

# Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину

І.С. Чекман, М.О. Говоруха, А.М. Дорошенко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

**Резюме.** В усіх країнах світу нанотехнології, нанобіотехнології, наномедицина стрімко розвиваються із впровадженням отриманих результатів у практичну діяльність людини. Аналіз даних літератури свідчить, що наночастинки (НЧ) виявляють вищу фармакологічну активність, але й більш виражену токсичність порівняно зі звичайними мікрочастками. Донедавна питанням безпеки НЧ приділялося недостатньо уваги. Найбільш маловивчений, проте досить небезпечний вплив невисоких доз НЧ на клітинному рівні. НЧ можуть бути причинами оксидативного стресу та запалення. Клітинна відповідь на ці патологічні процеси може проявлятися у вигляді апоптозу, ушкоджень ДНК, генних та хромосомних мутацій.

**Ключові слова:** наночастинки, наноматеріали, нанотоксикологія, нанофармакологія, наногенотоксикологія, ушкодження ДНК, оксидативний стрес, запалення.

## Вступ

XXI століття — час нанотехнологій, наномедицини, нанобіології, нанофармакології. Наноматеріали (НМ) застосовують майже в усіх галузях: від косметики і медицини до космосу, авіації, військової промисловості та електроніки. За приблизними оцінками, на сьогодні існує понад 800 різних продуктів, виготовлених на основі нанотехнологій. Продаж НМ у 2007 р. у світі оцінювався в 147 млрд дол. США, а до 2015 р. передбачається зростання цього показника до 3,1 трлн дол. (Singh N. et al., 2009).

У грудні 1959 р. в Каліфорнійському технологічному університеті Калтек (Caltech) фізик-теоретик Річард Фейнман на щорічному засіданні Американського фізичного товариства зробив доповідь-лекцію: «Внизу багато місця: запрошення увійти в новий світ фізики» («There is plenty of room at the bottom: an invitation to enter a new field of physics»). Перші припущення про можливість механічно керувати окремими атомами за допомогою приладів відповідних розмірів знаходимо у книзі Річарда Фейнмана «Там внизу повно місця» («There's Plenty of Room at the Bottom»), 1959 р. Термін «нанотехнологія», запропонований японським вченим Норіо Танігучі у 1974 р., стосується об'єктів розміром 1–100 нм (Розенфельд Л.Г. та співавт., 2008а). Нині за номенклатурою Міжнародного союзу теоретичної та прикладної хімії (International Union of Pure and Applied Chemistry — IUPAC) наночастинки (НЧ) визначаються як об'єкти розміром до 100 нм, хоча б за одним із вимірів. Відповідно до рекомендації VII Міжнародної конференції з нанотехнологій (Wiesbaden, 2004) виділяють такі типи НМ: квантові точки (нанопори), НЧ, нанотрубки і нановолокна, наноструктуровані поверхні та плівки, нанокристали і нанокластери (Щербаков А. і соавт., 2008). Проте існує декілька досить ґрунтовних класифікацій, відповідно до яких НМ можна класифікувати за багатьма параметрами (Чекман І.С. та співавт.,

2009а). За хімічним походженням виділяють такі НЧ: 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 (Рамбиди Н.Г., 2007). За типом структур можна охарактеризувати понад 10 видів НМ. Найбільш поширені з них — фулерени та нанотрубки, нанополімери (білкові кон'югати, наносфери, дендримери), нанопорошки (TiO<sub>2</sub>, Ta<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, Al), нанопори (SiC), супрамолекулярні структури (Харрис П., 2003). Також класифікують НМ 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) (Раков Э.Г., 2001). Найбільш складною, проте дуже важливою є класифікація наноб'єктів за геометричною розмірністю, оскільки геометрія значно впливає на їх фізичні, хімічні, біологічні властивості (Чекман І.С. та співавт., 2009а). Ця класифікація ґрунтується на кількості вимірів, в яких об'єкт має макроскопічні чи наноскопічні розміри. Загалом можна розділити НМ на 3 групи. Перша — 3-вимірні об'єкти — усі три виміри (довжина, ширина, висота) < 100 нм. До цієї групи належать фулерени, квантові точки, колоїдні розчини, мікроемulsії. НЧ, поперечні розміри яких < 100 нм, а довжина порівняно велика, належать до групи 2-вимірних об'єктів (нанотрубки, нанопори, нанокліп'яри). Наноплівки та наношари мають досить велику площу, проте їх товщина завжди < 100 нм, тому вони належать до 1-вимірних об'єктів (Рыбалкина М., 2005; Волков С.В. та співавт., 2008).

Одними з перших об'єктів з унікальними властивостями, які відомі з давніх часів, є метали НЧ і утворені ними нанокластери. Серед усіх металевих НМ слід виділити НЧ золота, заліза, титану, міді та срібла. Колоїдне золото відоме ще з давніх-давен

і використовувалося в лікувальних цілях. З ХХ ст. золото стало застосовуватися у вивченні оптичних та фрактальних властивостей, механізмів агрегації та стабілізації колоїдів в біології та медицині, фізиці й аналітичній хімії (Дикман Л.А. та співавт., 2008), гістохімії (Луцик А.Д. і соавт., 1989). Є дані про значне підсилення властивостей антибіотиків та протипухлинних засобів при їх кон'югації з нанозолотом розміром 20–40 нм та позитивну дію НЧ золота на функціональну активність макрофагів (Saha B. et al., 2007; Hosta L. et al., 2009).

Проте тип і спосіб модифікації поверхні НЧ золота впливає на розвиток не лише фармакологічного, але й токсичного ефектів *in vitro* та розвитку оксидативного стресу (Lewinski N. et al., 2008; Jia H.Y. et al., 2009).

НЧ срібла розміром 5–50 нм мають виражену антибактеріальну дію (Рибачук А.В., Чекман І.С., 2009). У медицині досить тривалий час застосовують колоїдні препарати срібла коларгол та протаргол.

Найперспективнішими напрямками нанофармакології є застосування нанопрепаратів як субстанції для нових лікарських засобів, переносників лікарських засобів, а також в утворенні комплексів із вже існуючими медикаментами для більш глибокого їх проникнення і, як наслідок, швидшої, більш інтенсивної та тривалішої дії (Розенфельд Л.Г. та співавт., 2008а). Та якщо питання прикладної нанофармакології досліджуються протягом 20 років і досить широко описані, то пошукові роботи за допомогою методів нанотехнології знаходяться на самому початку свого розвитку і є найбільш цікавими та перспективними на сьогодні. З точки зору дослідників найбільш швидкі результати можна отримати в роботі з такими НЧ, як ліпосоми, фулерени, дендримери, квантові мітки, лабораторії на чіпі та метали (Шимановский Н.Л., 2009).

Однак слід зазначити, що незважаючи на майже півстолітню історію досліджень НМ, питанням безпеки їх застосування приділялося досить мало уваги. На думку спеціалістів з Королівського товариства та Королівської інженерної академії Великої

Британії, у 2004 р. ця галузь помітно відставала від розвитку власне нанотехнологічної індустрії (Department for Environment, Food and Rural Affairs, 2007). З того часу дослідження негативного впливу НМ на живі організми та екологію активізувалося в усіх країнах світу. З'явилися відомості про те, що НМ можуть спричиняти цитотоксичні ефекти, оксидативний стрес та запальну відповідь (Nel A. et al., 2006; Sayes C.M. et al., 2007; Stone V. et al., 2007).

Загалом кількість друкованих робіт з нанотоксикології за даними Інтернету на 01.09.2010 р. становила: за PubMed — 144 і за ScienceDirect — 610. Тому в питаннях безпеки застосування НМ залишається певна невизначеність. Галузь нанотоксикології потребує комплексного підходу. Однією з головних проблем є те, що на сьогодні немає фахівців, які б могли називатися нанотоксикологами. Також не розроблено чітких стандартизованих методик для експериментальних досліджень, не встановлено критеріїв безпеки та допустимих меж впливу НМ (Москаленко В.Ф. та співавт., 2009; Чекман І.С. та співавт., 2009б). Таким чином, існує нагальна потреба усвідомити потенційні токсикологічні ризики чи запобігти їм та звести до мінімуму з метою захисту здоров'я людей і довкілля, а також для забезпечення надійного розвитку нанотехнологічної індустрії в довгостроковій перспективі (Singh N. et al., 2009).

Важливою проблемою нанотоксикології є вплив НЧ на геном та ДНК з метою встановлення не лише механізму їх лікувальної дії, але й аналізу стану досліджень у новій галузі — наногенотоксикології.

### Токсикологічні властивості НЧ

Результат аналізу даних літератури свідчить, що НЧ володіють не лише більш вираженою фармакологічною активністю, але й токсичністю порівняно зі звичайними мікрочастками, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, а також через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патоморфологічні зміни у внутрішніх органах, а також мають тривалий період напіввиведення. Токсичність НЧ залежить від їх форми і розмірів. Так, дрібні НЧ 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 (Глушкова А.В. і соавт., 2007; Розенфельд Л.Г. та співавт., 2008б). За останні 5 років кількість публікацій з нанотоксикології стабільно збільшується, однак даних про негативну дію НЧ на організми та екосистему в цілому недостатньо (Москаленко В.Ф., Яворовський О.П., 2009; Sadiq O.A. et al., 2009).

Щодо впливу НМ на здоров'я людини, то сьогодні навести статистично достовірні факти виникнення хронічних хвороб неможливо. Найчастіше токсична дія НМ вивчається в експерименті на тваринах або

на культурах клітин (Михайленко В.М., 2008; Landsiedel R. et al., 2009; Lindberg H. et al., 2009). Результати досліджень показали, що НЧ можуть потрапляти в організм людини трьома основними шляхами: через дихальну систему, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) та шкіру. При потрапленні через дихальну систему їх розподіл значно залежить від розміру частинок (частинки розміром 5–100 нм мають найбільшу біодоступність, а отже найвищий токсичний ризик). Крім погіршення симптомів респіраторних інфекцій, бронхіальної астми та хронічних захворювань легень такі частинки можуть провокувати перебіг також стійких запальних процесів із результатом негативними морфологічними змінами (фіброзом) (Михайленко В.М. та співавт., 2008).

Інгаляційний шлях може бути причиною проникнення НМ до інших органів та систем. Через запальні процеси та завдяки малим розмірам НЧ здатні переміщуватися з легеневої тканини через систему кровообігу (позафагоцитарний шлях) у серце, печінку, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, а також за допомогою аксонального транспорту проникати в центральну нервову систему. Крім того, через дихання повітрям, забрудненим частками малого розміру, може підвищитися ризик серцево-судинних захворювань (Москаленко В.Ф., Яворовський О.П., 2009).

При потрапленні через ШКТ можливі два шляхи транспорту НМ — активний і пасивний. НЧ здатні зв'язуватися у рідинах тяжкі метали, пестициди, малорозчинні отрути та доставляти їх в організм (Радилов А.С., 2008). З тонкого кишечника НЧ потрапляють у кров (минаючи епітеліальний бар'єр або за механізмом ендцитозу). Крім цього, шляхом утворення вільних радикалів і активних форм кисню НЧ можуть викликати перекисне окиснення ліпідів у клітинах, денатурацію білків і ушкодження нуклеїнових кислот. Це призводить до зниження життєздатності клітин з подальшими фізіологічними, біохімічними, морфологічними (ультраструктурними, гістохімічними) змінами. Через шкіру НЧ можуть проникати з повітря, води, матеріалів, з яких виготовлені предмети побуту. НЧ мають місцеву резорбтивну дію на покриви і таким чином потрапляють у кровеносну та лімфатичну системи. Також внаслідок високої здатності зв'язування вони здатні захищати токсичні сорбенти від дії ферментів шкіри (Oberdorster G. et al., 2005; Москаленко В.Ф., Яворовський О.П., 2009).

Якщо на рівні органів вплив НЧ можна помітити майже відразу, то клітинний рівень ушкодження може мати безсимптомний характер. Завдання вчених розпізнати появу ушкоджень на ранніх стадіях і запобігти патології організму в цілому. В останні роки розпочато дослідження з наногенотоксикології.

### Наногенотоксикологія

#### Вплив НЧ на клітину

Дослідження впливу НЧ на клітину на сьогодні є провідним завданням для багатьох вчених. Тому в останні роки опублі-

ковано досить велику кількість результатів експериментів саме на культурах клітин (Hussain S.M. et al., 2005; Lewinski N. et al., 2008).

НЧ здатні впливати на метаболізм живої клітини, порушуючи його природний перебіг, в тому числі за рахунок утворення вільних радикалів. Крім того, є дані про властивість НМ проникати в мітохондрії та блокувати мітохондріальну дихальну активність. В експериментах на ізольованих клітинах показано, що НЧ здатні викликати ушкодження ДНК, в тому числі за рахунок блокування активності рибосом (Oberdorster G. et al., 1998; Braydich-Stolle L. et al., 2005; Радилов А.С., 2008; Colognato R. et al., 2008).

Однак більшою мірою всі ці дослідження стосуються цитотоксичності НМ у високих концентраціях, коли не рееструються ті незначні зміни, яких недостатньо для загибелі клітин, але внаслідок яких організм зазнає певних ризиків. Найбільш важливим в цьому аспекті є ушкодження ДНК, оскільки відомо, що класичні генотоксичні агенти можуть бути факторами канцерогенезу. Генотоксикологія, а саме дослідження генетичних ушкоджень внаслідок дії тих чи інших речовин, є ключовою ланкою визначення ризику нових фармацевтичних агентів чи хімічних речовин. Ці дані дуже важливі, оскільки ушкодження ДНК можуть ініціювати злоякісне переродження клітин, а в разі змін ДНК у статевих клітинах виникає небезпека для здоров'я нащадків. Таким чином, тестування на генотоксичність, а також оцінка канцерогенного чи мутагенного потенціалу нових речовин, є важливою складовою клінічного аналізу безпеки нових лікарських засобів.

НМ характеризуються малими розмірами та великою сумарною площею поверхні, що в поєднанні з іншими фізико-хімічними властивостями, такими як наявність домішок металів та заряду на поверхні, може виявляти досить непрогнозовані генотоксичні властивості. НМ можуть викликати ушкодження ДНК опосередковано, сприяючи оксидативному стресу та запальній відповіді. Частинок малих розмірів можуть проникати через мембрани клітин та безпосередньо взаємодіяти з ДНК у ядрі. Навіть якщо НЧ 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 (Ferrari M., 2005). Зважаючи на досить значне розповсюдження НМ і стрімкий розвиток нанотехнології, можна з упевненістю констатувати, що в недалекому майбутньому людство буде стикатися з НМ мало не щодня як у виробництві, так і в побуті. Уже сьогодні НМ почали застосовуватися з діагностичними та терапевтичними цілями (Sahoo S.K. et al., 2007). Отже, найбільший вплив НМ на людину, безперечно, має місце у виробничих умовах (хронічна дія впродовж тривалого часу). Хворі, в яких застосовують діагностичні та терапевтичні агенти, що містять НЧ, зазнають впливу суттєвих доз НМ впродовж відносно ко-



роткого проміжку часу. Нарешті, широкі кола населення, які застосовують предмети гігієни, що містять НМ, можуть також впродовж тривалого часу зазнавати впливу відносно низьких концентрацій НМ. Таким чином, тривалість контакту і концентрації НМ, з якими контактує людина, можуть суттєво розрізнятися. Тому виникає необхідність оцінити генотоксичний потенціал таких матеріалів у широкому діапазоні їх реального впливу, щоб зрозуміти основні механізми, які можуть визначати токсичні ефекти.

### Механізми ушкодження ДНК

На клітинному рівні існують різні шляхи можливого надходження НМ до клітини, а потім і до ядра, включаючи дифузію через мембрану (для частинок надмалих розмірів), транспорт за участю комплексів, які утворюють пори в ядерній мембрані. НЧ можуть також вступати в контакт із ДНК під час мітозу, коли цілість ядерної мембрани порушується доти, поки не утвориться у дочірніх клітинах. Потрапляючи безпосередньо до ядра клітини, НМ можуть взаємодіяти з молекулою ДНК або з ядерними білками, що призводить до фізичного ушкодження генетичного матеріалу. Так, доведено, що НЧ двооксиду титану і кремнію можуть проникати в ядро (Geiser M. et al., 2005; Liu L. et al., 2007), спричиняючи агрегацію ядерних білків, внаслідок чого інгібується процес реплікації і транскрипції ДНК та проліферації клітин (Chen M., von Mikescz A., 2005). Квантові мітки здатні проникати всередину ядра клітини через комплекси, які утворюють ядерні пори (Nabiev I. et al., 2007). Вони взаємодіють з гістоновими білками, хоча генетичні наслідки такої взаємодії поки не були досліджені.

Ушкодження ДНК може бути й опосередкованим, коли НМ взаємодіють не з ДНК, а з білками клітини, які задіяні у процесах поділу клітин. НЧ можуть також індукувати інші реакції в клітинах (оксидативний стрес, запалення, порушення в ланцюгу внутрішньоклітинної передачі сигналу), які, в свою чергу, призводять до генотоксичних ефектів. Всі ці механізми детально обговорюються в наступному розділі публікації.

### Запалення

Запалення — важливий захисний процес, що забезпечує відповідь організму на ушкодження тканин патологічними агентами. Цей процес опосередковується клітинами запалення, які виділяють різні розчинні фактори, включаючи цитокіни (наприклад інтерлейкіни) та фактор некрозу пухлини, фактори блокування міграції, реактивні форми азоту та реактивні форми кисню. Ці фактори важливі для захисту від інфекції та для відповіді на ушкодження тканин. Але водночас і цитокіни, і фактор некрозу пухлини можуть сприяти пошкодженню ДНК у формі хромосомних транслокацій, точкових мутацій та утворення адуктів ДНК. Крім того, ці фактори можуть блокувати репарацію ДНК та провокувати аберантне метилювання, що призводить до зміни профілів експресії генів (Jaiswal M. et al., 2000; Valinluck V., Sowers L.C., 2007). Існує певний зв'язок між

хронічним запаленням та канцерогенезом (O'Byrne K.J., Dalglish A.G., 2001; Blanco D. et al., 2007).

На сьогодні проведено чимало досліджень, які свідчать про те, що НМ можуть спричиняти запальну відповідь, яка пов'язана з малими розмірами і великою сумарною поверхнею таких матеріалів. Встановлено, що виділення медіаторів запалення — інтерлейкінів — у мишей під впливом НЧ бутадієну-1, отриманих із сажі, значно вище ніж у контрольній групі. Також у мишей дослідної групи спостерігалася значна нейтрофілія, і з часом та підвищенням дози НЧ розвилось запалення легень (Rouse R. et al., 2008). Ультрадисперсні частинки вуглецю та  $\text{TiO}_2$  викликають більш значну запальну відповідь у легенях шурів після інтратрахеального потрапляння порівняно з більшими частинками (Li X.Y. et al., 1996; Oberdorster G. et al., 1998).

Важливим є також склад НЧ. Так, *in vitro* НЧ за їхньою властивістю викликати запалення можна розмістити: кобальт > діоксид кремнію >  $\text{TiO}_2$  > оксид цинку. При застосуванні НЧ оксидів нікелю чи заліза маркери запалення не виявляються (Peters K. et al., 2004; Gojova A. et al., 2007).

Ще одним підтвердженням впливу розмірів НМ на їх токсичні властивості стало встановлення закономірності розвитку запалення легень у шурів під дією НЧ оксиду алюмінію різних розмірів. Вартим уваги у цьому дослідженні є також порівняння результатів експериментів *in vitro* та на живих організмах (шурі). Так, серед НЧ оксидів різних металів, що викликали запальну відповідь *in vitro*, лише НЧ оксиду нікелю викликали запалення легень у шурів. Водночас як для НЧ оксиду алюмінію середнього розміру тест на токсичність *in vitro* взагалі був негативним (Lu S. et al., 2009).

Таким чином, деякі НМ мають потенціал до індукції оксидативного ушкодження ДНК внаслідок надлишкового вироблення активних форм кисню і хронічної запальної відповіді. Проте для оцінки токсикологічних властивостей НМ слід проводити експерименти не лише на культурах клітин, але й на лабораторних тваринах. Також оцінка

лише одного з варіантів НЧ певної речовини може бути не показовою, тому необхідно проводити ряд експериментів із застосуванням НЧ різного розміру та форми.

### Оксидативний стрес

Ключовим механізмом, який, на думку багатьох дослідників, є відповідальним за генотоксичні ефекти НМ, є індукція в клітинах оксидативного стресу, під яким розуміють порушення гомеостазу в клітині внаслідок підвищення вмісту активних форм кисню та зниження вмісту антиоксидантів. Активні форми кисню — це молекули з високою реакційною здатністю, які можуть порушувати гомеостаз внутрішньоклітинного середовища, реагуючи з макромолекулами, такими як ДНК, білки, ліпіди. Індуковані цими сполуками ушкодження ДНК включають в себе 1- та 2-ланцюгові розриви, модифікації основ (наприклад формування 8-гідроксидезоксигуанозинових похідних), формування поперечних зшивок ДНК. У разі якщо такі ушкодження не підлягають репарації, виникає потенційна загроза ініціації та промоції канцерогенезу (Toyokuni S., 1998; Risom L. et al., 2005).

Активні форми кисню, або оксиданти можуть бути первинними (супероксид,  $\cdot\text{O}_2^-$ ) або вторинними, наприклад  $\cdot\text{OH}$ -радикал. Їх короткий опис наведено в таблиці (Sies H., 1985; Docampo R., 1995; Rice-Evans C.A., Gopinathan V., 1995; Valko M. et al., 2006).

Іони перехідних металів (кадмію, хрому, кобальту, міді, заліза, нікелю, титану, цинку), які вивільнюються з певних НЧ, потенційно можуть перетворювати деякі внутрішньоклітинні продукти метаболізму кисню, такі як пероксид водню та супероксид-аніони, на гідроксильні радикали  $\cdot\text{OH}$ , які є одними з основних форм кисню, що пошкоджують ДНК.  $\text{Fe(II)}$  може також сприяти утворенню пероксиду водню з молекулярного кисню, який може проходити через мембрани клітини та ядра шляхом дифузії та реагувати з залізом, зв'язаним з ДНК, що знову таки призводить до генерування  $\cdot\text{OH}$ . Це, в свою чергу, може ініціювати зшивки між тиміном ДНК і тирозином гістонів у хроматині (Waldman W.J. et al.,

Таблиця

Активні форми кисню та їх властивості

Оксидант	Властивості
$\cdot\text{O}_2^-$ (супероксид-аніон)	Може утворюватися внаслідок метаболічних процесів або через активацію кисню. Не взаємодіє безпосередньо з ДНК або поліпептидами. Однак може взаємодіяти з іншими молекулами, такими як ферменти, які задіяні в окисно-відновних процесах, або з перехідними металами, які є донорами електронів (наприклад залізо), з утворенням вторинних активних форм кисню
$\text{H}_2\text{O}_2$ (пероксид водню)	Утворюється за реакцією відновлення, що каталізується дисмутазою з приєднанням двох електронів з $\cdot\text{O}_2^-$ . Жиророзчинний і здатний проходити через мембрани
$\cdot\text{OH}$ (гідроксид-радикал)	Утворюється <i>in vivo</i> з пероксиду водню в результаті реакції Фетона, що каталізується перехідними металами (Cd, Cr, Co, Cu, Fe (II), Ni, Ti, Zn). Є первинним медіатором ушкодження ДНК
ROOH (органічний гідрпероксид)	Утворюється під час реакцій з вивільненням вільних радикалів між ліпідами та парами основ ДНК
RO $\cdot$ ROO $\cdot$ (алкокси- та пероксирадикали)	Органічні радикали з центральним атомом кисню. Беруть участь в перекисному окисненні ліпідів
HOCl (гіпохлоритна кислота)	Утворюється з пероксиду водню при участі мієлопероксидази. Жиророзчинна, має високу реакційну здатність. Може повністю окиснювати складові білків, включаючи аміно-, тіогрупи та метіонін
ONOO $\cdot$ (пероксинітрит)	Утворюється в результаті швидкої реакції між $\cdot\text{O}_2^-$ та NO $\cdot$ . Жиророзчинний, реакційна здатність майже така сама, як у гіпохлоритної кислоти

2007). Вільні іони заліза сприяють модифікаціям пуринів та піримідинів, що спричинені гідроксид-радикалом (Zastawny T.H. et al., 1995). Таким чином, НЧ, які містять залізо, можуть бути джерелом надлишку заліза в клітині, що може стати рушієм генерування високореактивних гідроксильних радикалів у реакції Фентона.

Не лише склад НЧ (нааявність перехідних металів), а також і значна площа поверхні НЧ можуть бути фактором сприяння утворенню активних форм кисню. Таким чином, чим менші за розміром НЧ, тим більший оксидативний стрес вони можуть спричинити (Brown D.M. et al., 2001; Risom L. et al., 2005).

У численних дослідженнях встановлено, що застосування НЧ призводить до генерування активних форм кисню (Oberdörster E., 2004; Rouse R. et al., 2008; Jia H.Y. et al., 2009; Muller L. et al., 2009). Оксидативний вплив на ДНК є одним із факторів, які зумовлюють генотоксичні ефекти НЧ, як це показано методом комет та при аналізі мікроядерця (Parageorgiou I. et al., 2007; Karlsson H.L. et al., 2008).

Оксидативний стрес також активує специфічні шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналу, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу та ядерний фактор каппа В (nuclear factor-kappa B — NF- $\kappa$ B) (Bonvallot V. et al., 2001). Якщо наявне виснаження антиоксидантного захисту з подальшим вивільненням цитокінів і розвитком запалення, то утворюються активні форми кисню із клітин запалення (наприклад нейтрофільних гранулоцитів). Утворюється порочне коло подій, що є важливим патогенетичним наслідком токсичної дії НЧ (Donaldson K., Tran C.L., 2004; Waldman W.J. et al., 2007).

#### Відповідь клітин на ушкодження ДНК

Як відмічено в попередніх розділах публікації, НМ можуть викликати запальну відповідь та оксидативний стрес, що, у свою чергу, може спричинити ушкодження ДНК. Внаслідок ушкодження ДНК можуть активуватися різні процеси, зокрема зупинка клітинного циклу, апоптоз та репарація ДНК. Оскільки ушкодження ДНК — важливий фактор канцерогенезу, репарація ДНК є суттєвою для підтримання генетичної цілості та для виживання клітин. Однак у разі невдачі репарації, помилки в ДНК потенційно можуть мати канцерогенні наслідки.

Ключовою ефекторною молекулою, що активується у відповідь на пошкодження ДНК, є ген пухлинної супресії *p53*, який називають «охоронцем генома». Він відповідає за зупинку клітинного циклу й активацію транскрипції генів, продукти яких беруть участь у репарації ДНК (Lane D.P., 1992). У разі значного пошкодження ДНК, яке не підлягає репарації, *p53* запускає процес апоптозу для знищення ушкоджених клітин на користь організму в цілому. В одному з досліджень показано, що квантові мітки з кадмію-телуру суттєво підвищують активність *p53* (фосфо-*p53*) та відповідних нижчерозташованих у ланцюгу ефекторів *Wax*, *Puma* та *Noxa* (Choi A.O. et al., 2008). НЧ  $\text{TiO}_2$  можуть спричинити

накопичення *p53* у лімфоцитах у відповідь на пошкодження ДНК. У цьому ж дослідженні показано збільшення фосфорилування кіназ контрольних точок циклу *CHK1* та *CHK2* відповідно, за серином 345 та треоніном 68 (Kang S.J. et al., 2008).

Після впливу НЧ відбуваються також зміни експресії інших генів, які активуються у відповідь на пошкодження ДНК. Так, НЧ золота знижують експресію генів, які задіяні в репарації ДНК, таких як *BRCA1*, *Hus1*, *ATLD/HNGS1* та *AT-V1/AT-V2*. Таким чином, НЧ можуть безпосередньо чи опосередковано взаємодіяти з регуляторами цілості генома, що потенційно призводить до подальшої генетичної дестабілізації (Li J.J. et al., 2008). Іншим фактором, який впливає на репарацію, асоційовану з пошкодженням ДНК, є вивільнення іонів металів із НЧ, що містять перехідні метали. Так,  $\text{Co}^{2+}$  може конкурувати з  $\text{Mg}^{2+}$ . Це призводить до порушення здатності репараційних ферментів взаємодіяти з пошкодженими ділянками ДНК, внаслідок чого коригування генетичних аберацій може не здійснюватися (De Voeseck M. et al., 2003).

Механізми репарації ДНК є центральними в запобіганні генетичному ушкодженню, яке може зафіксуватися як постійна мутація. При порушенні цих захисних механізмів можуть виникнути зміни, які передаються дочірнім клітинам. Це підвищує ризик трансформації клітин та канцерогенезу.

## Висновки

Нанотехнології — галузь науки і техніки, що стрімко розвивається і вже в недалекому майбутньому буде широко застосовуватися у багатьох сферах життя людства. Дослідження щодо застосування НЧ у промисловості та медицині значно випереджають дослідження щодо токсикологічних властивостей НМ та НЧ. Експериментальні дані досліджень на тваринах, культурах клітин і клінічні спостереження пацієнтів, що зазнали впливу НМ, підтвердили гіпотези про більш високу токсичність нанорозмірних частинок порівняно з мікрочастинками тієї ж речовини.

В експериментах щодо вивчення токсичності НМ донедавна застосовувалися досить високі дози НМ. Тривалість впливу НМ на пацієнтів не перевищує 5–7 років, тому на сьогодні неможливо чітко визначити хронічний вплив НМ на здоров'я людини, дію низьких доз НМ на клітинні процеси, геном та спадкові мутації.

Результати досліджень всесвітньо визаних вчених показують, що НМ, навіть у невисоких дозах здатні збільшувати продукцію медіаторів запалення, тобто викликати запальну відповідь у тканинах організму. Крім того, НЧ перехідних металів можуть впливати на утворення активних форм кисню, що в свою чергу спричинює оксидативну атаку на ДНК та оксидативний стрес у клітинах. Оксидативний стрес призводить до виснаження антиоксидантної системи організму, зумовлюючи вивільнення цитокінів запалення. Результатом такого сигнального каскаду є виникнення запалення, захисної реакції, що

супроводжується подальшим вивільненням активних форм кисню із клітин патологічного вогнища. Утворюється порочне коло подій, що є важливим патогенетичним наслідком дії НЧ. Внаслідок ушкодження ДНК активними формами кисню та хронічного запалення можуть активуватися зупинка клітинного циклу, апоптоз та репарація ДНК. Механізми репарації ДНК є центральними в запобіганні генетичному ушкодженню, яке може зафіксуватися як постійна мутація. При порушенні цих захисних механізмів можуть виникнути зміни, які передаються дочірнім клітинам. Це підвищує ризик трансформації клітин та стимулює канцерогенез.

Таким чином, деякі НМ (перехідні метали, особливо Fe (II), оксиди металів, зокрема  $\text{TiO}_2$ , НЧ сажі тощо) мають потенціал до індукції оксидативного ушкодження ДНК внаслідок надлишкового утворення активних форм кисню і хронічної запальної відповіді. Проте для повної та статистично достовірної оцінки токсикологічних властивостей НМ слід проводити експерименти не лише на культурах клітин, але й на лабораторних тваринах. Також результат досліджень лише одного з варіантів НЧ певної речовини може бути не показовим, тому необхідно проводити всебічне вивчення впливу частинок різного розміру та форми на організм тварин і людини.

Наногенотоксикологія — нова галузь нанонауки, що потребує негайного залучення вчених усього світу. За допомогою поглибленого вивчення токсичних властивостей НМ та їх впливу на геном і ДНК можна заздалегідь запобігти негативним ефектам НМ. Якщо науковці будуть мати більше відомостей про генні та молекулярні механізми впливу НМ, то зможуть у майбутньому екстраполювати ці дані на нові види НМ. Таким чином, розвиток нанотехнологій та їх впровадження в життя буде мати безпечні наслідки, а отже, і значно вищу ефективність і попит споживачів.

## Література

- Волков С.В., Ковальчук Є.П., Огненко В.М. та ін. (2008) Нанохімія, наносистеми, наноматеріали. Наукова думка, Київ, 422 с.
- Глушкова А.В., Раділов А.С., Рембовський В.Р. (2007) Нанотехнології та нанотоксикологія — взгляд на проблему. Токсикол. вест., 6: 4–8.
- Дикман Л.А., Богатирьов В.А., Щеглов С.Ю. та ін. (2008) Золоті наночастинки: синтез, властивості, біомедичні застосування. Наука, 319 с.
- Луцки А.Д., Детюк Е.С., Луцки М.Д. (1989) Лектини в гістохімії. Вища школа, Львів, 144 с.
- Михайленко В.М., Михайленко П.М., Єлейко Л.О. (2008) Нанотехнології — перспективи застосування та ризики для здоров'я людини. Онкологія, 10(4): 420–426.
- Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С. та ін. (2009) Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації. Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця, 2: 17–31.
- Москаленко В.Ф., Яворовський О.П. (2009) Екологічні токсиколого-гігієнічні аспекти біологічної безпеки нанотехнологій, наночастинок та наноматеріалів. Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця, 3: 25–35.
- Раділов А.С. (2008) Обеспечение безопасности разработки нанотехнологий, оборота наноматериалов и продукции на их основе. Доклад



на II Международном форуме по нанотехнологиям «Rusnanotech'08», 3–5 декабря 2008 г., Санкт-Петербург, 34 с.

**Раков Э.Г.** (2001) Химия и применение углеродных нанотрубок. Успехи химии, 70(10): 934–973.

**Рамбиди Н.Г.** (2007) Нанотехнологии и молекулярные компьютерные системы. Физматлит, Москва, 256 с.

**Рибачук А.В., Чекман І.С.** (2009) Протимікробні властивості наносрібла. Укр. наук.-мед. молодіж. журн., 2: 32–36.

**Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С. та ін.** (2008а) Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів в медичну практику. Укр. мед. часопис, 67(5): 63–68 (<http://www.umj.com.ua/article/2588>; [http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/67/pdf/1341\\_ukr.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/67/pdf/1341_ukr.pdf)).

**Розенфельд Л.Г., Чекман І.С., Тертишна А.І. та ін.** (2008б) Нанотоксикологія: напрямки, фармації та фармакології. Фармакологія та лікарська токсикологія, 1–3: 3–7.

**Рыбалкина М.** (2005) Нанотехнологии для всех: большое — в малом. Nanotechnology News Network, Москва, 434 с.

**Харрис П.** (2003) Углеродные нанотрубы и родственные структуры. Новые материалы XXI века (Пер. с англ.). Техносфера, Москва, 336 с.

**Чекман І.С., Горчакова Н.О., Озейчук О.Ю.** (2009а) Наноматеріали і наночастинок: класифікація. Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця, 2: 188–201.

**Чекман І.С., Сердюк А.М., Кундієв Ю.І. та ін.** (2009б) Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд). Довкілля та здоров'я, 1(48): 3–7.

**Шимановский Н.Л.** (2009) Нанотехнологии в современной фармакологии. Междунар. мед. журн., 1: 131–135.

**Щербак А.Б., Савенко Е.И., Жолобак Н.М.** (2008) Между нанокорытом и нанокосмосом. Косметический рынок сегодня. Украинское издание, 6: 27–30; 7: 31–34.

**Blanco D., Vicent S., Fraga M.F. et al.** (2007) Molecular analysis of a multistep lung cancer model induced by chronic inflammation reveals epigenetic regulation of p16 and activation of the DNA damage response pathway. Neoplasia, 9(10): 840–852.

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

**Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J.J., Hofmann M.C.** (2005) *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. Toxicol. Sci., 88(2):412–419.

**Brown D.M., Wilson M.R., MacNee W. et al.** (2001) Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. Toxicol. Appl. Pharmacol., 175(3): 191–199.

**Chen M., von Mikecz A.** (2005) Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO<sub>2</sub> nanoparticles. Exp. Cell Res., 305(1): 51–62.

**Choi A.O., Brown S.E., Szyf M., Maysinger D.** (2008) Quantum dot-induced epigenetic and genotoxic changes in human breast cancer cells. J. Mol. Med., 86(3): 291–302.

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

**De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D.** (2003) Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. Mutat. Res., 533(1–2): 135–152.

**Department for Environment, Food and Rural Affairs** (2007) Characterising the Potential Risks posed by Engineered Nanoparticles. A Second UK Government Research Report (<http://www.defra.gov.uk/environment/quality/nanotech/documents/nanoparticles-riskreport07.pdf>).

**Docampo R.** (1995) Antioxidant mechanisms. In: J. Marr, M. Muller (Eds.) Biochemistry and molecular biology of parasites, Academic Press, London, p. 147–160.

**Donaldson K., Tran C.L.** (2004) An introduction to the short-term toxicology of respirable industrial fibres. Mutat. Res., 553(1–2): 5–9.

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

**Geiser M., Rothen-Rutishauser B., Kapp N. et al.** (2005) Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ. Health Perspect., 113(11): 1555–1560.

**Gojova A., Guo B., Kota R.S. et al.** (2007) Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition. Environ. Health Perspect., 115(3): 403–409.

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

**Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M. et al.** (2005) *In vitro* toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. Toxicol. In Vitro, 19(7): 975–983.

**Jaiswal M., LaRusso N.F., Burgart L.J., Gores G.J.** (2000) Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. Cancer Res., 60(1): 184–190.

**Jia H.Y., Liu Y., Zhang X.J. et al.** (2009) Potential oxidative stress of gold nanoparticles by induced-NO releasing in serum. J. Am. Chem. Soc., 131(1): 40–41.

**Kang S.J., Kim B.M., Lee Y.J., Chung H.W.** (2008) Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. Environ. Mol. Mutagen., 49(5): 399–405.

**Karlsson H.L., Cronholm P., Gustafsson J., Moller L.** (2008) Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. Chem. Res. Toxicol., 21(9): 1726–1732.

**Landsiedel R., Kapp M.D., Schulz M. et al.** (2009) Genotoxicity investigations on nanomaterials: methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations — many questions, some answers. Mutat. Res., 681(2–3): 241–258.

**Lane D.P.** (1992) Cancer, p53, guardian of the genome. Nature, 358(6381): 15–16.

**Lewinski N., Colvin V., Drezek R.** (2008) Cytotoxicity of nanoparticles. Small, 4(1): 26–49.

**Li J.J., Zou L., Hartono D., Ong C.-N. et al.** (2008) Gold nanoparticles induce oxidative damage in lung fibroblasts *in vitro*. Adv. Mater., 20(1): 138–142.

**Li X.Y., Gilmour P.S., Donaldson K., MacNee W.** (1996) Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM10) *in vivo* and *in vitro*. Thorax, 51(12): 1216–1222.

**Lindberg H.K., Falck G.C., Suhonen S. et al.** (2009) Genotoxicity of nanomaterials: DNA damage and micronuclei induced by carbon nanotubes and graphite nanofibres in human bronchial epithelial cells *in vitro*. Toxicol. Lett., 186(3): 166–173.

**Liu L., Takenaka T., Zinchenko A.A. et al.** (2007) Cationic silica nanoparticles are efficiently transferred into mammalian cells. International Symposium on Micro-Nanomechatronics and Human Science, 11–14 Nov. 2007, Nagoya, p. 281–285.

**Lu S., Duffin R., Poland C. et al.** (2009) Efficacy of simple short-term *in vitro* assays for predicting the potential of metal oxide nanoparticles to cause pulmonary inflammation. Environ. Health Perspect., 117(2): 241–247.

**Muller L., Riediker M., Wick P., Mohr M. et al.** (2010) Oxidative stress and inflammation response after nanoparticle exposure: differences between human lung cell monocultures and an advanced three-dimensional model of the human epithelial airways. J. R. Soc. Interface, 7(1): 27–40.

**Nabiev I., Mitchell S., Davies A. et al.** (2007) Nonfunctionalized nanocrystals can exploit a cell's active transport machinery delivering them to specific nuclear and cytoplasmic compartments. Nano Lett., 7(11): 3452–3461.

**Nel A., Xia T., Madler L., Li N.** (2006) Toxic potential of materials at the nanolevel. Science, 311(5761): 622–627.

**O'Byrne K.J., Dalgleish A.G.** (2001) Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. Br. J. Cancer, 85(4): 473–483.

**Oberdorster E.** (2004) Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. Environ. Health Perspect. 112(10): 1058–1062.

**Oberdorster G., Gelein R., Johnston C.J. et al.** (1998) Ambient ultrafine particles: inducers of acute lung injury? In: U. Mohr, D.L. Dungworth, J.D. Brain et al. (Eds.) Relationships between respiratory disease and exposure to air pollution, ILSI Press, Washington, p. 216–229.

**Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J.** (2005) Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ. Health Perspect., 113(7): 823–839.

**Papageorgiou I., Brown C., Schins R. et al.** (2007) The effect of nano- and micro-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts *in vitro*. Biomaterials, 28: 2946–2958.

**Peters K., Unger R.E., Kirkpatrick C.J., Gatti A.M. et al.** (2004) Effects of nanoscaled particles on endothelial cell function *in vitro*: studies on viability, proliferation and inflammation. J. Mater. Sci. Mater. Med., 15(4): 321–325.

**Rice-Evans C.A., Gopinathan V.** (1995) Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates. Essays Biochem., 29: 39–63.

**Risom L., Moller P., Loft S.** (2005) Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. Mutat. Res., 592(1–2): 119–137.

**Rouse R.L., Murphy G., Boudreaux M.J. et al.** (2008) Soot nanoparticles promote biotransformation, oxidative stress, and inflammation in murine lungs. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 39(2): 198–207.

**Sadik O.A., Zhou A.L., Kikandi S. et al.** (2009) Sensors as tools for quantitation, nanotoxicity and nanomonitoring assessment of engineered nanomaterials. J. Environ. Monit., 11(10): 1782–1800.

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

**Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J.** (2007) The present and future of nanotechnology in human health care. Nanomedicine, 3(1): 20–31.

**Sayes C.M., Reed K.L., Warheit D.B.** (2007) Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing *in vitro* measurements to *in vivo* pulmonary toxicity profiles. Toxicology Science, 97(1): 163–180.

**Sies H.** (1985) Oxidative stress: introductory remarks. In: H. Sies (Ed.) Oxidative Stress, Academic Press, London, p. 1–7.

**Singh N., Manshian B., Jenkins G.J. et al.** (2009) Nanogenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. Biomaterials, 30(23–24): 3891–3914.

**Stone V., Kinloch I.A., Cliff M. et al.** (2007) Nanoparticle toxicology and ecotoxicology: the role of oxidative stress. In: Y. Zhao, H.S. Nalwa (Eds.) Nanotoxicology: interactions of nanomaterials with biological systems, American Scientific Publishers, p. 300.

**Toyokuni S.** (1998) Oxidative stress and cancer: the role of redox regulation. Biotherapy, 11(2–3): 147–154.

**Valinluck V., Sowers L.C.** (2007) Inflammation-mediated cytosine damage: a mechanistic link between inflammation and the epigenetic alterations in human cancers. Cancer Res., 67(12): 5583–5586.

**Valko M., Rhodes C.J., Moncol J. et al.** (2006) Free radicals, metals and antioxidants in oxida-

five stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.*, 180(1): 1–40.

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

Zastawny T.H., Altman S.A., Randers-Echhorn L. et al. (1995) DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Radic. Biol. Med.*, 18(6): 1013–1022.

## Наногенотоксикологія: вплив наночастиць на клітку

**И.С. Чекуман, М.О. Говоруха, А.М. Дорошенко**

**Резюме.** Во всіх країнах світу нанотехнології, нанобіотехнології, наномедицина стрімливо розвиваються з внедренням нових результатів у практичну діяльність людини. Аналіз даних літератури показав, що наночастиці (НЧ) мають більш високу фармакологічну активність, ніж більш виражену токсич-

ність по порівнянню з звичайними мікрочастицями. До недавнього часу питанням безпеки НЧ приділялось недостатньо уваги. Найбільш мало вивченими, але, тим не менше, достатньо небезпечними вважаються впливи невисоких доз НЧ на клітинний рівень. НЧ можуть бути причиною оксидативного стресу та запалення. Клітинна реакція на ці патологічні процеси може проявлятися в формі апоптозу, пошкодження ДНК, генних та хромосомних мутацій.

**Ключові слова:** наночастиці, наноматеріали, нанотоксикологія, нанофармакологія, наногенотоксикологія, пошкодження ДНК, оксидативний стрес, запалення.

very rapidly, and achieved results are being incorporated in human practical activity. Due to the literature data, nanoparticles (NPs) can demonstrate much higher toxicity than microparticles. Till recent time it was paid not much attention to the safety of NPs. The influence of low doses of NPs on the cell is almost unknown, but at the same time it can be very dangerous. NPs can cause oxidative stress and inflammation. The cell responses on these pathological processes is evident as apoptosis, DNA-damage, genous and chromosome mutations.

**Key words:** nanoparticles, nanomaterials, nanotoxicology, nanopharmacology, nanogenotoxicology, DNA-damage, oxidative stress, inflammation.

## Nanogenotoxicology: influence of the nanoparticles on the cell

**I.S. Chekman, M.O. Govorukha, A.M. Doroshenko**

**Summary.** All over the world nanotechnology, nanobiotechnology, nanomedicine are rising

### Адреса для листування:

Чекуман Іван Сергійович  
03057, Київ, просп. Перемоги, 34  
Національний медичний університет  
Ім. О.О. Богомольця, кафедра  
фармакології та клінічної фармакології  
E-mail: chekman\_ivan@yahoo.co.uk

## Реферативна інформація

### Демографічна ситуація в Україні: чисельність населення зменшується



Згідно з експрес-випуском Державного комітету статистики України від 17 січня 2011 р., за січень — листопад 2010 р. в Україні народилися 456,9 тис. дітей, що на 14,5 тис. менше ніж у 2009 р. Показник природного скорочення

населення зріс зі 172,6 тис. (у 2009 р.) до 181,5 тис. — у 2010 р. Проте кількість померлих також зменшується: якщо з січня по листопад 2009 р. в Україні померли майже 644 тис. осіб, то за аналогічний період 2010 р. — 636,4 тис.

Станом на 1 грудня 2010 р. чисельність населення в Україні становила 45 млн 795 тис. 911 осіб, що майже на 184 тис. менше ніж у 2009 р. (нагадаємо, що за даними Всеукраїнського перепису населення, проведеного у грудні 2001 р., чисельність населення становила 48 млн 415,5 тис. осіб).

Найменший показник чисельності населення спостерігається у Чернівецькій (904,4 тис. осіб), Волинській, Кіровоградській, Тернопільській, Херсонській, Чернігівській (від 1 до 1,1 млн осіб), Миколаївській, Рівненській, Сумській (від 1,1 до 1,2 млн осіб), Житомирській, Закарпатській, Черкаській областях (від 1,2 до 1,3 млн осіб). Найбільше мешканців проживає в Донецькій (4 млн 435,6 тис. осіб), Дніпропетровській (3 млн 338,2 тис. осіб), Луганській, Львівській, Одеській, Харківській (від 2 до 3 млн осіб) областях. У Києві проживають 2 млн 797,6 тис. осіб, у Севастополі — 380,8 тис. осіб.

Найбільш урбанізовані (більше ніж 50% міського населення) — Дніпропетровська, Донецька, Запорізька, Луганська, Миколаївська, Сумська та Харківська області. Менше ніж 50% міського населення відзначається у Вінницькій, Закарпатській, Івано-Франківській, Рівненській, Тернопільській та Чернівецькій областях.

У січні — листопад 2010 р. кількість населення збільшилася у Волинській, Закарпатській, Рівненській, Чернівецькій областях,

а також у містах Києві та Севастополі. Позитивний приріст міського населення зафіксовано в Івано-Франківській, Київській, Тернопільській та Хмельницькій областях.

Найбільш помітне скорочення чисельності населення (більше ніж 0,7%) спостерігається у Донецькій, Кіровоградській, Луганській, Полтавській, Сумській, Черкаській та Чернігівській областях. Остання область — лідер цього негативного процесу: де кількість населення, що проживає в селі за 11 міс зменшилася на 2,14%.

Найнижчі показники коефіцієнта народжуваності (менше ніж 10 немовлят на 1000 осіб) зафіксовано у Донецькій, Луганській, Полтавській, Сумській, Харківській, Черкаській, Чернігівській областях, найвищі (більше ніж 14 немовлят на 1000 осіб) — у Волинській, Закарпатській та Рівненській областях. Підвищення цього показника порівняно з аналогічним періодом 2009 р. зафіксовано лише в Херсонській області (на 105 немовлят), у всіх інших регіонах народжуваність знизилася.

Найвищі показники коефіцієнта смертності (більше ніж 17 на 1000 осіб) зафіксовано у Кіровоградській, Луганській, Сумській та Чернігівській областях, найменша (менше ніж 12 на 1000 осіб) — у Закарпатській, Львівській, Рівненській, Чернівецькій областях та місті Києві. Серед причин смерті на першому місці залишаються хвороби системи кровообігу (424,7 тис. померлих). Від новоутворень померли 81,2 тис. осіб, від зовнішніх причин — 39,6 тис., від хвороб органів травлення — 24,5 тис., від хвороб органів дихання — 17,7 тис., від інфекційних та паразитарних хвороб — 13,3 тис. (включаючи 7 тис. від туберкульозу та 5 тис. від хвороб, зумовлених ВІЛ-інфекцією). Причина смерті 19,3 тис. українців не уточнена або невідома.

Показник міграційного скорочення населення в Україні у січні — листопад 2010 р. також зріс порівняно з 2009 р. і становив 14,5 тис. осіб (проти 11,8 тис.).

В Україні також зменшується кількість шлюбів — 290,6 тис. у січні — листопад 2010 р. (302,6 тис. — у 2009 р.), та кількість розлучень — 118,4 тис. за перші 11 міс 2010 р. (132,2 тис. за аналогічний період 2009 р.).

За матеріалами [www.ukrstat.gov.ua](http://www.ukrstat.gov.ua)