

УДК 613.632.2; 615.916; 661.847.22
DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.11

Читать
онлайн



Научная статья

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦИНКА

М.С. Степанков¹, М.А. Землянова^{1,2}

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Российская Федерация, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Российская Федерация, 614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Широкое внедрение наноматериалов в различные сферы хозяйственной деятельности и связанное с этим загрязнение объектов среды обитания формируют риски здоровью населения и работающих. Наночастицы обладают отличными от микроразмерных химических аналогов физико-химическими свойствами, что может обуславливать более выраженные негативные эффекты при поступлении в организм. В связи с этим оценка безопасности продукции наноиндустрии является актуальной гигиенической проблемой и основой для разработки рекомендаций, направленных на минимизацию риска здоровью.

Осуществлена оценка потенциальной опасности наноматериала для здоровья человека на примере наночастиц оксида цинка (НЧ ZnO). Потенциальную опасность НЧ ZnO оценивали по комплексу показателей на основе реализации прогнозно-аналитической процедуры в соответствии с МР 1.2.2522-09.

Оцененный комплекс свойств частиц ZnO свидетельствует, что они относятся к частицам наноразмерного диапазона (от 6 до 100 нм). Показано, что при пенетрации клеточной мембраны НЧ ZnO увеличивают продукцию свободных радикалов, вызывающих повреждение надмолекулярных структур. Трансформируют протеомный профиль и метаболические реакции, изменяя экспрессию белков, регулирующих целостность цитоскелета, ядерного матрикса и апоптического процесса, что приводит к гибели клеток. Клеточно-молекулярные изменения отражаются в морфофункциональных нарушениях тканей органов бионакопления (печень, почки и легкие) НЧ. Негативные эффекты проявляются в виде окислительно-восстановительного дисбаланса, цитолиза, нарушения процессов фильтрации, снижения клеточного иммунитета и, как следствие, развития воспалительных, дистрофических и некротических процессов. Реализация прогнозно-аналитической процедуры показала, что НЧ ZnO являются потенциально высокоопасными для здоровья человека (по показателю коэффициент опасности $D = 2,102$).

Высокая степень потенциальной опасности для здоровья человека свидетельствует, что для полноты гигиенической оценки безопасности НЧ ZnO необходимо исследование отдаленных и специфических эффектов действия. Это позволит повысить эффективность разработки мер профилактики, направленных на минимизацию рисков здоровью НЧ ZnO населения и работающих.

Ключевые слова: наночастицы, оксид цинка, потенциальная опасность, здоровье человека, критериальный анализ, прогнозно-аналитическая процедура, оценка признаков, токсичность.

В настоящее время в мире повсеместно происходит активное внедрение новых материалов в различные сферы хозяйственной деятельности человека. В Российской Федерации в соответствии с «...приоритетными направлениями научно-техно-

гического развития...»¹ переход к передовым наукоемким технологиям проектирования и создания высокотехнологичной продукции, основанной на их применении, является одним из важнейших направлений развития страны на ближайшее десятилетие.

© Степанков М.С., Землянова М.А., 2024

Степанков Марк Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; тел: 8 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики; доцент кафедры микробиологии и иммунологии (e-mail: zem@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>).

¹ Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий: Указ Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529 [Электронный ресурс] // Президент России. – URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/50755> (дата обращения: 17.08.2024).

Примером новых материалов, способных обеспечить данный переход, являются наноразмерные вещества. Замена микроразмерных материалов на наноматериалы в составе продукции позволяет улучшить ее механические, электрические, оптические, термодинамические и прочие свойства [1]. Это обеспечивается меньшим размером, более высокими значениями удельной площади и пористости поверхности наночастиц (НЧ).

Продвинутое физико-химические свойства продукции наноиндустрии обеспечивают ее востребованность, что способствует активному увеличению объемов производства. Это сопряжено с возрастающим количеством НЧ, поступающих в объекты окружающей среды в ходе процессов производства, эксплуатации и утилизации нанопродукции. В связи с этим возрастает риск здоровью населения и работающих при экспозиции наночастицами.

Благодаря малому размеру НЧ способны эффективнее преодолевать защитные барьеры организма, распределяться по организму и накапливаться в органах в сравнении с микроразмерными частицами сходного химического состава [2]. При дальнейшем взаимодействии с биоструктурами НЧ за счет большей удельной площади поверхности активнее вступают в химические реакции, в том числе перекисного окисления липидов, что приводит к увеличению генерации свободных радикалов, нарушению метаболических процессов и повреждению клеточных ультраструктур [2].

В связи с вышесказанным оценка безопасности НЧ для здоровья человека является актуальной гигиенической задачей и основой для разработки рекомендаций, направленных на минимизацию рисков здоровью населения и работающих при потреблении и производстве продукции наноиндустрии.

Одним из подходов к прогнозированию степени потенциальной опасности НЧ является критериальный анализ комплекса показателей, полученных на основе уже имеющейся в научной литературе информации об их свойствах и особенностях воздействия на биосистемы. Результаты прогнозирования позволяют определить спектр дальнейших исследований для разработки научно обоснованных гигиенических рекомендаций, направленных на минимизацию рисков здоровью.

Одним из активно применяющихся в хозяйственной деятельности человека наноматериалов являются НЧ оксида цинка (ZnO). Данный материал используют в качестве компонента в процессах производства продукции химической, фармацевтической (средства доставки лекарств, антибиотики, препараты для лечения сахарного диабета) [3],

электронной (в светоизлучающих устройствах ультрафиолетового диапазона, солнечных батареях, газовых сенсорах, накопителях электроэнергии, транзисторах), сельскохозяйственной (в составе удобрений и кормов для сельскохозяйственных культур и животных) [4, 5], пищевой (в качестве консерванта и компонента упаковки пищевой продукции) [6, 7] и текстильной (в составе тканей, защищающих от ультрафиолета, бактерий, грибов, микроволн, электромагнитного излучения) промышленности [8]. Ежегодный мировой объем производства НЧ ZnO достигает 33 400 т/год, что характеризует его как крупнотоннажный промышленный продукт (производство > 1000 т/год) [9]. Широкий спектр сфер хозяйственной деятельности и высокие объемы производства разнопрофильной продукции, содержащей НЧ ZnO, а также поступление частиц в составе выбросов и сбросов в объекты среды обитания (атмосферный воздух, питьевая вода, пищевые продукты) позволяют предположить масштабную экспозицию населения и работающих.

В связи с этим оценка потенциальной опасности для здоровья человека НЧ ZnO является актуальной гигиенической проблемой и основой для разработки рекомендаций, направленных на минимизацию риска здоровью населения и работающих.

Данное исследование является продолжением цикла работ ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» по оценке гигиенической безопасности для здоровья человека новых материалов, в том числе наноструктурных частиц [10, 11].

Цель исследования – оценка потенциальной опасности наноматериала для здоровья человека на примере наночастиц оксида цинка по данным литературы.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с методическими подходами, описанными в МР 1.2.2522-09². Источники информации подбирали в соответствии с критериями, обозначенными в МР в требованиях к используемым информационным ресурсам (п. 4.4). Информацию о НЧ ZnO группировали по функциональным блокам, описывающим физические, физико-химические, молекулярно-биологические, цитологические, физиологические, токсические и экологические свойства.

Коэффициент частной опасности для функциональных блоков (D_k) рассчитывали как отношение суммы выраженности признаков наноматериала, входящих в функциональный блок, к сумме их максимально возможной выраженности с учетом взвешивающей функции по формуле:

² МР 1.2.2522-09. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 1 июля 2009 г. [Электронный ресурс] // ГАРАНТ.РУ: информационно-правовой портал. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4088803/?ysclid=m35rww92ox710213070> (дата обращения: 02.09.2024).

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{\max} \varphi_i}, \quad (1)$$

где k – порядковый номер функционального блока;
 i – порядковый номер признака;
 N – общее число признаков в блоке;
 R_i – оценка выраженности признака в баллах;
 R_i^{\max} – максимально возможная балльная оценка данного признака;
 φ_i – значение «взвешивающей функции» для i -го признака в зависимости от ранга.

Коэффициент потенциальной опасности (D) НЧ ZnO для здоровья человека рассчитывали как квадратный корень из суммы значений частной опасности каждого блока, возведенных во вторую степень, по формуле:

$$D = \sqrt{\sum_{k=1}^6 D_k^2}, \quad (2)$$

где D_k – величина частной опасности функционального блока, k – порядковый номер блока.

В зависимости от полученного значения коэффициента D определяли степень потенциальной опасности (низкая, средняя или высокая).

Статистическую значимость выполненных расчетов определяли с помощью коэффициента неполноты оценки (U) по соотношению сумм взвешивающей функции для неопределенных и известных признаков НЧ ZnO:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{25} u_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{25} \varphi_i}, \quad (3)$$

где U – коэффициент неполноты оценки;
 u_i – коэффициент, принимающий значение «1», если i -й признак признается неопределенным (информация отсутствует), и «0» – при любой другой оценке;
 φ_i – величина «взвешивающей функции» данного признака.

Проведенная оценка считается статистически значимой при значении коэффициента $U < 0,250$.

Результаты и их обсуждение. Оценка физико-химических свойств и особенностей взаимодействия с биосистемами частиц ZnO показала, что анализируемые данные охватывают частицы практически всего наноразмерного диапазона (6 ~ 100 нм); частицы имеют преимущественно форму, приближенную к сферической³. При внесении в водную среду НЧ ZnO обладают слабой растворимостью (0,0029 г/дм³ при 20 °С) и образуют агломераты, что подтверждено увеличением гидродинамического диаметра в

более чем 2 раза относительно размера частиц в порошкообразном наноматериале [12]. Слабая растворимость в водной среде может указывать на склонность вещества проявлять больше гидрофобные свойства, чем гидрофильные.

В исследовании [13] в искусственных жидкостях, моделирующих среду желудка (рН 1,5), кишечника (рН 6,8) и плазмы крови (рН 7,4), растворимость НЧ достигала максимума в течение 6 ч и составила ~ 24, 0,2 и 2,8 % соответственно. В эксперименте *ex vivo* в данных средах, полученных от крыс, растворимость составила ~ 9, 12 и 2 % соответственно. Предположено, что более низкий процент растворенных НЧ в желудочной жидкости в эксперименте *ex vivo* связан с более высоким значением ее рН (3,2). Более высокую растворимость в кишечной жидкости связывают с наличием в ее составе жидкости желудка, что приводит к снижению рН относительно искусственной среды.

Водородный показатель среды является одним из факторов, влияющих на адсорбционную емкость частиц ZnO. При изменении рН с кислой на нейтральную значение адсорбционной емкости НЧ для таких красителей, как кислый фуксин и конго красный, увеличивается. Переход в щелочную среду снижает значение показателя. Наблюдается уменьшение адсорбции малахитового зеленого при увеличении рН с 3 до 6. Значения показателя достигали 3307 мг/г, что подтверждает высокую адсорбционную емкость НЧ ZnO [14].

В исследовании [15] отмечают влияние рН среды на поверхностный заряд НЧ ZnO. В нейтральной среде дзета-потенциал принимает положительные значения. При достижении рН 10,1 заряд становится нулевым и принимает отрицательные значения при дальнейшем увеличении водородного показателя. В жидкостях, моделирующих внутреннюю среду организма (рН 1,5–7,4), НЧ ZnO отрицательно заряжены [13].

Заряд НЧ ZnO влияет на характер их биопоступления. В эксперименте *in vivo* отрицательно заряженные НЧ, однократно поступавшие в организм крыс пероральным путем, абсорбируются в кровотоки в большем количестве, чем частицы с положительным зарядом [16]. Поступая в кровотоки, НЧ распространяются по организму и накапливаются в печени, почках и легких. Повышение содержания цинка в печени и почках также отмечено в исследовании на мышах, перорально экспонированных НЧ ZnO ежедневно в течение 13 недель, и крысах, подвергавшихся ингаляционной экспозиции [12, 17]. Данные результаты демонстрируют способность НЧ ZnO преодолевать энтеро- и аэрогематический барьеры организма.

³ Цинк наноксид 40 нм [Электронный ресурс] // Особо чистые вещества. – URL: <https://ochv.ru/magazin/product/cink-nanooksid> (дата обращения: 12.08.2024); Zinc oxide [Электронный ресурс] // Merck. – URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/aldrich/544906> (дата обращения: 12.08.2024).

На клеточно-молекулярном уровне мембраны являются биосистемным барьером, с которым НЧ ZnO взаимодействуют в первую очередь. При контакте с клеточной мембраной НЧ вызывают реорганизацию липидных компонентов, приводящую к нарушению ее целостности, что подтверждено в исследовании *in vitro* на клеточных линиях меланомы человека и мышей [18]. Деструкция липидов может быть обусловлена перекисным окислением свободными радикалами, продуцированными НЧ ZnO [19].

Отмечена способность НЧ преодолевать клеточную мембрану по механизму эндоцитоза [20]. Проникнув в клетку, они распространяются по цитоплазме и в результате внутриклеточного транспорта локализуются в лизосомах, везикулах и ядре [20–22]. В экспонированных клетках отмечается снижение митохондриального потенциала, что приводит к избыточной продукции свободных радикалов, в том числе активных форм кислорода [21].

Избыточная генерация внутриклеточных свободных радикалов инициирует повреждение надмолекулярных структур, таких как ДНК и белки. Подтверждено окислительное повреждение ДНК в исследовании *in vivo* в клетках головного мозга крыс, подвергавшихся ежедневной пероральной экспозиции НЧ ZnO в течение 7 суток [23]. Результаты исследования продемонстрировали увеличение содержания малонового диальдегида и снижение содержания супероксиддисмутазы, глутатиона и каталазы, что характерно при развитии окислительно-восстановительного дисбаланса. Одновременно с этим методом ДНК-комет отмечают увеличение длины и интенсивности «хвоста», указывающее на фрагментацию ДНК. Данным методом получены сопоставимые результаты в исследовании *in vitro*, подтвердившие повреждение ДНК в сперматозоидах *Scaphechinus mirabilis* (плоский морской ёж) [24].

НЧ ZnO способны взаимодействовать с аминокислотными остатками белков (глицин, фенилаланин, аргинин, аспаргиновая кислота, глутамин, аспарагин), образуя с ними водородную, электростатическую или метал-акцепторную связь [25]. Связанные с НЧ аминокислоты подвергаются окислительным изменениям под воздействием свободных радикалов, что подтверждено по усилению карбонилирования белков у бактерий *Deinococcus radiodurans*, экспонированных наноразмерным ZnO [26].

Окислительное повреждение белков способствует изменениям протеомного профиля и метаболических процессов. В исследовании на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* [27] отмечено нарушение экспрессии белков, регулирующих метаболизм углерода, биосинтез кофакторов, аминокислот, жирных кислот, пуринов, пиримидинов, нуклеозидов и нуклеотидов. Это может привести к нарушениям антиоксидантной активности, энергетического метаболизма, стабильности клеточных мембран, повреждениям ДНК и белков.

Изменение экспрессии белков и дисметаболизм могут вызывать изменение морфологии и гибель клеток. В исследовании [28] клетки линии аденокарциномы базального эпителия альвеол человека после воздействия НЧ ZnO трансформировались, меняя форму с продолговатой на сферическую. Гибель клеток, вызванная воздействием НЧ ZnO, может проходить по пути апоптоза. При экспозиции клеток печени человека линии HepG2 отмечено снижение мембранного потенциала митохондрий, вызывающее увеличение экспрессии белка Bax и снижение экспрессии Bcl2 [19]. Увеличение соотношения Bax / Bcl2 подтверждает активацию процесса апоптоза.

Другой путь гибели клеток может быть связан с нарушением морфологии цитоскелета и ядерного матрикса. Установлено снижение жизнеспособности сперматогониальных клеток линии GC-1, экспонированных НЧ ZnO [29]. Результаты исследования подтвердили разнонаправленное изменение экспрессии α -тубулина, β -тубулина, F-актина и β -актина. Это указывает на нарушение целостности цитоскелета, обусловленное изменением экспрессии белков микротрубочек и микрофиламентов. Выявлено изменение морфологии клеточного ядра, сопряженного с увеличением экспрессии белков ядерного матрикса SUN1, LAP1 и ламин A/C, поддерживающего структуру органоида.

Нарушения, вызываемые НЧ ZnO на клеточно-молекулярном уровне, вероятно, обуславливают органотоксические эффекты. В исследованиях *in vivo* установлено, что экспозиция НЧ ZnO вызывает морфофункциональные нарушения тканей печени, почек и легких. Гепатотоксичность НЧ ZnO подтверждена в исследовании на крысах, экспонированных внутрибрюшинно в течение 21 дня в дозе 2 мг/кг/сут. Результаты гистологического и гистохимического исследований позволили идентифицировать в ткани печени крыс синусоидальную дилатацию, гиперплазию клеток Купфера, воспалительный процесс, некроз, гидропическую дистрофию, апоптоз гепатоцитов, изменение размеров клеточных ядер и гемосидероз [30]. В другом исследовании [31] в сыворотке крови крыс, получавших внутрибрюшинные инъекции НЧ ZnO в течение 7 суток в дозе 25 мг/кг/сут, отмечено увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛат) и аспаратаминотрансферазы (АСаТ), что может являться результатом нарушения функции печени.

Нефротоксический эффект НЧ ZnO подтвержден при пероральной экспозиции в течение 14 суток в дозе 1000 мг/кг/сут. Биохимический анализ крови позволил установить увеличение содержания креатинина и азота мочевины, указывающее на нарушение функции почек. Патоморфологические изменения характеризуются некрозом эпителиальных клеток канальцев [32].

При однократной интратрахеальной экспозиции 20 мкг НЧ ZnO в жидкости бронхоальвеолярно-

го лаважа мышей отмечено повышение содержания малонового диальдегида (МДА) и активности лактадегидрогеназы (ЛДГ); снижение антиоксидантной активности (АОА) [33]. В ткани легких отмечено развитие воспалительного процесса.

Результаты исследований *in vivo* позволили установить наличие у НЧ ZnO специфических эффектов в виде иммунотоксичности. При пероральной экспозиции в течение 14 суток в дозе 750 мг/кг/сут у мышей отмечено снижение активности естественных клеток-киллеров (NK-клетки), что указывает на подавление иммунитета [34].

Ослабление клеточного иммунитета может подтверждаться снижением экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, установленным у экспонированных мышей.

Средняя смертельная доза НЧ ZnO при пероральном пути поступления составляет > 2000 мг/кг массы тела (3-й класс опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76⁴), ингаляционном – > 1,79 мг/дм³ (2-й класс), перкутанном – > 2000 мг/кг (3-й класс)⁵.

Составлена генеральная определительная таблица с определением оценки выраженности выявленных признаков НЧ ZnO (таблица).

Оценка выраженности признаков НЧ ZnO

Признак	Ранг	Величина взвешивающей функции (φ)	Состояние признака	Оценка выраженности признака (R)	Краткая характеристика НЧ ZnO, представленная в источнике	Источник
Блок 1. Физические характеристики						
Размер	1	2	6–100 нм	2	Размер – 6–100 нм	Сноски 3 и 4 [12–24, 26–34]
Форма частиц	1	2	Близка к сферичной	2	Размер – 6–90 нм	Сноска 3 [16, 21–23, 28, 33, 34]
Блок 2. Физико-химические свойства						
Растворимость в воде	1	2	Слаборастворимы	3	Размер – < 100 нм	Сноска 4
Растворимость в средах организма	2	1	Слаборастворимы	2	Размер – 28,2 нм, гидродинамический диаметр – 1976 нм	[23]
Заряд	1	2	Отрицательный	3	Размер – 28,2 нм, гидродинамический диаметр – 1976 нм	[13]
Адсорбционная емкость	3	0,75	Высокая	4	Размер – 10 нм, удельная площадь поверхности – 26,9 м ² /г	[14]
Устойчивость к образованию агломератов	3	0,75	Низкая	0	Размер – 40 нм, гидродинамический диаметр – 201,8 нм, удельная площадь поверхности – 60 м ² /г	[12]
Гидрофобность	4	0,5	Скорее гидрофобны	3	Размер – < 100 нм	Сноска 4
Адгезия к поверхностям	5	0,3125	Неизвестно	3	-	-
Генерация свободных радикалов	2	1	Установлена	4	Размер – 90 нм, форма – сферическая	[21]
Блок 3. Молекулярно-биологические свойства						
Взаимодействие с ДНК	1	2	Установлено	4	Размер – 30 нм, гидродинамический диаметр – 272 нм, форма – сферическая	[23]
					Размер – 40–50 нм, гидродинамический диаметр – 200 нм, удельная площадь поверхности – 58 м ² /г	[24]

⁴ ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: Межгосударственный стандарт / утв. постановлением Госстандарта СССР от 10 марта 1976 г. № 579 [Электронный ресурс] // ГАРАНТ: информационно-правовое обеспечение. – URL: <https://base.garant.ru/3922227/> (дата обращения: 28.08.2024).

⁵ Zinc oxide [Электронный ресурс] // Merck. – URL: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/aldrich/544906> (дата обращения: 12.08.2024).

Признак	Ранг	Величина взвешивающей функции (φ)	Состояние признака	Оценка выраженности признака (R)	Краткая характеристика НЧ ZnO, представленная в источнике	Источник
Взаимодействие с белками	3	0,75	Установлено	4	Размер – 1 нм (смоделировано в компьютерной программе)	[25]
					Размер – < 100 нм	[26]
Взаимодействие с мембранами	2	1	Установлено	4	Размер – 15 нм, удельная площадь поверхности – 65 м ² /г	[18]
					Размер – 30 нм, гидродинамический диаметр – 267 нм	[19]
					Размер – 95 нм, гидродинамический диаметр – 262 нм, форма – различная	[20]
Блок 4. Цитологические свойства						
Внутриклеточная локализация	2	1	Локализованы в органеллах и цитоплазме	4	Размер – 95 нм, гидродинамический диаметр – 262 нм, форма – различная	[20]
					Размер – 90 нм, форма – сферическая	[21]
					Размер – 30–50 нм, гидродинамический диаметр – 284,76 нм, форма – сферическая	[22]
Трансформирующее воздействие на клетки	1	2	Установлено	4	Наносферы: размер – 6–38 нм, гидродинамический диаметр – 183–505 нм, удельная площадь поверхности – 7–90 м ² /г, форма – сферическая; Наностержни: размер (диаметр / длина) – 6–7 нм / 8–19 нм, гидродинамический диаметр – 481–593 нм, удельная площадь поверхности – 37–88 м ² /г, форма – цилиндрическая	[28]
Трансформация протеомного профиля и метаболических реакций	3	0,75	Установлено	4	Размер – < 70 нм, гидродинамический диаметр – 60–150 нм	[27]
Цитотоксичность	1	2	Гибель неизмененных клеток	4	Размер – 30 нм, гидродинамический диаметр – 267 нм	[19]
					Размер – 88 нм, удельная площадь поверхности – 12 м ² /г	[29]
Блок 5. Физиологические свойства						
Пенетрация защитных барьеров организма	4	0,5	Установлено	4	Размер – 40 нм, гидродинамический диаметр – 201,8 нм, удельная площадь поверхности – 60 м ² /г	[12]
					Размер – 20–70 нм, форма – сферическая	[16]
					Размер – 20 нм	[17]

Признак	Ранг	Величина взвешивающей функции (φ)	Состояние признака	Оценка выраженности признака (R)	Краткая характеристика НЧ ZnO, представленная в источнике	Источник
Бионакопление	2	1	Кумулирует в некоторых органах	3	Размер – 40 нм, гидродинамический диаметр – 201,8 нм, удельная площадь поверхности – 60 м ² /г	[12]
					Размер – 20–70 нм, форма – сферическая	[16]
					Размер – 20 нм	[17]
Усиление проницаемости защитных барьеров для других токсикантов	3	0,75	Неизвестно	3	-	-
Острая токсичность	1	2	2-й класс опасности	4	Размер – < 100 нм	Сноска 4
Хроническая токсичность	1	2	Токсично для гомойотермных животных	4	Размер – 35 нм	[30]
					Размер – 20–50 нм, гидродинамический диаметр – 169,2 нм	[31]
					Размер – 50 нм	[32]
					Размер – 12,9 нм, гидродинамический диаметр – 304 нм, форма – сферическая	[33]
Специфические эффекты токсичности	1	2	Установлены	4	Размер – 29–79 нм, форма – сферическая	[34]
Блок 6. Экологическая характеристика						
Объем мирового производства	1	2	Крупнотоннажный промышленный продукт	4	-	[9]
Возможные масштабы экспозиции	1	2	Население в национальном масштабе	4	-	[9]
Бионакопление в организмах	2	1	Неизвестно	2	-	-
Накопление в объектах окружающей среды	3	0,75	Неизвестно	3	-	-

Расчет значений «частной» опасности (D_k) для каждого блока таблицы позволил получить значение потенциальной опасности (D) НЧ ZnO, которое составило 2,102.

Полученное значение величины D соответствует диапазону 1,780–2,449, оцениваемому как «высокая степень потенциальной опасности».

Не найдено данных о следующих признаках: адгезия к поверхностям, усиление проницаемости защитных барьеров для других токсикантов, накопление в организмах и объектах окружающей среды НЧ ZnO. Коэффициент неполноты оценки (U) составил 0,079, что укладывается в диапазон 0–0,250 и позволяет считать выполненную оценку статистически значимой.

Аналитическая оценка агрегированных данных свидетельствует о соответствии размера исследованных частиц ZnO нанодиапазону, то есть до 100 нм. Меньший размер частиц в сравнении с микроразмерным химическим аналогом (более 100 нм) может обуславливать более выраженное биопоступление,

распределение и накопление НЧ ZnO. На примере ингаляционного пути поступления известна способность твердых наночастиц равномерно распределяться в легких с наибольшей концентрацией в бронхиальной области, в то время как большая часть частиц PM₁₀ откладывается в слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей [35].

Отмечено влияние водородного показателя на характер биопоступления НЧ ZnO. Результаты исследования поведения НЧ в жидкостях, моделирующих среду желудка, кишечника и плазмы крови, позволяют сделать вывод об увеличении растворимости при снижении pH. Однако растворимость не превышала 24 и 12 % от общего количества частиц в искусственных и естественных средах соответственно. В связи с этим можно предположить, что вклад в бионакопление и токсические процессы, инициированные НЧ ZnO, вносят как твердые НЧ, так и ионы Zn²⁺. От водородного показателя зависит поверхностный заряд НЧ – при увеличении pH снижается дзета-потен-

циал. При снижении заряда возрастает абсорбция НЧ ZnO в кровотоке.

Проникая в организм, НЧ ZnO взаимодействуют с макромолекулами и надмолекулярными структурами. Увеличивая генерацию свободных радикалов, НЧ ZnO способны оказывать окислительное воздействие на клеточные структуры. Повреждение и нарушение функций данных структур обуславливают цитотоксический эффект изучаемого наноматериала, в том числе через изменение протеомного профиля и метаболических процессов, что в конечном счете может привести к гибели клетки. Экспозиция НЧ ZnO вызывает изменение экспрессии белков микротрубочек, микрофиламентов, ядерного матрикса и регуляторов процесса апоптоза, что приводит к гибели клетки.

Рассматривая особенности взаимодействия с биосистемами НЧ ZnO на тканево-органном уровне, стоит отметить увеличение концентрации цинка в печени, почках и легких экспонированных животных как при пероральном, так и при ингаляционном пути поступления в организм. Бионакопление в данных органах и цитотоксические свойства обуславливают развитие негативных эффектов, инициированных НЧ ZnO. Гепатотоксичность проявляется в цитолитическом эффекте (увеличение активности АЛТ и АСТ) и развитии патоморфологических изменений. В паренхиматозной ткани обнаружены гепатоциты с измененным размером ядер и подверженные апоптозу. Развиваются воспалительные, дистрофические и некротические процессы. Морфофункциональные изменения, отмеченные в почках, характеризуются нарушением процесса фильтрации (увеличение концентрации креатинина и азота мочевины) и развитием некроза эпителия. Токсический эффект НЧ ZnO для легких отмечен по развитию окислительно-восстановительного дисбаланса (увеличение МДА, снижение АОА), цитолиза (увеличение активности ЛДГ в

бронхоальвеолярной жидкости) и воспалительного процесса тканей. Исходя из особенностей бионакопления и морфофункциональных нарушений, печень, почки и легкие можно определить в качестве органов-мишеней НЧ ZnO.

Негативное воздействие на клетки обуславливает иммунотоксический эффект НЧ ZnO. У мышей, экспонированных НЧ ZnO, одновременно наблюдается снижение активности НК-клеток и снижение экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов. Данные результаты указывают на гибель лимфоцитов и дисбаланс между про- и противовоспалительными системами цитокинов, что может привести к подавлению иммунных реакций.

Выводы. Установлена высокая степень потенциальной опасности НЧ ZnO для здоровья человека на основе реализации прогнозно-аналитической процедуры ($D = 2,102$). Полученная оценка обеспечена совокупностью имеющихся свойств частиц оксида цинка практически всего наноразмерного диапазона (6–100 нм) и является статистически значимой ($U = 0,079$). Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что для полноты гигиенической оценки безопасности НЧ ZnO различных размеров в пределах нанодиапазона необходимо провести исследование отдаленных и специфических эффектов токсичности (генотоксичность, тератогенность, эмбриотоксичность, гонадотоксичность). Это позволит повысить эффективность разработки научно обоснованных мер профилактики, направленных на минимизацию рисков здоровью населения и работающих при экспозиции НЧ ZnO в ходе производства и потребления продукции.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Band structure, morphology, functionality, and size-dependent properties of metal nanoparticles / J.A. Adekoya, K.O. Ogunniran, T.O. Siyanbola, E.O. Dare, N. Revaprasadu // In book: Noble and precious metals – properties, nanoscale effects and applications / ed. by M.S. Seehra, A.D. Bristow. – 2018. – P. 15–42. DOI: 10.5772/intechopen.72761
2. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties / A. Sukhanova, S. Bozrova, P. Sokolov, M. Berestovoy, A. Karaulov, I. Nabiev // Nanoscale Res. Lett. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 44. DOI: 10.1186/s11671-018-2457-x
3. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Hibiscus subdariffa* leaf extract: effect of temperature on synthesis, anti-bacterial activity and anti-diabetic activity / N. Bala, S. Saha, M. Chakraborty, M. Maiti, S. Das, R. Basub, P. Nandy // RCS Advances. – 2015. – Vol. 5, № 7. – P. 4993–5003. DOI: 10.1039/C4RA12784F
4. Zinc oxide nanoparticles improved chlorophyll contents, physical parameters, and wheat yield under salt stress / M. Adil, S. Bashir, S. Bashir, Z. Aslam, N. Ahmad, T. Younas, R.M.A. Asghar, J. Alkahtani [et al.] // Front. Plant. Sci. – 2022. – Vol. 13. – P. 932861. DOI: 10.3389/fpls.2022.932861
5. The versatility of green synthesized zinc oxide nanoparticles in sustainable agriculture: A review on metal-microbe interaction that rewards agriculture / A. Gauba, S.K. Hari, V. Ramamoorthy, S. Vellasamy, G. Govindan, M.V. Arasu // Physiological and Molecular Plant Pathology. – 2023. – Vol. 125. – P. 102023. DOI: 10.1016/j.pmp.2023.102023
6. Youn S.-M., Choi S.-J. Food additive zinc oxide nanoparticles: dissolution, interaction, fate, cytotoxicity, and oral toxicity // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 11. – P. 6074. DOI: 10.3390/ijms23116074
7. Espitia P.J.P., Otoni C.G., Soares N.F.F. Zinc oxide nanoparticles for food packaging applications // In book: Antimicrobial Food Packaging / ed. by J. Barros-Velázquez. – Elsevier, 2016. – P. 425–431. DOI: 10.1016/B978-0-12-800723-5.00034-6
8. Zinc oxide nanostructures in the textile industry / H.M.D. Nisansala, G.K.M. Rajapaksha, D.G.N.V. Dikella, M.J. Dheerasinghe, N.M.S. Sirimuthu, C.N.K. Patabendige // Indian Journal of Science and Technology. – 2021. – Vol. 14, № 46. – P. 3370–3395. DOI: 10.17485/IJST/v14i46.1052

9. Beneficial and toxicological aspects of zinc oxide nanoparticles in animals / H.S. Rahman, H.H. Othman, R. Abdul-lah, H.Y.A.S. Edin, N.A. Al-Haj // *Vet. Med. Sci.* – 2022. – Vol. 8, № 4. – P. 1769–1779. DOI: 10.1002/vms3.814
10. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Степанков М.С. Исследование и оценка подострой токсичности наночастиц оксида молибдена (VI) при ингаляционном пути поступления в организм крыс линии Wistar в сравнении с микро-размерным химическим аналогом // *Гигиена и санитария.* – 2023. – Т. 102, № 10. – С. 1119–1124. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1119-1124
11. Степанков М.С. Оценка особенностей бионакопления и токсического действия наночастиц оксида меди (II) на органы дыхания при ингаляционном поступлении в организм в сравнении с микроразмерным химическим аналогом для задач профилактики // *Анализ риска здоровью.* – 2023. – № 4. – С. 124–133. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.12
12. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration / W.-S. Cho, B.-C. Kang, J.K. Lee, J. Jeong, J.-H. Che, S.H. Seok // *Part. Fibre Toxicol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 9. DOI: 10.1186/1743-8977-10-9
13. ZnO Interactions with biomatrices: effect of particle size on ZnO-protein corona / J. Yu, H.-J. Kim, M.-R. Go, S.-H. Bae, S.-J. Choi // *Nanomaterials (Basel).* – 2017. – Vol. 7, № 11. – P. 377. DOI: 10.3390/nano7110377
14. High adsorption capability and selectivity of ZnO nanoparticles for dye removal / F. Zhang, X. Chen, F. Wu, Y. Ji // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* – 2016. – Vol. 509. – P. 474–483. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.09.059
15. Adsorption behavior and mechanism of methyl blue on zinc oxide nanoparticles / F. Zhang, J. Lan, Y. Yang, T. Wei, R. Tan, W. Song // *J. Nanopart. Res.* – 2013. – Vol. 15, № 11. – P. 2034. DOI: 10.1007/s11051-013-2034-2
16. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles / M. Baek, H.-E. Chung, J. Yu, J.-A. Lee, T.-H. Kim, J.-M. Oh, W.-J. Lee, S.-M. Paek [et al.] // *Int. J. Nanomedicine.* – 2012. – Vol. 7. – P. 3081–3097. DOI: 10.2147%2FIJN.S32593
17. Acute toxicity of ferric oxide and zinc oxide nanoparticles in rats / L. Wang, L. Wang, W. Ding, F. Zhang // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 8617–8624. DOI: 10.1166/jnn.2010.2483
18. The cell membrane as the barrier in the defense against nanoxenobiotics: Zinc oxide nanoparticles interactions with native and model membrane of melanoma cells / A. Czyzowska, A. Barbasz, E. Rudilphi-Szydlo, B. Dyba // *J. Appl. Toxicol.* – 2022. – Vol. 42, № 2. – P. 334–341. DOI: 10.1002/jat.4216
19. Sharma V., Anderson D., Dhawan A. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2) // *Apoptosis.* – 2012. – Vol. 17, № 8. – P. 852–870. DOI: 10.1007/s10495-012-0705-6
20. Zinc oxide nanoparticles effectively regulate autophagic cell death by activating autophagosome formation and interfering with their maturation / Z. Liu, X. Lv, L. Xu, X. Liu, X. Zhu, E. Song, Y. Song // *Part. Fibre Toxicol.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 46. DOI: 10.1186/s12989-020-00379-7
21. From the cover: zinc oxide nanoparticles-induced reactive oxygen species promotes multimodal cyto- and epigenetic toxicity / S.R. Choudhury, J. Ordaz, C.-L. Lo, N.P. Damayanti, F. Zhou, J. Irudayaraj // *Toxicol. Sci.* – 2017. – Vol. 156, № 1. – P. 261–274. DOI: 10.1093/toxsci/kfw252
22. Zinc oxide nanoparticles induced gene mutation at the HGPRT locus and cell cycle arrest associated with apoptosis in V-79 cells / A.K. Jain, D. Singh, K. Dubey, R. Maurya, A.K. Pandey // *J. Appl. Toxicol.* – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 735–750. DOI: 10.1002/jat.3763
23. Attia H., Nounou H., Shalaby M. Zinc oxide nanoparticles induced oxidative DNA damage, inflammation and apoptosis in rat's brain after oral exposure // *Toxics.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 29. DOI: 10.3390/toxics6020029
24. Zinc oxide nanoparticles induce DNA damage in sand dollar *Scaphechinus mirabilis* sperm / S.P. Kukla, V.P. Chelomin, A.A. Mazur, V.V. Slobodskova // *Toxics.* – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 348. DOI: 10.3390/toxics10070348
25. Singh K.P., Dhasmana A., Rahman Q. Elucidation the toxicity mechanism of zinc oxide nanoparticle using molecular docking approach with proteins // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 441–446. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.23384
26. Singh R., Cheng S., Singh S. Oxidative stress-mediated genotoxic effect of zinc oxide nanoparticles on *Deinococcus radiodurans* // *3 Biotech.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 66. DOI: 10.1007/s13205-020-2054-4
27. Babel P.K. Zinc oxide nanoparticles impose metabolic toxicity by de-regulating proteome and metabolome in *Saccharomyces cerevisiae* // *Toxicol. Rep.* – 2019. – Vol. 6. – P. 64–73. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.12.001
28. Hsiao I.-L., Huang Y.-J. Effects of various physicochemical characteristics on the toxicities of ZnO and TiO nanoparticles toward human lung epithelial cells // *Sci. Total Environ.* – 2011. – Vol. 409, № 7. – P. 1219–1228. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.12.033
29. In vitro cytotoxicity effects of zinc oxide nanoparticles on spermatogonia cells / A.R. Pinho, F. Martins, M.E.V. Costa, A.M.R. Senos, O.A.B. da Cruz E Silva, M. de Lourdes Pereira, S. Rebelo // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1081. DOI: 10.3390/cells9051081
30. Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: histological and histochemical study / M.I. Almansour, M.A. Alferah, Z.A. Shraideh, B.M. Jarrar // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 51. – P. 124–130. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.015
31. Lethality of zinc oxide nanoparticles surpasses conventional zinc oxide via oxidative stress, mitochondrial damage and calcium overload: a comparative hepatotoxicity study / X. Pei, H. Jiang, G. Xu, C. Li, D. Li, S. Tang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 6724. DOI: 10.3390/ijms23126724
32. Zinc oxide nanoparticles cause nephrotoxicity and kidney metabolism alterations in rats / G. Yan, Y. Huang, Q. Bu, L. Lv, P. Deng, J. Zhou, Y. Wang, Y. Yang [et al.] // *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* – 2012. – Vol. 47, № 4. – P. 577–588. DOI: 10.1080/10934529.2012.650576

33. Acute lung inflammation induced by zinc oxide nanoparticles: evolution and intervention via NRF2 activator / T. Guo, X. Fang, Y. Liu, Y. Ruan, Y. Hu, X. Wang, Y. Hu, G. Wang, Y. Xu // Food Chem. Toxicol. – 2022. – Vol. 162. – P. 112898. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112898

34. Immunotoxicity of zinc oxide nanoparticles with different size and electrostatic charge / C.-S. Kim, H.-D. Nguyen, R.M. Ignacio, J.-H. Kim, H.-C. Cho, E.H. Maeng, Y.-R. Kim, M.-K. Kim [et al.] // Int. J. Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. 195–205. DOI: 10.2147/ijn.s57935

35. Fluorescent reconstitution on deposition of PM_{2.5} in lung and extrapulmonary organs / D. Li, Y. Li, G. Li, Y. Zhang, J. Li, H. Chen // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2019. – Vol. 116, № 7. – P. 2488–2493. DOI: 10.1073/pnas.1818134116

Степанков М.С., Землянова М.А. Оценка потенциальной опасности для здоровья человека наночастиц оксида цинка // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 4. – С. 123–134. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.11

UDC 613.632.2; 615.916; 661.847.22
DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.11.eng



Research article

ASSESSING POTENTIAL HAZARD OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES TO HUMAN HEALTH

M.S. Stepankov¹, M.A. Zemlyanova^{1,2}

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russian Federation

²Perm State University, 15 Bukireva St., Perm, 614068, Russian Federation

Wide implementation of nanomaterials in various economic activities and associated contamination of environmental objects create health risks for workers and general population. Nanoparticles have physicochemical properties that are different from their micro-sized analogues, which may cause more pronounced negative effects upon intake. In this regard, assessment of safety of nanoindustry products is an urgent hygienic problem and the basis for developing recommendations aimed at minimizing health risks.

The aim of the study was to assess potential hazards of a nanomaterial for human health using zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) as an example.

Potential hazard of ZnO NPs was assessed using a set of indicators based on implementation of the predictive-analytical procedure in accordance with MR 1.2.2522-09.

The analysis of ZnO NPs properties indicates that they belong to nano-sized particles (from 6 to 100 nanometers). During cell membrane penetration, ZnO NPs were shown to stimulate greater production of free radicals that cause damage to supramolecular structures. They transform proteomic profile and metabolic reactions changing the expression of proteins that regulate the integrity of cytoskeleton, nuclear matrix and apoptotic process, which leads to cell death. Cellular and molecular changes are manifested through morphofunctional tissue impairments in tissues organs where ZnO NPs bioaccumulate (the liver, kidneys and lungs). Negative effects are manifested as redox imbalance, cytolysis, impaired filtration processes, weaker cellular immunity and, as a consequence, developing inflammatory, dystrophic and necrotic processes. Implementation of the predictive-analytical procedure showed that ZnO NPs are potentially highly hazardous for human health (according to the hazard coefficient $D = 2.102$).

High potential hazard for human health indicates that it is necessary to investigate remote and specific effects of ZnO NPs in order to perform complete hygienic assessment of their safe levels. This will allow achieving more effective development of preventive measures aimed at minimizing health risks caused by ZnO NPs for workers and general population.

Keywords: nanoparticles, zinc oxide, potential hazard, human health, criterion analysis, predictive-analytical procedure, character assessment, toxicity.

© Stepankov M.S., Zemlyanova M.A., 2024

Mark S. Stepankov – Junior Researcher at the Laboratory of Biochemical and Nanosensor Diagnostics (e-mail: stepankov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>).

Marina A. Zemlyanova – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher with the duties of the Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Methods of Diagnostics; Associate Professor at the Department of Microbiology and Virology (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8013-9613>).

References

1. Adekoya J.A., Ogunniran K.O., Siyanbola T.O., Dare E.O., Revaprasadu N. Band structure, morphology, functionality, and size- dependent properties of metal nanoparticles. In book: *Noble and precious metals – properties, nanoscale effects and applications*; M.S. Seehra, A.D. Bristow eds., 2018, pp. 15–42. DOI: 10.5772/intechopen.72761
2. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., Berestovoy M., Karaulov A., Nabiev I. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Res. Lett.*, 2018, vol. 13, no. 1, pp. 44. DOI: 10.1186/2F511671-018-2457-x
3. Bala N., Saha S., Chakraborty M., Maiti M., Das S., Basub R., Nandy P. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Hibiscus subdariffa* leaf extract: effect of temperature on synthesis, anti-bacterial activity and anti-diabetic activity. *RCS Advances*, 2015, vol. 5, no. 7, pp. 4993–5003. DOI: 10.1039/C4RA12784F
4. Adil M., Bashir S., Bashir S., Aslam Z., Ahmad N., Younas T., Asghar R.M.A., Alkahtani J. [et al.]. Zinc oxide nanoparticles improved chlorophyll contents, physical parameters, and wheat yield under salt stress. *Front. Plant. Sci.*, 2022, vol. 13, pp. 932861. DOI: 10.3389/fpls.2022.932861
5. Gauba A., Hari S.K., Ramamoorthy V., Vellasamy S., Govindan G., Arasu M.V. The versatility of green synthesized zinc oxide nanoparticles in sustainable agriculture: A review on metal-microbe interaction that rewards agriculture. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 2023, vol. 125, pp. 102023. DOI: 10.1016/j.pmpp.2023.102023
6. Youn S.-M., Choi S.-J. Food additive zinc oxide nanoparticles: dissolution, interaction, fate, cytotoxicity, and oral toxicity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 11, pp. 6074. DOI: 10.3390/ijms23116074
7. Espitia P.J.P., Otoni C.G., Soares N.F.F. Zinc oxide nanoparticles for food packaging applications. In book: *Antimicrobial Food Packaging*; J. Barros-Velázquez ed. Elsevier, 2016, pp. 425–431. DOI: 10.1016/B978-0-12-800723-5.00034-6
8. Nisansala H.M.D., Rajapaksha G.K.M., Dikella D.G.N.V., Dheerasinghe M.J., Sirimuthu N.M.S., Patabendige C.N.K. Zinc oxide nanostructures in the textile industry. *Indian Journal of Science and Technology*, 2021, vol. 14, no. 46, pp. 3370–3395. DOI: 10.17485/IJST/v14i46.1052
9. Rahman H.S., Othman H.H., Abdullah R., Edin H.Y.A.S., Al-Haj N.A. Beneficial and toxicological aspects of zinc oxide nanoparticles in animals. *Vet. Med. Sci.*, 2022, vol. 8, no. 4, pp. 1769–1779. DOI: 10.1002/vms3.814
10. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Stepankov M.S. Research and assessment of the molybdenum oxide (VI) nanoparticles toxicity under inhalation in Wistar line rats in comparison with the micro-sized chemical analog. *Gigiena i sanitariya*, 2023, vol. 102, no. 10, pp. 1119–1124. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1119-1124 (in Russian).
11. Stepankov M.S. Peculiarities of bioaccumulation and toxic effects produced by copper oxide (II) nanoparticles on the respiratory organs under inhalation exposure as opposed to their micro-sized chemical analogue: assessment for prevention purposes. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 4, pp. 124–133. DOI: 10.21668/health.risk/2023.4.12.eng
12. Cho W.-S., Kang B.-C., Lee J.K., Jeong J., Che J.-H., Seok S.H. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. *Part. Fibre Toxicol.*, 2013, vol. 10, pp. 9. DOI: 10.1186/1743-8977-10-9
13. Yu J., Kim H.-J., Go M.-R., Bae S.-H., Choi S.-J. ZnO Interactions with biomatrices: effect of particle size on ZnO-protein corona. *Nanomaterials (Basel)*, 2017, vol. 7, no. 11, pp. 377. DOI: 10.3390/nano7110377
14. Zhang F., Chen X., Wu F., Ji Y. High adsorption capability and selectivity of ZnO nanoparticles for dye removal. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2016, vol. 509, pp. 474–483. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.09.059
15. Zhang F., Lan J., Yang Y., Wei T., Tan R., Song W. Adsorption behavior and mechanism of methyl blue on zinc oxide nanoparticles. *J. Nanopart. Res.*, 2013, vol. 15, no. 11, pp. 2034. DOI: 10.1007/s11051-013-2034-2
16. Baek M., Chung H.-E., Yu J., Lee J.-A., Kim T.-H., Oh J.-M., Lee W.-J., Paek S.-M. [et al.]. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 2012, vol. 7, pp. 3081–3097. DOI: 10.2147/IJN.S32593
17. Wang L., Wang L., Ding W., Zhang F. Acute toxicity of ferric oxide and zinc oxide nanoparticles in rats. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2010, vol. 10, no. 12, pp. 8617–8624. DOI: 10.1166/jnn.2010.2483
18. Czyzowska A., Barbasz A., Rudilphi-Szydlo E., Dyba B. The cell membrane as the barrier in the defense against nanoxenobiotics: Zinc oxide nanoparticles interactions with native and model membrane of melanoma cells. *J. Appl. Toxicol.*, 2022, vol. 42, no. 2, pp. 334–341. DOI: 10.1002/jat.4216
19. Sharma V., Anderson D., Dhawan A. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). *Apoptosis*, 2012, vol. 17, no. 8, pp. 852–870. DOI: 10.1007/s10495-012-0705-6
20. Liu Z., Lv X., Xu L., Liu X., Zhu X., Song E., Song Y. Zinc oxide nanoparticles effectively regulate autophagic cell death by activating autophagosome formation and interfering with their maturation. *Part. Fibre Toxicol.*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 46. DOI: 10.1186/s12989-020-00379-7
21. Choudhury S.R., Ordaz J., Lo C.-L., Damayanti N.P., Zhou F., Irudayaraj J. From the cover: zinc oxide nanoparticles-induced reactive oxygen species promotes multimodal cyto- and epigenetic toxicity. *Toxicol. Sci.*, 2017, vol. 156, no. 1, pp. 261–274. DOI: 10.1093/toxsci/kfw252
22. Jain A.K., Singh D., Dubey K., Maurya R., Pandey A.K. Zinc oxide nanoparticles induced gene mutation at the HGPRT locus and cell cycle arrest associated with apoptosis in V-79 cells. *J. Appl. Toxicol.*, 2019, vol. 39, no. 5, pp. 735–750. DOI: 10.1002/jat.3763
23. Attia H., Nounou H., Shalaby M. Zinc oxide nanoparticles induced oxidative DNA damage, inflammation and apoptosis in rat's brain after oral exposure. *Toxics*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 29. DOI: 10.3390/toxics6020029
24. Kukla S.P., Chelomin V.P., Mazur A.A., Slobodskova V.V. Zinc oxide nanoparticles induce DNA damage in sand dollar *Scaphechinus mirabilis* sperm. *Toxics*, 2022, vol. 10, no. 7, pp. 348. DOI: 10.3390/toxics10070348

25. Singh K.P., Dhasmana A., Rahman Q. Elucidation the toxicity mechanism of zinc oxide nanoparticle using molecular docking approach with proteins. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2018, vol. 11, no. 3, pp. 441–446. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.23384
26. Singh R., Cheng S., Singh S. Oxidative stress-mediated genotoxic effect of zinc oxide nanoparticles on *Deinococcus radiodurans*. *3 Biotech*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 66. DOI: 10.1007/s13205-020-2054-4
27. Babel P.K. Zinc oxide nanoparticles impose metabolic toxicity by de-regulating proteome and metabolome in *Saccharomyces cerevisiae*. *Toxicol. Rep.*, 2019, vol. 6, pp. 64–73. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.12.001
28. Hsiao I.-L., Huang Y.-J. Effects of various physicochemical characteristics on the toxicities of ZnO and TiO nanoparticles toward human lung epithelial cells. *Sci. Total Environ.*, 2011, vol. 409, no. 7, pp. 1219–1228. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.12.033
29. Pinho A.R., Martins F., Costa M.E.V., Senos A.M.R., da Cruz E Silva O.A.B., de Lourdes Pereira M., Rebelo S. In vitro cytotoxicity effects of zinc oxide nanoparticles on spermatogonia cells. *Cells*, 2020, vol. 9, no. 5, pp. 1081. DOI: 10.3390/cells9051081
30. Almansour M.I., Alferah M.A., Shraideh Z.A., Jarrar B.M. Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: histological and histochemical study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2017, vol. 51, pp. 124–130. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.015
31. Pei X., Jiang H., Xu G., Li C., Li D., Tang S. Lethality of zinc oxide nanoparticles surpasses conventional zinc oxide via oxidative stress, mitochondrial damage and calcium overload: a comparative hepatotoxicity study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 12, pp. 6724. DOI: 10.3390/ijms23126724
32. Yan G., Huang Y., Bu Q., Lv L., Deng P., Zhou J., Wang Y., Yang Y. [et al.]. Zinc oxide nanoparticles cause nephrotoxicity and kidney metabolism alterations in rats. *J. Environ. Sci. Health A Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.*, 2012, vol. 47, no. 4, pp. 577–588. DOI: 10.1080/10934529.2012.650576
33. Guo T., Fang X., Liu Y., Ruan Y., Hu Y., Wang X., Hu Y., Wang G., Xu Y. Acute lung inflammation induced by zinc oxide nanoparticles: evolution and intervention via NRF2 activator. *Food Chem. Toxicol.*, 2022, vol. 162, pp. 112898. DOI: 10.1016/j.fct.2022.112898
34. Kim C.-S., Nguyen H.-D., Ignacio R.M., Kim J.-H., Cho H.-C., Maeng E.H., Kim Y.-R., Kim M.-K. [et al.]. Immunotoxicity of zinc oxide nanoparticles with different size and electrostatic charge. *Int. J. Nanomedicine*, 2014, vol. 9, suppl. 2, pp. 195–205. DOI: 10.2147/ijn.s57935
35. Li D., Li Y., Li G., Zhang Y., Li J., Chen H. Fluorescent reconstitution on deposition of PM_{2.5} in lung and extrapulmonary organs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2019, vol. 116, no. 7, pp. 2488–2493. DOI: 10.1073/pnas.1818134116

Stepankov M.S., Zemlyanova M.A. Assessing potential hazard of zinc oxide nanoparticles to human health. Health Risk Analysis, 2024, no. 4, pp. 123–134. DOI: 10.21668/health.risk/2024.4.11.eng

Получена: 07.10.2024

Одобрена: 05.11.2024

Принята к публикации: 17.12.2024