

І. А. Бандас, І. Я. Криницька, М. І. Куліцька, М. М. Корда
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

НАНОЧАСТИНКИ: ВАЖЛИВІСТЬ СЬОГОДНІ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЦИНІ, ТОКСИЧНІСТЬ

В останні роки інтенсивно проводять дослідження з різних напрямків нанонауки у світі та в Україні. За даними наукових публікацій та Інтернет-ресурсів у статті проаналізовано стан досліджень у різних галузях нанотехнологій: наномедицині, нанотоксикології, нанохімії металів. Звернуто увагу на необхідність поглибленого вивчення фізіологічних, біохімічних та фізико-хімічних механізмів дії наночастинок на живий організм з метою запобігання їх можливого токсичному впливу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нанотехнології, наночастинки, наномедицина, нанотоксикологія.

Перше десятиліття XXI ст. розпочалося стрімким розвитком нанотехнологій. Спеціалісти державної програми США "Національна нанотехнологічна ініціатива", яка створена в 2000 р., до нанотехнологій відносять "дослідження і технологічні розробки на атомному, молекулярному або макромолекулярному рівнях за шкалою розмірів приблизно від 1 до 100 нм, що проводяться для одержання фундаментальних знань про природу явищ та властивостей різних матеріалів за нанощкалою, а також для створення і використання структур, приладів і систем, що набувають нові якості завдяки своїм маленьким розмірам" [1–6].

Уперше термін "нанотехнології" застосував японський фізик Норіо Танігучі в 1974 р. у доповіді "Про концептуальні основи нанотехнологій" на Міжнародній конференції "International Conference on Precision Engineering" [4, 7]. За приблизними оцінками, на сьогодні існує понад 800 різних продуктів, виготовлених на основі нанотехнологій. Продаж наноматеріалів у 2007 р. у світі оцінювали в 147 млрд дол. США, а до 2015 р. передбачається зростання цього показника до 3,1 трлн дол. [8]. Нанопродукцію вже застосовують у енергетиці, хімічній і будівельній промисловості, виробництві косметики. Перспективним є також використання нанотехнологій і наноматеріалів у харчовій промисловості та охороні довкілля. По-

© І. А. Бандас, І. Я. Криницька, М. І. Куліцька, М. М. Корда, 2015.

зитивних результатів очікують від застосування нанотехнологічних препаратів у сучасному сільському господарстві та ветеринарії [9–12].

Наномедицина вивчає можливість застосування нанотехнологічних розробок (наноприладів, нанопрепаратів) у медичній практиці для профілактики, діагностики та лікування різних захворювань з контролем біологічної активності, фармакологічної і токсикологічної дій одержаних продуктів чи медикаментів [4, 13–15]. Важливим напрямком наномедицини є застосування наночастинок як субстанцій для створення нових медикаментів, а також розробка нанопрепаратів шляхом утворення комплексу відомих лікувальних засобів з наночастинками, що сприятиме більш глибокому їх проникненню у вогнище патологічного процесу [16–18].

Деякі з наночастинок уже стали невід'ємною складовою діагностичних процедур [19]. Наприклад, окиси заліза, що мають магнітні властивості, використовують у магніторезонансній томографії [20]; наночастинки золота, завдяки їх фототермальним характеристикам, застосовують для знищення злоякісних клітин [21, 22]. Взагалі величезну кількість наукових праць у напрямку нанотехнологій присвячено саме діагностиці та лікуванню злоякісних новоутворень [22–24]. Практично всі можливі типи наночастинок знайшли своє використання стосовно вирішення проблем онкології – починаючи з класичних носіїв цитостатиків, продовжуючи наночасти-

коопосередкованими антираковими вакцинами та закінчуючи маніпуляціями зі стовбуровими раковими клітинами [25].

Відповідно до рекомендації VII Міжнародної конференції з нанотехнологій, виділяють такі типи наноматеріалів: квантові точки (нанопори), наночастинки, нанотрубки і нановолокна, наноструктуровані поверхні та плівки, нанокристали і нанокластери [32].

Існує також декілька інших досить ґрунтовних класифікацій, відповідно до яких наноматеріали можна класифікувати за багатьма параметрами.

За хімічним походженням виділяють такі наночастинки: неорганічні – кераміка (CuO), метали (Fe, Mg, Ag, Au), сплави (Cu-Ta, Cu-V, Cu-W); органічні – полімери, біологічні наноструктури (ліпосоми, целосоми), вуглецеві НМ (фулерени, нанотрубки); неорганічно-органічні – метал-органічні (PbS, CdS, ZnS), метал-полімерні структури.

За типом структур можна охарактеризувати понад 10 видів наноматеріалів. Найбільш поширені з них – фулерени та нанотрубки, нанополімери (білкові кон'югати, наносфери, дендримери), нанопорошки (TiO₂, Ta₂O₅, Al), нанопори (SiC), супрамолекулярні структури. Також класифікують наноматеріали за формою кристалів, з яких вони складаються (шарові, волокнисті, рівноважні), хімічним складом і розподілом фаз у кристалах (однофазні, статичні багатофазні з ідентичними та неідентичними поверхнями розподілу, матричні багатофазні) [8].

Найбільш складною, проте дуже важливою, є класифікація нанооб'єктів за геометричною розмірністю, оскільки геометрія значно впливає на їх фізичні, хімічні, біологічні властивості [4]. Ця класифікація ґрунтується на кількості вимірів, в яких об'єкт має макро- чи наноскопічні розміри. Загалом наноматеріали можна поділити на 3 групи. Перша – тривимірні об'єкти, всі три виміри (довжина, ширина, висота) <100 нм. До цієї групи належать фулерени, квантові точки, колоїдні розчини, мікроемульсії. Наночастинки, поперечні розміри яких <100 нм, а довжина порівняно велика, належать до групи двовимірних об'єктів (нанотрубки, нанопори, нанокапіляри). Наноплівки та наночастинки мають досить велику площу, проте їх товщина завжди <100 нм, тому вони є одновимірними об'єктами [8].

Одними з перших об'єктів з унікальними властивостями, які відомі з давніх часів, є металеві наночастинки й утворені ними нанокластери [8]. За своїми властивостями існуючі на сьогодні наночастинки металів поділяють на ті, що мають біоцидні, електричні, каталітичні та магнітні властивості. Специфічні властивості

нанометалів відкривають широкі можливості для їх практичного застосування в багатьох галузях науки та промисловості [1].

Серед усіх металевих наноматеріалів найважливіше місце займають наночастинки золота, заліза, титану, цинку, міді та срібла. Колоїдне золото відоме ще з давніх-давен і використовувалося з лікувальною метою. З ХХ ст. золото стали застосовувати для вивчення оптичних та фрактальних властивостей, механізмів агрегації і стабілізації колоїдів у біології та медицині, фізиці й аналітичній хімії, гістохімії [8, 21]. В. Saha та L. Hosta вказують на значне підсилення властивостей антибіотиків та протипухлинних засобів при їх кон'югації з нанозолотом розміром 20–40 нм і позитивну дію наночастинок золота на функціональну активність макрофагів [33, 34]. Проте тип і спосіб модифікації поверхні наночастинок золота впливають на розвиток не лише фармакологічного, але й токсичного ефектів *in vitro* та розвиток оксидативного стресу [8].

Наночастинки срібла розміром 5–50 нм володіють антибактеріальною активністю [35]. Крім того, доведено, що наночастинки срібла мають широкий спектр противірусної активності, впливають на мікроорганізми родин Retroviridae, Hepadnaviridae, Paramyxoviridae, Herpesviridae, Poxviridae, Orthomyxoviridae та Arenaviridae. Також відомо, що вірусна резистентність до наносрібла розвивається повільніше, ніж до інших противірусних лікарських засобів [36–38].

У світовій літературі також повідомляється про антигрипозну активність наночастинок діоксиду титану (TiO₂). Так, проведено дослідження, в якому шляхом гідролізу тетрахлориду титану (TiCl₄) синтезовано наноструктури TiO₂ розміром 4–10 нм, вірицидну дію яких перевіряли на вірусі грипу штаму H₃N₂, вирощеному в суспензії культури клітин курячих ембріонів. Дані електронної мікроскопії показали, що мікроорганізм знищувався наночастинками TiO₂ протягом 30 хв інкубації. Автори зробили припущення, що противірусну дію наноматеріалу можна пояснити прямим контактом із вірусом та подальшим руйнуванням капсиду [36, 39].

Наночастинки ZnO не тільки мають високі антибактеріальні властивості, а й здатні поглинати широкий спектр електромагнітного випромінювання (ультрафіолетове, мікрохвильове, інфрачервоне та радіочастотне). Ця властивість може надати склу, пластмасам, синтетичним волокнам та фарбі нових функцій, таких, як захист від ультрафіолетового випромінювання в сонцезахисних окулярах, кремах, мазях тощо. Також матеріал на основі наночастинок

ZnO можна використовувати в інфрачервоних датчиках [40].

Встановлено, що наночастинки міді й оксиду міді наділені вираженою антибактеріальною дією відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій, вони в 7 разів менш токсичні, ніж солі цього самого металу. Наночастинки міді проявляють також кардіопротекторну дію – підвищують виживання на 40 % при інфаркті міокарда. Наномідь регулює рівень холестерину, глюкози і сечової кислоти в крові, підтримує баланс мікрофлори кишечника, гальмуючи ріст дріжджових мікроорганізмів, бере участь у формуванні структури білків сполучної тканини, впливає на функцію печінки, селезінки і лімфатичної системи, регулює жировий обмін, підвищує стійкість організму до гіпоксії, стимулює імунітет тощо [40, 41].

Завдяки наявності у наночастинок оксиду заліза парамагнітних і суперпарамагнітних властивостей їх використовують як магніторезонансні контрастні засоби при проведенні магніторезонансної томографії. Наночастинки оксиду заліза ультрамалих розмірів (менше 20 нм) застосовують для МР-ангіографії в людини. Наночастинки оксиду заліза можна використовувати для мічення стовбурових або ракових клітин. У першому випадку з їх допомогою можна стежити за міграцією введених в організм стовбурових клітин, а в другому – за метастазуванням. Перетворення ракових клітин у міні-магніти з використанням наночастинок може зробити біопсію настільки точною та ефективною, що не буде необхідності повторювати цю болючу процедуру [42].

Проте слід зауважити, що таке інтенсивне виробництво та використання наночастинок і наноматеріалів викликає занепокоєння наукової спільноти та потребує вирішення низки економічних, медичних та екологічних проблем [1, 26, 27].

Міжнародна організація зі стандартизації ISO (International Organisation for Standardisation) створила "Технічний комітет 229 – нанотехнології" (ISO/TC 229), метою якого є розробка міжнародних стандартів технології, номенклатури, метрології, специфікації, методології тестування, підготовка інструкцій для галузей охорони здоров'я та безпеки довкілля [28].

Основними вимогами до наночастинок стосовно використання їх у медицині є: низька або відсутня токсичність, висока біосумісність, здатність до біодеградації чи виведення з організму натуральним шляхом [19]. Ефективність наночастинок часто супроводжує висока токсичність. Оскільки результати досліджень стосовно токсичної дії наночастинок суперечливі,

особливо необхідним є подальше вивчення впливу наночастинок на окремі тканини і клітини організму людини, генетичний матеріал та імунну систему [19, 29–31].

Токсичність наночастинок залежить від їх форми і розмірів. Так, дрібні наночастинки веретеноподібної форми викликають більш руйнівні ефекти в організмі, ніж подібні їм частки сферичної форми. Також при впливі на організм чітко простежується зв'язок доза – ефект [43, 44].

Якщо на рівні органів вплив наночастинок можна помітити майже відразу, то клітинний рівень пошкодження може мати безсимптомний характер [8]. Проникаючи через мембрани клітин, наночастинки можуть безпосередньо взаємодіяти з ДНК, сприяти розвитку оксидативного стресу та хронічного запалення, виснаженню антиоксидантної системи, що призводить до додаткового пошкодження генетичного матеріалу та зниження репарації ДНК внаслідок збільшення її метилювання. Зростання рівнів супероксидних радикалів сприяє утворенню їх високореактивних метаболітів, викликає пероксидне окиснення ліпідів у клітинах та пошкодження нуклеїнових кислот, а також активізує специфічні шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналу, включаючи протеїнкінази та ядерний фактор NF-κB. При пошкодженні ДНК активується ген супресії пухлинного росту p53, який відповідає за зупинку клітинного циклу, запускає процес апоптозу, а в разі мутації сприяє підвищенню ризику виникнення злоякісної трансформації клітин [45].

Крім того, є дані про властивість наноматеріалів проникати в мітохондрії та блокувати мітохондріальну дихальну активність. В експериментах на ізольованих клітинах показано, що наночастинки здатні викликати пошкодження ДНК, у тому числі за рахунок блокування активності рибосом [46]. Однак більшою мірою всі ці дослідження стосуються цитотоксичності наноматеріалів у високій концентрації, коли не реєструються ті незначні зміни, яких недостатньо для загибелі клітин, але внаслідок яких організм зазнає певних ризиків. Найважливішим у цьому аспекті є пошкодження ДНК, оскільки відомо, що класичні генотоксичні агенти можуть бути факторами канцерогенезу. Наноматеріали можуть викликати пошкодження ДНК опосередковано, сприяючи оксидативному стресу та запальній відповіді. Частинок малих розмірів можуть проникати через мембрани клітин та безпосередньо взаємодіяти з ДНК в ядрі. Навіть якщо наночастинки не проникають безпосередньо до ядра, накопичуючись у клітинах, вони все ж можуть контактувати з ДНК під час мітозу, коли цілість

ядерної мембрани порушується, що знову-таки може спричинити утворення аберацій ДНК [47].

Ключовим механізмом, який, на думку багатьох дослідників, відповідає за генотоксичні ефекти наноматеріалів, є індукція в клітинах оксидативного стресу [8, 48, 49]. Найбільш несприятливими факторами є взаємодія вільних радикалів з амінокислотними залишками в молекулах протеїнів, денатурація функціонально циркулюючих і структурованих у тканинах білків, а також денатурація ДНК [50, 51].

Встановлено, що цитотоксичність наночастинок срібла реалізується через продукування активних форм кисню та взаємодію з ДНК, що призводить до запалення або навіть до злоякісної трансформації соматичних клітин. Однак у випадку із зародковими клітинами, зокрема сперматозоїдами, такі дефекти можуть спричинити порушення відтворювальної здатності у тварин та уроджені дефекти в їхнього потомства [52]. L. K. Braydich-Stolle і співавтори встановили, що, крім продукування активних форм кисню та індукції апоптозу, наночастинки срібла викликають порушення GDNF/Fun кіназного сигнального шляху, що призводить до зниження проліферативної активності стовбурових сперматогоніальних клітин мишей [52, 53].

Оксидативний стрес також активує специфічні шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналу, в тому числі мітогенактивовану протеїнкіназу та ядерний фактор каппа В [54]. Якщо наявне виснаження антиоксидантного захисту з подальшим вивільненням цитокінів і розвитком запалення, то утворюються активні форми кисню з клітин запалення (наприклад нейтрофільних гранулоцитів). Утворюється хибне коло, що є важливим патогенетичним наслідком токсичної дії наночастинок [8, 55].

Слід вказати, що пошкодження ДНК належить до надзвичайно важливих сигналів, що можуть зумовити апоптоз. Біохімічно клітини, що піддаються апоптозу, характеризуються зниженням мітохондріального трансмембранного потенціалу, зменшенням рН, продукуванням активних форм кисню, експозицією фосфатидилосеринових залишків у двошарових мембранах, зміною регуляції гомеостазу цитозольного кальцію, дисбалансом енергетичного постачання, вибіркоким протеолізом ряду

клітинних білків і швидкою деградацією ядерної ДНК до фрагментів, довжина яких відповідає міжнуклеосомним проміжкам [56].

Проведено дослідження з нанокластерами золота ультратонких (<2 нм) розмірів, які були захищені меркаптопропіоновою кислотою та глутатіоном [57, 58]. Дослідили цито- і генотоксичну дію та генерацію внутрішньоклітинних форм кисню. З'ясували, що при обробці клітин нанокристалом золота, в захисному середовищі меркаптопропіленової кислоти, з'являлись у великій кількості мітохондріальні супероксидні аніони і підвищувався рівень у цитоплазмі активних форм кисню, чого не спостерігали при застосуванні нанокластерів золота у глутатіоні. Цікавим був той факт, що, незважаючи на стимулювання генерації активних форм кисню, у клітині не проявились шкідливі ефекти, такі, як клітинна смерть або пошкодження ДНК. Спостерігали тільки підвищення окиснювально-відновлювального статусу та прискорення клітинного метаболізму і проліферативної здатності.

Також було проведено дослідження на моделі *in vitro* клітин ротової порожнини людини TR 146. Доведено, що наночасточки TiO_2 і гідроксіапатиту зв'язувались із мембранами клітин і проникали в клітину залежно від дози. Обидва види наночастинок призводили до підвищення рівня активних форм кисню і експресії запальної відповіді, а також стимулювали апоптоз (в оброблених наночастинами TiO_2 зразках спостерігали зростання рівня апоптозу на 28 %) [57, 58]. Було також показано, що виникала так звана нано TiO_2 -залежна клітинна загибель, яка за механізмом дії відрізнялась від класичного відомого шляху патогенезу апоптозу p53-Bax.

На тих же клітинних лініях слизової оболонки ротової порожнини людини TR 146 показано взаємодію з клітинною мембраною та перехід через неї всередину клітини наночастинок оксиду силіцію (SiO_2 NPs). Концентрація, більша за 500×10^{-6} М, викликала в клітинах оксидативний стрес, який супроводжувався збудженням регуляції генів факторів запалення IL6 та TNF α [57, 59].

Отже, аналіз даних літератури свідчить про те, що наночастинки володіють не лише більш вираженою фармакологічною активністю, але й токсичністю порівняно зі звичайними мікрочастиками.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Трахтенберг І. М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні властивості / І. М. Трахтенберг, Н. М. Дмитруха // *Укр. журн. з проблем медицини праці.* – 2013. – № 4 (37). – С. 62–74.
2. Алфимов М. В. Нанотехнологии: определения и классификация / М. В. Алфимов, Л. М. Гохберг, К. С. Фурсов // *Рос. нанотехнологии.* – 2010. – 5, № 7–8. – С. 8–15.
3. Нанотехнології у XXI столітті: стратегічні пріоритети та ринкові підходи до впровадження : монографія / [Г. О. Андрощук, А. В. Ямчук, Н. В. Березняк та ін.]. – К. : УкрІНТЕІ, 2011. – 275 с.
4. Чекман І. С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І. С. Чекман // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – **81**, № 1. – С. 122–129.
5. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation / A. T. Gordon, G. E. Lutz, M. L. Boninger [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2007. – **86**, № 3. – P. 225–241.
6. Roco M. C. Possibilities for global governance of converging technologies / M. C. Roco // *J. Nanopart Res.* – 2008. – **10**. – P. 11–29.
7. Taniguchi N. On the basic Concept of “Nanotechnology” / N. Taniguchi. – Presented at Proc. ICPE. – 1974.
8. Чекман І. С. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – № 1 (81), I/II. – С. 30–35.
9. Балабанов В. И. Нанотехнологии / В. И. Балабанов // *Наука будущего.* – М. : Эксмо, 2009. – С. 215–220.
10. Нанотехнології в сучасному сільському господарстві / О. В. Ситар, Н. В. Новицька, Н. Ю. Таран [та ін.] // *Фізика живого.* – 2010. – **18**. – С. 113–116.
11. Фастовець П. М. Класифікація наноструктурованих матеріалів для інженерії поверхні деталей машин / П. М. Фастовець // *Восточно-Европейский журнал передовых технологий.* – 2012. – № 5 (57). – С. 19–25.
12. The water-soluble fullerene derivative “radical sponge” exerts cytoprotective action against UVA irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes / L. Xiao, H. Takada, X. Gan, N. Miwa // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – **16**. – P. 1590–1595.
13. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В. Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // *Вісн. НМУ ім. О. О. Богомольця.* – 2009. – № 2. – С. 17–31.
14. Чекман І. С. Нанотехнологии, наномедицина, нанофармакология, нанофармация: внедрение результатов в медицинскую практику / И. С. Чекман // *Пробл. эндокринной патологии.* – 2014. – № 1. – С. 80–94.
15. Partha R. Biomedical applications of functionalized fullerene-based nanomaterials / R. Partha, J. L. Conyers // *International Journal of Nanomedicine.* – 2009. – **4**. – P. 261–275.
16. Нанотехнологии, наномедицина: горизонты фундаментальных исследований. Нановисмут: перспективы применения в лечении сифилиса / В. И. Степаненко, И. С. Чекман, В. Г. Коляденко [и др.] // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2011. – № 1. – С. 10–16.
17. Раткин Л. С. Современные нанотехнологии для профилактики и лечения инфекционных заболеваний / Л. С. Раткин // *Акт. инфекции: профилактика, диагностика, контроль.* – 2012. – № 1/2. – С. 28–29.
18. The polyhydroxylated fullerene derivative C₆₀(OH)₂₄ protects mice from ionizing-radiation-induced immune and mitochondrial dysfunction / X. Cai, J. Hao, X. Zhang [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2010. – **243**. – P. 27–34.
19. Черноусова С. Наночастинки в медицині / С. Черноусова, М. Еппле // *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології.* – 2012. – **10**, № 4. – С. 667–685.
20. Yigit M. V. Magnetic nanoparticles for cancer diagnosis and therapy / M. V. Yigit, A. Moore, Z. Medarova // *Pharm Res.* – 2012. – **29** (5). – P. 1180–1188.
21. Dykman L. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives / L. Dykman, N. Khlebtsov // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – **41**. – P. 2256–2282.
22. Jain S. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy / S. Jain, D. G. Hirst, J. M. O’Sullivan // *Br. J. Radiol.* – 2012. – **85**. – P. 101–113.
23. Lipid-based nanoparticles for siRNA delivery in cancer therapy: paradigms and challenges / L. C. Gomes-da-Silva, N. A. Fonseca, V. Moura [et al.] // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – **45**. – P. 1163–1171.
24. Sequence-dependent combination therapy with doxorubicin and a survivin-specific small interfering RNA nanodrug demonstrates efficacy in models of adenocarcinoma / S. K. Ghosh, M. V. Yigit, M. Uchida [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2014. – **134** (7). – P. 1758–1766.
25. Kievit F. M. Cancer Nanotheranostics: Improving Imaging and Therapy by Targeted Delivery across Biological Barriers / F. M. Kievit, M. Q. Zhang // *Adv. Mater.* – 2011. – **23**. – P. H217.
26. Алюскина О. Ю. Опасности и риски нанотехнологий [Электронный ресурс] / О. Ю. Алюскина, В. В. Тихоненко. – 2012. – Режим доступа : <http://repo.uipa.edu.ua/jspui/bitstream/123456789/1467/3/Aljuskina.pdf>.
27. Yamawaki H. Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascular endothelial cells / H. Yamawaki, N. Iwai // *Am. J. Physiol.* – 2006. – **290**. – P. C1495–C1502.
28. ISO/TS 11360:2010 Nanotechnologies – Methodology for the classification and categorization of nanomaterials. – Ed. 2010 – 07–15. – ISO, 2010. – 32 p.
29. Warheit D. B. How meaningful are the results of nanotoxicity studies in the absence of adequate material characterization? / D. B. Warheit // *Toxicol. Sci.* – 2008. – **101**. – P. 183–185.
30. Toxicity of therapeutic nanoparticles / M. A. Maurer-Jones, K. C. Bantz, S. A. Love [et al.] // *Nanomedicine.* – 2009. – **4**. – P. 219–241.
31. Reported nanosafety practices in reaserch laboratories worldwide / F. Balas, M. Arruebo, J. Urrutia, J. Santamaria // *Nature Nanotechnology.* – 2010. – **5**. – P. 93–96.
32. Щербаків А. Б. Между нанокорытом и нанокосмосом. Косметический рынок сегодня / А. Б. Щер-

баков, Е. И. Савенко, Н. М. Жолобак // Украинское издание. – 2008. – № 6. – С. 27–30

33. In vitro structural and functional evaluation of gold nanoparticles conjugated antibiotics / B. Saha, J. Bhattacharya, A. Mukherjee [et al.] // *Nanoscale Res. Lett.* – 2007. – 2 (12). – P. 614–622.

34. Conjugation of Kahalalide F with gold nanoparticles to enhance *in vitro* antitumoral activity / L. Hosta, M. Pla-Roca, J. Arbiol [et al.] // *Bioconjug. Chem.* – 2009. – 20 (1). – P. 138–146.

35. Рибачук А. В. Протимікробні властивості наносрібла / А. В. Рибачук, І. С. Чекман // *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* – 2009. – № 2. – С. 32–36.

36. Противірусна активність наночастинок металів: погляд на проблему [Електронний ресурс] / І. С. Чекман, В. Ф. Марієвський, С. Л. Рибалко [та ін.] // *Укр. мед. часопис.* – 2015. – Режим доступу : <http://www.umj.com.ua/article/83555/protivirusna-aktivnist-nanochastinok-metaliv-poglyad-na-problemu>.

37. Silver nanoparticles as potential antiviral agents / S. Galdiero, A. Falanga, M. Vitiello [et al.] // *Molecules.* – 2011. – 16 (10). – P. 8894–8918.

38. Metal nanoparticles: the protective nanoshield against virus infection / M. Rai, S. D. Deshmukh, A. P. Ingle [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2014. – P. 1–11.

39. Interaction of titanium dioxide nanoparticles with influenza virus / N. A. Mazurkova, Y. E. Spitsyna, N. V. Shikina [et al.] // *Nanotechnol. Russia.* – 2010. – 5. – P. 417–420.

40. Аналіз колоїдних систем на основі наночастинок $\text{Cu-O-H}_2\text{O}$ та $\text{Ag-O-H}_2\text{O}$, отриманих методом молекулярних пучків / Ю. А. Куратов, Л. А. Крушинська, В. Ф. Горчев [та ін.] // *Доп. НАН України.* – 2009. – № 7. – С. 176–181.

41. Синтез та стабілізація наночастинок Cu у водних розчинах та їх бактерицидна активність / І. С. Петрик, Г. М. Єременко, Н. П. Смірнова [та ін.] // *Хімія, фізика та технологія поверхні.* – 2014. – 5, № 1. – С. 74–81.

42. Шимановский Н. Л. Нанотехнологии в современной фармакологии / Н. Л. Шимановский // *Международ. нар. мед. журн.* – 2009. – № 1. – С. 131–135.

43. Глушкова А. В. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему / А. В. Глушкова, А. С. Радилов, В. Р. Рембовский // *Токсикол. вестн.* – 2007. – № 6. – С. 4–8.

44. Нанотехнології в медицині, фармації та фармакології / Л. Г. Розенфельд, І. С. Чекман, А. І. Тертишна [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2008. – № 1–3. – С. 3–7.

45. Фізико-хімічні, фармако-токсикологічні та протипухлинні властивості феромагнітних наночастинок заліза (експериментальне дослідження) / В. С. Мосієнко, Н. Ф. Кушчевська, А. П. Бурлака [та ін.] // *Онкологія.* – 2012. – 14, № 1. – С. 13–18.

46. Comparative genotoxicity of cobalt nanoparticles and ions on human peripheral leukocytes *in vitro* / R. Colognato, A. Bonelli, J. Ponti [et al.] // *Mutagenesis.* – 2008. – 23 (5). – P. 377–382.

47. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges / M. Ferrari // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – 5 (3). – P. 161–171.

48. Usenko C. Y. Fullerene C60 exposure elicits an oxidative stress response in embryonic zebrafish / C. Y. Usenko, S. L. Harper, R. L. Tanguay // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – 229. – P. 44–55.

49. Pulskamp K. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants / K. Pulskamp, S. Diabate, H. F. Krug // *Toxicol Lett.* – 2007. – 168. – P. 58–74.

50. Криницька І. Я. Роль активних форм кисню у розвитку гепатопульмонального синдрому в експерименті / І. Я. Криницька // *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* – 2012. – № 1. – С. 72–76.

51. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітини / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, Є. Нідзюлка, В. В. Влізло // *Біологія тварин.* – 2009. – 11, № 2. – С. 59–70.

52. Функціональна активність сперміїв кролів за дії наночастинок срібла при короткочасному зберіганні *in vitro* / В. Сирватка, Ю. Сливчук, І. Розгоні, І. Гевкан // *Вісн. Львівського університету. Серія біологічна.* – 2013. – Вип. 62. – С. 256–261.

53. Silver Nanoparticles disrupt GDNF/Fyn kinase signaling in spermatogonial stem cells / L. K. Braydich-Stolle, B. Lucas, A. Schrand [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2010. – 116, № 2. – P. 577–589.

54. Organic compounds from diesel exhaust particles elicit a proinflammatory response in human airway epithelial cells and induce cytochrome p450 1A1 expression / V. Bonvallet, A. Baeza-Squiban, A. Baulig [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2001. – 25 (4). – P. 515–521.

55. Inflammatory properties of ironcontaining carbon nanoparticles / W. J. Waldman, R. Kristovich, D. A. Knight, P. K. Dutta // *Chem. Res. Toxicol.* – 2007. – 20 (8). – P. 1149–1154.

56. Біохімічні механізми апоптозу / Л. І. Остапченко, Т. Б. Синельник, Т. В. Рибальченко, В. К. Рибальченко. – К. : ВПЦ “Київський університет”, 2010. – 310 с.

57. Клестова З. С. Нанотехнології та біоризики [Електронний ресурс] / З. С. Клестова, А. М. Головка ; *Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин і Держ. наук.-дослід. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок.* – Львів, 2014. – Вип. 15, № 2/3. – С. 329–339. – Режим доступу : URL : http://nbuv.gov.ua/j-pdf/Ntbibt_2014_15_2-3_66.pdf.

58. Chor Yong Tay. Nano-hydroxyapatite and nanotitanium Dioxide Exhibit Different Subcellular Distribution and Apoptotic Profile in Human Oral Epithelium / Chor Yong Tay, Wanru Fang, Magdiel Ingrid Setyavati // *App. Materials and interfaces.* – 2014. – dx.doi.org/10.1021/am501266a. – 9 p.

59. Chor Yong Tay. Reciprocal Response of Human Oral Epithelial cells to Internalized Silicia Nanoparticles / Chor Yong Tay, Wanru Fang, Magdiel Ingrid Setyavati // *Part. Syst. Character.* – 2013. – DOI:10.1002/ppsc.20130011. – 10 p.

И. А. Бандас, И. Я. Криницкая, М. И. Кулицкая, М. М. Корда
ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

НАНОЧАСТИЦЫ: ВАЖНОСТЬ СЕГОДНЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ, ТОКСИЧНОСТЬ

Резюме

В последние годы интенсивно проводят исследования по различным направлениям нанонауки в мире и в Украине. По данным научных публикаций и Интернет-ресурсов в статье проанализировано состояние исследований в различных областях нанотехнологий: наномедицине, нанотоксикологии, нанохимии металлов. Обращено внимание на необходимость углубленного изучения физиологических, биохимических и физико-химических механизмов действия наночастиц на живой организм с целью предотвращения их возможного токсического влияния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нанотехнологии, наночастицы, наномедицина, нанотоксикология.

I. A. Bandas, I. Ya. Krynytska, M. I. Kulitska, M. M. Korda
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

NANOPARTICLES: IMPORTANCE TODAY, CLASSIFICATION, USE IN MEDICINE, TOXICITY

Summary

In recent years research in various areas of nanoscience in the world and in Ukraine is rapidly developing. According to scientific publications and internet resources authors had analyzed the state of research in various fields of nanotechnology, nanomedicine, nanotoxicology, nanochemistry of metals. The authors drew attention to the need for in-depth study of the physiological, biochemical and physical-chemical mechanisms of nanoparticles' on living organism in order to prevent their possible toxic effects.

KEY WORDS: nanotechnology, nanoparticles, nanomedicine, nanotoxicology.

Отримано 17.04.15

Адреса для листування: М. І. Кулицька, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.