

EDN: <https://elibrary.ru/ccuokb>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-121-128>

УДК 613.6, 57.044

© Коллектив авторов, 2024

Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Никогосян К.М.

О механизмах кардиотоксического действия различных наночастиц в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro*ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, Екатеринбург, 620014

Наночастицы являются основным продуктом искусственных технологий, а также сопутствуют производственным процессам в различных отраслях промышленности. Основные пути воздействия наночастиц — через дыхательные пути, кожу и перорально; поэтому большинство токсикологических исследований были сосредоточены на лёгких, печени и коже. Наноразмерные частицы легко проникают через альвеоларно-капиллярный барьер и попадают в кровоток организма. Таким образом они могут достигать различных органов, накапливаться, вызывать токсичность, и сердце является одним из органов-мишеней.

Целью данной работы являлись поиск и систематизация литературных данных о механизмах кардиотоксического действия наночастиц различной химической природы (элементных, элементоксидных).

В рамках исследования по изучению кардиотоксического действия наночастиц на организм был выполнен обзор литературы, основанный на современных оригинальных исследованиях. При поиске литературных источников были использованы следующие информационные базы данных: *PubMed*, *Google Scholar*, Научная электронная библиотека «КиберЛенинка», российская научная электронная библиотека *eLibrary.Ru*. Всего в обзоре было использовано 37 оригинальных статей, в том числе 35 — иностранных, 15 — не старше 5 лет.

Кардиотоксичность наноматериалов формируется развитием окислительного стресса и воспалительной реакции, что приводит к некрозу и апоптозу клеток. Показатели окислительного повреждения липидов и молекул ДНК указывают на то, что ткани сердца и лёгких страдают от окислительного стресса не только в результате увеличения образования активных форм кислорода, но и вследствие нарушения работы антиоксидантных механизмов, вызванного воздействием наночастиц. Исследования с использованием эндотелиальных клеток показали, что воздействие металлических и металлоксидных наночастиц может способствовать высвобождению цитокинов, экспрессии молекул адгезии и адгезии моноцитов, которые являются ключевыми событиями, связанными с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Эти результаты в сочетании с другими данными *in vitro* позволяют предположить, что прямой контакт сердечно-сосудистой системы с наночастицами на основе металлов может вызывать сердечно-сосудистую токсичность, связанную с воспалительными реакциями, окислительным стрессом, дисфункцией аутофагии и стрессом эндоплазматического ретикулума. Индуцированный наночастицами окислительный стресс приводит к апоптозу и воспалительным реакциям в кардиомиоцитах, а также нарушает целостность митохондриальных мембран и органелл клетки, приводя к различным патологиям сердца. Одним из основных механизмов токсичности наночастиц разной химической природы является окислительный стресс.

Ключевые слова: кардиотоксичность; наночастицы; окислительный стресс; воспаление; апоптоз; повреждение митохондрий

Для цитирования: Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Никогосян К.М. О механизмах кардиотоксического действия различных наночастиц в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro*. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(2): 121–128. <https://elibrary.ru/ccuokb> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-121-128>

Для корреспонденции: Клинова Светлана Владиславовна, заведующий лабораторией промышленной токсикологии, канд. биол. наук. E-mail: klinova.svetlana@gmail.com

Участие авторов:

Клинова С.В. — обзор литературы, подготовка рукописи статьи;

Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования;

Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования;

Никогосян К.М. — обзор литературы, подготовка рукописи статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 29.11.2023 / Дата принятия к печати: 21.12.2023 / Дата публикации: 15.03.2024

Svetlana V. Klinova, Ilzira A. Minigalieva, Marina P. Sutunkova, Karen M. Nikogosyan

On the mechanisms of cardiotoxic action of various nanoparticles in experimental studies *in vivo* and *in vitro*

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30, Popova St., Yekaterinburg, 620014

Nanoparticles are the main product of artificial technologies, and also accompany production processes in various industries. The main routes of exposure to nanoparticles are through the respiratory tract, skin and orally; therefore, most toxicological studies have focused on the lungs, liver and skin. Nanoscale particles easily penetrate the alveolar-capillary barrier and enter the bloodstream of the body. Thus, they can reach various organs, accumulate, cause toxicity, and the heart is one of the target organs.

The study aims to search and systematize the literature data on the mechanisms of cardiotoxic action of nanoparticles of various chemical nature (elemental, elementoxide).

The researchers conducted a literature review as part of a study of the cardiotoxic effect of nanoparticles on the body. The review is based on modern original research. When searching for literary sources, the authors used the following information databases: *PubMed*, *Google Scholar*, *CyberLeninka Scientific Electronic Library*, *Russian Scientific Electronic Library*

eLibrary.Ru. In total, there were 37 original articles in the review, including 35 foreign ones, and 15 — no older than 5 years. The development of oxidative stress and an inflammatory reaction leads to the formation of cardiotoxicity of nanomaterials, which subsequently leads to necrosis and apoptosis of cells.

Indicators of oxidative damage to lipids and DNA molecules indicate that the tissues of the heart and lungs suffer from oxidative stress not only as a result of an increase in the formation of reactive oxygen species, but also due to a malfunction of antioxidant mechanisms caused by exposure to nanoparticles.

Studies using endothelial cells have shown that exposure to metal and metal oxide nanoparticles can promote the release of cytokines, the expression of adhesion molecules and monocyte adhesion, which are key events associated with the development of cardiovascular diseases.

These results, combined with other *in vitro* data, suggest that direct contact of the cardiovascular system with metal-based nanoparticles may cause cardiovascular toxicity associated with inflammatory reactions, oxidative stress, autophagy dysfunction and endoplasmic reticulum stress. Oxidative stress induced by nanoparticles leads to apoptosis and inflammatory reactions in cardiomyocytes, as well as disrupts the integrity of mitochondrial membranes and cell organelles, leading to various heart pathologies. One of the main mechanisms of toxicity of nanoparticles of different chemical nature is oxidative stress.

Keywords: *cardiotoxicity; nanoparticles; oxidative stress; inflammation; apoptosis; damage to mitochondria*

For citation: Klinova S.V., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Nikogosyan K.M. On the mechanisms of cardiotoxic action of various nanoparticles in experimental studies *in vivo* and *in vitro*. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(2): 121–128. <https://elibrary.ru/ccuokb> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-121-128> (in Russian)

For correspondence: Svetlana V. Klinova, the Head of Industrial Toxicology Laboratory, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: klinova.svetlana@gmail.com

Author IDs: Klinova S.V. <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>

Minigalieva I.A. <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>

Sutunkova M.P. <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Nikogosyan K.M. <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>

Contribution:

Klinova S.V. — literature review, preparation of the manuscript of the article;

Minigalieva I.A. — concept and design of the study;

Sutunkova M.P. — concept and design of the study;

Nikogosyan K.M. — literature review, preparation of the manuscript of the article.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 29.11.2023 / Accepted: 21.12.2023 / Published: 15.03.2024

Введение. Наночастицы (НЧ) — структуры, имеющие размер от 1 до 100 нм, широко применяются в различных отраслях промышленности, но из-за их широкого применения они могут вызывать токсичность. Попадая в организм человека, НЧ способны нарушать структуру и функцию различных органов, в основном лёгких, печени, почек, сердца и нервной системы [1].

Известно, что токсичность НЧ металлов и их соединений зависит от размера, площади поверхности, заряда частиц, основного материала, дозы и пути воздействия.

Путь воздействия в конечном счёте определяет, с какой системой организма или конкретными тканями изначально взаимодействуют наночастицы, что, в свою очередь, вызывает определённые последствия воздействия наночастиц, такие как токсичность или изменение физиологических функций.

Основные пути воздействия наночастиц — через дыхательные пути, кожу и перорально; поэтому большинство токсикологических исследований были сосредоточены на лёгких, печени и коже [2, 3]. Однако, эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что наночастицы могут проникать через альвеолярно-капиллярный барьер и попадать в кровоток и системные органы [4]. Сердце имеет более низкий уровень антиоксидантов, что делает его более уязвимым к повреждениям, связанным с окислительным стрессом, вызываемым ксенобиотиками. НЧ накапливаются в сердце и вызывают клеточные повреждения [5]. Исходя из приведенных выше данных, сердце является органом-мишенью для накопления наночастиц, вызывающих его поражение [6, 7].

Показано, что влияние наночастиц (Fe, Ti, Al, Cu, Hg, Bi, и Si), попавших из окружающей среды в организм человека, является фактором риска развития аритмий. Накапливаясь в зоне вставочных дисков и щелевых контактов

клеток Пуркинью, наночастицы приводят к окислительному стрессу и изменению электрических потенциалов [8].

Цель исследования — поиск и систематизация литературных данных о механизмах кардиотоксического действия наночастиц различной химической природы (элементных, элементоксидных).

Методология поиска. В рамках исследования по изучению кардиотоксического действия наночастиц на организм был подготовлен обзор литературы, основанный на современных оригинальных исследованиях. При поиске литературных источников были использованы информационные базы данных: *PubMed*, *Google Scholar*, Научная электронная библиотека «КиберЛенинка», российская научная электронная библиотека *eLibrary.Ru* (табл. 1).

Из 37 обнаруженных оригинальных статей 35 являются иностранными, а 15 опубликованы в период с 2018 по 2023 гг. (табл. 2).

Результаты. Влияние наночастиц на электрофизиологию сердца. В настоящее время известно, что основными механизмами токсичности наночастиц являются окислительный стресс, воспаление, повреждение митохондрий и повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [36–38]. Все эти процессы происходят и в тканях сердечно-сосудистой системы.

Исследования НЧ ZnO, НЧ Ag и НЧ TiO₂ показали, что их воздействие может вызывать нарушения сердца и сосудов как *in vivo*, так и *in vitro*. Было показано, что физико-химические свойства, такие как состав, размер, кристаллическая структура и поверхностный заряд, критически влияют на кардиотоксичность наночастиц на основе металлов [39].

После воздействия НЧ Au в эндотелии капилляров были обнаружены дистрофические изменения в местах скопления наночастиц золота, усилились процессы транс-

Таблица 1 / Table 1

Поиск литературных источников
Literature search

База данных	Ключевые слова
PubMed	<i>cardiotoxicity and nanoparticles</i>
	<i>heart and nanoparticles and toxicity</i>
	<i>cardiomyocytes and nanoparticles</i>
Google Scholar	Встречаются все слова: <i>nanoparticles, cardiotoxicity, heart, cardiomyocyte</i> Нет слов: <i>doxorubicin, coated</i>
eLibrary.Ru	Кардиотоксичность, наночастицы
	<i>Nanoparticles, cardiotoxicity</i>
«КиберЛенинка»	<i>Heart, nanoparticles</i>
	Кардиотоксичность, наночастицы
	<i>Nanoparticles, cardiotoxicity</i>

эндотелиального транспорта, возросла проницаемость капилляров. Следствием данных изменений являются развитие перикапиллярного и интерстициального отёка с последующими дистрофическими изменениями кардиомиоцитов [11].

НЧ Pt в желудочковых кардиомиоцитах новорождённых мышей деполаризовали потенциалы покоя, подавляли деполаризацию и задерживали реполяризацию потенциалов действия за счёт изменения ионных токов через K- и Na-ионные каналы. После внутривенного введения мышам наблюдали снижение ЧСС и полную блокаду атриовентрикулярной проводимости дозой 10 мкг/кг [17].

Хроническое воздействие НЧ TiO₂ на мышей приводило к снижению систолического давления в левом желудочке, максимальной скорости повышения и снижения давления в нём, показателей коронарного кровотока, а также увеличивало функциональные показатели сердца (конечно-диастолическое давление в левом желудочке и частота сердечно-сосудистых сокращений (ЧСС)) [27]. Было обнаружено снижение артериального давления у крыс после субхронического воздействия НЧ CdO и НЧ PbO [33, 34].

При изучении кардиотоксичности НЧ SiO₂ на изолированных кардиомиоцитах крыс продемонстрировало нарушение сократительной функции кардиомиоцитов, экспонированных к НЧ SiO₂. Пиковое укорочение саркомера было значительно уменьшено на 25% после воздействия НЧ [36]. Внутривенная микроинъекция НЧ Si эмбрионам рыбок данио вызывала отёк перикарда и брадикардию, при этом снижался сердечный выброс. К тому же НЧ Si ингибировали сигнальный путь кальция и сокращение сердечной мышцы посредством подавления родственных генов, связанных с АТФазой, кальциевыми каналами, а также регуляторного гена сердечного тропонина С [18]. Показано, что НЧ Si вызывают сократительную дисфункцию миокарда через сигнальный путь JNK/TF/PAR1 [19].

Анализ электрокардиограммы (ЭКГ), проведённый после 30-ти дневного введения мышам наночастиц оксида железа (НЧ Fe₂O₃) с интервалом 7 дней в дозах 25 и 50 мг/кг, продемонстрировал значительное ЧСС, интервалов PR, QRS, QT_{корр.}, сегмента ST и сокращение интервала RR в группе 50 мг/кг по сравнению с контролем. В группе, получавшей 25 мг/кг, также наблюдалось изменение вышеупомянутых параметров [23]. Удлинение интервала QT, наблюдаемое при анализе ЭКГ у животных, получавших 50 мг/кг, может привести к аритмии или син-

дрому удлиненного интервала QT. Интоксикация НЧ Fe₂O₃ изменила параметры ЭКГ, что может быть связано с нарушением целостности мембраны и усилением окислительно-восстановительного состояния. Изменения в картине ЭКГ подтверждают нарушения сердечной функции [23].

Исследование на мышах показало, что внутривенная инъекция НЧ Ag в дозе 3 мг/кг снижает ЧСС, а в дозе ≥4 мг/кг вызывает синусовую брадикардию, полную блокаду атриовентрикулярной проводимости и асистолию сердца. Наблюдаемые нарушения электрофизиологии сердца происходили в следствие воздействия НЧ Ag на ионные Na- и K-каналы кардиомиоцитов [13].

Обнаружено, что однократное интратрахеальное воздействие НЧ TiO₂ в дозе 2 мг/кг увеличивает скорость сердечной проводимости и возбудимость тканей, что вызывает аритмогенез [26]. Наноматериалы могут накапливаться в тканях сердца, что в основном нарушает устойчивое состояние электрофизиологии сердца с последующим повреждением клеток миокарда и митохондрий. Например, наноматериалы влияют на нормальное сокращение и расслабление миокарда, изменяя сердечную гемодинамику [33, 38].

Биохимические и воспалительные маркеры повреждения кардиомиоцитов. Хроническое внутрижелудочное введение НЧ TiO₂ приводило воспалительным реакциям на тканевом уровне, некрозу клеток и биохимическим нарушениям в сердце. После воздействия TiO₂ на мышей в дозах 2,5, 5 и 10 мг/кг в течение 90 дней наблюдались повышение уровня активных форм кислорода (АФК), включая супероксидные радикалы и перекись водорода, снижение содержания малонового диальдегида (МДА) и усиление перекисного окисления липидов в сердечной мышце. Кроме того, TiO₂ ослаблял активность антиоксидантных ферментов, особенно супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион-S-трансфераз (ГСТ). Было обнаружено значительное увеличение провоспалительных биомаркеров в сыворотке, включая фактор некроза опухоли (TNF-α), интерлейкин-6 и С-реактивный белок (CRP), у крыс, подвергшийся воздействию НЧ ZnO. Индукция таких биомаркеров может играть принципиальную роль в сердечной токсичности, индуцированной НЧ ZnO. НЧ ZnO могут влиять на проницаемость для кальция и могут приводить к накоплению Ca²⁺ в цитозоле. Это явление связано с патогенезом миокарда [39].

Было показано значительное увеличение уровней креатинкиназы-МВ (КК-МВ), фермента креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), миоглобина, аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы и оксида азота в сыворотке крови крыс после двухнедельного введения НЧ SiO в дозе 100 мкг/кг массы тела [22].

Тяжёлое окислительное повреждение было обнаружено в сердечной ткани мышей, которым внутрижелудочно вводили НЧ TiO₂ в дозах 2,5, 5 и 10 мг/кг в течение 90 дней, что сопровождалось повышенным образованием свободных радикалов, значительным снижением активности антиоксидантных ферментов, повышением уровня МДА и 8-оксо-дезоксигуанозина, которые являются маркерами повреждения перекисным окислением липидов и повреждения ДНК, соответственно, все из которых вызывают сердечную дисфункцию и некроз ткани миокарда [7].

Исследование совместного действия НЧ Fe₂O₃ и НЧ Ag подтвердило провоспалительное действие НЧ Fe₂O₃ и НЧ Ag, особенно при их сочетании. Например, были

Краткое описание оригинальных исследований по кардиотоксичности наночастиц
Summary of primary research studies of nanoparticle cardiotoxicity

Химическая природа и размер наночастиц	Экспериментальная модель	Объект исследований	Название статьи / год	№ источника	Страна
Au — диаметр 2,05 ± 1,64 нм	<i>in vivo</i>	Белые нелинейные мыши	Липатова А., Ботчей В.М., Писцова Т.В. и другие / 2013	[9]	Россия
Ag — диаметр 65 нм	<i>in vitro</i>	Клетки эндотелия (линии HUVECs)	Shi J., Sun X., Lin Y. / 2014	[10]	Китай
Ag — диаметр 75 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиоциты новорождённых мышей	Lin C.X., Yang S.Y., Gu J.L. et al. / 2017	[11]	Китай
Ag — диаметр 10 нм	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	Цельная кровь мышей Мыши	Ferdous Z., Al-Salam S., Greish Y.E. et al. / 2019	[12]	ОАЭ
Ag — диаметр 50 нм, Fe ₂ O ₃ — диаметр 50 нм	<i>in vivo</i>	Крысы линии Wistar	Yousef M.I., Abuzreda A.A., Kamel M.A.N. et al. / 2019	[13]	Египет
Ag — диаметр <100 нм	<i>in vivo</i>	Морские свинки Hartley-albino	Korani M., Rezayat S.M., Arbabi Bidgoli S. / 2013	[14]	Иран
Pt — диаметр 5 нм, 70 нм	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	Кардиомиоциты мышей C57BL6/J Мыши C57BL6/J	Lin C.X., Gu J.L., Cao J.M. et al. / 2019	[15]	Китай
Si — диаметр 62,14±7,16 нм	<i>in vivo</i>	Рыбки Данио	Duan J., Yu Y., Li Y., Li Y. et al. / 2016	[16]	Китай
Si — диаметр 58±8 нм	<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	Крысы линии Sprague-Dawley Клетки кардиомиоцитов человека (AC16)	Feng L., Ning R., Liu J. et al. / 2020	[17]	Китай
Si — диаметр 60 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиобласты крысы (линии H9c2)	Cui G., Zhang H., Guo Q., Shan S. et al. / 2020	[18]	Китай
CuO — диаметр 73,9±10,3 нм SiO ₂ — диаметр 51,2±1,8 нм Au — диаметр 54,2±4,2 нм	<i>in vitro</i>	Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC)	Lu R.X.Z. et al. / 2021	[19]	Канада
CuO — диаметр 25±5 нм	<i>in vivo</i>	Крысы	Tousson E., El-Gharbawy D.M. / 2023	[20]	Египет
Fe ₂ O ₃ — диаметр <50 нм	<i>in vivo</i>	Мыши	Manickam V., Periyasamy M., Dhakshinamoorthy V. et al. / 2017	[21]	Индия
Fe ₂ O ₃ — диаметр 46,43±10,68 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиоциты крыс	Shen Y., Gong S., Li J. et al. / 2019	[22]	Китай
TiO ₂ — диаметр 5–6 нм	<i>in vivo</i>	Крысы	Sheng L., Wang X., Sang X. et al. / 2013	[5]	Китай
TiO ₂ — диаметр 50 нм	<i>in vivo</i>	Белые крысы	Al-Rasheed N. et al. / 2015	[23]	Саудовская Аравия
TiO ₂ — диаметр 30–100 нм	<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	Крысы Изолированные кардиомиоциты крыс	Savi M., Rossi S., Bocchi L. et al. / 2014	[24]	Италия
TiO ₂ — диаметр 5–6 нм	<i>in vivo</i>	Мыши ICR	Hong F., Wu N., Zhao X. et al. / 2016	[25]	Китай
TiO ₂ — диаметр 21 нм	<i>in vivo</i>	Крысы Sprague-Dawley	Hathaway Q.A., Nichols C.E., Shepherd D.L. et al. / 2017	[26]	США
TiO ₂ — диаметр 25 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиобласты крысы (линии H9c2)	Huerta-García E., Zepeda-Quiroz I., Sanchez-Barrera H. et al. / 2018	[6]	Мексика
ZnO — диаметр 50 нм	<i>in vivo</i>	Крысы Sprague-Dawley	Chuang C., Juan H.T., Chang C.N. et al. / 2014	[27]	Тайвань
ZnO — диаметр 70 нм	<i>in vitro</i>	Эндотелиальные клетки аорты человека (HAECs)	Liang S., Sun K., Wang Y. et al. / 2016	[28]	Китай
ZnO — диаметр 50 нм	<i>in vitro</i>	Эпителиальные клетки почек здоровых мужчин (HiPSCs) индуцированные в кардиомиоциты	Li Y., Li F., Zhang L. et al. / 2020	[29]	Китай
ZnO — диаметр 50 нм	<i>in vivo</i>	Крысы Wistar	Habibian M., Biniaz S., Moosavi S.J. / 2023	[30]	Иран

CdO — диаметр 57±13 нм	<i>in vivo</i>	Белые крысы	Klinova S.V., Protsenko Y.L., Minigalieva I.A. et al. / 2020	[31]	Россия
CdS — диаметр 37±5 нм PbS — диаметр 24±4 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиоциты крысы (линии HL-1)	Panov V., Minigalieva I., Bushueva T. et al. / 2020	[7]	Россия
PbO — диаметр 36±4 нм	<i>in vivo</i>	Белые крысы	Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Клинова С.В. и другие / 2020.	[32]	Россия
PbO — диаметр 20–40 нм	<i>in vivo</i>	Крысы	Elgharabawy R.M., Alhowail A.H., Emara A.M. et al. / 2021	[33]	Египет / Саудовская Аравия
SiO ₂ — диаметр 7 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиоциты желудочков крысы	Guerrero-Beltrán C.E., Bernal-Ramírez J., García-García A. et al. / 2016	[34]	Мексика
SiO ₂ — диаметр 60 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиоциты крысы (линии H9c2)	Du Z., Cui G., Zhang J. et al. / 2017	[4]	Китай
SiO ₂ — диаметр 7 нм	<i>in vitro</i>	Кардиомиоциты крысы	Guerrero-Beltrán C.E., Bernal-Ramírez J., Lozano O. et al. / 2017	[35]	Мексика

обнаружены значительно более высокие уровни *TNF-α* и *IL-6* в тканях сердца и лёгких [15]. *TNF-α* и *IL-6*, а также миоглобин, тропонин *T* и КК-МВ, были повышены в сыворотке крови крыс после воздействия НЧ TiO₂ [25]. Показано, что НЧ TiO₂ изменяют экспрессию воспалительных цитокинов [27].

В исследовании кардиотоксичности НЧ Fe₂O₃, токсичность оценивали по изменению уровня ферментов ЛДГ и КК-МВ в тканях сердца. Эти ферменты выделяются в кровь при нарушении целостности мембраны. АФК в основном способствуют повреждению мембран за счёт перекисного окисления мембранных липидов. Показано, что активность ЛДГ повышалась после внутрибрюшинного введения Fe₂O₃ в дозах 25 и 50 г/кг в сыворотке крови крыс. Повышенные уровни КК-МВ указывают на повреждение миоцитов. Дозозависимое повышение уровней обоих ферментов подтверждает повреждение мембран, вызванное воздействием НЧ Fe₂O₃ [23].

Механизмы кардиотоксичности НЧ. Окислительный стресс. Физико-химические свойства НЧ, включая поверхностный заряд, размер частиц и химический состав, считаются основными факторами, определяющими способность НЧ вызывать повышенное производство АФК и, следовательно, приводить к окислительному повреждению тканей [40]. Кардиотоксичность наноматериалов формируется развитием окислительного стресса и воспалительной реакции, что приводит к некрозу и апоптозу клеток [39].

С другой стороны, считается, что АФК играют ключевую роль в модуляции микроокружения кардиомиоцитов. Как показали исследования ишемически-реперфузионного повреждения, повышенный уровень АФК и изменённый окислительно-восстановительный гомеостаз являются причиной повреждения миокарда [41].

Сердце более уязвимо к травмам, связанным с окислительным стрессом, поскольку оно вырабатывает самый высокий уровень перекиси водорода (H₂O₂) во время энергетического метаболизма. Кроме того, сердце имеет более низкий уровень антиоксидантов по сравнению с другими органами [23].

Как правило, НЧ химически активны и способны индуцировать АФК и окислительное повреждение липидов, белков и ДНК в клетках сердечно-сосудистой системы. Роль окислительного стресса в сердечно-сосудистой ток-

сичности, вызванной НЧ, была дополнительно подтверждена профилактическими исследованиями с использованием антиоксидантов [42]. Меньший размер и большая площадь поверхности позволяют наноматериалам производить избыточное количество активного кислорода после попадания в организм. Кроме того, металлические наноматериалы выделяют ионы металлов при попадании в организм, вызывая реакции Фентона и Габера–Вейсса с образованием высокотоксичных гидроксильных радикалов, которые атакуют большие молекулы, включая липиды, белки и ДНК [38].

Одним из возможных механизмов токсического эффекта НЧ Au может быть активация процессов перекисного окисления липидов и образование АФК с последующей деградацией биологических мембран и повреждением клеток [11]. НЧ Ag могут ингибировать пролиферацию, повреждать клеточную мембрану, индуцировать апоптоз, стимулировать активацию воспалительных цитокинов и адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам. Такие данные показывают существенную роль окислительного стресса в сердечно-сосудистой токсичности, вызванной НЧ на основе металлов [12]. НЧ SiO₂ обладают выраженными кардиотоксическими эффектами за счёт способности проникать в ткани сердца и вызывать в них электрическую и сократительную дисфункцию за счёт образования АФК [21].

Воздействие наноразмерного оксида железа вызвало перегрузку Fe²⁺ в сердце, что привело к избыточному образованию АФК. Постоянный рост содержания железа увеличивал перекисное окисление липидов и мог привести к серьёзному повреждению белков, а также ДНК в клетках сердца [24]. Кроме того, снижалась антиоксидантная способность кардиомиоцитов и нарушался баланс окислительной системы, что способствовало дисфункции сердечных органов и индуцированному апоптозу кардиомиоцитов [38]. Кроме того, исследование [14] показало, что воздействие на мышей наносеребра через дыхательные пути может вызвать тяжёлый окислительный стресс и повреждение генетического материала в сердце.

НЧ Fe₂O₃, накапливаясь в сердце, нарушали баланс окислительной и антиоксидантной систем организма, вызывая тяжёлую окислительную миокардиальную токсичность [15].

Оценка влияния НЧ TiO₂ на кардиомиоциты крыс H9c2 показали, что НЧ TiO₂ ингибируют пролиферацию

и жизнеспособность кардиомиоцитов и вызывают окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, аутофагию, изменения проницаемости мембран, а также некроз, который может вызвать серьёзные повреждения сердца [8].

Было показано, что подострое воздействие НЧ Si на крыс индуцирует сердечный воспалительный ответ и окислительное повреждение, что сопровождается повышенным уровнем АФК и апоптозом кардиомиоцитов [19]. На кардиомиоцитах H9c2 было показано, что НЧ Si ослабляли высвобождение АДГ и апоптоз, зависящий от митохондриального пути, но в то же время повышались уровни продукции АФК, СОД, восстановленного глутатиона и глутатионпероксидазы [20].

Показатели окислительного повреждения липидов и молекул ДНК указывают на то, что ткани сердца и лёгких страдают от окислительного стресса не только в результате увеличения образования АФК, но и вследствие нарушения работы антиоксидантных механизмов, вызванного воздействием НЧ. Исследование совместного воздействия НЧ Fe₂O₃ и НЧ Ag показало, что НЧ Fe₂O₃ и НЧ Ag значительно тормозят основные антиоксидантные процессы в тканях сердца и лёгких, а также снижают уровни антиоксидантных ферментов СОД, ГСТ, глутатионпероксидазы, каталазы и глутатион [15].

Модуляция воспаления. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания обычно связаны с воспалительными реакциями, возможно, что наночастицы на основе металлов могут вызывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты из-за модуляции воспаления. Исследования с использованием эндотелиальных клеток показали, что воздействие НЧ ZnO, Ag и TiO₂ может способствовать высвобождению цитокинов, экспрессии молекул адгезии и адгезии моноцитов, которые являются ключевыми событиями, связанными с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Эти результаты в сочетании с другими данными *in vitro* позволяют предположить, что прямой контакт сердечно-сосудистой системы с НЧ на основе металлов может вызывать сердечно-сосудистую токсичность, связанную с воспалительными реакциями, окислительным стрессом, дисфункцией аутофагии и стрессом эндоплазматического ретикулаума. Вероятно, воспаление, вызванное НЧ в сердечно-сосудистой системе, не обязательно является результатом воспалительных реакций в месте контакта организма с НЧ, поскольку ингаляционные исследования показали, что НЧ на основе металлов способствуют воспалению и повреждению сердечно-сосудистой системы без воспалительных реакций в лёгких [40].

НЧ Si приводили к опосредованному нейтрофилами воспалению в сердце и ухудшению процессов сократимости миокарда у эмбрионов рыбок данио [18]. Воздействие НЧ Ag на морских свинок приводило к воспалению в миокарде, деформации кардиомиоцитов, гиперемии и геморагии [16]. У крыс, подвергшихся ингаляционному воздействию НЧ ZnO в концентрациях 1,1 и 4,9 мг/м³ в течение двух недель, развилось воспаление в лёгочной ткани и повреждение миокарда после длительного воздействия [29].

Недавнее исследование показало, что ингаляционное воздействие наночастиц ZnO может повышать маркеры воспаления в сыворотке крови у людей (CRP и сывороточный амилоид). Поскольку эти маркеры связаны с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, данные результаты подтвердили, что экспозиция людей к НЧ на основе ме-

таллов может увеличить риск сердечно-сосудистых заболеваний за счёт модуляции воспалительных реакций [43].

Индукцированный апоптоз. В совокупности физико-химические свойства и состав НЧ позволяют предположить, что их попадание в организм опосредует воспалительные реакции, вызывая апоптоз кардиомиоцитов, а также серьёзное повреждение сердечной ткани [38].

Повреждение ДНК, воспаление и апоптоз в сердце крыс наблюдались при пероральном введении НЧ ZnO [39]. Воздействие наночастиц ZnO индуцировало АФК и, следовательно, вызывало снижение мембранного потенциала митохондрий, увеличение высвобождения цитохрома C, активацию каспазы 3 и каспазы 9 и увеличение отношения *Bax/Bcl-2*, что в итоге привело к апоптозу эндотелиальных клеток [30]. В кардиомиоцитах H9c2 НЧ SiO₂ индуцировали апоптоз и повышали экспрессию белков, связанных с митохондриальным путем апоптоза, таких как *Bcl-2/Bax*, цитохром C, каспаза-9 и каспаза-3 [6]. Воздействие НЧ TiO₂ приводило к дозозависимому повышению каспазы 3 в тканях сердца крыс [12].

Из-за наноматериалов кардиомиоциты подвергаются окислительному стрессу, который активирует апоптоз и воспалительные реакции, что в итоге может вести к различным сердечным заболеваниям [38].

Повреждение митохондрий. Некоторые исследования показали, что НЧ оксида цинка, попадающие в сердце, могут повреждать структуру и функцию митохондрий. С помощью методов электронной микроскопии было показано, что от воздействия металлосодержащих НЧ возникает митохондриальная дисфункция [38].

Постоянное воздействие SiO₂ на изолированные кардиомиоциты крыс открывало переходные поры митохондриальной проницаемости в кардиомиоцитах крыс, что приводило к митохондриальной дисфункции и снижению продукции аденозинтрифосфата (АТФ), а это, в свою очередь, вызывало гипоксическое повреждение сердца. НЧ SiO₂ вызывают деполаризацию митохондриальной мембраны в кардиомиоцитах, снижают выработку АТФ, уменьшают высвобождение Ca²⁺ и уменьшают сократительную способность клеток. Этот механизм кардиотоксичности НЧ SiO₂ потенциально играет важную роль в патофизиологическом механизме сердечной недостаточности [37].

Оценка кардиотоксичности наноматериалов показала, что воздействие НЧ TiO₂ во время беременности оказывало устойчивое негативное влияние на сердечную функцию потомства, что было связано с метаболизмом жирных кислот, разобщением и увеличением белков клеточного стресса, все из которых были вызваны митохондриальной дыхательной дисфункцией. Более того, воздействие НЧ TiO₂ во время беременности постоянно влияло на сердечную функцию потомства, прежде всего, нарушая митохондриальное окислительное фосфорилирование и частоту дыхания [28].

Митохондриальное повреждение было связано с сердечной недостаточностью, аритмией и внезапной смертью [35].

Заключение. Представленные результаты исследований позволяют сопоставить данные о кардиотоксичности наночастиц, полученные в разных экспериментальных исследованиях. Выявлено, что благодаря своим физическим свойствам и химическому строению металлосодержащие наночастицы, попадая в организм, транспортируются кровью и накапливаются в различных органах, в том числе и в сердце. Показано, что ключевым механизмом токсичности на-

ночестиц разной химической природы является окислительный стресс. Учитывая, что сердце имеет низкий уровень антиоксидантов по сравнению с другими органами, это делает его особо уязвимым к воздействию наночастиц. Индуцированный наночастицами окислительный стресс приводит к апоптозу и воспалительным реакциям в кардиомиоцитах,

а также нарушает целостность митохондриальных мембран и мембранных органелл клетки, приводя к различным патологиям сердца. Накопление металлосодержащих наночастиц в тканях сердца приводит к нарушениям электрофизиологии сердца, изменяет процессы сокращения и расслабления миокарда и повреждает кардиомиоциты.

Список литературы (пп. 1–10, 12–33, 35–43 см. References)

11. Липатова В.А., Ботчей В.М., Писцова Т.В., Федосеев В.А., Клочкова А.В., Беляков В.К. и др. Ультраструктурные признаки кардиотоксичности наночастиц золота в эксперименте *in vivo*. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013; (3): 59–63.

34. Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Клинова С.В., Соловьева С.Н., Привалова Л.И., Гурвич В.Б. и др. Экспериментальное изучение кардиотоксического действия наночастиц оксида свинца при разных путях поступления в организм. Здоровье населения и среда обитания. 2020; (9(330)): 67–72. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-330-9-67-72>

References

1. Ajdary M., Keyhanfar F., Moosavi M.A., Shabani R., Mehdizadeh M., Varma R.S. Potential toxicity of nanoparticles on the reproductive system animal models: A review. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 148: 103384. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103384>
2. Surendhiran D., Sirajunnisa A., Tamilselvam K. Silver-magnetic nanocomposites for water purification. *Environ. Chem. Lett.* 2017; 15(3): 367–386. <https://doi.org/10.1007/s10311-017-0635-1>
3. Cao M., Li B., Guo M., Liu Y., Zhang L., Wang Y., et al. *In vivo* percutaneous permeation of gold nanomaterials in consumer cosmetics: implication in dermal safety assessment of consumer nanoproducts. *Nanotoxicology.* 2021; 15(1): 131–144. <https://doi.org/10.1080/17435390.2020.1860264>
4. Chen J., Dong X., Xin Y., Zhao M. Effects of titanium dioxide nanoparticles on growth and some histological parameters of zebrafish (*Danio rerio*) after a long-term exposure. *Aquat. Toxicol.* 2011; 101(3–4): 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.12.004>
5. Forini F., Canale P., Nicolini G., Iervasi G. Mitochondria-targeted drug delivery in cardiovascular disease: a long road to nano-cardio medicine. *Pharmaceutics.* 2020; 12(11): 1122. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111122>
6. Du Z.-J., Cui G.-Q., Zhang J., Liu X.-M., Zhang Z.-H., Jia Q., et al. Inhibition of gap junction intercellular communication is involved in silica nanoparticles-induced H9c2 cardiomyocytes apoptosis via the mitochondrial pathway. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 2179–2188. <https://doi.org/10.2147/IJN.S127904>
7. Sheng L., Wang X., Sang X., Ze Y., Zhao X., Liu D. et al. Cardiac oxidative damage in mice following exposure to nanoparticulate titanium dioxide. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2013; 101(11): 3238–3246. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34634>
8. Huerta-García E., Zepeda-Quiroz I., Sánchez-Barrera H., Colín-Val Z., Alfaro-Moreno E., Ramos-Godínez M.D.P. et al. Internalization of titanium dioxide nanoparticles is cytotoxic for H9c2 rat cardiomyoblasts. *Molecules.* 2018; 23(8): 1955. <https://doi.org/10.3390/molecules23081955>
9. Panov V., Minigalieva I., Bushueva T., Fröhlich E., Meindl C., Absenger-Novak M., et al. Some peculiarities in the dose dependence of separate and combined *in vitro* cardiotoxicity effects induced by CdS and PbS nanoparticles with special attention to hormesis manifestations. *Dose Response.* 2020; 18(1): 1559325820914180. <https://doi.org/10.1177/1559325820914180>
10. Calderón-Garcidueñas L., González-Macié A., Reynoso-Robles R., Rodríguez-López J.L., Silva-Pereyra H.G., Labrada-Delgado G.J. et al. Environmental Fe, Ti, Al, Cu, Hg, Bi, and Si nanoparticles in the atrioventricular conduction axis and the associated ultrastructural damage in young urbanites: cardiac arrhythmias caused by anthropogenic, industrial, e-waste, and indoor nanoparticles. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55(12): 8203–8214. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c01733>
11. Lipatova V.A., Botchey V.M., Pistsova T.V., Fedoseev V.A., Klochkova A.V., Belyakov V.K. et al. Ultrastructural evidence of gold nanoparticles cardiotoxicity in experiment *in vivo*. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2013; (3): 59–63 (in Russian).
12. Shi J., Sun X., Lin Y., Zou X., Li Z., Liao Y. et al. Endothelial cell injury and dysfunction induced by silver nanoparticles through oxidative stress via IKK/NF- κ B pathways. *Biomaterials.* 2014; 35(24): 6657–6666. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.093>
13. Lin C.-X., Yang S.-Y., Gu J.-L., Meng J., Xu H.-Y., Cao J.-M. The acute toxic effects of silver nanoparticles on myocardial transmembrane potential, I_{Na} and I_{K1} channels and heart rhythm in mice. *Nanotoxicology.* 2017; 11(6): 827–837. <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1367047>
14. Ferdous Z., Al-Salam S., Greish Y.E., Ali B.H., Nemmar A. Pulmonary exposure to silver nanoparticles impairs cardiovascular homeostasis: Effects of coating, dose and time. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019; 367: 36–50. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.01.006>
15. Yousef M.I., Abuzreda A.A., Kamel M.A.-N. Cardiotoxicity and lung toxicity in male rats induced by long term exposure to iron oxide and silver nanoparticles. *Exp. Ther. Med.* 2019; 18(6): 4329–4339. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8108>
16. Korani M., Rezayat S.M., Arbabi Bidgoli S. Sub-chronic dermal toxicity of silver nanoparticles in guinea pig: special emphasis to heart, bone and kidney toxicities. *Iran J. Pharm. Res.* 2013; 12(3): 511–9.
17. Lin C.X., Gu J.L., Cao J.M. The acute toxic effects of platinum nanoparticles on ion channels, transmembrane potentials of cardiomyocytes *in vitro* and heart rhythm *in vivo* in mice. *Int. J. Nanomedicine.* 2019; 14: 5595–5609. <https://doi.org/10.2147/IJN.S209135>
18. Duan J., Yu Y., Li Y., Li Y., Liu H., Jing L. et al. Low-dose exposure of silica nanoparticles induces cardiac dysfunction via neutrophil-mediated inflammation and cardiac contraction in zebrafish embryos. *Nanotoxicology.* 2016; 10(5): 575–85. <https://doi.org/10.3109/17435390.2015.1102981>
19. Feng L., Ning R., Liu J., Liang S., Xu Q., Liu Y. et al. Silica nanoparticles induce JNK-mediated inflammation and myocardial contractile dysfunction. *J. Hazard. Mater.* 2020; 391: 122206. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122206>
20. Cui G., Zhang H., Guo Q., Shan S., Chen S., Li C. et al. Oxidative stress-mediated mitochondrial pathway-dependent apoptosis is induced by silica nanoparticles in H9c2 cardiomyocytes. *Toxicol. Mech. Methods.* 2020; 30(9): 646–655. <https://doi.org/10.1080/15376516.2020.1805664>
21. Lu R.X.Z., Lai B.F.L., Bengt T., Wang E.Y., Huyer L.D., Rafatian N. et al. Heart-on-a-chip platform for assessing toxicity of air pollution related nanoparticles. *Adv. Mater. Technol.* 2021; 6(2): 2000726. <https://doi.org/10.1002/admt.202000726>
22. 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; 38(2): 415–421. <https://doi.org/10.1002/tox.23688>
23. Manickam V., Periyasamy M., Dhakshinamoorthy V., Panneerselvam L., Perumal E. Recurrent exposure to ferric oxide nanoparticles alters myocardial oxidative stress, apoptosis and necrotic markers in male mice. *Chem. Biol. Interact.* 2017; 278: 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.10.003>
 24. Shen Y., Gong S., Li J., Wang Y., Zhang X., Zheng H. et al. Co-loading antioxidant N-acetylcysteine attenuates cytotoxicity of iron oxide nanoparticles in hypoxia/reoxygenation cardiomyocytes. *Int. J. Nanomedicine.* 2019; 14: 6103–6115. <https://doi.org/10.2147/IJN.S209820>
 25. Al-Rasheed N.M., Faddah L., Ibrahim H., Mohamed A., Abdelbaky N. Role of carnosine and melatonin in ameliorating cardiotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in the rats. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2015; 58(4): 577–586. <https://doi.org/10.1590/S1516-8913201500014>
 26. Savi M., Rossi S., Bocchi L., Gennaccaro L., Cacciani F., Perotti A. et al. Titanium dioxide nanoparticles promote arrhythmias via a direct interaction with rat cardiac tissue. *Part. Fibre Toxicol.* 2014; 11: 63. <https://doi.org/10.1186/s12989-014-0063-3>
 27. Hong F., Wu N., Zhao X., Tian Y., Zhou Y., Chen T. et al. Titanium dioxide nanoparticle-induced dysfunction of cardiac hemodynamics is involved in cardiac inflammation in mice. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2016; 104(12): 2917–2927. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35831>
 28. Hathaway Q.A., Nichols C.E., Shepherd D.L., Stapleton P.A., McLaughlin S.L., Stricker J.C., et al. Maternal-engineered nanomaterial exposure disrupts progeny cardiac function and bioenergetics. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312(3): H446–H458. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00634.2016>
 29. Chuang H.C., Juan H.T., Chang C.N., Yan Y.H., Yuan T.H., Wang J.S. et al. Cardiopulmonary toxicity of pulmonary exposure to occupationally relevant zinc oxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2014; 8(6): 593–604. <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.809809>
 30. Liang S., Sun K., Wang Y., Dong S., Wang C., Liu L. et al. Role of Cyt-C/caspases-9,3, Bax/Bcl-2 and the FAS death receptor pathway in apoptosis induced by zinc oxide nanoparticles in human aortic endothelial cells and the protective effect by alpha-lipoic acid. *Chem. Biol. Interact.* 2016; 258: 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.08.013>
 31. Li Y., Li F., Zhang L., Zhang C., Peng H., Lan F. et al. Zinc oxide nanoparticles induce mitochondrial biogenesis impairment and cardiac dysfunction in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Int. J. Nanomedicine.* 2020; 15: 2669–2683. <https://doi.org/10.2147/IJN.S249912>
 32. Habibian M., Biniaz S., Moosavi S.J. Protective role of short-term aerobic exercise against zinc oxide nanoparticles-induced cardiac oxidative stress via possible changes of apelin, angiotensin II/angiotensin II type I signalling pathway. *Cardiovasc. Toxicol.* 2023; 23(5–6): 177–184. <https://doi.org/10.1007/s12012-023-09792-8>
 33. Klinova S.V., Protsenko Y.L., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Gerzen O.P., Nabiev S.R. et al. Cardiotoxicity in rats following subchronic exposure to cadmium chloride solution and cadmium oxide nanoparticles. *Public Health Toxicol.* 2022; 2(2): 11. <https://doi.org/10.18332/pht/150787>
 34. Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Klinova S.V., Solovyeva S.N., Privalova L.I., Gurvich V.B. et al. The experimental study of cardiotoxic effects of lead oxide nanoparticles by their various routes of exposure. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2020; (9(330)): 67–72 (in Russian). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-330-9-67-72>
 35. Elgharabawy R.M., Alhowail A.H., Emara A.M., Aldubayan M.A., Ahmed A.S. The impact of chicory (*Cichoriumintybus L.*) on hemodynamic functions and oxidative stress in cardiac toxicity induced by lead oxide nanoparticles in male rats. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111324. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111324>
 36. Guerrero-Beltrán C.E., Bernal-Ramírez J., García-García A., Lozano O., Torre-Amione G., Ornelas-Soto N. et al. PS227 silica nanoparticles induces cardiotoxicity interfering with Ca²⁺ handling in adult rat cardiomyocytes. *Global Heart.* 2016; 11, 2: e51. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2016.03.179>
 37. Guerrero-Beltrán C.E., Bernal-Ramírez J., Lozano O., Oropeza-Almazán Y., Castillo E.C., Garza J.R. et al. Silica nanoparticles induce cardiotoxicity interfering with energetic status and Ca²⁺ handling in adult rat cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017; 312(4): H645–H661. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00564.2016>
 38. Cheng Y., Chen Z., Yang S., Liu T., Yin L., Pu Y. et al. Nanomaterials-induced toxicity on cardiac myocytes and tissues, and emerging toxicity assessment techniques. *Sci. Total Environ.* 2021; 800: 149584. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149584>
 39. Bostan H.B., Rezaee R., Valokala M.G., Tsarouhas K., Golokhvast K., Tsatsakis A.M. et al. Cardiotoxicity of nanoparticles. *Life Sci.* 2016; 165: 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.09.017>
 40. Manke A., Wang L., Rojanasakul Y. Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed Res. Int.* 2013; 2013: 942916. <https://doi.org/10.1155/2013/942916>
 41. Zhou T., Chuang C.-C., Zuo L. Molecular characterization of reactive oxygen species in myocardial ischemia-reperfusion injury. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015: 864946. <https://doi.org/10.1155/2015/864946>
 42. Cao Y., Gong Y., Liao W., Luo Y., Wu C., Wang M. et al. A review of cardiovascular toxicity of TiO₂, ZnO and Ag nanoparticles (NPs). *Biometals.* 2018; 31(4): 457–476. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0113-7>
 43. Monsé C., Hagemeyer O., Raulf M., Jettkant B., van Kampen V., Kendzia B. et al. Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part. Fibre Toxicol.* 2018; 15(1): 8. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0246-4>