

ОСОБЛИВОСТІ ТА МЕХАНІЗМИ КАРДІОВАЗОТОКСИЧНОЇ ДІЇ СПОЛУК ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ЇХНІХ НАНОЧАСТИНОК (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М., Козлов К. П.

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

Вступ. Патологія серцево-судинної системи серед причин захворюваності та смертності населення України займає чільне місце. Багато дослідників справедливо пов'язують її з впливом несприятливих факторів виробничого та навколишнього середовища. Важкі метали та їхні сполуки включено до комплексу «класичних» факторів ризику розвитку патології серця та судин. Сьогодні встановлено, що в повітрі робочої зони на окремих виробництвах можуть бути присутні важкі метали у вигляді ультрадисперсних частинок розміром < 100 нм. Особливі фізико-хімічні властивості, що притаманні цим частинкам, сприяють подоланню ними біологічних бар'єрів та посилюють токсичну дію важких металів. Отже, дослідження особливостей та органів-мішеней токсичної дії сполук важких металів та їхніх наночастинок (НЧ) як антропогенних забруднювачів на організм працюючих і населення взагалі є актуальною проблемою для гігієни праці та промислової токсикології.

Мета дослідження – вивчення та узагальнення даних світової та вітчизняної літератури стосовно впливу сполук важких металів, їхніх НЧ на серцево-судинну систему, встановлення особливостей і механізмів кардіовазотоксичної дії, визначення подальших перспектив у питанні оцінки безпечності нанотехнологій та наноматеріалів.

Матеріали та методи дослідження. Аналітичний огляд сучасних наукових публікацій виконано з використанням інформаційних баз даних Portalnano, PubMed та Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського за допомогою інтернет ресурсів.

Результати. У статті викладені дані літератури про особливості та механізми впливу сполук важких металів на серцево-судинну систему, а також представлено результати дослідження кардіовазотоксичної дії НЧ металів. Дані експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень переконливо доводять, що важкі метали, такі як свинець, кадмій, залізо, відіграють важливу, а нерідко й провідну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань у працюючих, зокрема, розвитку артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цереброваскулярної патології, захворювань периферичних судин. При цьому НЧ металів мають більшу кумулятивну та токсичну активність відносно клітин серця та судин, що є причиною їхньої загибелі та порушення функцій.

Висновки. Отримані дані дозволяють дійти висновку, що в основі кардіотоксичної дії як важких металів, так і їхніх НЧ лежать два основні механізми: вплив на структуру і цілісність тканини серця та на провідну систему – ендотелій судин. Сполуки металів у вигляді НЧ порівняно з їхніми мікро- та іонними формами легше долають біобар'єри, накопичуються в тканині серця, стимулюють оксидативний стрес і апоптоз клітин. Домінуючим механізмом у розвитку серцево-судинних захворювань вважається їхня цито- та генотоксична дія на кардіоміоцити та ендотеліоцити.

Ключові слова: важкі метали, наночастинки металів, серцево-судинна система, токсичність

Вступ

Патологія серцево-судинної системи (ССС) посідає чільне місце серед причин захворюваності та смертності населення. У структурі захворювань ССС основна частка належить артеріальній гіпертензії (АГ) (41 %), ішемічній хворобі серця (ІХС) (33 %), цереброваскулярним захворюванням (15 %). За даними Всесвітньої ліги серця Україна посідає одне з перших місць серед країн Європи за рівнем смертності від хвороб ССС. В останні десяти-

ліття відмічається тенденція до раннього розвитку патології ССС в осіб молодого та середнього віку, що обумовлює значні соціально-економічні втрати [1, 2].

Загально визнаними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології (ССП) є гіподинамія, порушення ліпідного обміну, стресові ситуації, нерациональне харчування, надлишкова маса тіла, шкідливі звички (паління, зловживання алкоголем). Проте прогресивне зростання випадків ССП,

у тому числі й серед молодого контингенту, багато дослідників справедливо пов'язують з несприятливими факторами виробничого та навколишнього середовищ. Встановлено, що частота АГ, ІХС та їхніх ускладнень, включно зі смертельними наслідками, значно більша серед населення міст з інтенсивним антропогенним забрудненням атмосфери, ніж у регіонах з відносно чистим повітрям [3].

До небезпечних забруднювачів виробничого та навколишнього природного середовищ віднесено важкі метали та їхні сполуки, які негативно впливають на функцію багатьох органів і систем організму, у тому числі на ССС. Останнім часом їх включено до комплексу «класичних» факторів ризику патології серця та судин. Виконані експериментальні та клінічні дослідження довели небезпеку розвитку віддалених наслідків впливу важких металів на ССС у разі гострих і хронічних отруєнь [4, 5].

Стрімкий розвиток нанотехнологій та активний синтез наночастинок (НЧ) важких металів, їхнє широке застосування в різних сферах промисловості (електроніка, енергетика, хімічна та будівельна галузі), медицині, ветеринарії, сільському господарстві сприяє безпосередньому контакту з ними людини. Контакт працюючих з НЧ важких металів може бути на підприємствах, де синтезують і використовують НЧ металів, а також на виробництвах металургійної, гірничо-видобувної промисловості, електрозварювання, де за певних умов відбувається утворення аерозолів конденсації, що містить ультрадисперсні частинки розміром < 100 нм. Високі рівні респірабельних НЧ на зазначених вище виробництвах можуть стати причиною збільшення захворюваності та смертності серед працюючих внаслідок патології бронхо-легеневої системи та ССС [6, 7].

Отже, окрім важких металів у звичайній формі, небезпечними можуть бути їхні НЧ. Небезпека, яку можуть створювати НЧ важких металів, пов'язана з особливими фізико-хімічними властивостями, які посилюють їхню токсичну дію. Зокрема, малі розміри НЧ (< 100 нм) сприяють підвищенню біодоступності та подоланню ними біобар'єрів (гематоенцефалічного, гістогематичного, плацентарного), полегшенню транспорту в клітини, зв'язування з нуклеїновими кислотами та білками, проникненню в органели зі зміною функцій. Підвищення хімічного потенціалу НЧ спричиняє суттєві зміни розчинності сполук важких металів, їхньої реакційної та каталітичної здатності, стимуляцію синтезу вільних

радикалів й активних форм кисню (АФК), що викликає пошкодження різних біологічних структур. Висока кумулятивна здатність важких металів у формі НЧ сприяє накопиченню їх в органах-мішенях і подальшу повільну елімінацію з організму [8, 9].

Сьогодні існують переконливі дані про те, що дрібні (нанорозмірного діапазону) частинки здатні проникати в різні відділи респіраторного тракту, транспортуватися через епітеліальні й ендотеліальні клітини в кровоносну та лімфатичну системи, і в кінцевому підсумку накопичуватися в кістковому мозку, лімфатичних вузлах, печінці, селезінці та серці [10].

У літературі представлено дані про те, що штучно синтезовані НЧ срібла, оксидів титану, цинку, карбону та заліза можуть чинити кардіотоксичну дію, прояви якої залежать від токсичності самого металу, а також від розміру частинок [11–13].

З урахуванням вищезазначеного, дослідження особливостей та органів-мішеней токсичної дії сполук важких металів та їхніх НЧ як антропогенних забруднювачів на організм працюючих і населення сьогодні є актуальною проблемою для гігієни праці та промислової токсикології.

Мета дослідження — вивчення та узагальнення даних світової та вітчизняної літератури щодо впливу сполук важких металів та їхніх НЧ на ССС, встановлення особливостей і механізмів їхньої кардіовазотоксичної дії, визначення подальших перспектив у питанні оцінки небезпеки наноматеріалів.

Матеріали та методи дослідження

Аналітичний огляд наукових публікацій виконано з використанням інтернет ресурсів реферативних баз даних: Portalnano [<http://www.portalnano.ru>], PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>], [<http://www.nanomet.ru>] та Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського [<http://www.ibis-nbu.gov.ua>] за останні 15 років.

Результати дослідження та їх обговорення

Загальновідомими факторами ризику розвитку патології ССС є гіподинамія, порушення ліпідного обміну, інсулінорезистентність, стресові ситуації, нерациональне харчування, надлишкова маса тіла, шкідливі звички (паління, зловживання алкоголем). У той самий час прогресивне зростання

випадків ССП, у тому числі й серед молодого контингенту, що обумовлене атеросклеротичними процесами, багато дослідників справедливо пов'язують з несприятливими факторами виробничого та навколишнього середовищ [3].

Особливої актуальності набула проблема віддалених наслідків впливу екзогенних хімічних сполук на ССС. Відмічається пряма залежність функціонального стану системи кровообігу в працівників від стажу роботи зі шкідливими хімічними речовинами, а також рівня смертності від серцево-судинних захворювань залежно від тривалості експозиції ксенобіотиків. Так, частота АГ, ІХС та їхніх ускладнень, включно зі смертельними наслідками, значно більша серед населення міст з інтенсивним забрудненням атмосферного повітря, ніж у відносно чистих непромислових регіонах [1, 4].

Численні клініко-гігієнічні та експериментальні дослідження свідчать про те, що ССС, як і будь-яка інша система організму, може стати відкритою біо-

логічною мішенню для пошкоджуючої дії хімічних речовин з різним ступенем вибірковості. Ці речовини відносно ССС можуть проявляти як опосередковану, так і пряму токсичну дію (рис. 1) [5, 14].

Так, клінічні дослідження свідчать, що при системній патології судин у хворих молодого й середнього віку ураження артерій має особливу етіологічну основу — системне ушкодження стінки артерій чужорідними речовинами (ксенобіотиками), а також свої патогістологічні особливості, які не характерні для атеросклерозу. Атеросклеротичні зміни є вторинними — вони приєднуються до вже існуючих змін у вигляді васкуліту чи ангіопатії. Аналіз етіологічних факторів ІХС та гострих порушень мозкового кровообігу в осіб молодого віку показав, що ця патологія розвивається переважно в осіб робітничих професій, які піддаються виробничому впливу потенційно небезпечних хімічних речовин. Це представники наступних професій: шофери, трактористи, слюсарі, зварювальники,

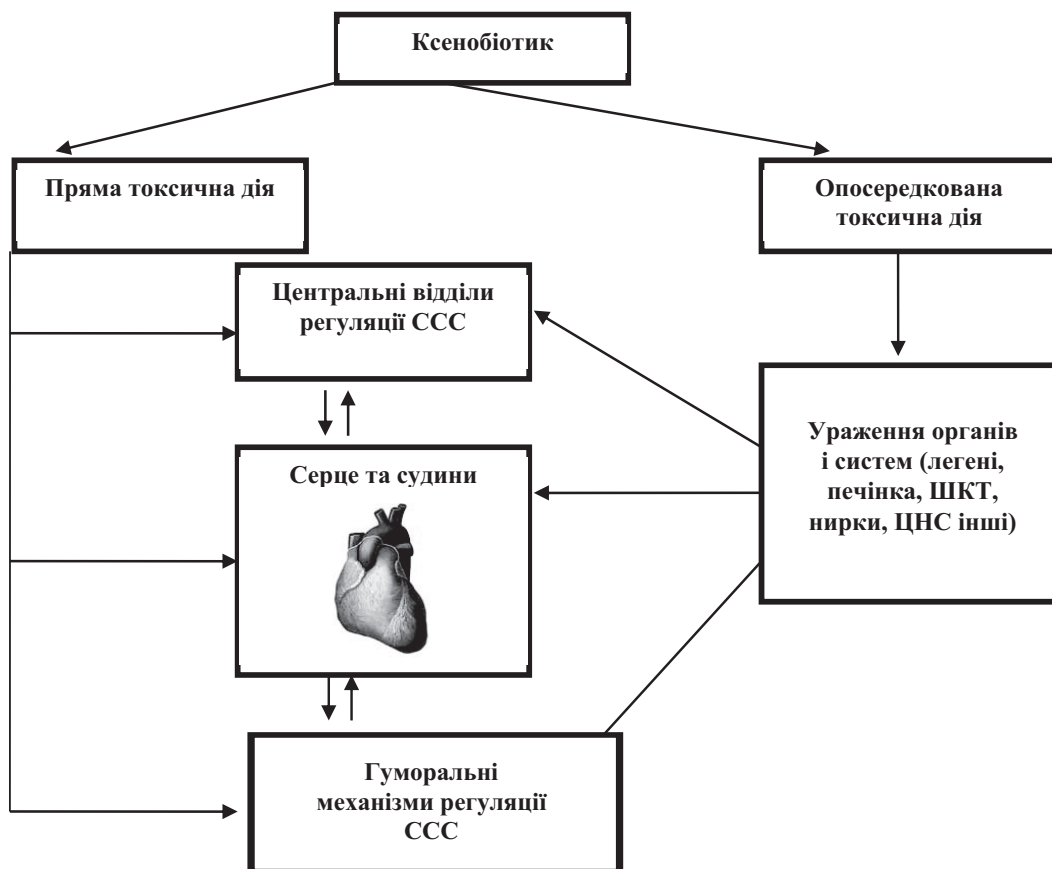


Рис. 1. Схема органо-тканинного тропізму хімічних факторів до серцево-судинної системи [14]

електро-, теле- та радіомонтажники, гальванізатори, штампувальники, металурги, сталевари, плавильники, шахтарі, малярі, а також працівники, які зайняті в хімічній промисловості, друкарській справі та сільському господарстві [4].

Основна складність при вивченні вибіркової кардіовазотоксичної дії хімічних речовин у тому, що всі клітини організму містять один і той самий набір клітинних органел та основних ферментів — молекулярних «мішеней» для ушкоджуючої дії хімічного фактору. Тому поряд з ССС ушкоджуються й інші органи та тканини організму. Опосередкований тропізм шкідливих хімічних речовин до ССС зумовлює її порушення через вплив на інші органи, тканини та системи організму. При цьому відмічається більш виражене ураження хімічною речовиною анатомо-фізіологічних структур інших органів, тканин і систем організму, а не ССС. У результаті дезорганізуються екстракардіальні й екстравазальні нейрогенні та гуморальні фактори й порушується діяльність ССС, тобто відбувається опосередкована токсична дія на ССС. Цим механізмом пояснюється часте залучення ССС в патологію при патогенетично «позасерцевому» початковому ушкодженню організму шкідливими хімічними речовинами, так званими «паренхіматозними» отрутами. Прямий органно-тканинний тропізм токсичних хімічних сполук до ССС, на відміну від опосередкованого, характеризується тим, що його домінуюча патогенетична «агресивність» не виходить за її анатомо-фізіологічні межі й регуляції. Велику роль у реалізації прямого органно-тканинного тропізму шкідливих речовин до ССС відіграють особливості її топографії, а також через які органи й тканини та чи інша речовина проникає в організм і на нього впливає. Кровоносні судини є невід'ємним компонентом анатомо-фізіологічної організації будь-якого органа та тканини організму. Якщо хімічною речовиною пошкоджується в основному паренхіма того чи іншого органа, а не пронизуючі його судини, то останні своїми гістологічними структурами згодом залучаються до патологічного процесу. Не виключено й утворення в цьому середовищі метаболітів, які транспортуються до центрів регуляції ССС. При цьому включаються не лише центральні нейрональні механізми, але й численні хемо- і барорецепторні апарати судин. Конкретна роль хімічних чинників у розвитку патології ССС, у тому числі професійної, досить неоднозначна. У деяких випадках вони лише супроводжують осно-

вний симптомокомплекс, безпосередньо пов'язаний з цим впливом, а в інших — зміни в ССС займають провідне місце в клінічних проявах і визначають прогноз захворювання. Отже, ураження системи кровообігу не є ізольованим, а становить складний симптомокомплекс токсичної дії хімічної речовини на організм [14].

Механізм кардіовазотоксичної дії ксенобіотиків (хімічних речовин) досить різноманітний. Мова може йти про розлади нейрогуморальної регуляції ССС, тканинної гіпоксії, порушення активності ферментних систем у судинній стінці та міокарді. Окрім того, не виключена можливість розвитку ССП у нащадків, внаслідок дії хімічних речовин на генетичний апарат батьків і безпосередньо на плід (генетичний, мутагенний, ембріо- та тератогенний аспекти впливу хімічних сполук на ССС) [15, 16].

Отже, існуючі сьогодні результати експериментальних, клінічних та епідеміологічних досліджень щодо кардіовазотоксичної дії хімічних речовин переконливо доводять, що ксенобіотики відіграють важливу, а нерідко й провідну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, виступаючи провідним етіологічним чинником. Хронічний вплив потенційно небезпечних хімічних речовин, які надходять в організм людини в дозах і концентраціях, наближених до ГДК їхнього вмісту у воді, атмосферному повітрі та повітрі виробничих приміщень і харчових продуктах, призводить до функціональних і морфологічних змін у ССС і впливає на частоту виникнення кардіоваскулярної патології.

Роль важких металів у патогенезі серцево-судинних захворювань

Серед потенційно небезпечних хімічних речовин, які забруднюють об'єкти навколишнього середовища (атмосферне повітря та повітря робочої зони, водні об'єкти, ґрунти, харчові продукти), важкі метали та їхні сполуки утворюють значну групу ксенобіотиків, які, певною мірою, і визначають антропогенне навантаження на екосистеми та людину. Завдяки зростаючим масштабам промислового виробництва та застосування важких металів, значному накопиченню їх у навколишньому середовищі, високій токсичності, акумуляції в організмі людини вони здатні чинити негативну дію, навіть у порівняно низьких дозах [5, 14].

В основі токсичної дії важких металів на організм лежать певні взаємопов'язані механізми, серед яких провідну роль відіграє підвищене утворення

активних радикалів з активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і розвитком оксидативного стресу, взаємодія з тіоловими групами амінокислот, білків і низькомолекулярних тіолів, із карбоксильною та амінною групами амінокислот, а також конкурентна взаємодія з есенціальними мікроелементами та виникнення внутрішньоклітинного дисбалансу останніх. Наслідком цих процесів при надлишковому надходженні важких металів в організм є порушення гомеостазу та розвиток клінічних проявів їхньої токсичної дії [16].

Серед важких металів — техногенних забруднювачів довкілля особливе місце посідають свинець і його сполуки, які характеризуються високою токсичністю та здатністю до кумуляції як в екосистемах, так і в організмі людини та тварин. Токсична дія свинцю та його сполук на організм виявляється, у першу чергу, ураженням нервової системи, ССС, нирок, порушенням порфіринового обміну, системи крові, особливо гемопоезу. Початкові зміни з боку ССС виявляються лабільністю артеріального тиску (АТ) з чіткою тенденцією до АГ та підвищенням судинного тону. Досліджено, що кардіотоксичний ефект свинцю реалізується як опосередкованою дією на ССС, так і безпосередньо шляхом токсичного впливу на серце та судини. Встановлено, що свинець у відносно невеликих дозах викликає порушення утилізації заліза та накопичення лабільного пулу заліза в мітохондріях, порушення обміну оксиду азоту, що призводить до його відносного дефіциту, наслідком чого є розвиток ендотеліальної дисфункції. Можлива пряма мембранотоксична дія свинцю на кардіоміоцити. Таким чином, тривалий контакт зі свинцем може бути незалежним етіологічним чинником АГ. Сьогодні майже не викликає сумніву той факт, що свинець виявляє патогенну дію на систему кровообігу, виступаючи в ролі етіологічного стимулу, відповідального за розвиток такої ССП, як васкуліт, атеросклероз, артеріосклероз і, як наслідок, АГ. Під час тривалої свинцевої інтоксикації розвивається брадикардія і підвищується АТ. Показано, що в працівників, які мали професіональний контакт зі свинцем, виявлені електрокардіологічні ознаки гіпоксії, дегенеративні зміни коронарних артерій, проліферація периваскулярної сполучної тканини, зменшення толерантності до фізичного навантаження, порушення функції ССС на фізичне навантаження.

Отримані авторами результати свідчать про розвиток основних серцево-судинних захворювань в

осіб молодого віку, що зазнавали впливу сполук свинцю під час виконання виробничих операцій: виплавка свинцю, ливарні роботи, зварювання, розрізання металевих конструкцій, ремонт автомобільних радіаторів і працівники автотранспорту, які не вдається повністю пояснити з позицій загальновідомої теорії атерогенезу. При цьому спостерігалися ранні патоморфологічні зміни в судинах саме в осіб молодого віку. У працівників, які мали контакт зі свинцем, виявлені електрокардіографічні ознаки гіпоксії, дегенеративні зміни коронарних артерій, проліферація периваскулярної сполучної тканини, порушення функції ССС на фізичне навантаження [16, 17].

Інші дослідники вважають, що підвищення АТ при свинцевому отруєнні обумовлено незначними змінами обміну кальцієм або порушенням функції нирок. Крім того, свинець впливає на метаболізм вітаміну D [18].

Результати клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що тривалий контакт зі сполуками свинцю призводить до зростання АТ та достовірно збільшує ризик виникнення АГ і ССП. Відзначено взаємозв'язок між рівнем свинцю в організмі людини та показниками АТ, ризиком розвитку ІХС, захворювань периферичних судин. Так, у результаті 30-річного дослідження факторів розвитку гіпертензії (The Normative Aging Study) було встановлено, що збільшення вмісту свинцю в кістках з 8 до 37 мг/г сухої речовини кістки асоціюється зі збільшенням ризику розвитку АГ у 1,5 разу [19].

Досліджено, що кардіовазотоксичний ефект свинцю реалізується шляхом як безпосереднього впливу на серце та судини, так і опосередковано. У відносно малих дозах він викликає порушення утилізації заліза та накопичення його в мітохондріях, порушення обміну оксиду заліза, наслідком чого є розвиток ендотеліальної дисфункції. Порушення скорочувальної функції серцевого м'яза може бути пов'язано з негативним впливом свинцю на актин-міозинову взаємодію з Ca^{2+} Mg^{2+} [20].

Одним з віддалених ефектів свинцевої інтоксикації на ССС є перебудова сполучної тканини аорти, капілярів і міокарда, наслідком якого є враження еластичного каркаса судин — розвиток розшарування аорти та її аневризма [2].

У дослідженнях було показано, що збільшення вмісту свинцю в серці підвищує активність iNOS поряд зі зростанням продукції АФК, а саме перекису водню, гідроксил-радикала, супероксид-аніона,

і продуктів ПОЛ (дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів). Зростання активності iNOS спричиняє гіперпродукцію оксиду азоту (NO), призводить до значного утворення високотоксичного пероксинітриту в організмі, сприяє виникненню відносного дефіциту NO, внаслідок його інактивації АФК. Порушення нормального співвідношення дилататорних і констрикторних вазоактивних факторів в організмі приводить до ендотеліальної дисфункції, яка характеризується порушенням функціональної активності ендотелію та змінами судинного тону (переважно у вигляді вазоконстрикції) [21, 22].

Таким чином, проаналізовані дані літератури дозволили дійти висновку, що тривалий контакт зі свинцем може бути незалежним етіологічним чинником розвитку АГ, а ендотеліальна дисфункція — як основний механізм кардіовазотоксичної дії свинцю.

Серед важких металів до пріоритетних глобальних забруднювачів і небезпечних токсикантів також віднесено кадмій. Досліджено, що при надходженні в організм кадмій та його сполуки чинять виражену токсичну дію, при цьому органами-мішенями є легені, печінка, сім'яники та кісткова тканина. У той самий час тривалий контакт зі сполуками кадмію може стимулювати розвиток АГ, ІХС та захворювання периферичних судин [23, 24].

В епідеміологічних дослідженнях виявлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом кадмію в сечі та розвитком таких захворювань, як гіпертонія, патологія периферичних артерій, інсульт, серцева недостатність. Авторами [24] встановлено взаємозв'язок атеросклерозу та підвищеним накопиченням кадмію в організмі. У патогенезі вазотоксичної дії кадмію провідну роль відіграє розвиток ендотеліальної дисфункції, що спричиняє зниження коронарного кровотоку. Було показано, що кадмій спричиняє підвищення проникності судинної стінки, що сприяє накопиченню ліпідів у стінці, її інфільтрацію імунними клітинами, а також викликає підвищення секреції прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α) та антитромболітичних агентів, модифікацію ліпідів внаслідок їхнього перекисного окиснення, індукуює підвищене утворення молекул міжклітинної (ICAM-1) та судинної адгезії (VCAM-1) ендотеліальними клітинами й підвищує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до судинної стінки. Як зазначено вище, ці механізми відіграють провідну роль у патогенезі атеросклерозу.

Досліджено, що кадмій викликає ультраструктурні зміни в міокарді внаслідок окисного пошкодження кардіоміоцитів АФК, продуктами ПОЛ. Крім того, кадмій безпосередньо взаємодіє з тропніном С та міоглобіном і порушує скоротливу функцію серця. Вплив на провідну систему серця обумовлений блокадою Ca^{2+} — каналів L-типу, порушенням надходженням калію крізь мембрану клітини, а також блокадою швидких Na^{+} — каналів волокон Пуркін'є [25].

Отже, викладені вище дані дозволяють заключити, що в основі кардіотоксичної дії важких металів свинцю та кадмію лежать два основні механізми: вплив на структуру та цілісність тканин серця і вплив на провідну систему — ендотелій судин.

Інший важкий метал — залізо — відноситься до життєво важливих хімічних елементів для всіх організмів. Будучи одним з есенціальних металів, залізо відіграє ключову роль у багатьох внутрішньоклітинних біологічних процесах. Його можна віднести до розряду системоутворюючих елементів, завдяки складним взаємовідносинам білків, що беруть участь у його метаболізмі з іншими системами організму. Проте в умовах надлишкового надходження заліза в організм понад фізіологічну потребу, при порушенні механізмів контролю за його надходженням, перерозподілом та утилізацією воно накопичується в органах і тканинах, спричиняє розвиток метаболічного синдрому, атеросклерозу, АГ, кардіоміопатії [26].

Особливості технологічного процесу на окремих видах виробництва (сталеплавильне, зварювальне, видобуток залізної руди та ін.) можуть сприяти накопиченню заліза в організмі, наслідком чого є розвиток клінічного синдрому вторинного перенавантаження організму або хронічна інтоксикація залізом). За результатами клінічного обстеження зварювальників виявлено зростання частоти захворювань, характерних для хронічної інтоксикації залізом, — кардіоміопатії, ІХС, хронічного гепатиту, порушень вуглеводного обміну та патології суглобів [27].

При аналізі результатів проспективних епідеміологічних досліджень, проведених в Куопіо (Фінляндія), у рамках виконання відомої Програми з вивчення факторів ризику ішемічної хвороби серця (KHID — Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Faktor Study, публікація 1998 р.) була відзначена чітка залежність частоти ІХС від збільшення навантаження організму залізом. Причому, ця

залежність визначалася при такому навантаженні організму залізом, яка ще не досягала рівня, необхідного для прояву клінічно вираженого гемохроматозу [28].

Відомо, що надлишок заліза в організмі спричиняє розвиток оксидативного стресу та негативно впливає на ССС. Підвищений вміст заліза в організмі й пов'язане з ним порушення процесів вільнорадикального окиснення (СРО) має суттєве значення в розвитку різноманітних патологічних станів, у тому числі атеросклерозу і його ускладнень — інфаркту міокарда та інсульту, дегенеративних змін нервової системи (Паркінсонізм, хвороба Альцгеймера та ін.), пневмосклерозу, гепатиту, цукрового діабету, ревматоїдного артрити, катаракти, старіння, мутагенезу, канцерогенезу та ін. [29, 30].

Роль заліза в розвитку захворювань ССС була підтверджена чисельними епідеміологічними дослідженнями, які виявили позитивну кореляцію між надлишковим накопиченням заліза в організмі і ССП. Було продемонстровано, що рівень сироваткового феритину безпосередньо корелює з частотою та прогресуванням атеросклерозу, що в кінцевому підсумку призводить до виникнення серцево-судинних захворювань. Ця думка була додатково підтверджено більш низьким рівнем захворюваності на ІХС у пацієнтів з дефіцитом заліза [31, 32].

Дослідження, що проведені [33], підтверджують, що вживання зайвого заліза з продуктами харчування підвищує ризик розвитку атеросклерозу, коронарної хвороби як у чоловіків, так і в жінок, особливо в літньому віці. За даними інших авторів [34], у чоловіків старше 60 років в 3,5 рази, а у жінок цього віку в 1,4 рази частіше реєструються кардіоваскулярні захворювання при прийомі 50 мг заліза в місяць.

В останні роки з'явилися нові теорії про роль заліза в розвитку атеросклерозу. Відомо, що найхарактернішою гістологічною особливістю атероматозної бляшки є навантажений ефірами холестерину макрофаг, або піниста клітина. При хронічних запальних захворюваннях, що характерні для осіб похилого віку, збільшується утворення гепсидину, який закриває вихід заліза з клітин, яке накопичується в макрофагах у результаті знову надходження з трансферином сироваткового заліза, або з захоплених і зруйнованих старих еритроцитів. Таке залізо в своїй каталітично активній формі генерує АФК і індукує ПОЛ, викликаючи окисню-

вальну модифікацію ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), активацію ендотелію, проліферацію гладких м'язів і активацію макрофагів. Макрофаги, які наповнені високо реактивним залізом і гемом, беруть участь у формуванні атероматозної бляшки, утворюючи так звані «пінисті клітини», сприяють фіброзуванню й прогресуванню стадій її розвитку з подальшою можливістю розриву бляшки. Деградація позаклітинного гемоглобіну внаслідок крововиливу в бляшку призводить до вивільнення в кровоток його гемпростетичних груп, сприяє виробництву вільних радикалів і окисного стресу, активно беручи участь у розвитку атеросклеротичних уражень [35]. Усі ці процеси вважаються проатерогенними й схематично представлені на рисунку 2.

При перевантаженні організму залізом воно може проникати в кардіоміоцити через кальцієві канали як L — типу, так і T — типу і збільшувати утворення токсичних вільних радикалів у межах серцевих клітин. Ці ефекти потім послаблюють скорочення міофіламентів, пошкоджують внутрішньоклітинні органели, включаючи мітохондрії. Крім того, залізо може сприяти запальному фіброзу, що також порушує скоротливу здатність серцевого м'яза [36, 37].

Підсумовуючи дані літератури, можна дійти висновку, що важкі метали (свинець, кадмій, залізо) можуть справляти небезпечну дію на серце та судини як прямо, так і опосередковано зі залученням інших органів і систем. Розуміння механізмів реалізації кардіовазотоксичної дії хімічних речовин дозволить розробити ефективні профілактичні, санітарно-гігієнічні, екологічні, лікувальні заходи зі запобігання розвитку ССП виробничо та екологічно обумовленого генезу.

Кардіотоксична дія наночастинок металів

Нині особливу стурбованість викликає взаємозв'язок між впливом НЧ важких металів і серцево-судинними захворюваннями. Висловлюється припущення, що серце є специфічною мішенню дії НЧ. Наукові дані, які підтверджують вплив НЧ металів на ССС організму людини та експериментальних тварин, сьогодні обмежені.

В огляді [38] описано ефекти та механізми кардіотоксичної дії НЧ шести металів та їхніх оксидів, які активно використовуються в різних сферах діяльності людини, зокрема, оксиду титану, оксиду цинку, срібла, вуглецю, діоксиду кремнію та оксиду заліза. Узагальнена схема кардіотоксичності НЧ металів,

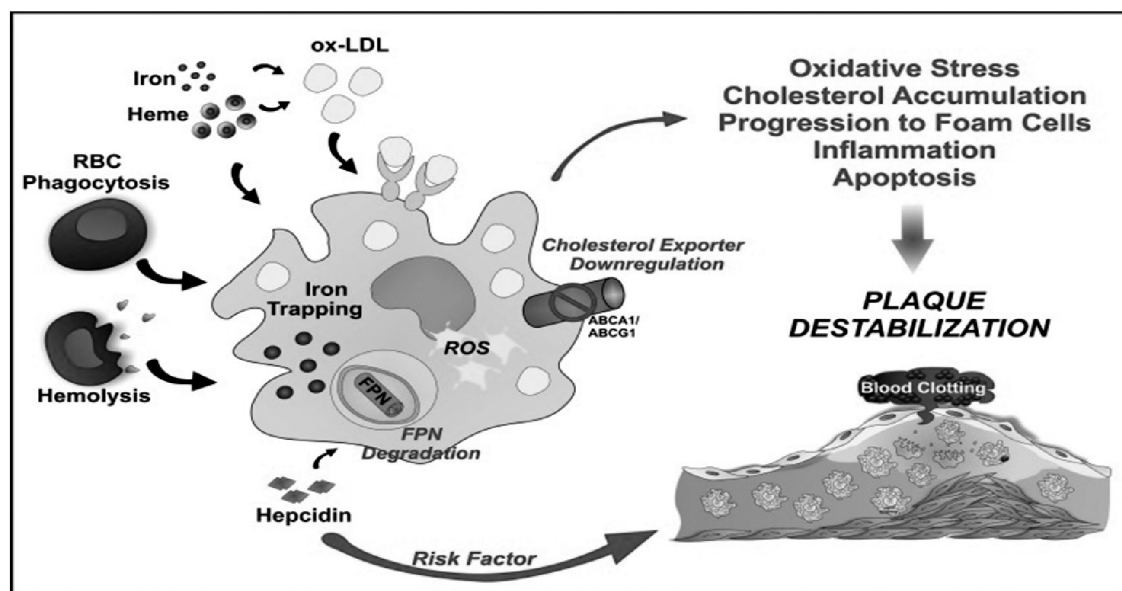


Рис. 2. Передбачуваний механізм формування атеросклеротичної бляшки (Front Pharmacol. 2014) [34]

з урахуванням механізмів і специфічних біохімічних маркерів ушкодження серця представлена на рисунку 3.

В експерименті досліджено, що експозиція НЧ срібла (Ag) підсилювала синтез аніонів у серцевій тканині дослідних щурів і стимулювала окиснювальний стрес з ушкодженням кардіоміоцитів [39, 40]. Досліджено, що після субхронічного (нашкірного) застосування НЧ Ag у морських свинок було встановлено незначне їх накопичення в різних органах, у тому числі й серці. При цьому спостерігалася деформація кардіоміоцитів. Фактор росту фібробластів-2 (FGF-2) у серці сприяв виникненню таких патологічних станів, як гіпертрофія, атеросклероз та ішемія/реперфузія (I/R) [41].

Встановлено, що тривале пероральне введення колоїдних розчинів НЧ золота (Au) розміром 2 нм дорослим мишам викликали токсичні зміни в серці, які виявлялись у всіх тканинних компонентах міокарда, найбільш виразні за введення в дозі 10 мкг/мл після 7 діб спостереження. При цьому спостерігали морфологічні зміни стінки судин мікроциркуляторного русла. В ендотелії капілярів були виявлені дистрофічні зміни в місцях накопичення НЧ Au, збільшення кількості мікрроворсинок, різку активацію піноцитозу. Безпосередні зміни в цитоплазмі й ядрі кардіоміоцитів автори пояснюють саме токсичним впливом НЧ. Дистрофічні зміни в кардіоміоцитах були більш виразними на 28 добу експерименту, що може призводити до порушень у роботі серця [42].

У роботі [43] повідомляється, що при пероральному введенні щурам НЧ оксиду цинку (ZnO) спостерігали пошкодження ДНК, ураження та апоптоз клітин серця, а також про підвищення рівня біомаркерів пошкодження кардіоміоцитів — тропоніну Т, СРК-МВ і міоглобіну. Крім того, визначено збільшення рівня сироваткових запальних біомаркерів, включаючи TNF- α , IL-6 та С-реактивний білок (CRP), індукція яких може відігравати принципову роль у серцевій токсичності за впливу НЧ ZnO. Іншими авторами показано, що за впливу НЧ ZnO в культурі серцевих міоцитів визначено збільшення рівня TNF- α і синтез ROS, що призводить до пошкодження ДНК. Підвищення синтезу TNF- α може призвести до активації інших цитокінів, таких як IL-6, який відомий як головний стимулятор вироблення С-реактивного протеїну — маркера запалення [45]. За результатами дослідження [45] встановлено, що НЧ ZnO можуть викликати кардіотоксичні ефекти через стимуляцію системного запалення (підвищення рівня TNF- α), порушення кальцієвого гомеостазу, що може призвести до накопичення Ca^{2+} у цитозолі. Це явище пов'язане з пошкодженням міокарда. Встановлено, що НЧ ZnO викликали збільшення тропоніну та КК-МВ, а також підвищення активності каспази-3 та фрагментацію ДНК клітин серця, що є ознаками ушкодження та загибелі кардіоміоцитів [46].

Комплексні дослідження, які включали використання біохімічних, цитогенетичних і морфологічних

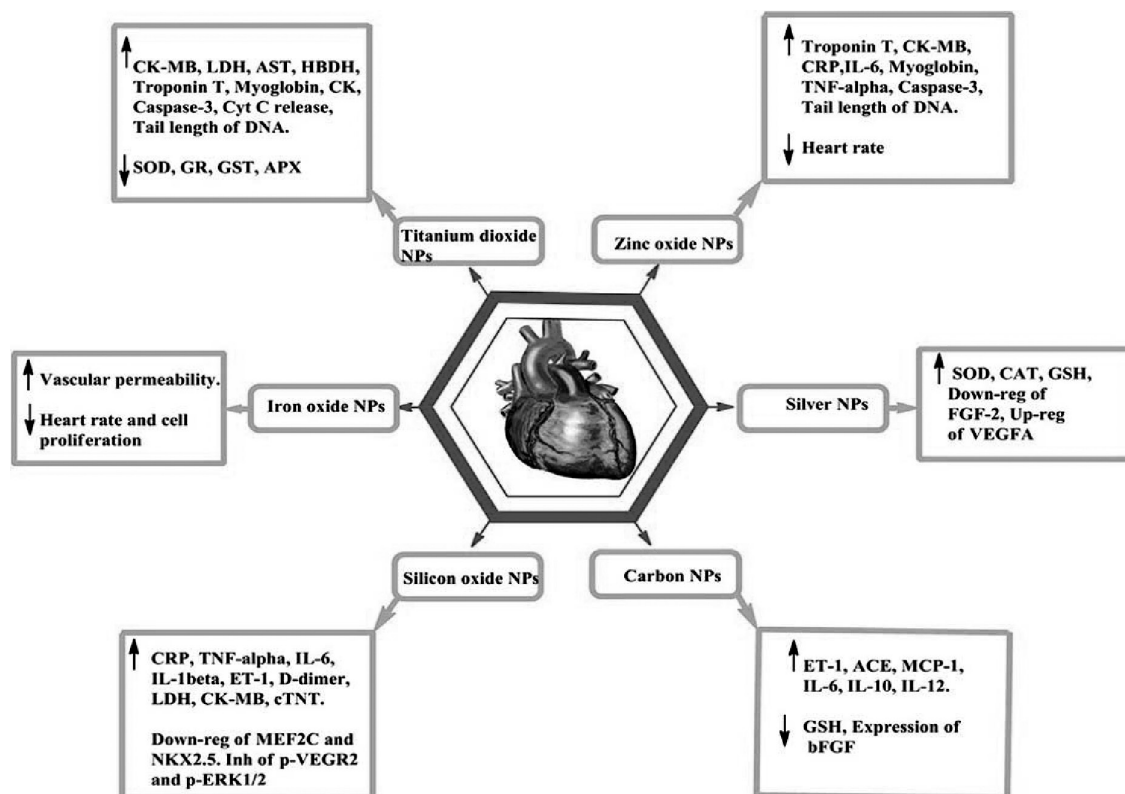


Рис. 3. Кардіотоксичні ефекти та механізми кардіотоксичності наночастинок металів та їхніх оксидів
Примітка. ↑ – позначено підвищення, а ↓ – зниження показників [38].

методів, дозволили виявити негативний вплив НЧ оксидів заліза, міді, цинку в концентрації 0,05–5,0 мг/кг при їх пероральному введенні в організм лабораторних тварин як біологічно активні добавки. Встановлено, що НЧ заліза пошкоджують мембрани клітин міокарда, сприяючи збільшенню активності АСТ і КФК в сироватці крові, при цьому виражена дія спостерігається при їх введенні в концентраціях 0,05 мг/кг і 5,0 мг/кг. Введення НЧ міді викликає розвиток патологічних процесів у печінці, що виявляється збільшенням активності АКТ, ГГТ і збільшенням рівня білірубину в сироватці крові. Наночастки оксидів металів у концентраціях 1,25 мг/кг і 2,5 мг/кг виявляли токсичну дію на гепатоцити та клітини міокарда, що була схожа з ізольованою дією НЧ міді та заліза. Показано, що токсична дія НЧ металів проявляється активацією запальних процесів, повнокров'ям органів, дистрофією, некрозом і появою мікроядер у клітинах [47].

Проведено експериментальні дослідження з оцінки токсичності НЧ оксиду заліза для медичного та промислового застосування [48]. Встановлено, що після підшкірної ін'єкції супер-

парамагнітні НЧ оксиду заліза розподілялись у серці, легенях, нирках, печінці та селезінці. Завдяки генерації ROS, оксиди заліза призводять до окиснювальної дії, що викликає порушення цитоскелету, зменшення проліферації та загибель клітин у цих органах.

Дослідження впливу феромагнітної рідини на судинну систему і систему згортання крові з використанням фантом-систем для внутрішньовенного введення препаратів показали, що з просвіту судин магнетит через пори в судинній стінці проникає в міжклітинний простір, потім крізь клітинну мембрану всередину клітини, де деякий час локалізується на клітинних органелах. За результатами визначення коагулограми встановлено, що внутрішньовенне введення магнетиту в дозі 80 мг/кг ваги викликає зміщення системи згортання в бік гіперкоагуляції. У дозі 125 мг/кг ваги відбувається «зрив» системи гемостазу й розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Досліджено, що інгаляційне надходження НЧ оксиду заліза розмірами 22 і 280 нм в організм щурів у дозах 0,8 і 20,0 мг/кг викликало індукцію АФК

в клітинах, гіперемію, гіперплазію і фіброз тканини легенів, а також порушення системи згортання крові [49].

У публікації [50] повідомляється про підвищену проникність судин після впливу НЧ оксиду заліза і незначну зміну життєздатності клітин серця та їхнього генетичного вмісту. Досліджено також, що прямий вплив НЧ оксиду заліза на ендотелій аорти людини — клітини (НАЕС) та можливі опосередковані ефекти на моноцити (клітини U937) в умовах *in vitro* [51]. Під час дослідження клітини НАЕС та U937 піддавалися впливу НЧ Fe_2O_3 розміром 22 нм і Fe_3O_4 43 нм (у концентрації 2, 20, 100 мг/мл). Отримані результати свідчать про те, що для клітин НАЕС були відмічені вакуолізація цитоплазми, активація мітохондріального дихання та загибель. У клітинах НАЕС було визначено активацію синтезу NO, що збіглася з підвищенням активності фермента NO синтази (NOS). Агезія моноцитів до НАЕС була значно посиленою. Визначено посилену експресію внутрішньоклітинної молекули адгезії-1 (ICAM-1) та інтерлейкіну-8 (IL-8), що розглядається як рання стадія атеросклерозу. Авторі дійшли висновку, що НЧ оксиду заліза (Fe_2O_3 та Fe_3O_4) можуть викликати запалення та дисфункцію ендотеліальної системи трьома способами: НЧ взаємодіють безпосередньо з ендотеліальним моношаром; НЧ фагоцитуються моноцитами й потім розчиняються, таким чином впливають на ендотеліальні клітини як вільні іони заліза; НЧ фагоцитуються моноцитами і стимулюють окиснювальний стрес.

Оскільки ендотеліальне запалення має вирішальне значення для розвитку ССП, було проведено дослідження впливу НЧ оксидів металів на ендотеліальні клітини аорти людини (лінія НАЕС) [52]. Клітини НАЕС інкубували протягом 1–8 год з різними концентраціями (0,001–50 мкг/мл) НЧ Fe_2O_3 , НЧ ZnO, а потім вимірювали рівні мРНК і білка трьох маркерів запалення: молекули внутрішньоклітинної адгезії клітин-1, інтерлейкіну-8 і хемотаксичного білка моноцитів-1. Отримані дані вказують на те, що доставка НЧ на поверхню НАЕС і поглинання клітинами безпосередньо коре-

лює з концентрацією частинок у середовищі клітинної культури. Наночастинки Fe_2O_3 не стимулювали запальну відповідь у НАЕС за жодної з перевірених концентрацій; тоді як НЧ ZnO викликали виражену запальну відповідь вище порогової концентрації 10 мкг/мл. У найвищій концентрації НЧ ZnO призводили до значної загибелі клітин. Ці результати демонструють, що запалення в НАЕС після гострого впливу НЧ оксидів металів залежить від складу частинок.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження кардіовазотоксичної дії важких металів у звичайному стані та у вигляді НЧ дозволяє дійти наступних висновків.

Висновки

Наявні в сучасній науковій літературі дані клінічних та епідеміологічних досліджень переконливо доводять, що важкі метали — свинець, кадмій і залізо відіграють важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань у осіб, експонованих ними в умовах виробництва, зокрема, розвитку АГ, атеросклерозу, цереброваскулярної патології, захворювань периферичних судин.

Результати експериментальних дослідів *in vivo* та *in vitro* свідчать, що кардіотоксичний ефект важких металів реалізується як опосередкованою дією на ССС, так і безпосередньо шляхом токсичного впливу на серце та судини (ендотеліальна дисфункція). В основі токсичної дії важких металів на організм лежать взаємопов'язані механізми, серед яких провідну роль відіграє підвищене утворення активних радикалів з активацією ПОЛ та розвитком оксидативного стресу.

Встановлено, що досліджувані сполуки свинцю, кадмію та оксиди заліза у вигляді НЧ порівняно з їхніми мікро- та іонними формами, легше долають біобар'єри, накопичуються в тканині серця, стимулюють оксидативний стрес і апоптоз кардіоміоцитів. Домінуючим механізмом у розвитку серцево-судинних захворювань за впливу НЧ металів вважається їхня цито- та генотоксична дія на кардіоміоцити та ендотеліоцити.

Література

1. Кундиев Ю. И., Трахтенберг И. М. Химическая безопасность в Украине: ежегодные чтения, посвященные памяти Евгения Игнатьевича Гончарука (полный текст доклада). Киев : Авиценна, 2007. 71 с.

2. Зербіно Д. Д., Соломенчук Т. М., Скибчик В. А. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі). *Український кардіологічний журнал*. 2003. № 1. С. 14–21.

3. Горбась І. М., Смирнова І. П. Фактори ризику та їх взаємозв'язок із серцево-судинними захворюваннями. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-4-uk/glava-1-faktori-riziku-ta-yih-vzayemo-zv-yazok-iz-sertsevo-sudinnimi-zahvoryuvanniyami/>.
4. Трахтенберг І. М., Тычинин В. А. Проблема кардиовазотоксического действия экзогенных химических веществ. *Український кардіологічний журнал*. 2003. № 5. С. 108–114.
5. Трахтенберг І. М., Апихтіна О. Л., Лубянова І. П. Роль металів як техногенних хімічних забруднювачів у патогенезі серцево-судинних захворювань. *Український кардіологічний журнал*. 2009. № 9. С. 12–19.
6. Демецкая А. В., Кучерук Т. К., Сальникова Н. А. Возможная роль наночастиц твердой составляющей сварочных аэрозолей в развитии профессионально обусловленной патологии. Актуальні проблеми гігієни праці, професійної патології і медичної екології Донбасу: зб. статей. Донецьк : Каштан, 2005. С. 193–196.
7. Наночастинки в повітрі робочої зони як фактор ризику здоров'я працюючих у різних галузях виробництва. А. І. Севальнев, А. І. Шаравара, А. І., Куцак та ін. *Медичні перспективи*. 2020. № 2 (3). С. 169–176. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214859>.
8. Біотехнологічна активність частинок нанодіапазону в залежності від їх розміру. Ю. І. Кундієв, О. В. Демецька, Т. К. Кучерук та ін. *Онкологія*. 2008. № 10 (2). С. 217–220.
9. Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні властивості. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2013. № 4 (37). С. 62–74. <https://doi.org/10.33573/ujoh2013.04.062>.
10. Наночастинки і наноматеріали: будова, фізико-хімічні властивості, вплив на організм працівників. О. П. Яворовський, В. С. Ткачишин, О. М. Арустамян та ін. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 3 (79). С. 29–36. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.03.029>.
11. Bostan H. B., Rezaee R., Valokala M. G. Cardio-toxicity of nano- particles. *Life Sciences*. 2016. № 165. P. 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.09.017>.
12. Yousef M. I., Abuzreda A. A., Kame M. A.-N. Cardiotoxicity and lung toxicity in male rats induced by long-term exposure to iron oxide and silver nanoparticles. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019. № 18. P. 4329–4339. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8108>.
13. Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. Mo Tao Zhu, Wei Yue Feng, Bing Wang et al. *Toxicology*. 2008. № 247 (2–3). P. 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.02.011>.
14. Профілактична токсикологія та медична екологія: вибрані лекції для науковців, лікарів та студентів; за заг. ред. акад. НАМНУ І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2010. 248 с.
15. Cardiovascular toxicology; ed. Ethard W. Van Stee. N.-Y, 1982. 388 p.
16. Общая токсикология; под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. М. : Медицина, 2002. 608 с.
17. Соломенчук Т. М. Артеріальна гіпертензія і фактори ризику її виникнення серед людей, які зазнають впливу промислових сполук свинцю. *Український кардіологічний журнал*. 1996. № 2. С. 56–58.
18. Ахметзянова Э. Х., Бакиров А. Б. Роль свинца в формировании артериальной гипертензии (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2006. № 5. С. 17–21.
19. Boscolo P., Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect*. 1988. № 78. P. 101–106. <https://doi.org/10.1289/ehp.8878101>.
20. Нариси з токсикології важких металів. Випуск І – Свинець; за заг. ред. акад. НАМНУ І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2016. 112 с.
21. Апихтіна О. Л. Вазотоксична дія свинцю: ендотеліальна дисфункція як наслідок порушень у системі ендогенного оксиду азоту. *Журнал АМН України*. 2009. № 15 (2). С. 346–354.
22. Вазотоксична дія свинцю: роль порушень в системі оксиду азоту. О. Л. Апихтіна, А. В. Коцюрuba, Ю. П. Коркач та ін. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2007. № 3 (11). С. 56–62. <https://doi.org/10.33573/ujoh2007.03.056>.
23. Нариси з токсикології важких металів. Випуск III – Кадмій; за заг. ред. акад. НАМНУ І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2017. 64 с.
24. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. D. A. Groneberg, J. Godt, F. Scheidig, C. Grosse-Siestrup. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2006. № 1. P. 22–28. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-1-22>.
25. Liu J., Wei Q., Kadiisha M. B. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009. № 238 (3). P. 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.01.029>.
26. Нариси з токсикології важких металів. Випуск V – Залізо; за заг. ред. акад. НАМН України І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2017. 88 с.
27. Лубянова І. П., Тимошина Д. П. Особенности формирования и диагностики профессиональной и производственно обусловленной патологии у рабочих сварочных профессий. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2011. № 15 (1). С. 7–16.

28. Лубянова И. П. Избыточное железо и патология у рабочих сварочных профессий; под общ. ред. акад. Ю.И. Кундиева. Киев : ВД «Авицена», 2013. 240 с.
29. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. P. Gujja, D. R. Rosing, D. J. Tripodi, Y. J. Shizukuda. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. № 56 (13). P. 1001–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.083>.
30. Albrtsen J. The toxicity of iron, an essential element. *Veterinary Medicine*. 2006. № 101 (2). P. 82–90.
31. Ching-Feng Cheng and Wei-Shiung Lian. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. *BioMed Research International*. 2013. № 2013. P. 740573. <https://doi.org/10.1155/2013/740573>.
32. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake et al. *Int. J. Hematol.* 2008. № 88 (1). P. 7–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0120-5>.
33. Atherogenesis and iron: From epidemiology to cellular level. F. Vinchi, M. U. Muckenthaler, M. C. Da Silva et al. *Front. Pharmacol.* 2014. № 5. P. 94. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00094>.
34. Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes. D. Basuli, R. G. Stevens, F. M. Torti, S. V. Torti. *Front. Pharmacol.* 2014. № 5. P. 117. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00117>.
35. Habib A., Finn A. V. The role of iron metabolism as a mediator of macrophage inflammation and lipid handling in atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2014. № 5. P. 195. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00195>.
36. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. E. Gammella, F. Maccarinelli, P. Buratti et al. *Front. Pharmacol.* 2014. № 5. P. 25. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00025>.
37. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. W. Xu, T. Barrientos, L. Mao et al. *Cell Rep.* 2015. № 13. P. 533–545. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.023>.
38. Cardiotoxicity of nanoparticles. H. B. Bostan, R. Rezaee, M. G. Valokala et al. *Life Sciences*. 2016. № 165. P. 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.09.017>.
39. Hadrup N., Lam H. R. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – a review. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. № 68 (1). P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.002>.
40. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. Y. S. Kim, M. Y. Song, J. D. Park et al. *Part. Fibre Toxicol.* 2010. № 7. P. 20. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-20>.
41. Korani M., Rezayat S. M., Arbabi Bidgoli S. M. Sub-chronic dermal toxicity of silver nanoparticles in guinea pig: special emphasis to heart, bone and kidney toxicities. *Iran J. Pharm. Res.* 2013. № 12 (3). P. 511–519.
42. Некоторые проявления кардиотоксичности наночастиц золота. Е. Н. Петрицкая, Л. Ф. Абаева, Д. А. Рогаткин и др. *Нанотехника*. 2014. № 3. С. 42.
43. Toxicity of zinc oxide nanoparticles through oral route. S. Pasupuleti, S. Alapati, S. Ganapathy et al. *Toxicol. Ind. Health*. 2012. № 28 (8). P. 657–686. <https://doi.org/10.1177/0748233711420473>.
44. Vandebriel R. J., de Jong W. A review of mammalian toxicity of ZnO nanoparticles. *Nanotechnol. Scin. Appl.* 2012. № 5. P. 61–71. <https://doi.org/10.2147/NSA.S23932>.
45. Cardiopulmonary toxicity of pulmonary exposure to occupationally relevant zinc oxide nanoparticles. H.-C. Chuang, H.-T. Juan, C.-N. Chang et al. *Nano-toxicology*. 2013. № 8 (6). P. 593–604. <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.809809>.
46. Induction of inflammation, DNA damage and apoptosis in rat heart after oral exposure to zinc oxide nanoparticles and the cardioprotective role of alpha lipoic acid and vitamin E. N. A. Baky, L. M. Faddah, N. M. Al-Rasheed et al. *Drug Research*. 2013. № 63 (5). P. 228–236. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334923>.
47. Cytotoxicity, permeability and inflammation of metal oxide nanoparticles in human cardiac microvascular endothelial cells. J. Sun, S. Wang, D. Zhao et al. *Cell Biol. Toxicol.* 2011. № 27 (5). P. 333–342. <https://doi.org/10.1007/s10565-011-9191-9>.
48. Toxicology studies of a superparamagnetic iron oxide nanoparticle *in vivo*. S. Liu, Y. Han, L. Yin et al. *Adv Mater Res*. 2008. No. 47–50. P. 1097–1100. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1709855>.
49. Assessing the *in vitro* and *in vivo* toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Mahmoudi M., Hofmann H., Rothen-Rutishauser B., Petri-Fink A. *Chem. Rev.* 2010. No. 112 (4). P. 2323–2338. <https://doi.org/10.1021/cr2002596>.
50. Subtle cytotoxicity and genotoxicity differences in superparamagnetic iron nanoparticles coated with various functional groups. S. C. Hong, J. Ho Lee, J. Lee et al. *Int. Nanomedicine*. 2011. № 6. P. 3219–3231. <https://doi.org/10.2147/IJN.S26355>.
51. Toxic effects of iron oxide nanoparticles on human umbilical vein endothelial cells. X. Wu, Y. Tan, H. Mao, M. Zhang. *International Journal of Nanomedicine*. 2010. № 5. P. 385–399. <https://doi.org/10.2147/ijn.s10458>.
52. Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition. A. Gojova, B. Guo, R. S. Kota et al. *Environ Health Perspect.* 2007. № 115 (3). P. 403–409. <https://doi.org/10.1289/ehp.8497>.

Трахтенберг И. М., Дмитруха Н. Н., Козлов К. П.

ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМЫ КАРДИОВАЗОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ИХ НАНОЧАСТИЦ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Введение. Патология сердечно-сосудистой системы среди причин заболеваемости и смертности населения Украины занимает ведущее место. Многие исследователи справедливо связывают ее с влиянием неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды. Тяжелые металлы и их соединения включены в комплекс «классических» факторов риска развития патологии сердца и сосудов. На сегодняшний день установлено, что в воздухе рабочей зоны на отдельных производствах могут присутствовать тяжелые металлы в виде ультрадисперсных частиц размером < 100 нм. Особые физико-химические свойства, свойственные этим частицам, способствуют преодолению ими биологических барьеров и усиливают токсическое действие тяжелых металлов. Следовательно, исследование особенностей и органов-мишеней токсического действия соединений тяжелых металлов и их наночастиц (НЧ) как антропогенных загрязнителей на организм работающих и население вообще является актуальной проблемой для гигиены труда и промышленной токсикологии.

Цель исследования — изучение и обобщение данных мировой и отечественной литературы относительно влияния соединений тяжелых металлов, их НЧ на сердечно-сосудистую систему, установление особенностей и механизмов кардиовазотоксического действия, определение перспектив в вопросе оценки безопасности нанотехнологий и наноматериалов.

Материалы и методы исследования. Аналитический обзор современных научных публикаций выполнен с использованием информационных баз данных Portalnano, PubMed и Национальной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского с помощью Интернет ресурсов.

Результаты. В статье изложены данные литературы об особенностях и механизмах влияния соединений тяжелых металлов на сердечно-сосудистую систему, а также представлены результаты исследования кардиовазотоксического действия НЧ металлов. Данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований убедительно доказывают, что тяжелые металлы, такие как свинец, кадмий, железо, играют важную, а нередко и ведущую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у работающих, в частности, развития артериальной гипертензии, атеросклероза, периферических сосудов. При этом НЧ металлов обладают большей кумулятивной и токсической активностью в отношении клеток сердца и сосудов, что является причиной их гибели и нарушения функции.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод, что в основе кардиотоксического действия как тяжелых металлов, так и их НЧ лежат два основных механизма: влияние на структуру и целостность ткани сердца и на ведущую систему — эндотелий сосудов. Соединения металлов в виде НЧ по сравнению с их микро- и ионными формами легче преодолевают биобарьеры, накапливаются в ткани сердца, стимулируют оксидативный стресс и апоптоз клеток. Доминирующим механизмом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний считается их цито- и генотоксическое действие на кардиомиоциты и эндотелиоциты.

Ключевые слова: тяжелые металлы, наночастицы металлов, сердечно-сосудистая система, токсичность

Trachtenberg I. M., Dmytrukha N. M., Kozlov K. P.

CARDIO-VASOTOXIC EFFECT OF HEAVY METAL COMPOUNDS AND THEIR NANOPARTICLES (REVIEW)

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

Introduction. Pathology of the cardiovascular system is one of the leading causes of morbidity and mortality in Ukraine. Many researchers attribute it to the effects of adverse occupational and environmental factors. Heavy metals and their compounds are among «classic» risk factors for cardiovascular disease. To date, it has been established that heavy metals in the form of ultradisperse particles with a size of < 100 nm may be present in the air in some industries. The physicochemical properties of these particles help to overcome biological barriers and enhance the accumulation and toxic effects of heavy metals. Thus, the study of the characteristics and target organs of the toxic effects of heavy metal compounds and their nanoparticles (NPs) as anthropogenic pollutants on health of workers and the general population is an actual problem for occupational health and industrial toxicology.

The aim of the study — search and data analysis of literature on the exposure to heavy metals, their NPs on the cardiovascular system, determining the features and mechanisms of their cardiovastotoxic action, establishing further prospects for assessing the safety of nanotechnologies and nanomaterials.

Materials and methods of research. Analytical review of modern scientific publications was performed using information databases Portalnano, PubMed and VI Vernadsky National Library of Ukraine using Internet resources.

Results. The article presents literature data on the features and mechanisms of the impact of heavy metals on the cardiovascular system, as well as the results of the study of cardiovasotoxic effects of metal NPs. Data from experimental, clinical and epidemiological studies prove that heavy metals such as lead, cadmium, iron, play an important and often leading role in the pathogenesis of cardiovascular disease in workers, including the development of hypertension, atherosclerosis and cerebrovascular pathology. At the same time, metal NPs have greater cumulative and toxic activity against heart and vascular cells, which is the cause of their death and dysfunction.

Conclusions. The obtained data allow us to conclude that the cardiotoxic effects of both heavy metals and their NPs are based on two main mechanisms: the impact on the structure and integrity of heart tissue and on the conduction system of vascular endothelium. Metal NPs in comparison to their micro- and ionic forms, easily overcome biobarriers, accumulate in heart tissue, stimulate oxidative stress and apoptosis of cells. The dominant mechanism in the development of cardiovascular diseases is their cyto- and genotoxic effect on cardiomyocytes and endothelial cells.

Key words: heavy metals, metal nanoparticles, cardiovascular system toxicity

References

1. Kundiev, Yu. Y. and Trakhtenberh, Y. M. (2007), *Khimicheskaia bezopasnost v Ukraine: ezhehodnye chteniia, posviashchennye pamiaty Evheniia Yhnatevicha Honcharuka (polnyi tekst doklada)*, Avitsenna, Kyiv, 71 p.
2. Zerbino, D. D., Solomenchuk, T. M. and Skyibchyk, V. A. (2003), «Koronarna khvoroba sertsia ta infarkt miokarda u khvorykh molodoho viku: rol ksenobiotyky (fakty, hipotezy, komentari)», *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, No. 1, pp. 14–21.
3. Horbas, I. M. and Smyrnova, I. P. (2009), «Faktory ryzyku ta yikh vzaimozv'язok iz sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvanniamy». Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-4-uk/glava-1-faktori-riziku-ta-yih-vzayemo-zv-yazok-iz-sertsevo-sudinnymi-zakhvoriuvanniamy/>.
4. Trakhtenberh, I. M. and Tychinin, V. A. (2003), «Problema kardiovazotoksicheskoho deistviia ekzohennykh khimicheskikh veshchestv», *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, No. 5, pp. 108–114.
5. Trakhtenberh, I. M., Apykhtina, O. L. and Lubianova, I. P. (2009), «Rol metaliv yak tekhnohennykh khimichnykh zabrudniuvachiv u patohenezi sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan», *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, No. 9, pp. 12–19.
6. Demetskaia, A. V., Kucheruk, T. K. and Salnykova, N. A. (2005), «Vozmozhnaia rol nanochastyts tverdoi sostavliashchei svarochnykh aerolei v razvytyi professyonalno obuslovlennoi patolohy». *Aktualni problemy hihieny pratsi, profesinoi patolohii i medychnoi ekolohii Donbasu*, zb. Statei. Kashtan, Donetsk, pp. 193–196.
7. Sevalniev, A. I., Sharavara, L. P., Kutsak, A. V. et al. (2020), «Nanochastyntky v povitri robochoi zony yak faktor ryzyku zdorovia pratsiuiuchykh u riznykh haluziakh vyrobnytstva», *Medychni perspektyvy*, Vol. XXV (3), pp. 169–176. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214859>.
8. Kundiev, Yu. I., Demetska, O. V., Kucheruk, T. K. et al. (2008), «Biotehnologichna aktyvnist chastyntok nanodiapazonu v zalezhnosti vid yikh rozmiru», *Onkologhiia*, No. 10 (2), pp. 217–220.
9. Trakhtenberg, I. M. and Dmytrukha, 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>.
10. Yavorovskiy, O. P., Tkachyshyn, V. S., Arustamian, O. M. et al. (2016), «Nanochastyntky i nanomaterialy: budova, fizyko-khimichni vlastyvy, vplyv na orhanizm pratsivnykyv», *Dovkillia ta zdorovia*, No. 3 (79), pp. 29–36. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.03.029>.
11. Bostan, H. B., Rezaee, R., Valokala, M. G. (2016), «Cardiotoxicity of nano- particles», *Life Sciences*, No. 16, pp. 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.09.017>.
12. Yousef, M. I., Abuzreda, A. A., Kame, M. A.-N. (2019), «Cardiotoxicity and lung toxicity in male rats induced by long-term exposure to iron oxide and silver nanoparticles», *Experimental and therapeutic medicine*, No. 18, pp. 4329–4339. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8108>.
13. Mo Tao Zhu, Wei Yue Feng, Bing Wang et al. (2008), «Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats», *Toxicology*, No. 247 (2–3), pp. 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.02.011>.
14. Trakhtenberh I. M. (Ed.) (2010), *Profilaktychna toksykologhiia ta medychna ekolohiia. Vybrani lektsii dlia naukotsiv, likariv ta studentiv, za zahalnoi redaktsiieiu akademika NAMNU I. M. Trakhtenberha*, Avitsena, Kyiv, 248 p.
15. Ethard W. Van Stee (Ed.) (1982), *Cardiovascular toxicology*, N.-Y., 388 p.
16. Kurliandskogo, B. A. and Filova, V. A. (Ed.) (2002), *Obshhaia toksikologhiia*. Medicina, Moscow, 608 p.
17. Solomenchuk, T. M. (1996), «Arterialna hipertenzia i faktory ryzyku yii vynykennia sered liudei, yaki zaznaiut vplyvu promyslovykh spoluk svyntsiu», *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, No. 2, pp. 56–58.

18. Ahmetzyanova, Je. H. and Bakirov, A. B. (2006), «Rol svinca v formirovanii arterialnoj gipertenzii (obzor literatury)», *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*, No. 5, pp. 17–21.
19. Boscolo, P. and Carmignani, M. (1988), «Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure», *Environ Health Perspect.*, No. 78, pp. 101–106. <https://doi.org/10.1289/ehp.8878101>.
20. Trakhtenberh, I. M. (Ed.), (2016), *Narysy z toksykologii vazhkykh metaliv. Vypusk I – Svynets, za zahalnoiu redaktsiieiu akademika NAMNU I. M. Trakhtenberha*. Avitsena, Kyiv, 112 p.
21. Apykhtina, O. L. (2009), «Vazotoksychna diia svyntsiu: endotelialna dysfunksiia yak naslidok porushen u systemi endohennoho oksydu azotu», *Zhurnal AMN Ukrainy*, No. 15 (2), pp. 346–354.
22. Apykhtina, O. L., Kotsuruba, A. B., Korkach, Yu. P. et al. (2007), «Vazotoxic effect of lead: role of disorders in nitric oxide metabolism», *Ukrainian journal of occupational health*, No. 3 (11), pp. 56–62. <https://doi.org/10.33573/ujoh2007.03.056>.
23. Trakhtenberh, I. M. (Ed.), (2017), *Narysy z toksykologii vazhkykh metaliv. Vypusk III – Kadmii, za zahalnoiu redaktsiieiu akademika NAMNU I. M. Trakhtenberha*. Avitsena, Kyiv, 64 p.
24. Groneberg, D. A., Godt, J., Scheidig, F. and Grosse-Siestrup, C. (2006), «The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health», *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, No. 1, pp. 22–28. <https://doi.org/10.1186/1745-6673-1-22>.
25. Liu, J., Wei, Q. and Kadiisha, B. (2009), «Jxidative stress in cadmium toxisity and carcinogenesis», *Toxicology and applied pharmacologie*, No. 238 (3), pp. 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.01.029>.
26. Trakhtenberh, I. M. (Ed.), (2017), *Narysy z toksykologii vazhkykh metaliv. Vypusk V – Zalizo, za zahalnoiu redaktsiieiu akademika NAMNU I. M. Trakhtenberha*. Avitsena, Kyiv, 88 p.
27. Lubyanova, I. P. and Timoshina, D. P. (2011), «Osobennosti formirovaniya i diagnostiki professionalnoj i proizvodstvenno obuslovlennoj patologii u rabochih svarochnyh professij», *Vestnik gigieny i jepidemiologii*, No. 15 (1), pp. 7–16.
28. Lubyanova, I. P. (2013), *Izbytochnoe zhelezo i patologiya u rabochih svarochnyh professij, pod obshhej redakciej akademika Y. I. Kundieva*. Avicena, Kyiv, 240 p.
29. Gujja, P., Rosing, D. R., Tripodi, D. J. and Shizukuda, Y. J. (2010), «Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder», *J. Am. Coll Cardiol*, No. 56 (13), pp. 1001–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.083>.
30. Albrtsen, J. (2006), «The toxicity of iron, an essential element», *Veterynary Medicine*, No. 101 (2), pp. 82–90.
31. Cheng, C.-F. and Lian, W.-S. (2013), «Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy», *BioMed Research International*. No. 2013. p. 740573. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.083>.
32. Kohgo, Y., Ikuta, K., T. et al. (2008), «Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload», *Int. J. Hematol.*, No. 88 (1), pp. 7–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-008-0120-5>.
33. Vinchi, F., Muckenthaler, M. U., Da Silva, M. C. et al. (2014), «Atherogenesis and iron: From epidemiology to cellular level», *Front. Pharmacol.*, No. 5, p. 94. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00094>.
34. Basuli, D., Stevens, R. G., Torti, F. M. and Torti, S. V. (2014), «Epidemiological associations between iron and cardiovascular disease and diabetes», *Front. Pharmacol.*, No. 5, p. 117. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00117>.
35. Habib, A. and Finn, A. V. (2014), «The role of iron metabolism as a mediator of macrophage inflammation and lipid handling in atherosclerosis», *Front. Pharmacol.*, No. 5, p. 195. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00195>.
36. Gammella, E., Maccarinelli, F., Buratti, P. et al. (2014), «The role of iron in anthracycline cardiotoxicity», *Front. Pharmacol.*, No. 5, p. 25. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00025>.
37. Xu, W., Barrientos, T., Mao, L. et al. (2015), «Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart», *Cell Rep.*, No. 13, pp. 533–545. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.023>.
38. Bostan, H. B., Rezaee, R., Valokala, M. G. et al. (2016), «Cardiotoxicity of nanoparticles», *Life Sciences*, No. 16, pp. 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.09.017>.
39. Hadrup, N. and Lam, H. R. (2014), «Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver – a review», *Regul. Toxicol. Pharmacol.* No. 68 (1), pp. 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.002>.
40. Kim, Y. S., Song, M. Y., Park, J. D. et al. (2010), «Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles», *Part. Fibre Toxicol.*, No. 7, p. 20. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-20>.
41. Korani, M., Rezayat, S. M., and Arbabi Bidgoli, S. M. (2013), «Sub-chronic dermal toxicity of silver nanoparticles in guinea pig: special emphasis to heart, bone and kidney toxicities», *Iran J. Pharm. Res*, No. 12 (3), pp. 511–519.
42. Petrickaya, E. N., Abaeva, L. F., Rogatkin, D. A. et al. (2014), «Nekotorye proyavleniya kardiotoksichnosti nanochastich zolota», *Nanotehnika*, No. 3, p. 42.
43. Pasupuleti, S., Alapati, S., Ganapathy, S. et al. (2012), «Toxicity of zinc oxide nanoparticles through oral route», *Toxicol. Ind. Health.*, No. 28 (8), pp. 657–686. <https://doi.org/10.1177/0748233711420473>.

44. Vandebriel, R. J., de Jong W. H. (2012), «A review of mammalian toxicity of ZnO nanoparticles», *Nanotechnol. Scin. Appl.*, No. 5, pp. 61–71. <https://doi.org/10.2147/NSA.S23932>.
45. Chuang, H.-C., Juan, H.-T., Chang, C.-N. et al. (2013), «Cardiopulmonary toxicity of pulmonary exposure to occupationally relevant zinc oxide nanoparticles», *Nanotoxicology*, No. 8 (6), pp. 593–604. <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.809809>.
46. Baky, N. A., Faddah, L. M., Al-Rasheed, N. M. et al. (2013), «Induction of inflammation, DNA damage and apoptosis in rat heart after oral exposure to zinc oxide nanoparticles and the cardioprotective role of alpha lipoic acid and vitamin E», *Drug Research.*, No. 63 (5), pp. 228–236. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334923>.
47. Sun, J., Wang, S., Zhao, D. et al. (2011), «Cytotoxicity, permeability and inflammation of metal oxide nanoparticles», *Cell Biol. Toxicol.*, No. 27 (5), pp. 333–342. <https://doi.org/10.1007/s10565-011-9191-9>.
48. Liu, S., Han, Y., Yin, L. et al. (2008), «Toxicology studies of a superparamagnetic iron oxide nanoparticle in vivo», *Adv Mater Res*, 2008, No. 47–50, pp. 1097–1100. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1709855>.
49. Mahmoudi, M., Hofmann, H., Rothen-Rutishauser, B., Petri-Fink, A. (2010). «Assessing the in vitro and in vivo toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles», *Chem. Rev.* 2010. No. 112 (4), pp. 2323–2338. <https://doi.org/10.1021/cr2002596>.
50. Hong, S. C., Ho Lee, J., Lee, J. et al. (2011), «Subtle cytotoxicity and genotoxicity differences in superparamagnetic iron nanoparticles coated with various functional groups», *Int. Nanomedicine*, No. 6, pp. 3219–3231. <https://doi.org/10.2147/IJN.S26355>.
51. Wu, X., Tan, Y., Mao, H., Zhang, M. (2010), «Toxic effects of iron oxide nanoparticles on human umbilical vein endothelial cells», *International Journal of Nanomedicine*, No. 5, pp. 385–399. <https://doi.org/10.2147/IJN.S10458>.
52. Gojova, A., Guo, B., Kota, R. S. et al. (2007), «Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition», *Environ Health Perspect.*, No. 115 (3), pp. 403–409. <https://doi.org/10.1289/ehp.8497>.

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

Трахтенберг І. М. (ORCID ID 0000-0003-1086-8279) — загальне керівництво дослідженням;

Дмитруха Н. М. (ORCID ID 0000-0001-9161-3889) — аналіз даних літератури, підготовка матеріалу до друку;

Козлов К. П. (ORCID ID 0000-0002-4048-9061) — пошук та аналіз даних літератури.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконано за НДР «Дослідження механізмів кардіовазотоксичної дії наночастинок важких металів (до проблеми біобезпеки наноматеріалів)», № державної реєстрації 0119U100182.

Надійшла: 19 серпня 2022 р.

Прийнята до друку: 15 вересня 2022 р.

Контактна особа: Дмитруха Наталія Миколаївна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник, лабораторія промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМНУ», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 51 85.