

ТОКСИКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НАНОМАТЕРІАЛІВ

О.М.Дугав, М.В.Михальченко

Національний технічний університет України "КПІ"

Вступ

За останнє десятиріччя в науковому світі надзвичайно зросла зацікавленість нанотехнологіями. З кожним роком з'являється все більше публікацій з цієї теми і знаходяться нові галузі застосування наноматеріалів. Учені передбачають, що саме нанотехнології зроблять справжній прорив у науці ХХІ сторіччя. Загальна концепція нанотехнологій була описана у 1959 р. американським фізиком Річардом Фейнманом у лекції "Там знизу - багато місця". Сам термін "нанотехнологія" був введений у 1974 р. японським фізиком Норіо Танігучі і визначається як "...сукупність методів виробництва продуктів з заданою атомарною структурою шляхом маніпулювання атомами і молекулами" [1]. Пізніше німецький учений Г. Глейтер ввів термін "наноматеріал", який має таке визначення: "Наноматеріал - це матеріал, який складається з структурних елементів, геометричні розміри яких хоча б у одному вимірі не перевищують 100 нм, і які володіють якісно новими властивостями, функціональними і експлуатаційними характеристиками" [1].

Матеріали, отримані завдяки нанотехнологіям, знайшли своє використання в таких багатьох галузях промисловості, як мікроелектроніка, оптика, енергетика, будівництво, автомобіле- та літакобудування, хімічна промисловість, парфюмерно-косметична і харчова промисловості, біотехнологія, фармацевтична та медична промисловості (біосенсори, адресна доставка лікарських препаратів) та ін. З кожним роком відкриваються все нові горизонти застосування наноматеріалів [2,3,4].

Зважаючи на швидке входження наноматеріалів у життя людини (наприклад, в медицину), надзвичайно важливою задачею для учених є визначення негативного впливу наноструктур на живий

організм, тобто індукція різних видів специфічної токсичності: генетичної, канцерогенної, імунологічної. На сьогоднішній день сформувався новий науковий напрям - нанотоксикологія [2]. Існує велика кількість наукових робіт, присвячених наноматеріалам, які здебільшого несистематизовані і мають розбіжності та протиріччя.

Таким чином, метою нашої роботи є збирання, аналіз і впорядкування інформації щодо токсичності відомих на сьогодні наноматеріалів, зробити попередні висновки про потенційну небезпечність (або безпечність) їх для організму людини.

Класифікація наноматеріалів. На сьогоднішній день не існує єдиної класифікації наноматеріалів. У рамках проєкту NanoRoad-SME [4], який підтримується Європейською Комісією, виділяють: вуглецеві наноматеріали (нанотрубки, фулерени); нанокомпозити (квантові точки); метали і сплави (а також їх оксиди); біологічні наноматеріали (білки, пептиди, нуклеїнові кислоти, карбогідрати); нанополімери (дендримери); наноскло; нанокераміка.

Специфічні властивості наноматеріалів. Перш за все, їх невеликі розміри і різноманітність форм. Через свої невеликі розміри наночастки можуть зв'язуватися з нуклеїновими кислотами, білками, можуть вбудовуватися у мембрани, проникати у органели клітини, змінюючи при цьому функції біоструктур; можуть викликати імунну відповідь і не елімінуватися захисними системами організму. По-друге: велика питома поверхня наноматеріалів збільшує їхню адсорбційну ємність, хімічну реакційну здатність і каталітичні властивості. Це може призводити до збільшення продукування вільних радикалів і активних форм кисню, і в подальшому до пошкодження біологічних структур. По-третє, велика дисперсія. По-четверте, магнітні властивості (квантовий ефект). По-п'яте, поверхневий. По-шосте, висока провідність. По-сьоме, висока здатність до накопичення в організмі [2,3].

Механізми потенційної мутагенної дії наноматеріалів. Наноматеріали здатні потрапляти у тіло шляхом інгаляції, через шкіру, орально. Існує ряд прямих і непрямих механізмів, які в результаті можуть викликати пошкодження ДНК [5]: окисний стрес, запалення, сигналізація про пошкодження ДНК

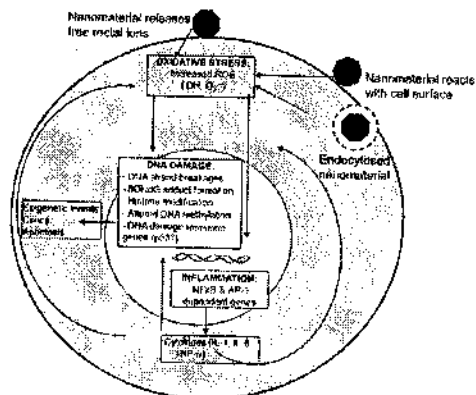


Рис. 1. Непрямий механізм, що може викликати мутації [5].

Окисний стрес. Дослідження *in vivo* та *in vitro* показали здатність наночастинок різних складів (фулеренів, вуглецевих нанотрубок, квантових точок) утворювати активні форми кисню (АФК). У свою чергу, АФК можуть руйнувати клітину за рахунок перекисного окислення ліпідів, зміни конформації білків, розривів ДНК, заважати функціям сигналізації, змінювати транскрипцію генів [6].

Окисний стрес може мати декілька джерел: АФК можуть утворюватись на поверхні частинки, коли окисники і вільні радикали присутні на поверхні наночастинок; наночастинок перехідних металів (залізо, мідь, хром, ванадій, цинк, кобальт, титан, кадмій) можуть утворювати АФК, виступаючи каталізатором у реакції Фентона; змінені функції мітохондрій - маленькі частинки здатні входити у мітохондрію і виявляти фізичне пошкодження, яке сприяє окисному стресу; активація клітин запалення (альвеолярні макрофаги, нейтрофіли), які індукуються за рахунок фагоцитозу наночастинок і можуть викликати утворення АФК і активних форм азоту (АФА) [6].

Було показано, що чим менше наночастинка, тим більший окисний стрес вона може викликати [5].

Запалення. Запалення - це важливий фізіологічний процес у відповідь на пошкодження тканин. Він регулюється запальними клітинами, які виділяють велику кількість розчинних

факторів (цитокіни, інтерлейкіни, фактори некрозу пухлин, фактори інгібування міграції, АФК і АФА). Ці фактори також можуть викликати пошкодження ДНК у вигляді хромосомних фрагментацій, точкових мутацій, утворення адуктів ДНК, до того ж, вони знижують репарацію ДНК і індукують метилюючі групи, які призводять до зміни експресії генів [5].

Сигналізація про пошкодження ДНК. Пошкодження ДНК у результаті окисного стресу запускає різні клітинні відповіді: затримка клітинного циклу, апоптоз, репарація. Але якщо репарація не відбудеться протягом або до реплікації пошкодженої ДНК, це в результаті може призвести до мутагенних і канцерогенних наслідків. Механізми репарації ДНК являються центральними елементами для запобігання закріпленню генних пошкоджень в якості постійних мутацій [5].

Потенційна генетична активність наноматеріалів. Нанотрубки і фулерени можна назвати загальним терміном: вуглецеві каркасні структури. Вуглецеві каркасні структури - це великі молекули, що складаються виключно з атомів вуглецю.

Головна особливість цих молекул - це їх форма: вони виглядають як замкнуті, пусті всередині оболонки. Унікальна здатність атомів вуглецю утворювати різноманітні хімічно пов'язані структури призводить до того, що навіть елементарний вуглець проявляє дивовижне різноманіття форм існування. Вуглець характерний тим, що володіє рядом надзвичайно важливих фізичних властивостей [7]. І фулерени, і нанотрубки характеризуються високою афінитетністю до молекули ДНК, що робить їх потенційними мутагенами [8].

Фулерени. Це молекули, що складаються виключно з атомів вуглецю, і мають форму випуклих багатогранників (зовні нагадують футбольний м'яч) [7]. Хоча фулерени вважаються першими наночастинками, відкритими ще на початку 90-х років минулого сторіччя, дані про їх можливу токсичність до сих пір суперечливі [9]. В основі біологічної активності фулеренів лежать наступні властивості: ліпофільність, що визначає мембранотропні властивості; електронодефіцитність, що призводить до здатності взаємодіяти з вільними радикалами; здатність

їх у збудженому стані передавати свою енергію молекулярному кисню і перетворювати його у синглетний кисень [10].

Результати токсикологічних досліджень суперечливі: одні дані вказують на здатність фулерену викликати перекисне окислення ліпідів мембрани, інгібувати ріст клітини і призводити до порушення її функціонування, інші дані вказують на те, що фулерени і їх похідні не сприяють порушенню цілісності клітини [10,11].

Показано, що фулерени володіють антиоксидантними властивостями - являються активними акцепторами радикалів, що дозволяє використовувати їх у якості пасток для АФК [10]. Встановлено, що водо- і жиророзчинні похідні фулеренів перешкоджають перекисному окисленню ефективніше, ніж природний антиоксидант вітамін Е [11]. Молекула фулерену під дією світла збуджується. Збуджена форма C_{60} здатна або сама утворювати радикали, або передавати свою енергію молекулярному кисню, перетворювати його у синглетний стан. Всі ці активні форми можуть атакувати біомолекули: ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти. Не залежно від того, який радикал діє (синглетний кисень або будь-який інший), відбувається окислення нуклеотидів, що знижує стабільність фосфодієфірного зв'язку, в результаті чого при лужних рН відбувається її гідроліз. [10]. Була встановлена здатність фулерену знижувати активність ВПЛ-інтегрази (білку, що відповідає за вбудовування кДНК у ДНК людини). Він змінює конформацію білку, впливаючи на функції білку [10]. Деякі похідні фулерену здатні взаємодіяти безпосередньо з ДНК і перешкоджати дії рестриктаз [10]. Дослідження моно-, ди- і трималонатів фулерену на клітинах HeLa показало, що ступінь уповільнення росту залежить від концентрації похідного фулерену і від часу експозиції і він є максимальним при дії моно- похідного, а мінімальна - при дії три- похідного фулерену [11]. Генотоксична дія відмічалась при дії концентрації фулерену 2,24 мкг/мл на личинки *Drosophila melanogaster*. Ці дані підтвердилися на культурі лімфоцитів людини, і було відмічено чітку концентраційну залежність. Цитотоксичний ефект було відзначено і на прокаріотичних клітинах - *Pseudomonas putida* і *Bacillus subtilis* [9].

Відзначено, що найменш розчинні похідні фулерену найбільш токсичні по відношенню до фібробластів: вони руйнують мем-

брани, що призводить до загибелі клітин, у той же час не викликають значного впливу на ДНК і білки [11].

Дослідники описали здатність фулеренів утворювати комплекси з ДНК, викликати розриви ДНК і пошкодження хромосом [5], інтенсифікувати процеси перекисного окислення ліпідів і пошкодження мембрани [9]. Внутрішнє введення водорозчинної форми фулерену концентрацією 25 мкг/кг призвело до загибелі двох з 20 щурів. Фулерени майже повністю зв'язувались з білками плазми і інактивували активність печінкових глутатіон-S-трансферази, глутатіон-пероксидази і глутатіон-редуктази і індукували окисне пошкодження гепатоцитів щурів. При пероральному введенні LD_{50} для щурів складала 600 мг/кг. При сублетальній дозі у тварин спостерігалось зниження активності лужної фосфатази і вмісту триацилгліцеридів, зменшення маси тимусу і серця, збільшення селезінки. Вивчення мутагенної активності на *Salmonella thyphimurium* і *Escherichia coli* дали негативний результат [12]. Практично всі проведені дослідження зроблені на культурах клітин або на водних тваринах. Проте, для наземних хребетних і людини головним шляхом потрапляння фулеренів у організм є інгаляція. Для дослідження впливу фулерену на процеси, що проходять у організмі тварин, щурів поміщали у затравочні камери у присутності нано- (2,22 мг/м³, діаметр 55 нм) або мікрочастинок (2,35 мг/м³, діаметр 0,93 мкм) фулерену по 3 години на день протягом 10 днів [40]. Результати гематологічних досліджень показали у обох піддослідних групах деякі зміни у результатах гематологічних аналізів, значне збільшення вмісту білку в бронхоальвеолярній рідині. У піддослідній групі, експонованій нано- C_{60} , наявність наночастинок фулерену в макрофагах, збільшення об'єму легенів на 40 % і 50 % у випадку нано- і мікрочастинок фулерену відповідно. В цілому, автори в ході дослідження виявили певні, хоча і не критичні, зміни токсикологічних параметрів [9].

Вуглецеві нанотрубки. В останні роки вуглецеві нанотрубки стали справжньою знаменитістю у світі матеріалознавства [2]. Вони були відкриті пізніше фулеренів - у 1991 р., проте перші повідомлення про їхній токсичний ефект з'явилися лише у 2003 р. [9]. Цю наноструктуру можна уявити як лист графіту, складе-

ного у трубку [13]. Розрізняють одношарові (складаються з одного шару графіту) та багатшарові нанотрубки (містять багато концентричних шарів). В той час, як діаметр нанотрубок може варіювати від декількох нанометрів до десятків нанометрів, вони можуть мати довжину у сотні або навіть тисячі нанометрів.

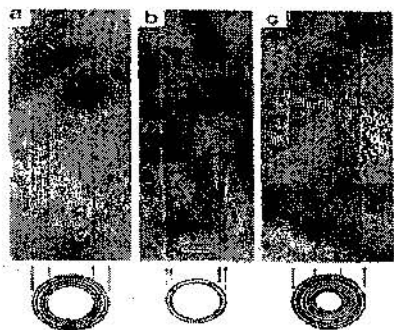


Рис.2. Мікроскопічне зображення одностінних і багатшарових нанотрубок [7].

Дослідження дії одношарових нанотрубок на культуру кератиноцитів епідермісу людини виявило признаки розвитку окисного стресу і цитотоксичності - спостерігалась індукція утворення

вільних радикалів, накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів, зниження вмісту антиоксидантів і загибель клітин, а також відбувались морфологічні зміни у клітинах [9].

Дія одношарових нанотрубок на епітеліальні клітини легень щура викликала дозозалежне збільшення АФК і зниження вмісту глутатіону, що вказувало на відмову захисного механізму [14]. Було досліджено вплив одношарових нанотрубок на водні організми на прикладі форелі райдужної (*Oncorhynchus mykiss*) у концентраціях 0,1; 0,25 і 0,5 мг/л протягом 10 діб. Показано їх токсичність, про що свідчило дозозалежне збільшення частоти дихання, виникнення патологій зябер (набряків, мукоцитозу, гіперплазмії) і секреції слизу з зябер. При цьому, не спостерігали зміни гематологічних показників і вміст іонів металів у тканинах. Але, у той же час у зябрах значно зросла активність Na^+/K^+ -АТФази. В зябрах, мозку і печінки різко підвищився вміст продуктів перекисного окислення ліпідів, а також рівень глутатіону. У головному мозку були відмічені випадки аневризми. В клітинах печінки утворювались апоптичні тільця. Автори охарактеризували нанотрубки як достатньо сильний дихальний токсикант [15].

У мишей після інтраназального введення одношарових нанотрубок було відзначено значне пошкодження серцево-судинної системи: у тканинах легенів, аорти і серця значно активувалась гемоксигеназа 1, яка являється одним із маркерів передінсультного стану, а також було відзначено пошкодження мітохондріальної ДНК у тканинах аорти [2,9]. При інгаляційному введенні нанотрубок щурам, відбувалось пошкодження альвеолярних епітеліальних клітин [16] і розвиток у них системної відповіді [9]. У роботі, яка описує дослідження дії багатшарових нанотрубок на ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) миші було зареєстровано апоптичні ефекти, індуквання таких репараційних білків, як 8-оксогуанін-ДНК-глікозилаза 1 (OGG1) і Rad51, відмічено фосфорилування гістону H2AX за залишком серина-139. Мутагенетичний аналіз з використанням ендogenous молекулярного маркера аденінфосфорибозилтрансферази показав, що оброблення нанотрубками культури ЕСК підвищувала частоту мутацій у два рази порівняно з спонтанною частотою, що однозначно свідчить про генотоксичність досліджуваного наноматеріалу [9].

У ході великої кількості досліджень було відзначено також і інші генотоксичні властивості цього наноматеріалу. Нанотрубки виявились здатними транспортуватися у вакуолі і в дозозалежній манері інгібувати клітинну проліферацію, знижувати адгезивну здатність. У концентрації 25 мкг/мл вони блокують фазу G1 клітинного циклу, виявляють значний вплив на функціонування пов'язаних з ним генів - індують експресію ряду апоптичних генів p16, bax, p57, hrk, cdc42 і cdc37 та інгібують експресію пов'язаних з клітинним циклом генів cdk2, cdk4, cdk6 і cyclinD3 і пов'язаних з трансдукцією сигналів генів mad2, jak1, ttk, pcdha9 і erk.

Вестерн-блоттинг показав зниження вмісту у клітині білків пдгезії, таких, як ламінін, фібронектин, кадєрин, FAK і колаген IV [9]. Було виявлено активацію під дією нанотрубок ряду стресових кіназ і фактору транскрипції NF- κ B у кератиноцитах людини [17], вихід інтерлейкіна IL-8 і аденілаткінази з клітин лінії легенів людини у супернатант, що свідчить про втрату цілісності мембрани клітини [18].

За допомогою двомірного гель-електрофорезу білків було встановлено, що 24-годинна експозиція з багатошаровими нанотрубками змінює експресію 36 білків, а після 48 годин експозиції змінюється експресія 106 білків. В обох випадках, експресія приблизно двох третин з них інгібувалась [19]. Синтез стресових білків, характерних для відповіді на окисний стрес, було відмічено у клітинах шкіри людини у відповідь на оброблення нанотрубками. За деякими даними, дефіцит такого антиоксиданту, як вітамін Е, посилював токсичну дію нанотрбок [9].

Цікаво, що агрегати нанотрбок були більш токсичними для клітин аорти, ніж індивідуальні нанотрбки, очищені від агрегатів фільтруванням, при концентраціях нижчих за 0,1 мг/мл [20]. При високій концентрації нанотрбок у середовищі різниці між ступенем токсичності агрегатів нанотрбок і індивідуальних нанотрбок відмічено не було.

Багатошарові нанотрбки виявились менш токсичними, ніж одношарові: одношарові нанотрбки викликали пошкодження фагоцитів вже у дозі 0,38 мкг/см², в той час, як багатошарові викликали еквівалентні пошкодження тільки при збільшенні дози до 3,06 мкг/см². Вища доза викликала у макрофагів візуальні признаки некрозу і дегенерації, хоча в ході експериментів відзначалася поява і деяких ознак апоптозу. Багатошарові нанотрбки у концентрації 400 мкг/мл викликали масову загибель людських Т-клітин за апоптичним шляхом [9,21]. При цьому хімічно модифіковані нанотрбки володіли приблизно в 10 раз меншою токсичністю.

В деяких роботах показано високий рівень цитотоксичності саме багатошарових нанотрбок: в концентрації вище 1,0 мкг/мл вони викликають дозозалежне інгібування росту у одноклітинного *Stylomyxa mytilus*, причому основні пошкодження, за даними флуоресцентної мікроскопії, виявлялись у ядрі та зовнішній мембрані клітини. За даними електронної мікроскопії, нанотрбки локалізувались здебільшого в мітохондріях - це дозволило авторам припустити, що пошкодження ядра і мембран є вторинним ефектом і пов'язане з пошкодженням мітохондрій і їх дисфункцією. Подібні дані були отримані і на керататиноцитах людини при обробці похідних одношарових нанотрбок 6-аміногек-

сановою кислотою [9, 22]. Як було відзначено в деяких публікаціях, токсичність нанотрбок зростає зі збільшенням відношення довжина/діаметр. Ріст токсичності нанотрбок спостерігається у випадку, якщо на їх поверхні присутні карбоксильні і карбонільні групи [11]. Декілька робіт також показали дозозалежне підвищення пошкодження хромосом і точкові мутації, що можуть призводити до ракових захворювань [5].

Квантові точки. Квантові точки (Quantum dots, QDs) - це кристали напівпровідників нанометрового розміру, які мають унікальні хімічні та фізичні властивості, нехарактерні для тих же речовин в макромасштабі. Для нанокристалів напівпровідників характерна інтенсивна люмінесценція у відповідь на опромінення світлом відповідної частоти. Дана властивість використовується, наприклад, у медичній діагностиці для знаходження і візуалізації пухлини за рахунок того, що при введенні QDs в організм вони здатні накопичуватися в розгалуженій системі судин пухлини [23]. У ході досліджень було встановлено, що у великих концентраціях QDs здатні викликати інтоксикацію клітин. Це може бути пов'язано з тим, що QDs складаються зі сполук, токсичних для організму [47]. Так, було показано, що цитотоксичний ефект деяких QDs може бути пов'язаний з іонами кадмію, що входять до їх складу [46]. Найбільш розповсюдженими сполуками кадмію, які використовують для побудови таких частинок, являються селенід кадмію (CdSe) або телурид кадмію (CdTe).

В деяких роботах показано, що іони кадмію володіють високою токсичністю [45] - це пов'язано з утворенням вільних форм кисню в клітинах. Квантові точки на основі телуриду кадмію проявляти цитотоксичний ефект залежно від концентрації і їх розміру на гепатоцити людини. Спостерігалось зменшення рухової активності кролів після введення їм внутрішньо QDs CdTe. Проводились дослідження впливу QDs CdTe і QDs з серцевиною, що складається з CdSe і оболонкою з сульфиду цинку, асоційованої з метанопропіоновою кислотою, цистаміном або N-ацилцистеїном, на пухлинні клітини лінії MCF-7. Було показано, що QDs CdSe/ZnS нетоксичні для клітин, в той час як QDs CdTe володіють цитотоксичною дією. Тобто, одним із шляхів

вирішення проблеми токсичності квантових точок може бути їх інкапсуляція у шар полімерів різної природи. Так, було продемонстровано, що при інкапсуляції QDs CdTe і CdSe у силікатну оболонку, їхня токсичність зменшилась до мінімуму [9].

Діоксид титану TiO_2 . Наночастки діоксиду титану набули дуже широкого використання у промисловості в якості фарбників, їх застосовують у косметичних засобах, зубних пастах, таблетках. Довгий час діоксид титану вважався безпечним, оскільки це хімічно інертний матеріал і він не вступає в реакції з молекулами організму, але нещодавні дослідження спростовують цю думку. [24] Вчені повідомляють, що діоксид титану накопичується в організмі і призводить до систематичних генетичних пошкоджень [24].

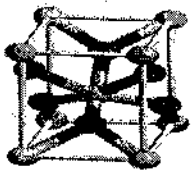


Рис.3. Наночастинки діоксиду титану [27].

Наночастки TiO_2 можуть стимулювати утворення вільних радикалів і володіють сильною окислювальною дією [25]. А при дії на них ультрафіолетового світла, відбувається утворення активних форм кисню: суперокисні аніони, пероксид, вільні гідроксильні радикали і синглетний кисень у водному середовищі [5]. Роберт Шистл вказує на те, що наночастки з TiO_2 призводять до розриву одно- і дволанцюгових ДНК, а також до пошкодження хромосом [24]. Також було показано, що наночастки оксиду титану викликають запалення, фіброз, пошкодження легенів, ДНК аберації, хромосомальні фрагментації, або навіть втрати окремих хромосом, підвищують частоту утворення мікроядер, викликають точкові мутації [5], підвищують частоту HPRT-мутацій [2]. Внаслідок своїх малих розмірів, частинки діоксиду титану здатні проникати в клітини і впливати на їх елементи. Було проведено ряд дослідів на біологічних системах. Дія діоксиду титану на епітеліальні клітини золотих рибок призводить до окисного пошкодження ДНК, а додаткове опромінювання ультрафіолетом призводить до збільшення пошкодження ДНК [9]. При інгаляційному введенні наночастинок (20 нм) щурам, дослідники відзначили пошкодження лімфоцитів і клітин мозку, а також здатність діоксиду титану накопичуватися

у лімфоїдних тканинах [12,26], підвищувати кількість нейтрофілів і фагоцитів у бронхоальвеолярних змивах, призводити до збільшення маси печінки та некрозу гепатоцитів, запалень, викликати фіброз і рак легенів, зменшувати тривалість життя [2, 25]. При проведенні досліджень на фібробластних клітинах мишей, з підвищенням концентрації частинок, форма клітин ставала більш сферичною, підвищувався рівень активного кисню і ферменту лактатдегідрогенази. У підсумку зазначено збільшення кількості лізосом і часткове пошкодження органел [27,28]. Дослідження, проведені на декількох видах бактерій, показали, що висока концентрація діоксиду титану у розчині знижує ріст клітин на 72% [7, 29]. А при дії на зелені водорості *Desmodesmus subspicatus* цього наноматеріалу розмірами 25 і 100 нм, вчені зробили висновки: менші частки є токсичними, а більші - практично нетоксичні; частки, що утворюють агрегати, є більш токсичними за ті, що знаходяться у розчині у вільному стані. Аналогічні дані були отримані по відношенню до безхребетних. Також, було визначено, що на утворення токсичних агрегаційних комплексів діоксиду титану впливають рН середовища (розмір агрегатів максимальний при нейтральному рН), іонна сила і властивості водних електролітів (присутність катіонів у розчині), дії живого організму на частинки (наприклад, зміна поверхневих властивостей наночастинок) [27]. Ряд публікацій описують дію TiO_2 на клітини людини. Пошкодження ДНК і утворення мікроядер викликає дія частинок менших 100 нм на лімфобласти, дія частинок розміром 10 - 20 нм без фотореактивації на бронхіальні епітеліоцити, а також частинок TiO_2 , вкритих церієм, при активації видимим світлом на клітини гематоми людини. Також відмічалось окислення жирів [2,30]. Деякі вчені підкреслюють, що токсичність наночастинок діоксиду титану залежить не тільки від розмірів, а і від форми (частинки сферичної форми виявились менш токсичними) [12,25]. Проте, існують і суперечливі дані, що свідчать про відсутність генотоксичності, пошкоджень ДНК при дії ультрафіолетового світла або без нього [5].

Золото. З давніх-давен золото використовувалось у лікувальних цілях [12,25]. Дійсно, властивості золота в об'ємі відрізняються від властивостей золотих наночастинок. Було показано, що частки розміром 3-8 нм не цитотоксичні, не іму-

ногенні, а також вони знижують активні форми кисню (АФК) та активні форми азоту (АФА) в клітинах макрофагів [31]. Така антиоксидантна дія може проявлятися завдяки здатності золотих частинок інгібувати ДНК-зв'язуючу активність факторів транскрипції, що, в свою чергу, знижує експресію процітокінів запалення, які залучені у генерації АФА і АФК [5].

Після дії на ембріони гірелли смугастої золотих наночастинок 0,8 нм і 1,5 нм, виявилось, що тератогенні властивості більш виражені у 0,8 нм часток [12,25]. Нещодавні дослідження вказали на те, що дія частинок золота розміром 20 нм в концентрації 25 мг/мл на ембріональні фібробласти легенів викликає значне окислення ДНК у формі 8-гідрокси-2'-ди-оксигуанозину (8ОНдГ), знижує експресію ДНК-репарувальних генів і контрольних точок життєвого циклу клітини, призводячи до генетичної нестабільності. Проте, дослідження не виявило цитотоксичності [5]. Були проведені токсикологічні дослідження на клітинах HeLa, Sk-Mel-28, L929 та J774A1, в яких виявилось, що не залежно від розміру частинок на логарифмічній стадії росту клітини у 1,5 - 3,3 рази є більш чутливими до дії наночастинок, порівняно з стаціонарною фазою. Відмічено, що наночастинки золота діаметром 15 нм є нетоксичними навіть при високих концентраціях, а частинки діаметром 1,2 нм викликають загибель клітин протягом 12 годин [11]. Було розглянуто вплив на життєздатність бактерій *E.coli* та клітин *Sos-1* наночастинок золота з модифікованою поверхнею: з приєднаними четвертинними амініними або карбоксильними групами, в результаті чого утворились відповідно катіонні або аніонні наночастинки. Катіонні частинки виявили помірно токсичний ефект в той час, як аніонні наночастинки не виявили токсичних властивостей. Дослідники зробили висновок, що токсичні властивості залежать від взаємодії наночастинок з мембранами клітин, а саме з негативно зарядженим подвійним ліпідним шаром [11].

Срібло. Відомо, що срібло має антибактеріальні властивості. Ця особливість характерна також і для наночастинок. Ряд дослідів показав, що наночастинки розміром 12 нм викликають загибель бактерій *E.coli* внаслідок утворення впадин на стінках клітин і акумулювання наночастинок у мембрані [11]. Срібло розміром 5-50 нм має сильну цитотоксичну і антибактеріальну активність in

vitro по відношенню до гепатоцитів щурів [12,32]. Це може бути пов'язане з окислювальним стресом, порушенням функцій мітохондрій і збільшенням проникності мембрани [12]. Проте через брак інформації про генетичний потенціал срібних наночастинок вважається недоречним таке ствердження [5]. Інгаляційна токсичність срібних наночастинок розмірами 19,8-64,9 нм вивчалась на щурах впродовж 28 днів при дії різних концентрацій: $1,73 \cdot 10^4$, $1,27 \cdot 10^5$ та $1,32 \cdot 10^6$ частинок/см³. В результаті було виявлено чітке збільшення γ -глутамілтрансферази, нейтрофілів та еозинофілів у сироватці крові у особин жіночої статі (при дії часток у концентрації $1,73 \cdot 10^4$ частинок/см³), збільшення рівня загального гемоглобіну у сироватці крові у особин жіночої статі (концентрація $1,27 \cdot 10^5$ частинок/см³), збільшення кальцію і рівня загального білку у сироватці крові у особин обох статей (концентрація $1,32 \cdot 10^6$ частинок/см³). Було відмічено здатність наночастинок срібла накопичуватись у печінці, а також за допомогою аксонального транспорту потрапляти до нюхової цибулини головного мозку [25]. Ці показники відповідають вимогам американської конференції (ACGIH), що встановила гранично допустиму концентрацію частинок срібла у повітрі - $2,16 \cdot 10^6$ частинок/см³ [12,34]. Є факти, що свідчать про підвищення експресії білку p53 і його фосфорилування, збільшення концентрації репаруючого білку Rad51 при пошкодженнях ДНК, а також збільшення фосфорилування H2AX гена, що вказують на те, що дія наночастинок срібла може викликати хромосомні аберації [5]. Встановлено, що наночастинки срібла володіють високою стабільністю у оточуючому середовищі і здатні зберігати токсичні властивості достатньо довгий час [25,33].

Кобальт. Ряд вчених відзначили спроможність наночастинок кобальту розміром 100-500 нм викликати генотоксичний ефект на периферичні лейкоцити крові. Вони відзначили, що частота появи мікроядер у лімфоцитах збільшується відповідно до збільшення дози наночастинок, а також знижується життєздатність клітин [35]. Потрапивши в клітину, доля наночастинок кобальту залишається не з'ясованою. Припускають, що з часом наночастинки можуть іржавіти і вивільняти іони Co^{2+} , які, в свою чергу, здатні викликати наступні генотоксичні ефекти: розриви ДНК, хромосомні аберації, обмін сестринськими хроматидами і кова-

лентне зшивання ДНК з білками, викликані механізмами окисного стресу і інгібування репарації ДНК [5]. Було показано, що кобальт (як один, так і в поєднанні з іншими металічними частками) може викликати різні захворювання легенів, включаючи пневмонію, фіброз легень, астму і навіть рак).

Кобальт-хромові наночастинки. У медичній практиці кобальт-хромові сплави використовуються в якості імплантатів стегон. Дослідженнями показано, що такі сплави внаслідок ерозійного зношування здатні генерувати Co-Cr наночастинки діаметром 40 нм і тим самим підвищувати рівень іонів металів в крові, сечі, волоссі, лімфатичних вузлах, кістковому мозку, печінці, селезінці пацієнта, демонструючи здатність розповсюджуватися по всьому тілу [5,36]. Інтернаціональне агентство з дослідження раку (IARC) визначило окремо кобальт і хром як канцерогени, але про біологічну дію наночастинок Co-Cr наразі відомо дуже мало. Наночастки Co-Cr не є інертними; нещодавно було відкрито, що у пацієнтів з стегновими імплантатами спостерігається підвищення рівня хромосомних аберацій в периферичних лімфоцитах крові [5,37]. *In vitro* дослідження показали, що синовіальна рідина, отримана від людей з імплантатами, викликала подвійні розриви ДНК фібробластів і пошкодження хромосом у первинних клітинах амніону [5,38]. Також була показана цитотоксична та запальна дія Co-Cr наночастинок [5] та їх здатність викликати анеуплоїдію [2,39]. Co-Cr наночастки швидко розчиняються у цитоплазмі клітини, вказуючи на те, що продукти корозії можуть також виявляти негативний вплив на клітину [39].

Оксид цинку. Оксид цинку широко використовується у косметиці, дерматологічних препаратах і у засобах УФ-захисту. Наночастинки ZnO вважають нетоксичними і біосумісними. Наразі дуже мало літератури демонструє негативний ефект цього наноматеріалу [5]. Було проведено дослідження на клітинах китайського хом'яка і виявлено здатність наночастинок, розміром 100 нм, індукувати хромосомні аберації у темряві, в разі попередньої обробки УФ-світлом з подальшою дією оксиду цинку і у разі одночасної дії ZnO і ультрафіолетового опромінення. Більший ефект при менших концентраціях оксиду цинку був відмічений у двох останніх варіантах. [2]. Також це

дослідження показує, що наночастинки оксиду цинку можуть викликати фото-генотоксичність [5].

Клітини бронхоальвеолярної карциноми людини *in vitro* піддавались дії оксиду цинку розміром 71 нм, у результаті чого було відмічено зниження життєздатності клітин, наявність дозо-залежного ефекту при концентрації 10-14 мкг/мл впродовж 24 годин. За рівнем глутатіона, малонового альдегіду і лактатдегідрогенази було показано наявність окисного стресу і цитотоксичної дії наночастинок. При проведенні електрофорезу одиничних клітин у гелі було встановлено здатність наночастинок ZnO викликати пошкодження ДНК [25,33]. Визначався також вплив наночастинок оксиду цинку діаметром 15 нм на ріст бактерій *Escherichia coli*: на підкладку наносили наночастинки ZnO і різні агенти (три-*n*-октилфосфіноксид, додецилсульфат натрію, поліоксетиленстеарат і бичий сироватковий альбумін). З'ясовано, що ріст бактерій уповільнюється у присутності додецилсульфату натрію, а три-*n*-октилфосфіноксид, і поліоксетиленстеарат сприяють росту бактерій. Експерименти з неадсорбованими молекулами оксиду цинку в концентраціях 1-10 мМ виявили, що пошкодження бактерій відбувається при концентраціях вище 1,3 мМ. Повна загибель спостерігається при 3-10 мМ [11]. У одній роботі вивчалась дія нанокристалів оксиду цинку на клітини ембріонів та личинок *Danio rerio* - було відзначено зниження життєздатності клітин і пошкодження тканин [9].

Оксид кремнію. Визначено, що наночастинки оксиду кремнію викликають запалення і окисний стрес у дослідженнях *in vivo* та *in vitro*, але цитотоксичність здебільшого спостерігається при великих концентраціях [5]. Було показано, що наночастки SiO₂ здатні проникати в ядро клітини, де вони потенційно можуть вбудовуватись у фосфатний каркас ДНК [40]. Була показана здатність наночастинок оксиду кремнію підвищувати рівень АФК, в тому числі гідроксильного йону OH⁻, утворення якого поблизу ДНК викликає його розриви і призводить до окислення основ, що може вказувати на причетність цього наноматеріалу до розвитку ракових захворювань [41].

Ряд вчених показали вплив наночастинок оксиду кремнію на цілісність ядра: вони можуть формувати внутрішньоядерні білкові скупчення, що, в свою чергу, викликає пригнічування

реплікації, транскрипції і проліферації клітини. Це дослідження підкреслило нездатність наночастинок більших 200 нм проникати у ядро і, відповідно, змінювати структуру і функції ядра, а також перешкоджати експресії генів [42].

На культуру клітин бронхоальвеолярної карциноми людини *in vitro* подіяли наночастками діоксиду кремнію розміром 15 і 46 нм. Було виявлено дозо-залежний цитотоксичний ефект і окисний стрес [25], інші дослідження показали здатність наночастинок пошкоджувати хромосоми [5]. Ще одні досліди продемонстрували, що наночастки оксиду кремнію розміром від 20 до 400 нм не виявляють значної генотоксичності [5], люмінесцентні кремнієві наночастинки не викликають модифікацію основ ДНК, розривів ДНК і підвищену репараційну активність клітин у культурі при концентрації менше 100 мг/мл [2]; а в роботі [11] було зазначено, що кремнієвий нанодріт у концентрації до 190 мг/мл не має токсичних властивостей, вони проявляються при більшій концентрації; автори також відзначили відсутність цитотоксичності наночастинок оксиду кремнію у будь-якій концентрації. Отже, дані по цьому наноматеріалу потребують узгодження і доопрацювання.

Залізо. Канцерогенна дія заліза відома вже достатньо довгий час. Її пов'язують з механізмом окисного стресу, який викликає окислення ліпідів і пряме пошкодження ДНК і білків. Надлишок оксиду заліза у клітині викликає утворення дуже реакційних ОН-радикалів [5]. Пероральне введення мишам суспензії наночастинок заліза у дозі 50, 100 і 500 мкг/кг не виявило ніяких ефектів, а введення доз 1000, 2000 і 5000 мкг/кг по частинам призводило до запального процесу на слизовій оболонці шлунку і кишківника, відбувались певні зміни у гемопоезі. Було показано, що дози 2-6 мкг/мл стимулювало ріст тварин, бактерицидну активність сироватки крові і призводило до збільшення загального білку в крові [12,43]. Проводилась передпосівна обробка насіння нанопорошками заліза: концентрація 0,001% сприяла проростанню насіння, а збільшення дози до 0,01% призвело до зниження проростання [43].

Оксиди заліза. Частинок оксиду заліза володіють суперпарамагнетичними властивостями. Наночастинки без покрит-

тя мають дуже низьку розчинність, тому для підвищення біосумісності і біорозповсюдження, їх покривають поліетиленгліколем, декстраном або дендрімерами [44]. Вони також можуть зв'язуватися в комплекси з антитілами, пептидами, гормонами та різними ліками. Вкриті декстраном наночастинки Fe_3O_4 викликають загибель клітин і знижують проліферацію. Розрив декстранової оболонки піддає компоненти клітини дії агрегатів оксиду заліза, проте спостерігається поведінка, відмінна від поведінки наночастинок без оболонки [5]. Наночастинки оксиду заліза, вкриті цитратом, викликають окисний стрес у макрофагах шурів, на що вказує підвищення рівня малонілдиальдегіду і карбонілів білків [45]. Вчені вважають, що наночастинки Fe_2O_3 , вкриті мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою, можуть проявляти генотоксичний ефект. Було виявлено зменшення життєздатності фібробластів у концентраціях 10^{-6} і 10^{-3} мг/мл. Цікаво, що вища концентрація 0,1 мг/мл не показувала зниження життєздатності, проте сприяла підвищенню метаболічної активності мітохондрій. Такий ефект може відбуватися за рахунок агрегації частинок розмірами 30-70 нм при вищих концентраціях, що забезпечує зменшення активності частинок. Дослідження на мишах *in vivo* Fe_3O_4 , вкритих поліаспартатом, показали збільшення частоти утворення мікроядер залежно від часу і дози [5,46].

При внутрішньочеревному введенні стабілізованого розчину порошку Fe_3O_4 щурам, спостерігались зворотні зміни біохімічних параметрів плазми крові. На першу добу було виявлено підвищення активності креатинфосфокінази, аспартатамінотрансферази і α -амілази, зниження активності аланіламініотрансферази і лужної фосфатази, підвищення концентрації загального білірубину і сечовини, а також креатініну у плазмі крові. Через 12 діб була відмічена нормалізація цих параметрів [2]. Інгаліційна дія наночастинок оксиду заліза розмірами 22 і 280 нм на шурів у дозах 0,8 і 20 мкг/кг викликала індукцію АФК у клітинах, гіперемію, гіперплазію і фіброз тканин легень, було виявлено порушення системи згортання крові [12].

Алюміній. Розглядалась дія наночастинок алюмінію розміром 10 нм *in vivo* у концентраціях 10-100 мкг/мл. Було відзна-

чено здатність наночастинок подавляти синтез м-РНК, викликати проліферацію ендотеліальних клітин, індукувати проатерогенне запалення, порушення функцій мітохондрій, виступати у ролі молекулярного модулятора на рівні ДНК і РНК шляхом пригнічування або експресії певних генів [12,25]. Вивчалась також дія алюмінію і оксиду алюмінію на альвеолярні макрофаги NR8383. Виявилась помітна агрегація наночастинок. При концентрації наночастинок Al 25 мкг/мл (діаметром 50, 80 і 120 нм) не відбувалось зміни життєздатності клітин, але фагоцитоз помітно ускладнився. Значне зниження їхньої життєздатності було зафіксовано при 100-250 мкг/мл. Відносно наночастинок Al₂O₃, не було помічено впливу на фагоцитоз. В іншій роботі було продемонстровано, що наночастинок оксиду алюмінію не виявляють цитотоксичних властивостей по відношенню до фібробластів. Таким чином, наночастинок алюмінію є більш токсичними за наночастинок оксиду алюмінію [11].

Оксид ванадію. Є поодинокі дані, що свідчать про сильні каталітичні властивості і здатність генерувати ОН- радикали, які в подальшому окислюють ліпіди, у наночастинок оксиду ванадію розміром 30нм у концентрації вище 10 мкг/мл [47].

Оксид германію. При дії наночастинок цього матеріалу було встановлено, що зі збільшенням концентрації життєздатність клітин зменшувалась [11].

Висновки

На сьогоднішній день надзвичайно актуальним залишається дослідження токсичності і шкідливості наночастинок, уточнення властивостей наноматеріалів, оскільки зібрана інформація здебільшого неповна або суперечлива. А наразі наноматеріали застосовуються все ширше, людина намагається впровадити їх майже всюди, - а не знаючи їхнього токсичного ефекту, це може призвести до жахливих наслідків. Також наноматеріали володіють і унікальними позитивними властивостями, які потребують подальшого вивчення і нових відкриттів, які можуть зробити справжній прорив і науці. Тому необхідно забезпечити достатнє фінансування цієї галузі і зробити інформацію про властивості наноматеріалів загальнодоступною.

Література

1. *Наноматериалы. Классификация, особенности свойств, применение и технологии получения* / Б.М. Балоян, А.Г. Колмаков, М.И. Алымов, А.М. Кротов. - М., 2007. - 125 с.
2. *Методологические проблемы изучения и оценки бионанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды* // *Материалы пленума*. - М., 2007.
3. *Наноматериалы и наночастицы. Перспективы применения. Воздействие на здоровье и окружающую среду. Проект международной технической помощи "Реализация СПМРХВ на национальном уровне"*, 2009.
4. *Overview on Promising Nanomaterials for Industrial Applications. Nanomaterial Roadmap 2015. Sixth framework programme*. - 2005.
5. *Doak NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials* / N. Singh, B. Manshian, J.S.Gareth // *Biomaterials*. - 2009. - № 30. - P. 3891-3914.
6. *Buzea Cr. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity* / Cr. Buzea, I. I. Pacheco Blandino, K. Robbie [e.a.] // *Biointerphases*. - 2007. - Vol. 2, № 4. - P.170-172.
7. *Наноматериалы и нанотехнологии : учебное пособие* / Н.Г.Внукова, Г.Н.Чурилов. - Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский федеральный университет". - 103 с.
8. *An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement* / V.Alt, Th.Bechert, P.Steinruecke [e.a.] // *Biomaterials* 2004. - Vol. 25. Iss. 18. PP. 4383-4391.
9. *Колесниченко А.В. Токсичность наноматериалов - 15 лет исследований* / А.В. Колесниченко, М.А. Тимофеев, М.В. Протопопова // *Российские нанотехнологии*. - 2008. - Т.3, № 3-4. - С. 54 - 61.
10. *Боздаганян М. Фуллерены и перспективы их применения в биологии и медицине* / М. Боздаганян // *В мире НАНО*. - 2010. - № 5. - С. 17-18.
11. *Материалы, производимые по нанотехнологиям: потенциальный риск при получении и использовании* / Г. Б. Андреев, В. М. Минашкин, И. А. Невский, А. В. Путилов // *Рос. хим. журнал*. - 2008. - Т. LII, № 5. - С. 32 - 38.

12. Токсичность наноматериалов / Р.А. Исламов, Е.А. Северова, Н.М. Поминова, Ю.Д. Денисов. - МЗ РК, Казахстан, РГКП "НИИ кардиологии и внутренних болезней". - Алматы, 2009.

13. Пул Ч. Мир материалов и технологий. Нанотехнологии / Ч.Пул, Ф.Оуэнс; пер. с англ.; под ред. Ю. И. Головина. - М.: Техносфера, 2004.

14. Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells / C.S.Sharma, S.Sarkar, A.Periyakaruppanet [e.a.] // J.Nanosci.Nanotechnol. - 2007. - № 7. - P.2466-2472.

15. Smith C.J. Toxicity of single walled carbon nanotubes to rainbow trout, (*Oncorhynchus mykiss*): respiratory toxicity, organ pathologies, and other physiological effects / C.J.Smith, B.J.Shaw, R.D.Handy // Aquat.Toxicol. - 2007. - № 82. - P.94-109.

16. Nanoparticle effects on rat alveolar epithelial cell monolayer barrier properties / N.R. Yacobi, H.C. Phuleria, L. Demaio [e.a.] // Toxicol. In Vitro. - 2007. - № 21. - P.1373-1381.

17. Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor-kappaB in human keratinocytes / S.K.Manna, S.Sarkar, J.Barr, [e.a.] // Nano.Lett. - 2005. - № 5. - P. 1676-1684.

18. In vitro toxicity evaluation of single walled carbon nanotubes on human A549 lung cells / M.Davoren, E.Herzog, A.Casey [e.a.] // Toxicol.In Vitro. - 2007. - № 21. -P. 438-448.

19. Witzmann F.A. Multi-walled carbon nanotube exposure alters protein expression in human keratinocytes / F.A.Witzmann, N.A.Monteiro-Riviere // Nanomedicine. - 2006. - № 2. - P. 158-168.

20. Impact of carbon nanotube exposure, dosage and aggregation on smooth muscle cells / P.M.Raja, J.Connolly, G.P.Ganesan [e.a.] // Toxicol.Lett. - 2007. - № 169. - P.51-63.

21. Multi-walled carbon nanotubes induce T lymphocyte apoptosis. / M.Bottini, S.Bruckner, K.Nika [e.a.] // Toxicol.Lett. - 2006. - № 160. - P.121-126.

22. Biological interactions of functionalized single-wall carbon nanotubes in human epidermal keratinocytes / L.W.Zhang, L.Zeng, A.R.Barron, N.A.Monteiro-Riviere // Int.J.Toxicol. - 2007. - № 26. - P.103-113.

23. Олейников В.А. Флуоресцентные полупроводниковые

нанокристаллы в биологии и медицине / В.А.Олейников, А.В.Суханова // Российские нанотехнологии. - 2007. - № 2. - С. 162-173.

24. Балабанов В.И. Нанотехнологии. Наука будущего / В.И.Балабанов. -М.: Эксмо, 2009. - 256 с.

25. Глушкова А.В. Нанотехнологии и нанотоксикология - взгляд на проблему / А.В.Глушкова, А.С.Радилов, В.Р.Рембовский // "Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды": Материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравоохранения Российской Федерации; под редакцией академика РАМН Ю.А. Рахманина. - М., 2007. - С. 20-27.

26. Health effects of nanoparticles. Studies and research projects / C.Ostiguy, G.Lapointe, M.Trottier [e.a.] // IRSST. - 2006. - P.52.

27. Сахаров Д. Диоксид титана может быть токсичнее / Д. Сахаров // В мире НАНО. - 2010. - № 3. - С. 41-42.

28. Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells / C.-Y.Jin, B.-S.Zhu, X.-F.Wang, Q.-H.Lu // Chem. Res. Toxicol. - 2008. - № 21. - P. 1871-1877.

29. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO, and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* / M.Heinlaan, A.Ivask, I.Blinova [e.a.] // Chemosphere. - 2008. - № 71. - P. 1308-1316.

30. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems / K. Takeda, K.-I. Suzuki, A. Ishihara [e.a.] // Journal of health science. - 2009. - № 55 (1). - P. 95-102.

31. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview / R. Shukla, V. Bansal, M. Chaudhary [e.a.] // Langmuir. - 2005. - № 21. - P.10644-10654.

32. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement / V.Att, Th.Bechert, P.Steinrucke [e.a.] // Biomaterials. - 2004. - Vol. 25, Iss. 18. - P. 4383-4391.

33. Sahoo S. K. The present and future of nanotechnology in human health care / S.K.Sahoo, S.Parveen, J.J.Panda //

Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. - 2007. - № 3. - P. 20-31.

34. Ji J.H. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / J.H.Ji // Inhalation Toxicology. - 2007. - Vol. 19, Iss. 10. - P.857-871.

35. Comparative genotoxicity of cobalt nanoparticles and ions on human peripheral leukocytes in vitro / R. Colognato, A. Bonelli, J. Ponti [e.a.] // Mutagenesis. - 2008. - № 23. - P. 377-382.

36. Brown C. Biological effects of clinically relevant wear particles from metal-on-metal hip prostheses / C. Brown, J. Fisher, E. Ingham // Proc. Inst. Mech. Eng [H]. - 2006. - № 220. - P. 355-369.

37. Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty / D. Ladon, A. Doherty, R. Newson [e.a.] // J. Arthroplasty. - 2004. - № 19. - P.78-83.

38. Metal-specific differences in levels of DNA damage caused by synovial fluid recovered at revision arthroplasty / A.P. Davies, A. Sood, A.C. Lewis [e.a.] // J. Bone. Joint. Surg. Br. - 2005. - № 87. - P. 1439-1444.

39. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro / I. Papageorgiou, C. Brown, R. Schins, [e.a.] // Biomaterials. - 2007. - № 28. - P. 2946-2958.

40. Cationic silica nanoparticles are efficiently transferred into mammalian cells / L. Liu, T. Takenaka, A.A. Zinchenko [e.a.] // Int Symp Micro-Nano Mechatronics Hum Sci. - 2007. - № 1-2. - P. 281-285.

41. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer / M. Valko, C.J. Rhodes, J.Moncol [e.a.] // Chem. Biol. Interact. - 2006. - № 160. - P.1-40.

42. Chen M. Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO₂ nanoparticles / M. Chen, M.A.Von // Exp. Cell. Res. - 2005. - № 305. - P.51-62.

43. Коваленко Л.В. Биологически активные нанопорошки железа / Л.В.Коваленко, Г.Э.Фолманис. - М.: Наука, 2006. - 124 с.

44. Gupta A.K. Surface modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: interaction studies with human

fibroblasts in culture / A.K. Gupta, A.S.Curtis // J. Mater. Sci. Mater. Med. - 2004. - № 15. - P.493-496.

45. Iron oxide particles for molecular magnetic resonance imaging cause transient oxidative stress in rat macrophages / A. Stroh, C. Zimmer, C. Gutzeit [e.a.] // Free Radic. Biol. Med. - 2004. - № 36. - P. 976-984.

46. In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: a physicochemical and cyto-genotoxicological study / M. Auffan, L. Decome, J. Rose [e.a.] // Environ. Sci. Technol. - 2006. - № 40. - P. 4367-4373.

47. Nanoparticulate vanadium oxide potentiated vanadium toxicity in human lung cells / J.M.Worle-Knirsch, K.Kern, C.Schleh [e.a.] // Environ. Sci. of Technol. - 2007. - Vol. 41, Iss. 1. - P. 331-336.

Резюме

Дуган О.М., Михальченко М.В. Токсикологічна активність наноматеріалів.

В роботі проведено аналіз літературних даних щодо токсичності відомих на сьогоднішній день наноматеріалів. Встановлено, що наноматеріали володіють унікальними позитивними властивостями, проте не з'ясовані в повній мірі їх токсичні ефекти. Тому необхідно забезпечити достатнє фінансування цієї галузі і зробити інформацію про властивості наноматеріалів загальнодоступною.

Ключові слова: наноматеріали, властивості, токсичність.

Резюме

Дуган О.М., Михальченко М.В. Токсикологическая активность наноматериалов.

В работе проведен анализ литературных данных относительно токсичности известных в настоящее время наноматериалов. Установлено, что наноматериалы владеют уникальными позитивными свойствами, однако не выяснены в полной мере их токсичные эффекты. Поэтому необходимо обеспечить достаточное финансирование этой отрасли и сделать информацию о свойствах наноматериалов общедоступной.

Ключевые слова: наноматериалы, свойства, токсичность.

Summary

Dugan O.M., Mihalchenko M.V. Toxicological activity of nanomaterials.

In work the literary data analysis in relation to toxic of known presently nanomaterials is conducted. It is set, that nanomaterials own unique positive properties, however their toxic effects are not found out to a full degree. Therefore it is necessary to provide the sufficient financing of this industry and do information about properties of nanomaterials of popular.

Key words: nanomaterials, properties, toxic.

Рецензент: д.біол.н., проф. Т.В.Берегова