Zdravotně sociální fakulta
Faculty of Health and Social Sciences
Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
University of South Bohemia in České Budějovice

TOXIKOLOGIE NANOČÁSTIC

SEMINÁRNÍ PRÁCE

Bc. Kristýna DRAŽANOVÁ

Bc. Adam BOSÁK

Předmět: Toxikologie

Studijní skupina: 1. CNP-K

České Budějovice 2016

Obsah

Úvod 3

1 Nanomateriály, jejich původ a využití 4

1.1 Původ nanočástic 5

1.2 Rozdělení produkovaných nanočástic 5

2 Vstup nanočástic do organismu 6

2.1 Dermální expozice 6

2.2 Gastrointestinální expozice 7

2.3 Inhalační expozice 7

3 Mechanismus toxického účinku nanočástic 9

3.1 Oxidativní stres 10

3.2 Genotoxicita 11

4 Vybrané nanočástice a jejich toxicita 12

5 Použitá literatura 14

Úvod

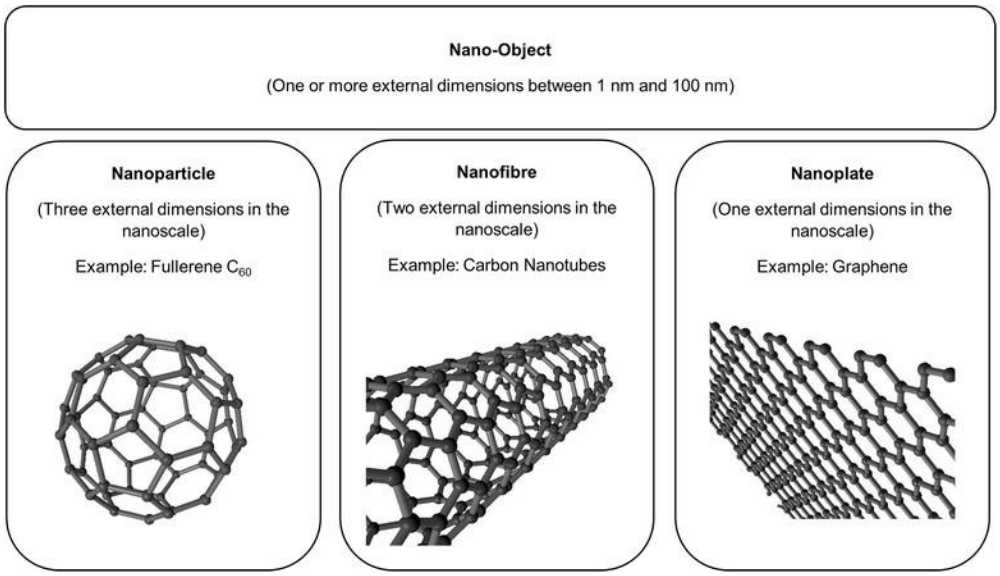
Využití jedinečných vlastností současné generace nanočástic se rozvíjí ve velmi širokém spektru komerčních a průmyslových aplikací. S používáním nanočástic se lze setkat v automobilovém a leteckém průmyslu, potravinářství, stavebnictví, energetice, informačních a komunikačních technologií, textilním průmyslu a v mnoha dalších průmyslových odvětví. V každém z těchto odvětví může dojít k charakteristickým expozičním situacím a průniku nebo aplikace nanočástic do lidského těla. A právě riziko expozice a následný vznik toxického efektu zkoumá relativně mladý obor toxikologie – nanotoxikologie. Na základě epidemiologických, *in vivo* a *in vitro* studií, společně se zkoumáním charakteristických fyzikálních a chemických vlastností nanočástic, se snaží nalézt odpovědi na otázky z pohledu toxicity nanočástic a celkově nanomateriálů.

Předkládaná seminární práce se, vzhledem k obrovské rozsáhlosti dané problematiky, zabývá pouze základními toxikologickými vlastnosti. Popisuje expoziční místa a příjem nanočástic, zaměřuje se na klíčové mechanismy toxického účinku. Některé oblasti biokinetiky, jako je distribuce a metabolismus, nejsou zmíněny z důvodu velké nejednoznačnosti v odborné literatuře a poměrně malé míře prozkoumání. V závěru pak práce zmiňuje toxicitu vybraných nejpoužívanějších nanočástic.

1 Nanomateriály, jejich původ a využití

Již několik let je patrný velmi rychlý rozvoj v oblasti nanotechnologií, které mají potenciální využití v mnoha oblastech lidské činnosti. Nanotechnologie se zabývá výzkumem, vývojem a přípravou materiálů, které mají alespoň jeden ze tří rozměrů menší než 100 nanometrů (Singh, 2016). Evropská komise (2011) definuje nanomateriály jako „přírodní materiál, materiál vzniklý jako vedlejší produkt nebo materiál vyrobený obsahující částice v nesloučeném stavu nebo jako agregát či aglomerát, ve kterém je u 50 % nebo více částic ve velikostním rozdělení jeden nebo více vnějších rozměrů v rozmezí velikosti 1 nm – 100 nm“.

Nanomateriály jsou nejčastěji klasifikovány na tři základní typy: nanočástice, nanovlákna a nanodesky. Tato klasifikace vychází z rozdělení podle počtu souřadnic, ve kterých daná struktura splňuje interval rozměrů 1-100 nm. Jestliže nanoobjekt vyhovuje intervalu ve všech třech souřadných osách, uvádí se jako **nanočástice** s označením 0D (z ang. *zero-dimensional*). Pokud nanoobjekt vyhovuj intervalu ve dvou osách, pak se jedná o **nanovlákno** s označením 1D (z ang. *one-dimensional*). Nanovlákna se dále obecně dělí na nanodráty, nanotrubky a nanotyče. Nanoobjekt, který vyhovuje intervalu pouze v jedné souřadné ose, se nazývá **nanodeska** a označuje se 2D (z ang. *two-dimensional*) (Singh, 2016). Obecné rozdělení zobrazuje Obrázek 1.



Obrázek 1 *Obecné rozdělení nanoobjektů podle rozměrů (Omlor et al., 2015)*

V odborné literatuře se dále objevují i jiné možnosti dělení, jako například podle původu, použití nebo chemického složení.

1.1 Původ nanočástic

Nanočástice jsou vytvářeny vlivem přírodních procesů nebo jako důsledek řízené či neřízené lidské činnosti (Dohnalová et. al, 2015). Přírodní nanočástice (z ang. *natural nanoparticles*) běžně pocházejí z přirozených chemických a biologických procesů. Známými příklady jsou nanočástice vzniklé sopečnou činností, lesními požáry nebo při bouřkách (Bakshi et. al, 2014). Jsou přítomny v půdě, písku nebo mořském aerosolu a tvoří nedílnou součástí životního prostředí od vzniku planety (Singh, 2016). Mezi přírodní nanočástice lze, vzhledem ke svým rozměrům, zařadit i biomakromolekuly, jako jsou proteiny a nukleové kyseliny, nebo subcelulární organismy, například viry (Sanderson et. al, 2014)

Antropogenní nanočástice spadají do dvou obecných kategorií: náhodné a produkované (Singh, 2016). Nanočástice vznikající náhodným procesem jsou heterogenní ve velikosti a tvaru. Jsou nekontrolovatelně generovány spalováním fosilních paliv (benzín, nafta, uhlí a propan), rozsáhlou důlní těžbou, vypalováním lesů pro zemědělství nebo při úpravě půdy (Bakshi et. al, 2014). Produkované nanočástice (z ang. *engineered nanoparticles*) jsou speciálně navržené a cíleně vyrobené částice, které mají přesně danou velikost, tvar a složení (Kurwadkar et. al, 2015).

1.2 Rozdělení produkovaných nanočástic

Vogel et. al (2014) rozděluje produkované nanočástice do osmi nejběžnějších typů, které se liší podle jejich morfologie a složení materiálu. Základní charakteristiku těchto materiálu shrnuje Tabulka 1.

Typ nanočástice	Popis
Uhlíková čerň	Čistá forma uhlíku. Velmi jemný černý prášek. Částice menší než 100 nm.
Kovy, oxidy kovů, keramika	Množství kompaktních forem NČ včetně nano oxidu titaničitého a křemene. Často v agregované podobě. Kompozity obsahují např. kovové jádro a povrch z oxidu kovu či slitiny.
Fullereny	Sférické molekuly složené z atomů uhlíku.
Uhlíkové nanotrubice	Allotropní forma uhlíku s cylindrickou strukturou. Mohou být jednostěnné (single-walled) či vícestěnné (multi-walled).
Nanodrátky	Vodivé či polovodivé nanodrátky o velikosti desítek nm, např. Co, Au, Cu, Si.
Kvantové tečky	Malé (2-10 nm) útvary polovodičového materiálu s elektronickými, optickými nebo katalytickými vlastnostmi.
Dendrimery	Polymery s rozvětvenou strukturou, často symetrické okolo jádra. Možnost funkcionalizace periferních funkčních skupin.
Nanojíly	Keramické nanočástice, např. bentonit, kaolinit aj.

Tabulka 1 *Rozdělení cíleně produkovaných nanočástic (Dohnalová et. al, 2015)*

2 Vstup nanočástic do organismu

Nanočástice jsou absorbovány do organismu přes různé expoziční cesty: vdechnutím přes dýchací systém, požitím přes zažívací ústrojí nebo prostupem kůží a viditelnými sliznicemi (Singh, 2016). V případě nanočástic používaných v medicíně se lze setkat i s parenterální cestou, například v podobě intravenózní nebo intramuskulární aplikace (Prokopovich, 2016).

2.1 Dermální expozice

Příjem nanočástic kožní cestou je typické u používání mastí a krémů, jak v podobě léčiv, tak v případě například opalovacích krémů s přídavkem nanočástic oxidu zinku a titanu nebo jiných kosmetických přípravků (Hagens et al., 2005). Dalším zdrojem mohou být textilie nebo obvazy na rány, které mohou obsahovat nanočástice stříbra pro antibakteriální účinek (Roszek et al., 2005).

Kůže, jako největší primární obranný orgán v našem těle, je strukturovaný orgán obsahující tři vrstvy: epidermis, dermis a podkožní vazivo. Primární ochrannou vrstvou je silně keratinizovaná *stratum corneum*, která se nachází v epidermis a tvoří ji několik vrstev bezjaderných buněk – korneocytů (Arora, 2012). Filipová et al. (2012) uvádí, že pasivní transport nanočástic skrz nepoškozenou kůži je velmi nepravděpodobný, nejen z hlediska matrice korneocytů, ale i díky lipidové dvouvrstvě a fyziologickému prostředí pod rohovou vrstvou.

Singh (2012) předkládá tři nejpravděpodobnější způsoby penetrace přes kůži: intercelulární cestou přes lipidové kanály mezi korneocyty, transcelulární cestu skrz epidermis nebo transfolikulární cestu přes vlasové folikuly nebo potní žlázy. V souvislosti s tímto se předpokládá snadnější pronikaní nanočástice s lipofilní povahou. Právě lipofilita je jedním z hlavních faktorů, které ovlivňují dermální absorpci. Mezi další faktory lze zařadit velikost částic, trvání expozice, přilnavost, tloušťku nebo porušenost pokožky (Hagens et al., 2005). Průnik přes *stratum corneum* intracelulární cestu přes lipidové kanály nebo potní póry vykazují například některé nanočástice o velikosti do 30 nm, zatímco shluky nanočástic pronikají spíše transfolikulární cestou (Baroli, 2010). Například nanočástice titanu nebo beryllia pronikají intracelulární cestou přes vlasové folikuly, ale neproniknou přes kůži. (Baroli et al., 2007). Podobně se některé další nanočástice o velikosti od 7 do 20 nm hromadí ve folikulárních otvorech, ale neprocházejí pokožkou (Singh, 2012). Oberdörster et al. (2005) demonstroval možnost průniku některých nanočástic do organismu prostřednictvím lymfatického systému.

K absorpci do krevního systému dochází zejména po dlouhodobé expozici. Příkladem může být dlouhodobá expozice nanočástic oxidu titanu a zinku, která vedla k jejich pozdější detekci v moči i krvi (Labouta, Schneider, 2013).

2.2 Gastrointestinální expozice

Gastrointestinální trakt může představovat důležitou cestu vstupu pro nanočástice, které se používají v potravinářství (Hagens et al., 2005). Jejich využití, stejně tak jako množství používaných nanomateriálů, je velice různorodé. Přidávají se do potravin nejen jako aditiva, ale nacházejí se i v obalových materiálech. Vedle potravin mohou být zdrojem expozice nanočástic také kosmetické přípravky v podobě například zubních past nebo rtěnek a nanoformy nosičů léčiv (Bergin, Witzmann, 2013). Do gastrointestinálního traktu se mohou rovněž dostat i inhalované nanočástice, které byly po eliminaci z dýchacího systému hlenovým eskalátorem následně polknuty (Filipová et al., 2012).

Gastrointestinální trakt představuje selektivní bariéru zabraňující průniku větším a agregovaným nanočásticím, ale menší nanočástice dokáží proniknout do oběhového systému. Větší nanočástice navíc interagují s buněčnými membránami a agregují do klastrů, čím se ještě zvyšuje efektivita bariér (Esch et al., 2014). Na velikost nanočástic také závisí doba potřebná k překonání gastrointestinální sliznice (Buzea et. al, 2007). Kromě velikosti zásadně ovlivňuje vychytávání nanočástic přes trávící trakt chemické vlastnosti dané nanočástice. Důležitým faktorem je rovněž náboj. Pozitivně nabité částice jsou v gastrointestinálním traktu absorbovány účinněji než neutrální a záporně nabité nanočástice, které difundují přes vrstvu sliznice a interagují s epiteliálními buňkami (Hagens et al., 2005, Buzea et. al, 2007).

Velká část studií zabývajících se metabolismem perorálně podaných nanočástic prokázala jejich rychlé vyloučení, 98 % stolicí do 48 hodin a většina zbývajících močí (Buzea et. al, 2007).

2.3 Inhalační expozice

Vdechnutí je nejpravděpodobnější cestou expozice pracovníků, kteří se podílejí na výrobě a zpracování nanočástic ve výrobních procesech (Sutariya, Pathak, 2015). Příjem dýchacím ústrojím je nejpravděpodobnější a nejběžnější cesta vstupu pro nanočástice, které jsou vzhledem k malým velikostem a nízkým hmotnostem s následným zanedbatelným gravitačním působením snadno suspendovatelné v ovzduší (Singh, 2012). Takto mohou v ovzduší setrvávat poměrně dlouho, což zvyšuje riziko inhalační expozice (Filipová et al., 2012)

Deponace nanočástic v dýchacích cestách závisí na různých faktorech, včetně velikosti částic, dýchací síly a struktury plic (Hagens et al., 2005). Nicméně velikost částic je rozhodujícím parametrem určujícím jejich průnik a depozici v dýchacím traktu. Obecně platí, že částice větší než 10 μm jsou zachyceny v horních cestách dýchacích, odkud mohou být odstraněny vysmrkáním, vykašláním nebo mohou být spolknuty. Částice o velikostech 4 až 10 μm se dostávají pod úroveň hrtanu do dolních cest dýchacích a částice o velikosti přibližně 2,5 μm pak snadno pronikají do průdušek. Částice o velikostech 1 až 3 μm představují vážné riziko, protože se v průduškách snadno usazují a setrvávají zde po dlouhou dobu a mohou vyvolat různá onemocnění. Nejmenší částice o velikostech řádově desítek až stovek nanometrů pronikají do plicních sklípků, odkud mohou pronikat do krevního oběhu (Filipová et al., 2012). V alveolární oblasti plic se deponuje až třetina všech částic o velikostech menších jak 100 nm (Hagens et al., 2005).

Z některých studií je zřejmé, že některé inhalované nanočástice využívají i jinou cestu vstupu do organismu. Öberdorster et. al (2004) zaznamenali významnou absorpci uhlíkových nanočástic z čichové sliznice dýchacího traktu do centrálního nervového systému prostřednictvím čichového nervu. Tento způsob absorpce byl zkoumán již v polovině 20. století v souvislosti s pronikáním polioviru (Hagens et al., 2005).

3 Mechanismus toxického účinku nanočástic

V případě absorpce nanočástic do krevního systému a následné distribuce k cílovým orgánům a tkáním mohou vyvolat řadu poškození biologických struktur (Filipová et al., 2012). Mechanismu toxického účinku je značně ovlivněn fyzikálními a chemickými vlastnostmi dané nanočástice, z fyzikálních vlastností zejména velikostí. Právě díky velmi malým rozměrům jsou schopny pronikat přes biologické bariéry nebo buněčné membrány a způsobovat buněčné poškození (Sharifi et. al, 2012). Předpokládá se, že nejvyšší míru toxického účinku dokáží nanočástice vyvolat v interakci s intracelulárním prostředím. Klíčovým krokem je proto buněčný uptake, absorpce nanočástice do buňky.

Nanočástice pronikají do buněčného prostoru pomocí jejich interakce s buněčnou membránou. Interakce s povrchy buněk poskytuje možnost průchodu přes plazmatickou membránu a vstup do cytoplazmy skrze různé mechanismy, což umožňuje průběh mnoha toxických reakcí v buňce (Vogel et. al, 2014). Mezi nejčastější způsoby průniku do buňky patří: nespecifická endocytóza, což je obalování částice panožkami lipidové dvojvrstvy; fagocytóza; klathrinem zprostředkovaná endocytóza; makropinocytóza a prostá difuze přes membránu nebo přes četné iontové kanály a proteiny, které jsou umístěny v membráně a umožňují přenos určitých látek z nebo do buňky (Singh, 2012). Mechanismus vstupu do buňky je závislý na fyzikálních a chemických vlastnostech, jako je tvar, složení, velikost, náboj a povrchové vlastnosti nanočástic.

Za klíčový mechanismus toxicity nanočástic je považována produkce reaktivních forem kyslíku (Fu et. al, 2014). Reaktivní formy kyslíku (z ang. *reactive oxygen species* – ROS) běžně vznikají v mitochondriích v důsledku redukce molekulárního kyslíku v průběhu dýchání a také vlivem dalších enzymatických dějů. Mírné úrovně reaktivních forem kyslíku sehrávají specifickou funkci v některých buněčných procesech, jako je vnitrobuněčný přenos signálů, obraně proti patogenům, aktivaci transkripce genů nebo apoptóze (Dziubla, Butterfield, 2016). Za příznivých podmínek existuje v organismu rovnováha mezi reaktivními formami kyslíku a antioxidanty (Singh, 2012).

Nanočásticemi indukované zvýšení produkce reaktivních forem kyslíku je spojené se třemi základními mechanismy. V prvním případě dochází ke zvýšení produkce na základě chemické podstaty nanočástice v buňce, kde hraje svou roli reaktivita kovů nebo přítomnost jiných oxidujících skupin. Produkce může být rovněž zprostředkovaná zánětlivou reakcí při působení nanočástic. V neposlední řadě mohou nanočástice zvýšit produkci reaktivních forem kyslíku

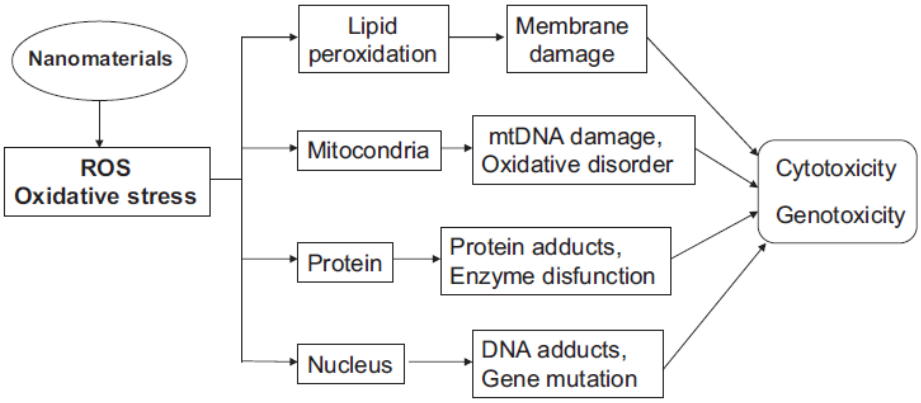
interakcí s buněčnými organelami, například v mitochondriích (Filipová et al., 2012; Manke et. al, 2013). Velký vliv na těchto mechanismech má vyšší chemická reaktivita, která je dána větším poměrem povrchu k objemu nanočástic (Manke et. al, 2013).

Nadprodukce reaktivních forem kyslíku může indukovat oxidační stres, což vede k tomu, že buňka nedokáže udržet normální fyziologickou redoxní regulace (Fu et. al, 2014).

3.1 Oxidativní stres

Velké množství reaktivních forem kyslíku může mít potenciálně škodlivou biologickou odpovědi v podobě oxidačního stresu. Vyplývá to z nerovnováhy mezi produkcí reaktivních forem a schopností biologického systému redukovat reaktivní meziprodukty nebo opravit výsledné poškození. K překonání nadprodukce mohou buňky aktivovat některé enzymatické a neenzymatické antioxidační systémy (Sies, 1997; Walters et. al, 2016).

Nanočástice při svém působení značně podporují oxidační účinky, zejména vyčerpáním antioxidantů nebo zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku (Manke et. al, 2013). Vzhledem k chemické reaktivitě může oxidační stres způsobit poškození DNA, peroxidaci lipidů a aktivaci signálních sítí spojených se ztrátou růstu buněk, fibrózou nebo karcinogenezí (Dziubla, Butterfield, 2016). Extrémně toxické úrovně oxidativního stresu způsobují poškození mitochondriální membrány a dysfunkci elektronového řetězce, která vede ke smrti buněk (Manke et. al, 2013). Fu et. al (2014) předkládají, že nanočásticemi indukovaný oxidační stres způsobuje poškození mitochondrií, peroxidaci lipidů, modifikace proteinů a poškození DNA, vedoucí k cytotoxicitě, genotoxicitě a rakovině. Tento proces znázorňuje Obrázek 2.



Obrázek 2 *Nanočásticemi indukovaná toxicita zprostředkovaná oxidačním stresem (Fu et. al, 2014)*

Vznik oxidačního stresu je publikován zejména u nanočástice kovů a oxidu kovů (Dziubla, Butterfield, 2016), nicméně obdobné poškození vykazují i některé uhlíkaté nanočástice (Karlsson et. al, 2008).

Mechanismem nanočásticemi indukované produkce reaktivních forem kyslíku, vznikem oxidačního stresu a dalšími chemickými a fyzikálními zákonitostmi nanočástic při vzniku cytotoxicity a genotoxicity se ve svých prací podrobně zabývali například Manke et. al (2013), Fu et. al (2014) nebo Dayem et. al (2017)

3.2 Genotoxicita

Genotoxický potenciál úzce souvisí s oxidativním stresem vyvolaným reaktivními formami kyslíku a jejich schopností způsobit poškození DNA. Poškození DNA indukuje různé buněčné odezvy, jako je zastavení buněčného cyklu, apoptózu buňky nebo opravu DNA zajištující genetickou integritu a přežití buňky. Selhání opravy DNA během replikace poškozené DNA nebo po ní může mít potenciální mutagenní nebo karcinogenní následky (Filipová et al., 2012).

Nanočástice mohou způsobovat poškození DNA nepřímo, tedy již zmíněnou produkcí reaktivních forem kyslíku, nebo přímo. Přímé poškození souvisí se schopností některých nanočástic pronikat přímo do jádra buněk a přímo interagovat s DNA (Walters et. al, 2016). Nanočásticemi přímo poškozená DNA vykazuje zejména jednoduché a dvojné zlomy, chromozomální fragmentace, bodové mutace nebo tvorbu DNA aduktů (Sharifi et. al, 2012).

4 Vybrané nanočástice a jejich toxicita

Nanočástice stříbra

Nanočástice stříbra se využívají zejména pro své antibakteriální účinky. Jejich použití je velmi časté v lékařských oborech, kde se používají v obvazových materiálech nebo jako povlak chirurgických nástrojů nebo protéz. Jako takové mají schopnost se akumulovat v různých orgánech. Experimentálně byly nanočástice stříbra detekovány v plicích, slezině, ledvinách nebo játrech po inhalačním nebo subkutánním podání. Při specifických vlastnostech jsou schopny pronikat přes hematoencefalickou bariéru a dále do mozku. Studie ukazují značnou cytotoxicitu, zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku nebo působení na laktátdehydrogenázu. Mají schopnost působit i na endokrinní funkce (Bahadar et. al, 2016).

Nanočástice zlata

Nanočástice zlata vykazují velmi unikátní chemické a fyzikální vlastnosti. Mají schopnost snadné funkcionalizace, zejména ve vztahu k vázání se na aminové a thiolové skupiny. Je zkoumána modifikaci povrchu pro použití jako nosiče léčiv v terapii rakoviny, tepelné terapii nebo jako kontrastní látky (Jain et. al, 2012). Nanočástice zlata jsou považovány za relativně bezpečné, protože jejich jádro je inertní a netoxické. Nicméně objevily se některé výzkumy zaměřené na cytotoxicitu (Bahadar et. al, 2016).

Nanočástice mědi

Nanočástice mědi se používají v polovodičích, antimikrobiálních činidel, nebo intrauterinních antikoncepčních prostředcích. Experimentálně byly dokumentovány toxické účinky na játra a ledviny (Lei et. al, 2008). Po perorálním podání a interakci se žaludeční šťávy se vytváří vysoce reaktivní ionty mědi, která se pak akumulují v ledvinách. *In vitro* studie rovněž ukazují genotoxické a cytotoxické vlastnosti spojené s narušením integrity buněčné membrány a vyvoláním oxidativního stresu (Bahadar et. al, 2016).

Nanočástice oxidu železa

Nanočástice jsou často používány v biomedicíně, zejména pak ve formě nosičů léčiv nebo diagnostice. Mají schopnost se akumulovat v játrech nebo jiných retikuloendotelových systémech. *In vivo* studie prokázaly, že po vstupu do buněk nanočástice zůstávají v buněčných

organelách, po rozkladu se uvolňují do cytoplazmy a přispívají k buněčné zásobě železa. Bylo zjištěno, že po inhalaci dochází k akumulaci magnetických nanočástic oxidu železa v játrech, slezině, plicích a mozku, což ukazuje na jejich schopnost překročit hematoencefalickou bariéru (Liu et. al, 2013). V buňkách působí na jejich membrány a mohou způsobovat jejich poškození nebo rozklad. Jejich přítomnost rovněž může způsobit záněty nebo narušit systém koagulace krve. Předpokládá se, že toxické účinky nanočástic oxidu železa jsou způsobeny nadměrnou produkcí reaktivních forem kyslíku, které vyvolává zejména poškození DNA a peroxidaci lipidů (Bahadar et. al, 2016).

Nanočástice oxidu titanu

Nanočástice oxidu titaničitého jsou využívány v mnoha aplikacích. Používá se například do výroby obalových materiálů a plastů, výroby pigmentů, barev a laků. Časté je rovněž použití v kosmetice, jako jsou sluneční krémy, kde slouží jako protektor proti UV záření. V potravinářství se lze setkat v podobě protispékavých a bělících látek. Nanočástice oxidu titanu se uplatní i jako antimikrobiální látka nebo ve fotovoltaice a fotokatalytických sensorech. Oxid titaničitý je chemicky inertní sloučenina, ale studie ukázaly, že nanoformy oxidu titaničitého mají na experimentálních zvířatech určité toxické účinky na zdraví, včetně poškození DNA, genotoxicity a zánětu plic (Bahadar et. al, 2016). Indukuje také oxidační stres a tvoří DNA adukty (Bhattacharya, 2009). Kromě genotoxicity experimenty na zvířatech ukazují toxické účinky na imunitní systém, játra, ledviny, myokardu nebo homeostázu lipidů (Bahadar et. al, 2016).

5 Použitá literatura

ARORA, Sumit, Jyutika M. RAJWADE a Kishore M. PAKNIKAR, 2012. Nanotoxicology and in vitro studies: The need of the hour. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **258**(2), 151-165. DOI: 10.1016/j.taap.2011.11.010.

BAHADAR, Haji, Faheem MAQBOOL, Kamal NIAZ a Mohammad ABDOLLAHI, 2016. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. *Iranian Biomedical Journal*. **20**(1). DOI: 10.7508/ibj.2016.01.001.

BAKSHI, Santanu, Zhenli L. HE a Willie G. HARRIS, 2014. Natural Nanoparticles: Implications for Environment and Human Health. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. **45**(8), 861-904. DOI: 10.1080/10643389.2014.921975

BAROLI, B., M. G. ENNAS, F. LOFFREDO, M. ISOLA, R. PINNA a M. A. LÓPEZ-QUINTELA, 2007. Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. *Journal of Investigative Dermatology*. **127**(7), 1701-1712. DOI: 10.1038/sj.jid.5700733.

BAROLI, Biancamaria, 2010. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: Fiction or reality? *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **99**(1), 21-50. DOI: 10.1002/jps.21817

BERGIN, Ingrid L. a Frank A. WITZMANN, 2013. Nanoparticle toxicity by the gastrointestinal route: evidence and knowledge gaps. *International Journal of Biomedical Nanoscience and Nanotechnology*. **3**(1-2), 163-210. DOI: 10.1504/IJBNN.2013.054515

BHATTACHARYA, Kunal, Maria DAVOREN, Jens BOERTZ, Roel PF SCHINS, Eik HOFFMANN a Elke DOPP, 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. *Particle and Fibre Toxicology*. **6**(1), 17-26. DOI: 10.1186/1743-8977-6-17.

BUZEA, Cristina, Ivan I. PACHECO a Kevin ROBBIE, 2007. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*. **2**(4), 17-71. DOI: 10.1116/1.2815690

DAYEM, Ahmed, Mohammed HOSSAIN, Soo LEE, Kyeongseok KIM, Subbroto SAHA, Gwang-Mo YANG, Hye CHOI a Ssang-Goo CHO, 2017. The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Biological Activities of Metallic Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. **18**(1), 120. DOI: 10.3390/ijms18010120

DOHNALOVÁ, Lucie a Vlastimil DOHNAL, 2015. Nanočástice a jejich toxicita. *Chem. Listy*. **109**(6), 444–450. ISSN 1213-7103.

DZIUBLA, Thomas a D. Allan BUTTERFIELD, 2016. *Oxidative stress and biomaterials*. Academic Press. ISBN 9780128032695.

ESCH, Mandy B., Gretchen J. MAHLER, Tracy STOKOL a Michael L. SHULER, 2014. Body-on-a-chip simulation with gastrointestinal tract and liver tissues suggests that ingested nanoparticles have the potential to cause liver injury. *Lab on a Chip*. **14**(16), 3081- 3092. DOI: 10.1039/C4LC00371C. ISSN 14730197

FU, Peter P., Qingsu XIA, Huey-Min HWANG, Paresh C. RAY a Hongtao YU, 2014. Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species. *Journal of Food and Drug Analysis*. **22**(1), 64-75. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.01.005

HAGENS, Werner I., Agnes G. OOMEN, Wim H. DE JONG, Flemming R. CASSEE a Adriënne J.A.M. SIPS, 2007. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. **49**(3), 217-229. DOI: 10.1016/j.yrtph.2007.07.006.

JAIN, S., D. G. HIRST a J. M. O'SULLIVAN, 2012. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *The British Journal of Radiology*. **85**(1010), 101-113. DOI: 10.1259/bjr/59448833

KARLSSON, H. L., P. CRONHOLM, J. GUSTAFSSON a L. MÖLLER, 2008. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chemical Research in Toxicology*. **21**(9), 1726-1732. DOI: 10.1021/tx800064j.

KURWADKAR, Sudarshan, Kameron PUGH, Anju GUPTA a Sudeep INGOLE, 2015. Nanoparticles in the Environment: Occurrence, Distribution, and Risks. *Journal of Hazardous, Toxic, and Radioactive Waste*. **19**(3).

LABOUTA, Hagar I. a Marc SCHNEIDER, 2013. Interaction of inorganic nanoparticles with the skin barrier: current status and critical review. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. **9**(1), 39-54. DOI: 10.1016/j.nano.2012.04.004

LEI, Ronghui, Chunqi WU, Baohua YANG, et al., 2008. Integrated metabolomic analysis of the nano-sized copper particle-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats: A rapid in vivo screening method for nanotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **232**(2), 292-301. DOI: 10.1016/j.taap.2008.06.026

LIU, Gang, Jinhao GAO, Hua AI a Xiaoyuan CHEN, 2013. Applications and Potential Toxicity of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Small*. **9**(9-10), 1533-1545. DOI: 10.1002/smll.201201531

MANKE, Amruta, Liying WANG a Yon ROJANASAKUL, 2013. Mechanisms of Nanoparticle-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *BioMed Research International*. 1-15. DOI: 10.1155/2013/942916

OBERDÖRSTER, G., Z. SHARP, V. ATUDOREI, A. ELDER, R. GELEIN, W. KREYLING a C. COX, 2008. Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain. *Inhalation Toxicology*. **16**(6-7), 437-445. DOI: 10.1080/08958370490439597

OBERDÖRSTER, Günter, Eva OBERDÖRSTER a Jan OBERDÖRSTER, 2005. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environmental Health Perspectives*. **113**(7), 823–839. DOI: 10.1289/ehp.7339

OMLOR, Albert Joachim, Juliane NGUYEN, Robert BALS a Quoc Thai DINH, 2015. Nanotechnology in respiratory medicine. *Respiratory Research*. **16**(1). DOI: 10.1186/s12931-015-0223-5

PROKOPOVICH, Polina (ed.), 2016. *Biological and pharmaceutical applications of nanomaterials*. Boca Raton: CRC Press. ISBN 9781482250169.

ROSZEK, Boris, Wim H. de JONG a R. E. GEERTSMA, 2005. Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices. *Netherlands National Institute for Public Health and the Environment - RIVM report 265001001/2005*.

SANDERSON, Paul, Juana Maria DELGADO-SABORIT a Roy M. HARRISON, 2014. A review of chemical and physical characterisation of atmospheric metallic nanoparticles. *Atmospheric Environment*. **94**, 353-365. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2014.05.023

SHARIFI, Shahriar, Shahed BEHZADI, Sophie LAURENT, M. LAIRD FORREST, Pieter STROEVE a Morteza MAHMOUDI, 2012. Toxicity of nanomaterials. *Chemical Society Reviews*. **41**(6), 2323-2343. DOI: 10.1039/C1CS15188F

SIES, Helmut, 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology*. **82**(2), 291-295.

SINGH, Ashok K., 2016. *Engineered nanoparticles: structure, properties and mechanisms of toxicity*. Amsterdam: Academic Press. ISBN 978-0-12-801406-6.

VOGEL, Ulla, Kai SAVOLAINEN, Qinglan WU, Martie van TONGEREN, Derk BROUWER a Markus BERGES, 2014. *Handbook of nanosafety: measurement, exposure and toxicology*. San Diego: Academic Press. ISBN 978-0-12-416604-2.

WALTERS, Chavon, Edmund POOL a Vernon SOMERSET, 2016. Nanotoxicology: A Review. *Toxicology - New Aspects to This Scientific Conundrum*. DOI: 10.5772/64754