.
- Burch, WM 2002. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 106, e141–e142.

- Burgos JS 2005. Involvement of the Epstein-Barr virus in the nasopharyngeal carcinoma pathogenesis. *Med Oncol*;22(2):113-21.
- Burkhard LP 2000. Estimating dissolved organic carbon partition coefficients for nonionic organic chemicals. *Environ. Sci. Technol.* 34, 4663-4668.
- Burleson DJ, Driessen MD, Penn RL 2004. On the characterization of environmental nanoparticles. *J Environ Sci Health Part A—Toxic/Hazardous Substances Environ Eng* 39(10):2707–53.
- Burstyn I, Teschke K 1999. Studying the determinants of exposure: a review of methods. *Am Ind Hyg Assoc J* 60:57–72.
- Buseck PR, Pósfai M 1999. Airborne minerals and related aerosol particles: effects on climate and the environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(7):3372-9.
- Buzea, C, Pacheco IL, Robbie K 2007. Nanomaterials and Nanoparticles: Sources and Toxicity. *Biointerphase* 2(4): 17-71.
- Buzea C, Beydaghyan G, Elliott C, et al, 2005. Control of power law scaling in the growth of silicon nanocolumn pseudo-regular arrays deposited by glancing angle deposition. *Nanotechnology*. 16(10):1986-92.
- Buzea C, Kaminska K, Beydaghyan G, et al, 2005. Thickness and density evaluation for nanostructured thin films by glancing angle deposition. *J Vac Sci Technol B* 23, 2545-53.
- Buzea C, Robbie K 2005. Assembling the puzzle of superconducting elements: a review. *Superconductor, Science and Technology* 18, R1-R8.
- Byun MS, Jeon KI, Choi JW, et al, 2002. Dual effect of oxidative stress on NF-kappa B activation in HeLa cells. *Exp Mol Med* 34(5): 332–9.
- Cagle DW, Kennel SJ, Mirzadeh S, Alford JM, Wilson LJ. 1999. In vivo studies of fullerene-based materials using endohedral metallofullerene radiotracers. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5182–7.
- Cai D, Mataraza JM, Qin ZH, et al, 2005. Highly efficient molecular delivery into mammalian cells using carbon nanotube spearing. *Nat Meth* 2:449–54.
- Cai H, Harrison DG 2000. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 87:840–4.
- Cai WB, Shin DW, Chen K, et al, 2006. Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects. *Nano Lett* 6(4):669–76.
- Cai YQ, Jiang GB, Liu JF, Zhou QX 2003a. Multi-walled carbon nanotubes packed cartridge for the solid-phase extraction of several phthalate esters from water samples and their determination by high performance liquid chromatography. *Anal. Chim. Acta* 494, 149-156.
- Cai YQ, Jiang GB, Liu JF, Zhou QX 2003b. Multiwalled carbon nanotubes as a solid-phase extraction adsorbent for the determination of bisphenol a, 4-n-nonylphenol, and 4-tert-octylphenol. *Anal Chem* 75, 2517-2521.
- Calabrese EJ. 1983. Principles of Animal Extrapolation. New York: John Wiley.
- Calderon-Garciduenas L, Azzarelli B, Acuna H, et al, 2002. Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol* 30:373–89.
- Campbell A 2004. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci* 1035:117–32.
- Cao HS, Zhang WX 2006. Stabilization of chromium ore processing residue (COPR) with nanoscale iron particles. *J Hazardous Mater* 132(2–3): 213–19.
- Carey JD 2003. Engineering the next generation of large-area displays: prospects and pitfalls. *Philos. Trans R Soc London, Ser A* 361, 2891-2907.
- Casey A, Davoren M, Herzog E, et al, 2007. Probing the interaction of single walled carbon nanotubes within cell culture medium as a precursor to toxicity testing. *Carbon* 45:34–40.
- CEN European Committee for Standardization 2005a. Workplace Exposure—Strategy of the Evaluation of Dermal Exposure. TC137/WG 6 (prCEN/TR 15278), Berlin: European Committee for Standardization.
- CEN European Committee for Standardization 2005b. Workplace Exposure—Measurement of Dermal Exposure—Principles and Methods. TC137/WG 6 (prCEN/TR 15279), Berlin: European Committee for Standardization.
- Chan WC, Maxwell DJ, Gao X, et al, 2002. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. *Curr Opin Biotechnol* 13(1):40-6.

- Chan WH, Shiao NH, Lu PZ 2006. CdSe quantum dots induce apoptosis in human neuroblastoma cells via mitochondrial-dependent pathways and inhibition of survival signals. *Toxicol Lett* 167(3):191-200.
- Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, et al, 1993. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 50(7):586-97.
- Checkoway H, Pearce N, Kriebel D, (eds.) 2004. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Oxford, England: Oxford University Press.
- Chen B, Selegue JP 2002. Separation and characterization of single-walled and multiwalled carbon nanotubes by using flow field-flow fractionation. *Anal Chem* 74:4774-80.
- Chen CC, Dormidontova EE 2005. Architectural and structural optimization of the protective polymer layer for enhanced targeting. *Langmuir* 21(12): 5605-15.
- Chen J, Patil S, Seal S, et al, 2006a. Rare earth nanoparticles prevent retinal degeneration induced by intracellular peroxides. *Nat Nanotechnol* 1:142-150.
- Chen J, Tan M, Nemmar A, et al, 2006b. Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheal-instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide. *Toxicology* 222(3):195-201.
- Chen J, Xiong Y, Yin Y, Xia Y 2006c. Pt Nanoparticles Surfactant-Directed Assembled into Colloidal Spheres and used as Substrates in Forming Pt Nanorods and Nanowires. *Small* 2(12):1399.
- Chen J, Wiley B, Li Z, Campbell D, et al, 2005a. Gold Nanocages: Engineering Their Structure for Biomedical Applications. *Adv Mater* 17, 2255-2261.
- Chen K, Thomas SR, Keaney JF 2003a. Beyond LDL oxidation: ROS in vascular signal transduction. *Free Radic Biol Med* 35:117-32.
- Chen M, von Mikoez A 2005. Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Exp Cell Res* 305:51-62.
- Chen Q, Saltiel C, Manickavasagam S, et al, 2004. Aggregation behavior of singlewalled carbon nanotubes in dilute aqueous suspension. *J Colloid Interf Sci* 280:91-7.
- Chen S, Wang ZL, Ballato J, et al, 2003b. Monopod, bipod, tripod, and tetrapod gold nanocrystals. *J Am Chem Soc Dec* 31;125(52):16186-7.
- Chen, CL, Wang, XK 2006. Adsorption of Ni(II) from aqueous solution using oxidized multiwall carbon nanotubes. *Ind Eng Chem Res* 45, 9144-9149.
- Chen, Z, Meng H, Xing G, et al, 2006. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicol. Lett.* 163:109-120.
- Cheng HM, Li F, Su G, et al, 1998. Large-scale and low-cost synthesis of singlewalled carbon nanotubes by the catalytic pyrolysis of hydrocarbon. *Appl Phys Lett* 72:3282-4.
- Cheng X, Kan AT, Tomson MB, 2004. Naphthalene adsorption and desorption from aqueous C<sub>60</sub> fullerene. *J Chem Eng Data* 49, 675-683.
- Cheng X, Kan AT, Tomson MB 2005. Uptake and sequestration of naphthalene and 1,2-dichlorobenzene by C<sub>60</sub>. *J Nanopart Res* 7, 555-567.
- Chernozatonskii LA, Valchuk VP, Kiselev NA, et al, 1997. Synthesis and structure investigations of alloys with fullerene and nanotube inclusions. *Carbon* 35, 749-753.
- Cherrie JW, Schneider T 1999. Validation of a new method for structured subjective assessment of past concentrations. *Ann Occup Hyg* 43:235-245.
- Cherukuri P, Bachilo SM, Litovsky SH, Weisman RB 2004. Near-infrared fluorescence microscopy of single-walled carbon nanotubes in phagocytic cells. *J Am Chem Soc* 126(48):15638-9.
- Cherukuri P, Gannon CJ, Leeuw TK, et al, 2006. Mammalian pharmacokinetics of carbon nanotubes using intrinsic near-infrared fluorescence. *PNAS* 103:18882-6.
- Chijiwa T, Arai T, Sugai T, et al, 1999. Fullerenes found in the Permo-Triassic mass extinction period. *Geophys Res Lett* 26, 767-770.
- Chithrani BD, Ghazali AA, Chan WCW 2006. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett* 6(4):662-8.
- Cho J, Park YJ, Sun H, et al, 2006. Measurements of effective sizes and diffusivities of nano-colloids and micro-particles. *Coll Surf A: Physicochem Eng Asp* 274:43-7.
- Cho SJ, Maysinger D, Jain M, et al, 2007. Long-term exposure to CdTe quantum dots causes functional impairments in live cells. *Langmuir* 23(4):1974-80.
- Chow SC, Liu JP 2000. *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker.

- Chu B, Liu T 2000. Characterization of nanoparticles by scattering techniques. *J Nanoparticle Res* 2:29–41.
- Chung SM 2002. Safety issues in magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol* 22(1):35–9.
- Clejan S, Japs S, Clemetsen C 2002. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *J Cell Mol Med* 6:583–92.
- Cole, B. 2007. In SCENIHR 2007. The appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the Technical Guidance Documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussels, Belgium. Available via [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihr/docs/scenihr\\_o\\_004c.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_004c.pdf)
- Coles GV 1992. Occupational risks. *Nature* 359:99.
- Collins AR, Duthie SJ, Dobson VL 1993. Direct enzymic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. *Carcinogenesis* 14 (9):1733–1735.
- Collins AR, Oscoz AA, Brunborg G, et al, 2008. The comet assay: topical issues. *Mutagenesis* 23 (3):143–151.
- Colvin VL 2003. The potential environmental impact of engineered nanomaterials. *Nat Biotechnol* 21:1166–70.
- Connor EE, Mwamuka J, Gale A, et al, 2005. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small* 1(3):325–7.
- Conova S 1999. Role of particle wettability in capture by suspension-feeding crab (*Emerita talpoida*). *Mar Biol* 133:419–28.
- Corachán M 1988. [Endemic non-filarial elephantiasis of the lower limbs: podoconiosis]. *Med Clin (Barc)*. 91(3):97–100.
- Corachán M, Tura JM, Campo E, et al, 1988. Podoconiosis in Aequatorial Guinea. Report of two cases from different geological environments. *Trop Geogr Med*. 40(4):359–64.
- Cornelissen G, Gustafsson O, Bucheli TD, Jonker MTO, et al, 2005. Extensive sorption of organic compounds to black carbon, coal, and kerogen in sediments and soils: mechanisms and consequences for distribution, bioaccumulation, and biodegradation. *Environ Sci Technol* 39, 6881–6895.
- Craigmill AL, Riviere JE, Webb AI 2006. Tabulation of FARAD Comparative and Veterinary Pharmacokinetic Data. Ames, IA: Blackwell Publishing.
- Cuervo AM 2004. Autophagy: in sickness and in health. *Trends Cell Biol* 14:70–7.
- Cui D, Tian F, Ozkan CS, et al, 2005. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicol Lett*. 155(1):73–85.
- Da Silva LC, Oliva MA, Azevedo AA, De Araujo JM 2006. Responses of restinga plant species to pollution from an iron pelletization factory. *Water, Air, Soil Pollut* 175:241–256.
- Dai H 2002a. Carbon nanotubes: synthesis, integration, and properties. *Acc Chem Res* 35:1035–44.
- Dai H 2002b. Carbon nanotubes: opportunities and challenges. *Surface Science* 500 (1-3), 218–241.
- Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, et al, 2003. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol* 15:839–52.
- D'Almeida GA, Schilitz L 1983. Number, Mass and Volume Distributions of Mineral Aerosol and Soils of the Sahara. *J Climate Appl Meteor* 22, 233–243.
- Dancis J, Jansen V, Levitz M 1980. Placental transfer of steroids: effect of binding to serum albumin and to placenta. *Am J Physiol* 238:E208–13.
- Daniel MC, Astruc D 2004. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem Rev* 104:293–346.
- Dasenbrock C, Peters L, Creutzenberg O, et al, 1996. The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicol Lett* 88(1-3):15–21.
- Daugherty A, Roselaar SE 1995. Lipoprotein oxidation as a mediator of atherogenesis: insights from pharmacological studies. *Cardiovasc Res* 29: 297–311.
- Daughton CG 2004. Non-regulated water contaminants: emerging research. *Environ Impact Asses Rev* 24:711–32.
- Davda J, Labhasetwar V 2002. Characterization of nanoparticle uptake by endothelial cells. *Int J Pharm* 233:51–9.
- Davey G, Gebrehanna E, Adeyemo A, et al, 2007. Podoconiosis: a tropical model for gene-environment interactions? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101(1):91–6.
- Davis JJ, Green MLH, Hill HAO, et al, 1998. The immobilisation of proteins in carbon nanotubes. *Inorg Chim Acta* 272:261–6.

- Davis SS, Illum L 1989. Microspheres as drug carriers. In: Roerdink FHD, Kroon AM, eds. *Drug Carrier Systems*, vol. 9. Horizons in Biochemistry and Biophysics. Chichester, UK: John Wiley & Sons 131–53.
- Day GA, Dufresne A, Stefanlak AB, et al, 2007. Exposure pathway assessment at a copper-beryllium alloy facility. *Ann Occup Hyg* 51:67–80.
- De Campos AM, Diebold Y, Carvalho E, et al, 2004. Chitosan nanoparticles as new ocular drug delivery systems: in vitro stability, in vivo fate, and cellular toxicity. *Pharm Res* 21:803–10.
- De Kok TM, Hogervorst JG, Briede JJ, et al, 2005. Genotoxicity and physicochemical characteristics of traffic-related ambient particulate matter. *Environ Mol Mutagen* 46:71–80.
- De Lorenzo AJD 1970. The olfactory neuron and the blood–brain barrier. In: Wolstenholme GEW, Knight J, eds. *Taste and Smell in Vertebrates*. London: J & A. Churchill, pp.151–76.
- De T, Bergey E, Chung S, et al, 2004. Polycarboxylic acid nanoparticles for ophthalmic drug delivery: an ex vivo evaluation with human cornea. *J Microencapsul* 21:841–55.
- Deacue IV, Spitzer JA 1987. Calcium content in liver and heart and its intracellular distribution in liver during endotoxemia and sepsis in rats. *Cell Calcium* 8(5):365–76.
- De Carlo PF, Klimmel JR, Trumborn A, et al, 2006. Field-deployable, high-resolution, time-of-flight aerosol mass spectrometer. *Anal Chem* 78: 8281–9.
- DEFRA 2005. Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles: A First UK Government Research Report, London, <http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/nreg/pdf/nanoparticles-riskreport.pdf>
- Degli Esposti M 2002. Measuring mitochondrial reactive oxygen species. *Methods* 26:335–40.
- Deguchi S, Alargova RG, Tsujii K 2001. Stable dispersions of fullerenes, C60 and C70, in water. Preparation and characterization. *Langmuir* 17:6013–17.
- Delhaes F, Couzi M, Tringueteau M, et al, 2006. A comparison between Raman spectroscopy and surface characterizations of multiwall carbon nanotubes. *Carbon* 44:3005–13.
- Dennekamp M, Howarth S, Dick CA, et al, 2001. Ultrafine particles and nitrogen oxides generated by gas and electric cooking. *Occup Environ Med* 58:511–6
- Derfus A, Chan W, Bhatia S 2004. Probing the Cytotoxicity of Semiconductor Quantum Dots. *Nano Letters*, 4 (1), 11–18.
- Derjaguin BV, Landau LD 1941. Theory of the stability of strongly charged lyophobic sols and of the adhesion of strongly charged particles in solutions of electrolytes. *Acta Physicochim URSS* 14:733–62.
- Devlin RB, Ghio AJ, Kehrl H, et al, 2003. Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability. *Eur Respir J Suppl* 40:76s–80.
- Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V 2003. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol* 15(1):39–52.
- Dick WD, McMurphy PH, Weber RJ, et al, 2000. White-light detection for nanoparticle sizing with the TSI ultrafine condensation particle counter. *J Nanoparticle Res* 2:85–90.
- Didenko, VV, Moore, VC, Baskin, DS, Smalley, RE 2005. Visualization of individual single-walled carbon nanotubes by fluorescent polymer wrapping. *Nano Lett* 5, 1563-1567.
- DiMaio D, Liao JB 2006. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Virus Res* 66:125-59.
- Ding Q, Liang P, Song F, Xiang A 2006. Separation and preconcentration of silver ion using multiwalled carbon nanotubes as solid phase extraction sorbent. *Sep Sci Technol* 41, 2723-2732.
- Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, et al, 2005. Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ Health Perspect* 113(6):670-4.
- Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al, 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329:1753–9.
- Doll R 1955. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 12:81–86.
- Don Porto CA, Hoet PH, Verschaeve L, et al, 2001. Genotoxic effects of carbon black particles, diesel exhaust particles, and urban air particulates and their extracts on a human alveolar epithelial cell line (A549) and a human monocytic cell line (THP-1). *Environ Mol Mutagen* 37:155–63.
- Donaldson K, Poland CA, Schins RPF 2010. Possible genotoxic mechanisms of nanoparticles: Criteria for improved test strategies. *Nanotoxicology* 4(4): 414–420.

- Donaldson K, Newly DE, MacNee, W et al, 2007. Pulmonary and Cardiovascular Effects of Nanoparticles, In: Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 267-297, Informa Health Care, New York, USA.
- Donaldson K, Aitken R, Tran CL, et al, 2006. Carbon Nanotubes: A review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol Sci Epub* 92 (1): 5-22.
- Donaldson K, Stone V, Gilmour PS, Brown DM, MacNee W 2000. Ultrafine particles: mechanisms of lung injury. *Phil Trans R Soc Lond A* 358:2741-9.
- Donaldson K, Tran L, Jimenez L, et al, 2005a. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure 1. *Part Fibre Toxicol* 2:10.
- Donaldson K, Mills N, MacNee W, et al, 2005b. Role of inflammation in cardiopulmonary health effects of PM. *Toxicol Appl Pharmacol* 207:483-8.
- Donaldson K, Jimenez LA, Rahman I, et al, 2004a. Respiratory health effects of ambient air pollution particles: role of reactive species. In: Vallyathan V, Shi X, Castranova V, eds. *Oxygen/Nitrogen Radicals: Lung Injury and Disease in Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker.
- Donaldson K, Stone V, Tran CL, et al, 2004b. Nanotoxicology. *Occup Environ Med* 61(9):727-828.
- Donaldson K, Stone V 2003. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann N<sup>o</sup> Super Sanita*. 39(3):405-10.
- Donaldson K, Stone V, Borm PJ, et al, 2003. Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). *Free Radic Biol Med* 34:1369-82.
- Donaldson K, Tran CL 2002. Inflammation caused by particles and fibres. *Inhal Toxicol* 14:5-27.
- Donaldson K, Stone V, Gilmour PS, et al, 2000. Ultrafine particles: mechanisms of lung injury. *Phil Trans R Soc Lond* 358: 2741-49.
- Dorman DC, Struve MF, Marshall MW, et al, 2006. Tissue manganese concentrations in young male rhesus monkeys following subchronic manganese sulfate inhalation. *Toxicol Sci* 92: 201-10.
- Dowling A 2002. Development of nanotechnologies. *Mater Today* 2004;7(Suppl. 1):30-5. Galloway TS, Sanger RC, Smith KL, Fillmann G, Readman JW, Ford TE, et al. Rapid assessment of marine pollution using multiple biomarkers and chemical immunoassays. *Environ Sci Technol* 36:2219-26.
- Dreher KL 2004. Health and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticles. *Toxicol Sci* 77:3-5.
- Driscoll KE, JM Carter, BW Howard, et al, 1996. Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. *Toxicol Appl Pharmacol* 136(2):372-80.
- Driscoll KE 1996. Role of inflammation in the development of rat lung tumors in response to chronic particle exposure. *Inhal Toxicol* 8(Suppl): 139-53.
- Drumm K, Messner C, Kienast K 1999. Reactive oxygen intermediate-release of fiber-exposed monocytes increases inflammatory cytokine-mRNA level, protein tyrosine kinase and NF-kappaB activity in co-cultured bronchial epithelial cells (BEAS-2B). *Eur J Med Res* 4(7):257-63.
- Duan H, Nie S 2007. Cell-penetrating quantum dots based on multivalent and endosome-disrupting surface coatings. *J Am Chem Soc* 129(11):3333-8.
- Duan HW, Kuang M, Wang DY, et al, 2005. Colloidally stable amphibious nanocrystals derived from poly (2-(dimethylamino)ethyl) methacrylate capping. *Angewandte Chemie—Int Edn* 44(11):1717-20.
- Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, et al, 2002. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science* 298(5599):1759-62.
- Dubois F, Mahler B, Dubertret B, et al, 2007. A versatile strategy for quantum dot ligand exchange. *J Am Chem Soc* 129:482-483.
- Dudeck O, Bogusiewicz K, Finkernelle J, et al, 2006. Local arterial infusion of superparamagnetic iron oxide particles in hepatocellular carcinoma: a feasibility and 3.0 T MRI study. *Invest Radiol* 41(6):527-35.
- Duesberg, GS, Blau W, Byrne HJ, et al, 1999. Chromatography of carbon nanotubes. *Synthetic Met.* 103, 2484-2485.
- Duesberg,GS, Burghard M, Muster J, et al, 1998a. Separation of carbon nanotubes by size exclusion chromatography. *Chem Commun* 3, 435-436.
- Duesberg GS, Muster J, Krstic V, et al, 1998b. Chromatographic size separation of single-wall carbon nanotubes. *Appl Phys* 67, 117-119.
- Duffin R, Tran CL, Clouter A, et al, 2002. The importance of surface area and specific reactivity in the acute pulmonary inflammatory response to particles. *Ann Occup Hyg* 46(Suppl. 1):242-45.

- Duncan R, Izzo L 2005. Dendrimer biocompatibility and toxicity. *Adv Drug Deliver Rev* 57:2215–37.
- Dunford R, Salinaro A, Cai L, et al, 1997. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett* 418(1-2):87-90.
- Dunn K, Edwards-Jones V 2004. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns* 30 Suppl 1:S1-9.
- Dunphy Gurman KA, Finnegan MP, Banfield JF 2006. Influence of surface potential on aggregation and transport of titania nanoparticles. *Environ Sci Technol* 40:7688–7693.
- Dusínska M, Collins AR 2008. The comet assay in human biomonitoring: gene-environment interactions. *Mutagenesis* 23(3):191–205.
- Dutta J, Hofmann H 2004. Self-organization of colloidal nanoparticles. In: Nalwa HS, ed. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*. Vol. 10. California: American Scientific Publisher 617–40.
- Eastman J 2005. Colloid stability. In: Cosgrove T, ed. *Colloid Science: Principles, Methods and Applications*. Oxford: Blackwell Publishing 36–49.
- Edelstein AS 2002. *Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications* In: Edelstein AS, Cammarata RC, (eds). Bristol, UK: Institute of Physics Publishing.
- Ekwall B 1983. Screening of toxic compounds in mammalian cell cultures. *Ann. New York Acad. Sci.* 407:64–77.
- El Nour A, Abd-Allah AMA 2003. Contamination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in microlayer and subsurface waters along Alexandria coast, Egypt. *Chemosphere* 52:1711–1716.
- Elder A, Gelein R, Silva V 2006. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 114:1172–8.
- Elder A, Gelein R, Finkelstein J, et al, 2004. On road exposure to highway aerosols. 2. Exposures of aged, compromised rats. *Inhal Toxicol* 16(Suppl 1):41–53.
- Elchiguerra J L, Burt JL, Morales JR, et al, 2005. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *J. Nanobiotechnol* 3, 6
- Elimelech M, Gregory J, Jia X, Williams RI 1995. Particle deposition and aggregation: measurement, modelling and simulation. Butterworth-Heinemann, Woburn, p 441.
- Elimelech M, Omelia CR 1990a. Effect of particle-size on collision efficiency in the deposition of brownian particles with electrostatic energy barriers. *Langmuir* 6:1153–1163.
- Elimelech M, Omelia CR 1990b. Kinetics of deposition of colloidal particles in porous-media. *Environ Sci Technol* 24(10):1528–36.
- Elimelech M 1994. Effect of particle-size on the kinetics of particle deposition under attractive double-layer interactions. *J Colloid Interface Sci* 164(1):190–9.
- Elliott DW, Zhang WX 2001. Field assessment of nanoscale biometallic particles for groundwater treatment. *Environ. Sci. Technol* 35, 4922-4926.
- Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, et al, 2006. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(13):5054-9.
- Elmqvist M, Gustafsson Ö, Andersson P 2004. Quantification of sedimentary black carbon using the chemothermal oxidation method: an evaluation of ex situ pretreatments and standard additions approaches. *Limnol Oceanogr Meth* 2, 417-427.
- Enders AC, Blankenship TN 1999. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev* 38:3–15.
- EPA 2007. *Nanotechnology White Paper*. U.S. Environmental Protection Agency Report EPA 100/B-07/001, Washington DC 20460, USA.
- Esquivel EV, Murr LE 2004. ATEM analysis of nanoparticulates in a polar ice core. *Mater Char* 52, 15-25.
- Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H 1991. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 11:81–128.
- European Commission 2003. *Technical guidance document on risk assessment*. Part II. European Commission, Brussels.
- Evelyn A, Mannick S, Serman PA 2003. Unusual Carbon-Based Nanofibers and Chains among Diesel-Emitted Particles. *Nano Lett.* 3, 63-64.
- Fagan PJ, Calabrese JC, Malone B 1991. The chemical nature of Buckminster fullerene (C60) and the characterization of a platinum derivative. *Science* 252:1160–1161.
- Faux SP, Michelangeli F, Levy LS 1994. Calcium chelator Quin-2 prevents crocidolite-induced DNA strand breakage in human white blood cells. *Mutat Res* 311(2):209–15.

- Faux SP, Tran CL, Miller BG, et al, 2003. In vitro determinants of particulate toxicity: the dose metric for poorly soluble dusts. HSE Research Report 154.
- Federici G, Shaw BJ, Handy RD 2007. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles to rainbow trout, (*Oncorhynchus mykiss*): gill injury, oxidative stress, and other physiological effects. *Aquat Toxicol* 84:415–430.
- Fenart L, Casanova B, Dehouek C, et al, 1999. Evaluation of effect of charge and lipid coating on ability of 60nm nanoparticles to cross and in vitro model of the blood brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 291:1017–22.
- Fenoglio I, Greco G, Tomatis M, et al, 2008. Structural defects play a major role in the acute lung toxicity of multiwall carbon nanotubes: physicochemical aspects. *Chem Res Toxicol* 21(9):1690-7.
- Fenoglio I, Prandi L, Tomatis M, et al, 2001. Free radical generation in the toxicity of inhaled mineral particles: the role of iron speciation at the surface of asbestos and silica. *Redox Rep* 6:235–41.
- Fenske RA 1993. Dermal exposure assessment techniques. *Ann Occup Hyg* 37:687–706.
- Ferin J 2004. Pulmonary retention and clearance of particles. *Toxicol Lett* 72(1-3):121-5.
- Ferin J, Oberdorster G, Soderholm SC, et al, 1994. The rate of dose delivery affects pulmonary interstitialization of particles in rat. *Ann Occup Hyg* 38: 289–93.
- Ferin J, Oberdorster G 1992. Polymer degradation and ultrafine particles: potential inhalation hazards for astronauts. *Acta Astronaut* 27:257-9.
- Ferin J, Oberdorster, G, Penney, DP, Soderholm, SC et al, 1990. Increased pulmonary toxicity of ultrafine particles. I. Particle clearance, translocation, morphology. *J Aerosol Sci* 21:381–4.
- Fernandes T, Nielsen H, BurrIDGE T, Stone V 2007. Toxicity of nanoparticles to embryos of the marine macroalgae *Fucus serratus*. 2<sup>nd</sup> International Conference on the Environmental Effects of Nanoparticles and Nanomaterials, London, England.
- Fernandez-Garcia M, Martinez-Arias A, Hanson JC, Rodriguez JA 2004. Nanostructured oxides in chemistry: characterization and properties. *Chem Rev* 104:4063–104.
- Finkel T, Holbrook NJ 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408(6809):239-47.
- Florito S, Serafino A, Andreola F, Bernier P 2006. Effects of fullerenes and single-wall carbon nanotubes on marine and human macrophages. *Carbon* 44, 1100–1105.
- Fireman EM, Lerman Y, Ganor E, et al, 2004. Induced sputum assessment in New York City firefighters exposed to World Trade Center dust. *Environ Health Perspect* 112(15):1564-9.
- Fischer D, Li YX, Ahlemeyer B, Krieglstein J, Klsel T. 2003. In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis. *Biomaterials* 24:1121–31.
- Fischer-Parton S, Parton RM, Hickey PC, et al, 2000. Confocal microscopy of FM4-64 as a tool for analysing endocytosis and vesicle trafficking in living fungal hyphae. *J Microsc* 198:246–259.
- Fissan H. 2002. Ultrafine particles—measurement techniques. BIA-workshop ultrafine aerosols at workplace, Sankt Augustin, Germany, August 21–22, 2002. BG Institute for Occupational Safety and Health—BIA, BIA-Report 7/2003e.
- Flahaut E, Durrieu M, Remy-Zolghadri M, et al, 2006. Investigation of the cytotoxicity of CCVD carbon nanotubes towards human umbilical vein endothelial cells *Carbon* 44, 1093–1099.
- Fliescher A, O'Neill MA, Ehwald R 1999. The pore size of nongraminaceous plant cell walls is rapidly decreased by borate ester cross-linking of the pectic polysaccharide rhamnogalacturonan II. *Plant Physiol* 121:829–838.
- Fliescher N, Genut M, Rapoport L, Tenne R 2003. New Nanotechnology Solid Lubricants for Superior Dry Lubrication (European Space Agency, Noordwijk, Netherlands, 2003), pp. 65–66.
- Fohlman J, Fridman G 1993. Is juvenile diabetes a viral disease? *Ann Med* 25(6):569-74.
- Forchhammer L, Johansson C, Loft S, Möller L, et al, 2009. An ECVAG trial on assessment of oxidative damage to DNA measured by the comet assay. *Mutagenesis* 25 (2):125–132.
- Forchhammer L, Johansson C, Loft S, Möller L, Götschalk RW, et al., 2010. Variation in the measurement of DNA damage by comet assay measured by the ECVAG inter-laboratory validation trial. *Mutagenesis*.25(2):113-23.
- Fortner JD, Lyon DY, Sayes CM, et al, 2005. C<sub>60</sub> in water: Nanocrystal formation and microbial response. *Environ Sci Technol* 39:4307–16.
- Freitas RA 2005. What is nanomedicine? *Nanomedicine* 1:2-9.

- Fubini B, Fenoglio I, Tomkatis M 2007. Physicochemical and Characteristics of Nanoparticles that Determine Potential Toxicity, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 59-70, Informa Health Care, New York, USA.
- Fubini B, Hubbard A 2003. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. *Free Radic Biol Med* 34(12):1507-16.
- Fubini B, Fenoglio I, Elias Z, et al, 2001. Variability of biological responses to silicas: effect of origin, crystallinity, and state of surface on generation of reactive oxygen species and morphological transformation of mammalian cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 20 (Suppl. 1):95-108.
- Fubini B 1998. Surface chemistry and quartz hazard. *Ann Occup Hyg* 42:521-530.
- Fujetsu B, Satoh S, Shiba T, et al, 2004. Caged multiwalled carbon nanotubes as the adsorbents for affinity-based elimination of ionic dyes. *Environ Sci Technol* 38, 6890-6896.
- Fukushi, K, Sato T 2005. Using a surface complexation model to predict the nature and stability of nanoparticles. *Environ Sci Technol* 39, 1250-1256.
- Fuller LC 2005. Podoconiosis: endemic nonfilarial elephantiasis. *Curr Opin Infect Dis* 18(2):119-22.
- Gabriel G, Sauthier G, Fraxodas J, et al, 2006. Preparation and characterisation of single-walled carbon nanotubes functionalised with amines. *Carbon* 44: 1891-7.
- Gagne' F, Auclair J, Turcotte P, Fournier M, et al, 2008. Ecotoxicity of CdTe quantum dots to freshwater mussels: impacts on immune system, oxidative stress and genotoxicity. *Aquat Toxicol* 86:333-340.
- Galloway TS, Brown RJ, Browne MA, et al, 2004. A multibiomarker approach to environmental assessment. *Environ Sci Technol* 38:1723-31.
- Galloway TS, Sanger RC, Smith KL, et al, 2001. Rapid assessment of marine pollution using multiple biomarkers and chemical immunoassays. *Environ Sci Technol* 36:2219-26.
- Gao FQ, Hong FH, Liu C, Zheng L, et al, 2006. Mechanism of nano-anatase TiO<sub>2</sub> on promoting photosynthetic carbon reaction of spinach e inducing complex of Rubisco/Rubisco activase. *Biol Trace Elem Res* 111, 239-253.
- Gao XH, Cui YY, Levenson RM, et al, 2004. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 22, 969-976.
- Garcia-Fuentes M, Torres D, Martin-Pastor M, et al, 2004. Application of NMR spectroscopy to the characterization of PEG-stabilized lipid nanoparticles. *Langmuir* 20:8839-45.
- Garcia-Garcia E, Andrieux K, Gil S, et al, 2005. A methodology to study intracellular distribution of nanoparticles in brain endothelial cells. *Int J Pharm* 298(2):310-4.
- Garnett MC, Kallinteri P 2006. Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles *Occupational Medicine* 56:307-311.
- Garnett, MC 2007. Biodistribution of Nanoparticles: Insights from Drug Delivery . In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 85-97, Informa Health Care, New York, USA.
- Garshick R, MB Schenker, A Muñoz, et al., 1988. A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 137(4):820-5.
- Gatti AM, Montanari S, Monari E, et al, 2004. Detection of micro- and nano-sized biocompatible particles in the blood. *J Mater Sci Mater Med* 15(4):469-72.
- Gatti AM 2004. Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon. Part II. *Biomaterials* 25(3):385-92.
- Gatti AM, Rivasi F 2002. Biocompatibility of micro- and nanoparticles: Part I. In liver and kidney. *Biomaterials* 23:2381-7.
- Gedik CM, Boyle SP, Wood SG, et al, 2002. Oxidative stress in humans: Validation of biomarkers of DNA damage. *Carcinogenesis* 23:1441-1446.
- Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, et al, 2005. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 113(11):1555-60.
- Geller W, Müller H 1981. The filtration apparatus of cladocera—filter mesh-sizes and their implications on food selectivity. *Oecologia* 49:316-321.
- Gharbi N, Pressac M, Hadehouel M, et al. 2005. [60] Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett* 5: 2578-85.
- Ghio AJ, Kim C, Devlin RB 2000. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 162:981-8.

- Ghule K, Ghule AV, Chen BJ, et al, 2006. Preparation and characterization of ZnO nanoparticles coated paper and its antibacterial activity study. *Green Chem* 8:1034-41.
- Giammar DE, Maus CJ, Xie LY, 2007. Effects of particle size and crystalline phase on lead adsorption to titanium dioxide nanoparticles. *Environ Eng Sci* 24, 85-95.
- Giasuddin ABM, Kanel SR, Chai H 2007. Adsorption of humic acid onto nanoscale zerovalent iron and its effect on arsenic removal. *Environ Sci Technol* 41, 2022-2027.
- Gibaldi M, Perrier D 1982. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. New York, New York: Marcel Dekker, Inc.
- Gibson RM 2007. Understanding the Potential Neurotoxicology of Nanoparticles, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 299-316, Informa Health Care, New York, USA.
- Giddings JC 2000. The field-flow fractionation family: underlying principles. In: Schimpf M, Caldwell K, Giddings JC, eds. *Field-Flow Fractionation Handbook*. New York: Wiley-Interscience: 3-30.
- Gilbert B, Banfield JF 2005. Molecular-scale processes involving nanoparticulate minerals in biogeochemical systems. *Rev. Mineral Geochem* 59, 109-155.
- Giles J 2006. Top five in physics. *Nature* 441, 263. Gimbert, L.J., Hamon, R.E., Casey, P.S., Worsfold, P.J., 2007. Partitioning and stability of engineered ZnO nanoparticles in soil suspensions using flow field-flow fractionation. *Environ Chem* 4, 8-10.
- Gilliland FD, Li YF, Saxon A, Diaz-Sanchez D 2004. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *The Lancet* 363:119-25.
- Gilmour PS, Brown DM, Beswick PH, et al, 1997. Free radical activity of industrial fibers: role of iron in oxidative stress and activation of transcription factors. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl. 5):1313-17.
- Gilmour PS, Rahman I, Donaldson K, MacNee W 2003. Histone acetylation regulates epithelial IL-8 release mediated by oxidative stress from environmental particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284:L533-40.
- Gimbert LJ, Hamon RE, Casey, PS, Worsfold PJ 2007. Partitioning and stability of engineered ZnO nanoparticles in soil suspensions using flow field-flow fractionation. *Environ. Chem.* 4: 8-10.
- Gohel MC 2009. Dendrimer: An Overview. *Targeted Drug Delivery System*. 7(3) [<http://www.pharmainfo.net/reviews/dendrimer-overview/>].
- Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, et al, 2000. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 101:1267-73.
- Goldberg ED 1985. *Black Carbon in the Environment*. John Wiley & Sons, New York.
- Goldstone JV, Del Vecchio R, Blough NV, et al, 2004. A multicomponent model of chromophoric dissolved organic matter photobleaching. *Photochem Photobiol* 80(1):52-60.
- Gong HJr, Linn WS, Terrell SL, et al, 2004. Altered heart-rate variability in asthmatic and healthy volunteers exposed to concentrated ambient coarse particles. *Inhal Toxicol* 16:335-43.
- Gonzalez L, Dominique Lison D, Kirsch-Volders M 2008. Genotoxicity of engineered nanomaterials: A critical review. *Nanotoxicology* 2(4):252-273.
- Goodglick LA, Pietras LA, Kane AB 1989. Evaluation of the causal relationship between crocidolite asbestos-induced lipid peroxidation and toxicity to macrophages. *Am Rev Respir Dis* 139(5):1265-73.
- Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, Rotello VM 2004. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjug Chem.* 15(4):897-900.
- Gophen M, Geller W 1984. Filter mesh size and food particle uptake by *Daphnia*. *Oecologia* 64:408-412.
- Goto Y, Hogg JC, Shih CH, et al, 2004. Exposure to ambient particles accelerates monocyte release from bone marrow in atherosclerotic rabbits. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L79-85.
- Gotovac S, Hattori Y, Noguchi D, et al, 2006. Phenanthrene adsorption from solution on single wall carbon nanotubes. *J Phys Chem B* 110, 16219-16224.
- Gould P 2004. Nanoparticles probe biosystems. *Mater Today* 7:36-43.
- Grassian, VH, Shaughnessy PO, Adamcakova-Dodd A, et al, 2007. Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm. *Environ. Health Perspect.* 115:397-402.
- Grayson MH, Korenblatt PE 2003. The emerging role of leukotriene modifiers in allergic rhinitis. *Am J Respir Med* 2(6):441-50.
- Green M, Howman E 2005. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. *Chem Commun (Camb)*. 7(1):121-3.

- Greene LA, Tischler AS 1976. Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 73, 2424–2428.
- Grigaravicius P, Rapp A, Grculich KO 2009. A direct view by immunofluorescent comet assay (IFCA) of DNA damage induced by nicking and cutting enzymes, ionizing (137)Cs radiation, UV-A laser microbeam irradiation and the radiomimetic drug bleomycin. *Mutagenesis* 24 (2):191–197.
- Gross M 1999. *Travels to the nanoworld: miniature machinery in nature and technology*. New York: Plenum Trade 254 pp.
- Gu Y, Xie H, Gao J, et al, 2005. AFM characterization of dendrimer-stabilized platinum nanoparticles. *Langmuir* 21:3122–31.
- Guillard O, Fauconneau B, Olichon D, et al, 2004. Hyperaluminemia in a woman using an aluminum-containing antiperspirant for 4 years. *Am J Med*. 117(12):956–9.
- Gulson B, Wong H 2006. Stable isotopic tracing—a way forward for nanotechnology. *Environ Health Perspect* 114:1486–8.
- Guo L, Morris DG, Liu X, et al, 2007. Iron bioavailability and redox activity in diverse carbon nanotube samples. *Chem Mater* 19 (14), 3472–3478.
- Guo L, Saatschi PH, 1997. Composition and cycling of colloids in marine environments. *Rev Geophys* 35, 17–40.
- Gupta AK, Gupta M 2005. Cytotoxicity suppression and cellular uptake enhancement of surface modified magnetic nanoparticles. *Biomaterials* 26(13):1565–73.
- Gupta AK, Naregalkar RR, Vaidya VD, Gupta M 2007 Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications. *Nanomedicine (Lond)*. 2(1):23–39.
- Gupta AK, Wells S. 2004. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization, and cytotoxicity studies. *IEEE Trans Nanobioscience* 3(1):66–73.
- Gurr JR, Wang AS, Chen CH, et al, 2005. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology* 213(1–2):66–73.
- Gustafsson Ö, Buchell TD, Kukulska Z, et al, 2001. Evaluation of a protocol for the quantification of black carbon in sediments. *Global Biogeochem Cycles* 15, 881–890.
- Gustafsson Ö, Gschwend PM 1997a. Aquatic colloids: concepts, definitions, and current challenges. *Limnol Oceanogr* 42, 519–528.
- Gustavsson P, Gustavsson A, Hogstedt C 1988. Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Br J Ind Med* 45(11):777–81.
- Guzman KAD, Taylor MR, Banfield JF 2006. Environmental risks of nanotechnology: national nanotechnology initiative funding, 2000e2004. *Environ Sci Technol* 40, 1401–1407.
- Hafner JH, Cheung CL, Woolley AT, Lieber CM 2001. Structural and functional imaging with carbon nanotube AFM probes. *Prog Biophys Mol Biol*. 77(1):73–110.
- Hallab N, Merritt K, Jacobs J 2001. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 83-A(3):428–36.
- Halliwell B, Chirico S 1993. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993, 57, 715S–725S.
- Halperin WE 1996. The role of surveillance in hierarchy of prevention. *Am Ind Hyg Assoc J* 29:321–323.
- Hamano T, Mashino T, Hirube M 1995. Oxidation of (60)fullerene by cytochrome-P450 chemical-models. *J Chem Soc Chem Commun* 15:1537–8.
- Handy RD, Owen R, Valsami-Jones E 2008a. The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges, and future needs. *Ecotoxicology* 17:315–325.
- Handy RD, Kammer FVD, Lead JR, et al, 2008b. The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles. *Ecotoxicology* 17:287–314.
- Handy RD, Shaw BJ 2007. Toxic effects of nanoparticles and nanomaterials: implications for public health, risk assessment and the public perception of nanotechnology. *Health Risk Soc* 9:125–144.
- Hansen SF, Larsen BH, Olsen SI, Baun A 2007. Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials. *Nanotoxicology* 1:243–250.
- Happel J 1958. Viscous flow in multiparticle systems: slow motion of fluids relative to beds of spherical particles. *A I Ch E J* 4(2):197–201.

- Hardman R 2006. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ Health Perspect* 114:165–72.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al, 2003. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 348(25):2491-9.
- Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al, 2003. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 91:7A–11.
- Harry GJ, Billingsley M, Bruhinak A, et al, 1998. In vitro techniques for the assessment of neurotoxicity. *Environ Health Perspect* 106(Suppl 1):131–58.
- Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, et al, 2000. Diesel exhaust particles activate p38 MAP kinase to produce interleukin 8 and RANTES by human bronchial epithelial cells and N-acetylcysteine attenuates p38 MAP kinase activation. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 280–5.
- Haslam G, Wyatt D, Kitos PA 2000. Estimating the number of viable animal cells in multi-well cultures based on their lactate dehydrogenase activities. *Cytotechnology*. 32(1):63-75.
- Haug W, Peng P, Yu Z, Fu, J 2003. Effects of organic matter heterogeneity on sorption and desorption of organic contaminants by soils and sediments. *Appl Geochem* 18:955–72.
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al, 1997. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 349:462-6.
- Hawley AE, Davis SS, Illum L 1995. Targeting of colloids to lymph nodes: influence of lymphatic physiology and colloidal characteristics. *Adv Drug Del Rev* 17:129–48.
- Hayes AW (Editor) 1994. *Principles and Methods of Toxicology* 3<sup>rd</sup> edition, Raven Press, New York, USA.
- He F, Zhao D 2005. Preparation and characterization of a new class of starch-stabilized bimetallic nanoparticles for degradation of chlorinated hydrocarbons in water. *Environ Sci Technol* 39(9):3314-20.
- He R, Gu H 2006. Synthesis and characterization of monodispersed CdSe nanocrystals at lower temperature. *Coll Surf A: Physicochem Eng Asp* 272:111–6.
- Health and Safety Executive (HSE) 2006. Foundry Control Guidance Sheet FD02: Engineering Control for Foundry Fumes from Melting. London: HSE.
- Heim M, Mullin B, Wild M, et al, 2005. Filtration efficiency of aerosol particles below 20 nanometers. *Aerosol Sci Technol* 39:782–789.
- Helland A, Wick P, Kohler A, et al, 2007. Reviewing the environmental and human health base of carbon nanotubes. *Environ. Health Perspect* 115:1125–1131.
- Heller DA, Baik S, Eurell TE, Strano MS 2005. Single-walled carbon nanotube spectroscopy in live cells: towards long-term labels and optical sensors. *Adv Mater* 17, 2793-2799.
- Heymann D, Jennessens LW, Jehlicka J, et al, 2003. Terrestrial and extraterrestrial fullerenes. *Fuller. Nanotub Carbon Nanostruct* 11, 333-370.
- Heymann D, Chibante LPF, Smalley RE 1995. Determination of C60 and C70 fullerenes in geologic materials by high-performance liquid-chromatography. *J Chromatogr A* 689, 157-163.
- Hildebrandt U, Regvar M, Bothe H 2007. Arbuscular mycorrhiza and heavy metal tolerance. *Phytochemistry* 68:139–146.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al, 2003. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 348:593–600.
- Hinds WC 1999. *Aerosol Technology: Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*, 2nd ed. New York: Wiley-Interscience.
- Hirano S, Furuyama A, Kotke E, Kobayashi T 2003. Oxidative-stress potency of organic extracts of diesel exhaust and urban fine particles in rat heart microvessel endothelial cells. *Toxicology* 187:161–70.
- Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, et al, 2003. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(23):13549-54. Epub 2003 Nov 3.
- Hiura TS, Kaszubowski MP, Li N, Nel AE 1999. Chemicals in diesel exhaust particles generate reactive oxygen radicals and induce apoptosis in macrophages. *J Immunol* 163:5582–91.
- Hlaing OWM, McCluskey MD, Lalonde AD, et al, 2005. Infrared spectroscopy of ZnO nanoparticles containing CO<sub>2</sub> impurities. *Appl Phys Lett* 86: 073111.
- Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, et al, 2002. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 360(9341):1203-9.

- Hoet PH, Nemery B 2001. Stimulation of phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 176(3):203.
- Hoet PHM, Bruske-Hobfeld I, Salata OV 2004. Nanoparticles: known and unknown health risks. *J Nanobiotechnol* 2:12(doi:10.1186/1477-3155-2-12).
- Hoet PHM, Nemmar A, Nemery B, Holsaerts M 2007. Homostatic and Thrombotic Effects of Particulate Exposure: Assessing the Mechanisms, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 247-265, Informa Health Care, New York, USA.
- Hohr D, Steinfartz Y, Schins RP, et al, 2002. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO<sub>2</sub> in the rat. *Int J Hyg Environ Health* 205(3): 239-44.
- Holsapple MP, Farland WH, Landry TD, et al, 2005. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part II: toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs. *Toxicol Sci* 88:12-17.
- Hong S, Bielinska AU, Mecke A, et al, 2004. The interaction of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers with supported lipid bilayers and cells: hole formation and the relation to transport. *Bioconjugate Chem* 15:774-82.
- Hong S, Hessler JA, Banaszak Holl MM, et al, 2006a. Physical interactions of nanoparticles with biological membranes: the observation of nanoscale hole formation. *Chem Health Safety* 13:16-20.
- Hong SP, Leroueil PR, Janus EK, et al, 2006b. Interaction of polycationic polymers with supported lipid bilayers and cells: nanoscale hole formation and enhanced membrane permeability. *Bioconjugate Chem* 17:728-34.
- Hong S, Leroueil PR, Majoros I, et al, 2007. The binding avidity of a nanoparticle-based multivalent targeted drug delivery platform. *Chem Biol* 14:107-15.
- Hong FH, Yang F, Liu C, et al, 2005a. Influences of nano-TiO<sub>2</sub> on the chloroplast aging of spinach under light. *Biol Trace Elem Res* 104, 249-260.
- Hong FH, Zhou J, Liu C, et al, 2005b. Effect of nano-TiO<sub>2</sub> on photochemical reaction of chloroplasts of spinach. *Biol. Trace Elem Res* 105, 269-279.
- Hood E 2004. Nanotechnology: looking as we leap. *Environ Health Perspect* 112:A740-9.
- Hopwood D, Spiers EM, Ross PE, et al, 1995. Endocytosis of fluorescent microspheres by human oesophageal epithelial cells: comparison between normal and inflamed tissue. *Gut* 37(5):598-602.
- Hori H, Teranishi T, Taki M, et al, 2001. Magnetic properties of nano-particles of Au, Pd and Pd/Ni alloys. *J Magn Magn Mater* 226:1910-1.
- Horie M, Nishio K, Fujita K, et al, 2009. Ultrafine NiO particles induce cytotoxicity in vitro by cellular uptake and subsequent Ni(II) release. *Chem Res Toxicol* 22(8):1415-26.
- Horn D, Rieger J, 2001. Organic nanoparticles in the aqueous phase—theory, experiment, and use. *Angew Chem Int Ed* 40:4331-61.
- Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, et al, 2004a. Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body. *Biochem Biophys Res Commun* 314:46-53.
- Hoshino A, Fujioka K, Oka T, et al, 2004b. Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on Their Surface Modification. *Nano Lett* 4, 2163-2169.
- Hou PX, Xu ST, Ying Z, et al, 2003. Hydrogen adsorption/ desorption behavior of multi-walled carbon nanotubes with different diameters. *Carbon* 41:2471-6.
- Houghton, J 2005. Global warming. *Rep Prog Phys* 68, 1343.
- Howard CV 1997. Synergistic effects of chemical mixtures: can we rely on traditional toxicology? *The Ecologist* 27:192-5.
- Howard CV 2004. Small particles—big problems. *Int Lab News* 34(2):28-9.
- Hrubesh LW, Poco JF 1995. Thin aerogel films for optical, thermal, acoustic and electronic applications. *Journal of Non-Crystalline Solids* 188 (1-2), 46-53.
- Heel CT, Huang WL, Lue JT 2002. The change from paramagnetic resonance to ferromagnetic resonance for iron nanoparticles made by the sol-gel method. *J Phys Chem Solids* 63:733-41.
- Haich SC, Wang FF, Lin CS 2006. The inhibition of osteogenesis with human bone marrow mesenchymal stem cells by CdSe/ZnS quantum dot labels. *Biomaterials*. 27(8):1656-64. [http://pdf.aiaa.org/preview/CDReadyMSBC05\\_1205/PV2005\\_2510.pdf](http://pdf.aiaa.org/preview/CDReadyMSBC05_1205/PV2005_2510.pdf)

- Hu F, Neoh KG, Cen L, Kang ET 2006. Cellular response to magnetic nanoparticles "PEGylated" via surface-initiated atom transfer radical polymerization. *Biomacromolecules* 7(3):809-16.
- Hu YL, Gao JQ 2010. Potential neurotoxicity of nanoparticles *International Journal of Pharmaceutics* 394: 115-121.
- Huang CP, Cha DK, Ismat SS 2005. Progress report: short-term chronic toxicity of photocatalytic nanoparticles to bacteria, algae, and zooplankton. University of Delaware.
- Huang YC, Li Z, Harder SD, Soukup JM 2004. Apoptotic and inflammatory effects induced by different particles in human alveolar macrophages. *Inhal Toxicol* 16(14):863-78.
- Hull MS, Kennedy AJ, Steevens JA, et al, 2009. Release of metal impurities from carbon nanomaterials influences aquatic toxicity. *Environ Sci Technol* 43(11):4169-74.
- Hund-Rinke K, Simon M 2006. Ecotoxic effect of photocatalytic active nanoparticles TiO<sub>2</sub> on algae and daphnids. *Environ Sci Pollut Res* 13:225-232.
- Hunter PJ, Robbins P, Noble D 2002. The IUPS human physiome project. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 445:1-9.
- Hurt RA, Monthoux M, Kane A 2006. Toxicology of carbon nanomaterials: status, trends, and perspectives on the special issue. *Carbon* 44:1028-33.
- Husgafvel-Pursiainen K 2004. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. *Mutat Res* 567(2-3):427-45.
- Hussain SM, Javorina AK, Schrand AM, et al, 2006. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol Sci* 92:456-63.
- Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, et al, 2005. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro* 19:975-983.
- Hyung H, Fortner JD, Hughes JB, Kim JH 2007. Natural organic matter stabilizes carbon nanotubes in the aqueous phase. *Environ. Sci. Technol* 41, 179-184.
- Ichinose T, Yajima Y, Nagashima M, et al, 1997. Lung carcinogenesis and formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in mice by diesel exhaust particles. *Carcinogenesis* 18:185-92.
- ICRP, International Commission on Radiological Protection 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP Publication 66. *Ann ICRP* 24(1-3).
- ICRP, International Commission on Radiological Protection 1975. Reference Man: Anatomical, Physiological and Metabolic Characteristics, Publication 23. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- Iijima S 1991. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature* 354:56-8.
- Illum L, Davis SS 1982. Specific intravenous delivery of drugs to the lungs using ion-exchange microspheres. *J Pharm Pharmacol* 34(Suppl.):89P.
- Imahori H, Mori Y, Matano Y 2003. Nanostructured artificial photosynthesis. *J Photochem Photobiol C-Photochem Rev* 4: 51-83.
- Inaba R, Fukahori T, Hamamoto M, et al, 2006. Synthesis of nanosized TiO<sub>2</sub> particles in reverse micelle systems and their photocatalytic activity for degradation of toluene in gas phase. *J Mol Catal A: Chem* 260: 247-54.
- Inman AO, Sayes CM, Colvin VL, Monteiro-Riviere NA 2006. Nano-C60 and derivatized C60 toxicity in human epidermal keratinocytes. *Tox Sci* 90 (S-1):167.
- Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, et al, 2006a. The role of toll-like receptor 4 in airway inflammation induced by diesel exhaust particles. *Arch Toxicol* 80(5):275-9.
- Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, et al, 2006b. Effects of airway exposure to nanoparticles on lung inflammation induced by bacterial endotoxin in mice. *Environ Health Persp* 114: 1325-30.
- Inoue, S 1989. Ultrastructure of basement membranes. *Int Rev Cytol* 117: 57-98.
- International Commission on Radiological Protection 2002. Supporting guidance 3, guide for the practical application of the ICRP human respiratory tract model. *Ann ICRP* 32:1-2.
- International Commission on Radiological Protection 1994. Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. Oxford: Elsevier Science, ICRP Publication 66, *Ann ICRP* 24(4).
- International Standards Organization (ISO) 2007. Workplace Atmospheres—Ultrafine, Nanoparticle and Nano-Structured Aerosols—Inhalation, Exposure Characterization and Assessment (ISO/TR 27628:2006). Geneva: ISO.
- Irace-Gulgand S, Aaron JJ 2003. The role of organic colloids in herbicide transfer to rivers: a quantitative study of triazine and phenylurea interactions with colloids. *Anal Bioanal Chem* 376, 431-435.

- Irache J, Merodio M, Arnedo A, et al, 2005. Albumin nanoparticles for the intravitreal delivery of anticytomegaloviral drugs. *Mini Rev Med Chem* 5:293-305.
- Isakovic A, Markovic Z, Todorovic-Markovic B, et al, 2006. Distinct cytotoxic mechanisms of pristine versus hydroxylated fullerene. *Toxicol Sci* 91 (1): 173-183.
- ISI Web of Knowledge [database online] 2007. Thomson Scientific; Available at: <http://isiwebofknowledge.com/>.
- Islam MF, Rojas E, Bergey DM, et al, 2003. High weight fraction surfactant solubilization of single-wall carbon nanotubes in water. *Nano Lett* 3:269-273.
- Iwai K, Mizuno S, Mlyasaka Y, et al, 2005. Correlation between suspended particles in the environmental air and causes of disease among inhabitants: cross-sectional studies using the vital statistics and air pollution data in Japan. *Environ Res* 99(1):106-17.
- James WD, Hirsch LR, West JL, et al, 2007. Application of inna to the build-up and clearance of gold nanoshells in clinical studies in mice. *J Radioanal Nucl Chem* 2007, 271, 455-459.
- Jani P, Halbert GW, Langridge J, et al, 1990. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol* 42(12):821-6.
- Janssen YM, Barchowsky A, Treadwell M, et al, 1995. Asbestos induces nuclear factor kappa B (NF-kappa B) DNA-binding activity and NF-kappa B-dependent gene expression in tracheal epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 92(18):8458-62.
- Janssen YM, Heintz NH, Marsh JP, et al, 1994. Induction of c-fos and c-jun proto-oncogenes in target cells of the lung and pleura by carcinogenic fibers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11(5):522-30.
- Jarrett RF 2006. Viruses and lymphoma/leukaemia. *J Pathol* 208(2):176-86.
- Jarvis NS, Birchall A, James AC, et al, 1996. LUDEP 2.0 personal computer program for calculating internal doses using the ICRP publication 66 respiratory tract model. NRPB-SR287. Oxon, UK: National Radiological Protection Board.
- Jayakumar OD, Gopalakrishnan IK, Kadam RM, et al, 2007. Magnetization and structural studies of Mn doped ZnO nanoparticles: Prepared by reverse micelle method. *J Cryst Growth* 300:358-63.
- Jiang G, Wang L, Chen W 2007. Studies on the preparation and characterization of gold nanoparticles protected by dendrons. *Mater Lett* 61:278-83.
- Jia G, Wang H, Yan L, et al, 2005. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Environ Sci Technol* 39: 1378-83.
- Jiang G, Wang L, Chen C, et al, 2005. Study on attachment of highly branched molecules onto multiwalled carbon nanotubes. *Mater Lett* 59:2085-9.
- Jiang L, Gao L, Sun J 2003. Production of aqueous colloidal dispersions of carbon nanotubes. *J Colloid Interface Sci* 260, 89-94.
- Jilavenkatesa A, Kelly JF 2002. Nanopowder characterization: challenges and future directions. *J Nanoparticle Res* 4:463-8.
- Jin H, Audus KL 2005. Effect of bisphenol A on drug efflux in BeWo, a human trophoblast-like cell line. *Placenta* 26(Suppl A):S96-103.
- Jin Z, Sun X, Xu G, et al, 2000. Nonlinear optical properties of some polymer/multi-walled carbon nanotube composites. *Chem Phys Lett* 318:505-10.
- Johnston CJ, Finkelstein JN, Mercer P, et al, 2000. Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 168(3):208-15.
- Jorio A, Saito R, Hafner JH, et al, 2001. Structural (n, m) determination of isolated single-wall carbon nanotubes by resonant Raman scattering. *Phys Rev Lett* 86:1118-21.
- Jungmann N, Schmidt M, Maskos M 2001. Characterization of polyorganosiloxane nanoparticles in aqueous dispersion by asymmetrical flow field-flow fractionation. *Macromolecules* 34:8347-53.
- Kagan VE, Tyurina YY, Tyurin VA, et al, 2006. Direct and indirect effects of single walled carbon nanotubes on RAW 264.7 macrophages: role of iron. *Toxicol Lett* 165(1):88-100.
- Kahn JS 2006. The widening scope of coronaviruses. *Curr Opin Pediatr* 18(1):42-7.
- Kajander EO 2006. Nanobacteria--propagating calcifying nanoparticles. *Let Appl Microbiol* 42(6):549-52.
- Kajander EO, Ciftcioglu N 1998. Nanobacteria: an alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 7; 95(14):8274-9.
- Kallay N, Zalac S 2002. Stability of nanodispersions: a model for kinetics of aggregation of nanoparticles. *J Colloid Interface Sci* 253, 70-76.

- Kallay N, Zolac S 2001. Introduction of the surface complexation model into the theory of colloid stability. *Croat Chem Acta* 74, 479-497.
- Kam NWS, Dai HJ 2005. Carbon nanotubes as intracellular protein transporters: generality and biological functionality. *J Am Chem Soc* 127:6021-6.
- Kam NW, Jessup TC, Wender PA, Dai H 2004. Nanotube molecular transporters: internalization of carbon nanotube-protein conjugates into mammalian cells. *J Am Chem Soc* 126(22):6850-1.
- Kaminska K, Robbie K 2004. Birefringent omnidirectional reflector. *Appl Opt* 43(7):1570-6.
- Kane AB 1996. Mechanisms of mineral fibre carcinogenesis. In: Kane AB, Boffetta P, Saracci R, Wilbourn JD, editors. *Mechanisms of fibre carcinogenesis*. IARC Lyon, pp 11-34.
- Kanel SR, Manning B, Charlet L, et al, 2005. Removal of arsenic(III) from groundwater by nanoscale zero-valent iron. *Environ Sci Technol* 39(5):1291-8.
- Kapp N, Kreyling W, Schulz H, et al, 2004. Electron energy loss spectroscopy for analysis of inhaled ultrafine particles in rat lungs. *Microsc Res Technol* 63:298-305.
- Karajanagi SS, Yang HC, Asuri P, et al, 2006. Protein-assisted solubilization of single-walled carbon nanotubes. *Langmuir* 22, 1392-1395.
- Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, Moller L 2008. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chem Res Toxicol* 21(9):1726-32.
- Karlsson H 2010. The comet assay in nanotoxicology research. *Anal Bioanal Chem* 398:651-666.
- Karnik BS, Davies SH, Baumann MJ, Masten SJ 2005. Fabrication of catalytic membranes for the treatment of drinking water using combined ozonation and ultrafiltration. *Environ Sci Technol* 39:7656-7661.
- Kashiwada S 2006. Distribution of nanoparticles in the see-through medaka (*Oryzias latipes*). *Environ Health Perspect* 114:1697-02.
- Kato T, Yashiro T, Murata Y, et al, 2003. Evidence that exogenous substances can be phagocytized by alveolar epithelial cells and transported into blood capillaries. *Cell Tissue Res* 311:47-51.
- Kawahara M 2005. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis* 8(2):171-82.
- Kawasaki T, Kaida T, Arnout J, et al, 1999. A new animal model of thrombophilia confirms that high plasma factor VIII levels are thrombogenic. *Thromb Haemost* 81:306-11.
- Kell CB (ed.) 2000. *Mathematical models for estimating occupational exposures to chemicals*. Fairfax, VA: AIHA Press.
- Kelley J 1990. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 141(3):765-88.
- Kellogg CA, Griffin DW 2006. Aerobiology and the global transport of desert dust. *Trends Ecol Evol* 21:638-644.
- Kenausis GL, Varos J, Elbert DL, et al, 2000. Poly(L-lysine)-g-poly(ethylene glycol) layers on metal oxide surfaces: Attachment mechanism and effects of polymer architecture on resistance to protein adsorption. *J Phys Chem B* 104(14): 3298-309.
- Khakoo AY, Finkel T 2005. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med* 56: 79-101.
- Khandoga A, Stampfl A, Takenaka S, et al, 2004. Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 109:1320-5.
- Kim JS, Kuk E, Yu KN, et al, 2007a. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomed Nanotech Biol Med* 3:95-101.
- Kim JS, Yoon TJ, Yu KN, et al, 2006. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. *Toxicol Sci* 89:338-47.
- Kim SW, Bae DS, Shin H, Hong KS 2004. Optical absorption behaviour of platinum core-silica shell nanoparticle layer and its influence on the reflection spectra of a multi-layer coating system in the visible spectrume range. *J Phys Condens Matter* 16:3199-3206.
- Kim JY, Shim SB, Shim JK 2004a. Comparison of amphiphilic polyurethane nanoparticles to nonionic surfactants for flushing phenanthrene from soil. *J Hazard Mater* 116, 205-212.
- Kim JY, Shim SB, Shim JK 2004b. Enhanced desorption of phenanthrene from aquifer sand using amphiphilic anionic polyurethane nanoparticles. *J Ind Eng Chem* 10, 1043-1051.
- Kim JY, Shim SB, Shim JK 2003a. Effect of amphiphilic polyurethane nanoparticles on sorption-desorption of phenanthrene in aquifer material. *J Hazard Mater* 98, 145-160.
- Kim, J.Y., Shim, S.B., Shim, J.K., 2003b. Synthesis of amphiphilic polyurethane nanonetwork particles and their application for the soil-washing process. *J Appl Polymer Sci* 87, 1666-1677.

- Kim JY, Cohen C, Shuler ML 2000. Use of amphiphilic polymer particles for in situ extraction of sorbed phenanthrene from a contaminated aquifer material. *Environ Sci Technol* 34, 4133-4139.
- Kim SC, Harrington MS, Pui DYH 2007. Experimental study of nanoparticles penetration through commercial filter media. *J Nanopart Res* 9:117-125.
- King B 1992. Comparative studies of structure and function in mammalian placentas with special reference to maternal-fetal transfer of iron. *Amer Zool* 32:331-42.
- King MA 2000. Detection of dead cells and measurement of cell killing by flow cytometry. *J Immunol Methods* 243(1-2):155-66.
- Kipen HM, Laskin DL 2006. Smaller is not always better. Nanotechnology yields nanotoxicology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289:L696-L697.
- Kirchner C, Liedl T, Kudera S, et al, 2005. Cytotoxicity of colloidal CdSe and CdSe/ ZnS nanoparticles. *Nano Lett* 5:331-8.
- Kita T, Kume N, Minami M, et al, 2001. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 947:199-205; discussion 205-196.
- Kittelson DB 2001. Recent measurements of Nanoparticle emissions from engines. Current Research on Diesel Exhaust Particles of the Japan Association of Aerosol Science and Technology, Tokyo, 9 January 2001
- Kittelson DB, Watts WF, Johnson JP, et al, 2004. On-road exposure to highway aerosols. 1. Aerosol and gas measurements. *Inhal Toxicol* 16(Suppl 1):31-9.
- Kittelson DB 1998. Engines and nanoparticles: a review. *J Aerosol Sci* 29, 575-588.
- Klump C, Kostarelos K, Prato M, Bianco A 2006. Functionalized carbon nanotubes as emerging nanovectors for the delivery of therapeutics. *Biochim Biophys Acta* 1758:404-12.
- Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP 2004 Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms at *J Cancer* 109(6):799-809.
- Knaapen AK, Albrecht C, Becker A, et al, 2002. DNA damage in lung epithelial cells isolated from rats exposed to quartz: role of surface reactivity and neutrophilic inflammation. *Carcinogenesis* 23:1111-20.
- Knauer K, Sober A, Bucheli TD 2007. Reduced toxicity of diuron to the fresh water alga *Pseudokirchneriella subcapitata* in the presence of black carbon. *Aquat Toxicol* 83, 143-148.
- Kneuer C, Sameti M, Bakowsky U, et al, 2000. A nonviral DNA delivery system based on surface modified silica-nanoparticles can efficiently transfect cells in vitro. *Bioconj Chem* 11(6):926-32.
- Knox EG 2005. Oil combustion and childhood cancer. *J Epidemiol Community Health* 59:755-760.
- Knox JP 1995. The extracellular-matrix in higher-plants. 4. Developmentally- regulated proteoglycans and glycoproteins of the plant-cell surface. *FASEB J* 9:1004-1012.
- Kobzik L 1995. Lung macrophage uptake of unopsonized environmental particulates. Role of scavenger-type receptors. *J Immunol* 155(1):367-76.
- Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, et al, 2000. The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol* 164:250-63.
- Kochler A, Som C, Helland A, Gottschalk F 2007. Studying the potential release of carbon nanotubes throughout the application life cycle. *J Clean Prod*, in press, doi:10.1016/j.jclepro.04.007.
- Koelmans AA, Jonker MTO, Cornelissen G, et al, 2006. Black carbon: the reverse of its dark side. *Chemosphere* 63, 365-377.
- Kol A, Santini M 2004. Infectious agents and atherosclerosis: current perspectives and unsolved issues. *Ital Heart J May*;5(5):350-7.
- Kolodiazhnyi I, Pumera M 2008. Towards an ultrasensitive method for the determination of metal impurities in carbon nanotubes. *Small* 4(9):1476-84.
- Konvalova TA, Lawrence J, Klisbert LD 2004. Generation of superoxide anion and most likely singlet oxygen in irradiated TiO2 nanoparticles modified by carotenoids. *J Photochem Photobiol A: Chem* 162:1-8.
- Konstantinides S, Schafer K, Thianes T, et al, 2001. Plasminogen activator inhibitor-1 and its cofactor vitronectin stabilize arterial thrombi after vascular injury in mice. *Circulation* 103:576-83.
- Kopatz I, Remy JS, Behr JP 2004. A model for non-viral gene delivery: through syndecan adhesion molecules and powered by actin. *J Gene Med* 6: 769-76.
- Koper OB, Klabunde JS, Marchin GL, et al, 2002. Nanoscale powders and formulations with biocidal activity toward spores and vegetative cells of bacillus species, viruses, and toxins. *Curr Microbiol* 44(1):49-55.

- Köseoglu Y. 2006. Effect of surfactant coating on magnetic properties of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: ESR study. *J Magn Magn Mater* 300:327–33.
- Kostner B 2001. Evaporation and transpiration from forests in Central Europe: relevance of patch-level studies for spatial scaling. *Meteorol Atmos Physics* 76:69–82.
- Kourie JI 1998. Interaction of reactive oxygen species with ion transport mechanisms. *Am J Physiol* 275(1 Pt 1):C1–24.
- Kouwenhoven LP, Austing DG, Tarucha S 2001. Few-electron quantum dots. *Rep Prog Phys* 64, 701
- Koyama S, Kim YA, Hayashi T, et al, 2009. *In vivo* immunological toxicity in mice of carbon nanotubes with impurities. *Carbon*, 47, 1365-1372.
- Kozlars JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ 2003. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm. Res* 20, 1772-1778.
- Kozlovsk V, Brusov V, Sullinsakov I, et al, 2004. Novel experimental arrangement developed for direct fullerene analysis by electrospray time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 18, 780-786.
- Kratzer MA, Born GV 1985. Simulation of primary haemostasis in vitro. *Haemostasis* 15:357–62.
- Krause M, Kwong KK, Xiong J, et al, 2002. MRI of blood volume and cellular uptake of superparamagnetic iron in an animal model of choroidal melanoma. *Ophthalmic Res* 34:241–50.
- Kreuter J 2001. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv Drug Del Rev* 47:65–81.
- Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Möller W 2006. Health implications of nanoparticles. *J Nanoparticle Res* 8:543–62.
- Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, et al, 2002. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from the lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health, Part A* 65:1513–30.
- Kreyling WC, Scheuch C 2000. Clearance of particles deposited in the lungs. In: Gehr P, Heyder J, eds. *Particle Lung Interaction*. New York: Marcel Dekker 323–76.
- Kromhout H, Symanski R, Rappaport SM 1993. A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Ann Occup Hyg* 37(3):253–270.
- Kromhout H, Vermeulen R 2001. Temporal, personal and spatial variability in dermal exposure. *Ann Occup Hyg* 45:257–273.
- Krueger KM, Al-Somali AM, Falkner, JC, Calvin VL 2005. Characterization of nanocrystalline CdSe by size exclusion chromatography. *Anal Chem* 77, 3511-3515.
- Kruth HS, Chang J, Ibrim I, et al, 1999. Characterisation of phagocytosis: endocytosis into macrophage surface-connected compartments. *Eur J Cell Biol* 78: 91–9.
- Kubota Y, Shuin T, Kawasaki C, et al, 1994. Photokilling of T-24 human bladder cancer cells with titanium dioxide. *Br J Cancer* 70(6):1107-11.
- Küchelhaus S, Tedesco AC, Oliveira DM, et al, 2005. Optical emission spectroscopy as a tool for the biodistribution investigation of cobalt-ferrite nanoparticles in mice. *J Appl Phys* 97:10Q910/1-10Q910/3.
- Kuempel ED, Geraci CL, Schulte PA 2007. Risk assessment approaches and research needs for nanoparticles: An examination of data and information from current studies. In *Nanotechnology—Toxicological Issues and Environmental Safety*, P. Simonova and N. Opopol, editors. New York: Springer-Verlag, pp. 119–145.
- Kuhlbusch TAJ, Crutzen PJ 1995. Toward a global estimate of Black Carbon in residues of vegetation fires representing a sink of atmospheric CO<sub>2</sub> and a source of O<sub>3</sub>. *Global Biogeochem. Cycles* 9, 491-501.
- Kulmala M 2003. How particles nucleate and grow. *Science* 302:1000–1001.
- Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ, et al, 2005. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect* 113:201–6.
- Kurz KD, Main BW, Sandusky GE 1990. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chloride. *Thromb Res* 60:269–80.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kulpers EJ 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol Rev* 19(3):449-90.
- Labhasetwar V, Song C, Humphrey W, et al, 1998. Arterial uptake of biodegradable nanoparticles: effect of surface modifications. *J Pharm Sci* 87(10):1229-34.

- Lademann J, Weigmann HJ, Rickmeyer C, et al, 1999. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation in to the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12:247–56.
- Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, et al, 1999. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 99:361–9.
- Lam CW, James JT, McCluskey R, et al, 2006. A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks. *Crit Rev Toxicol* 36:189–217.
- Lam CW, James JT, McCluskey R, et al, 2004. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 77:126–34.
- Lam KH, Schakenraad JM, Esselbrugge H, et al, 1993. The effect of phagocytosis of poly(L-lactic acid) fragments on cellular morphology and viability. *J Biomed Mat Res* 27:1569–77.
- Landsiedel R, Kapp MD, Schulz M, et al, 2009. Genotoxicity investigations on nanomaterials: Methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations – many questions, some answers. *Mutat Res* 681:241–258.
- Lansdown ABC, Taylor A 1997. Zinc and titanium oxides: promising UV-absorbers but what influence do they have on intact skin. *Int J Cosmetic Sci* 19: 167–72.
- Lead JR, Wilkinson KJ 2006. Aquatic colloids and nanoparticles: current knowledge and future trends. *Environ Chem* 3:159–171
- Lecoanet HE, Wiesner MR 2004. Velocity effects on fullerene and oxide nanoparticle deposition in porous media. *Environ Sci Technol* 38:4377–82.
- Lecoanet HF, Bottero JY, Wiesner MR 2004. Laboratory assessment of the mobility of nanomaterials in porous media. *Environ Sci Technol* 38, 5164–5169.
- Lee HJ, Pardridge WM 2001. Pharmacokinetics and delivery of Tat and Tat–protein conjugates to tissues in vivo. *Bioconj Chem* 12:995–9.
- Lee JY, Kim JS, An KH, et al, 2005. Electrophoretic and dynamic light scattering in evaluating dispersion and size distribution of single-walled carbon nanotubes. *J Nanosci Nanotechnol* 5:1045–9.
- Lee SH, Richards RJ 2004. Montserrat volcanic ash induces lymph node granuloma and delayed lung inflammation. *Toxicology* 195:155–165
- Lee TH, Yao N, Chen TJ, Hsu WK 2002. Fullerene-like carbon particles in petrol soot. *Carbon* 40, 2275–2279.
- Lemarchand C, Gref R, Lesieur S, et al, 2005. Physico-chemical characterization of polysaccharide-coated nanoparticles. *J Control Release* 108:97–111.
- Levl N, Hantgan RR, Lively MO, et al, 2006. C<sup>60</sup>-fullerenes: detection of intracellular photoluminescence and lack of cytotoxic effects. *J Nanobiotechnol* 4:14.
- Leverro M 2006. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 26;25(27):3834–47.
- Lewinski, N, Colvin V, Drezek R 2008. Cytotoxicity of Nanoparticles. *Small* 4, No. 1, 26 – 49
- Li H, Haberkretzl P, Albrecht C, Hohl D, et al, 2007. Inhibition of the mitochondrial respiratory chain function abrogates quartz induced DNA damage in lung epithelial cells. *Mutat Res* 617:46–57.
- Li KG, Chen JT, Bai SS, et al, 2009. Intracellular oxidative stress and cadmium ions release induce cytotoxicity of unmodified cadmium sulfide quantum dots. *Toxicol In Vitro* 23:1007–1013.
- Li N, Alam J, Venkatesan MI, et al, 2004. Nrf2 is a key transcription factor that regulates antioxidant defense in macrophages and epithelial cells: protecting against the proinflammatory and oxidizing effects of diesel exhaust chemicals. *J Immunol* 173(5):3467–81.
- Li XY, Gilmour PS, Donaldson K, MacNee W 1997. In vivo and in vitro proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10). *Environ Health Perspect* 105(Suppl 5):1279–83.
- Li Y, Leung P, Yao L, et al, 2006. Antimicrobial effect of surgical masks coated with nanoparticles. *J Hosp Infect.* 62(1):58–63.
- Li Z, Chapman R, Hulderman T, et al, 2006. Relationship of pulmonary exposure to multiple doses of single wall carbon nanotubes and atherosclerosis in APOE<sup>-/-</sup> mouse model. *The Toxicol* 90:A1555.
- Li Z, Salmen R, Hulderman T, et al, 2004. Pulmonary carbon nanotube exposure and oxidative status in vascular system. *Free Radic Biol Med* 37:S142.
- Li Z, Salmen R, Hulderman T, et al, 2005. Pulmonary exposure to carbon nanotubes induces vascular toxicity. *The Toxicol* 84:A1045.
- Li, N, Sloutas C, Cho A, et al, 2003a. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Health Perspect* 111:455–460.

- Li XQ, Elliott DW, Zhang WX 2006a. Zero-valent iron nanoparticles for abatement of environmental pollutants: materials and engineering aspects. *Crit Rev Solid State Mater Sci* 31, 111-122.
- Li YH, Wang S, Wei J, et al, 2002. Lead adsorption on carbon nanotubes. *Chem Phys Lett* 357, 263-266.
- Li YH, Wang SG, Luan ZK, et al, 2003b. Adsorption of cadmium(II) from aqueous solution by surface oxidized carbon nanotubes. *Carbon* 41, 1057-1062.
- Liang Y, Zhang H, Yi B, et al, 2005. Preparation and characterization of multiwalled carbon nanotubes supported PtRu catalysts for proton exchange membrane fuel cells. *Carbon* 43:3144-52.
- Liang P, Ding Q, Song F 2005a. Application of multiwalled carbon nanotubes as solid phase extraction sorbent for preconcentration of trace copper in water samples. *J Sep Sci* 28, 2339-2343.
- Liang P, Liu Y, Guo L 2005b. Determination of trace rare earth elements by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry after preconcentration with multiwalled carbon nanotubes. *Spectrochim Acta B* 60, 125-129.
- Liao D, Creason J, Shy C, et al, 1999. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 107:521-5.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A 2002. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-43.
- Limbach LK, Li Y, Grass RN, Brunner TJ, et al, 2005. Oxide nanoparticle uptake in human lung fibroblasts: effects of particle size, agglomeration, and diffusion at low concentrations. *Environ Sci Technol* 39, 9370-9376.
- Lin A, Lewinski N, West J, et al, 2005. Optically tunable nanoparticle contrast agents for early cancer detection: model-based analysis of gold nanoshells. *J Biomed Opt* 10, 315102.
- Lin A, Lewinski N, Lee MH, Drezek R 2006. Reflection spectroscopy gold nanoshells: computational prediction and experimental measurements. *J Nanoparticle Res* 8, 681-692.
- Liu D, King B 2007. Phytotoxicity of nanoparticles: inhibition of seed germination and root growth. *Environ Pollut* 150:243-50.
- Liu T, Pajpai V, Ji T, Dai LM 2003. Chemistry of carbon nanotubes. *Aust J Chem* 56:635-51.
- Lisak WP, Miller CA, Wendt JO 2000. Comparison of particle size distributions and elemental partitioning from the combustion of pulverized coal and residual fuel oil. *J Air Waste Manag Assoc* 50(8):1532-44.
- Lippmann M, Ito K, Hwang JS, et al, 2006. Cardiovascular effects of nickel in ambient air. *Environ Health Perspect* 114:1662-9.
- Lippmann M, Frampton M, Schwartz J, et al, 2003. The U.S. Environmental Protection Agency Particulate Matter Health Effects Research Centers Program: a midcourse report of status, progress, and plans. *Environ Health Perspect* 111(8):1074-92.
- Lippmann M 1990. Effects of fiber characteristics on lung deposition, retention, and disease. *Environ Health Perspect* 88:311-7.
- Lison D, et al, 1997. Influence of particle surface area on the toxicity of insoluble manganese dioxide dusts. *Arch Toxicol* 71:725-9.
- Litzinger DC, Buiting AMJ, Van Rooljen N, et al, 1994. Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly(ethylene glycol)-containing liposomes. *Biochem Biophys Acta* 1190:99-107.
- Liu F, Soares MJ, Audus KL 1997. Permeability properties of monolayers of the human trophoblast cell line BeWo. *Am J Physiol* 273:C1596-604.
- Liu G, Men P, Harris PL, Rolston RK, et al, 2006a. Nanoparticle iron chelators: a new therapeutic approach in Alzheimer disease and other neurologic disorders associated with trace metal imbalance. *Neurosci Lett* 406(3):189-93.
- Liu HK, Wang GX, Guo Z, et al, 2006. Nanomaterials for lithium-ion rechargeable batteries. *J Nanosci Nanotechnol* 6(1):1-15.
- Liu J, Wong HL, Moselhy J, et al, 2006b. Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes. *Lung Cancer* 51(3):377-86.
- Liu X., Guo L, Morris D, et al, 2008. Targeted removal of bioavailable metal as a detoxification strategy for carbon nanotubes. *Carbon* 46, 489-50
- Liu X, Gurel V, Morris D, et al, 2007. Bioavailability of Nickel in Single-Wall Carbon Nanotubes. *Advanced Materials* 19(19) 2790-2796.
- Liu YQ, Majetich SA, Tilton RD, et al, 2005. TCE dechlorination rates, pathways, and efficiency of nanoscale iron particles with different properties. *Environ Sci Technol* 39(5):1338-45.

- Liu Z, Cai W, He L, et al, 2006c. In vivo biodistribution and highly efficient tumour targeting of carbon nanotubes in mice. *Nat Nanotechnol* 2:47-52.
- Liu AH, Honma I, Ichihara M, Zhou HS 2006a. Poly(acrylic acid)-wrapped multi-walled carbon nanotubes composite solubilization in water: definitive spectroscopic properties. *Nanotechnol* 17, 2845-2849.
- Livingstone DR, Chipman JK, Lowe DM, et al. 2000. Development of biomarkers to detect the effects of organic pollution on aquatic invertebrates: recent molecular, genotoxic, cellular and immunological studies on the common mussel (*Mytilus edulis* L.) and other mytilids. *Int J Environ Pollut* 13:56-91.
- Livingstone DR 2001. Contaminant-stimulated reactive oxygen species production and oxidative damage in aquatic organisms. *Mar Pollut Bull* 42: 656-66.
- Livingstone DR 1993. Biotechnology and pollution monitoring: use of molecular biomarkers in the aquatic environment. *J Chem Technol Biotechnol* 57:195-211.
- Lockman PR, Kozlars JM, Mumper RJ, et al, 2004. Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *J Drug Target* 12: 635-41.
- Loddick SA, Wong ML, Bongiorno PB, et al, 1997. Endogenous interleukin-1 receptor antagonist is neuroprotective. *Biochem Biophys Res Commun* 234:211-5.
- Lojkowski W, Dantyszewska A, Chmielecka M, et al, 2006. Nanometrology. In: Lojkowski W, Turan R, Proykova A, Daniszewska A, eds. *Nanoforum*. European Nanotechnology Gateway, July 2006. Available for download from [www.nanoforum.org](http://www.nanoforum.org). Nanoforum consortium.
- Lomer MC, Hutchinson C, Volkert S, et al, 2004. Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. *Br J Nutr* 92(6):947-55.
- Lomer MC, Thompson RP, Powell JJ 2002. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 61(1):123-30.
- Long RQ, Yang RT 2001. Carbon nanotubes as superior sorbent for dioxin removal. *J Am Chem Soc* 123, 2058-2059.
- Long TC, Saleh N, Tilton RD, et al, 2006. Titanium Dioxide (P25) Produces Reactive Oxygen Species In Immortalized Microglia (Bv2): Implications For Nanoparticle Neurotoxicity. *Environmental Science & Technology* 40(14): 4346-4352.
- Loo C, Lin A, Hirsch L, Lee MH, et al, 2004. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer. *Technol Cancer Res Treat* 3(1):33-40.
- Lovell DP, Omori T 2008. Statistical issues in the use of the comet assay. *Mutagenesis* 23(3):171-182.
- Lovern SB, Klaper R 2006. *Daphnia magna* mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene (C-60) nanoparticles. *Environ Toxic Chem* 25:1132-1137.
- Lovern SB, Strickler JR, Klaper R 2007. Behavioral and physiological changes in *Daphnia magna* when exposed to nanoparticle suspensions (titanium dioxide, nano-C60, and C60HxC70Hx). *Environ Sci Technol* 41:4465-4470.
- Lovric J, Cho SJ, Winnik FM, Maysinger D 2005. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death. *Chem Biol* 12(11):1227-1234.
- Lowry GV, Wiesner MR 2007. Environmental Consideration: Occurrence, Fate and Characterization of Nanoparticles in the Environment, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 369-389, Informa Health Care, New York, USA.
- Lu S, Duffin R, Poland C, et al, 2009. Efficacy of simple short-term in vitro assays for predicting the potential of metal oxide nanoparticles to cause pulmonary inflammation. *Environ Health Perspect* 117:241-247.
- Lu X, Reible DD, Fleeger JW 2004. Bioavailability and assimilation of sediment-associated benzo(a)pyrene by *Ilyodrilus templetoni* (Oligochaeta). *Environ Toxicol Chem* 23:57-64.
- Lu CS, Chung YL, Chang KF 2005. Adsorption of trihalomethanes from water with carbon nanotubes. *Water Res* 39, 1183-1189.
- Lucarelli M, Gatti AM, Sevarino G, et al, 2004. Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles. *Eur Cytokine Netw* 15(4):339-46.
- Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM 2006. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 147(Suppl 1):S232-40.
- Luetz-Melndl U, Luetz C 2006. Analysis of element accumulation in cell wall attached and intracellular particles of snow algae by EELS and ESL. *Micron* 37:452-458.

- Lanetta P, Penttilä A, Hillfors G 1998. Scanning and transmission electron microscopical evidence of the capacity of diatoms to penetrate the alveolo-capillary barrier in drowning. *Int J Legal Med* 111(5):229-37.
- Luo D 2005. Nanotechnology and DNA delivery. *MRS Bull* 30:654-8.
- Luther W 2004. Industrial application of nanomaterials—chances and risks. Technology analysis. Published by: Future Technologies Division of VDI technologiezentrum GmbH Du<sup>®</sup> seldorf, Germany, 2004.
- Lynch I, Dawson K, Linse S 2006. Detecting cryptic epitopes created by nanoparticles. *Sci STKE* 327 :pe14.
- Lynch I, Dawson KA 2008. Protein-nanoparticle interactions. *Nano Today* 3, 40-47.
- Lyon DY, Adams LK, Falkner JC, Alvarez PJJ 2006. Antibacterial activity of fullerene water suspensions: effects of preparation method and particle size. *Environ Sci Technol* 40:4360-4366.
- Lyon DY, Fortner JD, Sayes CM, et al, 2005. Bacterial cell association and antimicrobial activity of a C60 water suspension. *Environ Toxicol Chem* 24, 2757-2762.
- Mackay CE, Johns M, Salatas JH, et al, 2006. Stochastic probability modeling to predict the environmental stability of nanoparticles in aqueous suspension. *Integr Environ Assess Manag* 2, 293-298.
- Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS 2005. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:29-38.
- Madden AS, Hochella MF, Luxton TP 2006. Insights for size-dependent reactivity of hematite nanomineral surfaces through Cu2 sorption. *Geochim Cosmochim Acta* 70, 4095-4104.
- Madden AS, Hochella MF 2005. A test of geochemical reactivity as a function of mineral size: manganese oxidation promoted by hematite nanoparticles. *Geochim Cosmochim Acta* 69, 389-398.
- Mafune F, Kohno J, Takeda Y, et al, 2000. Structure and stability of silver nanoparticles in aqueous solution produced by laser ablation. *J Phys Chem B* 104:8333-8337.
- Magrez A, Kasas S, Salicio V, et al, 2006. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials. *Nano Lett* 6(6):1121-5.
- Maier LA 2002. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 17(4):273-84.
- Maite L, Carlesso N, Tung CH, et al, 2000. Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. *Nat Biotechnol* 18(4):410-4.
- Malik N, Wiwattanapatapee R, Klopsch R, et al, 2000. Dendrimers: relationship between structure and biocompatibility in vitro, and preliminary studies on the biodistribution of 125I-labeled polyamidoamine dendrimers in vivo. *J Control Release* 65:133-48.
- Manna SK, Sarkar S, Barr J, et al., 2005. Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor-kappaB in human keratinocytes. *Nano Lett* 5(9):1676-84.
- Mannerstrom M, Toimela T, Ylikomi T, Tahti H 2006. The combined use of human neural and liver cell lines and mouse hepatocytes improves the predictability of the neurotoxicity of selected drugs. *Toxicol Lett* 165:195-202.
- Marano F, Boland S, Bonvallot V, et al, 2002. Human airway epithelial cells in culture for studying the molecular mechanisms of the inflammatory response triggered by diesel exhaust particles. *Cell Biol Toxicol* 18:315-20.
- Martin C, Garnett MC 2007. Biodistribution of Nanoparticles: Insights from Drug Delivery, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), p. 94, Informa Health Care, New York, USA.
- Martin CR, Kohli P 2003. The emerging field of nanotube biotechnology. *Nat Rev Drug Discov* 2(1):29-37.
- Martin-Jimenez T, Riviere JE 2002. Mixed effect modeling of the interspecies pharmacokinetic scaling of oxytetracycline. *J Pharm Sci* 91:331-41.
- Masala O, Seshadri R 2004. Synthesis routes for large volumes of nanoparticles. *Annu Rev Mater Res* 34:41-81.
- Matsunaga T, Sakaguchi T 2000. Molecular mechanism of magnet formation in bacteria. *J Biosci Bioeng* 90, 1-13.
- Matsuno H, Uematsu T, Umemura K, et al, 1992. Effects of vapiprost, a novel thromboxane receptor antagonist, on thrombus formation and vascular patency after thrombolysis by tissue-type plasminogen activator. *Br J Pharmacol* 106:533-8.
- Matsusaki M, Larsson K, Akagi T, et al, 2005. Nanosphere induced gene expression in human dendritic cells. *Nano Lett* 5(11):2168-73.

- Mattigod SV, Fryxell GE, Alford K, Gilmore T, et al, 2005. Functionalized TiO<sub>2</sub> nanoparticles for use for in situ anion immobilization. *Environ Sci Technol* 39, 7306-7310.
- Mayer C 2005. NMR Studies of nanoparticles. *Ann Rep NMR Spectrosc* 55: 207-59.
- Maynard AD 2007. Nanotoxicology: Laying a firm foundation for sustainable Nanotechnologies, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 1-6, Informa Health Care, New York, USA.
- Maynard AD 2006. Nanotechnology: A Research Strategy for Addressing Risk. Woodrow-Wilson International Center for Scholars, Washington, DC. McGechan, M.B., Lewis, D.R., 2002. Transport of particulate and colloid-sorbed contaminants through soil, part 1: general principles. *Biosyst Eng* 83, 255-273.
- Maynard AD, Michelson E 2006. The Nanotechnology Consumer Products Inventory. Washington D.C.; Woodrow Wilson International Center for Scholars pp. 1-8.
- Maynard AD, Aitken RJ, Butz T, et al, 2006. Safe handling of nanotechnology. *Nature* 444(7117):267-9.
- Maynard AD, Baron PA, Foley M, et al, 2004. Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. *J Toxicol Environ Health A* 67:87-107.
- Maynard AD, Baron PA 2004. Aerosols in the Industrial Environment. In: Ruzer LS, Harley NH, eds. *Aerosols Handbook. Measurement, Dosimetry and Health Effects*. Boca Raton, FL: CRC Press pp. 225-264.
- McClellan-Green PD, Oberdorster E, Zhu S, et al, 2007. Impact of Nanoparticles on Aquatic Organisms, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 391-403, Informa Health Care, New York, USA.
- McGechan MB, Lewis DR 2002. Transport of particulate and colloid-sorbed contaminants through soil, part 1: general principles. *Biosyst Eng* 83, 255-273.
- McGrath KG 2003. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 12(6):479-85.
- McLennan DN, Porter CJH, Edwards GA, et al, 2003. Pharmacokinetic model to describe the lymphatic absorption of r-methHu-Leptin after subcutaneous injection to sheep. *Pharm Res (NY)*. 20: 1156-62.
- McLennan DN, Porter CJH, Edwards GA, et al, 2005. Lymphatic absorption is the primary contributor to the systemic availability of epoetin alfa following subcutaneous administration to sheep. *J Pharmacol Exp Ther* 313:345-51.
- McNeil SE 2005. Nanotechnology for the biologist. *J Leukoc Biol* 78:585-94.
- McNeilly JD, Jimenez LA, Clay MF, et al, 2005. Soluble transition metals in welding fumes cause inflammation via activation of NF-kappaB and AP-1. *Toxicol Lett* 158:152-7.
- Mecke A, Majoros I, Patri AK, et al, 2005. Lipid bilayer disruption by polycationic polymers: the roles of size and chemical functional group. *Langmuir* 21:10348-54.
- Mecke A, Lee I, Baker JR, et al, 2004a. Deformability of poly(amidoamine) dendrimers. *Eur Phys J B Soft Mater* 14:7-16.
- Mecke A, Uppuluri S, Sassanella TJ, et al, 2004b. Direct observation of lipid bilayer disruption by poly(amidoamine) dendrimers. *Chem Phys Lipids* 132:3-14.
- Meissner KK, Kirkham DL, Doering LC 2005. Transplants of neurosphere cell suspensions from aged mice are functional in the mouse model of Parkinson's. *Brain Res* 1057:105-12.
- Melaiye A, Sun Z, Hindi K, et al, 2005. Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun lecophilic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity. *J Am Chem Soc* 127(7):2285-91.
- Menzel T, Vogt RJ, Butz T 2004. Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION. *Nucl Instrum Meth Phys Res Sec B: Beam Interact Mater Atoms* 219-20:82-6.
- Merodio M, Irache JM, Valamanesh F, et al, 2002. Ocular disposition and tolerance of ganciclovir-loaded albumin nanoparticles after intravitreal injection in rats. *Biomaterials* 23:1587-94.
- Mertens A, Holyoac P 2001. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 15:2073-84.
- Metcalfe AM, Stoll S, Burd A 2006. The effect of inhomogeneous stickiness on polymer aggregation. *J Colloid Interface Sci* 298:629-638
- Methner MM, Birch ME, Evans DE, et al, 2007. Identification and characterization of potential sources of worker exposure to carbon nanofibers during polymer composite laboratory operations. *J Occup Environ Hyg* 4:D125-D130.

- Miao AJ, Quigg A, Schwach K, et al, 2007. Engineered silver nanoparticles (ESNs) in coastal marine environments: bioavailability and toxic effects to the phytoplankton *Thalassiosira weissflogii*. 2nd International conference on the environmental effects of nanoparticles and nanomaterials, 24<sup>th</sup> 25th September, London UK.
- Michaelis K, Hoffmann MM, Dreis S, et al, 2006. Covalent linkage of apolipoprotein E to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain. *J Pharmacol Exp Ther* 317:1246–53.
- Midander K, Cronholm P, Karlsson HL, et al, 2009. Surface characteristics, copper release, and toxicity of nano- and micrometer-sized copper and copper(II) oxide particles: a cross-disciplinary study. *Small* 5(3):389–99.
- Middelburg JJ, Nieuwenhuize J, Van Breugel P 1999. Black carbon in marine sediments. *Mar Chem* 65, 245–252.
- Millard RK, Saunders M, Palmer AM, et al, 2001. Approximate distribution of dose among foetal organs for radioiodine uptake via placenta transfer. *Phys Med Biol* 46:2773–83.
- Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al, 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 356:447–58.
- Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, et al, 2006. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med*. 173(4):426–31.
- Milosev I, Trehse R, Kovac S, et al, 2006. Survivorship and retrieval analysis of Sikomet metal-on-metal total hip replacements at a mean of seven years. *J Bone Joint Surg Am* 88(6):1173–82.
- Miu AC, Benga O 2006. Aluminum and Alzheimer's disease: a new look. *J Alzheimers Dis* 10(2-3):179–201.
- Miyahara Y, Yanagisawa R, Shimojo N, et al, 1998. Murine strain differences in airway inflammation caused by diesel exhaust particles. *Eur Respir J* 11:291–8.
- Miyazono M, Nowell PC, Finan JL, et al, 1996. Long-term integration and neuronal differentiation of human embryonal carcinoma cells (NTera-2) transplanted into the caudoputamen of nude mice. *J Comp Neurol* 376:603–13.
- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC 2005a. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J* 19:311–30.
- Moghimi SM, Symonds P, Murray JC, et al, 2005b. A two-stage poly(ethyleneimine)-mediated cytotoxicity: implications for gene transfer/therapy. *Mol Ther* 11:990–5.
- Moghimi SM, Porter CJH, Muir IS, et al, 1991. Non-phagocytic uptake of intravenously injected microspheres in rat spleen: influence of particle size and hydrophilic coating. *Biochem Biophys Res Commun* 177:861–6.
- Molyneux MKB 1999. Organizing for risk assessment and risk management. In *Occupational Health: Risk Assessment and Management*, S. Sadhra and K. Rampal, editors. London: Blackwell Science, pp. 22–40.
- Monteiro-Riviere AA, Tran, CL (editors). 2007. *Nanotoxicology: Characterization, dosing and Health Effect*, Informa healthcare, New York, USA.
- Monteiro-Riviere JE, Tran CL. 2007. Pharmacokinetics of Nanoparticles, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 127–140, Informa Health Care, New York, USA.
- Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Ryman-Rasmussen JP 2007. Dermal Effects of Nanomaterials, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 317–337, Informa Health Care, New York, USA.
- Monteiro-Riviere NA, Inman AO 2006. Challenges for Assessing Carbon Nanomaterial Toxicity to the Skin. *Carbon* 44:1070–1078.
- Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Wang YY, et al, 2005a. Surfactant effects on carbon nanotube interactions with human keratinocytes. *Nanomed: Nanotechnol, Biol Med* 1:293–9.
- Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, et al, 2005b. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett* 155(3):377–84.
- Montella M, Franceschi S, da Filiccia MG, et al, 1997. [Classical Kaposi sarcoma and volcanic soil in southern Italy: a case-control study]. *Epidemiol Prev* 21(2):114–7.
- Monthieux M 2002. Filling single-walled carbon nanotubes. *Carbon* 40: 1809–23.
- Moore JD, Rothwell NJ, Gibson RM 2002. Involvement of caspases and calpains in cerebrocortical neuronal cell death is stimulus-dependent. *Br J Pharmacol* 135:1069–77.

- Moore MN, Allen JL, McVeigh K 2006. Environmental prognostics: an integrated model supporting lysosomal stress responses as predictive biomarkers of animal health status. *Mar Environ Res* 61:278–304.
- Moore MN 2006. Do Nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment?. *Environmental International* 32: 967-976.
- Moore MN, Noble D 2004. Editorial: computational modelling of cell and tissue processes and function. *J Mol Histol* 35:655–8.
- Moore MN, Depledge MH, Readman JW, Leonard P 2004. An integrated biomarker-based strategy for ecotoxicological evaluation of risk in environmental management. *Mutat Res* 552:247–68.
- Moore VC, Strano MS, Haroz EH, et al, 2003. Individually suspended single-walled carbon nanotubes in various surfactants. *Nano Lett* 3:1379–1382.
- Moore MN, Lowe DM, Soverchia C, et al, 1997. Uptake of a noncalorific, edible sucrose polyester oil and olive oil by marine mussels and their influence on uptake and effects of anthracene. *Aquat Toxicol* 39: 307–320.
- Moore PL, MacCoubrey IC, Haugland RP 1991. A rapid pH insensitive, two color fluorescence viability (cytotoxicity) assay (Abstract). *J Cell Biol* 111:A304, 1990.
- Morgan DML, Larvin, VL, Pearson JD 1989. Chemical characterisation of polycation-induced cytotoxicity to human vascular endothelial cells. *J Cell Science* 94:553–9.
- Mori T, Takada H, Ito S, et al, 2006. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis. *Toxicology* 225:48–54.
- Mornet S, Vasseur S, Grasset F, Duguet E 2004. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *J Mater Chem* 14:2161–75.
- Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, et al, 2005. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnol* 16, 2346-2353.
- Moss OR, Wong VA 2006. When nanoparticles get in the way: impact of projected area on in vivo and in vitro macrophage function. *Inhal Toxicol* 18: 711–6.
- Moss OR 2006. Insights into the health effects of nanoparticles: why numbers matter. *CIIT Activities* 26:1–7.
- Mossman BT, Lounsbury KM, Reddy SP 2006. Oxidants and signalling by mitogen-activated protein kinases in lung epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34(6):666–9.
- Mossman T 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Meth* 65:55–63.
- Mott JA, P Meyer, D Mannina, et al, 2002. Wildland forest fire smoke: health effects and intervention evaluation, Hoopa, California, 1999. *West J Med* 176(3):157-62.
- Muller J, Huanz F, Lison D, et al, 2006. Respiratory toxicity of carbon nanotubes: How worried should we be? *Carbon* 44:1048–56.
- Muller J, Huanz F, Moreau N, et al, 2005. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 207(3):221-31.
- Munoz J, Gallego M, Valcarcel M 2005. Speciation of organometallic compounds in environmental samples by gas chromatography after flow preconcentration on fullerenes and nanotubes. *Anal Chem* 77, 5389-5395.
- Murr LE, Soto KF 2005. A TEM study of soot, carbon nanotubes, and related fullerene nanopolyhedra in common fuel-gas combustion sources. *Mater Char* 55, 50-65.
- Murr LE, Esquivel EV, Bang JJ, et al, 2004a. Chemistry and nanoparticulate compositions of a 10,000 year-old ice core melt water. *Water Res* 38, 4282-4296.
- Murr LE, Soto KF, Esquivel EV, et al, 2004b. Carbon nanotubes and other fullerene-related nanocrystals in the environment: a TEM study. *JOM* 56, 28-31.
- Myllynen P, Pienimäki P, Vahakangas K 2005. Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 207:489–94.
- Na K, Lee TB, Park KH, et al, 2003. Self-assembled nanoparticles of hydrophobically modified polysaccharide bearing vitamin H as a targeted anti-cancer drug delivery system. *Eur J Pharm Sci* 18:165–73.
- Nano Risk Framework 2007. Accessed from the website: [www.nanoriskframework.com](http://www.nanoriskframework.com)
- Nasir A 2010. Nanotechnology and dermatology: Part II—risks of nanotechnology. *Clinics in Dermatology* 28, 581–588.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 2007. "Approaches to Safe Nanotechnology: An information exchange with NIOSH." [Online].

- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 2005. Health Hazard Evaluation Report, HETA #2005-0291-3025, University of Dayton Research Institute, Dayton, Ohio by M.M. Methner, M.E. Birch, D. Evans, and M.D. Hoover. Cincinnati, Ohio: NIOSH.
- Nativo P, Prior IA, Brust M 2008. Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles. *ACS Nano* 2:1639-1644.
- Navarro E, Baum A, Behra R, et al, 2008. Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants and fungi. *Ecotoxicology* 17: 372-386.
- Nawrot TS, Torfs R, Fierens F, et al, 2007. Stronger associations between daily mortality and fine particulate air pollution in summer than in winter: evidence from a heavily polluted region in western Europe. *J Epidemiol Commun Health* 61:146-9.
- Nel A, Xia T, Madler L, et al, 2006. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Rev Sci* 311:622-7.
- Nelson MA, Frederick ED, Bowden GT, et al, 1993. Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin. *Tex Industr Health* 9:623-30.
- Nelson PT, Kondziolka D, Wechsler L, et al, 2002. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. *Am J Pathol* 160:1201-6.
- Nemery B 1990. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J* 3(2):202-19.
- Nemery B, Hoet PH, Nemmar A 2001. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet* 357:704-8.
- Nemmar A, Hoet PH, Dinsdale D, et al, 2003 b. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 107: 1202-8.
- Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, et al, 2002a. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105(4):411-4.
- Nemmar A, Hoylaerts M, Hoet PH, et al, 2003 a. Size effect of intratracheally instilled ultrafine particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 186:38-45.
- Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, et al, 2004. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett* 149:243-53.
- Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, et al, 2002b. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med* 166(7):998-1004.
- Nemmar A, Nemery B, Hoet PHM, et al, 2003 c. Pulmonary inflammation and thrombogenicity caused by diesel particles in hamsters—role of histamine. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1366-72.
- Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, et al, 2002d. Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lungs into systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1671-2.
- Newkome GR, Yao ZQ, Baker GR, Gupta VK 1988. Cascade Molecules: a new approach to micelles. *J Org Chem* 50 (11): 2003-2006.
- Ng AW, A Bidani, TA Heming. 2004. Innate host defense of the lung: effects of lung-lining fluid pH. *Lung*:182(5):297-317.
- Nicas M, Jaycock M 2002. Uncertainty in exposure estimates made by modeling versus monitoring. *Am Ind Hyg Assoc J* 63:275-283.
- Nicas M 1996. Estimating exposure intensity in an imperfectly mixed room. *Am Ind Hyg Assoc J* 57:542-550.
- Nigavekar SS, Sung LY, Llanes M, et al, 2004. <sup>3</sup>H dendrimer nanoparticle organ/ tumor distribution. *Pharm Res* 21:476-83.
- Nikolaev P, Bronikowski MJ, Bradley RK, et al, 1999. Gas-phase catalytic growth of single-walled carbon nanotubes from carbon monoxide. *Chem Phys Lett* 313:91-7.
- Nikula KJ, Snipes MB, Barr EB, et al, 1995. Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 25(1):80-94.
- Nirmagadda A, Thurston K, Nollert MU, McFetridge PS 2006. Chemical modification of SWNT alters in vitro cell-SWNT interactions. *J Biomed Mater Res A* 76(3):614-25.
- Ning Z, Cheung CS, Fu J, et al, 2006. Experimental study of environmental tobacco smoke particles under actual indoor environment. *Sci Total Environ* 367(2-3):822-30.
- NIOSH 2007. "Approaches to Safe Nanotechnology: An information exchange with NIOSH." [Online].
- Niyogi S, Hu H, Hamon MA, et al, 2001. Chromatographic purification of soluble single-walled carbon nanotubes (s-SWNTs). *J Am Chem Soc* 123, 733-734.
- Noctor G, Foyer CH 1998. Ascorbate and glutathione: keeping active oxygen under control. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 49:249-279.

- Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS 2007. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol* 37(3):251-77.
- Noonan CW, Pfau JC, Larson TC, et al, 2006. Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population. *Environ Health Perspect* 114(8):1243-7.
- Nordenhall C, Pourazar J, Blomberg A, et al, 2000. Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: a study of time kinetics using induced sputum. *Eur Respir J* 15:1046-51.
- Norppa H, Greim H 2009. Commentary – conclusions and outlook. *Toxicol Lett* 186:174-175.
- Nett JA, Nicolaidou A 1990. Transfer of metal detoxication along marine food chains. *J Mar Biol Assoc UK* 70:905-12.
- Nowack B 2008. Pollution prevention and treatment using nanotechnology. In: Krug, H.F. (Ed.), *Nanotechnology, vol. 4 "Environmental Aspects"*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- Nowack B, Buchell TD 2007. Occurrence, behavior and effects of nanoparticles in the environment. *Environmental Pollution* 150: 5-22.
- O'Brien J, Wilson I, Orton T, Poguan F. 2000. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. *Eur J Biochem* 267(17):5421-6.
- O'Brien J, Kumari S, Skinner D 1991. Proteins of crustacean exoskeletons: I. Similarities and differences among proteins of the four exoskeletal layers of four brachyurans. *Biol Bull* 181:427-41.
- O'Connell MJ, Boul P, Ericson LM, et al, 2001. Reversible water-solubilization of single-walled carbon nanotubes by polymer wrapping. *Chem Phys Lett* 342:265-271.
- O'Neill MS, Veves A, Zanobetti A, et al, 2005. Diabetes enhances vulnerability to particulate air pollution—associated impairment in vascular reactivity and endothelial function. *Circulation* 111:2913-20.
- Obare SO, Meyer GJ 2004. Nanostructured materials for environmental remediation of organic contaminants in water. *J Environ Sci Health Part A* 39, 2549-2582.
- Oberdörster E, McClellan-Green P, Haasch M 2006a. Ecotoxicology of engineered nanomaterials. *Nanomaterials-Toxicity, Health and Environmental Issues*. Xhalla S, Kumar SR, eds. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA pp.35-49.
- Oberdörster E, Zhu SQ, Blikley TM, et al, 2006b. Ecotoxicology of carbon-based engineered nanoparticles: effects of fullerene (C-60) on aquatic organisms. *Carbon* 44: 1112-1120.
- Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, et al, 2005a. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Review*. *Part Fibre Toxicol* 2:1-35.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J, 2005b. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113:823-39.
- Oberdörster E 2004. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C<sub>60</sub>) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect* 112(10):1058-62.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, et al, 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16:437-45.
- Oberdörster G 2002. Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. *Inhal Toxicol* 14(1):29-56.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, et al, 2002. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 65:1531-43.
- Oberdörster G 2001. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 74(1):1-8.
- Oberdörster G, Ferlin J, Soderholm S, et al, 1999. Increased pulmonary toxicity of inhaled ultrafine particles: due to overload alone? *Inhal Toxicol* 38:295-302.
- Oberdörster G, et al, 1995. Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 7:111-24.
- Oberdörster G, Ferlin J, Lehert BE 1994a. Correlation between particle size, in vivo particle persistence and lung injury. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl 15):173-9.
- Oberdörster G, Ferlin J, Soderholm S, et al, 1994b. Increased pulmonary toxicity of inhaled ultrafine particles: Due to lung overload alone? *Ann Occup Hyg* 38(Suppl 1):295-302.
- Oberdörster G, Ferlin J, Gelain R, et al, 1992. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 97: 193-9.
- Oberdörster G, Ferlin J, Finkelstein J, et al, 1990. Increased pulmonary toxicity of ultrafine particles? II. Lung lavage studies. *J Aerosol Sci* 21:384-7.

- Oberdorster, G** 1988. Lung clearance of inhaled insoluble and soluble particles. *J Aerosol Med* 1, 289-330.
- OECD 1997a.** Guideline for the Testing of Chemicals: 471, 1997. Accessed from the website: <http://www.oecd.org/dataoecd/18/31/1948418.pdf>
- OECD 1997b.** Guideline for the Testing of Chemicals:473, 1997. Accessed from the website: <http://www.oecd.org/dataoecd/18/33/1948434.pdf>
- OECD 1997c.** Guideline for the Testing of Chemicals: 474, 1997. Accessed from the website: <http://www.oecd.org/dataoecd/18/34/1948442.pdf>
- OECD 2009a.** Accessed from the website: [http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/env-jtm-mono\(2009\)21](http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/env-jtm-mono(2009)21)
- OECD 2009b.** OECD Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD's Sponsorship Program (July 9, 2009). Accessed from the website: [http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/ENGDATCORPLOOK/NT0000498A/\\$FILE/JT03267857.PDF](http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/ENGDATCORPLOOK/NT0000498A/$FILE/JT03267857.PDF)
- OECD 2009c.**No.15,PreliminaryReviewofOECDTestGuidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials (July 10, 2009). Accessed from the website: [http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000049AE/\\$FILE/JT03267900.PDF](http://www.olis.oecd.org/olis/2009doc.nsf/LinkTo/NT000049AE/$FILE/JT03267900.PDF)
- Omelia CR** 1980. Aquasols—the behavior of small particles in aquatic systems. *Environ Sci Technol*;14(9):1052–60.
- Orrenius S, Ankarcrona M, Nicotera P** 1996. Mechanisms of calcium-related cell death. *Adv Neurol* 71:137–49.
- Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, et al,** 1992. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 32(Suppl):S33–42.
- Östling O, Johanson KJ** 1984. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 123(1):291–298.
- Ovecka M, Lang I, Baluška F, et al,** 2005. Endocytosis and vesicle trafficking during tip growth of root hairs. *Protoplasma* 226:39–54.
- Owen R, Depledge MH** 2005. Nanotechnology and the environment: risks and rewards. *Marine Pollut Bull* 50:609–612.
- Owen R, Handy RD** 2007. Formulating the problems for environmental risk assessment of nanomaterials. *Environ Sci Technol* 41:5582–5588.
- Pacific GM, Nottoli R.** 1995. Placental transfer of drugs administered to the mother. *Clin Pharmacokinet* 28:235–69.
- Page K.** 1993. *The Physiology of the Human Placenta*. London: UCL Press Limited.
- Pal S, Tak YK, Song JM** 2007. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 73:1712–1720.
- Palecanda A, Kohzik L.** 2000. Alveolar macrophage-environmental particle interaction: analysis by flow cytometry. *Methods*. 21(3):241-7.
- Panessa-Warren B, Warren J, Wong S, Misewich J** 2006. Biological cellular response to carbon nanoparticle toxicity. *Phys. Condens. Matter* 18, S2185–S2201.
- Panigel M** 1962. Placental perfusion experiments. *Am J Obstet. Gynecol* 84: 1664–83.
- Pantaretto D, Briand JP, Prato M, Bianco A** 2004. Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. *Chem Comm* 16–7.
- Pantaretto D, Singh R, McCarthy D, et al,** 2004. Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery. *Angew Chem Int Ed* 43:5242–6.
- Panyam J, Labhasetwar V** 2003. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissues. *Adv Drug Deliv Rev* 55:329–47.
- Papanikolaou G, Pantopoulos K** 2005. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 202(2):199-211.
- Pappa A, Franco R, Schoneveld O, et al,** 2007. Sulfur-containing compounds in protecting against oxidant-mediated lung diseases. *Curr Med Chem* 14:2590–2596.
- Paraoanu LE, Mocke JB, Becker-Roeck M, et al,** 2006. Exposure to diazinon alters in vitro retinogenesis: retinospheroid morphology, development of chicken retinal cell types, and gene expression. *Toxicol Sci* 89:314–24.

- Paredes JI, Burghard M 2004. Dispersions of individual single-walled carbon nanotubes of high length. *Langmuir* 20:5149–52.
- Paris C, Bertrand O, de Abreu RR 2004. [Lung cancer and occupational exposures (asbestos not considered)]. *Rev Prat* 54(15):1660–4.
- Park EJ, Yi J, Chung KH, et al, 2008. Oxidative stress and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicol Lett* 180:222–229.
- Park GY, Christman JW 2006. Involvement of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in the molecular pathogenesis of inflammatory lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290(5):L797–805.
- Park JB 2003. Phagocytosis induces superoxide formation and apoptosis in macrophages. *Exp Mol Med* 35(5):325–35.
- Park KH, Chhowalla M, Iqbal Z, et al, 2003. Single-walled carbon nanotubes are a new class of ion channel blockers. *J Biol Chem* 278:50212–26.
- Parker JC, Brotzman RW, Ali MN 1996. Coating opportunities for nanoparticles made from the condensation of physical vapors. *Mater Manufact Process* 11:263–70.
- Patterson S, Jones B 2006. *Bioequivalence and Statistics in Clinical Pharmacology*. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC.
- Peigney A, Laurent C, Flahaut E, et al, 2001. Specific surface area of carbon nanotubes and bundles of carbon nanotubes. *Carbon* 39:507–14.
- Pelkmans L, Helenius A 2002. Endocytosis via caveolae. *Traffic* 3:311–20.
- Pellegrino T, Manna L, Kudera S, et al, 2004. Hydrophobic nanocrystals coated with an amphiphilic polymer shell: A general route to water soluble nanocrystals. *Nano Lett* 4:703–707.
- Peng S, Wang C, Xie J, et al, 2006. Synthesis and stabilization of monodisperse Fe nanoparticles. *J Am Chem Soc* 128:10676–7.
- Peng XJ, Li YH, Luan ZK, et al, 2003. Adsorption of 1,2-dichlorobenzene from water to carbon nanotubes. *Chem Phys Lett* 376, 154–158.
- Penn A, Murphy G, Barker S, et al, 2005. Combustion-derived ultrafine particles transport organic toxicants to target respiratory cells. *Environ Health Perspect* 113(8):956–63.
- Pernodet N, Fang X, Sun Y, et al, 2006. Adverse effects of citrate/gold nanoparticles on human dermal fibroblasts. *Small* 2(6):766–73.
- Peters A 2005. Particulate matter and heart disease: Evidence from epidemiological studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 207(2): 477–482.
- Peters A, von Klot S, Heier M, et al, 2004a. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1721–30.
- Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, et al, 2004b. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *J Mater Sci Mater Med* 15(4):321–5.
- Peters A, Dockery DW, Muller JE, et al, 2001. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 103:2810–5.
- Peters A, Doring A, Wichmann HE, et al, 1997. Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 349:1582–7.
- Peters A, Perz S, Doring A, et al, 1999. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 150:1094–8.
- Peters TM, Heithriak WA, Evans DE, et al, 2006. The mapping of fine and ultrafine particles in an engine machining and assembly facility. *Ann Occup Hyg* 50:249–257.
- Pfau JC, Sentissi JJ, Weller G, et al, 2005. Assessment of autoimmune responses associated with asbestos exposure in Libby, Montana, USA. *Environ Health Perspect* 113(1):25–30.
- Phenrat T, Saleh N, Sirk K, et al, 2007. Aggregation and sedimentation of aqueous nanoliron dispersions. *Environ Sci Technol* 41(1):284–290.
- Phung X, Graza J, Stach EA, et al, 2003. Surface characterization of metal nanoparticles. *Mat Sci Eng A* 359:261–8.
- Pignatello R, Bucolo C, Puglisi G 2002. Ocular tolerability of Eudragit RS100 and RL100 nanosuspensions as carriers for ophthalmic controlled drug delivery. *J Pharm Sci* 91:2636–41.
- Pochard I, Boisvert JP, Persello J, et al, 2003. Surface charge, effective charge and dispersion/aggregation properties of nanoparticles. *Polym Int* 52: 619–24.
- Poole CP, Owens. FJ, (eds.) 2003. *Introduction to Nanomaterials*. NJ, USA: Wiley and Sons.

- Poon VK, Burd A 2004. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 30(2):140-7.
- Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al, 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287:1132-41.
- Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, et al, 2004. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 109:71-7.
- Pope CA, Dockery DW 2006. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 56:709-42.
- Pope CA, Verrier RL, Lovett EG, et al, 1999. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 138(5 Pt 1):890-9.
- Pope CA, Dockery DW 1999. Epidemiology of particle effects. In: Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL, eds. *Air Pollution and Health*. San Diego: Academic Press pp. 673-705.
- Popov VN 2004 Carbon nanotubes: properties and application. *Mater Sci Eng R* 43:61-102.
- Porter AE, Gass M, Muller K, et al, 2007. Direct imaging of single-walled carbon nanotubes in cells. *Nat Nanotechnol* 2(11):713-7.
- Porter AE, K Muller, J Skepper, et al, 2006. Uptake of C60 by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: studied by high resolution electron microscopy and electron tomography. *Acta Biomater.* 2(4):409-19.
- Porter CJ, Moghimi SM, Illum L, et al, 1992. The polyoxyethylene/polyoxypropylene block copolymer-407 selectively redirects intravenously injected microspheres to sinusoidal endothelial cells of rabbit bone marrow. *FEBS Lett* 305:62-6.
- Porter CJH, Edwards GA, Charman SA 2001. Lymphatic transport of proteins after s.c. injection: implications of animal model selection. *Adv Drug Deliv Rev* 50:157-71.
- Portney NG, Ozkan M 2006. Nano-oncology: drug delivery, imaging, and sensing. *Anal Bioanal Chem.* 384(3):620-30.
- Powers KW, Brown SC, Krishna VR, et al, 2006. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. Part VI. Characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation. *Toxicol Sci* 90:296-303.
- Prato, M 1999. Fullerene Materials. *Top. Curr. Chem* 199, 173-187.
- Prow T, Luty GA 2007. Toxicity of Nanoparticles in the Eye. In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 339-350, Informa Health Care, New York, USA.
- Prow T, Grebe R, Merges C, et al, 2006. Nanoparticle tethered antioxidant response element as a biosensor for oxygen induced toxicity in retinal endothelial cells. *Mol Vis* 12:616-25.
- Prow TW 2010. Toxicity of nanomaterials to the eye. *Nanomed Nanobiotechnol* 2: 317-333.
- Pud DYH, Brock JR, Chen DR, et al, 2000. Instrumentation and measurement issues for nanometer particles: workshop summary. *J Nanoparticle Res* 2:103-12.
- Pulskamp K, Dlabate S, Krug HF 2007. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicol Lett* 168:58-74.
- Pumera M, Iwai H, Miyahara Y 2009. Bimetallic nickel-iron impurities within single-walled carbon nanotubes exhibit redox activity towards the oxidation of amino acids. *Chemphyschem* 10(11):1770-3.
- Pumera M, Iwai H. 2009. Metallic impurities within residual catalyst metallic nanoparticles are in some cases responsible for "electrocatalytic" effect of carbon nanotubes. *Chem Asian J* 4(4):554-60.
- Pumera M, Miyahara Y 2009. What amount of metallic impurities in carbon nanotubes is small enough not to dominate their redox properties? *Nanoscale.* 1(2):260-5.
- Pumera M 2007. Carbon nanotubes contain residual metal catalyst nanoparticles even after washing with nitric acid at elevated temperature because these metal nanoparticles are sheathed by several graphene sheets. *Langmuir.* 23(11):6453-8.
- Quinn J, Geiger C, Clausen C, et al, 2005. Field demonstration of DNAPL dehalogenation using emulsified zero-valent iron. *Environ Sci Technol* 39, 1309-1318.
- Quintana A, Raczka E, Fiebler L, et al. 2002. Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor. *Pharm Res* 19:1310-6.
- Quintana C, Bellefghh S, Laval JY, et al, 2006. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *J Struct Biol* 153(1):42-54.

- Rabin O, Manuel Perez J, Grimm J, et al. 2006. An X-ray computed tomography imaging agent based on long-circulating bismuth sulphide nanoparticles. *Nat Mater* 5(2):118-22.
- Rademski A, Jurasz P, Onso-Escobedo D, Drews M, Morandi M, Malinski T, et al. 2005. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. *Br J Pharmacol* 146(6): 882-893.
- Radovic LR, Boekrath B 2005. On the chemical nature of graphene edges: origin of stability and potential for magnetism in carbon materials. *J Am Chem Soc* 127:5917-27.
- Rae CS, Khor JW, Wang Q, et al. 2005. Systemic trafficking of plant virus nanoparticles in mice via the oral route. *Virology* 343(2):224-35.
- Rahman I 2003. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol* 36(1): 95-109.
- Rajagopalan P, Wudl F, Schinazi RF, Boudinot FD 1996. Pharmacokinetics of a water-soluble fullerene in rats. *Antimicro Agents Chemother* 40:2262-5.
- Ramallo-López JM, Giovanetti L, Cratevich AF, et al. 2007. XAFS, SAXS and HREM characterization of Pd nanoparticles capped with n-alkyl thiol molecules. *Phys B: Condensed Mater* 389:150-4.
- Rao CNR, Sood AK, Subrahmanyam KS, Govindaraj A 2009. Graphene: The New Two-Dimensional Nanomaterial. *Angew Chem* 121, 7890-7916; *Angew Chem Int Ed*, 48, 7752-7777.
- Rao CNR, Govindaraj A 2002. Carbon nanotubes from organometallic precursors. *Acc Chem Res* 35:998-1007.
- Rawal BD, Pretorius AM 2005. "Nanobacterium sanguineum"—is it a new life-form in search of human ailment or commensal: overview of its transmissibility and chemical means of intervention. *Med Hypotheses* 65(6):1062-6.
- Ridker, PM, Hennekens, CH, Buring, JE, Rifkin, N 2000. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine* 342 (12): 836-843.
- Reddy MB, Yang RSH, Clewell HJ, Andersen ME 2005. *Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling: Science and Applications*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Rehn B, Seifler F, Rehn S, et al. 2003. Investigations on the inflammatory and genotoxic lung effects of two types of titanium dioxide: untreated and surface-treated. *Toxicol Appl Pharmacol* 189(2):84-95.
- Reid BJ, Jones KC, Semple KT 2000. Bioavailability of persistent organic pollutants in soils and sediments—a perspective on mechanisms, consequences and assessment. *Environ Pollut* 108:103-112.
- Reijnders, L. 2006. Cleaner nanotechnology and hazard reduction of manufactured nanoparticles. *J Clean Prod* 14 (2), 124-133.
- Reiman J, Oberle V, Zuborn IS, Hoekstra D 2004. Size-dependant internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem J* 377:159-69.
- Reineke TM, Grinstaff MW 2005. Designer materials for nucleic acid delivery. *MRS Bull* 30:635-9.
- Renchan EM, Enneking FK, Varshney M, et al. 2005. Scavenging nanoparticles: an emerging treatment for local anesthetic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 30(4):380-4.
- Rengasamy S, Verbofsky B, King WP, Shaffer RE 2007. Nanoparticle penetration through NIOSH-approved N95 filtering-facepiece respirators. *J Int Soc Respir Protect* 24:49-50.
- Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K 2004. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 61:442-7.
- Renwick LC, Donaldson K, Clouter A 2001. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 172(2):119-27.
- Reynolds F, Knott C 1989. Pharmacokinetics in pregnancy and placental drug transfer. *Oxf Rev Reprod Biol* 11:89-449.
- Rich DQ, Schwartz J, Mittleman MA, et al. 2005. Association of short-term ambient air pollution concentrations and ventricular arrhythmias. *Am J Epidemiol* 161:1123-32.
- Riediker M, Devlin RB, Griggs TR, et al. 2004. Cardiovascular effects in patrol officers are associated with fine particulate matter from brake wear and engine emissions. Part. *Fibre Toxicol* 4, 2.
- Riediker M, Casale WE, Griggs TR, et al. 2004a. Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men. *Am J Respir Crit Care Med* 169:934-40.
- Rietmeijer FJM, Mackinnon IDR 1997. Bismuth oxide nanoparticles in the stratosphere. *J Geophys Res-Planet* 102:6621-6627.

- Rinzler AG, Liu J, Dai H, et al, 1998. Large-scale purification of single-wall carbon nanotubes: process, product, and characterization. *Appl PhysA* 67:29-37.
- Risom L, Møller P, Loft S 2005. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res* 592(1-2):119-37.
- Rittner, MN 2002. Market analysis of nanostructured materials. *Am Ceram Soc Bull* 81, 33-36.
- Riviere JE, Tran CL 2007. Pharmacokinetics of Nanoparticles, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 127-140, Informa Health Care, New York, USA.
- Riviere JE, Martin T, Sundlof S, Craigmill AL 1997. Interspecies allometric analysis of the comparative pharmacokinetics of 44 drugs across veterinary and laboratory species. *J Vet Pharmacol Therap* 20:453-63.
- Riviere JE 1999. *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques, and Applications*. Ames, Iowa: Iowa State Press.
- Robbie K, MJ Brett 1997. Sculptured thin films and glancing angle deposition: Growth mechanics and applications. *J Vac Sci Technol A* 15, 1460-1466.
- Roberts, JE, Wielgus AR, Boyes WK et al, 2008. Phototoxicity and cytotoxicity of fullerol in human lens epithelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 228 49-58.
- Roco, M.C., 2005. Environmentally responsible development of nanotechnology. *Environ Sci Technol* 39, 106A-112A.
- Roco MC 2005a. The emergence and policy implications of converging new technologies integrated from the nanoscale. *J Nanopart Res* 7, (2-3), 129-143.
- Roco MC 2005b. International perspective on government nanotechnology funding in 2005. *Nanopart Res* 7:707-712.
- Roco MC 2004. Science and technology integration for increased human potential and societal outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 1013:1-6.
- Roco MC 2003. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. *Curr Opin Biotechnol* 14:337-346.
- Rodriguez-Moya M 2007. Inactivation of virus in water by nanoparticles under UV irradiation. Annual meeting, Salt Lake City, UT, USA.
- Roduner E 2006. Size matters: why nanomaterials are different. *Chem Soc Rev* 35(7):583-92.
- Rogers F, Arnott P, Zielinska B, et al, 2005. Real-time measurements of jet aircraft engine exhaust. *J Air Waste Manag Assoc* 55(5):583-93.
- Romieu I 2005. Nutrition and lung health. *Int J Tuberc Lung Dis* 9(4):362-74.
- Rosen ED, Raymond S, Zollman A, et al, 2001. Laser-induced noninvasive vascular injury models in mice generate platelet- and coagulation-dependent thrombi. *Am J Pathol* 158:1613-22.
- Rosi NL, Mirkin CA 2005. Nanostructures in biodiagnostics. *Chem Rev* 105(4):1547-62.
- Ross R 1999. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 138: S419-20.
- Rothem-Rutishauser BM, Schürch S, Haenni B, et al, 2006. Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. *Environ Sci Technol* 15;40(14):4353-9.
- Rothermel A, Biedermann T, Weigel W, et al, 2005. Artificial design of threedimensional retina-like tissue from dissociated cells of the mammalian retina by rotation-mediated cell aggregation. *Tissue Eng*: 1749-56.
- Rothstein A 1959. Cell membrane as site of action of heavy metals. *Fed Proc* 18: 1026-1035.
- Rouse, JC, Yang J, Ryman-Rasmussen JP, et al, 2007. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid-derivatized peptide nanoparticles through skin. *Nano Lett* 7:155-60.
- Royal Society and Royal Academy of Engineering 2004. *Nanoscience and Nanotechnologies*. London: Royal Society and Royal Academy of Engineering (<http://www.nanotec.org.uk/FinalReport.htm>).
- Ruckert R, Ibad-Mulli A, Koenig W, et al, 2006. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173:432-41.
- Ruoff RS, Tse DS, Malhotra R, Lorents DC 1993. Solubility of C60 in a variety of solvents. *J Phys Chem* 97:3379-83.
- Ruppert EE, Fox RS, Barnes RD 2004. *Invertebrate zoology: a functional evolutionary approach*, 7th edn. Thomson-Brooks.

- Rushton L 2004. Health impact of environmental tobacco smoke in the home. *Rev Environ Health* 19(3-4):291-309.
- Russell WMS, Burch RL 1959. *The Principles of Human Experimental Technique*. London, Methuen, p. 238.
- Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA 2006. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci* 91:159-65.
- Sager T, Robinson V, Porter D, et al, 2007 a. An improved method to prepare suspensions of nanoparticles for treatment of lung cells in culture or in vivo exposure by pharyngeal aspiration or intratracheal instillation. *The Toxicol* 6(1):A1120.
- Sager TM, Porter DW, Robinson VA, et al, 2007 b. Improved method to disperse nanoparticles for in vitro and in vivo investigation of toxicity. *Nanotoxicology*. 1(2), 118-129.
- Saladin, KS 2003. *The Unit of Form and Function. Anatomy & Physiology*, 3rd ed. McGraw Hill, New York.
- Saleh N, Pheurat T, Sirk K, et al, 2005. Adsorbed triblock copolymers deliver reactive iron nanoparticles to the oil/water interface. *Nano Lett* 5(12): 2489-94.
- Saleh N, Sirk K, Liu Y, et al, 2007. Surface modifications enhance nanoiron transport and DNAPL targeting in saturated porous media. *Environ Eng Sci* 24(1):45-57.
- Salem AK, Scarsone PC, Leong KW 2003. Multifunctional nanorods for gene delivery. *Nat Mater* 2(10):668-71.
- Salvi SS, Nordenhall C, Blomberg A, et al, 2000. Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO-alpha production in healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 161:550-7.
- Samet JM, Dominici F, Currier FC, et al, 2000. Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 343: 1742-9.
- Sano M, Okamura J, Shinkai S 2001. Colloidal nature of single-walled carbon nanotubes in electrolyte solution: the SchulzeHardy rule. *Langmuir* 17, 7172-7173.
- Sanz P, Rodriguez-Vicente MC, Villar P, Repetto M 1988. Uncontrollable atmospheric conditions which can affect animal experimentation. *Vet Hum Toxicol* 30, 5: 452-454.
- Sapkota A, Symons JM, Kleissl J, et al, 2005. Impact of the 2002 Canadian forest fires on particulate matter air quality in Baltimore city. *Environ Sci Technol* 39(1):24-32.
- Sastry BV 1999. Techniques to study human placental transport. *Adv Drug Deliv Rev* 38:17-39.
- Sastry BVR 1996. Techniques: Cultured tissues and cells to study placental function. In:Sastry BVR ed. *Placental Pharmacology*, London: CRC Press, pp.47-66.
- Sayes CM, Reed KL, Glover KP, et al, 2010. Changing the dose metric for inhalation toxicity studies: Short-term study in rats with engineered aerosolized amorphous silica nanoparticles. *Inhal Toxicol* 22:348-354.
- Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, et al, 2006a. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro. *Toxicol Lett* 161:135-42.
- Sayes CM, Wahl R, Kurian PA, et al, 2006b. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci* 92:174-85.
- Sayes CM, Gobin AM, Ausman KD, et al, 2005. Nano-C<sub>60</sub> cytotoxicity is due to lipid peroxidation. *Biomaterials* 26:7587-95.
- Sayes CM, Fortner J, Guo W, Lyon D, et al, 2004. The differential cytotoxicity of water-soluble fullererenes. *Nano Lett* 4, 1881-1887.
- SCENIHR 2007. The appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the Technical Guidance Documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussels, Belgium. Available via [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihr/docs/scenihr\\_o\\_004c.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_004c.pdf) Accessed 12 March 2008.
- Schauer JJ, Rogge WF, Hildemann LM, et al, 1996. Source apportionment of airborne particulate matter using organic compounds as tracers. *Atmos Environ* 30:3837-3855.
- Schins RP, Knaapen AM 2007. Genotoxicity of poorly soluble particles. *Inhal Toxicol* 19(Suppl. 1):189-198.
- Schins RPF, Hei TK 2007. Genotoxic effects of particles. Chapter 16. In: Donaldson K, Borm P, editors. *Particle toxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press. pp 285-298.
- Schins RP 2002. Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal Toxicol* 14:57-78.

- Schins RP, Duffin R, Høhr D, et al 2002. Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells. *Chem Res Toxicol* 15:1166–73.
- Schins RPF, Duffin R, Høhr D, et al, 2002. Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells. *Chem Res Toxicol* 15:1166–73.
- Schins RPF, Donaldson K 2000. Nuclear factor kappa-B activation by particles and fibres. *Inhal Toxicol* 12:317–26.
- Schlögl R, Abd Hamid SB 2004. Nanocatalysis: mature science revisited or something really new? *Angew Chem Int Ed* 43:1628–37.
- Schneider H, Panigel M, Daniels J 1972. Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium and leucine. *Am J Obstet Gynecol* 114:822–8.
- Schneider T, Vermeulen R, Brouwer DH, et al, 1999. Conceptual model for assessment of dermal exposure. *Occup Environ Med* 56:765–773.
- Schnitzer JE 2001. Caveolae: from basic trafficking mechanisms to targeting transcytosis for tissue specific drug and gene delivery in vivo. *Adv Drug Del Rev* 49:265–80.
- Schoeff G 1964. Electron microscopic observations on the regeneration of blood vessels after injury. *NY Acad Sci* 116:789–902.
- Schrand AM, Huang H, Carlson C, et al, 2007. Are diamond nanoparticles cytotoxic? *J Phys Chem B* 111(1):2–7.
- Schubert D, Dargusch R, Raitano J, et al, 2006. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochem Biophys Res Commun* 342(1):86–91.
- Schulte P, Gerael C, Zuurwalde R, et al, 2008. Occupational Risk Management of Engineered Nanoparticles. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 5: 239–249.
- Schulte, PA, Kaye WE 1988. Exposure registries. *Arch. Environ. Health* 43:155–161.
- Schulz H, Harder V, Ihald-Mulll A, et al, 2005. Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *J Aerosol Med* 18(1):1–22.
- Schutzendubel A, Polle A 2002. Plant responses to abiotic stresses: heavy metal-induced oxidative stress and protection by mycorrhization. *J Exp Bot* 53:1351–1365.
- Schwab AJ, Pang KS 2000. The multiple indicator dilution method and its utility in risk assessment. *Environ Health Perspect*.108 Suppl 5:861–72.
- Schwartz J, Morris R 1995. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Detroit, Michigan. *Am J Epidemiol* 142:23–35.
- Schwartz J 1994. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ Res* 64:36–52.
- Scientifica 2005. Nanotubes Production. (<http://www.scientifica.com>).
- Scipioni R, Pumera M, Boero M, et al, 2010. Investigation of the mechanism of adsorption of beta-nicotinamide adenine dinucleotide on single-walled carbon nanotubes. *J Phys Chem Lett* 1, 122–125.
- Scrivens WA, Tour JM, Creek KE, Pirisi L 1994. Synthesis of <sup>14</sup>C-labeled C<sub>60</sub>, its suspension in water and its uptake by human keratinocytes. *J Am Chem Soc* 116:4517–18.
- Seames WS, Fernandez A, Wendt JO 2002. A study of fine particulate emissions from combustion of treated pulverized municipal sewage sludge. *Environ Sci Technol* 36(12):2772–6.
- Seaton A, Donaldson K 2005. Nanoscience, nanotoxicology, and the need to think small. *Lancet* 365:923–4.
- Seaton A, MacNee W, Donaldson K, et al, 1995. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 345:176–8.
- Seaton A, Soutar A, Crawford V, et al, 1999. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 54:1027–32.
- See SW, Balasubramanian R 2006. Risk assessment of exposure to indoor aerosols associated with Chinese cooking. *Environ Res*. 102(2):197–204.
- Selinfeld JA, Pandis SN 1998. *Atmospheric Chemistry and Physics*. New York: John Wiley & Sons.
- Selverstov O, Zahirnyk O, Zacharnack M, et al, 2006. Quantum dots for human mesenchymal stem cells labeling. A size-dependent autophagy activation. *Nano Lett*. 6(12):2826–32.
- Selvan S, Tan T 2005. Robust, Non-Cytotoxic, Silica-Coated CdSe Quantum Dots with Efficient Photoluminescence. *Adv. Mater* 17, 1620–1625.
- Semmler M, Seitz J, Erbe F, et al, 2004. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol* 16(6–7):453–9.

- Sen TK, Khilar KC 2006. Review on subsurface colloids and colloid-associated contaminant transport in saturated porous media. *Adv. Colloid Interface Sci* 119, 71-96.
- Serpone N, Sallina A, Emeline A 2001. Deleterious effects of sunscreen titanium dioxide nanoparticles on DNA. *Proc. SPIE* 4258:86-98
- Serrano MA, Macias RI, Briz O, et al, 2007. Expression in human trophoblast and choriocarcinoma cell lines, BeWo, Jeg-3 and Jar of genes involved in the hepatobiliary-like excretory function of the placenta. *Placenta* 28: 107-17.
- Service RF 2004. Nanotechnology grows up. *Science* 304:1732-4.
- Shaefer H, Lademann J 2001. The role of follicular penetration: a differential view. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14(suppl 1):23-7.
- Shama JOH, Zhang Y, Finlay WH, et al, 2004. Formulation and characterization of spray-dried powders containing nanoparticles for aerosol delivery to the lung. *Int J Pharm* 269:457-67.
- Sharp JH 1973. Size classes of organic carbon in seawater. *Limnol Oceanogr* 18, 441-447.
- Shelimov KB, Esenaliev RO, Rinzler AG, et al, 1998. Purification of single-wall carbon nanotubes by ultrasonically assisted filtration. *Chem Phys Lett* 282:429-34.
- Shi JP, Mark D, Harrison RM 2000. Characterization of particles from a current technology heavy-duty diesel engine. *Environ Sci Technol* 34:748-55.
- Shi Z, Shao L, Jones TP, et al, 2005. Microscopy and mineralogy of airborne particles collected during severe dust storm episodes in Beijing, China. *J Geophys Res* 110, D01303.
- Shintani H, Kurosu S, Miki A, et al, 2006. Sterilization efficiency of the photocatalyst against environmental microorganisms in a health care facility. *Biocontrol Sci* 11(1):17-26.
- Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, et al, 2004. On the cyto-toxicity caused by quantum dots. *Microbiol Immunol* 48(9):669-75.
- Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, et al, 2005. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir* 21(23):10644-54.
- Shvedova AA, Soger T, Murra AC, et al, 2007. Critical Issues in the Evaluation of Possible Adverse Pulmonary Effects Resulting from Airborne Nanoparticles, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 225-236, Informa Health Care, New York, USA.
- Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, et al, 2005. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol: Lung Cell Mol Physiol* 289:L698-708.
- Shvedova AA, Kisin E, Murray A, et al, 2004. Exposure of human bronchial epithelial cells to carbon nanotubes caused oxidative stress and cytotoxicity. *Proceedings of the Society of Free Radical Research Meeting—European Section, Ioannina, Greece, June 26-29*, 91-103.
- Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER, et al, 2003. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* 66:1909-26.
- Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, et al, 2000. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L698-708.
10. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 86:3J-8.
- Shwe TT, Yamamoto S, Kakeyama M, et al, 2005. Effect of intratracheal instillation of ultrafine carbon black on proinflammatory cytokine and chemokine release and mRNA expression in lung and lymph nodes of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 209(1):51-61.
- Siegrist M, Wiek A, Helland A, Kastenholz H 2007. Risks and nanotechnology: the public is more concerned than experts and industry. *Nat. Nanotechnol* 2, 67.
- Silva VM, Carson N, Elder A, et al, 2005. The rat ear vein model for investigating in vivo thrombogenicity of ultrafine particles (UFP). *Toxicol Sci* 85: 983-9.
- Simeonova PP, Erdely A, Li A 2007. Carbon Nanotube Exposure and Risk for Cardiovascular Effects, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 237-246, Informa Health Care, New York, USA.
- Simeonova PP, Luster MI, 2004. Arsenic and atherosclerosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 198:444-9.
- Simeonova PP, Luster MI 1996. Asbestos induction of nuclear transcription factors and interleukin 8 gene regulation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15(6): 787-95.
- Simonart T 2004. Iron: a target for the management of Kaposi's sarcoma? *BMC Cancer* Jan 15;4:1.

- Singh M, Phuleria HC, Bowers K, et al, 2006b. Seasonal and spatial trends in particle number concentrations and size distributions at the children's health study sites in Southern California. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 16(1):3-18.
- Singh N, Manshian B, Jenkins GJ, et al, 2009. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials* 30(23-24):3891-3914.
- Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL 1988. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 175(1):184-191.
- Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, et al, 2006a. Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotubes radiotracers. *PNAS* 103:3357-62.
- Sinnott SB, Andrews R 2001. Carbon nanotubes: synthesis, properties, and applications. *Crit Rev Solid State Mater Sci* 26:145-249.
- Sloutas C, Dellino RJ, Singh M 2005. Exposure assessment for atmospheric ultrafine particles (UFPs) and implications in epidemiologic research. *Environ Health Perspect* 113(8):947-55.
- Sloan J, Hammer J, Zwiefka-Sibley M, Green MLH 1998. The opening and filling of single walled carbon nanotubes (SWTs). *Chem Comm* 347-8.
- Smart SK, Cassidy AI, Lu GQ, Martin DJ 2006. The biocompatibility of carbon nanotubes. *Carbon*, 44 6: 1034-1047.
- Smedes F 1994. Sampling and partition of neutral organic contaminants in surface waters with regard to legislation, environmental quality and flux estimations. *Int J Environ Anal Chem* 57:215-29.
- Smith CJ, Shaw BJ, Handy RD 2007. Toxicity of single walled carbon nanotubes to rainbow trout, (*Oncorhynchus mykiss*): respiratory toxicity, organ pathologies, and other physiological effects. *Aquat Toxicol* 82, 94-109.
- Somasundaran P, Cakraborty S, Qiang Q, et al, 2004. Surfactants, polymers, and their nanoparticles for personal care applications. *J Cosmet Sci* 55:S1-17.
- Sommer AP, Miyake N, Wickramasinghe NC, et al, 2004. Functions and possible provenance of primordial proteins. *J Proteome Res* 3(6):1296-9.
- Sondi I, Salopek-Sondi B 2004. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J Colloid Interface Sci* 275, 177-182.
- Sood N, Bennett WD, Zeman K, et al, 2003. Increasing concentration of inhaled saline with or without amiloride: effect on mucociliary clearance in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 167(2):158-63.
- Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, et al, 2001. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Rel* 70:1-20.
- Soto KF, Carrasco A, Powell TG, et al, 2005. Comparative in vitro cytotoxicity assessment of some manufactured nanoparticulate materials characterized by transmission electron microscopy. *J Nanoparticle Res* 7:145-169.
- Spielmann H, Goldberg AM 1999. In Vitro Alternative Methods, In Toxicology, (H. Marquardt, S. G. Schafer, R. McClellan and F. Welsch, eds). Academic Press, New York, USA.
- Stalger M, Bowen P, Ketterer J, et al, 2002. Particle size distribution measurement and assessment of agglomeration of commercial nanosized ceramic particles. *J Disper Sci Technol* 23:619-30.
- Stefani D, Wardman D, Lambert T 2005. The implosion of the Calgary General Hospital: ambient air quality issues. *J Air Waste Manag Assoc* 55(1):52-9.
- Stenberg K 1986. Cellular methods for measuring drug toxicity in vitro. *TIPS* 7: 218-220.
- Stevens CE, Hume ID 1995. Comparative Physiology of the Vertebrate Digestive System, 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stiglich JJ, Yu CC, Sudarshan TS 1996. Proceedings of the Third International Conference on Tungsten Refractory Metals, edited by Bose, Animesh, and Dowling(R.J. Metal Powder Industries Federation, Princeton, NJ, 1996), pp. 229-236.
- Stoeger T, Reinhard C, Takenaka S, et al, 2006. Insillation of six different ultrafine carbon particles indicates a surface area threshold dose for acute lung inflammation in mice. *Environ Health Perspect* 114(3):328-33.
- Stolnik S, Dandali B, Arico A, et al, 2001. The effect of surface coverage and conformation of poly(ethylene oxide) (PEO) chains of poloxamer 407 on the biological fate of model colloidal drug carriers. *Biochim Biophys Acta* 1514:261-79.

- Stone PH, Godlesk JJ 1999. First steps toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. *Am Heart J* 138:804–7.
- Stone, V and Kinloch I 2007. Nanoparticle Interactions with Biological Systems and Subsequent Activation of Intracellular Signaling Mechanisms, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 351–368, Informa Health Care, New York, USA.
- Stone V, Kinloch I, Clift M, et al, 2007. Nanoparticle toxicology and ecotoxicology; the role of oxidative stress. In: Nalwa HS, Zhao YL, eds. *Nanotoxicology*. American Scientific Publishers.
- Stone V, Tuinman M, Vamvakopoulos JE, et al, 2000a. Increased calcium influx in a monocytic cell line on exposure to ultrafine carbon black. *Eur Respir J* 15:297–303.
- Stone V, Brown DM, Watt N, et al, 2000 b. Ultrafine particle-mediated activation of macrophages: intracellular calcium signalling and oxidative stress. *Inhal Toxicol* 12(Suppl. 3):345–51.
- Stone V, Shaw J, Brown DM, et al, 1998. The role of oxidative stress in the prolonged inhibitory effect of ultrafine carbon black on epithelial cell function. *Toxicol In Vitro* 12:649–59.
- Su CH, Sheu HS, Lin CY, et al, 2007. Nanoshell magnetic resonance imaging contrast agents. *J Am Chem Soc* 129, 2139–2146.
- Subramoney S 1998. Novel nanocarbons—structure, properties, and potential applications. *Adv Mater* 10:1157–71.
- Sun YP, Li X, Cao J, et al, 2006a. Characterization of zero-valent iron nanoparticles. *Adv Colloid Interf Sci* 120:47–56.
- Sun YP, Zhou B, Lin Y, et al, 2006b. Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence. *J Am Chem Soc* 128(24):7756–7.
- Suslick KS, Fang MM, Hyeon T, et al, 1999. Applications of sonochemistry to materials synthesis. In: Crum LA, Mason TJ, Reisse J, Suslick KS, eds. *Sonochemistry and Sonoluminescence*. Netherlands: Kluwer Publishers: 291–320.
- Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, et al, 2002. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 39:935–42.
- Swain WA, O'Byrne KJ, Faux SP 2004. Activation of p38 MAP kinase by asbestos in rat mesothelial cells is mediated by oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286(4):L859–65.
- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA 2004. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 3:487–514.
- Tadros FT 1982. Polymer adsorption and dispersion stability. In: Tadros FT, ed. *The Effect of Polymers on Dispersion Properties*. London, UK: Academic Press 1–18.
- Tagmatarchis N, Zaitoni A, Reschiglian P, et al, 2005. Separation and purification of functionalized water-soluble multi-walled carbon nanotubes by flow fieldflow fractionation. *Carbon* 43:1984–9.
- Takahashi H, Niidome Y, Niidome T, et al, 2006. Modification of gold nanorods using phosphatidylcholine to reduce cytotoxicity. *Langmuir*. Jun 3;22(1):2–5.
- Takenaka S, Karg E, Roth C, et al, 2001. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect*. 4:547–51.
- Takizawa H, Ohtoshi T, Kawasaki S, et al, 1999. Diesel exhaust particles induce NF-kappa B activation in human bronchial epithelial cells in vitro: importance in cytokine transcription. *J Immunol* 162:4705–11.
- Tan MH, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ 1996. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australas J Dermatol* 37:185–7.
- Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB 2004. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R431–44.
- Tasis D, Tagmatarchis N, Bianco A, Prato M 2006. Chemistry of carbon nanotubes. *Chem Rev* 106:1105–36.
- Taylor DA 2002. Dust in the wind. *Environ Health Perspect* 110(2):A80–7.
- Taylor LA, Schmitt HH, Carrier WD, et al, 2005. The Lunar Dust Problem: From Liability to Assot. 1st Space Exploration Conference: Continuing the Voyage of Discovery 30 January-1 February 2005, Orlando, Florida.
- Taylor MD, Erikson KM, Dobson AW, et al, 2006. Effects of inhaled manganese on biomarkers of oxidative stress in the rat brain. *Neurotoxicology* 27:788–97.
- Teeguarden JG, Hinderliter PM, Orr G, et al, 2007. Pharmacokinetics in vitro: dosimetry considerations for in vitro nanoparticle toxicity assessments. *Toxicol Sci* 95:300–12.

- Templeton RC, Ferguson PL, Washburn KM, et al, 2006. Life-cycle effects of single-walled carbon nanotubes (SWNTs) on an estuarine meiobenthic copepod. *Environ Sci Technol* 40:7387–93.
- Terada N, Hamano N, Maesako KI, et al, 1999. Diesel exhaust particulates upregulate histamine receptor mRNA and increase histamine-induced IL-8 and GM-CSF production in nasal epithelial cells and endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 29:52–9.
- Terman A, Brunk UT 2004. Molecules in focus: Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol* 36:1400–4.
- Terrones M, Jorio A, Endo M, et al, 2004. New direction in nanotube science. *Mater Today* 7:30–45.
- Terry LJ, Shows EB, Wentz SR 2007. Crossing the Nuclear Envelope: Hierarchical Regulation of Nucleocytoplasmic Transport. *Science* 318(5855):1412–1416.
- Thayer AM 2007. Carbon nanotubes by the metric ton. *Chem. Eng. News* 85 (46), 29–35.
- The Royal Society. 2004. Nanoscience and nanotechnologies: Opportunities and uncertainties. <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>
- Thibodeau GA, Patton KT 2003. *Anatomy and Physiology*, 5th ed. Mosby, St. Louis.
- Thiele L, Diederichs JE, Reszka R, et al, 2003. Competitive adsorption of serum proteins at microparticles affects phagocytosis by dendritic cells. *Biomaterials* 24(8):1409–18.
- Thill A, Zeyons O, Spalla O, et al, 2006. Cytotoxicity of CeO<sub>2</sub> nanoparticles for *Escherichia coli*. Physico-chemical insight of the cytotoxicity mechanism. *Environ Sci Technol* 40(19):6151–6.
- Thomas M, Kilbanov AM 2003. Conjugation to gold nanoparticles enhances polyethylenimine's transfer of plasmid DNA into mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(16):9138–43.
- Thompson SE, Parthasarathy S 2006. Moore's law: the future of Si microelectronics. *Mater Today* 9, 20–25.
- Thorok DL, Chen AK, Czupryns J, Tsourkas A 2006. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 34(1):23–38.
- Tian F, Cui D, Schwarz H, et al, 2006. Cytotoxicity of single-wall carbon nanotubes on human fibroblasts. *Toxicol In Vitro* 20(7):1202–12.
- Tice RR, Agurell E, Anderson D, et al, 2000. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environ Mol Mutagen* 35(3):206–221.
- Tilaki RM, Irajizad A, Mahdavi SM 2002. The effect of liquid environment on size and aggregation of gold nanoparticles prepared by pulsed laser ablation. *J Nanoparticle Res* 2002, online 23 September. <http://www.springerlink.com/content/s0w0435560741242/?p=1fd3b36fcfe74d58a0c6cb5c76abc6e3&pi%0>.
- Timblin CR, Shukla A, Berlinger I, et al, 2002. Ultrafine airborne particles cause increases in protooncogene expression and proliferation in alveolar epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 179: 98–104.
- Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, et al, 2003. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 11:1202–1208.
- Tjälve H, Henriksson J, Talkvist J, et al, 1996. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacol Toxicol* 79:347–56.
- Tjälve H, Henriksson J 1999. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology* 20(2–3):181–96.
- Tjälve H, Mejare C, Borg-Neczak K 1995. Uptake and transport of manganese in primary and secondary olfactory neurones in pike. *Pharmacol Toxicol* 77(1):23–31.
- Tkachenko AG, Xie H, Coleman D, et al, 2003. Multifunctional gold nanoparticle-peptide complexes for nuclear targeting. *J Am Chem Soc* 125:4700–4701.
- Tkachenko AG, Xie H, Liu Y, et al, 2004. Cellular trajectories of peptide-modified gold particle complexes: comparison of nuclear localization signals and peptide transduction domains. *Bioconjug Chem* 15(3):482–90.
- Toles CA, Marshall WE, Johns MM 1999. Surface functional groups on acidactivated nutshell carbons. *Carbon* 37:1207–14.
- Toll R, Jacobi U, Richter H, Lademann J, et al, 2004. Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *J Invest Dermatol* 123(1):168–76.
- Tomalia DA, Huang B, Swanson DR, et al, 2003. Structure control within poly(amidoamine) dendrimers: size, shape and regio-chemical mimicry of globular proteins. *Tetrahedron* 59:3799–813.
- Tomalia DA, Naylor AM, Goddard WA 1990. Starburst dendrimers—molecular-level control of size, shape, surface-chemistry, topology, and flexibility from atoms to macroscopic matter. *Angew Chem Int Ed* 29:138–75.

- Tomalia, DA, Baker H, Dewald J, et al, 1985. A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules. *Polym J* 17 (1): 117-132.
- Tong Z, Bischoff M, Nies L, et al, 2007. Impact of fullerenes (C60) on a soil microbial community. *Environ Sci Technol* 41, 2985-2991.
- Torous DK, Dertinger SD, Hall NE, Tometsko CR 2000. Enumeration of micronucleated reticulocytes in rat peripheral blood: A flow cytometric study. *Mut Res* 465:91-99.
- Tran CL, Buchanan RT, Cullen RT, et al, 2000. Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhal Toxicol* 12:1113-26.
- Trindade T, O'Brien P, Piekett NL 2001. Nanocrystalline semiconductors: synthesis, properties, and perspectives. *Chem Mater* 13:3843-58.
- Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, et al, 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Res* 69:8784-8789.
- Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, et al, 2006. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. *Toxicol Sci* 89(1):42-50.
- Tsurudome Y, Hirano T, Yamato H, et al, 1999. Changes in levels of 8-hydroxyguanine in DNA, its repair and OGG1 mRNA in rat lungs after intratracheal administration of diesel exhaust particles. *Carcinogenesis* 20:1573-6.
- Tuch TH, Brand P, Wichmann HE, et al, 1997. Variation of particle number and mass concentration in various size ranges of ambient aerosols in Eastern Germany *Atmospheric Environment* 31 (24): 4193-4197.
- Tufenkji N, Elimelech M 2004. Correlation equation for predicting single-collector efficiency in physicochemical filtration in saturated porous media. *Environ Sci Technol* 38(2):529-36.
- Tungittiplakorn W, Cohen C, Lion LW 2005. Engineered polymeric nanoparticles for bioremediation of hydrophobic contaminants. *Environ Sci Technol* 39, 1354-1358.
- Tungittiplakorn W, Lion LW, Cohen, C, Kim JY 2004. Engineered polymeric nanoparticles for soil remediation. *Environ. Sci. Technol.* 38, 1605-1610.
- Tuomala M, Hirvonen MR, Savolainen KM 1993. Changes in free intracellular calcium and production of reactive oxygen metabolites in human leukocytes by soluble and particulate stimuli. *Toxicology* 80(1):71-82.
- U.S. Department of Energy 1994. Airborne Release Fractions/Rates and Respirable Fractions for Nonreactor Nuclear Facilities, U.S. Department of Energy Handbook DOE-HDBK-3010-94, Washington, DC: U.S. Department of Energy, December 1994.
- U.S. Department of Energy 1998. Decision Analysis Techniques, Safety Notice Issue No. 95-01, Office of Nuclear and Facility Safety, Office of Operating Experience Analysis and Feedback, Washington, DC: U.S. Department of Energy, August 1995.
- Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS, Shakesheff KM 1999. Polymeric systems for controlled drug release. *Chem Rev* 99(11):3181-98.
- Uo M, Tamura K, Sato Y, et al, 2005. The cytotoxicity of metal-encapsulating carbon nanocapsules. *Small*. Aug;1(8-9):816-9.
- Urch B, Silverman F, Corey P, et al, 2005. Acute blood pressure responses in healthy adults during controlled air pollution exposures. *Environ Health Perspect* 113:1052-5.
- US EPA 2005a. Nanotechnology white, external review draft 2<sup>nd</sup> December 2005. Science Policy Council, US Environmental Protection Agency, Washington DC.
- US EPA U.S. 2005b. Draft Nanotechnology White Paper, [http://www.epa.gov/osa/pdfs/EPA\\_nanotechnology\\_white\\_paper\\_external\\_review\\_draft\\_12-02-2005.pdf](http://www.epa.gov/osa/pdfs/EPA_nanotechnology_white_paper_external_review_draft_12-02-2005.pdf)
- US EPA 1998a. US EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5100.
- US EPA 1998b. US EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5375.
- US EPA 1998c. US EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5395.
- Utell MJ, Frampton MW 2000. Acute health effects of ambient air pollution: the ultrafine particle hypothesis. *J Aerosol Med* 13:355-9.
- Utsunomiya S, Jensen KA, Keeler GJ, Ewing RC 2002. Uraninite and fullerene in atmospheric particulates. *Environ Sci Technol* 36, 4943-4947.
- Vahikangas K, Myllynen P 2006. Experimental methods to study human transplacental exposure to genotoxic agents. *Mutat Res* 608:129-35.

- Van Deurs B, Peterson OW, Olsnes S, et al, 1989. The ways of endocytosis. *Int Rev Cytol* 117:131-77.
- Van Lente F 2000. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 293:31-52.
- Vandeputte C, Guison I, Genestie-Denis I, et al, 1994. A microtiter plate assay for total glutathione and glutathione disulfide contents in cultured/isolated cells: performance study of a new miniaturized protocol. *Cell Biol Toxicol* 10(5-6):415-21.
- Vaseashta A, Vaclavikova M, Vaseashta S, et al, 2007. Nanostructures in environmental pollution detection, monitoring, and remediation. *Sci Technol Adv Mat* 8:47-59.
- Vdovenkova T, Strlicha V, Tsyganova A 2000. Silicon nanoparticles characterization by Auger electron spectroscopy. *Surf Sci* 454-56:952-6.
- Veerapaneni S, Wiesner MR 1993. Role of suspension polydispersivity in granular media filtration. *J Environ Eng* 119(1):172-90.
- Vega E, Egea M, Valls O, et al, 2006. Flurbiprofen loaded biodegradable nanoparticles for ophthalmic administration. *J Pharm Sci* 95:2393-405.
- Velasco-Santos C, Martinez-Hernandez AL, et al, 2003. Naturally produced carbon nanotubes. *Chem Phys Lett* 373, 272-276.
- Vellodi A 2004. Lysosomal storage disorders. *Br J Haematol* 128:413-31.
- Vercelli A, Repici M, Garbossa D, Grimaldi A 2000. Recent techniques for tracing pathways in the central nervous system of developing and adult mammals. *Brain Res Bull* 51:11-28.
- Verma DD, Verma S, Blume G, Fahr A 2003. Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin. *Int J Pharm* 258:141-51.
- Verma HC, Upadhyay C, Tripathi A, et al, 2002. Thermal decomposition pattern and particle size estimation of iron minerals associated with the cretaceous-tertiary boundary at Gubbio. *Meteorit Planet Sci* 37:901-909.
- Vermylea J, Nemmar A, Nemery B, et al, 2005. Ambient air pollution and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 3, 1955-1961.
- Verwey EJW, Overbeek JThG 1948. Theory of the stability of lyophobic colloids: the interaction of sol particles having an electric double layer, Elsevier, New York, p 205.
- Viarengo A, Nott JA 1993. Mechanisms of heavy-metal cation homeostasis in marine invertebrates. *Comp Biochem Physiol* 104:355-72.
- Vicent MJ, Duncan R 2006. Polymer conjugates: nanosized medicines for treating cancer. *Trends Biotechnol* 24(1):39-47.
- Viles-Gonzalez JF, Anand SX, Valdiviezo C, et al, 2004. Update in atherothrombotic disease. *Mt Sinai J Med* 71:197-208.
- Vinopal S, Ruml T, Kotrba P 2007. Biosorption of Cd<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup> by cell surface-engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Int Biodeterior Biodegr* 60:96-102.
- Visuri TI, Pukkala E, Pulkkinen P, Pasvolainen P 2006. Cancer incidence and causes of death among total hip replacement patients: a review based on Nordic cohorts with a special emphasis on metal-on-metal bearings. *Proc Inst Mech Eng H* 220(2):399-407.
- Waulkes MP 2003. Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res* 533(1-2):107-20.
- Wagner T, Bundschuh T, Schick R, Koster R 2004. Detection of aquatic colloids in drinking water during its distribution via a water pipeline network. *Water Sci Technol* 50, 27-37.
- Wagner T, Bundschuh T, Schick R, Schwartz T, Koster R 2003. Investigation of colloidal water content with laser-induced breakdown detection during drinking water purification. *Acta Hydrochim. Hydrobiol* 30, 266-274.
- Wallace WE, Keane MJ, Murray DK, et al, 2007. Phospholipid lung surfactant and nanoparticle surface toxicity: lessons from diesel soots and silicate dusts. *J Nanoparticle Res* 9:23-38.
- Walters KA 1989. Penetration enhancers and their use in transdermal therapeutic systems. In: Hadgraft J, Guy RH, editors. *Transdermal drug delivery: developmental issues and research initiatives*. New York: Marcel Dekker; p. 197-246.
- Wang F, Gao F, Lan M, et al, 2009a. Oxidative stress contributes to silica nanoparticle-induced cytotoxicity in human embryonic kidney cells. *Toxicol In Vitro* 23:808-815.
- Wang H, Huff TB, Zweifel DA, et al, 2005a. In vitro and in vivo two-photon luminescence imaging of single gold nanorods. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(44):15752-6.

- Wang HF, Wang J, Deng XY, et al, 2004. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *J Nanosci Nanotech* 4:1019–24.
- Wang IC, Tai LA, Lee DD, et al, 1999.  $C_{60}$  and water-soluble fullerene derivatives as antioxidants against radical-initiated lipid peroxidation. *J Med Chem* 42:4614–4620.
- Wang ML, Tuli R, Manner PA, et al, 2003. Direct and indirect induction of apoptosis in human mesenchymal stem cells in response to titanium particles. *J Orthop Res* 21(4):697-707.
- Wang X, Xu L 2005. An optimized murine model of ferric chloride-induced arterial thrombosis for thrombosis research. *Thromb Res* 115:95–100.
- Wang ZL, Poncharal P, de Heer WA 2000. Measuring physical and mechanical properties of individual carbon nanotubes by in situ TEM. *J Phys Chem Solids* 61:1025–30.
- Wang JX, Jiang DQ, Gu ZY, Yan XP 2006. Multiwalled carbon nanotubes coated fibers for solid-phase microextraction of polybrominated diphenyl ethers in water and milk samples before gas chromatography with electron-capture detection. *J Chromatogr A* 1137, 8-14.
- Wang X, Chen C, Hu W, et al, 2005b. Sorption of 243Am(III) to multiwall carbon nanotubes. *Environ Sci Technol* 39, 2856-2860.
- Wang Z, Zhang K, Zhao J et al, 2010. Adsorption and inhibition of butyrylcholinesterase by different engineered nanoparticles. *Chemosphere* 79: 86-92
- Wang ZY, Zhao J, Li FM, et al, 2009b. Adsorption and inhibition of acetylcholinesterase by different nanoparticles. *Chemosphere* 77, 67–73.
- Warheit D, Donner EM 2010. Rationale of genotoxicity testing of nanomaterials: Regulatory requirements and appropriateness of available OECD test guidelines. *Nanotoxicology Early Online*, 1–5.
- Warheit DB, Driscoll KE, Oberdoerster G, et al, 1995. Contemporary issues in fiber toxicology. *Fundam Appl Toxicol* 25(2):171–83.
- Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, et al, 2004. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci* 77:117–25.
- Warheit DB, Webb TR, Colvin VL, et al, 2007. Pulmonary bioassay studies with nanoscale and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics. *Toxicol Sci* 95:270–80.
- Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, et al, 2006. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO<sub>2</sub> rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. *Toxicol Sci* 91:227–36.
- Warheit DB 2004. Nanoparticles: health impacts? *Mater Today* 7:32–5.
- Watson, T 2005. USA Today, 18 September 2005.
- Wautelet M, Dauchot JP, Heesq M 2003. Size effects on the phase diagrams of nanoparticles of various shapes. *Mater Sci Eng C23*:187–90.
- Waychunas GA, Kim CS, Banfield JF 2005. Nanoparticulate iron oxide minerals in soils and sediments: unique properties and contaminant scavenging mechanisms. *J Nanoparticle Res* 7(4–5):409–33.
- Weinberg G, Ripper R, Felnstein DL, Hoffman W 2003. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 28(3):198-202.
- Weiss B 2006. Economic implications of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 27(3):362-8.
- Wellenius GA, Bateson TF, Mittleman MA, et al, 2005. Particulate air pollution and the rate of hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries in Pittsburgh, Pennsylvania. *Am J Epidemiol* 161:1030–6.
- Wells PG, Depledge MH, Butler JN, et al, 2001. Rapid toxicity assessment and biomonitoring of marine contaminants — exploiting the potential of rapid biomarker assays and microscale toxicity tests. *Mar Pollut Bull* 42:799–804.
- Welfens R, Coessens R, Van Puymbroeck S 2000. Ecotoxicity of contaminated suspended solids for filter feeders (*Daphnia magna*). *Arch Environ Contam Toxicol* 39:315–323.
- Werth JH, Linsenbühler M, Dammer SM, et al, 2003. Agglomeration of charged nanopowders in suspension. *Powder Technol* 133:106–12.
- Wesselkamper SC, Chen LC, Gordon T 2005. Quantitative trait analysis of the development of pulmonary tolerance to inhaled zinc oxide in mice. *Respir Res* 6 (1):73.
- West GB, Brown JH, Enquist BJ 1997. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science* 276:122–6.

- West JL, Halas NJ 2003. Engineered nanomaterials for biophotonics applications: improving sensing, imaging, and therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng* 5: 285-92.
- Wick P, Manser P, Limbach LK, et al, 2007. The degree and kind of agglomeration affect carbon nanotube cytotoxicity. *Toxicol Lett* 168:121-31.
- Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Falk R, et al, 2006a. No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. *Inhal Toxicol* 18(10):741-7.
- Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Seltz J, et al, 2006b. Negligible clearance of ultrafine particles retained in healthy and affected human lungs. *Eur Respir J* 28(2):286-90.
- Wiesner MR, Lowry GV, Alvarez P, et al, 2006. Assessing the risks of manufactured nanomaterials. *Environ Sci Technol* 40:4336-4345.
- Wigginton NS, Hans KL, Hochella MF 2007. Aquatic environmental nanoparticles. *J Environ Monitor* 9:1306-1316.
- Wilhelm C, Billotey C, Roger J, et al, 2003. Intracellular uptake of anionic superparamagnetic nanoparticles as a function of their surface coating. *Biomaterials* 24:1001-11.
- Wilkinson KJ, Joz-Roland A, Buffle J 1997. Different roles of pedogenic fulvic acids and aquagenic biopolymers on colloid aggregation and stability in freshwaters. *Limnol Oceanogr* 42:1714-1724.
- Williams DN, Gold KA, Holoman TRP, et al, 2006. Surface modification of magnetic nanoparticles using gum arabic. *J Nanoparticle Res* 8: 749-53.
- Wilson MR, Lighthbody JH, Donaldson K, et al, 2002. Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 184:172-9.
- Winston GW, Moore MN, Straatsburg I, Kirchlin M 1991. Lysosomal stability in *Mytilus edulis* L.: potential as a biomarker of oxidative stress related to environmental contamination. *Arch Environ Contam Toxicol* 21: 401-8.
- Wollnsky H 2006. Nanoregulation: A recent scare involving nanotech products reveals that the technology is not yet properly regulated. *EMBO Rep* 7(9): 858-861.
- Wood HM, Shoskes DA 2006. The role of nanobacteria in urologic disease. *World J Urol* 24(1):51-4.
- Wordley J, Walters S, Ayres JG 1997. Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 54: 108-16.
- Wörle-Knirsch JM, Pulskamp K, Krug HF 2006. Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays. *Nano Lett* 6(6):1261-8.
- Wright DT, Cohn LA, Li H, et al, 1994. Interactions of oxygen radicals with airway epithelium. *Environ Health Perspect* 10:85-90.
- Wu YL, Tok AIY, Boey FYC, et al, 2007. Surface modification of ZnO nanocrystals. *Appl Surf Sci* 253:5473-5479.
- Wudl F 2002. Fullerene materials. *J Mater Chem* 12, 1959-1963.
- Wurl O, Obbard JP 2004. A review of pollutants in the sea-surface microlayer (SML): a unique habitat for marine organisms. *Mar Pollut Bull* 48:1016-30.
- Xia T, Kovechich M, Brant J, et al, 2006. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Lett* 6:1794-807.
- Xiao L, Takada H, Maeda K, et al, 2005. Antioxidant effects of water-soluble fullerene derivatives against ultraviolet ray or peroxy lipid through their action of scavenging the reactive oxygen species in human skin keratinocytes. *Biomed Pharmacother* 59(7):351-8.
- Xu YH, Zhao DY 2006. Removal of lead from contaminated soils using poly(amidoamine) dendrimers. *Ind Eng Chem Res* 45, 1758-1765.
- Xu YH, Zhao DY 2005. Removal of copper from contaminated soil by use of poly(amidoamine) dendrimers. *Environ Sci Technol* 39, 2369-2375.
- Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, et al, 1995. In vivo biological behavior of a watermiscible fullerene: <sup>14</sup>C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Bio* 2:385-9.
- Yamawaki H, Iwai N 2006. Mechanisms underlying nano-sized air-pollution mediated progression of atherosclerosis: carbon black causes cytotoxic injury/inflammation and inhibits cell growth in vascular endothelial cells. *Circ J* 70:129-40.
- Yang CM, Kaneko K, Yudasaka M, et al, 2002. Effect of purification on pore structure of HiPCO single-walled carbon nanotube aggregates. *Nano Lett* 2:385-8.

- Yang L, Watts DJ 2005. Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles. *Toxicol Lett* 158:122–132.
- Yang K, Xing B 2007. Desorption of polycyclic aromatic hydrocarbons from carbon nanomaterials in water. *Environ Pollut* 145, 529-537.
- Yano E, Yokoyama Y, Higashi H, et al, 1990. Health effects of volcanic ash: a repeat study. *Arch Environ Health* 45(6):367-73.
- Yao KM, Habibian MM, Omella CR 1971. Water and waste water filtration—concepts and applications. *Environ Sci Technol* 5(11):1105–1112.
- Ye Y, Ahn CC, Witham C, et al, 1999. Hydrogen adsorption and cohesive energy of single-walled carbon nanotubes. *Appl Phys Lett* 74:2307–9.
- Yee C, Scotti M, Ulman A 1999. One-phase synthesis of thiol-functionalized platinum nanoparticles. *Langmuir* 15:4314–6.
- Yin H, Too HP, Chow GM 2005. The effects of particle size and surface coating on the cytotoxicity of nickel ferrite. *Biomaterials* 26(29):5818-26.
- Young BR, Pitt WG, Cooper SL 1988. Protein adsorption on polymeric biomaterials. I. Adsorptive isotherms. *J Colloid Interface Sci* 124:28–43.
- Yu WW, Chang E, Sayes CM, et al, 2006. Aqueous dispersion of monodisperse magnetic iron oxide nanocrystals through phase transfer. *Nanotechnology* 17, 4483–4487.
- Yushin G, Hoffman EN, Barsoum MW, et al, 2006. Mesoporous carbide-derived carbon with porosity tuned for efficient adsorption of cytokines. *Biomaterials* 27(34):5755–62.
- Zaca F, Benassi MS, Ghinelli M, et al, 1986. Myocardial infarction and histamine release. *Agents Actions* 18:258–61.
- Zelakiewicz BS, De Dios AC, Tong YY, 2003. <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of <sup>13</sup>C1- labeled octanethiol-protected Au nanoparticles: shifts, relaxations, and particle-size effect. *J Am Chem Soc* 125:18–9.
- Zeng L, Zhang L, Barron AR 2005. Tailoring aqueous solubility of functionalized single-wall carbon nanotubes over a wide pH range through substituent chain length. *Nano Lett* 5(10):2001–4.
- Zereini F, Wiseman C, Alt F, et al, 2001. Platinum and rhodium concentrations in airborne particulate matter in Germany from 1988 to 1998. *Environ Sci Technol* 35, 1996-2000.
- Zhang HZ, Gilbert B, Huang F, et al, 2003a. Water-driven structure transformation in nanoparticles at room temperature. *Nature* 424:1025–9.
- Zhang KM, Wexler AS 2004. Evolution of particle number distribution near roadways - Part I: analysis of aerosol dynamics and its implications for engine emission measurement. *Atmos Environ* 38:6643–6653.
- Zhang L, Xia D, Shen Q 2006. Synthesis and characterization of AgTiO<sub>2</sub> core-shell nanoparticles and TiO<sub>2</sub> nanobubbles. *J Nanoparticle Res* 8:23–8.
- Zhang L, Zeng L, Barron AR, Monteiro-Riviere NA 2007a. Biological interaction of functionalized single-walled carbon nanotubes in human keratinocytes. *Int J Toxicol* 26:103–113.
- Zhang MF, Yudasaka M, Koshio A, Iijima S 2002. Thermogravimetric analysis of single-wall carbon nanotubes ultrasonicated in monochlorobenzene. *Chem Phys Lett* 364:420–6.
- Zhang Y, Chen W, Zhang J, et al, 2007b. In vitro and in vivo toxicity of CdTe nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol.* 7(2):497-503.
- Zhang Q, Kusaka Y, Zhu X, et al, 2003. Comparative toxicity of standard nickel and ultrafine nickel in lung after intratracheal instillation. *J Occup Health* 45:23–30.
- Zhang WX 2003. Nanoscale iron particles for environmental remediation: an overview. *J Nanopart Res* 5, 323-332.
- Zhao X, Striolo A, Cummings FT 2005. C60 binds to and deforms nucleotides. *Biophys J* 89:3856–62.
- Zheng L, Hong FS, Lu SP, Liu C 2005. Effect of nano-TiO<sub>2</sub> on strength of naturally and growth aged seeds of spinach. *Biol Trace Elem Res* 104:83–91.
- Zheng M, Jagota A, Strano MS, et al, 2003. Structure-based carbon nanotube sorting by sequence-dependent DNA assembly. *Science* 302:1545–8.
- Zhou WP, Lewera A, Larsen R, et al, 2006. Size effects in electronic and catalytic properties of unsupported palladium nanoparticles in electrooxidation of formic acid. *J Phys Chem B Condens Matter Mater Surf Interfaces Biophys* 110(27):13393–8.
- Zhou JL, Liu R, Wilding A, Hibberd A 2007a. Sorption of selected endocrine disrupting chemicals to different aquatic colloids. *Environ Sci Technol* 41, 206-213.

- Zhou QX, Xiao JP, Wang WD 2007b. Trace analysis of triasulfuron and bensulfuron-methyl in water samples using a carbon nanotubes packed cartridge in combination with high-performance liquid chromatography. *Microchim Acta* 157, 93-98.
- Zhou QX, Ding YJ, Xiao JP 2006a. Sensitive determination of thiamethoxam, imidacloprid and acetamiprid in environmental water samples with solid-phase extraction packed with multiwalled carbon nanotubes prior to high-performance liquid chromatography. *Anal Bioanal Chem* 385, 1520-1525.
- Zhou QX, Wang WD, Xiao JP 2006b. Preconcentration and determination of nicosulfuron, thifensulfuron-methyl and metsulfuron-methyl in water samples using carbon nanotubes packed cartridge in combination with high performance liquid chromatography. *Anal Chim Acta* 559, 200-206.
- Zhou QX, Xiao JP, Wang WD 2006c. Using multi-walled carbon nanotubes as solid phase extraction adsorbents to determine dichlorodiphenyltrichloroethane and its metabolites at trace level in water samples by high performance liquid chromatography with UV detection. *J Chromatogr A* 1125, 152-158.
- Zhou QX, Xiao JP, Wang WD, et al, 2006d. Determination of atrazine and simazine in environmental water samples using multiwalled carbon nanotubes as the adsorbents for preconcentration prior to high performance liquid chromatography with diode array detector. *Talanta* 68, 1309e1315.
- Zhu L, Chang DW, Dai L, Hong Y 2007. DNA damage induced by multiwalled carbon nanotubes in mouse embryonic stem cells. *Nano Lett* 7(12):3592-7.
- Zhu YF, Hinds WC, Kim S, Shen S, Sioutas C 2002a. Study of ultrafine particles near a major highway with heavy-duty diesel traffic. *Atmos Environ* 36:4323-4335.
- Zhu YF, Hinds WC, Kim S, Sioutas C 2002b. Concentration and size distribution of ultrafine particles near a major highway. *J Air Waste Manage Assoc* 52:1032-1042.
- Zhu Y, Ran T, Li Y, et al, 2006b. Dependence of the cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes on the culture medium. *Nanotechnol* 17, 4668-4674.
- Zhu Y, Zhao Q, Li Y, et al, 2006c. The interaction and toxicity of multi-walled carbon nanotubes with *Styromychia mytilus*. *J. Nanosci. Nanotechnol* 6, 1357-1364.
- Zain S, Pojana G, Marcomini A 2007. Effect-Oriented Physicochemical Characterization of Nanomaterials, In: *Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects* (N. A. Monteiro-Riviere and C.L. Tran, eds.), pp. 19-59, Informa Health Care, New York, USA.