

УДК 546.73:615.015.35

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА НАНОРАЗМЕРНОГО ОКСИДА КОБАЛЬТА

© 2018 г. ^{1,3}М. А. Землянова, ²А. И. Тиунова, ^{1,2}М. С. Степанков, ²А. С. Иванова

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения; ²Пермский государственный национальный исследовательский университет; ³Пермский национальный исследовательский политехнический университет, г. Пермь

Проведен анализ данных литературы, представленных в исследованиях ведущих российских и зарубежных центров, о физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических и токсикологических характеристиках наноразмерного оксида кобальта. Аналитическое обобщение полученной информации и определение потенциальной опасности вещества показало, что нанодисперсный оксид кобальта обладает высокой степенью потенциальной опасности для здоровья человека. Наночастицы оксида кобальта имеют размер в диапазоне 41,2–77,9 нм, преимущественно сферическую форму, гидрофобны, потенциально высокореакционноспособны; обладают способностью к внутриклеточной генерации активных форм кислорода, вызывая окислительный стресс (в частности, окислительное повреждение белков и опосредованное повреждение ДНК). Способны к прямому повреждению ДНК, имеющему дозо- и времязависимый характер; взаимодействуют с мембраной клетки, вызывая ее повреждение (цитотоксичность), о чем свидетельствуют снижение митохондриальной активности, выброс из клетки лактатдегидрогеназы, снижение общей жизнеспособности клетки. Для наночастиц оксида кобальта характерна значительная индукция хромосомных aberrаций. Они вызывают нарушение протеомного и метаболомного профиля, повышают антиоксидантный энзим экспрессии генов HO-1, образование цитокинов MCP-1 и IL-8, обладают возможной канцерогенностью для человека, обусловленной увеличением уровня внутриклеточного образования активных форм кислорода, сигнальных каскадов, повреждением макромолекул – белков и ДНК.

Ключевые слова: наночастицы, оксид кобальта, потенциальная опасность, токсичность

POTENTIAL DANGER OF NANOSIZED POWDER BLUE TO HUMAN HEALTH

^{1,3}M. A. Zemlyanova, ²A. I. Tiunova, ^{1,2}M. S. Stepankov, ²A. S. Ivanova

¹Federal Budget Science Institution “Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies”, Perm; ²Federal State Educational Institution of Higher Education “Perm State National Research University”, Perm; ³Federal State Educational Institution of Higher Education “Perm National Research Polytechnic University”, Perm, Russia

The data analysis presented in the studies of leading Russian and foreign centers on physico-chemical, molecular and biological, cytological and toxicological characteristics of nanosized powder blue has been done. Generalization of the information received and evaluation of potentially hazardous substances has shown that nanodispersed powder blue has a high degree of potential danger to human health. Powder blue nanoparticles have a size in the range of 41.2-77.9 nm, preferably of spherical shape, are hydrophobic, potentially high reactive. They have the ability to intracellular generation of reactive oxygen species causing the oxidative stress (particularly oxidative damage to proteins and indirect damage to DNA). They are able to DNA direct damage, having a dose and time-dependent character. They interact with the cell membrane, causing it damage (cytotoxicity), as evidenced by the decrease in mitochondrial activity, LDH release from cells, and fall of cells viability. A significant induction of chromosome aberrations is typical for powder blue nanoparticles. They cause a disturbance in proteomic and metabolomic profile, increase antioxidant enzyme of gene expression of HO-1, the production of cytokines MCP-1 and IL-8. They have possibly carcinogenic activity to humans, due to an increase in the level of intracellular reactive oxygen species formation, signaling cascades, damage to macromolecules - proteins and DNA.

Keywords: nanoparticles, powder blue, potential danger, toxicological characteristics

Библиографическая ссылка:

Землянова М. А., Тиунова А. И., Степанков М. С., Иванова А. С. Потенциальная опасность для здоровья человека наноразмерного оксида кобальта // Экология человека. 2018. № 1. С. 36–40.

Zemlyanova M. A., Tiunova A. I., Stepankov M. S., Ivanova A. S. Potential Danger of Nanosized Powder Blue to Human Health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 1, pp. 36-40.

Активное развитие исследований в области нано-объектов и наноструктур свидетельствует об особой актуальности вопросов оценки потенциальной опасности и токсиколого-гигиенической безопасности продуктов наноиндустрии для здоровья человека и объектов среды обитания.

Нанодисперсный оксид кобальта входит в перечень наноматериалов, которые активно внедряются в сферу электропотребления, нанооптики, биодиагностики (в качестве биохимических сенсоров), нанохимии, ме-

таллургии [8]. Он используется в качестве исходного материала для формирования магнитных полимерных микросфер, контрастного агента в магнитно-резонансной томографии в комбинации с золотом, железом, графитом и платиной, при терапии злокачественных новообразований, в анаэробной очистке сточных вод, в кобальтохромовых сплавах в имплантах [12], накопителях энергии [9], в производстве электрохромных и газовых сенсоров, как анодный материал в литий-ионных микробатареях, в системах доставки лекарств

и для получения нанолечарств (наночастицы кобальта, стабилизированные додецилсульфатом натрия, имеют значительную антимикробную активность против грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*). Это свойство обуславливает большой потенциал для получения лекарственных препаратов с бактерицидным эффектом действия и может служить начальной платформой направленной доставки лекарств [14], адьювантом для вакцинации человека [13, 19].

Принимая во внимание широкий спектр производств и ассортимент выпускаемой продукции с применением наноразмерного оксида кобальта, объем производства можно оценить как массово выпускаемый продукт (1–1 000 т в год). Прямое экспонирование наночастицами кобальта возможно на производстве, из объектов окружающей среды или при использовании в качестве фармакологических препаратов и средств медицинского назначения. С учетом активного внедрения нанодисперсного оксида кобальта в различные сферы производства, контактировать с которыми предполагается широкой категории населения и работающих, актуальным является оценка его потенциальной опасности для здоровья при различных путях поступления в организм человека.

Цель работы — оценка потенциальной опасности биологического действия и научное прогнозирование токсичности наноразмерного оксида кобальта для здоровья человека.

Аналитическое обобщение информации, представленной в аннотируемых зарубежных и отечественных источниках литературы, а также собственные результаты исследования показали, что наночастицы оксида кобальта в поперечнике имеют размеры в диапазоне от 41,2 до 77,9 нм, характеризуются преимущественно сферической формой частиц. Удельная площадь поверхности составляет $(42,1 \pm 0,3) \text{ м}^2/\text{г}$, по данным других авторов, удельная площадь, установленная ВЕТ-методом, достигает $73,70 \text{ м}^2/\text{г}$, что свидетельствует о потенциальной высокорекреационноспособности частиц [13]. Однозначного мнения о гидрофобности и гидрофильности наночастиц оксида кобальта не выявлено [10]. Нанодисперсный оксид кобальта относится к слегка растворимым в воде соединениям (доля растворимых частиц составляет $0,00156 \text{ г}/\text{дм}^3$ при температуре $20 \text{ }^\circ\text{C}$) [8]. Эффективный заряд наночастиц в водной суспензии отрицательный, что потенциально увеличивает их способность проникновения через тканевые барьеры [20]. Частицы склонны к агрегации. Установлено, что дзета-потенциал наночастиц оксида кобальта в воде составляет 15,3 мВ, что характеризуется как низкое значение и свидетельствует о склонности частиц к агрегации и, как следствие, снижению устойчивости дисперсии [4].

Нанодисперсный оксид кобальта способен генерировать свободные радикалы, что подтверждается в исследованиях *in vitro*, результаты которых показали индукцию ионов на клеточном уровне с помощью механизма троянского коня, которые связываются с

везикулами и являются причиной индукции активных форм кислорода (АФК) [12, 18]. Способность индуцировать АФК проверена на эндотелиально-подобных (ECV-304) и гепатомных (HepG2) клеточных линиях. Выявлено дозозависимое индуцирование АФК в обеих клеточных линиях, хотя HepG2 были менее чувствительны. Повышенное образование АФК вызывает окислительный стресс (в частности, окислительное повреждение белков и ДНК), участвует в процессах апоптоза. Окислительный стресс оценивался путем измерения уровня АФК, перекисного окисления липидов, глутатиона, супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в клеточной культуре HepG2. Результаты показывают, что нанодисперсный оксид кобальта способствует внутриклеточной генерации АФК в зависимости от времени. О том, что наночастицы кобальта вызывают окислительный стресс, также свидетельствует истощение глутатиона и индукция липид пероксида, СОД и каталазы [4, 14, 16]. Повышенное образование АФК, с одной стороны, вызывает окисление белков и окислительное повреждение ДНК, с другой — оказывает нейропротекторное действие на окислительный стресс, индуцированный гипоксией. Не исключено, что эти противоречивые результаты могут быть вызваны различием в клеточном поведении или в экспериментальных условиях [15].

Исследование окислительного стресса по результатам измерения уровня АФК, перекисного окисления липидов (ПОЛ), глутатиона, СОД и каталазы в культуре клеток HepG2 показало, что исследуемое вещество способствует внутриклеточной генерации АФК в зависимости от времени. О том, что наночастицы оксида кобальта вызывают окислительный стресс, также свидетельствует истощение глутатиона и индукция ПОЛ, СОД и каталазы. При этом выявлены токсичные эффекты растворенных ионов Co^{2+} в той же культуре клеток в виде снижения показателей МТТ-теста, ЛДГ, окислительного стресса (АФК, ПОЛ, глутатион и СОД), апоптоза (каспаза-3 и конденсация хроматина) и повреждение ДНК, но эффекты были менее значительные, чем при аналогичных концентрациях наночастиц [4].

По полученным данным о молекулярно-биологических характеристиках можно судить о том, что наночастицы оксида кобальта способствуют прямому повреждению ДНК [4, 7]. Об этом свидетельствуют результаты исследования культуры клеток альвеолярного эпителия человека (A549) при концентрации $40 \text{ мкг}/\text{см}^3$ после 2-часовой экспозиции, 20 и $40 \text{ мкг}/\text{см}^3$ после 24-часовой экспозиции. Окислительное повреждение ДНК с дозозависимой тенденцией было статистически значимым для концентраций 20 и $40 \text{ мкг}/\text{см}^3$ для 2- и 24-часовой экспозиции. В культуре клеток бронхиального эпителия человека (BEAS-2B) зафиксировано прямое повреждение ДНК после 2- и 24-часовой экспозиции при тех же дозах исследуемого вещества. Окислительное повреждение ДНК с дозозависимой тенденцией являлось статистически значимым только при кон-

центрации 40 мкг/см^3 при 2-часовой экспозиции. В линии клеток A549 после 24-часовой экспозиции нанодисперсным оксидом кобальта окислительное и прямое повреждение ДНК, при концентрациях 40 и 20 мкг/см^3 соответственно, существенно выше, чем в линии клеток BEAS-2B [2]. В культуре клеток HepG2 выявлено индуцирование каспазы-3, которая играет ключевую роль в апоптозе клеток, через 24 часа после обработки нанодисперсным оксидом кобальта. Кроме того, замечена конденсация хроматина. Активация каспазы-3 и конденсация хроматина в HepG2 предположительно вызывает смерть клеток в результате апоптоза. Подверженные воздействию клетки показали более высокое повреждение ДНК, чем в контрольной группе. Постепенный нелинейный рост повреждений в ДНК замечен в клетках, где доза и время воздействия увеличены. Наибольшее повреждение ДНК зафиксировано при концентрациях от 15 мкг/см^3 [5].

Активные формы кислорода могут вызвать повреждение ДНК. Кинетическая стадия профиля экспрессии генов, индуцированной вдыханием нанодисперсного оксида кобальта, в клетках легочного эпителия показала снижение регуляции транскрипции генов. Около 14% дифференциально выраженных транскриптов были вовлечены в иммунные процессы [16]. Тест микроядра показал для наночастиц кобальта статистически значимую индукцию хромосомной аберрации [17].

Наночастицы оксида кобальта при взаимодействии с мембраной клетки вызывают ее повреждение (цитотоксичность), о чем свидетельствует их способность адсорбироваться на поверхности, приводя к образованию отверстий, что увеличивает вероятность транспорта посторонних примесей токсикантов из внешней среды во внутреннюю среду организма, так как максимальная емкость адсорбции метиленового синего красителя на поверхности нанодисперсного оксида кобальта в водной суспензии равна $5\,000$ – $5\,500 \text{ мг/г}$ [2, 6, 20]. Индикатором повреждения мембраны служит выброс лактатдегидрогеназы из клеток. В культуре клеток A549 не обнаружено увеличения ЛДГ, в то время как индукция повреждения мембраны обнаружена в культуре BEAS-2B после 2-часовой экспозиции концентрациями 5 и 40 мкг/см^3 [7]. Наночастицы оксида кобальта вызывают дозозависимую утечку ЛДГ из мембраны HepG2 [4].

Для оценки цитотоксичности нанодисперсного оксида кобальта в культуре клеток HepG2 исследована митохондриальная функция (снижение показателей МТТ-теста) и повреждение мембраны (утечка ЛДГ). Результаты МТТ-теста демонстрируют зависимость цитотоксичности от концентрации вещества и времени воздействия. Снижение показателей МТТ-теста наблюдалось после 24- и 48-часовой экспозиции при концентрациях нанодисперсного оксида кобальта в суспензии 5 , 10 , 15 и 25 мкг/см^3 . Морфологические изменения в клетках были заметны после 24-часовой экспозиции концентрацией 10 мкг/см^3 . Клетки,

обрабатываемые концентрацией 25 мкг/см^3 , после 48 часов приняли сферическую форму [11, 19].

Цитотоксичность в культуре клеток HaCaT оценена по показателям митохондриальной активности и общей жизнеспособности клеток. Клетки были подвержены воздействию возрастающими концентрациями нанодисперсного оксида кобальта ($0,023$ – $1\,500 \text{ мкг/см}^3$) в течение различного времени (24 ч, 48 ч, 7 суток). Тесты на общую жизнеспособность показывают, что при концентрации $1\,500 \text{ мкг/см}^3$ вещество значительно снижает жизнеспособность клеток: митохондриальная активность снизилась до $(47,1 \pm 1,6) \%$, общая жизнеспособность – до $(47,6 \pm 7,3) \%$ после 24 часов экспозиции, до $(25,4 \pm 3,9)$ и $(37,3 \pm 9,5) \%$ соответственно после 48 часов экспозиции [13].

При воздействии нанодисперсного оксида кобальта на культуру клеток ECV-304 и HepG2 наблюдалась массовая интернализация частиц. Через 30 минут инкубации агрегаты наночастиц проникали внутрь клеток. Объем наночастиц увеличивался со временем воздействия. Хотя механизм поглощения не исследовался, более вероятно, что наночастицы были усвоены в агрегированной форме. Наночастицы обнаружены в ядрах клеток. Способность индуцировать АФК проверена на тех же культурах клеток. Дозозависимая тенденция наблюдалась в обеих клеточных линиях, хотя HepG2 были менее чувствительны [10, 19].

Цитотоксичность нанодисперсного оксида кобальта проверена на линии легочных эпителиальных клеток человека (BEAS-2B и A549). В клетках A549 не зафиксировано значимых цитотоксических эффектов с точки зрения жизнеспособности клеток и повреждения мембраны. Прямое и окислительное повреждение ДНК зафиксировано только при наивысших концентрациях, повышения образования цитокинов не обнаружено. По данным ряда авторов, в клетках BEAS-2B зафиксировано статистически значимое повышение образования IL-8 при концентрации вещества 20 мкг/см^3 и незначительное повышение образования IL-6 при 10 и 40 мкг/см^3 после 24-часовой экспозиции. Кроме того, ранее было замечено значительное увеличение TNF-альфа при концентрации 1 мкг/см^3 . Подтвержден малый цитотоксический эффект для культуры клеток ECV-304 и HepG2. Повышение образования IL-8 также замечено в клетках аорты (HAECs) и пупочной вены человека (HUVECs) [7].

Митоген-стимулированные человеческие первичные лимфо/моноциты, подверженные действию наночастиц кобальта, оказывают влияние на аутофагические вакуоли, связанные с изменением клеточного цикла, в частности с пролонгацией G1-фазы, и в случае гемопоэтических клеток-предшественников – с пролонгацией фазы G2/M. Задержка фаз клеточного цикла, вероятно, происходит из-за привязанности репликации ДНК к «контрольно-пропускным пунктам» (checkpoints), что в случае неудачи вызывает мутации и генетические механизмы, способствующие развитию рака [16].

Частицы нанодисперсного оксида кобальта вызывают нарушение протеомного и метаболомного профиля [5, 16]. В исследовании *in vitro* на культурах эндотелиальных клеток (HAECs) и (HUVECs) установлено, что наночастицы оксида кобальта повышают антиоксидантный энзим экспрессии генов HO-1 в клетках HAECs на восьмом часу экспонирования, в клетках HUVECs увеличивают экспрессию на протяжении всех 24 часов эксперимента. Повышают образование цитокинов MCP-1 и IL-8 в обеих культурах клеток [5].

Экспериментальные доказательства предполагают, что клетки врожденной иммунной системы реагируют на наночастицы через те же механизмы, что и на болезнетворные патогены. Моноциты/макрофаги крови человека, подвергнувшись воздействию микрочастиц кобальта, через активацию TLR-4 активируют сигнальный путь, высвобождающий IL-8 (воспалительный цитокин). Предположительно это ведет к привлечению нейтрофилов, которые могут фагоцитировать и устранять частицы. Аналогичный IL-8 опосредованный механизм может функционировать на эпителиальных клетках различных типов. В лимфо/моноцитах периферической крови человека нанодисперсный оксид кобальта увеличивает TNF-альфа и выпускает IFN-гамма наряду с ингибированием IL-10 и IL-2. Исследуемое вещество благоприятствует производству TNF цитокинов периферическими моноцитами, что гипотетически вызывает аутоиммунные заболевания [16]. Наночастицы оксида кобальта поддерживают нейтрофилиз, прослеживается увеличение количества макрофагов и лимфоцитов в бронхоальвеолярном смыве, что указывает на продолжающееся воспаление [12]. При контакте с кожей могут вызывать аллергические реакции, при вдыхании могут вызывать приступы бронхиальной астмы, затрудненное дыхание. Длительное воздействие может привести к фиброзу и интерстициальной пневмонии [8, 12, 16, 19].

Соединения кобальта в микроразмерном состоянии относятся к I группе и определяются как канцерогенные для человека в соответствии с классификацией Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) [8, 17]. Канцерогенное действие наночастиц кобальта обусловлено увеличением уровня внутриклеточного АФК, активацией стресс-индуцированных сигнальных каскадов, повреждением макромолекул — белков и ДНК.

Оценка комплекса физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, токсикологических характеристик, ранжирование критериальных признаков опасности и потенциальной опасности нанодисперсного оксида кобальта для здоровья человека показали, что значение «частной» опасности (D) наночастиц оксида кобальта составило 1,86, что соответствует диапазону 1,780–2,449, оцениваемому как «высокая степень потенциальной опасности», с достоверной степенью оценки имеющейся инфор-

мации ($U = 0,092$ укладывается в диапазон 0–250, оцениваемый как «оценка достоверна») [3].

Таким образом, нанодисперсный оксид кобальта относится к наноматериалам и используется в процессе производства продукции наноиндустрии, обладает высокой степенью потенциальной опасности. Для обеспечения безопасности персонала, участвующего в процессе производства, и населения, которое контактирует с нанопродукцией, необходимо учитывать высокую степень его потенциальной опасности и разрабатывать своевременные меры, направленные на минимизацию риска и профилактику нарушений здоровья человека.

Список литературы

1. Глушкова А. В., Радиков А. С., Рембовский В. Р. Нанотехнологии и нанотоксикология — взгляд на проблему // Токсикологический вестник. 2007. № 6. С. 4–8.
2. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями 1, 2). М.: Стандартинформ, 2007. 7 с.
3. Тутельян В. А., Гюшинский И. В., Глинцбург А. Л. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека: метод. рекомендации № 1.2.2522-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 35 с.
4. Alarifi S., Daoud A., Suliman A. O. Oxidative stress contributes to cobalt oxide nanoparticles-induced cytotoxicity and DNA damage in human hepatocarcinoma cells // International Journal of Nanomedicine. 2013. Vol. 8. P. 189–199.
5. Alinovi R., Goldoni M., Pinelli S., Campanini M. et al. Oxidative and pro-inflammatory effects of cobalt and titanium oxide nanoparticles on aortic and venous endothelial cells // Toxicology in Vitro. 2015. Vol. 29. P. 426–437.
6. Bishnu K. P., Ashutosh K. S., Srivastava N. Synthesis and cytogenetic effect of magnetic nanoparticles // Advanced Materials Letters. 2015. Vol. 6 (11). P. 954–960.
7. Cavallo D., Ciervo A., Fresegna A. M., Maiello R. Investigation on cobalt-oxide nanoparticles cyto-genotoxicity and inflammatory response in two types of respiratory cells // Journal of Applied Toxicology. 2015. Vol. 35. P. 1102–1113.
8. Cobalt (II,III) oxide nanopowder, <50 nm particle size (TEM), 99.8% trace metals: material safety data sheet (MSDS) // Sigma-Aldrich. 2015. P. 8.
9. Keng P. Y., Kim B. Y., Sahoo R. et al. Colloidal Polymerization of Polymer-Coated Ferromagnetic Nanoparticles into Cobalt Oxide Nanowires // ACSnano. 2009. Vol. 3, N 10. P. 3143–3157.
10. Kong L., Tang M., Ting Z., Wang D. et al. Nickel Nanoparticles Exposure and Reproductive Toxicity in Healthy Adult Rats // International Journal of Molecular Sciences. 2014. Vol. 15(11). P. 53–69.
11. Li L. H., Xiao J. Yang Super adsorption capability from amorphousization of metal oxide nanoparticles for dye removal // Scientific reports. 2015. Vol. 5. P. 1–6.
12. Magaye R., Zhao J., Bowman L. Genotoxicity and carcinogenicity of cobalt-, nickel- and copper-based nanoparticles (Review) // Experimental and therapeutic medicine. 2012. Vol. 4. P. 551–561.
13. Mauro M., Crosera M., Pelin M. et al. Cobalt Oxide Nanoparticles: Behavior towards Intact and Impaired Human Skin and Keratinocytes Toxicity // International Journal of

Environmental Research and Public Health. 2015. Vol. 12. P. 8263–8280.

14. Nazeruddin G. M., Shaikh Y. I. Synthesis of Cobalt Nanoparticles by Chemical Routes and its Antimicrobial Activity // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2014. Vol. 5 (4). P. 225–232.

15. Papis E., Rossi F., Raspanti M. et al. Engineered cobalt oxide nanoparticles readily enter cells // Toxicology Letters. 2009. Vol. 189. P. 253–259.

16. Petrarca C., Clemente E., Amato V., Pedata P. et al. Engineered metal based nanoparticles and innate immunity // Clinical and Molecular Allergy. 2015. N 13. P. 1–12.

17. Ponti J., Sabbioni E., Munaro B., Broggi F., Marmorato P. et al. Genotoxicity and morphological transformation induced by cobalt nanoparticles and cobalt chloride: An in vitro study in Balb/3T3 mouse fibroblasts // Mutagenesis. 2009. Vol. 24 (5). P. 439–445.

18. Simkó M., Gázsó A., Fiedeler U., Nentwich M. Nanoparticles, free radicals and oxidative stress // Nano Trust-Dossiers. 2011. Vol. 12. P. 1–3.

19. Venkataramanan R., Shruthi S., Savarimuthu P. et al. Synthesis of Co₃O₄ nanoparticles with block and sphere morphology, and investigation into the influence of morphology on biological toxicity // Experimental and therapeutic medicine. 2016. Vol. 11. P. 553–560.

20. Vismara E., Valerio A., Coletti A., Torri G. Non-Covalent Synthesis of Metal Oxide Nanoparticle–Heparin Hybrid Systems: A New Approach to Bioactive Nanoparticles // International Journal of Molecular Sciences. 2013. Vol. 14. P. 13463–13481.

References

1. Glushkova A. V., Radilov A. S., Rembovskii V. R. Nanotechnology and nanotoxicology - view of the problem. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Review]. 2007, 6, pp. 4-8. [in Russian]

2. State Standart 12.1.007-76. Occupational Safety Standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements]. Moscow, Standartinform Publ., 2007, 7 p. [in Russian]

3. Tutel'yan V. A., Gmoshinskii I. V., Glintsburg A. L. Guidelines on the identification of nanomaterials, posing a potential danger to human health: Guidelines № 1.2.2522-09. Moscow, Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009, 35 p. [in Russian]

4. Alarifi S., Daoud A., Suliman A. O. Oxidative stress contributes to cobalt oxide nanoparticles-induced cytotoxicity and DNA damage in human hepatocarcinoma cells. *International Journal of Nanomedicine*. 2013, 8, pp. 189-199.

5. Alinovi R., Goldoni M., Pinelli S., Campanini M. et al. Oxidative and pro-inflammatory effects of cobalt and titanium oxide nanoparticles on aortic and venous endothelial cells. *Toxicology in Vitro*. 2015, 29, pp. 426-437.

6. Bishnu K. P., Ashutosh K. S., Srivastava N. Synthesis and cytogenetic effect of magnetic nanoparticles. *Advanced Materials Letters*. 2015, 6 (11), pp. 954-960.

7. Cavallo D., Ciervo A., Fresegna A. M., Maiello R. Investigation on cobalt-oxide nanoparticles cyto-genotoxicity and inflammatory response in two types of respiratory cells. *Journal of Applied Toxicology*. 2015, 35, pp. 1102-1013.

8. Cobalt(II,III) oxide nanopowder, <50 nm particle size (TEM), 99.8% trace metals: material safety data sheet (MSDS). *Sigma-Aldrich*. 2015, p. 8.

9. Keng P. Y., Kim B. Y., Sahoo R. et al. Colloidal Polymerization of Polymer-Coated Ferromagnetic Nanoparticles into Cobalt Oxide Nanowires. *ACS Nano*. 2009, 3 (10), pp. 3143-3157.

10. Kong L., Tang M., Ting Z., Wang D. et al. Nickel Nanoparticles Exposure and Reproductive Toxicity in Healthy Adult Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014, 15 (11), pp. 53-69.

11. Li L. H., Xiao J. Yang Super adsorption capability from amorphousization of metal oxide nanoparticles for dye removal. *Scientific reports*. 2015, 5, pp. 1-6.

12. Magaye R., Zhao J., Bowman L. Genotoxicity and carcinogenicity of cobalt-, nickel- and copper-based nanoparticles (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2012, 4, pp. 551-561.

13. Mauro M., Crosera M., Pelin M. et al. Cobalt Oxide Nanoparticles: Behavior towards Intact and Impaired Human Skin and Keratinocytes Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015, 12, pp. 8263-8280.

14. Nazeruddin G. M., Shaikh Y. I. Synthesis of Cobalt Nanoparticles by Chemical Routes and its Antimicrobial Activity. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014, 5 (4), pp. 225-232.

15. Papis E., Rossi F., Raspanti M. et al. Engineered cobalt oxide nanoparticles readily enter cells. *Toxicology Letters*. 2009, 189, pp. 253-259.

16. Petrarca C., Clemente E., Amato V., Pedata P. et al. Engineered metal based nanoparticles and innate immunity. *Clinical and Molecular Allergy*. 2015, 13, pp. 1-12.

17. Ponti J., Sabbioni E., Munaro B., Broggi F., Marmorato P. et al. Genotoxicity and morphological transformation induced by cobalt nanoparticles and cobalt chloride: An in vitro study in Balb/3T3 mouse fibroblasts. *Mutagenesis*. 2009, 24 (5), pp. 439-445.

18. Simkó M., Gázsó A., Fiedeler U., Nentwich M. Nanoparticles, free radicals and oxidative stress. *Nano Trust-Dossiers*. 2011, 12, pp. 1-3.

19. Venkataramanan R., Shruthi S., Savarimuthu P. et al. Synthesis of Co₃O₄ nanoparticles with block and sphere morphology, and investigation into the influence of morphology on biological toxicity. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016, 11, pp. 553-560.

20. Vismara E., Valerio A., Coletti A., Torri G. Non-Covalent Synthesis of Metal Oxide Nanoparticle–Heparin Hybrid Systems: A New Approach to Bioactive Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013, 14, pp. 13463-13481.

Контактная информация

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»; профессор кафедры охраны окружающей среды ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82
E-mail: zem@fcrisk.ru