

ОГЛЯДИ, ЛЕКЦІЇ

УДК 539.51-022.513.2:615.9

<https://doi.org/10.33573/ujoh2022.03.224>

ДО ПИТАННЯ ІНТЕНСИФІКАЦІЇ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ БІОСУБСТРАТІВ ПРИ ДІЇ НАНОРОЗМІРНИХ МАТЕРІАЛІВ

Ішейкін К. Є., Леоненко О. Б., Патика Т. І.

Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. Перетворення в структурі й фізико-хімічних властивостях сучасних нанорозмірних матеріалів, порівняно з аналогами в макроформах, призводять до змін їхньої біологічної активності, включаючи вільнорадикальне окиснення біосубстратів як один з найважливіших механізмів токсичності цієї продукції. Оксидативний стрес, індукований інженерними наночастинками, обумовлюється їхнім розміром, площею поверхні, складом і проявляється вільнорадикальними перекисними ушкодженнями білків, ліпідів, нуклеїнових кислот. Наночастки спричиняють оксидативний стрес і подальші патофізіологічні ефекти, включаючи запалення, фіброз, генотоксичність.

Мета дослідження — обґрунтування значимості змін інтенсивності вільнорадикального окиснення біосубстратів у механізмі пошкоджуючої дії нанорозмірних матеріалів як основних показників їхньої токсичності.

Матеріали та методи дослідження. Вибірковий аналіз джерельної бази даних дослідження: вітчизняні та іноземні наукові матеріали, інформаційні матеріали (ресурси Medline, Pubmed, Medscape, Elsevier, Scopus, Web of Science та ін.) для систематизації та узагальнення даних, що стосуються проблеми дослідження.

Результати. Пошкоджуюча дія наночастинок на організм людини здійснюється декількома механізмами. Основними й найважливішими з них є інтенсифікація вільнорадикального окиснення біосубстратів з руйнуванням макромолекул (білків, фосfolіпідів, нуклеїнових кислот), порушення клітинних процесів, зумовлених поверхневими властивостями наночастинок (фотохімічними, електричним полем, щільністю заряду й електронною провідністю). Не виключається наявність інших механізмів токсичності наноматеріалів, викликаних, зокрема, їхньою дією на клітинні мембрани та органели, посиленням транспорту потенційно токсичних компонентів через бар'єри організму, а також можливої генотоксичності й алергізуючої дії. Маніфестація пошкоджуючих ефектів наночастинок залежить від розмірності, хімічної природи, фізичного стану, значною мірою від стабілізації.

Висновки. Інтенсифікація вільнорадикального окиснення біосубстратів є одним із основних показників пошкоджуючої дії нанорозмірної продукції та пріоритетним напрямком досліджень щодо небезпечного впливу її на організм людини. Встановлено, що наночастки підсилюють утворення активних форм кисню та азоту, порушують мембранні структури, надходять у клітини й взаємодіють з клітинними компонентами в результаті їхньої високої проникаючої здатності. Вільнорадикальне окиснення біосубстратів як основний механізм пошкоджуючої дії наночастинок детермінується розміром, площею їхньої поверхні, складом. Властивості та токсичність наноматеріалів можуть бути модифіковані в процесі лабораторних і технологічних маніпуляцій за рахунок змін їхньої структури, величини, сорбції ними інших молекул.

Ключові слова: наноматеріали, наночастинки, механізм взаємодії, окиснення, небезпека

Вступ

Новітні галузі нанотехнологій сприяють стійким тенденціям зростання виробництва нанорозмірних матеріалів та використання їх у різних галузях (від медичної до військової промисловості, IT-індустрії). Разом з тим, сьогодні існують значні розбіжності у відомостях щодо токсичної дії наноматеріалів (НМ) [1]. Встановлено, що особливості в структурі та

фізико-хімічних властивостях сучасних нанорозмірних матеріалів, порівняно з аналогами в макроформах, призводять до модифікацій їхньої біологічної активності, включаючи вільнорадикальне окиснення біосубстратів як один з найважливіших механізмів токсичності цієї продукції. Оксидативний стрес при дії наночастинок (НЧ) зумовлюється їхнім розміром, площею поверхні та проявляється перекисними ушкодженнями біологічних субстра-

тів з подальшим розвитком запалення, фіброзу, генотоксичності тощо.

Токсичні ефекти ксенобіотиків, зазвичай, є результатом їхньої взаємодії з клітинними мішенями. Для металів такими можуть бути специфічні біохімічні процеси та клітинні, субклітинні мембрани, органели клітини. Багато металів мають значну афінність до сульфгідрильних груп білків, а також конкуренції й заміщення життєво необхідних катіонів [заліза (Fe), цинку (Zn), міді (Cu), мангану (Mn), молібдену (Mo), кобальту (Co), хрому (Cr), селену (Se), йоду (I)]. При реагуванні біосубстратів з цими металами пригнічується активність ферментів, порушується цілісність клітинних і субклітинних мембран. Останнє підтверджується ознаками дестабілізації ліпопротеїнових комплексів, що відбувається за рахунок конформаційної перебудови їхньої апопротеїнової частини через блокування SH-груп [2]. Особливостями, що спричиняють токсичність НЧ, перш за все, є хімічна та каталітична активність їхньої поверхні, що відсутня в аналогічних речовин більшої дисперсності. У досліджах на лабораторних тваринах виявлена зворотна залежність пошкоджень від розмірів НЧ, якими вони експонувалися. Причому, у наслідках дії наноб'єктів простежувалась певна специфічність змін від їхньої структури та розмірів. Так, агрегати одностінкових вуглецевих нанотрубок у легеневої тканині мишей індуктували розвиток гранулем епітеліальних клітин. А ці самі трубки, але в диспергованому стані, викликали дифузний інтерстиціальний фіброз з потовщенням стінок альвеол [3], тобто, токсичність і небезпечність нанорозмірної продукції залежала не тільки від їхнього хімічного складу та величини, але й від середовища оточення, зокрема, стабілізаторів.

Мета дослідження — обґрунтування значимості змін інтенсивності вільнорадикального окиснення біосубстратів у механізмі пошкоджуючої дії нанорозмірних матеріалів як основних показників їхньої токсичності.

Матеріали та методи дослідження

Вибірковий аналіз джерельної бази дослідження: вітчизняні та іноземні наукові матеріали, інформаційні бази даних (ресурси Medline, Pubmed, Medscape, Elsevier, Scopus, Web of Science та ін.) для систематизації та узагальнення даних, що стосуються проблеми дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Наночастки при невеликих розмірах і різноманітних формах мають велику питому поверхню, високу адсорбційну ємність і здатність до акумуляції [4], проникають в організм при попаданні на шкіру, вдиханні, пероральному надходженні [5] й через систему кровообігу розносяться та накопичуються в органах і тканинах, включаючи печінку, серце, нирки, селезінку, нервову та лімфатичну системи, порушуючи їхнє функціонування й викликаючи негативні зміни, інтенсивність яких залежить не тільки від концентрації наноб'єктів, але й від їхньої розмірності та способів стабілізації. НЧ металів утворюють функціональні групи з біомолекулами, змінюючи їхню конфігурацію [6], а контакт з клітинами призводить до порушень у тканинах і органах. До найважливіших факторів пошкоджуючої дії НЧ металів відносять їхню здатність посилювати продукцію активних форм кисню (АФК) та азоту (АФА), що може стати причиною пошкодження клітин і тканин організму [6–8].

Залежно від величини розмірів НЧ проникають у різні біоструктури і біосубстрати: 70 нм — у легені, 50 нм — у клітини, 30 нм — у кров і клітини мозку. Дрібні НЧ (< 20 нм) легко перетинають альвеолярний епітелій і продовжують внутрішньотканинне переміщення [6]. НЧ як адсорбенти можуть бути носіями токсинів, а захисні сили організму не розпізнають їх через нанометрові розміри [9, 10]. Так, НЧ фтору в полімерних композиціях, які широко використовуються для доставки гормонів і бронхолітиків у бронхолегеневу систему, виявлялись вже через 2–6 год у кровоносній системі, внутрішніх органах і кістках лабораторних тварин при інгаляційному надходженні [11]. Проникнення НЧ у клітини обумовлюється їхнім розміром, тривалістю контакту з клітинами та функціональним станом, типом клітин (наприклад, макрофагів, ендотеліоцитів або пухлинних клітин), умовами впливу (*in vitro* або *in vivo*). Позитивно заряджені частинки потрапляють у клітини легше, ніж негативно заряджені. Встановлено передислокацію НЧ по нюхових, трійчастих, трахеобронхіальних нервах і нейром'язових з'єднаннях [12]. Експериментально підтверджено проникнення НЧ між клітинами, механічне пошкодження мембран клітини, а також фагоцитоз НЧ клітинами з подальшим переміщенням їх у зовнішнє середовище [13, 14].

Механізми небезпечної дії НЧ на живі організми. Основним і найбільш значущим механізмом небезпечної дії НЧ на живі організми є утворення АФК (O , $OH\cdot$, NO_2 , H_2O_2 , O_3) з наступним руйнуванням макромолекул (фосфоліпідів, нуклеїнових кислот і білків) [15, 16], порушенням клітинних структур і процесів (мітохондріальне, мікосомальне окиснення), які залежать від розмірності НЧ, їхньої хімічної структури, поверхневих властивостей. При цьому через різну хімічну основу НЧ, наприклад, вуглецевих і металевих, пошкоджуюча дія їх різниться. Важливим ушкоджуючим механізмом дії НЧ є вивільнення домішок важких металів з НМ. Наприклад, із квантових точок CdTe при попаданні в організм виділяються іони кадмію (Cd) [17, 18], а з вуглецевих нанотрубок, які не очищені в процесі отримання від домішок, виділяється Fe [19]. Збільшення важких металів в організмі людини призводить до функціональних розладів нервової системи [Mn, свинець (Pb)], порушення функцій печінки і нирок (Pb, Cu, Cd), виразки та перфорації носової перегородки (Mn, Pb, Fe, Cu), анемії, остеопорозу (Pb, Cu, Cd), ракових захворювань [Cu, нікель (Ni), As (миш'як), Cd], підвищення артеріального тиску (Cd). Іони важких металів осідають на стінках судин, каналців печінки, нирок, знижуючи функціональну активність цих органів.

НЧ, які попадають в організм, можуть руйнувати бар'єрні системи клітин і клітинних мембран, що виявлено при дії різних НЧ [срібла (Ag), фулеренів, діоксиду кремнію (SiO_2), діоксиду титану (TiO_2), оксиду цинку (ZnO), оксиду міді (CuO), вуглецевих нанотрубок] [20, 21]. Токсична дія НЧ обумовлюється каталітичним активуючим чи гальмуючим їхнім впливом на біохімічні процеси, метаболізм клітини. Так, проникнення НЧ золота (Au) всередину клітин крізь плазматичну мембрану сприяло їхній взаємодії з органелами клітини [22]. Відомо, що в біохімічних реакціях за рахунок великої площі поверхні НЧ збільшується їхня реакційна здатність порівняно з аналогами макросполук.

Згідно з сучасними даними, механізмом індукованої НЧ токсичності є, головним чином, окиснювальний стрес з подальшою провокацією клітинної смерті та генотоксичності. Окиснювальний стрес — важливий, ключовий механізм токсичності ксенобіотиків як результат дисбалансу між продукцією активних вільних радикалів і антиоксидантами в організмі [23–25]. Основними факторами, що призводять до окиснювального стресу, є АФК і оксиду

азоту (NO). До перших відносяться вільні радикали, які утворюються при відновленні кисню, та їхні вторинні реактивні продукти (супероксидний радикал, синглетний кисень, гідроксильний і пероксидний радикали, перекис водню, пероксидний іон), гіпогалогіди (HOCl, HOBr, HOI, HOSCN). АФА — це оксиди азоту, вищі NO, нітрити, пероксинітрит [26–28]. NO (монооксид азоту, оксид азоту) є молекулою-регулятором апоптозу, некрозу й виживання клітин і здатний вільно переміщуватися з однієї клітини до іншої. NO може включатися в численні фізіопатологічні функції, наприклад, у цитотоксичність, клітинну загибель, має високу реакційну здатність. NO в організмі утворюється ферментативним і неферментативним шляхами.

Ендогенний NO після складного каскаду перетворень переходить у стабільні сполуки — нітрати, нітрити, нітрозотіоли та нітротирозин. NO, будучи малим парамагнітним радикалом, що не має електричного заряду, легко проходить крізь клітинні мембрани, добре розчиняється у воді та ліпідах, вступає в реакції з іншими молекулами на значній відстані від місця його утворення та може впливати на метаболічні процеси як у клітинах синтезу, так і рядом розташованих [7]. NO являє собою активний, короткоживучий радикал (період існування від 3 до 50 діб). Біологічний ефект цієї молекули залежить від взаємодії з тією чи іншою хімічною групою. При взаємодії з АФК NO перетворюється в АФА. А в реакції з супероксидним аніоном (O_2^-) утворюється пероксинітрит ($ONOO^-$), вступає в реакції з багатьма біомолекулами, опосередковуючи тим самим токсичну дію NO. Наслідки дії АФА, виявлені в експериментах *in vivo* в тканинах, клітинах і біомолекулах, різні. АФА здатні окиснювати SH-групи амінокислоти цистеїну в первинній структурі білків, розривати ковалентний зв'язок сульфгідрильних (S-S) груп, змінювати третинну структуру протеїнів і їхні функціональні властивості [11]. Крім модифікації білків АФА, як і АФК, пошкоджують ліпіди, нуклеїнові кислоти.

При дії НЧ металів в експериментах *in vitro* на еукаріотичні клітини проявляються реакції, що пов'язані з окиснювальним стресом [27, 28]. Причиною останнього можуть бути АФК та АФА, утворення яких призводить до окиснювальних пошкоджень клітинних компонентів і в кінцевому результаті до загибелі клітин [29], яка може бути зумовлена або некрозом, або апоптозом, де пер-

ший характеризується як випадковий і патологічний, а другий вважається запрограмованим і фізіологічним механізмом і може бути контрольованим. Сьогодні виділяють 34 різних типів регульованої загибелі клітин, що відрізняються різними механізмами й свідчать про складність цього процесу [30].

В еукаріотичних організмах (найпростіші, гриби, рослини і тварини) існує значний асортимент антиоксидантів для детоксикації АФК і відновлення пошкоджених при окисненні білків, ліпідів і ДНК. До цих антиоксидантів відносяться ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансфераза і пероксиредоксини) та неферментативні фактори — глутатіон і вітаміни. Свідченням пошкоджуючої дії наночасток металів (наприклад, Ag) в експериментах *in vivo* є також зниження антиоксидантної активності сироватки крові. Глутатіон, як основний ендogenous антиоксидантний акцептор, захищає клітини від окисного стресу завдяки своїй здатності зв'язуватися з АФК і відновлювати їх. Разом з тим, дані літератури щодо змін антиоксидантної активності біосубстратів при дії НЧ не однозначні. Наприклад, при дії НЧ Ag збільшувався рівень глутатіону, що могло бути клітинним захистом від окисного ушкодження. Але в інших дослідженнях виявляли зниження рівня глутатіону, що корелювало з кількістю АФК, означаючи або блокування глутатіон-синтезуючих ферментів, або виснаження глутатіону. Інформативним маркером окисного стресу, виявленим у відповідь на вплив НЧ Ag, вважається окиснювальне карбонілювання білків [31–33].

Таким чином, індукований окиснювальний стрес у результаті дії НЧ різних металів, перш за все, обумовлений посиленням вільнорадикального окиснення ліпідів, білків і зниженням вмісту антиоксидантів. Неоднозначність результатів між дослідженнями може пояснюватися різними шляхами індукції окисного стресу та можливими змінами розмірності НЧ при лабораторних маніпулюваннях і всередині біологічних тест-систем [34, 35].

У ряді наукових досліджень виявлено, що НЧ благородних металів (Au, Ag) викликають розриви ДНК, порушення мікроядерних процесів і хромосомних аберацій у клітинах людини та ссавців [36]. Основною причиною вищезазначених генотоксичних ефектів НЧ Ag вважається здатність їх генерувати АФК, які пошкоджують білки, ліпіди та ДНК. Разом з тим, в інших дослідженнях не було виявлено генотоксичної дії НЧ Ag.

При проникненні в організм НЧ можуть захоплюватися фагоцитуючими клітинами імунної системи, у результаті чого виникає ризик запальних або аутоімунних реакцій [37]. Але не завжди виявляється імунотоксичність НЧ (зокрема, Ag). Потрапляючи в організм, НЧ можуть зв'язуватися з білками: імуноглобулінами та компонентами системи комплементу, а також білками сироватки крові (альбуміном і фібриногеном). Після чого нейтрофіли та макрофаги здатні розпізнавати НЧ як чужорідні й фагоцитувати їх. Вираженість імунних відповідей на вплив НЧ визначається їхніми фізико-хімічними властивостями і поверхневим покриттям. Наприклад, покриття НЧ Ag поліетиленгліколем, полівінілпіролідом значно знижувало реакції імунної системи. У наукових публікаціях обговорюється можлива роль Ag як імуномодулятора. Залежно від дози даний метал може як стимулювати, так і пригнічувати фагоцитоз.

Згідно з рядом наукових робіт, провідним механізмом цитотоксичності НЧ Ag, як і інших металів, є індукція вільних радикалів кисню [15, 16, 38]. Вираженість порушень окисних процесів НЧ залежить від розмірності, хімічної природи, їхнього фізичного стану, значною мірою від стабілізації. Так, стабілізовані НЧ Ag полівінілпіролідом не підсилювали утворення АФК, а отже не викликали окисного стресу в клітинах і не знижували бактерицидну здатність нейтрофілів, а нестабілізовані НЧ Ag збільшували продукцію АФК, що свідчило про розвиток окисного стресу в клітинах. Тому висока реакційна активність НЧ вимагає покриття їх стабілізаторами для збереження розмірності. Разом з тим, в організмі НЧ можуть бути модифіковані за рахунок реакцій у першу чергу з білками, втрачати атоми, що може призвести до зміни їхньої реактивності. При конденсаційних методах отримання НЧ (у реакціях відновлення, заміщення, окиснення, гідролізу) концентрації їх незначні (від мкг/мл до мг/мл). У таких умовах не визначаються величини середньосмертельних доз НЧ, швидше за все за рахунок обмеженого можливого об'єму введення тваринам, а при їхніх повторних надходженнях в організм ушкоджуюча дія виявляється у відставленні термінів експериментів, а не після кількох перших введень. Це може бути причиною більш тривалого перебування НЧ в організмі та можливості попадання їх в клітинні органели, у тому числі і ядро.

Відомості про те, що НЧ більш токсичні порівняно з їхніми аналогами в макроформах, напевно,

виправдано за певних умов. Але неодноразово доведено конкретними прикладами те, що іонні форми металів можуть бути більш токсичними, ніж їхні нанорозмірні аналоги. Так, біогенні метали Zn, Cu і Fe у формі НЧ були менш токсичними, ніж у макроформах. Аналогічно НЧ Ag, НЧ Cu — менш токсичні за деякими показниками, ніж їхні іони в AgSO_4 і CuCl_2 [39].

Фізико-хімічні ознаки речовин у нанорозмірному стані й обумовлені ними ефекти [40, 41]:

- *малі розміри та різноманітність форм НЧ*. НЧ у силу своїх невеликих розмірів можуть об'єднуватися з білками, нуклеїновими кислотами, проникати в клітинні органели і, як наслідок, змінювати функції біоструктур;
- *підвищена питома поверхня НМ*. Велика питома поверхня НМ підсилює їхні каталітичні властивості, адсорбційну ємність і хімічну реакційну здатність. Це може призвести до збільшення продукції та вмісту АФК та вільних радикалів і далі до пошкодження біологічних структур (нуклеїнових кислот, ліпідів, білків);
- *наростання хімічного потенціалу на міжфазному кордоні високої кривизни*. Для НЧ характерна велика кривизна поверхні, що є причиною модифікації їхніх хімічних потенціалів. Через це значно змінюється реакційна та каталітична здатність НЧ;
- *значна адсорбційна активність*. Завдяки високорозвиненій поверхні НЧ здатні сорбувати на одиницю своєї маси в багато разів більше речовин, ніж макроскопічні дисперсії. Можлива адсорбція на НЧ різних контамінантів і полегшення потрапляння їх у клітини, що підвищує токсичність ксенобіотиків. Багато НМ проявляють гідрофобні властивості, що посилює взаємодію їх з різними токсикантами та уникнення контактів із захисними бар'єрами організму;
- *висока здатність до акумуляції*. Через невеликий розмір НЧ не розпізнаються захисними бар'єрами живого організму, не піддаються біотрансформації й не виводяться, а скупчуються в рослинних і тваринних організмах.

Усі ці факти підтверджують, що НМ мають зовсім інші хіміко-фізичні характеристики та біологічну дію, ніж речовини в звичайних мікро- та макростанах. Негативна дія металів, зазвичай, обумовлюється їхнім зв'язком з клітинними мішенями [39], якими є специфічні біохімічні процеси та клі-

тинні, субклітинні мембрани, органели клітини. А основними механізмами пошкоджуючої дії НЧ є окиснювальний стрес, запалення, пошкодження ДНК, некроз, апоптоз.

Окиснювальний стрес — це порушення балансу між продукцією вільних радикалів і механізмами антиоксидантного контролю, що супроводжується підвищеною швидкістю утворення вільних радикалів і зниженням активності антиоксидантних системи з подальшим збільшенням рівня радикальних сполук і можливої загибелі клітини [41–43]. Молекулярними мішенями для дії вільних радикалів є ліпіди, білки і ДНК. Згідно з численними даними літератури, пошкоджуюча дія нанорозмірних частинок супроводжується окиснювальним стресом, порушенням функцій внутрішньоклітинних структур і збільшенням проникності мембрани. Невеликі розміри і різноманітність форм НЧ сприяють взаємодії їх з білками і нуклеїновими кислотами; вбудовуванню в мембрани клітин з подальшою зміною функцій біоструктур. Наявність у багатьох НМ гідрофобних властивостей і електричного заряду посилює як процеси адсорбції на них різних речовин, так і проникнення їх крізь бар'єри організму. Важливою особливістю властивостей НЧ є підвищена здатність до акумуляції, оскільки внаслідок малих розмірів ці об'єкти можуть не розпізнаватися захисними системами організму, а, отже, не піддаватися біотрансформації. Маніфестація токсичності НМ є результатом багатofакторності причин і механізмів їхньої шкідливої дії, у тому числі проникнення в клітинні органели, зв'язування з ДНК, накопичення в органах, зміни функцій біоструктур. На прояви дії НЧ впливають також індивідуальні особливості біооб'єктів, стан систем метаболізму, детоксикації організмів теплокровних. НЧ виділяють іони металів, які при контакті з повітрям переходять в оксиди. Значною проблемою є отримання абсолютно однакових за розміром НЧ і збереження цього розміру та їхніх властивостей при надходженні в організм.

Залежно від розміру НЧ і від середовища оточення змінюються їхні фізико-хімічні властивості (агломерація, деградація та адсорбція). Токсична дія НЧ відрізняється від дії об'ємних матеріалів із-за різноманітності їхніх форм, модифікації матеріалів (вуглецеві нанотрубки, нановолокна, фулерени), змін властивостей НЧ від розміру та поверхні стабілізації.

НЧ розглядаються як фактор, який має особливості перетворень у клітині, кон'югації, транспорту,

механізмів регуляції цих процесів (вплив на генні структури, синтез білка, імунотоксична, алергенна дія, віддалені та екологічні наслідки). У реальних умовах можлива також сумарна дія декількох нанорозмірних металів. Так, при тривалій пероральній дії суміші НЧ металів Ag, Cu, Fe і двоокису Mn (наноконпозиції металів) у різних дозах виявлено прооксидантні ефекти за інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів і білків у плазмі крові білих щурів, які мали незворотний характер і зберігалися після припинення введення токсикантів [44].

Отже, незважаючи на величезний інтерес до нанотехнологій, відомості про механізми взаємодії НМ з біоб'єктами і можливий негативний вплив на живі організми є досить неоднозначними. Встановлено, що в НЧ при лабораторних маніпуляціях і в культуральних середовищах можуть змінюватись поверхневий заряд і дисперсність. На поверхні НЧ формується молекулярний шар («корона»), що позначається на реакціях у біосубстратах і клітинах у результаті трансформації розмірності та властивостей НЧ.

Суттєвими в прояві шкідливої дії НЧ є безліч факторів і процесів, що відбуваються на межі контакту «нано-» і «біо-»: механізми проникнення НЧ, їх накопичення, розподілення і в цілому «доля» їх у клітинах. Внесення нанорозмірної продукції (наприклад, наносфер ~ 14 нм і наностержнів Au $\sim 54 \times 20$ нм, а також НЧ паладію (Pd) ~ 6 нм) у культуральне середовище супроводжувалось змінами їхнього поверхневого заряду, гідродинамічного розміру та дисперсного стану порівняно з суспензіями в дистильованій воді. А поверхневий заряд НЧ мав вирішальну роль в їхньому зв'язуванні з мембраною клітин [45].

Механізми проникнення в клітини та пошкоджуюча дія НЧ різних металів неоднакові. У епітеліальні клітини (культури MDCK — Мадін-Дарбі нирок собак) НЧ Pd потрапляли перетинаючи плазматичну мембрану, завдавали виражену дію й накопичувалися в ядрах клітин і цитоплазматичних органелах, тоді як ефекти наносфер Au реалізувалися за допомогою кавеолін-залежного ендоцитозу та макропіноцитозу без пошкодження клітини. У перитонеальні макрофаги і НЧ Pd, і наносфери Au надходили шляхом фагоцитозу та мікроендоцитозу (клатрін-, кавеолін- і рафт-залежного ендоцитозу) без пошкодження клітинних структур [45]. А наносфери й наностержні Au, покриті лінійним поліетиленіміном, проникали в клітини культури нирок

сирійського хом'яка ВНК-21 шляхом кавеолін- і рафт-залежного ендоцитозу; у клітини меланоми В16 відповідно за допомогою рафт-залежного. Наностержні Au, модифіковані лінійним поліетиленіміном або бичачим сироватковим альбуміном, індуктували в даних клітинах ендоцитоз циркулярних дорзальних складок.

Механізми і динаміка ушкоджень НЧ, що описані раніше в роботах науковців, різні [46, 47]. Найінформативнішими маркерами токсичності НЧ вважаються зміни інтенсивності вільнорадикального окиснення біосубстратів (ліпідів, білків, нуклеїнових кислот). Незважаючи на наявність великої кількості публікацій про пошкоджуючу дію нанорозмірних структур, дотепер відсутні необхідні підходи, способи та критерії оцінки, за якими можна було б оперативно судити про токсичність і небезпеку НЧ для людини і навколишнього середовища. Дуже часто автори посиляються на неможливість передбачення наслідків потрапляння технічних НЧ у живий організм та обґрунтування безпечних їхніх рівнів. Це, у першу чергу, може бути пов'язано з особливостями змін структури досліджуваних наноконпозицій, залежних від безлічі факторів, у тому числі технічних і лабораторних маніпуляцій. Тому необхідна розробка методів і підходів прогнозування негативної дії нанорозмірних частинок при різних режимах експозиції, що дозволить виявляти й передбачати токсичні (ушкоджуючі) прояви їх при гострих і хронічних інтоксикаціях.

Вираженість токсичності об'єктів нанорозмірних величин при надходженні в організм багато в чому визначається механізмом їхньої дії [48]. При цьому важливе значення мають швидкості надходження НЧ у кров, метаболічних перетворень їх у крові і тканинах внутрішніх органів, швидкості проникнення крізь гістогематичні бар'єри та взаємодії з біомішенями, а також деякі інші фактори, що зумовлюються величинами токсичних доз і особливостями механізмів пошкоджуючої дії на організм. Найбільшою складністю оцінки НЧ є непередбачуваність змін їхніх станів і властивостей від впливу факторів оточення, що виникають у процесах лабораторних маніпуляцій і технологічних операцій.

Пошкоджуюча дія НЧ може здійснюватися декількома механізмами. Основним і найбільш значущим із них є утворення вільних кисневих радикалів з руйнуванням макромолекул (фосфоліпідів, нуклеїнових кислот і білків), порушення клітинних процесів, обумовлених поверхневими

властивостями НЧ. Не можна виключати й наявності інших механізмів токсичності НМ, пов'язаних, зокрема, з їхньою дією на клітинні мембрани та органели, посиленням транспорту потенційно токсичних компонентів через бар'єри організму, а також можливої генотоксичності та алергізуючої дії. Пошкоджуючі наслідки НЧ залежать від розмірності, хімічної природи, їхнього фізичного стану, значною мірою від стабілізації.

Висновки

Інтенсифікація вільнорадикального окиснення біосубстратів є одним з основних показників пошкоджуючої дії нанорозмірної продукції та пріоритет-

ним напрямком досліджень щодо небезпечного впливу її на організм людини.

Встановлено, що наночастки підсилюють утворення АФК та АФА, порушують мембранні структури, надходять у клітини і взаємодіють з клітинними компонентами в результаті їхньої високої проникаючої здатності.

Вільнорадикальне окиснення біосубстратів, як основний механізм пошкоджуючої дії наночасток, детермінується розміром, площею їхньої поверхні, складом.

Властивості та токсичність НМ можуть бути модифіковані в процесі лабораторних і технологічних маніпуляцій за рахунок змін їхньої структури, величини, сорбції ними інших молекул.

Література

1. Letniak N. Ya. Toxicological properties of carbon nanotubes. *Medical and clinical chemistry*. 2021. Vol. 23, № 4. P. 125–131.

2. Egorova K. S., Ananikov V. P. Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths. *Organometallics*. 2017. Vol. 36, № 21. P. 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.

3. Carbon nanotubes: mechanisms of action, biological markers and assessment of toxicity *in vivo* (literature review). I. V. Gmoshinskiy, S. A. Khotimchenko, N. A. Riger, D. B. Nikityuk. *Hygiene and sanitation*. 2017. Vol. 96, № 2. P. 176–186. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-2-176-186>.

4. WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials. Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Toxicological study of metal and metal oxide nanoparticles. I. I. Tomilina, V. A. Gremyachikh, L. P. Grebenyuk et al. *Proceedings of IBVV RAS*. 2017. Vol. 77, № 80. P. 105–123.

6. Toxicity testing in the 21st century: progress in the past decade and future perspectives. D. Krewski, M. E. Andersen, M. G. Tyshenko et al. *Arch Toxicol*. 2020. № 94. P. 1–58. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02613-4>.

7. Influence of iron nanoparticles on the indices of free radical oxidation in the blood of rats with Pliss lymphosarcoma. P. S. Kachesova, I. A. Goroshinskaya, V. B. Borodulin et al. *Biomedical chemistry*. 2016. Vol. 62, № 5. P. 555–560. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205555>.

8. Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival. S. Kumari, A. K. Badana, M. M. G et al. *Biomark. Insights*. 2018. Vol. 13. p. 1177271918755391. <https://doi.org/10.1177/1177271918755391>.

9. Khan I., Saeed K., Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 12, № 7. P. 908–931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>.

10. Leonenko O. B., Leonenko N. S. Features of hazard assessment of nanosized materials (literature review). *Ukrainian Journal of Modern Problems of Toxicology*. 2020. № 1 (88). P. 104–112. <https://doi.org/10.33273/2663-4570-2020-88-1-104-112>.

11. Raftis J. B., Miller M. R. Nanoparticle translocation and multi-organ toxicity: A particularly small problem. *Nano Today*. 2019. Vol. 26. P. 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2019.03.010>.

12. The role of olfactory transport in the penetration of manganese oxide nanoparticles from the bloodstream into the brain. A. V. Romashchenko, M. B. Sharapova, K. N. Morozova et al. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019. Vol. 23, № 4. P. 482–488. <https://doi.org/10.18699/VJ19.517>.

13. Sarapultsev Interaction of nanoparticles with biological objects (review). A. P. Sarapultsev, S. V. Rempel, Yu. V. Kuznetsova, G. P. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2016. № 3. P. 97–111. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-97-111>.

14. Xi-Qiu Liu, Rui-Zhi Tang. Biological responses to nanomaterials: understanding nano-bio effects on cell behaviors. *Drug Delivery*. 2017. Vol. 24. P. 1–15. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1375577>.

15. Capek J., Roušar, T. Detection of Oxidative Stress Induced by Nanomaterials in Cells – The Roles of Reactive Oxygen Species and Glutathione. *Molecules*. 2021, № 26. P. 4881–4985. <https://doi.org/10.3390/molecules26164710>.

16. Yang B., Chen Y., Shi J. Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine. *Chem. Rev*. 2019. № 119. P. 4881–4985. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00626>.

17. Biodistribution and acute toxicity of cadmium-free quantum dots with different surface functional groups in mice following intratracheal inhalation. L. Guimiao, Ch. Ting, P. Yongning et al. *Nanotheranostics*. 2020. Vol. 4, № 3. P. 173–183. <https://doi.org/10.7150/ntno.42786>.
18. Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice: histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals. M. Wang, J. Wang, H. Sun et al. *Int. J. Nanomedicine*. 2016. № 11. P. 2319–2328. <https://doi.org/10.2147/IJN.S103489>.
19. Features of cleaning carbon nanotubes from impurities after their synthesis. L. V. Tabulina, T. G. Rulsalskaya, B. G. Shulitsky et al. *Izv. universities. Chemistry and chem. technology*. 2017. Vol. 60, № 6. P. 89–94. <https://doi.org/10.6060/tect.2017606.5539>.
20. The permeability of some blood-tissue barriers for pegylated gold nanoparticles at use of parenteral injection. N. A. Mikheeva, R. Khayrullin, G. Terentyuk, V. Mikheev. *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. 2015. Vol. 6, № 6. P. 91.
21. Mikheeva N. A. Size dependence of the permeability of histohematogenous barriers for gold nanoparticles. *Anatomicum Latinicumque*. 2017. P. 178–181. <https://doi.org/10.15407/nnn>.
22. Understanding cellular interactions with nanomaterials: towards a rational design of medical nanodevices. F. Villanueva-Flores, A. Castro-Lugo, O. T. Ramírez, L. A. Palomares. *Nanotechnology*. 2020. Vol. 31, № 13. P. 132002. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab5bc8>.
23. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. Vol. 2017. P. 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
24. Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. G. Martemucci, C. Costagliola, M. Mariano et al. *Oxygen*. 2022. Vol. 2. P. 48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>.
25. Sun H., Yan G., Zhou H. Nanoparticles-Induced Oxidative Stress. *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*; Yan B., Zhou H., Gardea-Torresdey J. L. (Eds.). Springer. 2017. P. 63–79. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5864-6>.
26. Soodaeva S. K., Klimanov I. A., Nikitina L. Yu. Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2017. Vol. 27, № 2. P. 262–273. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273>.
27. Adaptive changes induced by noble-metal nanostructures *in vitro* and *in vivo*. Q. Huang, J. Zhang, Y. Zhang et al. *Theranostics*. 2020. Vol. 10 (13). P. 5649–5670. <https://doi.org/10.7150/thno.42569>.
28. Avalos A., Haza A. I., Mateo D., Morales P. Interactions of manufactured silver nanoparticles of different sizes with normal human dermal fibroblasts. *Int. Wound J.* 2016. Vol. 13, № 1. P. 101–109. <https://doi.org/10.1111/iwj.12244>.
29. Oxidative stress generation of silver nanoparticles in three bacterial genera and its relationship with the antimicrobial activity. M. A. Quinteros, V. Cano Aristizábal, P. R. Dalmaso et al. *Toxicol. In Vitro*. 2016. № 36. P. 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.08.007>.
30. Flores-López L. Z., Espinoza-Gómez H., Somanathan R. Silver nanoparticles: Electron transfer, reactive oxygen species, oxidative stress, beneficial and toxicological effects. *Mini review*. 2019. Vol. 39, № 1. P. 16–26. <https://doi.org/10.1002/jat.3654>.
31. Zhang L., Wu L., Si Y., Shu K. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles to *Azotobacter vinelandii*: Growth inhibition, cell injury, oxidative stress and internalization. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, № 12. P. 0209020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209020>.
32. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. J. Zhang, X. Wang, V. Vikash et al. *Oxid Med. Cell. Longev*. 2016. P. 1–18. <https://doi.org/10.1155/2016/4350965>.
33. Galluzzi L., Vital I., Kroemer G. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018. № 25. P. 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>.
34. Dasgupta N., Ranjan S., Mishra D., Ramalingam C. Thermal Co-reduction engineered silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human colon cancer cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis. *Chem Biol Interact*. 2018. Vol. 1, No. 295. P. 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.028>.
35. Choi K., Riviere J. E., Monteiro-Riviere N. A. Protein corona modulation of hepatocyte uptake and molecular mechanisms of gold nanoparticle toxicity. *Nanotoxicology*. 2017. Vol. 11, № 1. P. 64–75. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1264638>.
36. Composition of nanoclay supported silver nanoparticles in furtherance of mitigating cytotoxicity and genotoxicity. C. H. Chang, Y. H. Lee, Z. H. Liao et al. *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16, № 2. P. e0247531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247531>.
37. Ferdous Z., Nemmar A. Health Impact of Silver Nanoparticles: A Review of the Biodistribution and Toxicity Following Various Routes of Exposure. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 7. P. 2375. <https://doi.org/10.3390/ijms21072375>.
38. A systematic review on silver nanoparticles-induced cytotoxicity: Physicochemical properties and perspectives. Mahmuda Akter, Md. Tajuddin Sikder, Md.

Mostafizur Rahman et al. *J. Adv. Res.* 2018. № 9. P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.10.008>.

39. Trakhtenberg I. M., Dmitrukha N. M. Nanoparticles of metals, methods of definition, spheres of use, physico-chemical and toxic properties. *Ukrainian journal of occupational health*. 2013. № 4 (37). P. 62–74. <https://doi.org/10.33573/ujoh2013.04.062>.

40. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. A. Sukhanova, S. Bozrova, P. Sokolov et al. *Nanoscale Res Lett.* 2018. № 13. P. 44. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2457-x>.

41. Leonenko N., Leonenko O. Factors Influencing the Manifestation of Toxicity and Danger of Nanomaterials. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2020. Vol. 4. № 2. P. 75–88. <https://doi.org/10.20535/ibb.2020.4.2.192810>.

42. Guyo C., Meynie A., Lamballerie M. Protein and lipid oxidation in meat: A review with emphasis on high-pressure treatments. *Trends in Food Science & Technology*. 2016. Vol. 50. P. 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016>.

43. A Comprehensive Review on Lipid Oxidation in Meat and Meat Products. R. Domínguez, M. Pateiro, M. Gagaoua et al. *Antioxidants (Basel)*. 2019. Vol. 8. № 10. P. 429. <https://doi.org/10.3390/antiox8100429>.

44. Singh N., Sharma B. Role of Toxicants in Oxidative Stress Mediated DNA Damage and Protection by Phytochemicals. *EC Pharmacology and Toxicology*. 2019. Vol. 7, № 5. P. 325–330.

45. Kutsan O. T., Romanko M. E., Orobchenko O. L. Intensity of lipid and protein oxidation and regulation in schuras for trivial oral adherence to the nanocomposite of metals (Ag, Cu, Fe, Mn oxides). *Science News of Veterinary Medicine*. 2014, Vol. 13, № 108. P. 120–124.

46. Brandel A. The interaction of nanostructured antimicrobials with biological systems: Cellular uptake, trafficking and potential toxicity. *Food Science and Human Wellness*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.12.003>.

47. Cytotoxic and antioxidant activity of the biogenic bismuth nanoparticles produced by *Delftia* sp. SFG. M. Shakibaie, P. Amiri-Moghadam, M. Ghazanfari et al. *Materials Research Bulletin*. 2018. № 104. P. 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2018.04.001>.

48. Reactive Oxygen Species-Related Nanoparticle Toxicity in the Biomedical Field. Z. Yu, Q. Li, J. Wang et al. *Nanoscale Res Lett.* 2020. № 15. P. 115. <https://doi.org/10.1186/s11671-020-03344-7>.

Ишейкин К. Е., Леоненко О. Б., Патыка Т. И.

К ВОПРОСУ ИНТЕНСИФИКАЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ БИОСУБСТРАТОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ НАНОРАЗМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Введение. Преобразования в структуре и физико-химических свойствах современных наноразмерных материалов, по сравнению с аналогами в макроформах, приводят к изменениям их биологической активности, включая свободнорадикальное окисление биосубстратов как один из наиболее важных механизмов токсичности этой продукции. Оксидативный стресс, индуцированный инженерными наночастицами, обуславливается их размером, площадью поверхности, составом и проявляется перекисными повреждениями белков, липидов, нуклеиновых кислот. Наночастицы вызывают оксидативный стресс и дальнейшие патофизиологические эффекты, включая воспаление, фиброз, генотоксичность.

Цель исследования — обоснование значимости изменений интенсивности свободнорадикального окисления биосубстратов в механизме повреждающего действия наноразмерных материалов как основных показателей их токсичности.

Материалы и методы исследования. Выборочный анализ базы данных исследования: отечественные и иностранные научные материалы, информационные материалы (ресурсы Medline, Pubmed, Medscape, Elsevier, Scopus, Web of Science и др.) для систематизации и обобщения данных, касающихся проблемы исследования.

Результаты. Повреждающее действие наночастиц на организм человека может осуществляется несколькими механизмами. Основными и наиболее важными из них являются интенсификация свободнорадикального окисления биосубстратов с разрушением макромолекул (белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот), нарушения клеточных процессов, обусловленных поверхностными свойствами наночастиц (фотохимическими, электрическим полем, плотностью заряда и электронной проводимости). Не исключается наличие других механизмов токсичности наноматериалов, вызванных, в частности, их действием на клеточные мембраны и органеллы, усиление транспорта потенциально токсичных компонентов через барьеры организма, а также возможной генотоксичности и аллергизирующего действия. Манифестация повреждающих эффектов наночастиц зависит от размерности, химической природы, физического состояния, в значительной степени от стабилизации.

Выводы. Интенсификация свободнорадикального окисления биосубстратов является одним из основных показателей повреждающего действия наноразмерной продукции. Установлено, что наночастицы усиливают образование активных форм кислорода, нарушают мембранные структуры, поступают в клетки и взаимодействуют с клеточными компонентами в результате высокой проникающей способности их и индукции свободных радикалов кислорода. Свободнорадикальное окисление биосубстратов, как основной механизм повреждающего действия наночастиц, детерминируется размером, площадью их поверхности, составом. Свойства и токсичность наноматериалов могут быть модифицированы в процессе лабораторных и технологических манипуляций за счет изменений их структуры, величины, сорбции ими других молекул.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, механизм взаимодействия, окисление, опасность

Ischeikin K. E., Leonenko O. B., Patyka T. I.

TO THE QUESTION OF INTENSIFICATION OF FREE RADICAL OXIDATION OF BIOSUBSTRATES UNDER ACTION OF NANOSIZED MATERIALS

State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Transformations in the structure and physicochemical properties of modern nanosized materials, in comparison with analogues in macroforms, lead to changes in their biological activity, including free radical oxidation of biosubstrates as one of the most important mechanisms for the toxicity of these products. Oxidative stress induced by engineered nanoparticles is determined by their size, surface area, composition and is manifested by peroxide damage to proteins, lipids, and nucleic acids. Nanoparticles induce oxidative stress and further pathophysiological effects including inflammation, fibrosis, genotoxicity.

The purpose of research – substantiation of the significance of changes in the intensity of free radical oxidation of biosubstrates in the mechanism of the damaging effect of nanosized materials as the main indicators of their toxicity.

Materials and methods of research. Selective analysis of the research databases: domestic and foreign scientific materials, information materials (Medline, Pubmed, Medscape, Elsevier, Scopus, Web of Science) for systematization and generalization of data related to the research problem.

Results. The damaging effect of nanoparticles on the human body can be carried out by several mechanisms. The main and most important of them are the intensification of free radical oxidation of biosubstrates with the destruction of macromolecules (proteins, phospholipids, nucleic acids), disruption of cellular processes due to the surface power of nanoparticles (photochemical, electric field, charge density and electronic conductivity). The presence of other mechanisms of nanomaterials toxicity, caused, in particular, by their action on cell membranes and organelles, increased transport of potentially toxic components through the body's barriers, as well as possible genotoxicity and allergenic effects, cannot be ruled out. The manifestation of the damaging effects of nanoparticles depends on the size, chemical nature, physical state, and, to a large extent, on stabilization.

Conclusions. The intensification of free radical oxidation of biosubstrates is one of the main indicators of the damaging effect of nanoscale products. It has been established that nanoparticles enhance the formation of reactive oxygen species, disrupt membrane structures, enter cells and interact with cellular components as a result of their high penetrating ability and the induction of oxygen free radicals. Free radical oxidation of biosubstrates, as the main mechanism of the damaging effect of nanoparticles, is determined by their size, surface area, and composition. The properties and toxicity of nanomaterials can be modified in the course of laboratory and technological manipulations due to changes in their structure, size, and sorption of other molecules by them.

Key words: nanomaterials, nanoparticles, interaction mechanism, oxidation, danger

References

1. Letniak, N. Ya. (2021), «Toxicological properties of carbon nanotubes», *Medical and Clinical Chemistry*, Vol. 23, No. 4, pp. 125–131.
2. Egorova, K. S., Ananikov, V. P. (2017), «Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths», *Organometallics*, Vol. 36, No. 21, pp. 4071–4090. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00605>.
3. Gmshinskiy, I. V., Khotimchenko, S. A., Riger, N. A., Nikityuk, D. B. (2017), «Carbon nanotubes: mechanisms of action, biological markers and assessment of toxicity *in vivo* (literature review)», *Hygiene and sanitation*. Vol. 96, No. 2. pp. 176–186. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-2-176-186>.
4. WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials. 2017. Geneva : World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Tomilina, I. I., Gremyachikh, V. A., Grebenyuk, L. P. et al. (2017), «Toxicological study of metal and metal

oxide nanoparticles», *Proceedings of IBVV RAS*. Vol. 77, No. 80, pp. 105–123.

6. Krewski, D., Andersen, M. E., Tyshenko, M. G. et al. (2020), «Toxicity testing in the 21st century: progress in the past decade and future perspectives», *Arch. Toxicol.*, No. 94, pp. 1–58. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02613-4>.

7. Kachesova, P. S., Goroshinskaya, I. A., Borodulin, V. B. et al. (2016), «Influence of iron nanoparticles on the indices of free radical oxidation in the blood of rats with Pliss lymphosarcoma», *Biomedical chemistry*, Vol. 62, No. 5, pp. 555–560. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205555>.

8. Kumari, S., Badana, A. K., G. M. M. et al. (2018), «Reactive oxygen species: a key constituent in cancer survival», *Biomark. Insights*, Vol. 13, p. 1177271918755391. <https://doi.org/10.1177/1177271918755391>.

9. Khan, I., Saeed, K., Khan, I. (2019), «Nanoparticles: Properties, applications and toxicities», *Arabian Journal of Chemistry*, Vol. 12, No. 7, P. 908–931. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>

10. Leonenko, O. B., Leonenko, N. S. (2020), «Features of hazard assessment of nanosized materials (literature review)», *Ukrainian Journal of Modern Problems of Toxicology*, Vol. 1, No. 88, pp. 104–112. <https://doi.org/10.33273/2663-4570-2020-88-1-104-112>.

11. Raftis, J. B. and Miller, M. R. (2019), «Nanoparticle translocation and multi-organ toxicity: A particularly small problem», *Nano Today*. Vol. 26, pp. 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2019.03.010>.

12. Romashchenko, A. V., Sharapova, M. B., Morozova, K. N. et al. (2019), «The role of olfactory transport in the penetration of manganese oxide nanoparticles from the bloodstream into the brain», *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, Vol. 23, No. 4, pp. 482–488. <https://doi.org/10.18699/VJ19.517>.

13. Sarapultsev, A. P., Rempel, S. V., Kuznetsova, Yu. V., Sarapultsev, G. P. (2016), «Interaction of nanoparticles with biological objects (review)», *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, No. 3, pp. 97–111. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-97-111>.

14. Xi-Qiu Liu, Rui-Zhi Tang. (2017), «Biological responses to nanomaterials: understanding nano-bio effects on cell behaviors», *Drug Delivery*. Vol. 24, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1375577>.

15. Capek, J., Roušar, T. (2021), «Detection of Oxidative Stress Induced by Nanomaterials in Cells – The Roles of Reactive Oxygen Species and Glutathione», *Molecules*, No. 26, pp. 4710. <https://doi.org/10.3390/molecules26164710>.

16. Yang, B., Chen, Y., Shi, J. (2019), «Reactive oxygen species (ROS)-based nanomedicine», *Chem. Rev.* No. 119, pp. 4881–4985. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00626>.

17. Guimiao, L., Ting, Ch., Yongning, P. et al. (2020), «Biodistribution and acute toxicity of cadmium-free quantum dots with different surface functional groups in mice following intratracheal inhalation», *Nanotheranostics*, Vol. 4, No. 3, pp. 173–183. <https://doi.org/10.7150/ntno.42786>.

18. Wang, M., Wang, J., Sun, H. et al. (2016), «Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice: histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals», *Int. J. Nanomed.* No. 11, pp. 2319–2328. <https://doi.org/10.2147/IJN.S103489>.

19. Tabulina, L. V., Rusalskaya, T. G., Shulitsky, B. G. et al. (2017), «Features of cleaning carbon nanotubes from impurities after their synthesis», *Izv. Universities, Chemistry and chem. Technology*, Vol. 60, No. 6, pp. 89–94. <https://doi.org/10.6060/tcct.2017606.5539>.

20. Mikheeva, N. A., Khayrullin, R., Terentyuk, G., Mikheev, V. (2015), «The permeability of some blood-tissue barriers for pegylated gold nanoparticles at use of parenteral injection», *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*, Vol. 6, No. 6, pp. 91.

21. Mikheeva, N. A. (2017), «Size dependence of the permeability of histohematogenous barriers for gold nanoparticles», *Anatomicum Latinicumque*, pp. 178–181. <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/nnn>.

22. Villanueva-Flores, F., Castro-Lugo, A., Ramírez, O. T. and Palomares, L. A. (2020), «Understanding cellular interactions with nanomaterials: towards a rational design of medical nanodevices», *Nanotechnology*, Vol. 31, No. 13, pp. 13200. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab5bc8>.

23. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta M. et al. (2017), «Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health», *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Vol. 2017, p. 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.

24. Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano M. et al. (2022), «Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health», *Oxygen*. Vol. 2, P. 48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>.

25. Sun, H., Yan, G., Zhou, H. (2017), «Nanoparticles-Induced Oxidative Stress», in Yan, B., Zhou, H., Gardea-Torresdey, J. L. (Ed.), *Bioactivity of Engineered Nanoparticles. Nanomedicine and Nanotoxicology*, Spinger, pp. 63–79. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5864-6>.

26. Soodaeva, S. K., Klimanov, I. A., Nikitina, L. Yu. (2017), «Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases», *Russian Pulmonology*, Vol. 27, No. 2, pp. 262–273. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273>.

27. Huang, Q., Zhang, J., Zhang, Y. et al. (2020), «Adaptive changes induced by noble-metal nanostruc-

tures *in vitro* and *in vivo*», *Theranostics*. Vol. 10 (13), pp. 5649–5670. <https://doi.org/10.7150/thno.42569>.

28. Avalos, A., Haza, A. I., Mateo, D., Morales, P. (2016), «Interactions of manufactured silver nanoparticles of different sizes with normal human dermal fibroblasts», *Int. Wound J.*, Vol. 13, No.1, pp. 101–109. <https://doi.org/10.1111/iwj.12244>.

29. Quinteros, M. A., Cano, V., Aristizábal, P. R. et al. (2016), «Oxidative stress generation of silver nanoparticles in three bacterial genera and its relationship with the antimicrobial activity», *Toxicol. In Vitro*, No. 36, pp. 216–223. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.08.007>.

30. Flores-López, L. Z., Espinoza-Gómez, H., Somanatha, R. (2019), «Silver nanoparticles: Electron transfer, reactive oxygen species, oxidative stress, beneficial and toxicological effects», *Mini review*, Vol. 39, No.1, pp. 16–26. <https://doi.org/10.1002/jat.3654>.

31. Zhang, L., Wu, L., Si, Y., Shu, K. (2018), «Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles to *Azotobacter vinelandii*: Growth inhibition, cell injury, oxidative stress and internalization», *PLoS ONE*, Vol. 13, No. 12, pp. 0209020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209020>.

32. Zhang, J., Wang, X., Vikash, V. et al. (2016), «ROS and ROS Mediated Cellular Signaling», *Oxid Med Cell Longev*, pp. 1–18. <https://doi.org/10.1155/2016/4350965>.

33. Galluzzi, L., Vital, I., Kroemer, G. (2018), «Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018», *Cell Death & Differentiation*, No. 25, pp. 486–541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>.

34. Dasgupta, N., Ranjan, S., Debasish Mishra, Chidambaram, Ramalingam. (2018), «Thermal Co-reduction engineered silver nanoparticles induce oxidative cell damage in human colon cancer cells through inhibition of reduced glutathione and induction of mitochondria-involved apoptosis», *Chem Biol Interact*. Vol. 1, No. 295, pp. 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.028>.

35. Choi, K., Riviere, J. E., Monteiro-Riviere, N. A. (2017), «Protein corona modulation of hepatocyte uptake and molecular mechanisms of gold nanoparticle toxicity», *Nanotoxicology*, Vol. 11, No. 1, pp. 64–75. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1264638>.

36. Chang, C. H., Lee, Y. H., Liao, Z. H. et al. (2021), «Composition of nanoclay supported silver nanoparticles in furtherance of mitigating cytotoxicity and genotoxicity», *PLoS ONE*, Vol. 16, No. 2, pp. e0247531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247531>.

37. Ferdous, Z., Nemmar, A. (2020), «Health Impact of Silver Nanoparticles: A Review of the Biodistribution and Toxicity Following Various Routes of Exposure», *Int. J. Mol. Sci*, Vol. 21, No. 7, pp. 2375. <https://doi.org/10.3390/ijms21072375>.

38. Mahmuda, Akter, Md. Tajuddin, Sikder, Md. Mostafizur, Rahman et al. (2018), «A systematic review on silver nanoparticles-induced cytotoxicity: Physico-chemical properties and perspectives», *J. Adv. Res.*, No. 9, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.10.008>.

39. Trakhtenberg, I. M., Dmitrukha, N. M. (2013), «Nanoparticles of metals, methods of definition, spheres of use, physico-chemical and toxic properties», *Ukrainian Journal of Occupational Health*, No. 4 (37), pp. 62–74. <https://doi.org/10.33573/ujoh2013.04.062>.

40. Sukhanova, A., Bozrova, S., Sokolov, P. et al. (2018), «Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties», *Nanoscale Res Lett*, No. 13, pp. 44. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2457-x>.

41. Leonenko, N., Leonenko, O. (2020), «Factors Influencing the Manifestation of Toxicity and Danger of Nanomaterials», *Innovative Biosystems and Bioengineering*, Vol. 4, No. 2, pp. 75–88. <https://doi.org/10.20535/ibb.2020.4.2.192810>.

42. Guyo, C., Meynie, A., Lamballerie, M. (2016), «Protein and lipid oxidation in meat: A review with emphasis on high-pressure treatments», *Trends in Food Science & Technology*, Vol. 50, pp. 131–143. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016>.

43. Domínguez, R., Pateiro, M., Gagaoua, M. et al. (2019), «A Comprehensive Review on Lipid Oxidation in Meat and Meat Products», *Antioxidants (Basel)*, Vol. 8, No. 10, pp. 429. <https://doi.org/10.3390/antiox8100429>.

44. Singh, N. and Sharma, B. (2019), «Role of Toxicants in Oxidative Stress Mediated DNA Damage and Protection by Phytochemicals», *EC Pharmacology and Toxicology*, Vol. 7, No. 5, pp. 325–330.

45. Kutsan, O. T., Romanko, M. E., Orobchenko, O. L. (2014), «Intensity of lipid and protein oxidation and regulation in schuras for trivial oral adherence to the nanocomposite of metals (Ag, Cu, Fe, Mn oxides)», *Science News of Veterinary Medicine*, Vol. 13, No. 108, pp. 120–124.

46. Brandel, A. (2020), «The interaction of nanostructured antimicrobials with biological systems: Cellular uptake, trafficking and potential toxicity», *Food Science and Human Wellness*, Vol. 9, No. 1, pp. 8–20. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.12.003>.

47. Shakibaie, M., Amiri-Moghadam, P., Ghazanfari, M. et al. (2018), «Cytotoxic and antioxidant activity of the biogenic bismuth nanoparticles produced by *Delftia* sp. SFG», *Materials Research Bulletin*, No. 104, pp. 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2018.04.001>.

48. Yu, Z., Li, Q., Wang, J. et al. (2020), «Reactive Oxygen Species-Related Nanoparticle Toxicity in the Biomedical Field», *Nanoscale Res Lett*. No. 15, pp. 115. <https://doi.org/10.1186/s11671-020-03344-7>.

ORCID ID співавторів та їхній внесок у підготовку та написання статті:

Ищайкін К. Є. (ORCID ID 0000-0001-7887-0995) — узагальнення та аналіз сучасних наукових джерел з проблематики досліджень, обґрунтування наукових положень, підготовка та написання статті;

Леоненко О. Б. (ORCID ID 0000-0002-9576-6302) — теоретичні ідеї, систематизація актуальних даних, обґрунтування наукових положень, формування висновків та написання статті;

Патика Т. І. (ORCID ID 0000-0003-1316-0516) — аналіз публікацій про сучасний стан досліджень, обґрунтування наукових положень, написання статті.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконано за прикладною темою НДР «Розробка предикторів потенційної небезпеки промислових аерозолів різної дисперсності», № державної реєстрації 0122U000674 (2022–2024 рр.).

Надійшла: 29 серпня 2022 р.

Прийнята до друку: 15 вересня 2022 р.

Контактна особа: Леоненко О. Б., провідний науковий співробітник, лабораторія медико-біологічних критеріїв професійних впливів та гігієни праці у зварювальному виробництві, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМНУ», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 67 159 55 93.