

Л. М. Палиця, С. О. Ястремська, М. М. Корда
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ТОКСИЧНІСТЬ ФУЛЕРЕНІВ: ОЦІНКА РИЗИКУ ЇХ ВПЛИВУ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДЕЙ

У статті аналітично опрацьовано нові літературні дані про вплив фулеренів на здоров'я людини. Акцентовано увагу на тому, що вивчення фулеренів стає все більш актуальним у зв'язку з їх антиоксидними і антирадикальними властивостями. На сьогодні фулерени застосовують для цільової доставки лікарських засобів, при виготовленні косметичних засобів, в енергетичній галузі. Виробництво фулеренів та їх використання, як очікується, зростатимуть у геометричній прогресії протягом наступного десятиліття. Вказується на те, що в літературі недостатньо даних про токсичність фулеренів при різних шляхах їх введення в організм, що може мати вирішальне значення при тривалому контакті з ними.

Зроблено висновок, що роботи щодо токсичності фулеренів повинні чітко характеризувати тестовані матеріали, зважаючи на те, що сучасні тести на токсичність не розробляли спеціально для наночастинок. Тому необхідно запропонувати нові парадигми тестування для оцінки й аналізу токсичності наночастинок. Наголошується на тому, що методологія оцінки ризику, яку на даний час використовують для аналізу хімічної речовини, потребує адаптації з урахуванням специфічних властивостей наночастинок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: наночастинки, фулерени, токсичність, вплив на здоров'я.

На сьогодні серед сучасних напрямків науково-практичної діяльності людини особливе місце займають нанотехнології. Термін "нанотехнологія" (з грец. *nanos* – карлик, *techno* – майстерність, *logos* – наука) стосується матеріалів розміром 10^9 м (від 1 до 100 нм). Наночастинкам притаманні специфічні фізико-хімічні властивості, такі, як малий розмір, форма, хімічний склад, структура, велика площа поверхні, що робить їх перспективним матеріалом для застосування в медицині, різних галузях народного господарства і побуті [1, 3]. Значне місце серед можливих ефективних біомедичних агентів посідають вуглецеві наноструктури, зокрема фулерени [6], нанотрубки [19] та графен [12].

Упродовж останніх років особливу увагу дослідників привертають нанорозмірні вуглецеві сполуки – фулерени, які проявляють специфічну біологічну активність. Найбільший інтерес для експериментальних біологічних досліджень становить саме молекула C_{60} , поверхня якої складається з 12 п'ятикутників і 20 шестикутників, у вузлах яких міститься 60 атомів карбону, поєднаних між собою одинарними і подвійними хімічними зв'язками (рис.), що легко утворюються під час синтезу, харак-

теризуються високою хімічною стабільністю та унікальними фотофізичними властивостями [24, 33].

Завдяки всім цим незвичайним властивостям застосування фулеренів вельми широке і різноманітне. Фулерени використовують для цільової доставки ліків до тканин і органів, у виробництві лубрикантів, енергетичній галузі (виробництві батарейок, сонячних батарей), як каталізатори та модифікатори полімер. Фулерени також застосовують з метою створення воднорезистентних поверхней, косметичних засобів і спортивних товарів. Очікується, що

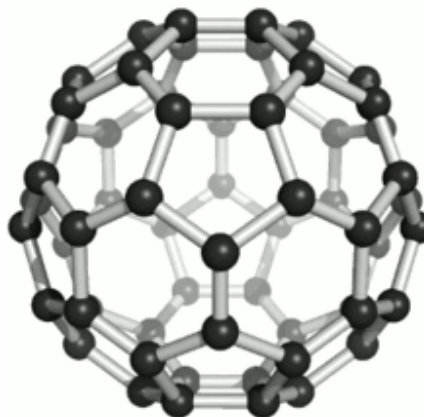


Рис. Структура фулерену C_{60} .

виробництво та використання зростуть у геометричній прогресії протягом наступного десятиліття [24, 25]. Фулерени стрімко впроваджують у всі сфери життя, але залишається невідомим, наскільки вони безпечні для здоров'я працівників різних професій.

Токсикокінетика досліджує важливі, з огляду на ідентифікацію, можливі органи-мішені для токсичності фулеренів при їх інгаляційній, оральній або термальній експозиції. В організмі існують численні бар'єри, які запобігають абсорбції наночастинок з точки експозиції та їх поширенню до вторинних мішеней. Якщо фулерени проникають через ці бар'єри, вони стають системно доступними і проявляють токсичний ефект на рівні всього організму.

Було показано, що радіоактивні фулерени ^{14}C похідні фулеренів (триметиленметан) не всмоктуються ефективно при їх введенні щурам або мишам *per os* протягом 160 год після введення, натомість більшість з них (97 %) екскретується через кишечник у межах 48 год. Проте невелику кількість фулеренів усе ж таки виявляли в сечі, це дозволяє зробити висновок, що фулерени здатні частково проходити через стінку кишечника [23].

Здатність фулеренів абсорбуватися в кишечнику показали також Folkmann та ін. [29], оскільки автори спостерігали дозозалежне пошкодження печінки та легень після введення фулеренів через зонд. Проте ці результати не можна вважати достовірними, оскільки розчин кукурудзяної олії справив такий самий ефект і присутність фулеренів у даних органах не було достовірно продемонстровано.

Інгаляційне дослідження, проведене Baker та ін. [22], не виявило фулеренів у крові після їх введення щурам інгаляційним методом, це дозволяє передбачити, що вони не переходять через бар'єри дихальних шляхів. При дослідженні депонування фулеренів у легенях було встановлено, що наночастинок C_{60} (55 нм) нагромаджуються в альвеолах на 50 % більше, ніж мікрочастинок (0,93 мкм).

Було показано, що фулерени транслюкуються через зоровий нерв у мозок [27]. В риби фулерени індукують окиснювальний стрес у мозку, що підтверджує їх здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Проте незрозуміло, чи ці результати можна екстраполювати на людей, оскільки на сьогодні ще не було продемонстровано здатність фулеренів до транслокації в мозок ссавців.

Shinohara та ін. показали, що наночастинок C_{60} не можуть транспортуватися в інші органи з легень після інтратрахеальної інсталяції та інгаляційної експозиції в щурів [35]. Водночас

Naota та ін. продемонстрували, що фулерени здатні активно проходити через мембрани альвеол у кров шляхом як дифузії, так і піноцитозу, що призводить до їх негайної появи у системній циркуляції і поширення їх в інші органи та тканини організму [41]. Проте залишається незрозумілим, чи така транслокація наночастинок не була хоча б частково наслідком їх потрапляння в організм (інстиляція), оскільки суспензія індукувала набряк у легенях, що могло вплинути на фізіологічну систему транспорту з легень у кров'яне русло.

Xia та ін. показали *in vivo* та *in vitro*, що чисті фулеренові наночастинок можуть проникати глибоко в дермальний шар шкіри і глибина такого проникнення модулюється розчинником, в якому вони дисперговані [42]. Тобто 50 мкл розчину, що містив 200 мкг/мл C_{60} у різних розчинниках, наносили на шкіру на 4 дні. Встановлено, що C_{60} легко проникали в дермальний шар, якщо вони були розчинені в толуені, циклогексані або хлороформі, а натомість дуже слабо при їх розчиненні в мінеральній олії. Автори дійшли висновку, що розчин є критичним фактором при проникненні фулеренів через шкіру і повинен розглядатися при оцінці ризику C_{60} в органічних розчинниках на виробництві.

Kato та ін. заперечували проникність C_{60} , розчинених у сквалені, автори не виявили наночастинок в епідермісі й дермісі при їх низькій концентрації [5]. Проте при високих концентраціях (223 ppm) C_{60} були здатні проникати в епідерміс. Тому автори зробили висновок про те, що при низьких концентраціях фулеренові розчини у сквалені не варто розглядати як фактор токсичності для системної циркуляції крові.

Rouse та ін. показали, що фулеренозаміщені пептиди можуть проходити через епідермальний шар шляхом пасивної дифузії [11]. Механічні стресори, такі, як повторювальні згинальні рухи (наприклад при ходьбі), підвищують швидкість проникнення даних наночастинок у дермальний шар шкіри.

На сьогодні існує небагато інформації про поширення фулеренів в організмі після інгаляційної, термальної та оральної експозиції, можливо, у зв'язку з їх обмеженою абсорбцією. У деяких дослідженнях було показано транслокацію фулеренів до вторинних органів із респіраторного тракту після їх проникнення в легеневі лімфатичні й кров'яні судини за умов великого навантаження наночастинками і супутнього запального стану [28].

Нещодавно проведені дослідження показали, що тільки незначна кількість фулеренів

потрапляє в мозок та інші органи після інтра-трахеальної інсталяції (3,3 мг/кг) або інгаляції (0,12 мг/м³) щурів [35]. Gao та ін. [8] продемонстрували, що наночастинки C₆₀ (агломеровані до розмірів 1 мікрона) не транспортуються з легень в інші тканини при їх інтра-трахельній інсталяції у дозі від 1 до 5 мг/кг. Після інгаляції 1 мг/м³ фулеренів (20 нм) протягом 6 год не спостерігали їх появи у печінці або селезінці, проте невелику кількість було виявлено в нирках.

Було продемонстровано, що фулерени в легенях фагоцитуються альвеолярними макрофагами [7, 15]. Таким чином, макрофаги, з одного боку, захищають організм, проте з іншого – після захоплення фулеренів активуються окиснювальні й запальні процеси. Проте електронно-мікроскопічні дослідження показали, що фулерени утворюють гранули в альвеолярних макрофагах, але при цьому не транспортуються до органел або ядра [21].

Після інтраперитонеальної інгаляції щурам водорозчинних поліалкілсульфанованих фулеренів вони транспортувалися кров'ю до печінки, нирок, селезінки, проявляючи токсичність і депонуючись у печінці й селезінці, що призводило до токсичності в місцях акумулювання [4]. Насамперед при внутрішньовенній ін'єкції фулерени швидко виділялися з крові й нагромаджувалися в основному в печінці [40], а триметиленметанові похідні фулеренів (200–500 мг/кг) після внутрішньовенної ін'єкції транспортувалися в печінку, нирки, селезінку та мозок [23]. Nikolic та ін. показали, що після внутрішньовенного введення радіоактивно мічених фулеренів вони в основному накопичувалися у печінці й селезінці та, значно меншою мірою, в щито-подібній залозі, стінці шлунка, кишечника і легень [32].

При внутрішньочеревному введенні Gharbi та ін. спостерігали нагромадження фулеренів (2,5–5 г/кг C₆₀) купферівськими клітинами печінки, які проявляли сильну макрофагальну активність [14].

In vitro було продемонстровано, що різні типи клітин, наприклад кератиноцити [13], епітеліальні клітини [15] і клітини кришталика ока [30], здатні захоплювати фулерени, що часто супроводжувалось окиснювальним стресом і летальним наслідком.

Елімінацію фулеренів з організму через кишечник було продемонстровано як для триметиленметанових похідних [23], так і для сумішей фулеренів C₆₀ та C₇₀ [31] після внутрішньовенного й орального введення щурам. Внутрішньовенне призначення похідних фу-

леренів призвело до дуже повільної екскреції: через 160 год тільки 5,4 % виводилося з організму. Дуже малу кількість також було виявлено в сечі, очевидно, внаслідок високої ліпофільності молекул фулеренів [23]. Після ін'єкції водорозчинних поліалкілсульфанованих фулеренів вони швидко виводились із сечею [4].

Таким чином, можна дійти висновку, що абсорбція фулеренів через можливі фізіологічні шляхи їх надходження в організм обмежена. Фулерени мають тенденцію депонуватися в місцях їх введення, зокрема в легенях і кишечнику, звідки вони можуть бути еліміновані або альвеолярними макрофагами і мукоциліарним епітелієм, або через кишечник чи нирки. Абсорбція фулеренів залежить насамперед від типу фулеренів, їх функціоналізації, використання розчинника і властивостей шкіри.

Необхідно пам'ятати, що токсикокінетика фулеренів залежить від модифікації їх поверхні, зокрема специфічна модифікація поверхні фулеренів може бути здійснена під час їх виробництва або може бути вторинною (природною) внаслідок їх взаємодії з біологічним середовищем в організмі (білками, ліпідами), що значно впливає на біокінетику цих наночастинок. Інформація про токсикокінетику фулеренів є важливою з огляду на інтерпретацію їх ефектів, особливо при внутрішньочеревному чи внутрішньовенному введенні даних наночастинок.

На сьогодні існує небагато даних про гостру чи токсичну властивість фулеренів. При прийманні цих наночастинок у дозі 2000 мг/кг протягом 14 днів не було відмічено летальності або ознак гострої токсичності [31]. Chen та ін. [4] також продемонстрували, що водорозчинні поліалкілсульфановані фулерени у дозі 2500 мг/кг при їх оральному призначенні не проявили гострої токсичності. Проте тільки одну дозу було протестовано, тому що прояви гострої токсичності фулеренів можуть мати місце при вищих дозах. Зроблено висновок, що фулерени мають дуже низьку токсичність при їх оральному прийманні й можливі їх негативні ефекти при тривалому застосуванні відсутні.

Інгаляційний шлях потрапляння наночастинок в організм розглядають як найбільш можливий шлях, оскільки наночастинки часто можуть бути розсіяні в повітрі. Місце осідання наночастинок у респіраторному тракті залежить від їх діаметра, було показано, що наночастинки з меншим діаметром здатні більшою мірою індукувати запалення і мають значно вищий туморогенний ефект, ніж більші нано-

частинки. Також було показано, що деякі наночастинки можуть транспортуватися від легень до інших органів [28], при цьому ряд досліджень продемонстрував, що різні за природою наночастинки здатні індукувати прозапальний процес у легенях [9].

Baker та ін. також спостерігали прозапальний процес у легенях щурів, експонованих до назальної інгаляції фулеренів у концентрації 2,22 мг/м³ протягом 10 днів [22]. Водночас було відмічено збільшення концентрації протеїнів у рідині бронхоальвеолярного лаважу щурів, яким вводили інгаляційні фулерени, також виявлено мінімальні зміни у сироватці крові. Показано, що C₆₀ захоплюються альвеолярними макрофагами. Автори дійшли висновку, що токсикологічні ефекти фулеренів можуть проявитися при більш тривалому їх введенні.

Позитивний зв'язок між негативними кардіоваскулярними ефектами й експозиціями до наночастинок (особливо полютантів повітря) було описано в ряді епідеміологічних, експериментальних робіт [36].

Дослідження *in vitro* показали, що ендотеліальні клітини здатні захоплювати C₆₀(OH)₂₄ [43]. Після тривалої експозиції (10 днів) фулерени різко пригнічували ріст клітин. Автори дійшли висновку, що фулерени є потенціальним фактором ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань.

Негативні кардіоваскулярні ефекти можуть бути також індуковані запальними медіаторами, що вивільняються в легені при інгаляційному шляху потрапляння наночастинок в організм [36].

Li та ін. встановили, що водорозчинні C₆₀(OH)₂₀ проявляють специфічні імуномодуючі ефекти на клітини імунної системи, Т-клітини та макрофаги як *in vitro*, так і *in vivo* [20]. Водорозчинні C₆₀, не маючи негативного ефекту на життєздатність імунних клітин, стимулювали збільшення цитокінів, особливо TNF-α, який відіграє ключову роль у клітинних імунних процесах.

In vivo C₆₀(OH)₂₀ пригнічували ріст легеневої карциноми Льюїса, що, очевидно, пов'язано з підвищенням співвідношення CD₄/CD₈ лімфоцитів.

Sai та ін. [39] показали, що похідні фулеренів C₆₀(OH)₂₄ зменшували смертність мишей від іонізуючої радіації. Автори припустили, що такий ефект фулеренів пов'язаний з їх здатністю підсилювати функцію імунітету, пригнічувати окиснювальний стрес і покращувати мітохондріальну функцію.

Після інгаляції 0,12 мг/м³ C₆₀ протягом 28 днів деякі гени, асоційовані з імунною системою, включаючи гени основної гістосумісності, були помірно гіперекспресовані [15]. Отже, дані результати про вплив фулеренів на імунну систему суперечливі й свідчать про негативний ефект карбонових наночастинок на імунну систему. Водночас існують і роботи про корисні властивості фулеренів, що стосуються їх впливу на алергічні чи запальні реакції.

В експериментах на тваринах було показано, що фулерени здатні викликати подразнення шкіри тільки при їх тривалій аплікації (8–15 днів) у високій дозі (20 мг у 0,2 мл) [33]. Водночас в експериментах на добровольцях Nuczko та ін. не виявили негативних наслідків впливу фулеренів на шкіру (іритації чи алергії) при тривалості експозиції 96 год [18].

Деякі тести на генотоксичність було проведено в основному *in vitro*, для того, щоб дослідити здатність фулеренів пошкоджувати ДНК. Більшість цих тестів дала негативні результати, хоча є роботи Sera та ін., які вказують на можливі мутагенні ефекти фулеренів [34].

Totsuka та ін. показали дозозалежне збільшення кількості мікроядер *in vitro*, пошкодження ДНК і виникнення мутацій у клітині легень після інтратрахеальної інсталяції C₆₀ [17]. Автори зробили висновок, що оксидативне пошкодження ДНК може бути причиною мутагенності наночастинок. Дози наночастинок, які використовували в цій роботі, були дуже високими (0,2 мг на мишу) порівняно з можливими дозами, з якими людина може контактувати на робочому місці.

Jacobsen та ін. не виявили негативного генотоксичного ефекту фулеренів при дослідженні за допомогою кометаналізу і тесту на хромосомній аберації *in vitro* [16]. Водночас було показано, що водні розчини колоїдних C₆₀ мають генотоксичний ефект [38], тоді як суміш фулеренів C₆₀ та C₇₀ не спричиняли хромосомних аберацій [31].

Фулереноли (C₆₀(OH)₂₄), яким притаманний антиокиснювальний ефект, можуть навіть захищати клітини від генотоксичних впливів. Дослідження *in vitro* показали, що вони здатні знижувати частоту мікронуклеарних і хромосомних аберацій при пошкодженні клітин мітоміцином С [10]. Захисний ефект був виражений при низьких дозах наночастинок, що дозволяє кореляцію з антиоксидантними властивостями низьких доз фулеренів. Вищенаведені дослідження не дають змоги зробити чіткий висновок про наявність чи відсутність кореляції різних типів фулеренів. Також супе-

речливими є результати тестів, що вказують на пошкодження ДНК у деяких випадках і дають змогу стверджувати, що генотоксичні ефекти залежать від дози, типу фулеренів і способу їх виготовлення, часу експозиції і клітинної моделі. Було показано, що фулерени здатні як перехоплювати, так і регенерувати вільні радикали з наступним пошкодженням ДНК, що є результатом окиснювального стресу.

Фотоактивні властивості фулеренів є важливим фактором, що ініціює генотоксичну відповідь. Найімовірніше, фулерени не мають пошкоджувальної дії на ДНК, і саме формування вільних радикалів відіграє основну опосередковану роль щодо генотоксичності даних наночастинок.

Доступну інформацію з відкритих літературних джерел було оцінено для того, щоб охарактеризувати людей, які можуть піддатися ризику впливу фулеренів на робочому місці або з навколишнього середовища. Як свідчить доступна інформація, ризик впливу фулеренів на живі організми не можна виключати, особливо при тривалій їх інгаляції. На сьогодні не існує відповідних кількісних даних, які б дозволили зробити чіткий висновок при їх термальній експозиції. Потенційний ризик існує при використанні кремів для шкіри у зв'язку з їх значною поширеністю і безпосереднім контактом зі шкірою. Доступна інформація дозволяє стверджувати, що протестовані типи фулеренів дуже слабо реабсорбуються через шкіру, не подразнюють і майже не викликають сенсibilізації шкіри та характеризуються низькою токсичністю. Проте немає досвіду щодо хронічного застосування фулеренів, а також неможливо поширити такий висновок на всі типи фулеренів.

На сьогодні вплив фулеренів, які перебувають у навколишньому середовищі, не розглядають як важливий фактор ризику, проте такий вплив буде ставати все більш важливим, оскільки кількість фулеренів, що виробляються, зростає з кожним роком.

На сьогодні можна зробити висновки про ризик впливу фулеренів на живі організми. Не існує відповідних даних щодо токсичності фулеренів при їх хронічному впливі на живі організми і стосовно ефектів, таких, як генотоксичність, канцерогенність і репродуктивна токсичність.

Було виконано дослідження *in vitro* та *in vivo* з метою визначення первинного і вторинного генотоксичних ефектів. Залежно від результатів дослідження генотоксичності й підгострих та підхронічних дослідів необхідно планувати стратегію вивчення канцерогенності/хронічної токсичності. З огляду на результати дослідження абсорбції фулеренів (системної доступності) й показників впливу на репродуктивні органи/гормони, потрібно досліджувати репродуктивну токсичність.

У будь-якому випадку роботи щодо токсичності фулеренів повинні чітко характеризувати тестовані матеріали. Фулерени існують у різних формах і відрізняються за кількістю атомів вуглецю поверхневої модифікації та ін. Тому проблематично зробити узагальнення про їх токсичність і ризик для організму, а також важко знайти стратегію тестування, яка б підходила до всіх типів фулеренів, крім того, сучасні тести на токсичність не розробляли спеціально для наночастинок. Тому нові парадигми тестування необхідно запропонувати для оцінки й аналізу токсичності наночастинок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин [и др.]. // Вестн. РАМН. – 2008. – № 4. – С. 50–55.
2. Нанотоксикология: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1. – С. 3–7.
3. Чекман І. С. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1. – С. 30–35.
4. Acute and subacute toxicity study of water-soluble polyalkylsulfonated C60 in rats / H. H. Chen, C. Yu, T. H. Ueng [et al.] // Toxicol. Pathol. – 1998. – 26, № 1. – P. 143–151.
5. Biological safety of Lipo-Fullerene composed of squalane and fullerene-C60 upon mutagenesis, phototoxicity, and permeability into the human skin tissue / S. Kato, H. Aoshima, Y. Saitoh, N. Miwa // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2009. – № 104. – P. 483–487.
6. C60: Buckminsterfullerene / H. W. Kroto, S. Heath, S. C. O'Brien [et al.] // Nature. – 1985. – № 318. – P. 162–163.

7. Comparison of the abilities of ambient manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm / T. Xia, M. Kovochich, J. Brant [et al.] // *Nano Lett.* – 2006. – **6**, № 8. – P. 1794–1807.
8. Disposition of C60 Fullerene after Inhalation (nanoC60), Intratracheal Instillation, or Intravenous Injection in Male F344 Rats. Poster presented at the Society of Toxicology annual meeting, Baltimore, MD / Z. Gao, B. M. Hedtke, J. A. Marsters [et al.]. – <<http://dSPACE.Irri.org:8080/xmlui/handle/123456789/625?show=full>>, (last accessed 21.05.10). 2009.
9. Donaldson K. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles / K. Donaldson, V. Stone // *Ann. Ist. Super. Sanita.* – 2003. – **39**, № 3. – P. 405–410.
10. Effects of fullerene C60(OH)24 on the frequency of micronuclei and chromosome aberrations in CHO-K1 cells / J. Mrdanovic, S. Solajic, V. Bogdanovic [et al.] // *Mutat. Res.* – 2009. – **680**, № 1–2. – P. 25–30.
11. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid derivatized peptide nanoparticles through skin / J. G. Rouse, J. Yang, J. P. Ryman-Rasmussen [et al.] // *Nano Lett.* – 2007. – **7**, № 1. – P. 155–160.
12. Electric field effect in atomically thin carbon films / K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov [et al.] // *Science.* – 2004. – № 306. – P. 666–669.
13. Fullerene-based amino acid nanoparticle interactions with human epidermal keratinocytes / J. G. Rouse, J. Yang, A. R. Barron, N. A. Monteiro-Riviere // *Toxicol. In Vitro.* – 2006. – **20**, № 8. – P. 1313–1320.
14. [60]Fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity / N. Gharbi, M. Pressac, M. Hadchouel [et al.] // *Nano Lett.* – 2005. – **5**, № 12. – P. 2578–2585.
15. Gene expression profiles in rat lung after inhalation exposure to C(60) fullerene particles / K. Fujita, Y. Morimoto, A. Ogami [et al.] // *Toxicology.* – 2009. – **258**, № 1. – P. 47–55.
16. Genotoxicity, cytotoxicity, and reactive oxygen species induced by single-walled carbon nanotubes and C(60) fullerenes in the FE1-Mutatrade mark Mouse lung epithelial cells / N. R. Jacobsen, G. Pojana, P. White [et al.] // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2008. – **49**, № 6. – P. 476–487.
17. Genotoxicity of nano/microparticles in in vitro micronuclei, in vivo comet and mutation assay systems / Y. Totsuka, T. Higuchi, T. Imai [et al.] // *Toxicol.* – 2009. – № 6. – 23 p.
18. Huczko A. Fullerenes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy / A. Huczko, H. Lange, E. Calko // *Fullerene Sci. Technol.* – 1999. – **7**, № 5. – P. 935–939.
19. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon / S. Iijima // *Nature.* – 1991. – № 354. – P. 56–58.
20. Immunostimulatory properties and enhanced TNF- α mediated cellular immunity for tumor therapy by C60(OH)20 nanoparticles / Y. Liu, F. Jiao, Y. Qiu [et al.] // *Nanotechnol.* – 2009. – № 20. – 41 p.
21. Inflammogenic effect of well-characterized fullerenes in inhalation and intratracheal instillation studies / Y. Morimoto, M. Hirohashi, A. Ogami [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2010. – **14**, № 7. – P. 4.
22. Inhalation toxicity and lung toxicokinetics of C₆₀ fullerene nanoparticles and microparticles / G. L. Baker, A. Gupta, M. L. Clark [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2008. – **101**, № 1. – P. 122–131.
23. In vivo biological behaviour of a water-miscible fullerene: 14C labelling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity / S. Yamago, H. Tokuyama, E. Nakamura // *Chem. Biol.* – 1995. – **2**, № 6. – P. 385–389.
24. Manufacture and use of nanomaterials: current status in the UK and global trends / R. J. Aitken, M. Q. Chaudhry, A. B. A. Boxall, M. Hull // *Occup. Med.* – 2006. – № 56. – P. 300–306.
25. Measurement of the physical properties of aerosols in a fullerene factory for inhalation exposure assessment / Y. Fujitani, T. Kobayashi, K. Arashidani [et al.] // *J. Occup. Environ. Hyg.* – 2008. – **5**, № 6. – P. 380–389.
26. Mechanisms for how inhaled multiwalled carbon nanotubes suppress systemic immune function in mice / L. A. Mitchell, F. T. Lauer, S. W. Burchiel, J. D. McDonald // *Nat. Nanotechnol.* – 2009. – № 4. – P. 451–456.
27. Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass / E. Oberdorster // *Environ. Health Perspect.* – 2004. – **112**, № 10. – P. 1058–1062.
28. Oberdorster G. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles / G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster // *Environ. Health Perspect.* – 2005. – **113**, № 7. – P. 823–839.
29. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerenes and single-walled carbon nanotubes / J. K. Folkmann, L. Risom, N. R. Jacobsen [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2009. – **117**, № 5. – P. 703–708.
30. Phototoxicity and cytotoxicity of fullerol in human lens epithelial cells / J. E. Roberts, A. R. Wielgus, W. K. Boyes [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – **228**, № 1. – P. 49–58.
31. Preclinical studies on safety of fullerene upon acute oral administration and evaluation for no mutagenesis / T. Mori, H. Takada, S. Ito [et al.] // *Toxicology.* – 2006. – **225**, № 1. – P. 48–54.
32. Preparation and biodistribution of radiolabeled fullerene C60 nanocrystals / N. Nikolic, S. Vranjes-Ethuric, D. Jankovic [et al.] // *Nanotechnol.* – 2009. – № 20. – P. 38.
33. Safety evaluation of highly purified fullerenes (HPFs): based on screening of eye and skin damage. / H. Aoshima, Y. Saitoh, S. Ito [et al.] // *J. Toxicol. Sci.* – 2009. – **34**, № 5. – P. 555–562.
34. Sera N. Mutagenicity of the fullerene C60-generated singlet oxygen dependent formation of lipid peroxides / N. Sera, H. Tokiwa, N. Miyata // *Carcinogenesis.* – 1996. – **17**, № 10. – P. 2163–2169.
35. Shinohara N. Risk assessment of manufactured nanomaterials – fullerene (C60) – NEDO project “Research and Development of Nanoparticle Characterizations Methods” Interim Report issued October 16, 2009; available at / N. Shinohara, M. Gamo, J. Nakanishi

<http://www.aist-riss.jp/projects/nedo-nanorisk/rd/gamo_e.html>, (last accessed 21.06.10). 2009a.

36. Simeonova P. Nanoparticle exposure and systemic/cardiovascular effects –experimental data / P. Simeonova // Proceedings of the NATO advanced research workshop on nanotechnology – toxicology issues and environmental safety, Springer, 2007. – P. 53–64.

37. Singh N. Nanogenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials / N. Singh, B. Manshian, G. J. Jenkins // Biomaterials. – 2009. – **30**, № 23–24. – P. 3891–3914.

38. Stable colloidal dispersions of C60 fullerenes in water: evidence for genotoxicity / A. Dhawan, J. S. Taurozzi, A. K. Pandey [et al.] // Environ. Sci. Technol. – 2006. – **40**, № 23. – P. 7394–7401.

39. 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.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2010. – **243**, № 1. – P. 27–34.

40. Tissue sites of uptake of ¹⁴C labelled C60 / R. Bullard-Dillard, K. E. Creek, W. A. Scrivens, J. M. Tour // Bioorg. Chem. – 1996. – **24**, № 4. – P. 376–385.

41. Translocation pathway of the intratracheally instilled C60 fullerene from the lung into the blood circulation in the mouse: possible association of diffusion and caveola-mediated pinocytosis / M. Naota, A. Shimada, T. Morita [et al.] // Toxicol. Pathol. – 2009. – **37**, № 4. – P. 456–462.

42. Xia X. R. Skin penetration and kinetics of pristine fullerenes (C60) topically exposed in industrial organic solvents / X. R. Xia, N. A. Monteiro-Riviere, J. E. Riviere // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2010. – **242**, № 1. – P. 29–37.

43. Yamawaki H. Cytotoxicity of water-soluble fullerene in vascular endothelial cells / H. Yamawaki, N. Iwai // Cell Physiol. – 2006. – **290**, № 6. – P. 1495–1502.

Л. М. Палица, С. А. Ястремская, М. М. Корда

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ТОКСИЧНОСТЬ ФУЛЛЕРЕНОВ: ОЦЕНКА РИСКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ

Резюме

В статье аналитически обработаны новые литературные данные о влиянии фуллеренов на здоровье человека. Акцентируется внимание на том, что изучение фуллеренов становится все более актуальным в связи с их антиоксидными и антирадикальными свойствами. На сегодняшний день фуллерены применяются для целевой доставки лекарственных средств, при изготовлении косметических средств, в энергетической отрасли. Производство фуллеренов и их использование, как ожидается, будут расти в геометрической прогрессии в течение следующего десятилетия. Указывается на то, что в литературе недостаточно данных о токсичности фуллеренов при различных путях их введения в организм, что может иметь решающее значение при длительном контакте с ними.

Сделан вывод, что работы по токсичности фуллеренов должны четко характеризовать тестируемые материалы, смотря на то, что современные тесты на токсичность не разрабатывали специально для наночастиц. Поэтому должны быть предложены новые парадигмы тестирования для оценки и анализа токсичности наночастиц. Отмечается, что методология оценки риска, которую в настоящее время используют для анализа химического вещества, требует адаптации с учетом специфических свойств наночастиц.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наночастицы, фуллерены, токсичность, влияние на здоровье.

L. M. Palytsa, S. O. Yastremska, M. M. Korda
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

TOXICITY FULLERENES: RISK ASSESSMENT THEIR IMPACT ON HUMAN HEALTH

Summary

In this paper new published data about the effect of fullerenes on human health are analytically processed. It is accented that the study of fullerenes is becoming more important due to their antioxidant and antiradical

properties. Today fullerenes are used for targeted drug delivery, in the manufacture of cosmetic products, in the energy sector. Production of fullerenes and their usage, as expected, will grow exponentially over the next decade. There is insufficient published data about the toxicity of fullerenes in case of different ways of their introduction into the body, which may be crucial for prolonged contact with them.

It was concluded that papers about the toxicity of fullerenes should clearly describe the test materials, despite the fact that current tests for toxicity are not worked out specifically for nanoparticles. Therefore should be offered new testing paradigms for assessing and analyzing of the nanoparticles toxicity. It is noted that the risk assessment methodology, that is currently used for analysis the chemical, requires adaptation to the specific properties of nanoparticles.

KEY WORDS: nanoparticles, fullerenes, toxicity, health effects.

Отримано 26.04.13

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