

НАНОЧАСТИЦЫ И НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ, ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ НУТРИЕНТОПРОФИЛАКТИКА

В.Н. Залесский¹, кандидат мед.наук, **Н.В. Великая²**, кандидат мед. наук,
С.Т. Омельчук² доктор мед. наук, проф.

¹Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско НАМН Украины», г. Киев

²Национальный медицинский университет имени академика А. А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев

РЕЗЮМЕ. В аналитическом сообщении рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы нейровоспаления, окислительного стресса и нейротоксичности наночастиц, содержащихся в продуктах горения и отходах промышленного производства. Обсуждаются преимущества использования полифенолов — биоактивных компонентов продуктов питания растительного происхождения при нейродегенеративных процессах. Они включают потенциал защиты нейронов от повреждений, индуцированных нейротоксикантами, а также способность супрессировать нейровоспалительный ответ, тормозить окислительно-провоспалительную внутриклеточную сигнализацию, стимулировать сигнальные пути клеточной защиты, приводя к развитию механизма гормезиса, защищающего нейроны от окислительных и провоспалительных стрессов. **Ключевые слова:** наночастицы, нейровоспаление, мозг, нейротоксичность, окислительный стресс, полифенолы, молекулярный механизм, нейродегенеративные заболевания.

Находящиеся в окружающей воздушной среде наночастицы с диаметром менее 100 нм отличаются разными источниками их поступления. Они содержатся в продуктах горения (частицы сажи «black carbon», выхлопные газы двигателей на дизельном топливе, продукты сварочных процессов) и в отходах промышленного производства (диоксид титана, углеродные нанотрубки, оксиды серебра, цинка, меди). Несмотря на то, что эти наноразмерные частицы из двух разных источников поступления, они могут быть одинаковыми по величине, но иметь важные различия между собой. Так, наночастицы в продуктах горения отличает высокая полидисперсность, неудовлетворительная химическая устойчивость, удовлетворительная или недостаточная растворимость и умеренная токсичность, что обусловлено физико-химическими свойствами их поверхности [1]. Напротив, наночастицы, содержащиеся в отходах промышленного производства, монодисперсны, имеют удовлетворительную химическую устойчивость, преимущественно сферическую или трубчатую форму [1]. В эпидемиологических исследованиях анализ влияния наночастиц продуктов горения показал, что увеличение их содержания в атмосферном воздухе города ассоциировалось с ростом негативных эффектов, связанных со здоровьем населения: с повышением

уровней заболеваемости и смертности от легочных, сердечно-сосудистых заболеваний у людей трудоспособного возраста [2-5].

В последнее время токсичность дизель-ассоциированных наночастиц стала общепризнанной социальной проблемой [6, 7]. Многие производственные компании и коммерческие предприятия имеют в промышленных отходах наносоединения, связанные с изготовлением постоянно растущего ассортимента тканей, электроники, косметики и товаров медицинского назначения [1, 8-10.] Однако исследования потенциального риска влияния наночастиц на здоровье человека существенно отстают от быстрого развития нанотехнологий [11].

Введение углеродных («carbon black») наночастиц через трахею животных (мышей) вызвало воспалительный ответ в легочной ткани с последующей транслокацией наночастиц сажи в лимфоузлы средостения на фоне возникновения специфической сверхрегуляции экспрессии mRNA, выхода противовоспалительных цитокинов и хемокинов в лимфатическую и легочную ткани [12]. Меченные (¹³C) наноразмерные частицы непосредственно поступали в головной мозг (через нервные структуры обонятельной луковицы) по обонятельному нерву [13]. Часть поступивших в организм наночастиц элиминирует благодаря физиологической системе Клиренса, в то время как

остальной поток их накапливается в мозговой и других тканях на протяжении длительного периода и триггеризирует токсические эффекты [14], приводящие в дальнейшем к развитию нейродегенеративных заболеваний [15, 16].

Благодаря химической и каталитической активности поверхности, а также высокой удельной площади, наночастицы обладают более выраженными токсическими и инфламмогенными свойствами по сравнению с микро- и макрочастицами при использовании в идентичных дозировках [17, 18, 19, 20, 21]. Хотя во многих публикациях отмечена выраженная нейротоксичность наночастиц, содержащихся в продуктах горения, однако существенно затруднена оценка риска влияния наночастиц в отходах промышленного производства из-за их высокой агрегационной способности при поступлении в периферический кровоток [22].

Транслокация наночастиц в ткань мозга

В последние годы наметилась тенденция роста заболеваемости населения болезнями Альцгеймера [23], Паркинсона [24], Гутчинсона [24] и первичными новообразованиями мозга [25]. Вопросы этиологии этих заболеваний продолжают оставаться малоисследованными, в то же время влияние внешних факторов (в т. ч., наноразмерных частиц) стали относить к числу важнейших факторов риска [26, 27]. Наночастицы могут проникать в живой организм различными путями: ингаляционным, инъекционным, чрезкожным, а также через кишечную стенку, а далее транслоцироваться по системному кровотоку во многие ткани, включая мозговую [28, 29]. Длительное время дискутировался вопрос о возможности преодоления наночастицами гематоэнцефалического барьера, ограничивающего поступление многих субстратов в мозг [30]. Установлено отсутствие признаков разрушения мембраны нейронов под влиянием наночастиц при их проникновении в мозг [31, 32]. Однако внутривенное, внутривентральное или внутримозговое введение наночастиц металлов (Ag, Cu, Al) (50–60 нм) в эксперименте на животных приводило к альтернативным изменениям гематоэнцефалического барьера, что было выявлено с помощью эванса голубого [31].

Открытие ингаляционного пути поступления наночастиц в организм человека показало, что главным «входом» в центральную нервную систему (ЦНС) может служить путь через обонятельный нерв [28,33]. Интраназальная ингаляция наночастиц оксида серебра и коллоидного золота (50нм) позволила им транслоцироваться через клетки обонятельного эпи-

телия в аксоны обонятельного нерва [34]. Кроме того, было установлено, что наночастицы металлов (Mn, Cd, Ni, Co) при контакте с обонятельным эпителием также поступали в головной мозг по обонятельному нервному тракту [35,36]. Наноразмерные частицы углерода (36 нм), меченные ^{13}C и ингалируемые крысам, накапливались в структурах обонятельного нервного тракта и в мозговой ткани, персистируя на протяжении 1-7 суток [13]. При этом достоверное повышение концентрации ^{13}C -меченых наночастиц регистрировалось в мозжечке, но только на протяжении первых суток после ингаляции. Другие наночастицы металлов (в частности оксида марганца, 30 нм) после трансназальной ингаляции также диффузно локализовались в разных отделах коры мозга у крыс, что тоже служило подтверждением транспорта наночастиц в головной мозг по обонятельному нервному тракту [36].

Индукция mRNA провоспалительных цитокинов и хемокинов регистрировалась в обонятельной луковице, а не в гиппокампе у мышей, которым ингалировали наночастицы сажи (14 нм) [37]. При этом транслокация этих наночастиц осуществлялась через обонятельный нервный тракт и активизировала иммунный потенциал микроглиальных клеток мозга, который, в свою очередь, инициировал сверхрегуляцию экспрессии mRNA провоспалительных цитокинов и хемокинов, что свидетельствовало в пользу индукции наночастицами провоспалительного ответа в мозговой ткани.

Окислительный стресс, вызванный активной поверхностью наночастиц

Выхлопные газы двигателей на дизельном топливе могут активировать процесс образования свободных радикалов на поверхности наноразмерных частиц [38]. Свободнорадикальные процессы, окислительный стресс могут приводить к повреждению липидов, нуклеиновых кислот и белков в участках локализации наночастиц и их транслокации. Мозг оказался чрезвычайно уязвимым органом под влиянием окислительного стресса, так как требует высоких энергетических затрат, отличается низким уровнем антиоксидантов и значительным содержанием клеточных жиров и белков [39]. Наночастицы в составе продуктов сгорания топлива дизельных двигателей могут приводить к альтерации допаминергических нейронов в культуре благодаря продукции свободных радикалов в результате активации микроглии [15]. Известно, что радикальные формы кислорода и азота, окислительный стресс остаются важнейшими факторами патогенеза нейродегенеративных заболеваний и, наряду с

индукцией или экспрессией генов, участвуют в механизмах нейровоспаления и нейродегенерации – процессов, ассоциированных с влиянием наноразмерных частиц [40].

Окислительный стресс, вызванный активной поверхностью наночастиц, играет критическую роль в механизме их токсичности [13,41] и триггиризирует воспалительный ответ в органах и тканях, содержащих депозитные наночастицы [42]. Среди наночастиц фуллерены, углеродные нанотрубки, квантовые точки и ультрамелкие наноразмерные частицы являются продуцентами радикальных форм кислорода (ROS), в особенности когда они подвержены действию квантов света ультрафиолетового диапазона или влиянию металлов переменной валентности [43-45]. Например, наночастицы серебра генерируют ROS и индуцируют окислительное повреждение ДНК в мозговой ткани [46]. Ингаляция мышам, дефицитным по α -полипротеину E, наночастиц повышала уровни окислительного стресса в мозговой ткани [39]. К тому же, последние данные свидетельствуют о том, что наночастицы диоксида титана (TiO_2) приводили к альтерации уровней экспрессии генов, связанных с апоптозом и окислительным стрессом у новорожденных щенят [47]. В свою очередь, ROS ассоциируется также с нейродегенеративными заболеваниями у человека [24].

Исследование наночастиц на животных *in vivo*

В 2005 году впервые появились данные, свидетельствующие о том, что уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 α , TNF- α) и ядерного фактора транскрипции NF- κ B были повышены в тканях мозга у мышей, подвергнутых влиянию выхлопных газов, по сравнению с контролем [48]. Эти свидетельства подтвердили роль наноразмерных частиц выхлопных газов в триггеризации воспалительного ответа в нервной ткани и в патофизиологии нейродегенеративных заболеваний человека. Одномесячная ежедневная экспозиция выхлопными газами двигателя на дизельном топливе (Jo 8C, Hino Motors, Japan) индуцировала нейротоксический эффект в результате модуляции уровней содержания не клеточного глутамата и экспрессии рецептора N-метил D-аспартата (NMDA), а также специфических киназ и транскрипционных факторов в ткани обонятельной луковицы мыши [49]. Плохо растворимые наночастицы могут проникать в мозг трансинаксальным путем благодаря механизмам трансинаксальной передачи [13,36], а также через гематоэнцефалический барьер и периферический кровоток [31].

Наночастицы, образованные в результате сгорания дизельного топлива, транслоцируются в нервные структуры обонятельного тракта, где участвуют в высвобождении нейротрансмиттеров из нейронов луковицы (перигломерулярных, пучковых, мелкогранулярных клеток) во внеклеточное пространство. Повышение уровней не клеточного глутамата приводило к усилению синтеза или блокаде активности любых типов глутамат-рецепторов на постсинаптической мембране, а также повышению уровней экспрессии NMDA рецепторных субъединиц m-RNA в нервных структурах обонятельной луковицы [49].

Выявлена индукция m-RNA IL-1 β , TNF- α , хемокинов (CCL 2, CCL 3, CXCL 9) в обонятельной луковице, но не в структурах гиппокампа у мышей, подвергнутых интраназальному воздействию наночастиц сажи (14 нм) [37]. Проанализировано изменение уровней содержания нейротрансмиттеров и провоспалительных цитокинов в обонятельном тракте у мышей после интраназального воздействия наночастиц сажи с или без компонента бактериальной стенки – липотейхоевой кислотой (LTA) [50]. Отмечена сверхрегуляция не клеточных уровней глутамата и глицина, а также повышение регуляции m-RNA IL-1 β в обонятельном нерве и обонятельной луковице у мышей под воздействием наночастиц черного углерода на фоне усиления эффекта LTA [50]. Кроме этого, установлено, что даже низкие уровни экспозиции выхлопными газами вызвали воспалительный ответ у животных на фоне инициации процесса MAP-киназной сигнализации, в то время как высокие уровни экспозиции приводили к развитию апоптотического сценария клеточной гибели [51].

В одном из недавних сообщений показана роль наночастиц оксида алюминия в развитии индуцированного апоптоза на фоне ухудшения навыков пространственного ориентирования у животных в лабиринте, что подтверждает ограничение функциональной активности митохондрий, а также ключевую роль наноалюминия в нейротоксических реакциях [52]. Диоксид титана (TiO_2) с размером наночастиц в диапазоне 20-100 нм позиционировался в коре головного мозга, гиппокампе и обонятельной луковице у 6-недельных мышей с помощью сканирующей электронной микроскопии после пренатальной экспозиции [53]. Следует отметить, что благодаря использованию соответствующих дозировок и маршрута поступления наночастиц в периферический кровоток беременных мышей – самок позиционирование наночастиц завершалось в головном мозге у потомства (через гематоэнцефалический барьер) [54].

Экспериментальные исследования наночастиц в условиях *in vitro*

Активация микроглии ЦНС с селективным повреждением допаминергических нейронов путем активации фагоцитоза микроглиальной NADH-оксидазой отмечена в результате воздействия *in vitro* наноразмерными частицами выхлопных газов двигателей на дизельном топливе [16]. Оказалось, что наночастицы выхлопных газов ослабляют функцию гематоэнцефалического барьера и повышает доступ TNF- α к участию в воспалительном ответе [55]. Кроме того, в условиях клеточной культуры (нейроны/глия) их синергизм повышал продукцию NO, инициировал выход TNF- α и допаминзависимую нейротоксичность [56].

В нейронах (линия PC 12), обработанных наночастицами (40 нм) оксида марганца, выявлено дозозависимое истощение запасов допамина и его метаболитов, а также дегидроксифенилацетиловой и гомованилиновой кислот, что ассоциировалось с ростом продукции ROS [57]. Более того, экспозиция анионных магнитных наночастиц триггеризировала дозо-зависимое снижение жизнеспособности PC 12 клеток, регистрируемое методом окраски тетразолиевым синим [58]. К тому же выявлены альтеративные изменения в экспрессии гена-контроля допаминергической системы под влиянием наночастиц оксида марганца (40 нм), оксида меди (90 нм) и оксида серебра Ag (15 нм) [59]. Эти и другие данные свидетельствуют о важной роли допаминергической нейротоксичности наночастиц в механизмах нейродегенерации.

Сравнительно недавно в исследованиях *in vitro* на допаминергических нейронах (PC 12) отмечено снижение их жизнеспособности, индуцированное наночастицами диоксида титана (TiO₂) и триггеризированное окислительным стрессом, а также выявлена индукция апоптоза и активация P 53- зависимой сигнализации [60].

В микроглиальных клетках (линия BV 2), часто используемых в фармакологических исследованиях цитотоксических реакций, коммерчески доступные наночастицы диоксида титана (Degussa P 25, USA) на протяжении длительного времени экспозиции вызывали образование радикальных форм кислорода, а также приводили к сверхрегуляции активности сигнальных каскадов апоптоза, воспаления и клеточного цикла, на фоне снижения регуляции активности сигнальных путей энергетического обмена [61].

Кроме особой роли клеток PC 12 и BV 2 линий в нанотоксикологических исследованиях оказалось, что и в нейрональных стволовых клетках ЦНС апоптоз могут вызывать

также наночастицы оксида цинка [62]. В целом, нанотоксикологические исследования *in vitro* необходимы для понимания механизмов действия наночастиц в отсутствии влияния питания, эндокринного статуса и других переменных. По-видимому, в будущем комбинация подходов (*in vivo* и *in vitro*) позволит усовершенствовать вопросы дизайна научных изысканий для проведения углубленной оценки риска влияния наноразмерных частиц на человека.

Исследование влияния наночастиц на здоровье человека

Методы оценки влияния наночастиц на состояние здоровья человека являются мало разработанными. На уровне человеческой популяции установлено [63], что входящие в состав поллютантов наночастицы ассоциируются с воспалительным ответом в мозговой ткани, благодаря повышению продукции циклооксигеназы-2 (провоспалительный маркер) и существенному накоплению β -амилазы (маркер болезни Альцгеймера).

В ряде сообщений показана достоверная связь между концентрацией наночастиц в окружающей воздушной среде и повышением уровней заболеваемости и смертности от легочных и сердечно-сосудистых заболеваний [64, 65].

С селективным повреждением допаминергических нейронов путем активации фагоцитоза микроглиальной NADH-оксидазой углеродного топлива дизельных двигателей (Volvo TD 45) у здоровых добровольцев связывают с влиянием наночастиц газовых выхлопов [66], которые через 1 час после экспозиции вызывали появление среднечастотной активности альфа-ритма на электроэнцефалограмме [67] во фронтальной коре головного мозга. Эти изменения связывались с появлением пенетрированных в мозг наноразмерных частиц и их влиянием на нейрофизиологический статус человека [67].

В результате проведения специальных клинических исследований установлено, что синтезированные лабораторным путем наночастицы оксида углерода и цинка оказывали негативное влияние на состояние здоровья легких и сердца [68, 69]. Первыми свидетельствами наличия нанопатологии, связанной с действием наночастиц, были истории болезни семерых китайских рабочих печатного производства [70], контактировавших с полиакриловой пастой, содержащей наночастицы, которые способствовали развитию таких патологических процессов как легочный фиброз и гранулематоз, что завершилось смертельным исходом в двух случаях [70].

Сегодня происходят процессы быстрой эво-

люции исследований наночастиц, наноматериалов и наноструктур, которые затрагивают проблемы здоровья и вопросы нанотоксичности.

Вера в безвредность наночастиц относительна. Молекулярно-клеточные механизмы, способствующие выведению наночастиц из системы кровообращения, пока неизвестны. Учитывая сравнительно быстрое развитие нанопатологических изменений, нанотоксикология становится одной из самых важных проблем нанобезопасности. Об одной вещи нельзя забывать: неорганические наночастицы легко создать, но чрезвычайно трудно от них избавиться. Поэтому представляется необходимой инициация поиска биосоединений продуктов питания растительного происхождения с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами для нутриентопротективной нейродегенеративных заболеваний у человека, а в дальнейшем и оптимизации их нейрореставрирующего потенциала.

Роль полифенолов в предупреждении развития нейровоспаления и окислительного стресса

Выявлен существенный вклад полифенолов в механизм защиты нервных и глиальных клеток от повреждения, обусловленного нейротоксическими реакциями через супрессию нейровоспалительного ответа. Ранее биологические функции полифенолов оценивались не в полной мере – на фоне доминирования понимания их влияния в качестве обычных антиоксидантов. Однако исследования последнего времени выявили их эффективность в качестве нутриентов, которые снижают окислительно/провоспалительную сигнализацию в клетке, повышают активность сигнальных каскадов защиты мозга, а также поддерживают устойчивость механизма нейрорегуляции на фоне повышения экспрессии активности генов-контроля функционирования антиоксидантных ферментов, энзимов 2 фазы детоксикации, нейротрофических факторов и цитопротективных белков [71].

В качестве примеров систем защиты мозга следует отметить NF- κ B, FOXO и Nrf1/ARE сигнальные каскады. Эти системы сигнализации поддерживают гомеостаз мозговой ткани и играют важную роль в процессе адаптации нейронов и клеток глии к окислительному стрессу, что указывает на профилактический потенциал полифенолов при нейродегенеративных заболеваниях.

Выявлена связь между проникновением полифенолов через гематоэнцефалический барьер и уровнем их липофильности [72]. Поступление метаболитов полифенолов в мозг зависит от полярности, а также от взаимодей-

ствия с Р-гликопротеиновыми (Pgps) транспортерами и от их стереохимии [73, 74]. Хорошо задокументировано накопление в мозговой ткани после внутривенного и орального введения нарингенина [75], эпигаллокатехингаллата [76], эпикатехина [77], антоцианинов [78]; однако вопросы их дозировок для таргетирования тканей остаются малоизученными. Однако показано, что обычная локализация полифенолов в мозговой ткани выявляется на уровне 1 нмоль/г ткани [79]. В целом, имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о реальной возможности применения полифенолов в качестве прямых нейропротективных и нейромодулирующих соединений.

В эпидемиологических исследованиях показана принципиальная возможность с помощью полифенолов – продуктов питания растительного происхождения тормозить инициацию и развитие нейродегенеративных заболеваний [80]. Оказалось, что их роль довольно существенна в контроле нейровоспаления, имеющего большое значение в защитно-регуляторных механизмах мозга, при нейродегенеративных процессах, ишемическом инсульте и нейротоксических реакциях, обусловленных влиянием внешнесредовых факторов [81, 82].

Нейровоспаление – результат активации резидентной глии (астроцитов и микроглиоцитов), которая приводит к инвазии циркулирующих иммунных клеток в мозговую ткань и продукции ими провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6), а также оксида азота (NO $^{\cdot}$), простагландина E2, хемокинов и радикальных форм кислорода. Среди многочисленных факторов, выделяемых активированными глиальными клетками, NO приводит к гибели нервных клеток путем повреждения функционирования электронно-транспортной системы митохондрий нейронов [83], обуславливая альтернативные изменения синтеза АТФ и повышенную продукцию ROS [83, 84].

Активация НАДФН-оксидазы также является важным событием в инициации микроглии – индуцированной нейротоксичности, связанной с продукцией супероксида (O $_2^{\cdot-}$) и освобождения провоспалительных молекул TNF- α [85]. Молекулы NO, продуцируемые микроглиоцитами или астроцитами, могут взаимодействовать с O $_2$, активируя НАДФН-оксидазу [86, 87], с последующей генерацией нейротоксических радикалов пероксинитрита (ONOO $^-$) [86]. ONOO $^-$ участвует в торможении процесса митохондриального дыхания, индуцирует каспаза-обусловленный апоптоз нейронов и ускоряет выход глутамата, повышая эксайтотоксичность и вызывая нейрональную гибель [86].

Имеются многочисленные свидетельства, подтверждающие важное значение полифенолов в инициации нейропротективных эффектов путем супрессии активации микроглии, медирующей противовоспалительный ответ в ЦНС [88, 89, 90]. Механизмы противовоспалительного действия полифенолов включают: 1) торможение выхода цитокинов (IL-1 β , TNF- α) из активированной глиии; 2) ингибирование индукции iNOS и последующей продукции оксида азота в ответ на активацию глиии; 3) торможение активации НАДРН-оксидазы и более поздней генерации ROS в активированных глиоцитах; 4) снижение регуляции активности противовоспалительного фактора транскрипции NF- κ B, путем инициации функционирования MAPK-каскада в нейронах и глиоцитах [90].

Кверцетин (флавонол) ингибировал процесс нейровоспаления, снижая продукцию NO и экспрессию iNOS гена в микроглиоцитах [87,91], а также провоспалительных цитокинов, чем предупреждал возникновение повреждений нейронов [92]. Эпикатехин и кабехин зеленого чая (10-300 ммошь) тормозят выход TNF- α , но не влияют на экспрессию iNOS или продукцию NO в клетках глиии [90], что свидетельствовало в пользу возможности использования физиологически релевантных концентраций полифенолов для инициации их противовоспалительной активности в ЦНС. Полифенолы, содержащиеся в чернике, также вызывали торможение продукции NO, IL-1 β и TNF α в активированных клетках глиии [93]. Нарингенин (флаванон) оказался высокоэффективным в редукции LPS/IFN γ -индуцированной активации глиии [94]. Выявлена ингибирующая активность НАДРН-оксидазы у полифенолов *in vitro*. Из 45 полифенольных соединений только два флаванола оказались малоэффективными соединениями в ингибировании НАДРН-оксидазы, однако их метилированные метаболиты обладали выраженными тормозящими активностью НАДРН-оксидазы свойствами, благодаря влиянию апоптоз-зависимого механизма [95]. Другие фенольные компоненты, такие как феруловая кислота, гомованилиновый эфир, кофеиновая кислота, тирозол структурно связывались со специфическими метаболитами кишечной флоры, что позволяет рассматривать их в качестве терапевтических средств для контроля нейровоспаления в будущем.

Полифенолы способствуют активации одного и более адаптационных клеточных путей сигнальной трансдукции в нервных клетках [90,96]. Активация адаптационных каскадов гормезиса (механизма стимуляции путей постстрессового выживания клетки) в нейронах является результатом продукции

многочисленных цитопротективных протеинов (нейротрофические факторы, шалероны, антиапоптозные белки, антиоксиданты, энзимы \rightarrow 2 фазы детоксикации [98]. Одним из специфических защитных сигнальных путей, рассматриваемых в плоскости механизма гормезиса в ЦНС, является фактор транскрипции Nrf2 («NF-E2 – зависимый фактор 2»). Nrf2 присоединяется к высокоаффинному белку ARE («antioxidant-responsive element») и играет центральную роль в инициации сверхрегуляции генов-контроля редокс-зависимого статуса клетки и ее защиты от окислительного стресса [97].

В интактной клетке Nrf2 взаимодействует с цитозольным репрессором-белком Keap 1 («Kelch FCH associating protein»), лимитирующим Nrf2 медируемую генную экспрессию [99]. В клетках, не защищенных от окислительного стресса, Nrf2 освобождается от Keap 1 и транслоцируется в ядро, где активирует ARE-зависимую трансдукцию ферментов 2 фазы детоксикации и антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансфераза, GST; глутатион пероксидаза, GPx; ген оксигеназа, HO-1) [100].

Дозо-зависимый ответ на действие полифенолов включает: 1) клеточную токсичность как результат высоких дозировок и 2) «мягкий» химический стресс, активирующий физиологический гормезис — на действие низких доз [98], результатом которого является снижение экспрессии генов-защиты — активаторов Nrf2. Например, расвератрол (из виноградных косточек) защищает клетки от молекул H₂O₂-медиаторов окислительного стресса [101, 102], а также тормозит развитие ишемического инсульта у животных [102], благодаря активации Nrf2 и сверхрегуляции HO-1. Фенетиловый эфир кофеиновой кислоты (CAPE, «caffeic acid phenetil ester») — биоактивный компонент прополиса, защищал допаминергические нейроны черной субстанции мозга в эксперименте на мышах (модель допаминергической нейродегенерации), благодаря модулирующим влияниям на HO-1 и BDNF («brain –derived neurotrophic factor») [103]. Этилферулат (EFE) — липофильный полифенол, также входящий в состав прополиса, эффективно защищал нейроны коры головного мозга от влияния окислительного стресса путем индукции Nrf2/HO-1 [104]. Эпикатехин предупреждал развитие повреждения нервных клеток при ишемическом инсульте путем влияния на процесс Nrf2/HO-1 сигнализации [105], а также с помощью повышения уровней глутатиона в астроцитах, оказывая воздействие на механизм ARE-медируемой генной экспрессии [105].

Изучено комбинированное влияние поли-

фенолов одновременно на несколько сигнальных каскадов при активации Nrf2. Они включают протеинкиназные и липидкиназные пути сигнальной трансдукции — MAP и PI3K/AKT соответственно, которые регулируют активность факторов транскрипции и генной экспрессии [90]. В исследованиях *in vitro* полифенолы в субмикромольных концентрациях одновременно активировали ERK, а также повышали фосфорилирование этого белка. Оказалось, что эпикатехин (0,1-0,3 мМоль) [106] и гесперетин в наномольной концентрации [96] активировали ERK1/2 в корковых нейронах. Более того, эпигаллокатехин галлат зеленого чая замедлял активацию ERK S в нервных клетках, обработанных 6-гидроксидопамином *in vitro* [107]. Активация ERK часто сопровождалась мобилизацией CREB-фактора транскрипции, ответственного за процесс синаптической пластичности и памяти [108].

Активация CREB регулирует экспрессию активности генов нейротрофического фактора BDNF — эффективного участника процесса выживания нейронов и синаптического проведения в ЦНС [109]. Физетин — полифенол из ягод земляники улучшает ориентацию и рефлексы узнавания у мышей в лабиринте, связанные с активацией ERK и CREB [110].

Одним из главных ферментов, контролирующих Akt/PKB активность, является липидкиназа-PI3K. В корковых нейронах полифенолы, в частности гесперетин (0,1-0,3 мМоль) активируют Akt/PKB с последующим торможением синтеза функциональных белков клеточной гибели (ASK 1, «apoptosis signal-regulating kinase 1; Bad; каспаза -9; каспаза-3) [96]. Цитоскелет-ассоциированный протеин (Arc/Arg 3.1) находится над регуляторным контролем BDNF [111] и ERK [112] сигнализации. Повышение экспрессии Arc способствует оптимизации синаптической подвижности и индукции морфологических изменений в дендритах нейронов [90]. При этом флавоноиды вызывают благоприятные изменения в морфологии нейронов и приводят к усилению роста дендритов *in vitro* [113].

Наряду с рассмотренными сигнальными системами важная роль в адаптации к нейрональному стрессу отводится транскрипционному провоспалительному фактору NF-κB и SIRT 1-белку [114]. В нейронах ингибирование NF-κB полифенолами может предупреждать клеточную гибель, обусловленную развитием эксайтотоксичности и окислительного стресса [115]. Многие полифенолы ингибируют активность NF-κB в клетках разных линий. Так, апигенин (5-15 мМоль) блокировал стимуляцию NF-κB сигнализации в макрофагах (линия RAW 246.7) и редуцировал κB-

транскрипционную активность [116]. Катехин (0,13-2,0 мМоль) усиливал выживание мышечных микроглиоцитов, подверженных воздействию оксидативного фактора-терт-бутигидропероксида (tBHP), супрессирующего активность NF-κB [117]. Флавоноид вагонин («wagonin») (50 мМоль) редуцировал активацию NF-κB в клетках глиомы (линия C6) и предупреждал активацию микроглии [118]. Однако представители различных классов полифенолов оказались не способными супрессировать NF-κB сигнализацию в клетках астроцитарной глии [119]. Фермент SIRT 1, входящий в семейство сиртуинов, осуществляющих контроль над белками-регуляторами клеточной активности, также подвержен активации полифенолами. Клеточными субстратами SIRT 1, кроме NF-κB, являются транскрипционные факторы семейства FOXO-белков, PPARγ («peroxisome proliferator-activate receptor γ»), PGC-1α («PPARγ coactivator 1 α»), eNoS («endothelial nitric oxide synthase»), p 53 [120]. Среди полифенолов расвератрол оказался наиболее хорошо изученным модулятором SIRT 1 *in vivo* и *in vitro* [102,121]. Тем не менее, выявленная активация расвератролом SIRT 1 до настоящего времени не позволила выяснить тонкие механизмы кооперативного расвератрол- сиртуин взаимодействия.

Заключение

Цепочка этапов развития нейротоксичности, индуцированной наночастицами, представлена на рисунке.

Инициация депозита наночастиц через обонятельный эпителий слизистой носа и обонятельный нервный тракт может способствовать их проникновению в ткань головного мозга. Другим важным каналом проникновения наночастиц в мозг является системный кровоток/гематоэнцефалический барьер. В нервной ткани наночастицы способствуют продукции факторов провоспалительного ответа, развитию апоптоза и окислительного стресса благодаря освобождению многочисленных медиаторов из микроглиоцитов и астроцитов. В зависимости от продукции цитотоксических (NO, противовоспалительные цитокины, нейротрансмиттеры) или антицитотоксических (противовоспалительные цитокины, нейротрофины) медиаторов дальнейшее развитие процессов может быть ориентировано в сторону нейродегенерации либо нейрогенерации [40, 123-125].

Нейропротективные действия полифенолов — биоактивных компонентов продуктов питания растительного происхождения в пределах ЦНС включают потенциал защиты ней-



Рис. Потенциальный путь нейротоксичности, индуцированной наночастицами

ронов от повреждений, индуцированных нейротоксикантами, а также способность супрессировать нейровоспалительный ответ, тормозить окислительно/провоспалительную внутриклеточную сигнализацию, стимулировать защитные сигнальные каскады, приводя к развитию механизма гормезиса, способствующего защите нейронов от окислительных и провос-

палительных стрессов. Высокая эффективность полифенолов продуктов питания в контроле нейровоспаления, окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе вызванных воздействием наночастиц, требует подтверждения в рандомизированных многоцентровых клинических наблюдениях, согласно принципам доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нанонаука и нанотехнологии: технический, медицинский и социальный аспекты / Б.Е. Патон, В.Ф. Москаленко, И.С. Чекман, Б.А. Мовчан. // Вісн. НАН України. – 2009. – №6. – С.18 – 26.
2. An association between air pollution and mortality in six US cities / D.W. Dockery, C.A. Pope [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1993. – 329. – P. 1753–1759.
3. Cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine particulate air pollution» / C.A. Pope, R.T. Burnett., M.J.Thun, E.E. Cale [et al.], // JAMA. – 2002. – 287. – P. 1132–1141.
4. Increased plasma viscosity during an air pollution episode : a link to mortality?/ A .Peters, A. Döring, H.E. Wichmann, W. Koenig // Lancet. – 1997. – 349. – P. 1581–1587.
5. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics / Penttinen P., Timonen K.L., Tiittanen P. [et al.] // Euro Respir. J. – 2001. – 17. – P. 428–435.
6. Ribeiro S. Nanotechnology: chance of heart on nanoparticle risk / S. Ribeiro // Nature: – 2012. – 490 (7418). – P. 37.
7. Economic and legal problems in the study of nanotechnology in human hygiene and ecology / P.V.Tarkhov, I.I. Shevelev, A.P. Krugliak, I.A. Lakiza // Gig. Sanit. – 2008. – 6. – P. 31–33.
8. Donaldson K. Resolving the nanoparticles paradox / K. Donaldson // Nanomedicine. – 2006. – 1. – P. 229–234.
9. Nanoparticles: Pharmacological and toxicological significance" / C.Medina, M.J. Santos–Martinez, A. Radomski [et al] // Br. J. Pharmacol. – 2007. – 150. – P. 552–558.
10. Nanotoxicology and nanomedicine: making hard decisions / I.Linkov, F.K. Satterstrom, L.M. Corey // Nanomedicine. – 2008. – 4. – P. 167–171.
11. Owen R. Responsible Innovation: a pilot Study with the UK Engineering and Physical Sciences Research Council / R. Owen, N. Goldberg // Risk Anal. – 2010. – №30 (1). – P. 1699–1707.
12. Effect of intratracheal installation of ultrafine carbon black on proinflammatory cytokine and chemokine release and mRNA expression in lung and lymph nodes of mice / Win–Shwe T.T. [et al.] // Toxicol Apl. Pharmacol. – 2005. – №209. – P. 51–61.
13. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain / G. Oberdorster, Z.Sharp, V. Atudorei [et al.] // Inhal Toxicol. – 2004. – №16. – P. 437–445.
14. Hu Y.L. Potential neurotoxicity of nanoparticles / Y.L.Hu, J. Q.Gao // Int. J. Pharm. – 2010. – 394. – P.115–121.
15. Nanometer size diesel exhaust particles are selectively toxic to dopaminergic neurons: the role of microglia, phagocytosis, and NADPH oxidase / M. L. Block, X.Wu, Z. Pei [et al.] // FASEB J. – 2004. – №18. – P. 1618–1620.
16. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update / A.Peters, B.Verones, C.L. Calderon [et al.] // Part Fibre Toxicol. – 2006. – №3. – P. 1–13.
17. Ultrafine particles / K. Donaldson, V. Stone [et al.] // Occup Environ. Med. 2001. – №58. – P.211–216.
18. Ambient particle inhalation and the cardiovascularsystem: potential mechanisms / K. Donaldson, V.Stone, A. Seaton [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2001. – №109. – P. 523–527.
19. Андрусишина Н.А. Наночастицы металлов: способы получения, физико–химические свойства, методы исследова-

- ния и оценка токсичности / Н.А. Андрусихина // Сучасні проблеми токсикол. – 2011. – №3. – С. 5–14.
20. *Залесский В.Н.* Наномолекулярная медицина: современные биотехнологии наномолекулярной диагностики, лучевые томографические методы визуализации, наномодифицированная клеточная и лекарственная терапия / В.Н. Залесский. – К.: Випол, 2009. – 317с.
 21. *Демецкая А.В.* Частицы нанодиапазона: возможный вклад в развитие профессионально обусловленной патологии / А.В. Демецкая, Т.К. Кучерук, В.А. Мовчан // Укр. ж. з проблем медицини праці. – 2006. – №1. – С. 62–67.
 22. Hazard assessments of manufactured nanomaterials / Y. Morimoto, N. Kobayashi, N. Shinohara [et al.] // *J Occup Health.* – 2010. – №52. – P.325–334.
 23. *Farrer L.A.* Intercontinental epidemiology of Alzheimer disease a global approach to bad gene hunting / L.A. Farrer // *JAMA.* – 2001. – №285. – P. 796–798.
 24. Antioxidant enzymes and human diseases / J.M. Mates, C. Perez-Gomez [et al.] // *Clin Biochem.* – 1999. – №32. – P.595–603.
 25. Small solutions for big problems: the applications of nanoparticles to brain tumor diagnosis and the rapy / D.A. Orringer, Y. E. Koo, T. Chen [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2009. – №85. – P. 531–534.
 26. *Yokel R.* Mental-based nanoparticle interaction with the nervous the challenge of brain entry and the risk of retention in the organism / R. Yokel, E. Grace, R. MacPhail // *Wiley interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* – 2013. – №5(4). – P. 346–373.
 27. *Han S.G.* Titanium dioxide nanoparticles increase inflammatory responses in vascular endothelial cells / S.G. Han, B. Newsome, B. Henney // *Toxicology.* – 2013. – №306. – P. 1–8.
 28. *Burch W. M.*, Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans / W.M. Burch // *Circulation.* – 2002. – №106. – P. e141–e142.
 29. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats / S. Takenaka, E. Karg, C. Roth [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2001. – №109. – P. 547–551.
 30. *Begley D. J.* The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drug to the central nervous system / D.J. Begley // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1996. – №48. – P. 136–146.
 31. *Sharma H.S.* Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology / H.S. Sharma, A. Sharma // *Prog. Brain Res.* – 2007. – №162. – P. 245–273.
 32. *Sharma H.S.* Conference scene: nano protection and nanoneurotoxicity / Sharma H.S. // *Nanomedicine.* – 2010. – №5. – P. 533–537.
 33. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats / H. Tjälve, J. Henriksson, J. Tallkvist [et al.] // *Pharmacol. Toxicol.* – 1996. – №79. – P.347–356.
 34. *De Lorenzo A.J.D.* The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In: Wolstenholme G.W.E. / A.J.D. De Lorenzo // Knight J. (Eds). *Taste and Smell in Vertebrates.* London: J. & A. Churchill. – 1970. – P. 151–176.
 35. *Tjälve H.* Uptake of metals in the brain via olfactory pathways / H. Tjälve, J. Henriksson // *Neurotoxicology.* – 1999. – №20. – P. 181–196.
 36. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system / A. Elder, R. Gelein, V. Silva [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2006. – №114. – P. 1172–1178.
 37. Brain cytokine and chemokine mRNA expression in mice induced by intranasal instillation with ultrafine carbon black / T.T. Win-Shwe, S. Yamamoto [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2006. – №163. – P. 153–160.
 38. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage / N. Li, C. Sioutas, A. Cho [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2003. – №111. – P. 455–460.
 39. Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles VII. Degeneration of dopaminergic neurons in ApoE –/– mice / B. Veronesi, O. Makwana, M. Pooler [et al.] // *Inhal. Toxicol.* – 2005. – №17. – P. 235–241.
 40. Four types of inorganic nanoparticles stimulate the inflammatory reaction in brain neurogeia and damage neurons in vitro / Y. Xue, J. Wu, J. Sun // *Toxicol Lett.* – 2012. – №214 (2). – P. 91–98.
 41. Toxic potential of materials at the nanolevel / A. Nel, T. Sia, L. Madler, N. Li // *Science.* – 2006. – №311. – P. 622–627.
 42. *Donaldson K.* Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles / K. Donaldson, V. Stone // *Ann. Ist. Super Sanita.* – 2003. – №39. – P. 405–410.
 43. Derfus A. M. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots / A.M. Derfus, WCW Chan, S.N. Bhatia // *Nano Letters.* – 2004. – №4. – P. 11–18.
 44. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells / A.A. Shvedova, V. Castranova, E.R. Kisin [et al.] // *J. Toxicol. Environ Health A.* – 2003. – №66. – P.1909–1926.
 45. Active oxygen species generate from photoexcited fullerene (C60) as potential medicines: O–bul.2 versus 102 / Yamakoshi Y., Umezawa N. [et al.] // *J. Am. Chem.* – 2003. – №125. – P. 1283 – 1289.
 46. Expression of genes related to oxidative stress in the mouse brain after exposure to silver-25 nanoparticles / M.F. Rahman, J. Wang, T.A. Patterson [et al.] // *Tox. Lett.* – 2009. – №187. – P. 15–21.
 47. Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse / M. Shimizu, H. Tainaka, T. Oba [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.* – 2009. – №6. – P. 1–8.
 48. Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain / A. Campbell, M. Oldham, A. Becaria [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2005. – №26. – P. 133–140.
 49. Extracellular glutamate level and NMDA subunit expression in mouse olfactory bulb following nanoparticle-rich diesel exhaust exposure / T.T. Win-Shwe, D. Mitsushima [et al.] // *Inhal. Toxicol.* – 2009. – №21. – P. 828–836.
 50. Changes in neurotransmitter levels and proinflammatory cytokine mRNA expressions in the mice olfactory bulb following nanoparticle exposure / T.T. Win-Shwe, D. Mitsushima [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2008. – №226. – P. 192–198.
 51. Inhaled ultrafine particulate matter affects CNS inflammatory processes and may act via MAP kinase signaling pathways / M.T. Kleinman, J.A. Araujo [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2008. – №178. – P. 127–130.
 52. In vivo toxicology of nano-alumina on mice neurobehavioral profiles and potential mechanisms / Q.L. Zhang, M.Q. Li, J.W. Ji [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – № 24. – P. 23 S– 29S.
 53. Prenatal exposure to titanium dioxide nanoparticles increases dopamine levels in the prefrontal cortex and neostriatum of mice / Y. Takahashi, K. Mizuo, Y. Shinkai [et al.] // *J. Toxicol Sci.* – 2010. – №35. – P. 749–756.
 54. Health effects of nanomaterials on next generation / K. Takeda, Y. Shinkai, K. Suzuki [et al.] // *Yakugaku Zasshi.* – 2011. – №131. – P. 229–236.
 55. Diesel exhaust particles induce oxidative stress, proinflammatory signaling, and P-glycoprotein up-regulation at the blood-brain barrier / A.M. Hartz, B. Bauer [et al.] // *The FASEB J.* – 2008. – №22. – P. 2723–2733.
 56. Diesel exhaust activates and primes microglia: air pollution, neuroinflammation, & regulation of dopaminergic neurotoxicity / S. Levesque, T. Taetzsch [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2011. – №119. – P. 1149–1155.
 57. The Interaction of Manganese Nanoparticles with PC-12 Cells Induces Dopamine Depletion / Hussain S. M., Javorina A. K., Schrand A. M. et al. // *Toxicol. Sci.* – 2006. – №92. – P. 456–463.
 58. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons / T.R. Pisanic, J.D. Blackwell [et al.] // *Biomaterials.* – 2007. – №28. – P. 2572– 2581.
 59. Expression changes of dopaminergic system related genes in PC 12 cells induced by manganese, silver or copper nanoparticles /

- J. Wang, M.F. Rahman, H.M. Duhart [et al.] // *Neurotoxicology*.— 2009.— №30.— P. 926–933.
60. Neurotoxicity of silica nanoparticles: brain localization and dopaminergic neurons damage pathways / J. Wu, C. Wang [et al.] // *ACS Nano*.—2011.— № 5.— P. 4476–4489.
 61. Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro / T.C. Long, J. Tajuba, P. Sama [et al.] // *Environ. Health Perspect.*— 2007.— №115.—P. 1631–1637.
 62. Nanosized zinc oxide particles induce neural stem cell apoptosis / X. Deng, Q. Luan, W. Chen [et al.] // *Nanotechnology*.— 2009.— №20.— P. 650–658.
 63. Brain inflammation and Alzheimer's like pathology in individuals exposed to severe air pollution / L. Calderon-Garciduenash, W. Read, R.R. Maronpot [et al.] // *Toxicol. Pathol.*— 2004.— №32.— P. 650–658.
 64. Concentration response functions for ultrafine particles and all-cause mortality and hospital admissions: results of a European expert panel elicitation / G. Hoek, H. Boogaard, A. Knol [et al.] // *Environ Sci Technol.*— 2010.— №44.— P. 476–482.
 65. Diesel exhaust particulate (DEP) and nanoparticles exposure: what do DEP human clinical studies tell us about potential human health hazards of nanoparticles? / T.W. Hesterberg, C.M. Long [et al.] // *Inhal. Toxicol.*— 2010.— №22.— P. 679–694.
 66. On-Road Exposure to Highway Aerosols 2. Exposures of Aged, Compromised Rats / D.B. Kittelson, W.F. Watts [et al.] // *Inhal. Toxicol.*— 2004.— 16 S.— P. 31–39.
 67. Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers / B. Cruts, L. van Etten [et al.] // *Part. Fibre Toxicol.*— 2008.— №5.— P. 1–6.
 68. Effects of exposure to ultrafine carbon particles in healthy subjects and subjects with asthma / M.W. Frampton, M.J. Utell [et al.] // *Res. Rep. Health Eff. Inst.*— 2004.— №126.— P. 1–47.
 69. Comparing inhaled ultrafine versus fine zinc oxide particles in healthy adults: a human inhalation study / W.S. Beckett, D.F. Chalupa [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*— 2005.— №171.— P. 1129–1135.
 70. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma / Y. Song, X. Li, X. Du // *Eur. Respir. J.*— 2009.— №34.— P. 559–567.
 71. TNF- α drives and microglial hormetic involvement in neurological health and migraine / R.P. Kraig, H.M. Mitchell [et al.] // *Dose-Response*.— 2010.— №8(4).— P. 389–413.
 72. Interaction between flavonoids and the blood brain barrier: in vitro studies / K.A. Youdim, M.S. Dobbie, G. Kuhnle et al. // *J. of Neurochemistry*.— 2003.— №85 (1).— P. 180–192.
 73. Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier / K.A. Youdim, M.Z. Qaiser, D.J. Begley [et al.] // *Free Radical Biol. and Med.*— 2004.— №36 (5).—P. 542–604.
 74. Insights into the putative catechin and epicatechin transport across blood-brain barrier / A. Faria, D. Pestana, D. Teixeira [et al.] // *Food and Funct.*— 2011.— 2(1).—P. 39–44.
 75. Determination of naringenin and glucuronide conjugate in rat plasma and brain tissue by high – performance liquid chromatography / H.W. Peng, F.C. Cheng, X.T. Huang [et al.] // *J. of Chromatography B*.— 1998.— №714.— P. 369–374.
 76. Distribution of [3H](–)-epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue / M. Sukanuma, S. Okabe, M. Oniyama [et al.] // *Carcinogenesis*.— 1998.— №19.— P. 1771–1776.
 77. Uptake and metabolism of epicatechin and its access to the brain after oral ingestion / M.M. Abd El Mohsen [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.*— 2002.— №33(12).—P. 1693–1702.
 78. Absorption, tissue distribution and excretion of pelargonidin and its metabolites following oral administration to rats / M.A. El Mohsen [et al.] // *Br. J. Nutr.*—2006.— №95(1).— P. 51–58.
 79. Schaffer S. Do polyphenols enter the brain and does it matter? Some theoretical and practical considerations / S. Schaffer, B. Halliwell // *Genes & Nutrition*.— 2012.— №7(2).— P. 99–109.
 80. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period / L. Letenneur, C. Proust-Lima [et al.] // *Am. J. Epidemiol.*— 2007.— №165(12).— P. 1364–1371.
 81. Agostinho P. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease / P. Agostinho, R.A. Cunha, C. Oliveira // *Curr. Pharmac. Design*.— 2010.— №16(25).— P. 2766–2778.
 82. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia / A. Ceulemans, T. Zgavc [et al.] // *J. of Neuroinflammation*.— 2010.— №7, article 74.
 83. Stewart V.C. Nitric oxide— indeed mitochondrial dysfunction: implications for neurodegeneration / V.C. Stewart, S.J.R. Heales // *Free Radical Biol. and Med.*— 2003.— №34 (3).— P. 287–303.
 84. Moncada S. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration / S. Moncada, J.P. Balanos // *J. of Neurochemistry*.— 2006.— №97 (6).— P. 1676–1689.
 85. NADPH oxidase mediates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and proinflammatory gene expression in activated microglia / L. Qin, Y. Liu, T. Wang [et al.] // *J. of Biol. Chem.*—2004.— №279 (2).— P. 1415–1421.
 86. Stimulation of the NADPH oxidase inactivated rat microglia removes nitric oxide but induced peroxynitrite production / A. Bul-Price, A. Mathias, G.C. Brown [et al.] // *J. of Neurochemistry*.—2002.— №80(1).— P. 73–80.
 87. Expression and modulation of an NADPH oxidase in mammalian astrocytes / A.Y. Abramov, J. Jacobson [et al.] // *J. of Neuroscience*.— 2005.— №25(40).—P. 9176–9184.
 88. Neuroprotective effects of digested polyphenols from wild blackberry species / L. Tavares [et al.] // *Eur. J. Nutr.*—2013.— №52(1).—P. 225–236.
 89. Dietary polyphenol – derived protection against neurotoxic β -amiloid protein bran molecula to clinical / S.D. Smid , J.L. Maag, I.E. Musgrave [et al.] // *Food Funct.*— 2012.— №3 (12).— P. 1242–1250.
 90. Neuroinflammation: Modulation by flavonoids and mechanisms of action / J.P. Spencer [et al.] // *Mol. Aspects of Med.*—2012.— 33 (1).— P. 83–97.
 91. Inhibition of nitric oxide production by quercetin in endotoxin/cytokine – stimulated microglia / T.K. Kao, Y.C. Ou, S.L. Raung [et al.] // *Life Science*.— 2010.— №86 (9–10).— P. 315– 321.
 92. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation / G. Bureau [et al.] // *J. of Neuroscience Res.*— 2008.— №86 (2).— P. 403–410.
 93. Inhibitory effects of blueberry extract on the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-activated BV2 microglia / F.C. Lau, D.F. Bielinski [et al.] // *J. of Neuroscience Res.*— 2007.— №85 (5).— P. 1010–1017.
 94. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury / K. Vafeiadou [et al.] // *Arch. of Biochem. & Biophys.*— 2009.— №484 (1).— P. 100–109.
 95. Mono-O- methylated flavonols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase / Y. Steffen, C. Gruber [et al.] // *Arch. of Biochem & Biophys.*— 2008.— №469.— P. 209–219.
 96. Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons / D. Vauzour [et al.] // *J. of Neurochemistry*.— 2007.— №103 (4).— P. 1355–1367.
 97. Lee J. M. An important role of Nrf2/ ARE pathway in the cellular defense mechanism / J.M. Lee, J.A. Johnson // *J. of Biochem. & Molec. Biol.*— 2004.— №37 (2).— P. 139– 143.
 98. Calabrese E.J. Neuroscience and hormesis: Overview and general findings / E.J. Calabrese // *Critical reviews in Toxicology*.— 2008.— №38 (4).— P. 249– 252.
 99. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain / K. Itoh, N. Wakabayashi [et al.] // *Genes and Develop.*— 1999.— № 13 (1).— P. 76–86.

100. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element / T. Nguyen, P.J. Sherratt, C.B. Pickett [et al.] // *Ann. Rev. of Pharmacol. and Toxicol.*—2003. — №43.— P. 233– 260.
101. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF- κ B-related factor 2 in PC12 cells / C.Y. Chen, J.H. Jang, M.H. Li [et al.] // *Biochem. & Biophys. Res. Commun.* — 2005.— №331 (4).— P. 993–1000.
102. Залеский В.Н. Фитонутрициология красного виноградного вина: молекулярные механизмы действия и медицинские применения ресвератролов — "молекул жизни" (основы молекулярной энотерапии) / В.Н. Залеский, Н.В. Мазепа — Монография — К.: Випол. 2008.— 208 с.
103. Caffeic acid phenethyl ester protects nigral dopaminergic neurons via dual mechanisms involving heme oxygenase - 1 and brain derived neurotrophic factor / Y. Kurauchi, A. Hisatsume, Y. Isohama [et al.] // *Br. J. of Pharmacol.* — 2012.— №166 (3).— P. 1151– 1168.
104. Ethyl Ferulate, a Lipophilic Polyphenol, Induces HO-1 and Protects Rat Neurons Against Oxidative Stress / G. Scapagnini, D.A. Butterfield [et al.] // *Antioxid. & Redox Signal.*— 2004.— №6 (5).— P. 811– 818.
105. The flavanol (-)-epicatechin prevents stroke damage through the Nrf2/HO1 pathway / Z.A. Shah, R.C. Li, A.S. Ahmad [et al.] // *J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism.*— 2010. — №30 (12).— P. 1951– 1961.
106. Flavonoids protect neurons from oxidized low-density-lipoprotein-induced apoptosis involving c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun and caspase-3 / H. Schroeter, J.P. Spencer [et al.] // *Biochemical journal* — 2001. — №358 (3).— P. 547–557.
107. Attenuation of G- hydroxydopamine induced NF - κ B activation and cell death by tea extracts in neuronal culture / Y. Levites, M.B.H. Youdim, G. Maor [et al.] // *Biochemical Pharmacol.* — 2002.— №63 (1).— P. 21–29
108. Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning / S. Impey, D.M. Smith [et al.] // *Nature Neuroscience*— 1998. — №1 (7).— P. 595– 601.
109. Finkbeiner S. CREB couples neurotrophin signals to survival messages / S. Finkbeiner // *Neuron.*— 2000. — №25 (1).— P. 11–14.
110. Signal transduction events elicited by natural products, role of MAPK and caspase pathways in homeostatic response and induction of apoptosis / A. Kong, R. Yu, C. Chen [et al.] // *Arch. Pharm. Res.*— 2000. — №23 (1).— P. 1–16.
111. BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin- β -phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway during neuronal development / G.M. Schratt, E.A. Nigh [et al.] // *J. of Neuroscience*— 2004. — №24 (33).— P. 7366– 7377.
112. The brain-derived neurotrophic factor enhances synthesis of are in synaptosomes / Y. Yin, G.M. Edelman, P.W. Vanderklish [et al.] // *Proceedings of the Nat. Acad. Sci. USA.* — 2002.— №99 (4).— P. 2368– 2373.
113. Chlorogenic acid and its metabolite m-conmaric acid evoke neuron outgrowth in hippocampal neuronal cells / H. Ito, X.L. Sun, M. Watanabe [et al.] // *Biosci., Biotechnol. and Biochemistry.* — 2008. — №72 (3).— P. 885– 888.
114. Carmandola S. NF- κ B as a therapeutic target in neurodegenerative disease / S. Carmandola, M.P. Mattson // *Expert Opinion on Therapeutic Target.* — 2007.— №11 (2).— P. 123–132.
115. Inhibition of I κ B kinase- β protects dopamine neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity / F. Zhang, L. Qian, P.M. Flood [et al.] // *J. of Pharmacol. & Exper. Therapeutics.* — 2010. — №333 (3).— P. 822– 833.
116. Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages / Y.C. Liang, Y.T. Huang, S.H. Tsai [et al.] // *Carcinogenesis.* — 1999.— №20 (10).— P. 1945– 1952.
117. (+)-catechin, an ingredient of green tea, protects murine microglia from oxidative stress-induced DNA damage and cell cycle arrest / Q. Huang, L.J. Wu, S.I. Tashiro [et al.] // *J. of Pharmacol. Sci.* — 2005.— №98 (1).— P. 16– 24.
118. The plant flavonoid wogonin suppresses death of activated C6 rat glial cells by inhibiting nitric oxide production / H. Kim, Y.S. Kim, K. Suk // *Neurosci Lett.* — 2011.— №309.— P. 67–71.
119. Spilisbury A. Regulation of NF- κ B activity in astrocytes: Effects of flavonoids at dietary-relevant concentrations / A. Spilisbury, D. Vauzour, J.P. Spencer // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* — 2012.— №418 (3).— P. 578– 583.
120. Michan S. Sirtuins in mammals: insights into their biological function / S. Michan, D. Sinclair // *Biochemical J.* — 2007. — №404 (1).— P. 1–13.
121. Knutson M.D. Resveratrol and novel potent activators of SIRT1: effects on aging and age-related diseases / M.D. Knutson, C. Leeuwenburgh // *Nutrition Rev.* — 2008.— №66 (10).— P. 591– 596.
122. Baur J.A. Resveratrol, sirtuins, and the promise of a DR mimetic / J.A. Baur // *Mechanisms of Ageing and Devel.* — 2010.— №131 (4).— P. 261– 269.
123. Papa S. et al. Selective nanovector mediated treatment of activated proinflammatory microglia macrophages in spinal cord injury / S. Papa [et al.] // *ASS Nano.* — 2013. — №7(11).—9881–9895.
124. Inflammation in neurodegenerative diseases / S. Amor, F. Puentes [et al.] // *Immunology.* — 2010. — №129 (2).— P. 154– 169.
125. The role of anti-inflammatory "cytokines in axon regeneration / Vidal P.M., Lemmens E. [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2013. — №24 (1).— P. 1–12.

**НАНОЧАСТКИ ТА НЕЙРОТОКСИЧНІСТЬ: МОЛЕКУЛЯРНО-КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ НЕЙРОЗАПАЛЕННЯ,
ОКСИДОВАЛЬНОГО СТРЕСУ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА НУТРИЦІОПРОФІЛАКТИКА**

В.Н. Залеский, Н.В. Велика, С.Т. Омельчук

РЕЗЮМЕ. В аналітичному повідомленні розглядаються молекулярно-клітинні механізми нейрозапалення, окислювального стресу і нейротоксичності наночастинок, що містяться в продуктах горіння та відходах промислового виробництва. Обговорюються переваги використання поліфенолів — біоактивних компонентів продуктів харчування рослинного походження при нейродегенеративних процесах. Вони включають потенціал захисту нейронів від пошкодження, що індукується нейротоксикантами, а також здатність супресувати нейрозапальну відповідь, гальмувати окислювально-прозапальну внутрішньоклітинну сигналізацію, стимулювати сигнальні дороги клітинного захисту, приводячи до розвитку механізму гормезиса, що захищає нейрони від окислювальних і прозапальних стресів.

Ключові слова: наночастки, нейрозапалення, мозок, нейротоксичність, окислювальний стрес, поліфеноли, молекулярний механізм, нейродегенеративне захворювання.

**NANOPARTICLES AND NEYROTOXICITY: MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF NEUROINFLAMMATION, OXIDATIVE STRESS
ASSOCIATED WITH NEURODEGENERATIVE DISEASES AND THEIR TO PREVENT OF NUTRIENTS**

V. N. Zalessky, N. V. Velikaya, S. T. Omelchuk

SUMMARY. AIn review, molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation, oxidative stress and neurotoxicity nanoparticles (combustion — derive and manufactured) are discussed. Possibility of using polyphenols with beneficial effects remain to be elucidated it has become clear that they including a potential to protect neurons against injury induced by neurotoxins, an ability to suppress neuroinflammation, decreases in oxidative/inflamantory stress signaling, increases in cellular protective signaling and way also involve hormetic mechanism to protect neurons against oxidative and proinflammatory stressors.

Key words: nanoparticles, neuroinflammation, brain, neurotoxicity, oxidative stress, dietary polyphenols, molecular mechanisms, neurodegenerative diseases.

Надійшла до редакції 15.03.2014 р.