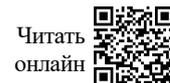


УДК 613.632.2; 615.916
DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.16



Научный обзор

СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПУЛЬМОНО-, ГЕПАТО- И КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ *IN VIVO* (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Н.А. Гертан¹, М.П. Сутункова^{1,2}, Л.В. Шабардина¹, Т.В. Махорина¹,
К.М. Никогосян¹, Р.Ф. Минигалиева^{1,3}

¹Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

²Уральский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 2

³Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Российская Федерация, 620000, г. Екатеринбург, ул. Ленина, 51

Широкое применение наночастиц (НЧ) в различных отраслях промышленности, науки, медицины и косметологии, в сельском хозяйстве, а также их постоянное присутствие в окружающей среде обуславливают необходимость всестороннего изучения последствий воздействия НЧ на живые системы для прогнозирования рисков здоровья и разработки профилактических мероприятий. Осуществлены изучение и систематизация современных сведений о токсическом действии наночастиц на легкие, печень и сердце.

*Поиск информации осуществлялся по российским (eLIBRARY.RU) и зарубежным (PubMed, Google Scholar) базам данных и электронным библиотекам за 2022–2024 гг. Статьи отбирались по принципу наличия в них сведений о влиянии на организм частиц размером от 1 до 100 нм. Критериями исключения были: исследования *in vitro*, *in silico* и эпидемиологические исследования. Проанализировано более 150 статей, отобрано 31 полнотекстовое исследование *in vivo* (включая один препринт) и 18 статей для описания выявленных эффектов.*

Токсическое действие НЧ обусловлено их уникальными свойствами и зависит от химического состава, размера, формы, их концентрации, времени воздействия, способности преодолевать внутренние барьеры организма. Негативные эффекты, вызываемые НЧ, отмечаются на всех структурных уровнях организма. Преимущественно НЧ индуцируют воспалительные, дистрофические и некротические изменения. В качестве основных механизмов токсического действия можно выделить тесно связанные между собой воспаление и окислительный стресс.

Оценка и анализ массива экспериментальных исследований по изучению потенциальных рисков действия НЧ на различных структурных уровнях позволяют выявить малейшие изменения в органах с целью дальнейшей разработки системы профилактических мер, направленных на повышение устойчивости организма к таким НЧ-опосредованным патологическим эффектам.

Ключевые слова: нанотоксичность, наночастицы, интоксикация, обзор, исследования *in vivo*, легкие, печень, сердце.

Образующиеся в результате природных и в большей степени антропогенных процессов наночастицы (НЧ) поступают в организм через различные объекты среды обитания, в том числе воздух, воду, почву, продукты питания и косметические средства, или напрямую в результате медицинской деятельности (диагностика, лечение с использованием НЧ), в связи с чем экспозиция населения может происходить несколькими путями: ингаляционно, перорально, перкутанно или парентерально. Это приводит к развитию структурных и функциональных нарушений в организме человека, тем самым повышая риски здоровью

© Гертан Н.А., Сутункова М.П., Шабардина Л.В., Махорина Т.В., Никогосян К.М., Минигалиева Р.Ф., 2025

Гертан Наталья Александровна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: gertan00@mail.ru; тел.: 8 (343) 371-11-05; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3239-5998>).

Сутункова Марина Петровна – доктор медицинских наук, директор; заведующий кафедрой гигиены и медицины труда (e-mail: sutunkova@umrc.ru; тел.: 8 (343) 371-20-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Шабардина Лада Владимировна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: lada.shabardina@mail.ru; тел.: 8 (343) 371-11-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>).

Махорина Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: lisa430@yandex.ru; тел.: 8 (343) 214-11-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-9706>).

Никогосян Карен Мерсопович – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики (e-mail: nikoghosyankm@umrc.ru; тел.: 8 (343) 371-20-87; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>).

Минигалиева Регина Флюзовна – лаборант-исследователь отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии (e-mail: regina.minigalieva@yandex.ru; тел.: 8 (343) 371-20-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0013-6111>).

населения и создавая необходимость в принятии мер по предупреждению негативных эффектов. Риск развития заболеваний, вызванных НЧ, и степень их тяжести зависят от множества факторов: размер и миграционный потенциал [1–3], кумулятивные свойства [4–6], химический состав [7], способ синтеза (химический или биологический) [8, 9], изолированное или комбинированное действие НЧ [3, 10], их концентрация и продолжительность воздействия [4, 11].

Широкая распространенность НЧ и высокая биологическая активность, обуславливающая их серьезное токсическое действие на организм, диктуют необходимость анализа и систематизации последних данных о токсичности НЧ и особенностях патогенеза на разных уровнях организации жизни, что также необходимо для прогнозирования риска здоровью и дальнейшей разработки профилактических мер. В качестве изучаемых органов мы выбрали легкие, печень и сердце, так как они являются наиболее изученными из основных органов-мишеней воздействия НЧ, кроме того, НЧ-опосредованное нарушение их функционирования представляет серьезную угрозу для здоровья организма.

Цель исследования – изучение и систематизация современных сведений о токсическом действии наночастиц на легкие, печень и сердце.

Материалы и методы. Были применены информационно-аналитические методы, включающие анализ и обобщение современных научных работ. Поиск информации проводился на русском и английском языках в базах данных и научных электронных библиотеках – eLIBRARY.RU, PubMed, Google Scholar, по следующим ключевым словам: токсичность, наночастицы, пульмонотоксичность, кардиотоксичность, гепатотоксичность, *toxicity*, *nanoparticles*, *size*, *in vivo*. Изучены списки литературы включенных исследований с целью поиска дополнительных статей для данного обзора. Условиями выбора основных источников литературы были: сведения о частицах размером 1–100 нм различного химического состава, наличие или отсутствие токсического эффекта НЧ на органы, дата публикации не ранее 2022 г.. Критериями исключения были: исследования *in vitro*, *in silico* и эпидемиологические исследования, поскольку их результаты трудно экстраполировать на уровень целого организма. При поиске на eLIBRARY.RU из 392 статей отобрано 5, на PubMed из 9 источников отобран один, на Google Scholar из более 17 000 результатов отобрано 25 статей (включая один препринт) по критериям, указанным выше. Большинство исследований, включенных обзор, проведено в России, Египте, Китае и Иране, по одному – в Мексике, Великобритании, ОАЭ, Пакистане, Дании, Турции, Японии, США и Республике Корея. В обзор вошли исследования, направленные на изучение НЧ Ag – 11/43 (26 %), Si – 5/43 (12 %), Zn, Ti и Al – по 4/43 (9 %), Cu – 3/43 (7 %), Pb, Fe и Sn – по 2/43 (5 %), Ni, Au, Mo, Se, In и Co – по 1/43 (2 %).

Результаты и их обсуждение. В доступной нам литературе раскрыты разнообразные патологические проявления токсического действия НЧ при различных путях поступления: ингаляционном, интракессальном, интраназальном, внутрибрюшинном, пероральном, внутривенном, а также через все тело. Токсические эффекты были поделены по выбранным органам и описаны от молекулярно-генетического до организменного уровней. Объектами для исследований *in vivo* служили теплокровные животные (крысы и мыши) и рыбы.

Пульмонотоксическое действие НЧ. Начиная с молекулярно-генетического уровня заметны изменения в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и крови. При воздействии НЧ In/Sn (1, 2, 3, 6 мг/кг м.т.) отмечалось увеличение уровней малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД) в БАЛЖ [12], а НЧ CoFe_2O_4 (5 мг/кг м.т.), помимо повышения уровня МДА, вызывали снижение восстановленного глутатиона в гомогенизате легких [13]. Подобные изменения указывают на развитие окислительного стресса. Окислительный стресс тесно связан с воспалением [14], развитие которого индуцируют НЧ. Так, НЧ (Al 20 и 40 мг/кг м.т. и In/Sn 1,2, 3, 6 мг/кг м.т.) вызывали значительное повышение воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α)) в БАЛЖ [12, 15]. В том числе изменения заметны и на генетическом уровне – под действием НЧ феррита кобальта (CoFe_2O_4) в дозах 0,5 и 5 мг/кг м.т. увеличилась экспрессия генов TNF- α и IL-1 β и снизилась IL-10 и трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-1 β) [13] – важного фиброгенного цитокина [16].

Под действием НЧ Al (1,70 мг/м³) и In/Sn (1,2, 3, 6 мг/кг м.т.) в крови было зафиксировано повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [17], аспаратаминотрансферазы (АСТ) и гидроксипролина [12]. В БАЛЖ после воздействия НЧ Sn (162 мкг/мышь), Ti (162 мкг/мышь) и In/Sn (1,2, 3, 6 мг/кг м.т. крысы) отмечалось значительное повышение уровней общего белка [18] и ЛДГ [12], а после воздействия НЧ Pb (0,215 мг/м³) в одном из наших предыдущих исследований наблюдалась значительная тенденция к росту аланинаминотрансферазы (АЛТ), АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и ЛДГ [19]. Известно, что ЛДГ и общий белок связаны с легочным повреждением, воспалением и проницаемостью аэрогематического барьера [1, 12, 20], ГГТП, являясь мембраносвязанным ферментом, участвует в окислительных процессах, а изменение АСТ и АЛТ в БАЛЖ может указывать на клеточное повреждение [19]. Прямое легочное повреждение и воспаление зачастую переходят в фибротические изменения, признаки которых можно обнаружить уже на молекулярно-генетическом уровне. Повышение гидроксипролина при экспозиции НЧ Si (6,0 мг/кг м.т.) указывает на отложение коллагена и развитие фиброза [21]. Кро-

ме того, наблюдается связь окислительного стресса и фиброза, что подтверждается выявленной положительной корреляцией гидроксипролина с МДА и оксидом азота (NO) и отрицательной – с глутатионом, СОД и каталазой [22, 23]. Важно заметить: с прогрессированием фиброза также коррелируют уровни интерлейкинов (IL): IL-1 β [24], IL-4 [25], IL-13 [26], изменяющиеся под действием НЧ.

Изменения на молекулярно-генетическом уровне неизбежно приводят к изменениям на клеточном и тканевом уровнях. При исследовании клеточно-фагоцитарной активности дыхательных путей после воздействия НЧ Pb (0,215 мг/м³), Cu (4 мг/м³, 2,6 и 12 мкг/мышь), Al (54 мкг/мышь, 20 и 40 мг/кг м.т.), Sn (162 мкг/мышь), Zn (0,7 мкг/мышь), Ti (162 мкг/мышь), In/Sn (1,2, 3, 6 мг/кг м.т.) было обнаружено увеличение содержания нейтрофилов [2, 15, 18, 19], эозинофилов [15], альвеолярных макрофагов [2, 12, 15] и снижение моноцитов и лимфоцитов [2, 19], альвеолярных макрофагов в БАЛЖ [19]. В исследовании НЧ Si (3 мг/кг м.т. и 6 мг/кг м.т.) отмечалось повышение доли альвеолярных и интерстициальных макрофагов при снижении естественных киллеров (NK-клетки), нейтрофилов и моноцитов [21]. Колебания уровней фагоцитарных клеток можно объяснить перераспределением в тканях, повышенной активностью с последующим истощением и различными условиями проведения экспериментов. Изменение клеточно-фагоцитарной активности, снижение соотношения сегментоядерных нейтрофилов к альвеолярным макрофагам, наблюдаемые в исследованиях, являются показателями цитотоксического и воспалительного действия НЧ, а также свидетельствуют об активации иммунного ответа [2, 19]. К тому же, наблюдалось дозозависимое повышение индуцируемой синтетазы оксида азота (iNOS) и Cox-2 (CoFe₂O₄ 0,5 и 5 мг/кг м.т.) [13] – маркеров модуляции противовоспалительного ответа [16, 27], что также подтверждает активацию иммунной защиты в ответ на токсическое повреждение. Таким образом, к механизмам токсического действия НЧ можно добавить активацию иммунного ответа.

На тканевом и органном уровнях на гистологических препаратах в легких крыс после воздействия НЧ выявлены: эпителизация и пролиферация пневмоцитов 2-го типа, гиперемия (Si 900 мг/кг м.т./день) [28] и отек легких (Mo 1,84 мг/м³, Cu 1,2–1,4 мг/м³) [1, 2], коричневая пигментация макрофагов, очаги эмфиземы и экссудация эритроцитов в просвет альвеол, геморрагический инфаркт (Cu 1,2–1,4 мг/м³, Al 1,70 мг/м³) [2, 17], очаги воспаления интерстиция (Mo 1,84 мг/м³, Cu 1,2–1,4 мг/м³, Al 20, 40, 100 мг/кг м.т., CoFe₂O₄ 0,5 мг/кг м.т.) [1, 2, 12, 13, 15, 29]. Кроме того, при воздействии НЧ наблюдались изменения в виде отложения коллагена в легких, утолщения альвеолярной стенки (Si 3 и 6 мг/кг м.т. и In/Sn 1, 2, 3, 6 мг/кг м.т.) [12, 21], что в совокупности с измене-

нием уровней МДА и воспалительных цитокинов подтверждает влияние НЧ на развитие фибротических изменений легких через воспалительное и окислительное повреждение.

Изменений на организменном уровне среди изучаемых статей обнаружено не было; также есть исследования, показывающие отсутствие существенных повреждений (Si 0,125 мг/кг м.т., Ag 200 мкг/кг м.т.)¹ [30]. Тем не менее наличие нарушений на остальных уровнях существенно повышает вероятность развития заболеваний легких и дыхательной системы в целом. Различия в результатах могут быть обусловлены рядом факторов: физико-химическими свойствами НЧ, вводимой дозой, способом и продолжительностью действия, методами детекции и видами экспериментальных животных.

Гепатотоксическое действие НЧ. Важным органом-мишенью для многих токсичных соединений является печень. Она осуществляет барьерную и депонирующую функции, что делает ее более уязвимой к повреждающему действию НЧ [4]. На молекулярно-генетическом уровне при воздействии НЧ Al (100 мг/кг м.т.), Si (500 мкг/кг м.т. и 1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т.), Ni (1, 20, 150 мг/кг м.т.), Ag (50 мг/кг м.т., 200 ppb и 5 мкг/кг м.т.), Ag+Zn (50 + 30 мг/кг м.т.), Fe (100 мг/кг м.т.) выявляли повышение активных форм кислорода (АФК) [7, 31–33], 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) – основного продукта окисления ДНК [34], реагирующих с тиобарбитуровой кислотой веществ [31], оксида азота (NO) [35], МДА [7, 29, 32, 35–37], окисленного глутатиона [32] со снижением восстановленного глутатиона [32, 37], каталазы [29, 31, 35–37], пероксидазы [29, 31, 35, 36], СОД [29, 31, 35, 36] в печени. Другое исследование, наоборот, показало увеличение СОД и каталазы, что авторы объясняют активацией защитной механизмов обратной связи [34]. Явно фиксируется дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, который вызывает нарушение целостности клеточных мембран и повреждение ДНК [38]. Помимо окислительного стресса, в тканях печени индуцировался стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР). При воздействии НЧ Si (1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т.) наблюдался повышенный уровень белка, связывающего тяжелую цепь иммуноглобулина в печени. В этом же исследовании наблюдали аномалии ЭПР: расширение пространства ЭПР, отсоединение рибосом, нарушение целостности и структуры ЭПР [32].

Развитие воспаления в ответ на экспозицию НЧ (Ti 50 мг/кг м.т., Ag 50 мг/кг м.т. и 200 ppb, Ag+Zn 50 + 30 мг/кг м.т., Ni 1, 20, 150 мг/кг м.т.) сопровождалось изменением уровней воспалительных цитокинов: возросли TNF- α [7, 35, 37], IL-1 β [7, 36, 37], IL-6 [7, 37] и снизились IL-10 [37]. К тому же

¹ Toxicity Study of Silica Nanoparticles Following 94-Day Repeated Oral Administration in Sprague Dawley Rats: preprint (Version 1) / X. Cao, B. Xie, M. Xu, J. Li, X. Dai, Y. Tian, J. Zhang, Y. Chen [et al.] // Research Square. – 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4531919/v1

при воздействии НЧ Al (1,70 мг/м³, 100 мг/кг м.т.), Se (0,2 мг/кг м.т.), Si (250 мг/кг м.т., 500 мкг/кг м.т.), Ti (50 мг/кг м.т.), Ag (10 % м.т.), Ni (1, 20, 150 мг/кг м.т.) и Fe (100 мг/кг м.т.) зафиксировали повышение активности АЛТ [4, 7, 8, 17, 29, 31, 35–37], АСТ² [4, 7, 17, 29, 31, 35–37] и ЛДГ [36], увеличение содержания лизофосфатидилинозитолов [4] и прямого билирубина [17, 29], снижение концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) [4], сукцинатдегидрогеназы [4], уменьшение содержания желчной и гликохолевой кислот [4], альбумина [31, 35, 36], общего белка [36], креатинина [6] в сыворотке крови. По другим данным концентрации ЩФ [17, 29, 31, 36] и альбумина [11] повышались. Схожие изменения наблюдались в гомогенатах печени: значительное дозозависимое увеличение активности печеночных ЛДГ, АЛТ и АСТ (Si 1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т.) [32]. Повышенные значения трансаминаз и ЩФ в печени свидетельствуют о воспалении, дисфункции митохондрий гепатоцитов и окислительном или нитрозативном стрессе [31].

Характерным для токсического повреждения НЧ печени оказалось изменение липидного обмена. НЧ Si (1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т.) вызвали увеличение экспрессии уровней мРНК генов *Fasn*, *Elovl6* и *Scd1*, связанных с синтезом жирных кислот [32, 39, 40], снижение экспрессии генов *Cpt1a*, *Acox1* и *Ppara*, участвующих в бета-окислении жирных кислот [32, 41], *Scarb1*, *Abca1*, *Abcg1* и *Lxra*, участвующих в обратном транспорте холестерина [32, 42]. Также были выявлены нарушения липидного обмена после воздействия НЧ Al (100 мг/кг м.т.), Ti (50 мг/кг м.т.), Si (1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т. и 1000 мг/кг м.т.), Ag (5, 10 и 15 мг/л), Ni (1, 20, 150 мг/кг м.т.). В липидном спектре фиксировали повышение уровней триглицеридов [6, 11, 29, 32, 35], холестерина [11, 32, 35, 36] и липопротеинов низкой и очень низкой плотности [29, 35] при снижении уровня липопротеинов высокой плотности [29, 35]. После воздействия НЧ Se в дозах 0,2, 1 и 2 мг/кг м.т. отмечались изменения в бета-окислении жирных кислот (по изменению в содержании ацилкарнитинов и их производных в крови крыс) [4]. НЧ Ag (200 ppb) увеличивали продукцию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в печени [34]. Накопление в крови АПФ и эфиров жирных кислот, повышенное содержание лизофосфатидилэтаноламинов, уменьшение содержания желчной и гликохолевой кислот указывают на угнетение секреторной функции печени и ее повреждение [4, 34].

Еще одним механизмом токсического действия НЧ является апоптоз. Было выяснено, что под дей-

ствием НЧ Si, Ni, Ag и Zn у крыс повышалась экспрессия генов *Bax* (Si 900 мг/кг м.т., Ni 1, 20, 150 мг/кг м.т.), *Bcl-2* (Si 600 мг/кг м.т.), *Caspase3* (*Cas-3*) (Si 900 мг/кг м.т., Ni 1, 20, 150 мг/кг м.т., Ag 50 мг/кг м.т., Ag+Zn 50 + 30 мг/кг м.т.) и *p53* (Ni 1, 20, 150 мг/кг м.т.) [28, 36, 37]. Уровень *Bcl-2* снижался под действием НЧ Ni [36], что объясняется угнетением антиапоптотической системы. Изменение экспрессии этих генов подтверждает развитие апоптоза [43, 44].

Окислительный стресс, воспаление и апоптоз вызывают изменения на остальных уровнях организма. Так, на клеточном уровне в гепатоцитах крыс после воздействия НЧ Si (500 мкг/кг м.т.) и Ag (10 % м.т., 50 мг/кг м.т., 5 мкг/кг м.т., 0,04 мг/л¹) отмечают дегенеративно-дистрофические изменения ядра (кариорексис, кариопиконоз, кариолизис) и цитоплазмы (вакуолизация), а также аниокариоз и гипертрофию цитоплазмы [8, 10, 31, 33, 37]. Воздействие НЧ также приводит к развитию митохондриальных нарушений. Так, НЧ Se (2 мг/кг м.т.) и Si (1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т.) вызывали снижение соотношения нормальных митохондрий [4], их деформации, разрыв и исчезновение крист [32]. Кроме того, НЧ Se (1мг/кг м.т., 2 мг/кг м.т.), Al (100 мг/кг м.т.), Si (500 мкг/кг м.т.) и Ag (0,04 мг/л-1) увеличивали долю дегенеративно измененных гепатоцитов, а также число безъядерных гепатоцитов и купферовских клеток [4, 10, 29, 31]. Были выявлены патологические изменения в виде дезорганизации гепатоцитов (Al 100 мг/кг м.т., Si 500 мкг/кг м.т.) [29, 31], инфильтрации воспалительными клетками (Si 500 мг/кг м.т., 1,5, 3,0, и 6,0 мг/кг м.т., Al 100 мг/кг м.т., 18 и 54 мкг/мышь)³ [18, 29, 32], агрегатами макрофагов (Sn 54 и 162 мкг/мышь, Ti 162 мкг/мышь, Ag 5, 10, 15 мг/л) [11, 18], лимфоцитами и инородными материалами (Sn 54 и 162 мкг/мышь, Ti 162 мкг/мышь) [18].

На тканевом и органном уровнях заметно развитие дистрофий, индуцированных воспалением. Так, при воздействии НЧ (Mo 1,84 мг/м³, Ag 5, 10, 15 мг/л) наблюдались распространенные гидропические [1], гиалиново-капельные [1] и жировые дистрофии печени [1, 11]. В некоторых случаях были зафиксированы некротические изменения: зоны некроза в паренхиме печени (Al 100 мг/кг м.т., Si 500 мкг/кг м.т., Si 900 мг/кг м.т./день и Ag 5, 10, 15 мг/л) [11, 28, 29, 31], в том числе желчных протоков (Al 100 мг/кг м.т., Ti 50 мг/кг м.т.) [29, 35]. Как и в легких, были выражены фибротические изменения: отложение коллагеновых волокон в перипортальной и перипортальной областях (Al 100 мг/кг м.т., Ti 50 мг/кг м.т.) [29, 35], повышенное отложение липидов и коллагена в печеночной ткани (Si 1,5,

² Toxicity Study of Silica Nanoparticles Following 94-Day Repeated Oral Administration in Sprague Dawley Rats: preprint (Version 1) / X. Cao, B. Xie, M. Xu, J. Li, X. Dai, Y. Tian, J. Zhang, Y. Chen [et al.] // Research Square. – 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4531919/v1

³ Там же.

3,0, и 6,0 мг/кг м.т.) [32]. Также одно из исследований гистоморфологии печени показало, что в зависимости от пути поступления меняется степень повреждения: при пероральном поступлении НЧ Ni (150 мг/кг м.т.) отмечали застой, клеточную дегенерацию и инфильтрацию мононуклеарных клеток в печени, при внутрибрюшинном (20 мг/кг м.т.) – помимо инфильтрации мононуклеарных клеток, наблюдали кровоизлияние, пролиферацию клеток Купфера, синусоидальное расширение и некроз, а при внутривенном пути поступления в дозировке 1 мг/кг м.т. – схожие нарушения, кроме некроза [36].

Токсическое действие НЧ на печень проявляется преимущественно в виде воспалительных, дистрофических, фибротических и некротических изменений. Нарушения на организменном уровне авторами не оценивались, однако угнетение работы печени ввиду большой значимости выполняемых ею функций повышает риски развития многих заболеваний, в том числе других органов и систем. Лишь в единичном исследовании (Ag 200 мкг/кг м.т.) [30] не проявилось токсическое действие на печень, что может быть связано как со свойствами самого вещества, так и с условиями эксперимента.

Кардиотоксическое действие НЧ. В ряде исследований, в том числе в одном из наших [45], выявлено токсическое действие наночастиц на сердце. На молекулярно-генетическом уровне наблюдается усиление процессов окислительного и нитрозативного стресса под действием НЧ (Ag 0,5 мг/кг м.т., Cu 400 мг/кг м.т. и Fe 100 мг/кг м.т.) – выявлено значительное повышение уровней АФК, МДА [7], перекисного окисления липидов, восстановленного глутатиона, окисленного глутатиона [46], общей концентрации NO [46, 47], общего тиола, веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, при сниженных уровнях СОД, каталазы и восстановленного глутатиона [47] в сердечных гомогенатах. Были зафиксированы признаки воспаления и апоптоза. В исследовании НЧ Ag (0,5 мг/кг м.т.) отмечалось значительное повышение концентрации IL-6 [46]. А в исследовании НЧ Ti и Zn (10 мг/кг м.т.) была показана тенденция к увеличению продукции TNF- α . Также было выявлено изменение продукции апоптических и аутофагических белков: снижение Cyt-C и Bcl-2 и увеличение LC3B, Beclin-1, Cas-3 и Cas-9, а также возрастание уровней кальция, что, вероятно, связано с повреждением митохондрий [48].

Окислительный стресс вызывает повреждение тканей миокарда и воспаление, которое, в свою очередь, ведет к повреждению тканей и усугубляет окислительный стресс [46]. Так формируется замк-

нутый круг, который начинается с клеточного уровня – чаще нарушений структуры митохондрий, и заканчивается гистоморфологическими изменениями органа, что впоследствии приводит к сердечной дисфункции.

При воздействии НЧ Al (1,70 мг/м³), Si (250 мг/кг м.т., 500 мкг/кг м.т.), Ag (0,5 мг/кг м.т.), Pb (2,32 мг/кг м.т.), Cd (0,22 мг/кг м.т.) и Cu (400 мг/кг м.т.) у крыс и мышей было зафиксировано снижение тропонина [17] и АСТ⁴ [17, 45], увеличение ЛДГ [17, 46, 47], миоглобина [47] и креатининкиназы-МВ [46, 47]. В некоторых исследованиях под действием НЧ Pb (2,5 мг/кг м.т.) и Cu (400 мг/кг м.т.), наоборот, наблюдали снижение активности креатининкиназы и ЛДГ [45], увеличение АСТ [47]. Такие изменения указывают на клеточное повреждение сердца наночастицами, а колебания показателей можно объяснить разными фазами ответной реакции на повреждение и отличающимися условиями экспериментов.

На клеточном уровне при воздействии НЧ Pb (2,5 мг/кг м.т.) заметны некоторые потери миофибрилл, разрушение внутреннего пространства митохондрий и, как следствие, снижение силы изометрических сокращений изолированных препаратов миокарда [45]. Это согласуется с результатами оценки митохондриальной функции: НЧ Ti и Zn в дозах 10 мг/кг м.т. при воздействии на крыс ускоряли потребление кислорода митохондриями сердца, разобщая их. Кроме того, наблюдались области с дезорганизацией саркомера с потерей ультраструктурного выравнивания, небольшими дезорганизованными митохондриями, элементарными частицами и лизосомами внутри, а также признаки апоптоза [48].

На тканевом и органном уровнях для сердца, как и для печени, оказалось характерным развитие дистрофии – при воздействии НЧ Pb (2,5 мг/кг м.т.) отмечали начальные признаки дистрофии миокарда [45]. А в исследовании НЧ Cu (100 мг/кг м.т.) наблюдались выраженная гипертрофия миокарда, умеренная конгестия и тяжелый очаговый некроз кардиомиоцитов с воспалительной клеточной инфильтрацией [47]. Фибротические изменения в виде скоплений коллагена фиксировались в одном исследовании (НЧ Zn и Ti 10 мг/кг м.т.) [48]. С другой стороны, при воздействии НЧ Ag (0,5 мг/кг м.т.) морфологические изменения структур сердца зафиксированы не были [46]. Это можно объяснить использованием покрытия НЧ Ag полиэтиленгликолем, обеспечивающим меньшее токсическое действие на организм, хотя после воздействия на крыс НЧ Si (без оболочки) в дозе 500 мг/кг м.т. также представлены данные об отсутствии значительных изменений⁵, что может быть связано с условиями эксперимента.

⁴ Toxicity Study of Silica Nanoparticles Following 94-Day Repeated Oral Administration in Sprague Dawley Rats: preprint (Version 1) / X. Cao, B. Xie, M. Xu, J. Li, X. Dai, Y. Tian, J. Zhang, Y. Chen [et al.] // Research Square. – 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4531919/v1

⁵ Там же.

Даже небольшие изменения в сердце могут спровоцировать функциональные нарушения в его работе. Так, на организменном уровне при воздействии на крыс НЧ Рb в дозе 2,5 мг/кг м.т. наблюдалась тенденция к увеличению интервала QT, амплитуды зубца T и продолжительности интервала QRS [45]. Таким образом, НЧ вносят свой вклад в развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, тем самым увеличивая риски для здоровья населения.

Выводы. Представленный обзор научной литературы систематизирует и обобщает данные о пульмоно-, гепато- и кардиотоксических эффектах наночастиц на разных уровнях организации живого, раскрывая влияние НЧ как существенный фактор риска для здоровья населения. Обзор данных также освещает эффекты токсического действия НЧ при разных путях поступления, различной химической природе токсиканта, уровнях воздействующих доз, от чего зависит степень риска развития и тяжести индуцированных патологических состояний.

В качестве основных механизмов токсического действия можно выделить тесно связанные между собой прямое повреждение, генотоксичность, мито-

хондриальное повреждение, апоптоз, воспаление и окислительный стресс: действие НЧ, как правило, индуцирует изменение уровней биомаркеров повреждения, гено- и цитотоксические явления, чрезмерную выработку АФК, повышение уровней медиаторов воспаления и повреждение тканей, что может вызывать заболевания не только изученных органов, но и некоторых систем организма. Оценка и анализ массива экспериментальных исследований по изучению потенциальных рисков действия НЧ на различных структурных уровнях могут быть использованы для выявления закономерностей такого воздействия и разработки критериев и методов гигиенической оценки рисков здоровью населения, а также для дальнейшей разработки системы профилактических мер, направленных на повышение устойчивости организма к пульмоно-, гепато- и кардиотоксическим эффектам НЧ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Исследование и сравнительная оценка токсичности наночастиц оксида молибдена (VI) при многократной ингаляционной экспозиции крыс / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, М.С. Степанков, А.М. Игнатова, А.Е. Николаева, О.В. Пустовалова // Российские нанотехнологии. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 260–267. DOI: 10.56304/S1992722323020139
2. Степанков М.С. Оценка особенностей биоаккумуляции 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
3. Combination of cobalt, chromium and titanium nanoparticles increases cytotoxicity in vitro and pro-inflammatory cytokines in vivo / Z. Liu, H. Liu, R. Vowden, L. Hughes, D. Qi, W. Francis, G. Perino, R. Pink [et al.] // J. Orthop. Translat. – 2022. – Vol. 38. – P. 203–212. DOI: 10.1016/j.jot.2022.10.013
4. Оценка влияния наночастиц оксида селена на морфофункциональное состояние печени (экспериментальные данные) / Ю.В. Рябова, М.П. Сутункова, А.И. Чемезов, И.А. Минигалиева, Т.В. Бушуева, И.Г. Шеломенцев, С.В. Клинова, Р.Р. Сахаутдинова // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 147–156. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14
5. The influence of size and surface chemistry on the bioavailability, tissue distribution and toxicity of gold nanoparticles in zebrafish (*Danio rerio*) / D.L. Windell, S. Mourabit, J. Moger, S.F. Owen, M.J. Winter, C.R. Tyler // Ecotoxicology and Environmental Safety. – 2023. – Vol. 260. – P. 115019. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115019
6. Oral toxicological study of titanium dioxide nanoparticles with a crystallite diameter of 6 nm in rats / J.-I. Akagi, Y. Mizuta, H. Akane, T. Toyoda, K. Ogawa // Part. Fibre Toxicol. – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 23. DOI: 10.1186/s12989-023-00533-x
7. Ultrasmall iron oxide nanoparticles cause significant toxicity by specifically inducing acute oxidative stress to multiple organs / L. Wu, W. Wen, X. Wang, D. Huang, J. Cao, X. Qi, S. Shen // Part. Fibre Toxicol. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 24. DOI: 10.1186/s12989-022-00465-y
8. Liver tissue changes induced by biological and chemical silver nanoparticles in trained male Wistar rats / S.J. Ziaolhagh, M. Ardakanizadeh, A. Kaveh, B. Yahyaei // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2023. – Vol. 79. – P. 127253. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127253
9. An in vitro and in vivo study of the efficacy and toxicity of plant-extract-derived silver nanoparticles / A.S. Desai, A. Singh, Z. Edis, S. Haj Bloukh, P. Shah, B. Pandey, N. Agrawal, N. Bhagat // J. Funct. Biomater. – 2022. – Vol. 13, № 2. – P. 54. DOI: 10.3390/jfb13020054
10. Toxicity of silver nanoparticles in the presence of zinc oxide nanoparticles differs for acute and chronic exposures in zebrafish / M. Mahjoubian, A.S. Naeemi, Z. Moradi-Shoeli, C.R. Tyler, B. Mansouri // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2023. – Vol. 84, № 1. – P. 1–17. DOI: 10.1007/s00244-022-00965-0
11. Biochemical and pathophysiological responses in *Capoeta capoeta* under lethal and sub-lethal exposures of silver nanoparticles / D. Azadikhah, A.M. Yalsuyi, S. Saha, N.C. Saha, C. Faggio // Water. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 585. DOI: 10.3390/w15030585
12. Pulmonary and systemic toxicity in a rat model of pulmonary alveolar proteinosis induced by indium-tin oxide nanoparticles / N. Liu, Y. Guan, C. Zhou, Y. Wang, Z. Ma, S. Yao // Int. J. Nanomedicine. – 2022. – Vol. 17. – P. 713–731. DOI: 10.2147/IJN.S338955

13. Mechanistic approach on the pulmonary oxido-inflammatory stress induced by cobalt ferrite nanoparticles in rats / E.I. Hassanen, R.E. Abdelrahman, H. Aboul-Ella, M.A. Ibrahim, S. El-Dek, M. Shaalan // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2024. – Vol. 202, № 2. – P. 765–777. DOI: 10.1007/s12011-023-03700-5
14. The protective effect of *Nigella sativa* extract on lung inflammation and oxidative stress induced by lipopolysaccharide in rats / A. Mokhtari-Zaer, F. Norouzi, V.R. Askari, M.R. Khazdair, N.M. Roshan, M. Boskabady, M. Hosseini, M.H. Boskabady // *J. Ethnopharmacol.* – 2020. – Vol. 253. – P. 112653. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112653
15. Toll-like receptor 4 is a key regulator of asthma exacerbation caused by aluminum oxide nanoparticles via regulation of NF- κ B phosphorylation / J.-O. Lim, W.-I. Kim, S.-W. Pak, S.-J. Lee, S.-H. Park, I.-S. Shin, J.-C. Kim // *J. Hazard. Mater.* – 2023. – Vol. 448. – P. 130884. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.130884
16. Zingerone ameliorates oxidative stress and inflammation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis: modulation of the expression of TGF- β 1 and iNOS / H. Gungor, M. Ekici, M. Onder Karayigit, N.H. Turgut, H. Kara, E. Arslanbas // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 393, № 9. – P. 1659–1670. DOI: 10.1007/s00210-020-01881-7
17. Землянова М.А., Зайцева Н.В., Степанков М.С. Особенности токсического действия нано- и микрочастицы оксида алюминия при многократной ингаляционной экспозиции // *Гигиена и санитария.* – 2023. – Т. 102, № 5. – С. 502–508. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-502-508
18. Acute phase response following pulmonary exposure to soluble and insoluble metal oxide nanomaterials in mice / C. Torero Gutierrez, C. Loizides, I. Hafez, A. Brostrom, H. Wolff, J. Szarek, T. Berthing, A. Mortensen [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 4. DOI: 10.1186/s12989-023-00514-0
19. Оценка острой токсичности наночастиц оксида свинца на крысах при ингаляционной экспозиции / М.П. Сутункова, И.А. Минигалиева, С.В. Клинова, Ю.В. Рябова, А.В. Тажигулова, Л.В. Шабардина, В.А. Батенева, И.Г. Шеломенцев, Л.И. Привалова // *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО.* – 2023. – Т. 31, № 9. – С. 24–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30
20. Poutout-Belissent F., Grant S.N., Tepper J.S. Aspiration and inspiration: Using bronchoalveolar lavage for toxicity assessment // *Toxicol. Pathol.* – 2021. – Vol. 49, № 2. – P. 386–396. DOI: 10.1177/0192623320929318
21. Lung single-cell transcriptomics offers insights into the pulmonary interstitial toxicity caused by silica nanoparticles / Y. Li, Q. Yao, H. Xu, J. Ren, Y. Zhu, C. Guo, Y. Li // *Environ. Health (Wash.).* – 2024. – Vol. 2, № 11. – P. 786–801. DOI: 10.1021/envhealth.4c00052
22. Correlation between oxidative stress and hydroxyproline content in liver fibrosis / A. Nabil, I. Ali, G. Shiha, F. Zahran // *Biochemistry Letters.* – 2021. – Vol. 17. – P. 22–29. DOI: 10.21608/blj.2021.180487
23. Oxidative stress contributes to the induction and persistence of TGF- β 1 induced pulmonary fibrosis / Y. Cui, J. Robertson, S. Maharaj, L. Waldhauser, J. Niu, J. Wang, L. Farkas, M. Kolb, J. Gaudie // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 1122–1133. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.04.005
24. Regulation of gasdermin D by miR-379-5p is involved in arsenite-induced activation of hepatic stellate cells and in fibrosis via secretion of IL-1 β from human hepatic cells / J. Li, J. Xue, D. Wang, X. Dai, Q. Sun, T. Xiao, L. Wu, H. Xia [et al.] // *Metallomics.* – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 483–495. DOI: 10.1039/c8mt00321a
25. Elevated interleukin-4 levels predicted advanced fibrosis in chronic hepatitis C / B. Batsaikhan, M.-Y. Lu, M.-L. Yeh, C.-I. Huang, C.-F. Huang, Z.-Y. Lin, S.-C. Chen, J.-F. Huang [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2019. – Vol. 82, № 4. – P. 277–281. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000064
26. Chronic inflammation involves CCL11 and IL-13 to facilitate the development of liver cirrhosis and fibrosis in chronic hepatitis B virus infection / S.-W. Wong, Y.-W. Ting, Y.-K. Yong, H.-Y. Tan, M. Barathan, B. Riazalhosseini, C.J. Bee, K.-K. Tee [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2021. – Vol. 81, № 2. – P. 147–159. DOI: 10.1080/00365513.2021.1876245
27. COX-2 is required to mediate crosstalk of ROS-dependent activation of MAPK/NF- κ B signaling with pro-inflammatory response and defense-related NO enhancement during challenge of macrophage-like cell line with *Giardia duodenalis* / Y. Zhao, Y. Yang, M. Liu, X. Qin, X. Yu, H. Zhao, X. Li, W. Li // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2022. – Vol. 16, № 4. – P. e0010402. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010402
28. In vivo toxicity of oral administrated nano-SiO₂: Can food additives increase apoptosis? / M. Firouzmandi, M. Hejazy, A. Mohammadi, A.A. Shahbazfar, R. Norouzi // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2023. – Vol. 201, № 10. – P. 4769–4778. DOI: 10.1007/s12011-022-03542-7
29. Ameliorative effects of quercetin against hepatic toxicity of oral sub-chronic co-exposure to aluminum oxide nanoparticles and lead-acetate in male rats / K. Abo-EL-Sooud, Y.M. Abd-Elhakim, M.M.M. Hashem, A.E. El-Metwally, B.A. Hassan, H.H.M. El-Nour // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2023. – Vol. 396, № 4. – P. 737–747. DOI: 10.1007/s00210-022-02351-y
30. Effect of silver nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquid on the hematological, hepatic, and renal functions of albino rats / M.S. Edan, F.I. Sultan, A.H. Attallah, A.J. Haider, M.J. Haider, A.T. Tawfeeq, N.N. Hussein, O. Husain Khalif // *Iraqi Journal of Science.* – 2023. – Vol. 64, № 12. – P. 6242–6256. DOI: 10.24996/ij.s.2023.64.12.13
31. Synthesis and characterization of silica, silver-silica, and zinc oxide-silica nanoparticles for evaluation of blood biochemistry, oxidative stress, and hepatotoxicity in Albino Rats / A. Ali, S. Saeed, R. Hussain, G. Afzal, A.B. Siddique, G. Parveen, M. Hasan, G. Caprioli // *ACS Omega.* – 2023. – Vol. 8, № 23. – P. 20900–20911. DOI: 10.1021/acsomega.3c01674
32. Silica nanoparticles aggravated the metabolic associated fatty liver disease through disturbed amino acid and lipid metabolisms-mediated oxidative stress / A. Abulikemu, X. Zhao, H. Xu, Y. Li, R. Ma, Q. Yao, J. Wang, Z. Sun [et al.] // *Redox Biol.* – 2023. – Vol. 59. – P. 102569. DOI: j.redox.2022.102569

33. Subacute toxic effects of silver nanoparticles oral administration and withdrawal on the structure and function of adult Albino Rats' hepatic tissue / S.M. Yousof, H. Erfan, M.M. Hosny, S.A. Shehata, K. El-Sayed // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. 3890–3898. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.02.054
34. Nayek S., Lund A.K., Verbeck G.F. Inhalation exposure to silver nanoparticles induces hepatic inflammation and oxidative stress, associated with altered renin-angiotensin system signaling, in Wistar rats // *Environ. Toxicol.* – 2022. – Vol. 37, № 3. – P. 457–467. DOI: 10.1002/tox.23412
35. Assessment of the oxidative damage and genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles and exploring the protective role of holy basil oil nanoemulsions in rats / M.F. Sallam, H.M.S. Ahmed, A.A. El-Nekeety, K.A. Diab, S.H. Abdel-Aziem, H.A. Sharaf, M.A. Abdel-Wahhab // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2023. – Vol. 201, № 3. – P. 1301–1316. DOI: 10.1007/s12011-022-03228-0
36. Comparison of nickel oxide nano and microparticles toxicity in rat liver: molecular, biochemical, and histopathological study / C. Adiguzel, H. Karaboduk, F.G. Apaydin, S. Kalender, Y. Kalender // *Toxicol. Res. (Camb.)*. – 2023. – Vol. 12, № 5. – P. 741–750. DOI: 10.1093/toxres/tfad062
37. Evaluation of the ameliorative effect of zinc nanoparticles against silver nanoparticle-induced toxicity in liver and kidney of rats / A.M. Shehata, F.M.S. Salem, E.M. El-Saied, S.S. Abd El-Rahman, M.Y. Mahmoud, P.A. Noshay // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2022. – Vol. 200, № 3. – P. 1201–1211. DOI: 10.1007/s12011-021-02713-2
38. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 97. – P. 55–74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
39. Effect of ELOVL6 on the lipid metabolism of bovine adipocytes / Z. Junjvlieke, R. Khan, C. Mei, G. Cheng, S. Wang, S.H.A. Raza, J. Hong, X. Wang [et al.] // *Genomics.* – 2020. – Vol. 112, № 3. – P. 2282–2290. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.12.024
40. FASN, SCD1 and ANXA9 gene polymorphism as genetic predictors of the fatty acid profile of sheep milk / E. Pecka-Kielb, I. Kowalewska-Luczak, E. Czerniawska-Piątkowska, B. Króliczewska // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 23761. DOI: 10.1038/s41598-021-03186-y
41. Mechanisms mediating the regulation of peroxisomal fatty acid beta-oxidation by PPAR α / M. Tahri-Joutey, P. Andreoletti, S. Surapureddi, B. Nasser, M. Cherkaoui-Malki, N. Latruffe // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8969. DOI: 10.3390/ijms22168969
42. Genomic variants and multilevel regulation of ABCA1, ABCG1, and SCARB1 expression in atherogenesis / A.V. Rozhkova, V.G. Dmitrieva, E.V. Nosova, A.D. Dergunov, S.A. Limborska, L.V. Dergunova // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* – 2021. – Vol. 8, № 12. – P. 170. DOI: 10.3390/jcdd8120170
43. Hussar P. Apoptosis regulators Bcl-2 and Caspase-3 // *Encyclopedia.* – 2022. – Vol. 2, № 4. – P. 1624–1636. DOI: 10.3390/encyclopedia2040111
44. Westphal D., Kluck R.M., Dewson G. Building blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis // *Cell Death Differ.* – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 196–205. DOI: 10.1038/cdd.2013.139
45. On the mechanisms of the cardiotoxic effect of lead oxide nanoparticles / I.A. Minigaliyeva, S.V. Klinova, M.P. Sutunkova, Y.V. Ryabova, I.E. Valamina, I.G. Shelomentsev, N.T. Shtin, T.V. Bushueva [et al.] // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 49–61. DOI: 10.1007/s12012-023-09814-5
46. Impact of intratracheal administration of polyethylene glycol-coated silver nanoparticles on the heart of normotensive and hypertensive mice / A. Nemmar, S. Al-Salam, Y.E. Greish, S. Beegam, N.E. Zaaba, B.H. Ali // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 8890. DOI: 10.3390/ijms24108890
47. Tousson E., El-Gharbawy D.M. Impact of Saussurea lappa root extract against copper oxide nanoparticles induced oxidative stress and toxicity in rat cardiac tissues // *Environ. Toxicol.* – 2023. – Vol. 38, № 2. – P. 415–421. DOI: 10.1002/tox.23688
48. Food-grade titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles induce toxicity and cardiac damage after oral exposure in rats / M.A. Herrera-Rodríguez, M. Del Pilar Ramos-Godinez, A. Cano-Martínez, F.C. Segura, A. Ruiz-Ramírez, N. Pavon, E. Lira-Silva, R. Bautista-Pérez [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 43. DOI: 10.1186/s12989-023-00553-7

Современные данные о пульмоно-, гепато- и кардиотоксичности наночастиц in vivo (литературный обзор) / Н.А. Гертан, М.П. Сутункова, Л.В. Шабардина, Т.В. Махорина, К.М. Никогосян, Р.Ф. Минигалиева // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 2. – С. 185–195. DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.16

UDC 613.632.2; 615.916
DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.16.eng



Review

UPDATE ON PULMONO-, HEPATO-, AND CARDIOTOXICITY OF NANOPARTICLES *IN VIVO*: A LITERATURE REVIEW

**N.A. Gertan¹, M.P. Sutunkova^{1,2}, L.V. Shabardina¹, T.V. Makhorina¹,
K.M. Nikogosyan¹, R.F. Minigalieva^{1,3}**

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prevention and Occupational Health of Industrial Workers, 30 Popov St., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

³Ural Federal University, 51 Lenin Ave., Yekaterinburg, 620000, Russian Federation

A wide use of nanoparticles (NPs) in various industries, agriculture, science, medicine and cosmetology, as well as their omnipresence in the environment necessitate a comprehensive study of their effects on living systems to predict health risks and develop preventive measures. In this study, we aimed to study and systematize available scientific evidence of toxic effects of nanoparticles on the lungs, liver, and heart.

*The search for publications issued in 2022–2024 was carried out in Russian (eLIBRARY.RU) and foreign (PubMed, Google Scholar) databases and electronic libraries. Articles containing information on health effects of particles in the 1–100 nanometer range were eligible for inclusion in the review while descriptions of *in vitro*, *in silico*, and epidemiological studies were excluded. Of more than 150 articles screened, we selected 31 full-text *in vivo* study publications (including one preprint) and 18 articles describing the identified effects.*

Toxic effects of nanoparticles are attributed to their unique properties and depend on numerous factors, including chemical composition, size, and shape of nanoparticles, their concentration, exposure duration, and ability to cross internal barriers of the body. Adverse effects of nanoparticles are observed at all structural levels of the organism. Nanoparticles mainly induce inflammatory, dystrophic and necrotic changes. Closely interrelated inflammation and oxidative stress are the main mechanisms of toxicity.

Assessment and analysis of an array of experimental studies on potential risks of nanoparticle exposure at various structural levels make it possible to identify minute changes in organs for further development of a system of preventive measures aimed at increasing resistance to such NP-mediated pathological effects.

Keywords: nanotoxicity, nanoparticles, intoxication, review, *in vivo* studies, lung, liver, heart.

References

1. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Ignatova A.M., Nikolaeva A.E., Pustovalova O.V. Issledovanie i sravnitel'naya otsenka toksichnosti nanochastits oksida molibdena (VI) pri mnogokratnoi ingalyatsionnoi ekspozitsii kryz [Study and comparative evaluation of toxicity of molybdenum (VI) oxide nanoparticles upon repeated inhalation exposure in rats]. *Rossiiskie nanotekhnologii*, 2023, vol. 18, no. 2, pp. 260–267. DOI: 10.56304/S1992722323020139 (in Russian).
2. 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
3. Liu Z., Liu H., Vowden R., Hughes L., Qi D., Francis W., Perino G., Pink R. [et al.]. Combination of cobalt, chromium and titanium nanoparticles increases cytotoxicity *in vitro* and pro-inflammatory cytokines *in vivo*. *J. Orthop. Translat.*, 2022, vol. 38, pp. 203–212. DOI: 10.1016/j.jot.2022.10.013

© Gertan N.A., Sutunkova M.P., Shabardina L.V., Makhorina T.V., Nikogosyan K.M., Minigalieva R.F., 2025

Natalia A. Gertan – Junior Researcher of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: gertan00@mail.ru; tel.: +7 (343) 371-11-05; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3239-5998>).

Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, director; Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine (e-mail: sutunkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 371-20-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>).

Lada V. Shabardina – Junior Researcher of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: lada.shabardina@mail.ru; tel.: +7 (343) 371-11-05; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>).

Tatyana V. Makhorina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: lisa430@yandex.ru; tel.: +7 (343) 214-11-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6126-9706>).

Karen M. Nikogosyan – Junior Researcher of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis (e-mail: nikogho-syankm@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 371-20-87; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>).

Regina F. Minigalieva – laboratory research assistant of the Department of Molecular Biology and Electron Microscopy (e-mail: regina.minigalieva@yandex.ru; tel.: +7 (343) 371-20-87; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0013-6111>).

4. Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigalieva I.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V., Sakhautdinova R.R. Effects of selenium oxide nanoparticles on the morphofunctional state of the liver: experimental data. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 147–156. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.14.eng
5. Windell D.L., Mourabit S., Moger J., Owen S.F., Winter M.J., Tyler C.R. The influence of size and surface chemistry on the bioavailability, tissue distribution and toxicity of gold nanoparticles in zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, vol. 260, pp. 115019. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115019
6. Akagi J.-I., Mizuta Y., Akane H., Toyoda T., Ogawa K. Oral toxicological study of titanium dioxide nanoparticles with a crystallite diameter of 6 nm in rats. *Part. Fibre Toxicol.*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 23. DOI: 10.1186/s12989-023-00533-x
7. Wu L., Wen W., Wang X., Huang D., Cao J., Qi X., Shen S. Ultrasmall iron oxide nanoparticles cause significant toxicity by specifically inducing acute oxidative stress to multiple organs. *Part. Fibre Toxicol.*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 24. DOI: 10.1186/s12989-022-00465-y
8. Ziaolhagh S.J., Ardakanizadeh M., Kaveh A., Yahyaei B. Liver tissue changes induced by biological and chemical silver nanoparticles in trained male Wistar rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2023, vol. 79, pp. 127253. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127253
9. Desai A.S., Singh A., Edis Z., Haj Bloukh S., Shah P., Pandey B., Agrawal N., Bhagat N. An in vitro and in vivo study of the efficacy and toxicity of plant-extract-derived silver nanoparticles. *J. Funct. Biomater.*, 2022, vol. 13, no. 2, pp. 54. DOI: 10.3390/jfb13020054
10. Mahjoubian M., Naemi A.S., Moradi-Shoeili Z., Tyler C.R., Mansouri B. Toxicity of silver nanoparticles in the presence of zinc oxide nanoparticles differs for acute and chronic exposures in zebrafish. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 2023, vol. 84, no. 1, pp. 1–17. DOI: 10.1007/s00244-022-00965-0
11. Azadikhah D., Yalsuyi A.M., Saha S., Saha N.C., Faggio C. Biochemical and pathophysiological responses in *Capoeta capoeta* under lethal and sub-lethal exposures of silver nanoparticles. *Water*, 2023, vol. 15, no. 3, pp. 585. DOI: 10.3390/w15030585
12. Liu N., Guan Y., Zhou C., Wang Y., Ma Z., Yao S. Pulmonary and systemic toxicity in a rat model of pulmonary alveolar proteinosis induced by indium-tin oxide nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 2022, vol. 17, pp. 713–731. DOI: 10.2147/IJN.S338955
13. Hassanen E.I., Abdelrahman R.E., Aboul-Ella H., Ibrahim M.A., El-Dek S., Shaalan M. Mechanistic approach on the pulmonary oxido-inflammatory stress induced by cobalt ferrite nanoparticles in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2024, vol. 202, no. 2, pp. 765–777. DOI: 10.1007/s12011-023-03700-5
14. Mokhtari-Zaer A., Norouzi F., Askari V.R., Khazdair M.R., Roshan N.M., Boskabady M., Hosseini M., Boskabady M.H. The protective effect of *Nigella sativa* extract on lung inflammation and oxidative stress induced by lipopolysaccharide in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 2020, vol. 253, pp. 112653. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112653
15. Lim J.-O., Kim W.-I., Pak S.-W., Lee S.-J., Park S.-H., Shin I.-S., Kim J.-C. Toll-like receptor 4 is a key regulator of asthma exacerbation caused by aluminum oxide nanoparticles via regulation of NF- κ B phosphorylation. *J. Hazard. Mater.*, 2023, vol. 448, pp. 130884. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.130884
16. Gungor H., Ekici M., Onder Karayigit M., Turgut N.H., Kara H., Arslanbas E. Zingerone ameliorates oxidative stress and inflammation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis: modulation of the expression of TGF- β 1 and iNOS. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2020, vol. 393, no. 9, pp. 1659–1670. DOI: 10.1007/s00210-020-01881-7
17. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Stepankov M.S. Peculiarities of toxic effects produced by aluminum oxide nano- and microparticles under multiple inhalation exposure. *Gigiena i sanitariya*, 2023, vol. 102, no. 5, pp. 502–508. DOI: 10.47470/0016-9900-2023-102-5-502-508 (in Russian).
18. Torero Gutierrez C., Loizides C., Hafez I., Brostrom A., Wolff H., Szarek J., Berthing T., Mortensen A. [et al.]. Acute phase response following pulmonary exposure to soluble and insoluble metal oxide nanomaterials in mice. *Part. Fibre Toxicol.*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 4. DOI: 10.1186/s12989-023-00514-0
19. Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Klinova S.V., Ryabova Yu.V., Tazhigulova A.V., Shabardina L.V., Bateneva V.A., Shelomentsev I.G., Privalova L.I. Acute Toxicity Induced by Inhalation Exposure to Lead Oxide Nanoparticles in Rats. *ZNiSO*, 2023, vol. 31, no. 9, pp. 24–30. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30 (in Russian).
20. Poutout-Belissent F., Grant S.N., Tepper J.S. Aspiration and inspiration: Using bronchoalveolar lavage for toxicity assessment. *Toxicol. Pathol.*, 2021, vol. 49, no. 2, pp. 386–396. DOI: 10.1177/0192623320929318
21. Li Y., Yao Q., Xu H., Ren J., Zhu Y., Guo C., Li Y. Lung single-cell transcriptomics offers insights into the pulmonary interstitial toxicity caused by silica nanoparticles. *Environ. Health (Wash.)*, 2024, vol. 2, no. 11, pp. 786–801. DOI: 10.1021/envhealth.4c00052
22. Nabil A., Ali I., Shiha G., Zahran F. Correlation between oxidative stress and Hydroxyproline content in Liver Fibrosis. *Biochemistry Letters*, 2021, vol. 17, pp. 22–29. DOI: 10.21608/blj.2021.180487
23. Cui Y., Robertson J., Maharaj S., Waldhauser L., Niu J., Wang J., Farkas L., Kolb M., Gauldie J. Oxidative stress contributes to the induction and persistence of TGF- β 1 induced pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2011, vol. 43, no. 8, pp. 1122–1133. DOI: 10.1016/j.biocel.2011.04.005
24. Li J., Xue J., Wang D., Dai X., Sun Q., Xiao T., Wu L., Xia H. [et al.]. Regulation of gasdermin D by miR-379-5p is involved in arsenite-induced activation of hepatic stellate cells and in fibrosis via secretion of IL-1 β from human hepatic cells. *Metallomics*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 483–495. DOI: 10.1039/c8mt00321a
25. Batsaikhan B., Lu M.-Y., Yeh M.-L., Huang C.-I., Huang C.-F., Lin Z.-Y., Chen S.-C., Huang J.-F. [et al.]. Elevated interleukin-4 levels predicted advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2019, vol. 82, no. 4, pp. 277–281. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000064
26. Wong S.-W., Ting Y.-W., Yong Y.-K., Tan H.-Y., Barathan M., Riazalhosseini B., Bee C.J., Tee K.-K. [et al.]. Chronic inflammation involves CCL11 and IL-13 to facilitate the development of liver cirrhosis and fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2021, vol. 81, no. 2, pp. 147–159. DOI: 10.1080/00365513.2021.1876245
27. Zhao Y., Yang Y., Liu M., Qin X., Yu X., Zhao H., Li X., Li W. COX-2 is required to mediate crosstalk of ROS-dependent activation of MAPK/NF- κ B signaling with pro-inflammatory response and defense-related NO enhancement during

challenge of macrophage-like cell line with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2022, vol. 16, no. 4, pp. e0010402. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010402

28. Firouzmandi M., Hejazy M., Mohammadi A., Shahbazfar A.A., Norouzi R. In vivo toxicity of oral administrated nano-SiO₂: Can food additives increase apoptosis? *Biol. Trace Elem. Res.*, 2023, vol. 201, no. 10, pp. 4769–4778. DOI: 10.1007/s12011-022-03542-7

29. Abo-EL-Sooud K., Abd-Elhakim Y.M., Hashem M.M.M., El-Metwally A.E., Hassan B.A., El-Nour H.H.M. Ameliorative effects of quercetin against hepatic toxicity of oral sub-chronic co-exposure to aluminum oxide nanoparticles and lead-acetate in male rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2023, vol. 396, no. 4, pp. 737–747. DOI: 10.1007/s00210-022-02351-y

30. Edan M.S., Sultan F.I., Attallah A.H., Haider A.J., Haider M.J., Tawfeeq A.T., Hussein N.N., Husain Khalif O. Effect of silver nanoparticles synthesized by pulsed laser ablation in liquid on the hematological, hepatic, and renal functions of albino rats. *Iraqi Journal of Science*, 2023, vol. 64, no. 12, pp. 6242–6256. DOI: 10.24996/ij.s.2023.64.12.13

31. Ali A., Saeed S., Hussain R., Afzal G., Siddique A.B., Parveen G., Hasan M., Caprioli G. Synthesis and characterization of silica, silver-silica, and zinc oxide-silica nanoparticles for evaluation of blood biochemistry, oxidative stress, and hepatotoxicity in albino rats. *ACS Omega*, 2023, vol. 8, no. 23, pp. 20900–20911. DOI: 10.1021/acsomega.3c01674

32. Abulikemu A., Zhao X., Xu H., Li Y., Ma R., Yao Q., Wang J., Sun Z. [et al.]. Silica nanoparticles aggravated the metabolic associated fatty liver disease through disturbed amino acid and lipid metabolisms-mediated oxidative stress. *Redox Biol.*, 2023, vol. 59, pp. 102569. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102569

33. Yousof S.M., Erfan H., Hosny M.M., Shehata S.A., El-Sayed K. Subacute toxic effects of silver nanoparticles oral administration and withdrawal on the structure and function of adult Albino Rats' hepatic tissue. *Saudi J. Biol. Sci.*, 2022, vol. 29, no. 5, pp. 3890–3898. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.02.054

34. Nayek S., Lund A.K., Verbeck G.F. Inhalation exposure to silver nanoparticles induces hepatic inflammation and oxidative stress, associated with altered renin-angiotensin system signaling, in Wistar rats. *Environ. Toxicol.*, 2022, vol. 37, no. 3, pp. 457–467. DOI: 10.1002/tox.23412

35. Sallam M.F., Ahmed H.M.S., El-Nekeety A.A., Diab K.A., Abdel-Aziem S.H., Sharaf H.A., Abdel-Wahhab M.A. Assessment of the oxidative damage and genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles and exploring the protective role of holy basil oil nanoemulsions in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2023, vol. 201, no. 3, pp. 1301–1316. DOI: 10.1007/s12011-022-03228-0

36. Adiguzel C., Karaboduk H., Apaydin F.G., Kalender S., Kalender Y. Comparison of nickel oxide nano and microparticles toxicity in rat liver: molecular, biochemical, and histopathological study. *Toxicol. Res. (Camb.)*, 2023, vol. 12, no. 5, pp. 741–750. DOI: 10.1093/toxres/tfad062

37. Shehata A.M., Salem F.M.S., El-Saied E.M., Abd El-Rahman S.S., Mahmoud M.Y., Noshay P.A. Evaluation of the ameliorative effect of zinc nanoparticles against silver nanoparticle-induced toxicity in liver and kidney of rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2022, vol. 200, no. 3, pp. 1201–1211. DOI: 10.1007/s12011-021-02713-2

38. Pisoschi A.M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, vol. 97, pp. 55–74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040

39. Junjvlieke Z., Khan R., Mei C., Cheng G., Wang S., Raza S.H.A., Hong J., Wang X. [et al.]. Effect of ELOVL6 on the lipid metabolism of bovine adipocytes. *Genomics*, 2020, vol. 112, no. 3, pp. 2282–2290. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.12.024

40. Pecka-Kielb E., Kowalewska-Łuczak I., Czerniawska-Piątkowska E., Króliczewska B. FASN, SCD1 and ANXA9 gene polymorphism as genetic predictors of the fatty acid profile of sheep milk. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 23761. DOI: 10.1038/s41598-021-03186-y

41. Tahri-Joutey M., Andreoletti P., Surapureddi S., Nasser B., Cherkaoui-Malki M., Latruffe N. Mechanisms mediating the regulation of peroxisomal fatty acid beta-oxidation by PPARα. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 16, pp. 8969. DOI: 10.3390/ijms22168969

42. Rozhkova A.V., Dmitrieva V.G., Nosova E.V., Dergunov A.D., Limborska S.A., Dergunova L.V. Genomic variants and multilevel regulation of ABCA1, ABCG1, and SCARB1 expression in atherogenesis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.*, 2021, vol. 8, no. 12, pp. 170. DOI: 10.3390/jcdd8120170

43. Hussar P. Apoptosis Regulators Bcl-2 and Caspase-3. *Encyclopedia*, 2022, vol. 2, no. 4, pp. 1624–1636. DOI: 10.3390/encyclopedia2040111

44. Westphal D., Kluck R.M., Dewson G. Building blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. *Cell Death Differ.*, 2014, vol. 21, no. 2, pp. 196–205. DOI: 10.1038/cdd.2013.139

45. Minigaliyeva I.A., Klinova S.V., Sutunkova M.P., Ryabova Y.V., Valamina I.E., Shelomentsev I.G., Shtin T.N., Bushueva T.V. [et al.]. On the mechanisms of the cardiotoxic effect of lead oxide nanoparticles. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 49–61. DOI: 10.1007/s12012-023-09814-5

46. Nemmar A., Al-Salam S., Greish Y.E., Beegam S., Zaaba N.E., Ali B.H. Impact of intratracheal administration of polyethylene glycol-coated silver nanoparticles on the heart of normotensive and hypertensive mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 10, pp. 8890. DOI: 10.3390/ijms24108890

47. Tousson E., El-Gharbawy D.M. Impact of *Saussurea lappa* root extract against copper oxide nanoparticles induced oxidative stress and toxicity in rat cardiac tissues. *Environ. Toxicol.*, 2023, vol. 38, no. 2, pp. 415–421. DOI: 10.1002/tox.23688

48. Herrera-Rodríguez M.A., del Pilar Ramos-Godínez M., Cano-Martínez A., Segura F.C., Ruiz-Ramírez A., Pavón N., Lira-Silva E., Bautista-Pérez R. [et al.]. Food-grade titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles induce toxicity and cardiac damage after oral exposure in rats. *Part. Fibre Toxicol.*, 2023, vol. 20, no. 1, pp. 43. DOI: 10.1186/s12989-023-00553-7

Gertan N.A., Sutunkova M.P., Shabardina L.V., Makhorina T.V., Nikogosyan K.M., Minigaliyeva R.F. Update on pulmonary-, hepato-, and cardiotoxicity of nanoparticles in vivo: a literature review. *Health Risk Analysis*, 2025, no. 2, pp. 185–195. DOI: 10.21668/health.risk/2025.2.16.eng

Получена: 21.03.2025

Одобрена: 05.05.2025

Принята к публикации: 14.06.2025