



Research article

Investigating the effect of nanoparticles with antioxidant properties on free radicals¹

Fatemeh Moradi

Undergraduate, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Science, Alzahra University, Tehran, Iran. f.mrd7297@gmail.com

Nadia Mahmoudi Khatir

Assistant Professor, Department of Biotechnology, Faculty of Biological Science, Alzahra University, Tehran, Iran (**Corresponding author**). n.khatir@alzahra.ac.ir

Abstract

Objectives: The purpose of this study is to investigate the effect of nanoparticles with antioxidant properties on free radicals.

Materials and methods: In order to achieve the goal of the research, the content and results of valid research articles related to the subject of the current research have been analyzed and reviewed.

Findings: Examining and analyzing the results of studies that have dealt with the effect of nanoparticles with antioxidant properties on free radicals, showed that nanoparticles have recently received much attention due to their many applications and unique properties. Oxidative stress is the cause of many diseases in humans. Oxidative stress is a phenomenon in which the balance between antioxidant defense and oxidants in the cell is disrupted. Antioxidants prevent damage caused by oxidants. Although antioxidants have been known for a long time, research on improved natural or synthetic antioxidants is still a topic of interest due to their important practical applications. Antioxidants may suffer from low stability under oxygen and in biological systems can be degraded before reaching their target sites; Or they can have adverse health effects that limit their use. Sometimes, it is desirable to remove the antioxidants from the homogenous system to which they have been added, after they have taken effect. In this context, nanotechnology has opened new opportunities to exploit the unique and innovative properties of nanomaterials, possibly in combination with some common natural or synthetic compounds, with the aim of achieving pioneering "nano-antioxidants" with enhanced properties. Some nanomaterials, including organic metal oxides (e.g., melanin, lignin) (i.e., cerium oxide) or metal nanoparticles (e.g., gold), exhibit intrinsic redox activity, often by scavenging radicals and/or It is associated with superoxide dismutase-like and catalase.

1. Received: 2022/04/01 ; Received in revised form: 2022/05/06 ; Accepted: 2022/06/12 ; Published online: 2022/09/23

© the authors

Publisher: Qom Islamic Azad University



Conclusions: Inorganic nanoparticles have been successfully evaluated in terms of antioxidant properties. Recently, nano antioxidants have shown the ability to reduce oxidative stress with greater sensitivity, cellular antioxidant activity and minimal cytotoxic effects and targeted delivery.

Keywords: Nanoparticles, Antioxidant, Free radical.



مقاله پژوهشی

بررسی اثر نانوذرات با خاصیت آنتی اکسیدانی بر رادیکال‌های آزاد^۱

فاطمه مرادی | کارشناسی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهراء(س)، تهران، ایران. f.mrd7297@gmail.com
نادیا محمودی خطیر | استادیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهراء(س)، تهران، ایران (نویسنده مسئول). n.khatir@alzahra.ac.ir

چکیده

هدف: پژوهش حاضر بررسی اثر نانوذرات با خاصیت آنتی اکسیدانی بر رادیکال‌های آزاد است. **مواد و روش‌ها:** در راستای تحقق هدف پژوهش، محتوا و نتایج مقالات معتبر پژوهشی مرتبط با موضوع پژوهش حاضر، مورد تحلیل و بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها: بررسی و تحلیل نتایج پژوهش‌هایی که به اثر نانوذرات با خاصیت آنتی اکسیدانی بر رادیکال‌های آزاد پرداخته‌اند، نشان داد که نانوذرات به دلیل کاربردهای فراوان و خواص منحصر به فردشان اخیراً بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. استرس اکسیداتیو، عامل بسیاری از بیماری‌ها در انسان است. استرس اکسیداتیو پدیده‌ای است که در آن تعادل بین دفاع آنتی اکسیدانی و اکسیدان‌ها در سلول مختل می‌شود. آنتی اکسیدان‌ها از آسیب ناشی از اکسیدان‌ها جلوگیری می‌کنند. اگرچه آنتی اکسیدان‌ها از دیرباز شناخته شده‌اند، اما تحقیقات در مورد آنتی اکسیدان‌های طبیعی یا مصنوعی بهبود یافته، به دلیل کاربردهای عملی مهم آن‌ها هنوز یک موضوع مورد توجه است. آنتی اکسیدان‌ها ممکن است از پایداری پایین تحت اکسایش رنج ببرند و در سیستم‌های بیولوژیکی می‌توانند قبل از رسیدن به سایت‌های هدف تخریب شوند؛ یا می‌توانند اثرات نامطلوبی بر سلامتی داشته باشند که استفاده از آنها را محدود می‌کند. گاهی اوقات، حذف آنتی اکسیدان‌ها از سیستم همگنی که به آن افزوده شده‌اند، پس از تأثیر آنها مطلوب است. در این زمینه، فناوری نانو فرصت‌های جدیدی را برای بهره‌برداری از خواص بی‌نظیر و خلاقانه نانومواد، احتمالاً در ترکیب با برخی از ترکیبات طبیعی یا مصنوعی معمولی، با هدف دستیابی به «نانو آنتی اکسیدان‌های» پیشگام با خواص افزایش یافته، باز کرده است. برخی از نانوموادها، از جمله اکسیدهای فلزی آلی (مثلاً ملانین، لیگنین) (یعنی اکسید سریم) یا نانوذرات فلزی (به عنوان مثال طلا)، فعالیت اکسیداسیون و کاهش ذاتی از خود نشان می‌دهند که اغلب با به دام انداختن رادیکال‌ها و/یا با سوپراکسید دیسموتاز مانند و کاتالاز مرتبط است.

۱. تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۲؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۲/۱۶؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۲؛ تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۷/۰۱

نتیجه‌گیری: نانوذرات معدنی با موفقیت از نظر خواص آنتی‌اکسیدانی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. اخیراً نانو آنتی‌اکسیدان‌ها توانایی کاهش استرس اکسیداتیو با حساسیت بیشتر، فعالیت آنتی‌اکسیدانی سلولی و کمترین اثرات سیتوتوکسیک و تحویل هدفمند را نشان داده‌اند.

کلیدواژه‌ها: نانوذرات، آنتی‌اکسیدان، رادیکال آزاد.

۱. نانوذرات

نانوذرات (قطر ۱-۱۰۰ نانومتر) به دلیل کاربردهای فراوان و خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی اخیراً مورد توجه محققین حوزه‌های مختلف قرار گرفته‌اند (۱). علاوه بر این، تحقیقات نانوذرات به دلیل خواص منحصر به فرد نوری، الکتریکی، مکانیکی، مغناطیسی و شیمیایی که می‌توان آنها را به اندازه کوچک و مساحت بزرگ آنها نسبت داد، در مقایسه با مواد حجیم، سرعت بیشتری داشته است (۲).

نانوذرات فلزی با استفاده از دو روش بالا به پایین و پایین به بالا ساخته می‌شوند. روش از بالا به پایین شامل فرآیندهای فیزیکی و شیمیایی است که فلزات را برای تولید نانوذرات کاهش می‌دهد. فرآیندهای فیزیکی شامل تابش، فرسایش لیزری و مراحل الکتروشیمیایی است، در حالی که فرآیندهای شیمیایی شامل عوامل کاهنده آلی و معدنی در محیط‌های آبی و غیرآبی است (۳،۴). روش از بالا به پایین دارای مشکلاتی مانند هزینه بالا، مصرف بسیار زیاد انرژی و استفاده از مواد شیمیایی خطرناک و غیرقابل تجزیه است. در روش پایین به بالا، از گیاهان و میکروارگانیسم‌های مختلف مانند جلبک‌ها، قارچ‌ها، مخمرها، باکتری‌ها و ویروس‌ها برای تولید نانوذرات ارزان و ایمن استفاده شده است. این رویکرد به عنوان شیمی بیوژنیک یا سبز (۵-۸) تعریف می‌شود.

نانوذرات در تشخیص، ترمیم زخم، دارورسانی، تصویربرداری مولکولی، تصفیه آب، کاتالیزور، لوازم آرایشی، پوشاک، صنایع غذایی و ضدآفتاب‌ها استفاده شده است. آنها همچنین دارای خواص ضد ویروسی، ضد میکروبی، آنتی ژنوتوکسیک، آنتی اکسیدان، ضد سرطان، ضد دیابت، ضد درد، ضد شوره، ضد انعقاد و ضد التهاب هستند (۹-۱۰). به دلیل خواص نوری متمایز و پایداری آنها در محلول‌های آبی، زیست‌زایی نانوذرات را می‌توان با مواد بیولوژیکی مختلف از جمله زیست توده، میوه‌ها، برگ‌ها، گیاهان، پروتئین‌ها، دانه‌ها و نشاسته‌ها که به‌عنوان عوامل کاهنده و پوشش‌دهنده عمل می‌کنند، به دست آورد. بیوسنتز نانوذرات سازگار با محیط زیست و ارزان بوده و در دو دهه گذشته جایگزین سنتز شیمیایی شده است (۱۱-۱۳).

۲. رادیکال آزاد

استرس اکسیداتیو پدیده‌ای است که می‌تواند به عنوان حالتی تعریف شود که در آن تعادل بین دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول و اکسیدان‌ها به دلیل اثر بیش از حد اکسیدان‌ها، به عنوان مثال گونه‌های

فعال اکسیژن^۱ یا نیتروژن^۲ و ترکیبات آلی حاوی رادیکال‌های آلکیل سولفانیل مولد گوگرد مختل شود، به عنوان مثال، یون‌های فلزات واسطه در حالت‌های اکسیداسیون پایین‌ترشان، به خودی خود گونه‌های اکسیدان نیستند، اما ممکن است با واکنش با پراکسید هیدروژن یا اکسیژن مولکولی، تشکیل گونه فعال اکسژن یا نیتروژن را تحریک کنند و در نتیجه به عنوان پرو اکسیدان عمل کنند. البته وجود اکسیدان‌ها نیز منجر به تغییرات اکسیداتیو سیستم بیولوژیکی در سطح مولکولی (پیوندهای غیراشباع لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA و غیره) می‌شود که باعث آسیب شده و در نهایت مرگ سلولی را تسریع می‌کنند (۱۴). این پدیده زمانی رخ می‌دهد که مواد اکسیداتیو بیش از حد تشکیل یا انباشته شوند و مکانیسم‌های دفاعی از کار بیافتند. گونه‌های فعال اکسیژن نشان‌دهنده مهم‌ترین گروه اکسیدان‌های حاوی رادیکال‌ها (هیدروکسیل، یون سوپراکسید) و همچنین غیررادیکال‌ها (پراکسید هیدروژن، پراکسیدهای آلی) هستند (۱۵). سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل محصولات کاهش اکسیژن توسط الکترون‌ها می‌باشند (۱۶). از نقطه نظر بیولوژیکی، رادیکال آنیون سوپراکسید توسط زنجیره تنفسی در میتوکندری و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز^۳ فاگوسیتیک تولید می‌شوند (۱۷).

بدن انسان روزانه حدود ۵ گرم گونه فعال اکسیژن تولید می‌کند. این مقدار برای تعادل پویا با تولید هرگونه اکسیژن ضروری برای زندگی و محافظت در برابر تأثیر سمی گونه فعال اکسژن است (۱۸). علاوه بر این، مقدار زیادی از گونه‌های نیتروژن فعال در طول استرس اکسیداتیو تشکیل می‌شود. رایج‌ترین نماینده گونه‌های فعال نیتروژن نیتراکسید^۴ است که توسط اکسیداسیون نیتروژن کاتالیز شده توسط نیتراکسید سینتاز تولید می‌شود (۱۹). نیتراکسید قادر به واکنش سریع با گونه‌های اکسیژن فعال (عمدتاً با رادیکال آنیون سوپراکسید) و تولید ترکیبات نیتروژن فعال بیشتر، به عنوان مثال پراکسی نیتريت یا اسید پراکسی نیتروژن است که می‌تواند بیشتر به دی اکسید نیتروژن یا هیدروکسیل تبدیل شود. این محصولات ممکن است واکنش‌های رادیکال جدیدی را آغاز کنند که منجر به آسیب به مولکول‌های زیستی (نیتروزیل‌اسیون DNA یا پروتئین‌ها) می‌شود (۲۰).

1. Reactive oxidative species (ROS)
2. Reactive nitrogen specie (RNS)
3. NADPH
4. NO

عمل گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن منجر به اکسیداسیون پیوند مضاعف اسیدهای چرب غیراشباع در لیپیدها (لیپوپروتئین‌ها، ساختارهای غشایی) و تشکیل آلدئیدها یا پراکسیدها می‌شود و در نتیجه این فرآیندها نفوذپذیری غشاء را تغییر می‌دهد (۲۱، ۲۲). اثر استرس اکسیداتیو بر پروتئین‌ها منجر به تغییرات انتقال یون (به طور عمده هموستاز یون‌های Ca^{2+})، غیرفعال‌سازی پروتئین و اصلاح فعالیت آنزیمی می‌شود (۲۳). دی‌اکسی‌ریبو نوکلئوتید اسید^۱ توسط برش حلقه دئوکسی‌ریبوز، اصلاح پایه یا شکستن زنجیره که منجر به جهش، خطای ترجمه یا مهار پروتئوسنتز می‌شود، آسیب می‌بیند (۲۴). با توجه به حقایق ذکر شده، بین استرس اکسیداتیو و چندین بیماری ناشی از استرس اکسیداتیو، ارتباط وجود دارد (۲۵)، مانند بیماری آلزایمر (۲۶)، تصلب شرایین (۱۹)، بیماری‌های قلبی عروقی (۲۱)، سرطان (۲۷-۲۹)، همچنین اختلالات روانی، مانند اختلال نقص توجه^۲ یا اسکیزوفرنی (۳۰). همچنین یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های بیولوژیکی که رادیکال‌های آزاد در آن نقش مهمی ایفا می‌کنند، فرآیند فاگوسیتوز از جمله دفاع در برابر میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا است (۳۱).

۳. آنتی اکسیدان‌ها

آنتی اکسیدان‌ها مواد طبیعی یا مصنوعی هستند که ممکن است از آسیب سلولی ناشی از اکسیدان‌ها (گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، رادیکال‌های آزاد، سایر مولکول‌های ناپایدار) جلوگیری کرده یا آن را به تأخیر بیندازند (۱۴). هالیول و گاتریج آنتی اکسیدان را به عنوان هر ماده‌ای که آسیب اکسیداتیو مولکول هدف را به تأخیر می‌اندازد، جلوگیری می‌کند یا از بین می‌برد، تعریف کرده‌اند (۳۲).

برای اینکه این ماده به عنوان یک آنتی اکسیدان در نظر گرفته شود، باید در غلظت کم فعال باشد (آنتی اکسیدان‌های فنلی اغلب در غلظت‌های بالا فعالیت خود را از دست می‌دهند و به عنوان پرواکسیدان عمل می‌کنند)، مقدار آن باید به میزان رضایت‌بخشی زیاد باشد تا مولکول هدف غیرفعال شود، باید با رادیکال‌های آزاد اکسیژن یا نیتروژن واکنش نشان دهد و محصول نهایی واکنش باید کمتر از رادیکال حذف شده سمی باشد. هیچ آنتی اکسیدان جهانی وجود ندارد؛ زیرا

1. DNA

2. ADHD

آنتی اکسیدان‌های مختلف با مکانیسم‌های مختلف، در مکان‌های مختلف، با گونه‌های واکنش‌پذیر مختلف، واکنش نشان می‌دهند و از اهداف مولکولی خاص محافظت می‌کنند (۳۲، ۳۳). به‌طور کلی، دفاع آنتی اکسیدانی می‌تواند با فرآیندهای درون‌تنی^۱ (سنتز آنزیم‌های درون سلولی - سوپراکسید دیسموتازها، سوپراکسید ردوکتازها، پراکسی ردوکسین‌ها، گلووتاتیون پراکسیدازها، کاتالازها، پپتیدها - گلووتاتیون؛ یا به شکل دفاع آنتی اکسیدانی خارج سلولی از ترانسفرانسی‌ها، رینتیه‌ها آلبومین، اورات، گلوکز؛ عوامل با جرم مولکولی کم - بیلی روبین، آلفا-کتو اسیدها، ملاتونین، لیپوئیک اسید، کوآنزیم Q، اسید اوریک)، یا با تأمین مواد از دست رفته در قالب رژیم غذایی (ویتامین‌های C، E، A، D، ریوفلاوین، تیامین، نیاسین، پیریدوکسین، کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، پلی فنول‌ها، اسیدهای آمینه، اسید فولیک، فیتوالکسین‌ها، عناصر سلنیم، آهن، روی، منیزیم) فعال شود (۳۴، ۳۵).

آنتی اکسیدان‌ها را می‌توان بسته به مکانیسم اثرشان به دو گروه تقسیم کرد:

(۱) آنتی اکسیدان‌های پیشگیرانه، که با به تأخیر انداختن یا توقف تشکیل اولیه گونه‌های رادیکال،

در فرآیند شروع، اختلال ایجاد می‌کنند.

(۲) آنتی اکسیدان‌های شکستن زنجیره که با رقابت با واکنش‌های انتشار، خود اکسیداسیون را

کاهش می‌دهند؛ یعنی با رادیکال‌ها سریع‌تر از بستر قابل اکسید شدن واکنش می‌دهند. علاوه بر

این آنتی اکسیدان‌های مستقیم، ترکیباتی که خود فعالیت آنتی اکسیدانی ندارند، اما می‌توانند باعث

تحریک و افزایش کارایی دفاع آنتی اکسیدانی درون‌زا در سیستم‌های بیولوژیکی شوند، معمولاً به

عنوان آنتی اکسیدان‌های غیرمستقیم طبقه‌بندی می‌شوند (۳۶).

نانوذرات آنتی اکسیدانی را می‌توان به دو دسته کلی طبقه‌بندی کرد:

(۱) نانوذرات با خواص آنتی اکسیدانی ذاتی.

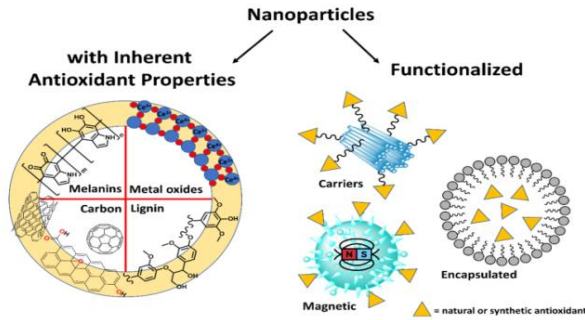
(۲) نانوذرات بی‌اثر با آنتی اکسیدان‌های عامل‌دار شده است. نوع دوم می‌تواند انواع بسیار

متفاوتی داشته باشد، مانند هسته‌ای با آنتی اکسیدان‌هایی که به طور کووالانسی روی سطح متصل

شده‌اند (به عنوان مثال، در مورد نانو آنتی اکسیدان‌های مغناطیسی)، یا حامل‌های غیرفعال که قادر

به ارائه و آزادسازی آنتی اکسیدان‌های مولکولی کوچک هستند (مثلاً، نانوکپسوله، نانولوله‌ها یا مواد

مزوپور) (۳۷، ۳۸) (شکل ۱).



شکل ۱- نانوذرات با فعالیت آنتی اکسیدانی: نانوذراتی اکسیدان (۳۹)

۴. نمونه‌های اخیر نانومواد مورد استفاده برای فعالیت آنتی اکسیدانی آنها

۴-۱. نانوذرات آنتی اکسیدانی ذاتی

رایج‌ترین نانوذرات با خواص آنتی اکسیدانی ذاتی بر پایه اکسیدهای فلزی هستند. نانوذرات سریم اکسید^۱ به دلیل توانایی فلز در چرخش بین حالت‌های یونی Ce^{3+} و Ce^{4+} به عنوان آنتی اکسیدان‌های کارآمد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. کمبود اتم‌های اکسیژن در سطح نانوذره منجر به حضور الکترون‌ها در اوربیتال‌های $4f$ برخی از اتم‌های سریم می‌شود. همه اتم‌های سریم (IV) به سریم (III) تبدیل نمی‌شوند، بنابراین، سریم با ۳ بار مثبت و ۴ بار مثبت، به طور همزمان روی سطح وجود دارند تا یک جفت ردوکس تشکیل دهند (۴۰).

علی‌رغم خواص مفید نانوذرات فلزی به عنوان آنتی اکسیدان (۴۱)، تأثیر زیست محیطی استفاده طولانی مدت آنها مطرح است (۴۲). این مشکل را می‌توان با استفاده از نانوذرات زیست تخریب‌پذیر کاهش داد. لیگنین، به عنوان یک پلی فنل پلیمری، یک عامل آنتی اکسیدانی طبیعی امیدوارکننده در نظر گرفته می‌شود و مطالعات متعددی برای کشف این ویژگی انجام شده است (۴۳، ۴۴). با این حال، حلالیت محدودی در حلال‌های آلی دارد. بنابراین، از روش‌های مختلفی برای کاهش وزن مولکولی و افزایش محتوای آن در گروه‌های هیدروکسیل استفاده می‌شود. مطالعات برای به دست آوردن و مشخص کردن نانوذرات لیگنین کاملاً جدید هستند و گزارش‌های محدودی وجود دارد (۴۵، ۴۶).

1. CeO_2

پیشرفت در فناوری نانو چندین نانوذرات با منشأ بیولوژیکی مانند نانوذرات ملانین را به عنوان آنتی اکسیدان‌های قوی به خودی خود نشان داده است (۴۷). این مواد به عنوان مثال به فعالیت ضد التهابی (۴۸)، بازسازی زخم (۴۹) و فعالیت ضد ایسکمیک (۴۷) مربوط می‌شوند. پلی دوپامین نیز می‌تواند هم‌افزایی رادیکال‌های آلکیل پروکسیل و هیدروپروکسیل به دام اندازد. واکنش کلیدی که این فعالیت آنتی اکسیدانی را توضیح می‌دهد، کاهش بخش‌های ارتو-کینون موجود در پلی دوپامین توسط واکنش با HOO• است (۵۰).

ملانین‌ها به دلیل زیست سازگاری بومی و زیست تخریب‌پذیری خود، توجه فزاینده‌ای را از نانوپزشکی تا نانو آرایشی و بهداشت به خود جلب می‌کنند (۵۱). با الهام از نانوذرات پلی دوپامین، نانوذرات مبتنی بر اتوکسیداسیون سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین) و ۱،۸-دی هیدروکسی نفتالین طراحی و توسعه یافته‌اند تا به ترتیب پلی سروتونین و آلودملانین دی هیدروکسی نفتالین، نوعی ملان بدون نیتروژن را بدست آورند.

نانوذرات پلی سروتونین، به دست آمده از پلیمریزاسیون اکسیداتیو انتقال‌دهنده عصبی معروف سروتونین، به عنوان نانومواد امیدوارکننده برای درمان سرطان با آزمایش خواص نور گرمایی، بارگذاری و انتشار دارو و زیست سازگاری آن استفاده شد (۵۲). در مقابل، نانوذرات آلودملانین مصنوعی از طریق مهار رادیکال، محافظت در برابر تشعشع را در سلول‌های پوست انسان نشان دادند (۵۳).

۴-۲. نانوذرات عامل‌دار

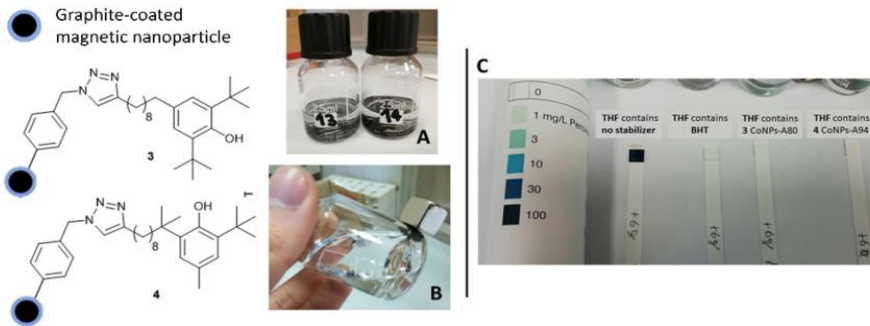
خواص آنتی اکسیدانی نانوذرات عامل‌دار به شدت به ترکیبات مورد استفاده برای سطح بستگی دارد.

عملکرد سطحی معمولاً با بهره‌برداری از آنتی اکسیدان‌های طبیعی یا مصنوعی انجام می‌شود. جدول (۱) فهرستی از نانوذرات و نوع عامل را نشان می‌دهد. اخیراً، نانواتمی اکسیدان‌هایی که با نیترو اکسیدها مانع متصل به سطح عامل‌دار شده‌اند نیز پیشنهاد شده‌اند (۵۴، ۵۵). نیتروکسیدهای مشتق شده از تترا متیل پیریدین اکسیل دسته‌ای از رادیکال‌های پایدار هستند که با پایداری بالا در آب زیر هوا مشخص می‌شوند که فعالیت آنتی اکسیدانی و بدون سمیت در شرایط آزمایشگاهی را نشان می‌دهند و می‌توانند به راحتی برای به دست آوردن انواع مختلفی از نانو آنتی اکسیدان‌ها استفاده شوند (۵۶).

جدول ۱ - فهرستی از برخی نانوذرات و نوع عامل

منبع	نوع عامل	نوع نانوذره
(۵۷)	گلوکاتینون	طلا
(۵۸)	کاروتنوئیدها	مگنتیت
(۵۹)	اسید گالیک	سیلیسیم دی اکسید
(۶۰)	کورکومین	نانولوله‌های هالوژیزیت
(۶۱)	اسید رزمارینیک	ذرات سیلیس
(۶۲)	اسید کافئیک	نانو کره‌های سیلیس
(۶۳)	آنالوگ‌های α -توکوفرول	نانولوله‌های هالوژیزیت - ترولوکس

عامل داروسازی سطحی نانوذرات اکسید آهن با اسید گالیک باعث به دست آوردن نانوانتی اکسیدان‌هایی با قابلیت جداسازی مغناطیسی، کارآمد و کم هزینه با کاربردهای بالقوه در صنایع پلیمری، آرایشی، زیست پزشکی و مواد غذایی می‌شود (۶۴). در سال ۲۰۱۹، کمپلکس مگنتیت-کوئرتستین با ظرفیت مهار رادیکال آزاد و رفتار فوق پارامغناطیس به دست آمد که دارای اثرات ضد قارچی و ضد باکتریایی بالقوه است (۶۵). نانومغناطیس‌های کبالت پوشش داده شده با کربن که توسط واحدهای α -توکوفرول یا هیدروکسی تولون بوتیله تزئین شده‌اند (شکل ۲)، می‌توانند به طور مؤثری با خوداکسیداسیون زیرلایه‌های آلی مقابله کنند و به طور موثر توسط یک آهنربای خارجی کنترل شوند (۶۶).



شکل ۲- نانوانتی اکسیدان‌های ۳ و ۴ معلق در تتراهیدروفوران (A) و بازیابی شده با آهنربای نئودیمیم (B)، نوارهای تست پراکسید (C)، عدم تشکیل پراکسید در نمونه حاوی آنتی اکسیدان‌ها و مرجع هیدروکسی تولون بوتیله را نشان می‌دهد (۶۵).

۵. روش‌های تعیین فعالیت آنتی اکسیدانی

تعیین فعالیت (یا ظرفیت) آنتی اکسیدانی نمونه‌هایی با منشاء مختلف، براساس روش‌ها و

سنجش‌های مختلف است. اصل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در شیمی نهفته است، که از آنجا با سایر زمینه‌های علمی مانند زیست‌شناسی، پزشکی و تغذیه تطبیق داده شد (۶۷). به عبارت دیگر، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی توانایی مولکول‌ها برای از بین بردن رادیکال‌های آزاد را توصیف می‌کند (۶۸). بعضی از روش‌های مورد استفاده در تعیین فعالیت آنتی‌اکسیدانی در جدول (۲) آماده است.

جدول ۲- روش‌های ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (۶۷)

روش	اساس کار	تعیین محصول نهایی
DPPH	واکنش با رادیکال آلی	رنگ‌سنجی
FRAP	واکنش با Fe^{3+}	رنگ‌سنجی
ORAC	واکنش با رادیکال پراکسیل توسط AAPH	از دست دادن فلورسانس
سنجش مهارى پراکسیداسیون لیپیدی	سیستم فنتون مانند ($CO_2+H_2O_2$)	رنگ‌سنجی
حسگرهای زیستی	حسگرهای زیستی مبتنی بر آنزیم برای اندازه‌گیری کل محتوای فنلی	ارزیابی الکتروتحلیلی
روش‌های نانوتکنولوژی	واکنش نمک فلز نجیب (Au, Ag) با ترکیب آنتی‌اکسیدانی	رنگ‌سنجی

۶. فعالیت آنتی‌اکسیدانی و محافظت پوستی نانوذرات طلا به عنوان یک ماده آرایشی

ایمن

نانوذرات طلا در لوازم آرایشی، به ویژه به عنوان ضد عفونی‌کننده زخم‌های پوست، کرم‌های ضد التهاب و ضد پیری استفاده می‌شود. پوست در معرض عوامل متعددی قرار می‌گیرد که به آن آسیب می‌رساند، از جمله آلودگی، قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش خورشیدی (UV)، دود سیگار و غیره. این عوامل مسئول تولید گونه‌های اکسیژن فعال هستند. گونه‌های فعال اکسیژن می‌تواند بیش از حد به سلول‌ها، DNA و پروتئین آسیب برساند. بنابراین، با تنظیم مثبت بیان متالوپروتئینازهای ماتریکس تخریب‌کننده^۱ کلاژن و الاستین، منجر به پیری پوست می‌شود (۶۹). کمک به پوست برای محافظت از خود، با ارائه منبع اضافی آنتی‌اکسیدان بسیار مهم است (۷۰).

1. Matrix metalloproteinases (MMP)

محققان کاربرد بالقوه نانوذرات طلائی سبز سنتز شده با استفاده از عصاره هوپرتیا آمباویلا^۱ را به عنوان یک ماده آرایشی مورد بررسی قرار داده و اثرات آنها را بر سلول‌های فیرو بلاست طبیعی انسان و همچنین فعالیت‌های آنتی اکسیدانی ارزیابی کرده‌اند. نتایج بررسی‌ها و تحقیقات علمی، پتانسیل نانوذرات را به عنوان ماده‌ای برای کاربردهای آرایشی نشان می‌دهد. نانوذرات طلا برای سلول‌های فیرو بلاست و سلول‌های پوستی غیرسمی است، و می‌تواند به طور موثر رادیکال‌های آزاد را از بین ببرد. همچنین از آسیب سلول‌های فیرو بلاست و سلول‌های پوستی توسط UV-A محافظت می‌کند. آزمایش‌های نظارتی برای اطمینان از ایمنی نانوذرات طلا، به عنوان مواد تشکیل‌دهنده در لوازم آرایشی نشان داد که نانوذرات طلا براساس دستورالعمل‌های OECD^۲ سمی، فوتوتوکسیک، ژنوتوکسیک، نیست و نانوذرات طلائی سبز، یک عنصر امیدوارکننده برای کاربردهای آرایشی است (۷۱).

۷. نقش درمانی نانوذرات در بیماری‌های مرتبط با رادیکال‌های آزاد

۷-۱. نانوذرات اکسید سریم و بهبود آسیب‌دیدگی خفیف مغزی

در آسیب خفیف مغزی،^۳ آسیب اولیه اغلب منجر به مرگ سلولی کم یا بدون مرگ سلولی در مغز می‌شود. مرحله آسیب ثانویه با مکانیسم‌های بیوشیمیایی مشخص می‌گردد که اختلال عملکرد سلولی را در دوره پس از آسیب ایجاد می‌کند. یکی از مکانیسم‌های آسیب ثانویه، تولید نابجای رادیکال‌های آزاد و افزایش استرس اکسیداتیو است. تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد پس از آسیب مغزی، مغز را در وضعیت غیرطبیعی استرس اکسیداتیو بالا قرار می‌دهد، و در فاز مزمن پس از آسیب باقی می‌ماند (۷۲، ۷۳). آنتی اکسیدان‌های سنتی در تلاش برای کاهش اثرات پاتولوژیک آسیب مغزی، مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اما با موفقیت محدودی در کارآزمایی‌های بالینی مواجه شده‌اند. یک مولکول از این آنتی اکسیدان‌ها قبل از، از دست دادن فعالیت، تنها یک رادیکال آزاد را از بین می‌برد. به دلیل سطوح بالای استرس اکسیداتیو مزمن ناشی از آسیب مغزی، آنتی اکسیدان‌های موثرتر باید برای مدت زمان طولانی فعال باشند (۷۴-۷۶).

1. Hubertia ambavilla

2. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)

3. Mild traumatic brain injury (MTBI)

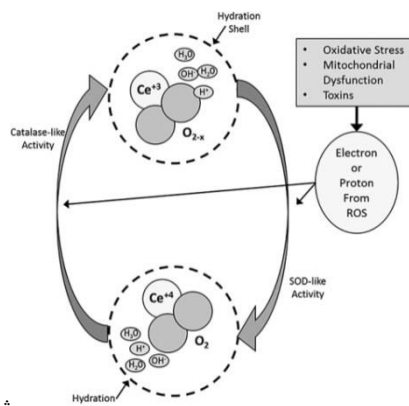
سربیم یک عنصر خاکی کمیاب از سری لانتانیدها است. برخلاف آنتی‌اکسیدان‌های سنتی، فعالیت مهار رادیکال نانوذر اکسید سربیم^۱ در شرایط بیولوژیکی احیاء می‌شود، و اجازه فعالیت پایدار را می‌دهد. نانوذرات اکسید سربیم همچنین از نورون‌ها و سایر انواع سلول‌ها در برابر چالش رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کنند و عملکردهای التهابی را کاهش می‌دهند (۷۷-۸۱). در مدل‌های مگس سرکه، نانوذرات اکسید سربیم طول عمر را افزایش داده و مگس‌ها را از چالش با عوامل مولد رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند (۷۷). در مدل موش‌های صحرایی مبتلاء به بیماری پارکینسون، نانوذرات اکسید سربیم سطوح دوپامین را در جسم مخطط بازیابی می‌کند و بقای عصبی را به‌طور چشمگیری بهبود می‌بخشد (۸۲). ظرفیت آنتی‌اکسیدانی نانوذرات سربیم از سه ویژگی این نانوذرات ناشی می‌شود:

(۱) سربیم در حالت +۳ یا +۴ وجود دارد و تبادل بین این ظرفیت‌ها پتانسیل آنتی‌اکسیدانی بالایی را ایجاد می‌کند.

(۲) دارای جای خالی اکسیژن یا «حفره‌های الکترونی» هستند.

(۳) کاهش اندازه ذرات در مقیاس نانو، سطح بالایی را برای واکنش‌های رادیکال آزاد و برهمکنش آنها با گونه‌های یونی در آب ایجاد می‌کند.

هر سه ویژگی به فعالیت برتر و احیاءکنندگی نانوذرات سربیم اکسید کمک می‌کنند (۸۴، ۸۳، ۱۱). در شکل (۳) مکانیسم عمل نانوذرات سربیم نشان داده شده است.



شکل ۳- مکانیسم فرضی عمل نانوذرات سربیم

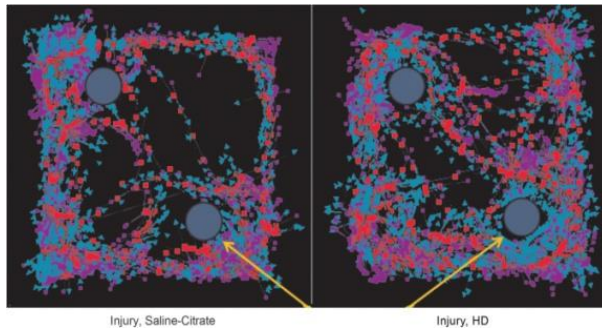
در یک نانو ذره اکسید سریم، اتم سریم در حالت‌های ظرفیت 3+ و 4+ وجود دارد که به اکسیژن متصل بوده و حاوی فضای خالی اکسیژن است. به عنوان مثال، هنگامی که در معرض یک رادیکال سوپراکسید قرار می‌گیرد، فعالیت مشابه سوپراکسید دیسموتاز^۱ نشان می‌دهد و Ce^{3+} با تغییر متناظر در جای خالی اکسیژن به Ce^{4+} تبدیل می‌شود. همچنین احتمالاً از پوسته هیدراتاسیون اطراف نانوذره اکسید سریم در این واکنش نقشی وجود دارد. سوپراکسید به H_2O_2 تبدیل می‌شود. از طریق فعالیت شبه کاتالاز شامل Ce^{4+} و پوسته هیدراتاسیون، H_2O_2 به $4H^+ + O_2$ و ظرفیت سریم به 3+ (با تغییرات متناظر در جای خالی اکسیژن) تبدیل می‌شود و نانوذره اکسید سریم اصلی را بازسازی می‌کند. در محیط بیولوژیکی، این عمل بسته به گونه‌های یونی، در معرض نانوذرات سریم اکسید، پوسته هیدراتاسیون و هرگونه یون‌های اطراف، در یک چرخه پیوسته وجود دارد. اگرچه از سوپراکسید و H_2O_2 به عنوان مثال استفاده شده، اما رادیکال‌های پاک شده می‌توانند در هر تعداد رادیکال آزاد مرتبط بیولوژیکی باشند، با گونه‌های یونی که در هر نقطه از چرخه وارد می‌شوند (۸۲).

نانوذرات سریم اکسید عملکردی مشابه با آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز دارند. به عنوان مثال، اگر یک رادیکال سوپراکسید تولید شود، با یون‌های Ce^{3+} و فضای خالی اکسیژن برهمکنش خواهد داشت و به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شود، در حالی که سریم به حالت 4+ تبدیل شده، و یک جای خالی اکسیژن پر می‌شود.

۴-۷. سمیت نانوذرات اکسید سریم

در مورد سمیت نانو ذرات سریم اکسید سوالاتی مطرح است. با این حال، دوزهای مورد استفاده در مطالعات قبلی ۱۰۰۰ برابر بیشتر از دوزهای مورد استفاده در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۲۰ (۸۲) است و در این مطالعه، هیچ شواهدی مبنی بر پیامدهای پاتولوژیک یا عصبی در دوزهای حداکثر 5 $\mu g/g$ که به صورت داخل وریدی به موش‌ها و موش‌های صحرائی تزریق می‌شد تا ۶ ماه پس از تجویز تک دوز، یافته نشده است (۸۲). البته، از آنجایی که یک دوز معین در مغز باقی می‌ماند و متابولیزه نمی‌شود، مطالعات طولانی‌تری مناسب است.

1. Superoxide dismutase (SOD)



شکل ۴- آسیب تروماتیک مغزی خفیف و کاوش اشیاء را در تست تشخیص شیء جدید تغییر می‌دهد. فلش‌های زرد نشان‌دهنده شیء جدید هستند. فلش‌های آبی در ردیابی نشان‌دهنده ردیابی نقطه‌بینی است، در حالی که مربع‌های قرمز نشان‌دهنده ردیابی مرکز بدن و مربع‌های بنفش نشان‌دهنده ردیابی پیام دم هستند. حیوان آسیب‌دیده که مربوط به گروه کنترل بود (سمت چپ)، زمان مشابهی را با هر دو شیء گذراند، اما قادر به تمایز بین اشیاء جدید و آشنا نبود. حیوانی که دوز بالای مزمن نانوذرات اکسید سربیم دریافت می‌کرد، بررسی ترجیحی شیء جدید را نشان داد که نشان‌دهنده بهبود حافظه است (۸۲).

۳-۷. استئوآرتریت و نانوذرات

استئوآرتریت^۱ یک بیماری دژنراتیو مفصل و بسیار شایع است. مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها یا عواملی که مکانیسم‌های گونه‌های فعال اکسیژن^۲ را در مفصل هدف قرار می‌دهند، می‌توانند شدت این بیماری را بدون عوارض جانبی استفاده مزمن از داروهای ضد درد کاهش دهند (۸۵).

تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱ در مفصل منجر به تولید گونه‌های فعال اکسیژن مانند پراکسیدها، رادیکال‌های هیدروکسیل و اکسید نیتریک و کاهش همزمان آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند سوپراکسید دیسموتاز می‌شود (۸۶، ۸۷). استرس اکسیداتیو حاصل منجر به تنظیم دگرگونی آنزیم‌های کاتابولیک، تخریب ماتریکس خارج سلولی^۳، کاهش سنتز ماتریکس، التهاب مفاصل و مرگ و پیری سلول‌های غضروفی می‌شود و در نتیجه به پیشرفت کلی بیماری کمک می‌کند (۸۶).

1. Osteoarthritis (OA)
2. Reactive oxidative species (ROS)
3. Extracellular matrix (ECM)

۸. نتیجه گیری

این بررسی کوتاه مروری بر فعالیت آنتی اکسیدانی نانوذرات ارائه می‌کند. امروزه نانوتکنولوژی و سنتز نانوذرات بسیار مورد توجه قرار گرفته است. به دلیل خواص فارماکولوژیک نانوذرات در مباحث مربوط به دارو و درمان، پژوهش‌های بسیاری انجام شده است. در چند دهه اخیر، نانوذرات معدنی با موفقیت از نظر خواص آنتی اکسیدانی، مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و اخیراً نانو آنتی اکسیدان‌ها توانایی کاهش استرس اکسیداتیو با حساسیت بیشتر، فعالیت آنتی اکسیدانی سلولی، کمترین اثرات سیتوتوکسیک و تحویل هدفمند را نشان داده‌اند. در این زمینه، اتصال کووالانسی یا کپسوله‌سازی آنتی‌اکسیدان‌ها با نانوکره‌هایی با منشأهای مختلف، مانند نانوذرات معدنی، نانوذرات فلزی، نانوذرات مبتنی بر پلیمر طبیعی، لیپوزوم‌ها، نانوذرات مبتنی بر پروتئین- پلی‌ساکارید و بسیاری از ترکیب‌های دیگر آزمایش شده و در حال انجام است. توانایی آنتی اکسیدانی آنتی اکسیدان‌ها را می‌توان با محصور کردن آنها در نانوحامل‌ها یا اتصال آنها به سطح نانومواد، افزایش داد. توسعه تحول جدید و کارآمد نانو آنتی اکسیدان‌های درمانی و همچنین طراحی سنجش‌های فعالیت آنتی اکسیدانی جدید، برای اندازه‌گیری‌های دقیق و قابل اعتماد، به عنوان یک پیش‌نیاز ضروری است. از این‌رو، درک بهتر مولکول‌های جدید و نانو ساختارها و فناوری نانو و همچنین ترکیب آن‌ها به شکلی منحصر به فرد با خواص آنتی اکسیدانی بیشتر، درمان‌های آینده با واسطه نانو آنتی اکسیدان را شکل خواهد داد.

References

1. Yildirimer L, Thanh NTK, Loizidou M & Seifalian AM. Toxicology and clinical potential of nanoparticles. *Nano Today*. 2011; 6(6): 585-607.
2. Joy Prabu H & Johnson I. Plant-mediated biosynthesis and characterization of silver nanoparticles by leaf extracts of *Tragia involucrata*, *Cymbopogon citronella*, *Solanum verbascifolium* and *Tylophora ovata*. *Karbala International Journal of Modern Science*. 2015; 1(4): 237-46.
3. Zamiri R, Azmi BZ, Sadrolhosseini AR, Ahangar HA, Zaidan AW & Mahdi MA. Preparation of silver nanoparticles in virgin coconut oil using laser ablation. *Int J Nanomedicine*. 2011; 6: 71-5.
4. Abid JP, Wark AW, Brevet PF & Girault HH. Preparation of silver nanoparticles in solution from a silver salt by laser irradiation. *Chem Commun (Camb)*. 2002; 7: 792-3.
5. Kaliamurthi S, Selvaraj G, Çakmak ZE & Çakmak T. Production and characterization of spherical thermostable silver nanoparticles from *Spirulina platensis* (Cyanophyceae). *Phycologia*. 2016; 55(5): 568-76.
6. El-Baz AF, El-Batal AI, Abomosalam FM, Tayel AA, Shetaia YM & Yang ST. Extracellular biosynthesis of anti-*Candida* silver nanoparticles using *Monascus purpureus*. *J Basic Microbiol*. 2016; 56(5): 531-40.
7. Korbekandi H, Mohseni S, Mardani Jouneghani R, Pourhossein M & Irvani S. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces cerevisiae*. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2016; 44(1): 235-9.
8. Sabbagh F, Kiarostami K, Mahmoudi Khatir N, Rezaia S & Muhamad II. Green synthesis of MgO. 99 ZnO. 010 nanoparticles for the fabrication of κ -Carrageenan/NaCMC hydrogel in order to deliver catechin. *Polymers*. 2020; 12(4): 861.
9. Ghosh Chaudhuri R & Paria S. Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *Chem Rev*. 2012; 112(4): 2373-433.
10. K S, S G, T R & T B. Biomedical potential of silver nanoparticles synthesized from calli cells of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Journal of Nanobiotechnology*. 2011; 9(1): 43.
11. Hoag G, Collins J, Holcomb J, Hoag J, Nadagouda M & Varma R. Degradation of bromothymol blue by greener nano-scale zero-valent iron synthesized using tea polyphenols. *Journal of Materials Chemistry*. 2009; 19: 8671-7.
12. Kaliamurthi S, Selvaraj G & Ramanathan T. Influence of Leaf Broth Concentration of *Excoecaria Agallocha* as a Process Variable in Silver Nanoparticles Synthesis. *J Nanomed Res*. 2014; 1: 1-5.
13. Mahal A, Khullar P, Kumar H, Kaur G, Singh N, Jelokhani-Niaraki M & et al. Green Chemistry of Zein Protein Toward the Synthesis of Bioconjugated Nanoparticles: Understanding Unfolding, Fusogenic Behavior, and Hemolysis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2013; 1(6): 627-39.
14. Azeez L, Lateef A & Adebisi SA. Silver nanoparticles (AgNPs) biosynthesized using pod extract of *Cola nitida* enhances antioxidant activity and phytochemical composition of

- Amaranthus caudatus Linn. *Applied Nanoscience*. 2017; 7(1-2): 59-66.
15. Li Z, Jiang H, Xu C & Gu L. A review: Using nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of phenolic phytochemicals. *Food Hydrocolloids*. 2015; 43: 153-64.
 16. Apak Ra, Özyürek M, Güçlü K & Çapanoğlu E. Antioxidant activity/capacity measurement. 1. Classification, physicochemical principles, mechanisms, and electron transfer (ET)-based assays. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2016; 64(5): 997-1027.
 17. Hayyan M, Hashim MA & AlNashef IM. Superoxide ion: generation and chemical implications. *Chemical reviews*. 2016; 116(5): 3029-85.
 18. Ďuračková Z. Some current insights into oxidative stress. *Physiological research*. 2010; 59(4).
 19. Su J & Groves JT. Mechanisms of peroxynitrite interactions with heme proteins. *Inorganic chemistry*. 2010; 49(14): 6317-29.
 20. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science*. 1978; 201(4359): 875-80.
 21. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010; 459(6): 923-39.
 22. Voetsch B, Jin RC & Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochemistry and cell biology*. 2004; 122(4): 353-67.
 23. Kaysen GA & Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004; 15(3): 538-48.
 24. Del Rio D, Stewart AJ & Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*. 2005; 15(4): 316-28.
 25. Viner RI, Hühmer AF, Bigelow DJ & Schöneich C. The oxidative inactivation of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase by peroxynitrite. *Free radical research*. 1996; 24(4): 243-59.
 26. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M & Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal*. 2003; 17(10): 1195-214.
 27. Phaniendra A, Jestadi DB & Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*. 2015; 30(1): 11-26.
 28. Nazem A, Mansoori GA. Nanotechnology solutions for Alzheimer's disease: advances in research tools ,diagnostic methods and therapeutic agents. *Journal of Alzheimer's disease*. 2008; 13(2): 199-223.
 29. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxidants & redox signaling*. 2008; 10(11): 1923-40.
 30. Katta R & Brown DN. Diet and skin cancer: The potential role of dietary antioxidants in nonmelanoma skin cancer prevention. *Journal of skin cancer*. 2015 (2015).
 31. Akter M, Sikder MT, Rahman MM, Ullah AA, Hossain KFB, Banik S & et al. A systematic review on silver nanoparticles-induced cytotoxicity: Physicochemical properties and perspectives. *Journal of advanced research*. 2018; 9: 1-16.

32. Piao MJ, Kang KA, Lee IK, Kim HS, Kim S, Choi JY & et al. Silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human liver cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Toxicology letters*. 2011; 201(1): 92-100.
33. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000; 109(1): 33-44.
34. Halliwell B & Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA, 2015.
35. Cillard J, Cillard P & Cormier M. Effect of experimental factors on the prooxidant behavior of α -tocopherol. *Journal of the American Oil Chemists' Society*. 1980; 57(8): 255-261.
36. Valgimigli L & Pratt DA. *Antioxidants in Chemistry and Biology*. Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, 2012.
37. Lvov Y, Wang W, Zhang L & Fakhruddin R. Halloysite clay nanotubes for loading and sustained release of functional compounds. *Advanced Materials*. 2016; 28(6): 1227-1250.
38. Gastaldi L, Ugazio E, Sapino S, Iliade P, Miletto I & Berlier G. Mesoporous silica as a carrier for topical application: the Trolox case study. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2012; 14(32): 11318-26.
39. Baschieri A & Amorati R. Methods to Determine Chain-Breaking Antioxidant Activity of Nanomaterials beyond DPPH. *A Review Antioxidants*. 2021; 10(10): 1551.
40. Esch F, Fabris S, Zhou L, Montini T, Africh C, Fornasiero P & et al. Electron localization determines defect formation on ceria substrates. *Science*. 2005; 309(5735): 752-5.
41. Valgimigli L, Baschieri A & Amorati R. Antioxidant activity of nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry*. 2018; 6(14): 2036-51.
42. Duan H, Wang D & Li Y. Green chemistry for nanoparticle synthesis. *Chemical Society Reviews*. 2015; 44(16): 5778-92.
43. Gong W, Xiang Z, Ye F & Zhao G. Composition and structure of an antioxidant acetic acid lignin isolated from shoot shell of bamboo (*Dendrocalamus Latiforus*). *Industrial Crops and Products*. 2016; 91: 340-9.
44. Espinoza-Acosta JL, Torres-Chávez PI, Ramírez-Wong B, López-Saiz CM & Montañón-Leyva B. Antioxidant, antimicrobial, and antimutagenic properties of technical lignins and their applications. *BioResources*. 2016; 11(2): 5452-81.
45. Figueiredo P, Lintinen K, Hirvonen JT, Kostianen MA & Santos HA. Properties and chemical modifications of lignin: Towards lignin-based nanomaterials for biomedical applications. *Progress in Materials Science*. 2018; 93: 233-69.
46. Piccinino D, Capecci E, Tomaino E, Gabellone S, Gigli V, Avitabile D & et al. Nano-Structured Lignin as Green Antioxidant and UV Shielding Ingredient for Sunscreen Applications. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(2).
47. Liu Y, Ai K, Ji X, Askhatova D, Du R, Lu L & et al. Comprehensive Insights into the Multi-Antioxidative Mechanisms of Melanin Nanoparticles and Their Application To Protect Brain from Injury in Ischemic Stroke. *J Am Chem Soc*. 2017; 139(2): 856-62.
48. Zhao H, Zeng Z, Liu L, Chen J, Zhou H, Huang L & et al. Polydopamine nanoparticles for

- the treatment of acute inflammation-induced injury. *Nanoscale*. 2018; 10(15): 6981-91.
49. Liang Y, Zhao X, Hu T, Han Y & Guo B. Mussel-inspired, antibacterial, conductive, antioxidant, injectable composite hydrogel wound dressing to promote the regeneration of infected skin. *J Colloid Interface Sci*. 2019; 556: 514-28.
 50. Guo Y, Baschieri A, Mollica F, Valgimigli L, Cedrowski J, Litwinienko G & et al. Hydrogen Atom Transfer from HOO. to ortho-Quinones Explains the Antioxidant Activity of Polydopamine. *Angewandte Chemie International Edition*. 2021; 60(28): 15220-4.
 51. Mavridi-Printezi A, Guernelli M, Menichetti A & Montalti M. Bio-Applications of Multifunctional Melanin Nanoparticles: From Nanomedicine to Nanocosmetics. *Nanomaterials*. 2020; 10(11).
 52. Nakatsuka N, Hasani-Sadrabadi MM, Cheung KM, Young TD, Bahlakeh G, Moshaverinia A & et al. Polyserotonin Nanoparticles as Multifunctional Materials for Biomedical Applications. *ACS Nano*. 2018; 12(5): 4761-74.
 53. Zhou X, McCallum NC, Hu Z, Cao W, Gnanasekaran K, Feng Y & et al. Artificial Allomelanin Nanoparticles. *ACS Nano*. 2019; 13(10): 10980-90.
 54. Le D, Dilger M, Pertici V, Diabaté S, Gignes D, Weiss C & et al. Ultra-Fast Synthesis of Multivalent Radical Nanoparticles by Ring-Opening Metathesis Polymerization-Induced Self-Assembly. *Angewandte Chemie International Edition*. 2019; 58(14): 4725-31.
 55. Genovese D, Baschieri A, Vona D, Baboi RE, Mollica F, Prodi L & et al. Nitroxides as Building Blocks for Nanoantioxidants. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021; 13(27): 31996-2004.
 56. Soule BP, Hyodo F, Matsumoto K, Simone NL, Cook JA, Krishna MC & et al. The chemistry and biology of nitroxide compounds. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42(11): 1632-50.
 57. Luo M, Boudier A, Claret I, Maincent P, Schneider R & Leroy P. Gold Nanoparticles Grafted by Reduced Glutathione With Thiol Function Preservation. *Colloid and Interface Science Communications*. 2016; 14: 8-12.
 58. Saravani R, Sargazi S, Saravani R, Rabbani M, Rahdar A & Taboada P. Newly crocin-coated magnetite nanoparticles induce apoptosis and decrease VEGF expression in breast carcinoma cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020; 60: 101987.
 59. Deligiannakis Y, Sotiriou GA & Pratsinis SE. Antioxidant and antiradical SiO₂ nanoparticles covalently functionalized with gallic acid. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2012; 4(12): 6609-17.
 60. Massaro M, Amorati R, Cavallaro G, Guernelli S, Lazzara G, Milioto S & et al. Direct chemical grafted curcumin on halloysite nanotubes as dual-responsive prodrug for pharmacological applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016; 140: 505-13.
 61. Arriagada F, Günther G & Morales J. Nanoantioxidant-based silica particles as flavonoid carrier for drug delivery applications. *Pharmaceutics*. 2020; 12(4): 302.
 62. Arriagada F, Günther G, Nos J, Nonell S, Olea-Azar C & Morales J. Antioxidant Nanomaterial Based on Core-Shell Silica Nanospheres with Surface-Bound Caffeic Acid:

- A Promising Vehicle for Oxidation-Sensitive Drugs. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9(2).
63. Massaro M, Riela S, Guernelli S, Parisi F, Lazzara G, Baschieri A & et al. A synergic nanoantioxidant based on covalently modified halloysite-trolox nanotubes with intraluminal loaded quercetin. *Journal of Materials Chemistry*. 2016; 4(13): 2229-41.
64. Shah ST, A Yehya W, Saad O, Simarani K, Chowdhury Z, Alhadi A & et al. Surface Functionalization of Iron Oxide Nanoparticles with Gallic Acid as Potential Antioxidant and Antimicrobial Agents. *Nanomaterials*. 2017; 7(10): 306.
65. Shah ST, Yehya WA, Chowdhury ZZ & Simarani K. Magnetically directed antioxidant and antimicrobial agent: synthesis and surface functionalization of magnetite with quercetin. *Peer J*. 2019; 7: e7651.
66. Vighianisi C, Di Pilla V, Menichetti S, Rotello VM, Candiani G, Malloggi C & et al. Linking an α -tocopherol derivative to cobalt (0) nanomagnets: magnetically responsive antioxidants with superior radical trapping activity and reduced cytotoxicity. *Chemistry*. 2014; 20(23): 6857-60.
67. Bedlovičová Z, Strapáč I, Baláž M & Salayová A. A brief overview on antioxidant activity determination of silver nanoparticles. *Molecules*. 2020; 25(14): 3191.
68. Cao G & Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clinical chemistry*. 1998; 44(6): 1309-15.
69. Burke KE. Mechanisms of aging and development- A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mechanisms of ageing and development*. 2018; 172: 123-30.
70. Burke K. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004; 3(3): 149-55.
71. Ben Haddada M, Gerometta E, Chawech R, Sorres J, Bialecki A, Pesnel S & et al. Assessment of antioxidant and dermoprotective activities of gold nanoparticles as safe cosmetic ingredient. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020; 189: 110855.
72. Ansari MA, Roberts KN & Scheff SW. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008; 45(4): 443-52.
73. Rodriguez-Rodriguez A, Jose Egea-Guerrero J, Murillo-Cabezas F & Carrillo-Vico A. Oxidative stress in traumatic brain injury. *Current medicinal chemistry*. 2014; 21(10): 1201-11.
74. Goshisht MK, Moudgil L, Rani M, Khullar P, Singh G, Kumar H & et al. Lysozyme Complexes for the Synthesis of Functionalized Biomaterials To Understand Protein-Protein Interactions and Their Biological Applications. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2014; 118(48): 28207-19.
75. Hu G, Lyeth BG, Zhao X, Mitchell JB & Watson JC. Neuroprotection by the stable nitroxide 3-carbamoyl-proxyl during reperfusion in a rat model of transient focal ischemia. *Journal of neurosurgery*. 2003; 98(2): 393-6.
76. Cuzzocrea S, McDonald M, Mazzon E, Siriwardena D, Costantino G, Fulia F & et al. Effects of tempol, a membrane-permeable radical scavenger, in a gerbil model of brain

- injury. *Brain research*. 2000; 875(1-2): 96-106.
77. Rzigalinski BA, Meehan K, Whiting MD, Dillon CE, Hockey K & Brewer M. *Antioxidant nanoparticles*. New York: CRC Press, 2011: 100-22.
78. Ciofani G, Genchi GG, Liakos I, Cappello V, Gemmi M, Athanassiou A & et al. Effects of cerium oxide nanoparticles on PC12 neuronal-like cells: proliferation, differentiation, and dopamine secretion. *Pharmaceutical research*. 2013; 30(8).
79. Tsai Y-Y, Oca-Cossio J, Agering K, Simpson NE, Atkinson MA, Wasserfall CH & et al. *Wasserfall, Ioannis Constantinidis, and Wolfgang Sigmund*. Novel synthesis of cerium oxide nanoparticles for free radical scavenging, 2007: 325-332.
80. Schubert D, Dargusch R, Raitano J & Chan S-W. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006; 342(1): 86-91.
81. Das M, Patil S, Bhargava N, Kang J-F, Riedel LM, Seal S & et al. Auto-catalytic ceria nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons. *Biomaterials*. 2007; 28(10): 1918-25.
82. Bailey ZS, Nilson E, Bates JA, Oyalowo A, Hockey KS, Sajja V & et al. Cerium Oxide Nanoparticles Improve Outcome after In Vitro and In Vivo Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2020; 37(12): 1452-62.
83. Aneggi E, Boaro M, de Leitenburg C, Dolcetti G & Trovarelli A. Insights into the redox properties of ceria-based oxides and their implications in catalysis. *Journal of Alloys and Compounds*. 2006; 408: 1096-102.
84. Singh N, Cohen CA & Rzigalinski BA. Treatment of neurodegenerative disorders with radical nanomedicine. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1122(1): 219-30.
85. Collins JA, Diekman BO & Loeser RF. Targeting aging for disease modification in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2018; 30(1).
86. Lepetsos P & Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016; 1862(4): 576-91.
87. Poulet B & Beier F. Targeting oxidative stress to reduce osteoarthritis. Springer, 2016: 1-2.