

© Срібна В. О., Вознесенська Т. Ю., Блашків Т. В.

УДК 612.62: 616.155.194: 615.038

Срібна В. О., Вознесенська Т. Ю., Блашків Т. В.

ХАРАКТЕРИСТИКИ І ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК НУЛЬ-ВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України (м. Київ)

tblashkiv@gmail.com

Роботу виконано в 2016 році в рамках наукової програми відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України: «Дослідження молекулярно-генетичних та імунопатологічних механізмів функціональних порушень жіночої репродуктивної системи та можливості їх корекції», державний реєстраційний № теми 0112U008233.

Вступ. Нанотехнології є новим напрямком науки і технологій, що швидко розвивається. Наночастинки – частинки металів, які мають розмір менше 100 нм, стають все більш важливими продуктами нанотехнології. Важливе місце серед них належить наночастинкам заліза.

Нанозалізо – це матеріали з нанометровими лінійними розмірами на основі заліза: наночастинки нуль-валентного заліза (zero-valent iron nanoparticles, Fe⁰), наночастинки оксиду заліза (iron oxide nanoparticles) або суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза (superparamagnetic iron oxide nanoparticles), композитні наноматеріали [3]. Завдяки своїм характеристикам вони набувають все більшого застосування в сферах сільського господарства, електроніки, медицини та ін. і стали центром інтенсивних досліджень, оскільки все ще залишаються невідомими їх екологічні ризики і вплив на живі організми.

Нестача досліджень, які оцінюють вплив Fe⁰ на здоров'я та екологічні ризики використання в даний час є перешкодою його комерціалізації [5]. Мало відомостей про механізми взаємодії наночастинок заліза з клітинами і субклітинними структурами, про їх вплив на генетичний матеріал клітини. Тому, питання безпеки та впливу нанозаліза на організм стає особливо актуальним і вимагає ретельних досліджень.

Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних літератури про характеристики та вплив наночастинок нуль-валентного заліза (Fe⁰).

Характеристика наночастинок нуль-валентного заліза (Fe⁰). Залізо у навколишньому середовищі існує переважно в окисненому стані, тоді як відновлене Fe⁰ є штучно створеним матеріалом [9].

Наночастинки Fe⁰ зазвичай представлені структурою за схемою «ядро-оболонка». Для захисту Fe⁰ частинки від швидкого окислення, ядро частинки, яка складається з заліза нульової валентності, покрите оболонкою [9]. Крім різних органічних молекул [18], оболонка може бути утворена оксидами Fe²⁺ і Fe³⁺, як результат окислення. Fe⁰ у хімічних реакціях виступає донором електронів, тоді як оболонка бере участь в утворенні хімічних комплексів (хемосорбції).

Серед наноматеріалів, Fe⁰ – нове покоління продуктів, які вже використовуються для стратегій з відновлення навколишнього середовища і вважаються допустимим варіантом для очистки забруднених ґрунтів і ґрунтових водних систем [3,6,8,13].

Вважають, що механізми, за допомогою яких Fe⁰ призводить до пошкодження життєздатності клітин можна розділити на дві групи: 1) прямий вплив наночастинок на клітини [4] і 2) непрямий вплив, зміна хімічних особливостей вода/ґрунт [12]. Так, адсорбція Fe⁰ на зовнішніх клітинних мембранах може призвести до підвищеної проникності мембран або навіть до порушення мембранного бішару ліпідів [7]. Тоді як Fe⁰ може також призвести до швидкого утворення вільних радикалів. Редокс-активний Fe⁰ реагує з киснем або водою і вивільняє Fe²⁺ [19]. Іони Fe²⁺ додатково генерують активні форми кисню (АФК) через реакцію Фентона [14].

Fe⁰ може непрямо генерувати АФК, так що пошкодження груп залізо-сірка, кофактори в багатьох ферментів, призводить до запуску реакції Фентона, яка каталізує продукцію збільшення АФК. Так, генеровані АФК можуть бути вивільнені в цитозоль і запустити АФК-індуковане АФК-вивільнення в інших мітохондріях, що може призвести до клітинного ушкодження і загибелі [20].

Клітини за умов сильного окисного стресу, тобто такі що піддаються впливу високих концентрацій Fe⁰, показали різні дисфункції мембранних ліпідів, білків і ДНК [11,15].

Вплив наночастинок нуль-валентного заліза (Fe⁰). Встановлено, що Fe⁰ є токсичним для чистих культур мікроорганізмів вже при низьких концентраціях, таких як декілька мг на літр [10].

У дослідженні ефекту часткового окиснення («старіння») та модифікації поверхні наночастинок Fe⁰ на потенційну нейротоксичність за умов *in vitro* на культурах клітин мікроглії (BV2) і нейронів (N27) гризунів встановлено, що наночастинки Fe⁰ спричиняють найвищу активність оксидативного стресу та понижують вміст АТФ у нейронах порівняно із наночастинками магнетиту (Fe₃O₄), наночастинками Fe⁰ з модифікованою поверхнею за допомогою полімерного покриття, а також «старими», частково окисненими наночастинками Fe⁰, синтезованими більш ніж 11 місяців тому. При цьому в клітинах мікроглії спостерігали набухання мітохондрій, прояви апоптозу, а в нейронах – перинуклеарні включення та гранульованість цитоплазми. Тобто, часткове або повне окиснення наночастинок Fe⁰ призводить до пониження їхньої

окисно-відновної активності, що ймовірно понижує токсичність відносно клітинних культур ссавців [17].

Показано утворення реактивних сполук кисню й окисне пошкодження епітеліальних клітин бронхів людини під впливом наночастинок Fe⁰ (НЧЗ) та продуктів їхнього окиснення (Fe²⁺ та Fe³⁺) [16].

Встановлено статурну залежність гострої токсичності Fe⁰ при внутрішньовенному введенні мишам: LD₅₀ для самок, самців і обох статей становить 207,5±10,6 мг/кг, 231,4±8,1 мг/кг і 220,3±7,1 мг/кг відповідно. Після внутрішньовенного введення НЧЗ у токсичних дозах мишам протягом першої доби спостерігали дозозалежні порушення з боку серцево-судинної, дихальної і нервової систем. Однак введення найменших рівнів доз (130 мг/кг для самок і 180 мг/кг для самців) призводило до незначного й короткотривалого порушення загального стану тварин [2].

Після внутрішньовенного введення летальних доз Fe⁰ спостерігали три періоди смертності піддослідних мишей: перший (найгостріший) – протягом перших 1-60 хв. після введення, другий (гострий) – протягом 1 доби, третій (підгострий)

– протягом 2-4 доби на фоні значного зменшення маси тіла [2].

Досліджені наночастинок Fe⁰ (сферичні, розміром 40 нм, отримані за допомогою методу хімічної конденсації) є біобезпечною субстанцією, яка має протективний ефект на скоротливість міометрія при використанні за умов експериментальної залізодефіцитної анемії [1], проте при розладах імунного генезу проявляють пригнічуючу дію [1].

Висновок. Таким чином, на основі проведеного аналізу даних літератури зроблено такі загальні висновки: на сьогодні вплив наночастинок Fe⁰ за умов *in vitro* та *in vivo* є вивчений не достатньо і потребує подальшого вивчення, потребують подальшого вивчення механізми взаємодії наночастинок із клітиною, що може забезпечити поступ у розробці нових препаратів на основі наночастинок залізо нульової валентності (Fe⁰).

Перспективи подальших досліджень. Актуальності набуває оцінка впливу наночастинок Fe⁰ на функціональний стан органів жіночої репродуктивної системи з використанням тварин.

Література

1. Влияние перорального введения субстанции наночастиц железа на функциональное состояние органов репродуктивной системы самок мышей с экспериментальной железодефицитной анемией / А.П. Литвиненко, Л.С. Резниченко, Т.Ю. Вознесенская [и др.] // Проблемы репродукции. — 2015. — № 5. — С. 23-28.
2. Протианемічна активність субстанції наночастинок заліза за умов перорального введення щурам / А.М. Дорошенко, Л.С. Резниченко, С.М. Дибкова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2014. — № 3. — С. 12-19.
3. Чекман І.С. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація: монографія / І.С. Чекман, З.П. Ульберг, В.О. Маланчук [та ін.]. — К.: Поліграф плюс. — 2012. — 328 с.
4. Adsorbed polymer and NOM limits adhesion and toxicity of nano scale zerovalent iron to E. coli / Z. Li, K. Greden, P. Alvarez [et al.] // Environ. Sci. Technol. — 2010. — Vol. 44. — P. 3462-3467.
5. Aquatic Ecotoxicity Testing of Nanoparticles-The Quest To Disclose Nanoparticle Effects / L. Skjolding, S. Swensen, N. Hartmann [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. — 2016. — Vol. 55 (49). — P. 15224-15239.
6. Assessing the impact of zero-valent iron (ZVI) nanotechnology on soil microbial structure and functionality: a molecular approach / C. Fajardo, L. Ortiz, M. Rodriguez-Membibre [et al.] // Chemosphere. — 2012. — Vol. 86 (8). — P. 802-808.
7. Bactericidal effect of zero-valent iron nanoparticles on Escherichia coli / C. Lee, J. Kim, W. Lee [et al.] // Environ. Sci. Technol. — 2008. — Vol. 42 (13). — P. 4927-4933.
8. Crane R. Nanoscale zero-valent iron: future prospects for an emerging water treatment technology / R. Crane, T. Scott // J. Hazard. Mater. — 2012. — V. 211-212. — P. 112-125.
9. Determination of the oxide layer thickness in core-shell zerovalent iron nanoparticles / J. Martin, A. Herzing, W. Yan [et al.] // Langmuir. — 2008. — Vol. 24. — P. 4329-4334.
10. Diao M. Use of zero-valent iron nanoparticles in inactivating microbes / M. Diao, M. Yao // Water Res. — 2009. — Vol. 43. — P. 5243-5251.
11. Henle E. Formation, prevention, and repair of DNA damage by iron/hydrogen peroxide / E. Henle, S. Linn // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 19095-19098.
12. Impact of nanoscale zero valent iron on geochemistry and microbial populations in trichloroethylene contaminated aquifer materials / T. Kirschling, K. Gregory, E. Minkley [et al.] // Environ. Sci. Technol. — 2010. — Vol. 44. — P. 3474-3480.
13. Inactivation of Escherichia coli by nanoparticulate zerovalent iron and ferrous ion / J. Kim, H. Park, C. Lee [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2010. — Vol. 76 (22). — P. 7668-7670.
14. Keenan C. Factors affecting the yield of oxidants from the reaction of nanoparticulate zero-valent iron and oxygen / C. Keenan, D. Sedlak // Environ. Sci. Technol. — 2008. — Vol. 42. — P. 1262-1267.
15. Nanomaterials in the environment: behavior, fate, bioavailability, and effects / S. Klaine, P. Alvarez, G. Batley [et al.] // Environ. Toxicol. Chem. — 2008. — Vol. 27. — P. 1825-1851.
16. Oxidative stress induced by zero-valent iron nanoparticles and Fe(II) in human bronchial epithelial cells / C. Keenan, R. Goth-Goldstein, D. Lucas, D. Sedlak // Environ. Sci. Technol. — 2009. — Vol. 43. — P. 4555-4560.
17. Partial oxidation («aging») and surface modification decrease the toxicity of nanosized zerovalent iron / T. Phenrat, T. Long, G. Lowry [et al.] // Environ. Sci. Technol. — 2009. — Vol. 43 (1). — P. 195-200.
18. Stabilization of aqueous nanoscale zerovalent iron dispersions by anionic polyelectrolytes: adsorbed anionic polyelectrolyte layer properties and their effect on aggregation and sedimentation / T. Phenrat, N. Saleh, K. Sirk [et al.] // J. Nanopart. Res. — 2008. — Vol. 10. — P. 795-814.
19. Zhang W. Nanoscale Iron Particles for Environmental Remediation: An Overview / W. Zhang // J. Nanopart. Res. — 2003. — Vol. 5 (3-4). — P. 323-332.
20. Zorov D. Mitochondrial ROS-induced ROS release: An update and review / D. Zorov, M. Juhaszova, S. Sollott // Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg. — 2006. — Vol. 1757. — P. 509-517.

УДК 612.62: 616.155.194: 615.038

ХАРАКТЕРИСТИКИ І ВПЛИВ НАНОЧАСТИНОК НУЛЬ-ВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА

Срібна В. О., Вознесенська Т. Ю., Блашків Т. В.

Резюме. Нанотехнології є новим напрямком науки і технологій, що швидко розвивається. Наночастинки металів, які мають розмір менше 100 нм, стають все більш важливими продуктами нанотехнології. Важливе місце серед них належить наночастинкам заліза: наночастинки нульвалентного заліза (Fe^0), наночастинки оксиду заліза або суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза, композитні наноматеріали. Нестача досліджень, які оцінюють вплив Fe^0 на здоров'я та екологічні ризики використання в даний час є перешкодою його комерціалізації. Мало відомостей про механізми взаємодії наночастинок заліза з клітинами і субклітинними структурами, про їх вплив на генетичний матеріал клітини. Тому, питання безпечності та впливу нанозаліза на організм стає особливо актуальним і вимагає ретельних досліджень.

На основі проведеного аналізу даних літератури зроблено такі узагальнення: на сьогодні біологічний вплив наночастинок Fe^0 за умов *in vitro* та *in vivo* є вивчений не достатньо і потребує подальшого вивчення, потребують подальшого вивчення механізми взаємодії наночастинок із клітиною, що може забезпечити поступ у розробці нових препаратів на основі наночастинок залізо нульової валентності (Fe^0), актуальності набуває оцінка їх впливу на функціональний стан органів жіночої репродуктивної системи з використанням тварин.

Ключові слова: нанотехнології, наночастинки нульвалентного заліза.

УДК 612.62: 616.155.194: 615.038

ХАРАКТЕРИСТИКИ И ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ НОЛЬ-ВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

Срибна В. А., Вознесенская Т. Ю., Блашквив Т. В.

Резюме. Нанотехнологии как новое направление науки и технологий, быстро развиваются. Наночастицы металлов размером менее 100 нм, становятся все более важными продуктами нанотехнологии. Важное место среди них принадлежит наночастицам железа: наночастицы нольвалентного железа (Fe^0), наночастицы оксида железа или суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, композитные наноматериалы. Отсутствие исследований, оценивающих влияние Fe^0 на здоровье и экологические риски его использования, в настоящее время является препятствием его коммерциализации. Мало сведений о механизмах взаимодействия наночастиц железа с клетками и субклеточными структурами, об их влиянии на генетический материал клетки. Поэтому, вопрос безопасности и влияния наножелеза на организм становится актуальным и требует тщательных исследований.

Проведенный анализ данных литературы дает возможность сделать следующие обобщения: на сегодня биологическое воздействие наночастиц Fe^0 в условиях *in vitro* и *in vivo* изучено недостаточно и требует дальнейшего выяснения, дальнейшее изучение механизмов взаимодействия наночастиц с клеткой может обеспечить прогресс в разработке новых препаратов на основе Fe^0 , особую актуальность приобретает оценка их влияния на функциональное состояние органов женской репродуктивной системы с использованием животных.

Ключевые слова: нанотехнологии, наночастицы нольвалентного железа.

UDC 612.62: 616.155.194: 615.038

CHARACTERISTICS AND EFFECTS OF ZERO-VALENT IRON NANOPARTICLES

Sribna V., Voznesenska T., Blashkiv T.

Abstract. Nanotechnology as a new area of science and technology is developing rapidly. Nanoparticles of metals which have a size less than 100 nm, are becoming increasingly important nanotechnology products. Prominent among them are iron nanoparticles: zero-valent iron nanoparticles, (nZVI), superparamagnetic iron oxide nanoparticles, composite nanomaterials. Due to its characteristics, they are becoming increasingly used in agriculture, electronics, medicine and became the center of intensive research as yet remain unknown environmental risks and their effects on living organisms. The lack of studies that evaluate the nZVI impact on health and environmental risks of using currently blocks its commercialization. Few details are known about the mechanisms of interaction of iron nanoparticles with cells and subcellular structures, their effects on the genetic material of cells. Therefore, the issue of safety and effects of nZVI is particularly important and requires careful research.

The aim is to collect, analys and syntheses of the literature data about the characteristics, safety and effects of zero-valent iron nanoparticles.

nZVI are generally as a structure on a «core-shell». To protect nZVI from rapid oxidation core particle comprising zero valence iron coated. In various organic molecules, the membrane can be formed oxides Fe^{2+} and Fe^{3+} , as a result of oxidation. nZVI in chemical reactions favor the donor of electrons, while the shell is involved in the formation of chemical complexes. Among nanomaterials, nZVI — a new generation of products that are used for strategies to restore the environment and are considered acceptable option for the treatment of contaminated soil and ground water systems.

It is believed that the mechanisms by which nZVI causes cell damage may be divided into two groups: 1) the direct impact on cells and 2) indirect impact, changing the chemical characteristics of water. Thus, adsorption nZVI on external cell membranes could lead to increased permeability of membranes or even breach the membrane bilayer of lipids. While nZVI may also lead to a rapid formation of free radicals. Redox-active nZVI reacts with oxygen

or water and releases Fe²⁺. Fe²⁺ ions additionally generate reactive oxygen species (ROS) through the Fenton reaction. nZVI may generate ROS indirectly, so damage groups of iron-sulfur cofactors in many enzymes, leading to the launch Fenton reaction, which catalyzes the increase in ROS. Thus, the ROS generated could be released into the cytosol and run mitochondria ROS-induced ROS release, which could lead to cell damage and death.

Thus, based on the analysis of the literature data it could be made the following: today the biological effects of nZVI under conditions in vitro and in vivo are studied not enough and need further clarification, require further study the mechanisms of interaction of nanoparticles with cells that can ensure progress in developing new drugs based on zero-valent iron nanoparticles, and their impact on functional status of the female reproductive system using animals is becoming current and needed of.

Keywords: nanotechnology, zero-valent iron nanoparticles.

Рецензент — проф. Міщенко І. В.
Стаття надійшла 05.01.2017 року

© Старішко О. М.

УДК 579.2:579.61:616.6-07

Старішко О. М.

ОСОБЛИВОСТІ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ ЖІНОК

Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара
(м. Дніпро)

oksana.starishko82@mail.ru

Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВНЗ «ДНУ ім. Олеся Гончара» кафедри клінічної лабораторної діагностики на тему «Вивчення комплексної характеристики хронічних вірусних гепатитів В і С з оцінкою клінічних та лабораторних показників периферичної крові в прогнозуванні перебігу хвороби», № державної реєстрації 0116U002213.

Вступ. Мікробіологічна флора регулює роботу всього організму. Вивчення мікрофлори сечостатевої системи жінки має велике значення для можливості попередження інфекцій сечовивідних шляхів, які посідають перше місце в структурі інших інфекційних захворювань.

Видовий склад мікрофлори жіночих статевих органів досить стабільний. Певні відмінності обумовлені віком, вагітністю, фазою менструального циклу. Порожнина матки, маткових труб і яєчників у нормі стерильні [1,2].

Нормальна мікрофлора жіночих статевих органів надзвичайно різноманітна і представлена аеробними, факультативними та анаеробними мікроорганізмами, причому анаероби у видовому і кількісному відношенні домінують. У 87-100% здорових жінок у репродуктивному періоді виявляють аеробні мікроорганізми. З них зустрічають лактобактерії (45-88%), стрептококи (53-68%), ентерококи (27-32%), коагулазонегативні стафілококи (34-92%). Більше 90% всіх інфекцій сечостатевої системи викликають уропатогенні мікроорганізми, які відносяться в першу чергу до грамнегативних бактерій сім. *Enterobacteriaceae* (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*) [3,4].

Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів жінок є різноманітність її видового складу,

представленої протягом усього життя типовими і факультативними анаеробами і, в значно меншій мірі, аеробними і мікроаерофільними мікроорганізмами [5].

Нирки, сечоводи та сеча в сечовому міхурі в нормі стерильні. У зовнішній частині уретри зустрічаються пептококи, пептострептококи, коринебактерії, бактероїди, мікобактерії, а також грамнегативні бактерії фекального походження. На зовнішніх статевих органах жінок локалізуються *Mycobacterium smegmatis*, що мають морфологічну схожість з мікобактеріями туберкульозу. Ці сапрофіти виявляються в секреті сальних залоз, що знаходяться на малих статевих губах у жінок. Крім того, зустрічаються стафілококи, мікоплазми (*Mycoplasma hominis*) та інші мікроорганізми. У верхніх відділах піхви домінують лактобактерії та біфідобактерії. У цервікальному каналі присутні епідермальні стафілококи, пептострептококи і дифтероїди [6,8].

В останні роки відмічається ріст дисбіотичних захворювань урогенітального тракту у жінок. Дисбаланс біоти урогенітального тракту жінок представляє собою порушення кількісного та якісного співвідношення резистентних, сапрофітних мікроорганізмів з умовно-патогенними, що населяють сечостатеву систему в нормі.

Зміни екологічного стану доводілля, нераціональне харчування, перенесені гострі кишкові інфекції, хронічні захворювання та дисфункція шлунково-кишкового тракту, широке застосування антибіотиків, зниження імунологічної реактивності організму, довготривале використання пероральних контрацептивів, порушення гормонального стану, який супроводжується порушенням менструального циклу – можуть бути причинами порушень рівноваги представників резидентної мікрофлори і виникнення