

Спектральні, експериментально-токсикологічні й квантово-хімічні дослідження предикторів біологічної активності титановмісних наночастинок, допованих сріблом

О. П. Яворовський^{1, A, C, D, E, F}, А. В. Рагуля^{2, A, C, E, F}, В. М. Рябовол^{1, B, C, D, E}, А. І. Курченко^{1, A, C},
Н. І. Тищенко^{1, B, C}, М. М. Загорний^{2, B, C, D, E}, О. В. Філоненко^{3, B, C, D, E}, В. В. Лобанов^{3, B, C, E},
С. Д. Загородня^{4, B, C, E}, Л. О. Артюх^{4, B, C, E}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України, м. Київ, Україна, ³Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, м. Київ, ⁴Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити вплив структурних, спектральних і квантово-хімічних параметрів синтезованих наносистем TiO_2 , TiO_2/Ag (4 мас. %) та TiO_2/Ag (8 мас. %) на біологічну активність.

Матеріали і методи. Досліджено структурно-морфологічні, спектральні, токсикологічні та цитотоксичні властивості наноматеріалів TiO_2 із вмістом срібла в діапазоні від 0 мас. % до 8 мас. % для напряму біобезпеки людини. Композити TiO_2/Ag схарактеризовані дифракцією рентгенівських променів, просвітлювальною електронною мікроскопією, раманівською спектроскопією та результатами квантово-хімічних розрахунків високого рівня.

Результати. Раманівською спектроскопією встановлено оптичну активність композиту TiO_2/Ag , що підтверджується зсувом частоти моди E_{g1} від 143 cm^{-1} до 150 cm^{-1} та півширини в інтервалі від 12 cm^{-1} до 19 cm^{-1} внаслідок зменшення розміру кристалітів TiO_2 . Зсув моди у TiO_2/Ag відбиває певну деформацію кристалічної ґратки діоксиду титану анатазної модифікації при легуванні сріблом. Це призводить до збільшення можливості продукувати активні форми кисню на поверхні наночастинок TiO_2/Ag і до підвищення біологічної активності (4 мас. % Ag; 8 мас. % Ag) порівняно з недопованим TiO_2 , забезпечуючи збільшення їхньої токсичності, що підтверджується значеннями LD_{50} . CC_{50} відповідно. За результатами квантово-хімічних розрахунків, при адсорбції димеру Ag_2 на поверхні анатазу в адсорбційному комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ задіяні два атоми Ag з утворенням чотирьох зв'язків Ag–O, довжина яких із двокоординованими атомами Оксигену поверхні TiO_2 становить $2,44 \text{ \AA}$, а довжина зв'язку Ag–Ag зростає до $2,75 \text{ \AA}$ порівняно з рівноважною відстанню в двоатомній молекулі Ag_2 ($2,53 \text{ \AA}$). Це вказує на коливально-збуджений стан двоатомного фрагмента Ag_2 в адсорбційному комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$. Треба наголосити на зменшенні потенціалу іонізації адсорбційного комплексу з $7,35 \text{ eV}$ до $5,72 \text{ eV}$. Результатом таких змін є підвищена реакційна здатність атомів Аргентуму порівняно з їхньою реакційною здатністю в двоатомній молекулі Ag_2 . Завдяки тому, що саме атоми срібла, адсорбовані на поверхні наночастинок анатазу, виконують функції пасток електронів, зростає ефективність розділення фотогенерованих пар електрон-дірка (екситонів) з міжфазним переносом електронів, що підвищує фотокаталітичні та біоцидні властивості допованого сріблом анатазу.

Висновки. Між фізико-хімічними параметрами наночастинок і їхньою біологічною активністю є певна об'єктивна залежність, яку можна схарактеризувати не лише якісно, але й кількісно. Так, показано вплив на токсичність наночастинок їхнього розміру, питомої поверхні, наявності гідроксильних груп на поверхні наночастинок, розміру кристалітів, величини міжатомних зв'язків, потенціалу іонізації. Ці дані мають важливе наукове значення не тільки для гігієнічного нормування, але й в аспекті синтезу надалі безпечніших наноматеріалів.

Ключові слова: наноматеріали, діоксид титану, анатаз, комбінаційне розсіювання світла, електронна мікроскопія, рентгенівський фазовий аналіз, токсикологія, цитотоксичність, атомні зв'язки, потенціал іонізації.

Патологія. 2024. Т. 21, № 3(62). С. 211-219

*E-mail: riabovol1@ukr.net

Spectral, experimental-toxicological and quantum-chemical studies of predictors of biological activity of titanium-containing nanoparticles doped with silver

O. P. Yavorovskiy, A. V. Ragulya, V. M. Riabovol, A. I. Kurchenko, N. I. Tyshchenko, M. M. Zahornyi, O. V. Filonenko, V. V. Lobanov, S. D. Zahorodnia, L. O. Artiukh

The aim: to study the influence of structural, spectral and quantum-chemical parameters of the synthesized TiO_2 , TiO_2/Ag (4 wt. %) and TiO_2/Ag (8 wt. %) nanosystems on biological activity.

Materials and methods. The structural-morphological, spectral, toxicological and cytotoxic properties of TiO_2 nanomaterials with silver content in the range from 0 wt % to 8 wt. % for the direction of human biosafety were investigated. The TiO_2/Ag composites were characterized by X-ray diffraction, transmission electron microscopy, Raman spectroscopy, and the results of high-level quantum chemical calculations.

Results. The optical activity of the TiO_2/Ag composite was determined by Raman spectroscopy, which is confirmed by the shift in the E_g mode frequency from 143 cm^{-1} to 157 cm^{-1} and the FWHM in the range from 12 cm^{-1} to 19 cm^{-1} due to the decrease in the size of the TiO_2 crystallites. The mode shift in TiO_2/Ag reflects a certain deformation of the anatase-modified titanium dioxide crystal lattice upon doping with silver. This leads to an increase in the ability to produce reactive oxygen species on

Keywords: nanomaterials, titanium dioxide, anatase, Raman light scattering, electron microscopy, X-ray phase analysis, toxicology, cytotoxicity, atomic bonds, ionization potential.

Pathologia. 2024;21(3):211-219

the surface of the TiO₂/Ag nanoparticle and to an increase in biological activity (4 wt. % Ag; 8 wt. % Ag) compared to undoped TiO₂, providing an increase in their toxicity, which is confirmed by the values LD₅₀, CC₅₀ parameters, respectively. According to the results of quantum chemical calculations, it was established that during the adsorption of the Ag₂ dimer on the surface of anatase in the Ti₁₅O₄₁H₂₂Ag₂ adsorption complex, two Ag atoms are involved with the formation of four Ag–O bonds, the length of which with the two-coordinated oxygen atoms of the TiO₂ surface is 2.44 Å, and the Ag–Ag bond length increases to 2.75 Å, compared to the equilibrium distance in the diatomic Ag₂ molecule (2.53 Å). This indicates the vibrationally excited state of the Ag₂ diatomic fragment in the Ti₁₅O₄₁H₂₂Ag₂ adsorption complex. It should also be noted that the ionization potential of the adsorption complex decreased from 7.35 eV to 5.72 eV. The result of such changes is the increased reactivity of argentum atoms compared to their reactivity in the diatomic Ag₂ molecule. Due to the fact that silver atoms adsorbed on the surface of anatase nanoparticles act as electron traps, the efficiency of separation of photogenerated electron-hole pairs (excitons) with interphase electron transfer increases, which increases the photocatalytic and biocidal properties of silver-doped anatase.

Conclusions. There is a certain objective relationship between the physicochemical parameters of nanoparticles and their biological activity, which can be characterized not only qualitatively, but also quantitatively. Thus, in the materials of our research, the influence of their size, specific surface area, the presence of hydroxyl groups on the surface of the nanoparticle, the size of crystallites, the size of interatomic bonds, and the ionization potential on the toxicity of nanoparticles has been demonstrated. These data are of great scientific importance not only in terms of their hygienic regulation, but also in terms of further synthesis of safer nanomaterials.

У сучасних фотокаталізаторах для очищення води та повітря від шкідливих органічних речовин, бактерій і вірусів, біоцидних лакофарбових покриттях різного призначення широко використовують нанорозмірні порошки простих сполук і нанокомпозитів на їхній основі. Нанопорошки діоксиду титану та нанокомпозити зі сріблом синтезують термічним розкладом метатитанової кислоти з додаванням срібла в різних співвідношеннях до титану [1].

У попередніх дослідженнях доведено, що нанокомпозити діоксиду титану, доповані наносріблом, характеризуються високою фотокаталітичною активністю та є перспективними для широкого застосування, зокрема як знезаражувальний компонент фільтрів для очищення повітря й антимікробних поверхонь [1,2,3,4,5,6].

Відомо, що біологічна активність наночастинок металів та їхніх сполук залежить від структури, розміру та форми частинок, питомої площі поверхні, агломерації, пористості, морфології поверхні частинок, наявності функціональних груп на поверхні частинок тощо [7,8,9,10]. У багатьох наукових працях показано залежність токсичності наночастинок від їхнього розміру [11,12,13,14,15]. Зі зменшенням розміру наночастинок співвідношення площі поверхні до об'єму експоненційно зростає, посилюючи хімічну та біологічну активність [16].

У результаті дослідження, яке здійснили S. Shabbir et al. [17], встановлено: нано-TiO₂ (15–35 нм) може накопичуватися в легенях, серці, печінці, селезінці, серцевому м'язі та нирках лабораторних тварин. Крім того, у мишей і щурів вони порушують гомеостаз глюкози та ліпідів. TiO₂ (анатаз чи рутильна модифікація) спричиняють насамперед побічні реакції, індукуючи окиснювальний стрес, який призводить до пошкодження клітин, запалення, генотоксичності та несприятливих імунних реакцій. Форма та рівень руйнування істотно залежать від фізичних і хімічних властивостей наночастинок TiO₂, що визначають їхню реакційну здатність і біодоступність. Дослідження свідчать, що наночастинок TiO₂ зумовлюють і розриви ДНК, і хромосомні пошкодження. Ефекти генотоксичності залежать не тільки від змін поверхні частинок, розміру та шляху впливу, але й від тривалості впливу наночастинок.

Ще один визначальний фактор біологічної активності наночастинок – їхня форма. Так, сферичні наночастинок характеризуються меншою біологічною активністю порівняно з нанотрубками, нановолокнами, пластинчастими та голчастими наночастинками [14,15,18].

Відомості фахової літератури (й експериментальні, й теоретичні) досить неоднозначні та не дають точної відповіді на питання щодо природи зв'язку в утворених на поверхні наночастинок анатазу комплексах (металооксид-метал). На це питання могло відповісти лише квантово-хімічне моделювання та з'ясування причин підвищеної фотокаталітичної активності систем TiO₂/Ag порівняно з індивідуальними наноструктурним анатазом та сріблом (предиктори – довжина зв'язку L (Å), потенціал іонізації (eV)).

Обґрунтовуючи актуальність питання щодо залежності біологічної активності та токсичності наночастинок (цитотоксичність, вплив на імунні та статеві клітини, вплив на ссавців) від їхніх фізико-хімічних параметрів, широко вивчено залежності від «класичних» (що найчастіше визначаються), тобто фізичних і хімічних властивостей (розмір, форма, площа поверхні тощо). Втім відомості наукової літератури свідчать: щодо кристалічних нанопорошків не з'ясованими залишаються питання впливу на біологічну активність «нових» – спектральних і квантово-хімічних характеристик наночастинок, а саме групи структурних і фізичних параметрів (розмір кристалітів, параметри кристалічної ґратки і оптичні моди), квантово-хімічних (довжина й енергія хімічних зв'язків, потенціал іонізації).

Мета роботи

Вивчити вплив структурних, спектральних і квантово-хімічних параметрів синтезованих наносистем TiO₂, TiO₂/Ag (4 мас. %) та TiO₂/Ag (8 мас. %) на біологічну активність.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження – нанопорошки TiO₂, TiO₂/Ag (4 мас. %) і TiO₂/Ag (8 мас. %), одержані в Інституті проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України.

Дослідили морфологічні, структурні, хімічні, спектральні й оптичні характеристики нанопорошків методами просвітлювальної електронної мікроскопії (ПЕМ), рентгенівського фазового та структурного аналізу (РФА, РСА), комбінаційного розсіювання світла (КРС) [1,2,3,4,5,19,20,21].

Морфологію та структуру зразків визначали також за допомогою електронного просвічувального мікроскопа JEM-1400 (JEOL, Японія) при інструментальному збільшенні від 2000 до 100 000 та напрузі 80 кВ за стандартною методикою роботи.

Рентгенівський фазовий і структурний аналіз здійснили за допомогою рентгенівського дифрактометра DRON-3М, обладнаного комп'ютерною системою сканування та запису дифракційної картини з використанням фокусування Брега–Брентано з монохроматичним випромінюванням Cu-K_α за методикою Holder [22].

Дослідження оптичних властивостей нанопорошків TiO_2 і TiO_2/Ag за КРС здійснювали раманівським спектроскопом Horiba Jobin-Yvon T64000 (Horiba, Shanghai, China).

Квантово-хімічні обрахунки взаємодії кластерів срібла з поверхнею анатазу виконали методом теорії функціоналу густини (DFT) з обмінно-кореляційним функціоналом B3LYP і валентним базисним набором SBKJС з ефективним остовним потенціалом у рамках пакету програми PC GAMESS (FireFly 8.2.0) [23]. Для врахування дисперсійних внесків в енергію утворення міжмолекулярних комплексів задіяна дисперсійна поправка Грімме – D3. Ефективні потенціали ядер (ECP) використано для врахування електронів остова атомів після третього періоду, що суттєво скорочує час обчислень, майже не впливаючи на результати, оскільки передбачається, що електрони остова мають незначний вплив на адсорбцію.

Під час роботи застосовано кластерне наближення. При побудові моделі поверхні анатазу використали рентгеноструктурні дані елементарної комірки об'ємної фази анатазу (рис. 2а) [24].

Токсикологічні властивості нанопорошків (внутрішньоочеревинну LD_{50} , максимально переносну дозу LD_0 , місцевоподразнювальну дію на шкіру, подразнювальну дію на слизову оболонку ока) вивчали на лабораторних тваринах за загальноприйнятими методиками [2,3,5,8,19,20]. Вплив на імунну систему вивчали за методиками, що наведені у працях [2,3,5]. Вплив на статеві клітини кнурів оцінювали за методиками, на які отримали авторське свідоцтво [4].

Життєздатність клітин ВНК-21 (нирки сирійського хом'яка) за дії наночастинок оцінювали, використовуючи барвник МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію бромід), оскільки лише життєздатні клітини мають функціональні ферменти мітохондріальної дегідрогенази, що здатні переробляти МТТ до формазану [24,25]. Результати аналізували спектрофотометрично на ридері Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) при довжині хвилі 538 нм. Оптичні щільності кожної лунки з клітинами, що встановили, порівнювали з оптичною щільністю розчинника, який є бланком; за формулою обраховували частку життєздатних

клітин (%) за дії різних концентрацій наночастинок. Визначали концентрацію композиційних наночастинок зі сріблом, що пригнічує життєздатність клітин на 50 % (CC_{50}) порівняно з контролем клітин.

Дослідження здійснили на базі кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, відділу фізико-хімії і технології наноструктурної кераміки та нанокompatивів Інституту проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича, відділу квантової хімії та хімічної фізики наносистем Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, відділу репродукції вірусів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України.

Результати

Фізико-хімічні властивості наночастинок. У попередніх роботах викладено результати оцінювання окремих фізико-хімічних властивостей наночастинок TiO_2 і нанокompatивів TiO_2/Ag (4 мас. % Ag), TiO_2/Ag (8 мас. % Ag), а також зроблено спробу пов'язати ці властивості з раніше дослідженою біологічною активністю власне наночастинок [2,3,4,5,19,20]. Так, вивчено розмір, форму, будову, хімічний склад, питому поверхню, кристалічну фазу й інші фізико-хімічні властивості наночастинок. Встановлено розмір нанопорошку TiO_2 , що становив 20–30 нм; для нанопорошків TiO_2/Ag розмір частинок TiO_2 становив 13–20 нм, Ag – 35–40 нм. Визначено питому поверхню для нано- TiO_2 – 50,84 м²/г, для нано- TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) – 50,11 м²/г, для нано- TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) – 30,65 м²/г [2].

У результаті застосування просвітлювальної електронної мікроскопії (рис. 1 а, б, в) встановлено: форма TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) металооксидних наночастинок TiO_2 суттєво змінюється (рис. 1 в) – набуває овальної форми з шаром срібла на поверхні порівняно з вихідним нано- TiO_2 (сферичні кульки). На ПЕМ-зображенні (рис. 1 б) поверхні зразка нанокompatиву TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) визначили кулькоподібні частинки срібла (обведені червоним ділянкою), локалізовані на поверхні наночастинок TiO_2 .

Зразки, що дослідили, мали кристалічну структуру типу анатазу, що підтверджено РФА. У нанокompatиві TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) виявлено срібло в кристалічній структурі (всередині кристала), а не тільки на поверхні, як у нанокompatиві TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) [1,3,4,5,18,19,20].

За методикою РФА, яку використовують для визначення фазового складу кристалічних матеріалів, досліджено кристалічну ґратку нанокompatивів [1]. Як відомо, легування іонами металу в оптимальній концентрації пригнічує ріст нанокристалітів [1]. У ряду наноматеріалів TiO_2 , TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) і TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) визначили залежність структурних параметрів – тенденцію до зменшення розміру кристалів від 12 нм до 8 нм (КРС). За структурними параметрами ґратки нанокompatиву TiO_2/Ag порівняно з нано- TiO_2 визначили деформацію кристалічної ґратки анатазу. У нано- TiO_2 -Ag (8 мас. % Ag) виявлено фазу срібла у кристалічній ґратці анатазу, що додатково її деформує [1].

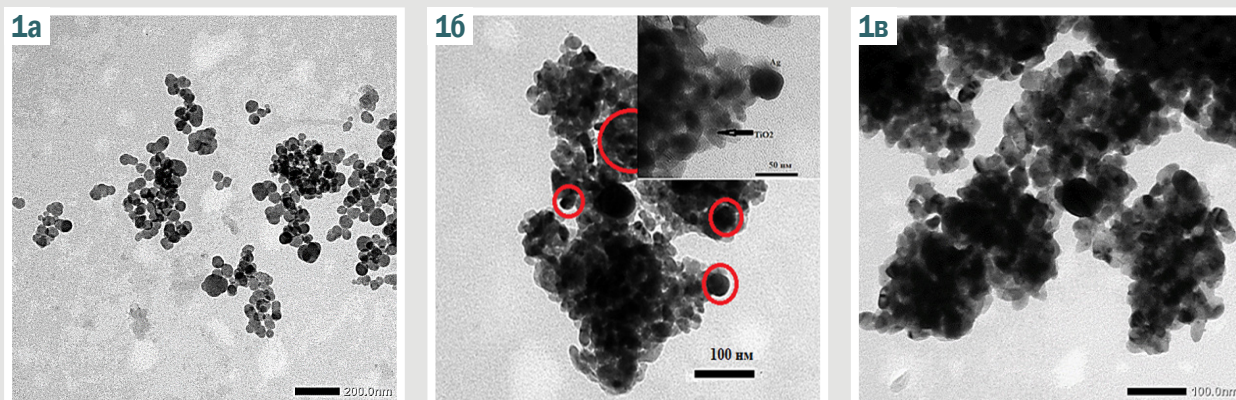


Рис. 1. ПЕМ зразків нанопорошків. а: TiO_2 ; б: TiO_2/Ag (4 мас. %); в: TiO_2/Ag (8 мас. %).

Спектр комбінаційного розсіювання анатазу, згідно з теорією груп, як відомо, характеризується шістьма фундаментальними активними модами коливань симетрії $3E_g + 2B_{1g} + A_{1g}$, що вимірюють при 143 cm^{-1} (E_g), 198 cm^{-1} (E_g), 395 cm^{-1} (B_{1g}), 512 cm^{-1} (B_{1g}), 518 cm^{-1} (A_{1g}) і 639 cm^{-1} (E_g). Коливальні моди E_g відповідають симетричним валентним коливанням атомів $\text{Ti}-\text{O}$ зв'язків, а B_{1g} і A_{1g} – симетричним і антисиметричним деформаційним коливанням валентних кутів $\text{O}-\text{Ti}-\text{O}$ відповідно [24,25,26,27].

В анатазі кожна мода відповідає конкретним коливальним рухам атомів кристалічної ґратки. $E_{g(1)}$, $E_{g(2)}$, $E_{g(3)}$ – різні частоти двовимірних мод коливань, що мають однакову симетрію (E_g), але різні типи руху атомів, де E – двовимірне ірреальне представлення, яке означає наявність двох незалежних компонентів коливань; індекс g вказує на те, що мода парна щодо інверсії (центральна симетрія); (1), (2) або (3) – номер моди, який використовують для розрізнення двовимірних мод однакової симетрії.

Форми смуг спектра вихідного та модифікованого порошку подібні. У спектрі КРС нанопорошку TiO_2 визначають смуги, що відповідають розсіюванню на фонах структурної фази анатазу TiO_2 : $E_{g(1)}$ ($\sim 142 \text{ cm}^{-1}$), $E_{g(2)}$ ($\sim 196 \text{ cm}^{-1}$), ($\sim 513 \text{ cm}^{-1}$) (A_{1g} , B_{1g}) та $E_{g(3)}$ ($\sim 636 \text{ cm}^{-1}$) [21,28].

Модифікування TiO_2 атомами срібла призводить до зменшення інтенсивності всіх коливальних смуг. При цьому найінтенсивніша смуга $E_{g(1)}$ зміщується у високочастотний бік з $143,0 \text{ cm}^{-1}$ до $149,6 \text{ cm}^{-1}$, а її ширина на пів висоти (FWHM) збільшується з 11 cm^{-1} до 19 cm^{-1} . Деформація решітки, дефекти та розмір кристалітів (табл. 1) мають сильний вплив на зсув, розширення піків та інтенсивність раманівських піків [21,25,27,29].

У TiO_2/Ag (4 мас. %) щодо TiO_2 відбувається високочастотний зсув і збільшення півширини мод $E_{g(1)}$ з $143,0 \text{ cm}^{-1}$ до $147,7 \text{ cm}^{-1}$ і $E_{g(2)}$ з $194,4 \text{ cm}^{-1}$ до $199,2 \text{ cm}^{-1}$, а $E_{g(3)}$ смуга з $637,0 \text{ cm}^{-1}$ до $633,1 \text{ cm}^{-1}$ і A_{1g} з 514 cm^{-1} до 508 cm^{-1} мають низькочастотний зсув і значне збільшення півширини в спектрах КРС (табл. 1).

Розташування смуг випромінювання, а також зміни їхнього положення та інтенсивності залежать від розміру TiO_2 нанокристалів і концентрації легуючої домішки, що визначають тип і щільність донорних та

акцепторних центрів на поверхні оксиду, а отже спектри фотолюмінесценції [21]. Це можливо і внаслідок зміщення атомів Ti та O через заміщення значно більшим атомом Ag , і шляхом зміни їхнього іонного стану, що виявляється в міжатомних зв'язках у TiO_6 -октаедрі.

Отже, кисневі вакансії утворюються і в об'ємі нанокристалів, і на їхній поверхні; можливе формування кількох локалізованих електронних станів для анатазу. Зауважимо також, що в процесі фотохімічних перетворень відбувається утворення нових донорних і акцепторних рівнів.

Комбінаційне розсіювання світла узгоджується з даними квантово-хімічного моделювання; встановлено, що вже з 4 % срібла відбувається часткова деформація ґратки (див. зсув мод КРС).

Наведено результати квантово-хімічного дослідження взаємодії кластерів срібла зі стехіометричною поверхнею (001) анатазу, оскільки вона характеризується істотно вищою поверхневою енергією порівняно з поверхнею анатазу (101) і, відповідно, вищою реакційною здатністю; це спричинено тим, що всі поверхневі атоми Ti та O координаційно ненасичені.

Як відомо, в об'ємних кристалах анатазу є два типи зв'язків $\text{Ti}-\text{O}$: екваторіальні – короткі ($1,94 \text{ \AA}$), аксіальні – довгі ($1,97 \text{ \AA}$). Зв'язки $\text{Ti}-\text{O}$ визначають як накладання чотирьох ковалентних і двох дативних зв'язків. Два довгих дативних зв'язки є аксіальними [30].

Просторова будова кластера, обраного за модель поверхні анатазу, наведена на рис. 2 б, в. Йому відповідає брутто-формула $(\text{TiO}_2)_{15} \cdot 11\text{H}_2\text{O} \equiv \text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}$. Обірані валентності атомів Оксигену та Титану на периферії кластера, що виникають під час його побудови, насичувалися гідроксильними групами OH^- та атомами H^+ . Тому в цій моделі є два типи атомів Оксигену, зокрема дво- та трикоординовані (рис. 2 б, в), і п'ятикоординовані атоми Титану, що характерні для поверхні (001) анатазу. Застосовано принцип вбудованих кластерних моделей, тобто самоузгодження виконано тільки для атомів Ti та O , що розміщувалися в поверхневому шарі (рис. 2), а оточення (другий шар і гідроксильні групи на периферії) при самоузгодженні залишалось незмінним.

Електронний основний стан усіх кластерів, досліджених у цій роботі, синглетний.

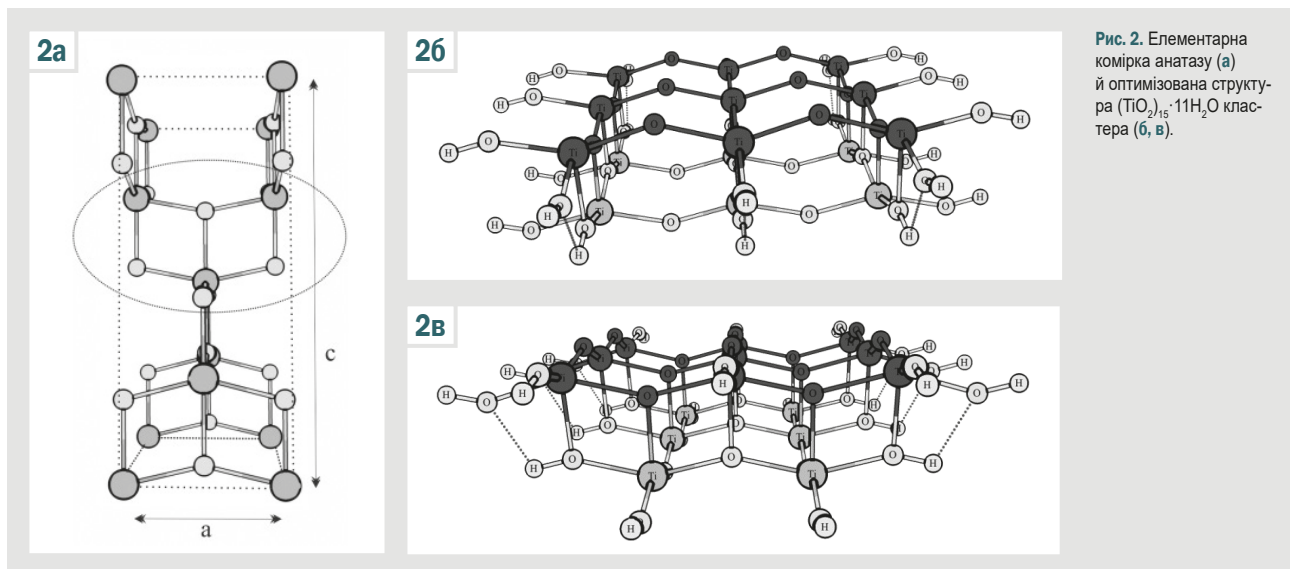


Рис. 2. Елементарна комірка анатазу (а) й оптимізована структура ($\text{TiO}_2 \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ кластера (б, в).

Довжини зв'язків $\text{Ti}^{(5)}\text{-O}^{(2)}$ та $\text{Ti}^{(5)}\text{-O}^{(3)}$ у рівноважному стані кластера $(\text{TiO}_2)_{15} \cdot 11\text{H}_2\text{O}$ становлять 1,94–1,97 Å та 1,97–2,01 Å відповідно, відповідають експериментальним значенням для анатазу [25].

Під час дослідження адсорбції димеру срібла вивчали різні варіанти: вісь Ag–Ag кластера Ag_2 розміщувалась перпендикулярно до поверхні (001) анатазу над п'ятикоординуваним атомом Ті (рис. 3 а); паралельно до поверхні посередині між ланцюжками двокоординуваних атомів О (рис. 3 б); паралельно до поверхні і над ланцюжком двокоординуваних атомів О (рис. 3 в).

Усі вихідні структури в результаті оптимізації призводять до рівноважного стану адсорбційного комплексу, в якому два атоми Ag утворюють 4 зв'язки AgO, довжина яких становить 2,44 Å з двокоординуваними атомами О поверхні TiO_2 (рис. 3 г, д, е). На атомах Оксигену у вихідному кластері $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}$ заряди становили -0,63 ат. од. Енергія зв'язування кластером відповідає -2,43 еВ. Довжина зв'язку Ag–Ag в адсорбційному комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ становить 2,75 Å; це значно вище, ніж у двоатомній молекулі Ag_2 (2,53 Å).

Це вказує на коливально-збуджений стан двоатомного фрагмента в адсорбційному комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ і свідчить про підвищену реакційну здатність атомів срібла порівняно з їхньою реакційною здатністю в двоатомній молекулі Ag_2 , сприяючи ефективним електронним гетеропереходам анатаз-Ag.

Крім того, на підвищення реакційної здатності атомів Ag в адсорбованому стані вказує зниження потенціалу іонізації для комплексу $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ (5,72 еВ) порівняно з відповідним значенням для димеру срібла (7,67 еВ). Слід врахувати, що найвища зайнята молекулярна орбіталь адсорбційного комплексу $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ локалізована тільки на двоатомному фрагменті срібла.

Узагальнені результати досліджених «нових» структурно-кристалічних, спектральних і квантово-хімічних параметрів наночастинок TiO_2 , TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) і TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) наведено в таблиці 1.

Токсиколого-гігієнічне оцінювання нанопорошків.

Узагальнені дані, що характеризують вплив раніше встановлених «класичних» фізико-хімічних параметрів досліджених нанопорошків на їхню токсичність, наведені в таблиці 2.

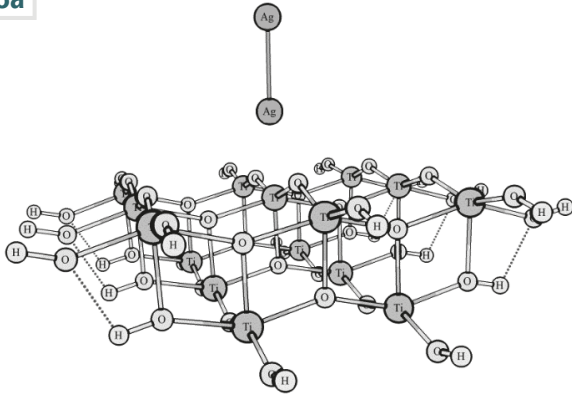
За даними, що наведені в таблиці 2, у ряду нанопорошків від TiO_2 до TiO_2/Ag визначили тенденцію до зменшення абсолютної величини LD_{50} . Це свідчить про посилення токсичності нанопорошку TiO_2 у разі допущення сріблом. Певною мірою зі збільшенням вмісту срібла в наночастинках TiO_2 посилювався подразнювальний ефект на шкіру, збільшувалась сенсibiliзувальна активність.

Під час оцінювання впливу наноматеріалів на статеві клітини кнурів апробовано дози 1,0 LD_{50} на 1 мл сперми для TiO_2 – 47 мкг/мл; для TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) – 7 мкг/мл; TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) – 10 мкг/мл. Встановили залежність зростання ушкоджувальної дії на статеві клітини кнурів *in vitro* в ряду нанопорошків TiO_2 , TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) і TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) за інтегральним показником виживаності спермій (зменшення виживаності від 1,7 до 2,3 раза відповідно), а також за пригніченням дихальної активності та порушенням активності мітохондріальних ферментів.

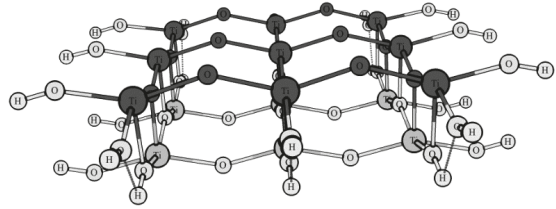
Вплив наночастинок на імунну систему вивчали на мононуклеарних клітинах периферичної крові здорових донорів *in vitro*. Мононуклеари інкубували при стимуляції нано- TiO_2 , нано-Ag, нано- TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) у концентрації по 30 мкг/мл та без стимулювального агента. В ряду нанопорошків TiO_2 , Ag і TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) визначено залежність зростання функціональної активності мононуклеарних клітин крові за продукцією цитокінів: інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-4 (IL-4), інтерлейкіну-6 (IL-6), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α) від 1,7–2,6 раза до 2,7–5,4 раза відповідно.

Як відомо, дослідження цитотоксичної дії речовин передбачає визначення концентрації речовини, яка на 50 % зменшує життєздатність популяції клітин (CC_{50}). Встановлено, що CC_{50} нано- TiO_2 , TiO_2/Ag (4 мас. % Ag) і TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) для клітин ВНК-21 (нирка сирійського хом'яка) становила 81 мкг/мл, 62 мкг/мл

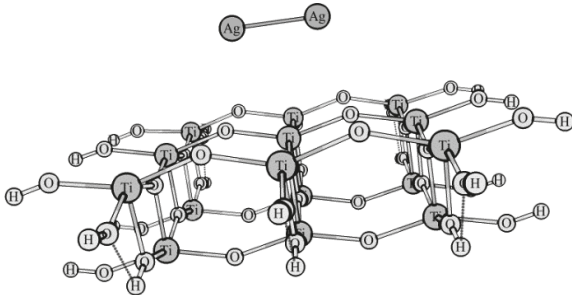
3а



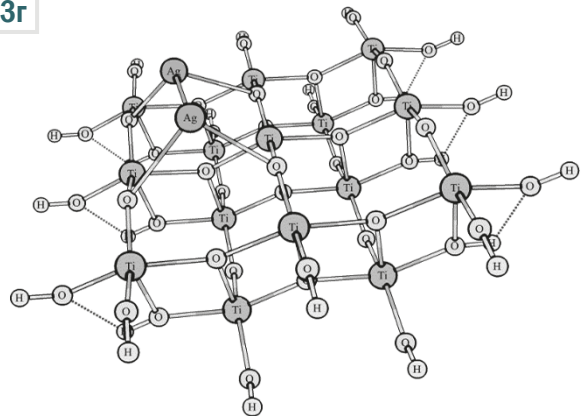
3б



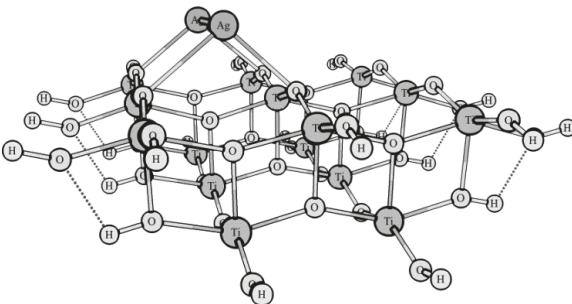
3в



3г



3д



3е

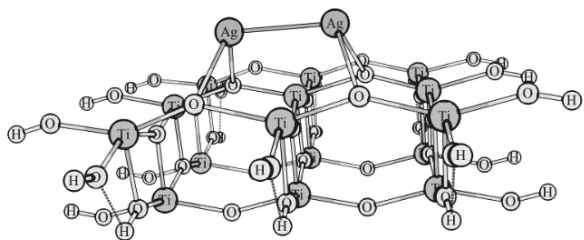


Рис. 3. Вихідні (а, б, в) та рівноважні (г, д, е) структури адсорбційних комплексів кластеру $(\text{TiO}_2)_{15}$ та димеру Ag_2 .

і 27 мкг/мл відповідно. Це свідчить про зростання цитотоксичності в цьому ряді наночастинок. Отже, цитотоксичність нанодіоксиду титану, максимально допованого сріблом, вища, ніж звичайного.

Порівнюючи дані вивчених «нових» фізико-хімічних характеристик з раніше встановленими параметрами біологічної активності (табл. 1, 2), припускаємо, що зміни розміру кристалітів наночастинок у ряду $\text{TiO}_2 \rightarrow \text{TiO}_2/\text{Ag}$ (4 мас. % Ag) $\rightarrow \text{TiO}_2/\text{Ag}$ (8 мас. % Ag) впливали на їхню біологічну активність: зі зменшенням розміру кристалітів зменшується абсолютна величина LD_{50} , тобто їхня токсичність зростає.

Збільшення довжини зв'язку Ti–O і зменшення потенціалу іонізації в nano- TiO_2/Ag щодо nano- TiO_2 зумовлює їхню вищу хімічну активність і підвищує біологічну активність, а отже й токсичність (табл. 1, 2).

Обговорення

Встановлені дані щодо зменшення розміру кристалітів у ряду наночастинок $\text{TiO}_2 \rightarrow \text{TiO}_2/\text{Ag}$ (4 мас. % Ag) $\rightarrow \text{TiO}_2/\text{Ag}$ (8 мас. % Ag) від 12 нм до 8 нм і визначене зростання їхньої токсичності в цьому ряду збігаються з результатами досліджень W. H. De Jong et al., а також

Таблиця 1. Структурні, фізичні та квантово-хімічні параметри наночастинок титановмісних сполук із наносріблом

Параметр	Методи визначення	Одиниці вимірювання	Встановлене значення		
			Нано-TiO ₂	Нано-TiO ₂ /Ag (4 мас. % Ag)	Нано-TiO ₂ /Ag (8 мас. % Ag)
Розмір наночастинок	ПЕМ	нм	20–30	13–20, 35–40	13–20, 35–40
Площа питомої поверхні	БЕТ	м ² /г	50,84	50,11	30,65
Структурні: розмір кристалітів (D)	КРС	нм	12	10	8
a (TiO ₂)	РФА	нм	0,3785	0,3780	0,3787
c (TiO ₂)			0,9522	0,9554	0,9519
a (Ag)			Ag не виявлений	Ag не виявлений	0,4086 (фаза срібла)
Фізичні: оптичні моди:	КРС	см ⁻¹			
E _{gr(1)}			143,0	147,7	149,6
E _{gr(2)}			194,4	199,2	200,3
E _{gr(3)}			637,0	633,1	628,1
Квантово-хімічні:	DFT		Ti ₁₅ O ₄₁ H ₂₂	Ti ₁₅ O ₄₁ H ₂₂ Ag ₂	
довжина зв'язків (L)		Å	Ti–O 1,94–1,97	Ti–O 1,97–2,01; Ag–O 2,44; Ag–Ag 2,75 [#]	не досліджували
потенціал іонізації Ag		eV	–	5,72 [*]	не досліджували

#: довжина зв'язку для двоатомної молекули Ag₂ становить 2,53 Å; *: потенціал іонізації для двоатомної молекули Ag₂ становить 7,67 eV; ПЕМ: просвітлювальна електронна мікроскопія; БЕТ: метод Брунауера–Еммета–Теллера; КРС: комбінаційне розсіювання світла; РФА: рентгенівський фазовий аналіз; DFT: метод теорії функціонала густини.

Таблиця 2. Порівняльне токсиколого-гігієнічне оцінювання нанопорошків TiO₂, TiO₂/Ag (4 мас. % Ag) і TiO₂/Ag (8 мас. % Ag)

Показник, одиниці вимірювання	Нано-TiO ₂	Нано-TiO ₂ /Ag (4 мас. % Ag)	Нано-TiO ₂ /Ag (8 мас. % Ag)
Максимально переносна доза LD ₅₀ , мг/кг	4000	–	–
Внутрішньоочеревинна LD ₅₀ , мг/кг	4783,30	724,44	–
Місцевоподразнювальна дія на шкіру	Не чинить, 0 балів	Не чинить, 0 балів	Слабовиражена, 1 бал
Подразнювальна дія на слизову оболонку ока	Слабовиражена, 2 бали	Слабовиражена, 2 бали	Слабовиражена, 2 бали
Клас небезпечності хімічних речовин	IV (малонебезпечні)	III (помірно небезпечні)	III (помірно небезпечні)
Вплив на статеві клітини кнурів <i>in vitro</i> за показником виживання, год (контроль – 86,00 ± 4,39)	50,00 ± 5,23* (зменшення в 1,7 раза)	40,00 ± 9,24* (зменшення в 2,2 раза)	38,00 ± 8,21* (зменшення в 2,3 раза)
Вплив на функціональну активність мононуклеарних клітин крові донорів в умовах <i>in vitro</i> за продукцією цитокіну IL-1, пкг/мл (контроль – 33,65 ± 12,83)	60,38 ± 9,04 [#] (збільшення в 1,8 раза)	91,75 ± 11,49 [#] (збільшення в 2,7 раза)	не досліджували
Вплив на функціональну активність мононуклеарних клітин крові донорів в умовах <i>in vitro</i> за продукцією цитокіну IL-4, пкг/мл (контроль – 95 % ВІ 16,1 18,7)	29,4 (95 % ВІ 22,4 29,7) (збільшення в 1,7 раза)	60,8 (95 % ВІ 52,8 77,6) [#] (збільшення в 3,5 раза)	не досліджували
СС ₅₀ для клітин ВНК-21 (нирка сирійського хом'яка), мкг/мл	81	62	27

#: p < 0,01; *: p < 0,001 – статистично вірогідна різниця проти контролю; –: параметр не визначали для цієї речовини.

інших авторів щодо впливу розміру наночастинок на їхню токсичність [11, 12, 13, 14, 15].

Показано вплив модифікуванням сріблом наночастинок TiO₂ на їхні спектральні характеристики (параметри кристалічної ґратки й оптичні моди). У нанокompatитів TiO₂/Ag порівняно з нано-TiO₂ встановлено зменшення інтенсивності всіх коливальних смуг раманівського розсіювання. Деформація решітки, дефекти та розмір кристалітів істотно впливають на зсув, розширення піків та інтенсивність раманівських піків [21, 25, 27, 29]. Це зумовлює вищу біологічну активність для нанокompatитів TiO₂/Ag.

У результаті дослідження вперше показано зростання біологічної активності в ряді наночастинок TiO₂ → TiO₂/Ag (4 мас. % Ag) → TiO₂/Ag (8 мас. % Ag) за токсиколого-гігієнічними показниками, впливом на статеві, імунні клітини та цитотоксичністю.

Ahamed M. et al. [31] вивчили протираковий потенціал наночастинок TiO₂ (анатазна модифікація), легованих Ag (0,5–5,0 %). Розмір наночастинок TiO₂ зменшувався зі збільшенням концентрації допantu Ag (розмір – від 15 нм до 9 нм). Біологічні дослідження показали, що легований TiO₂/Ag викликає цитотоксичність і апоптоз у клітинах раку печінки людини (HepG2).

Токсична інтенсивність наночастинок TiO₂ зростала зі збільшенням концентрації легувальної домішки Ag до 5 мас. %. Ці дані відповідають результатам нашого дослідження щодо зростання цитотоксичності та біологічної активності загалом наночастинок TiO₂ зі збільшенням кількості допantu Ag.

Вперше досліджено зв'язки, утворені на поверхні наночастинок TiO₂ анатазу (Ti–O) та нанокompatиту TiO₂/Ag (Ti–O, Ag–O, Ag–Ag). Показано збільшення довжини зв'язку Ti–O у нанокompatиті TiO₂/Ag щодо нано-TiO₂. Встановлено зменшення потенціалу іонізації Ag у нано-TiO₂/Ag щодо двоатомної молекули Ag₂. Встановлено предиктори біологічної активності на квантово-хімічному рівні: довжину зв'язку L (Å) і потенціал іонізації (eV) в нанокompatитних матеріалах металів та їхніх сполук.

Отже, результати дослідження доповнюють відомості щодо впливу фізико-хімічних характеристик наночастинок на їхню токсичність і біологічну активність загалом. Вони розширюють і поглиблюють наукові уявлення про механізм ушкоджувальної дії наночастинок на клітинні рецептори та біологічні об'єкти, дають змогу зрозуміти механізм ушкоджувальної дії не тільки на молекулярному, але й на атомарному, квантово-хімічному рівнях.

Висновки

1. Досліджено структурно-морфологічні, спектральні, токсикологічні та цитотоксичні властивості наноматеріалів TiO_2 із вмістом срібла в діапазоні 0–8 мас. % для напряму біобезпеки людини. Композити TiO_2/Ag схарактеризовані дифракцією рентгєнівських променів, просвітлювальною електронною мікроскопією, раманівською спектроскопією. Показано оптичну активність TiO_2/Ag із зсувом моди E_{g1} від 143 cm^{-1} до 150 cm^{-1} та FWHM від 12 cm^{-1} до 19 cm^{-1} внаслідок зменшення кристалітів TiO_2 .

2. Встановлений спектральним методом дослідження зсув моди у нано- TiO_2/Ag відбиває певну деформацію кристалічної ґратки діоксиду титану анатазної модифікації шляхом легування сріблом. Це можна пов'язати зі збільшеною можливістю продукувати активні форми кисню на поверхні наночастинки, що спричиняє вищу біологічну активність TiO_2/Ag (4 мас. % Ag), TiO_2/Ag (8 мас. % Ag) порівняно з TiO_2 , тим самим посилюючи їхню токсичність і біологічну активність, що підтверджено параметрами LD_{50} і CC_{50} відповідно.

3. У результаті квантово-хімічних обчислень встановлено: під час адсорбції Ag на поверхні анатазу два атоми Ag утворюють чотири зв'язки Ag–O, довжина яких становить $2,44 \text{ \AA}$ з двокоординованими атомами O поверхні TiO_2 , а довжина зв'язку Ag–Ag в адсорбованому комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ становить $2,75 \text{ \AA}$; це значно вище, ніж у двоатомній молекулі Ag_2 ($2,53 \text{ \AA}$). Це вказує на коливально-збуджений стан двоатомного фрагмента в адсорбованому комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ внаслідок зменшення потенціалу іонізації з $7,35 \text{ eV}$ до $5,72 \text{ eV}$ та свідчить про підвищену реакційну здатність атомів Аргентуму порівняно з їхньою реакційною здатністю в двоатомній молекулі Ag_2 . Завдяки функції пасток електронів саме атоми срібла на поверхні анатазу ефективно розділяють фотогенеровані пари електрон-дірка з міжфазним переносом і посилюють фотокаталітичні властивості наночастинок TiO_2/Ag , посилюючи їхню токсичність і біологічну активність загалом.

Перспективи подальших досліджень. Відомості, які отримали щодо зв'язків між хімічною будовою та фізико-хімічними характеристиками наночастинок і наноматеріалів, можуть стати підґрунтям для цілеспрямованого синтезу нових наноконструктивних матеріалів із заданими властивостями – нетоксичних або менш токсичних, безпечніших наночастинок і наноматеріалів і для людини, й об'єктів довкілля, біосфери Землі загалом.

Подяки

Автори висловлюють вдячність професорові В. В. Стрельчуку і старшому науковому співробітнику О. Ф. Коломису (Інститут фізики напівпровідників імені В. Є. Лашкарєва Національної академії наук України) за тестування синтезованих наноматеріалів TiO_2 КРС-методом. Автори висловлюють вдячність д-ру с.-г. наук, старшому науковому співробітнику Д. Д. Остапіву (Інститут біології тварин Національної академії аграрних наук України) за дослідження впливу наноматеріалів на статеї клітини кнурів.

Фінансування

Дослідження почасти фінансоване Horizon 2020 grant #862296 SABYDOMA та виконане в рамках НДР Інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України «Закономірності впливу хімічних, природних та фізичних вірусінактивуючих агентів на біологічні процеси в системі вірус-клітина» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний № 0120U000222 (2020–2024).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 26.09.2024

Схвалено до друку / Accepted: 04.10.2024

Відомості про авторів:

Яворовський О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; академік НАМН України.
ORCID ID: 0000-0002-4573-8039

Рагуля А. В., д-р тех. наук, професор, заступник директора з наукової роботи, Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України, м. Київ; академік НАН України.
ORCID ID: 0000-0002-0859-0004

Рябовол В. М., PhD, асистент каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1582-7188

Курченко А. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної та лабораторної імунології, алергології та медичної генетики, Навчально-науковий інститут громадського здоров'я та профілактичної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6858-2025

Тищенко Н. І., молодший науковий співробітник відділу № 48 фізико-хімії і технології наноструктурної кераміки та наноконструктивів, Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-6714-121X

Загорний М. М., канд. хім. наук, старший дослідник, старший науковий співробітник відділу № 48 фізико-хімії і технології наноструктурної кераміки та наноконструктивів, Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-2443-8050

Філоненко О. В., канд. хім. наук, старший науковий співробітник відділу квантової хімії та хімічної фізики наносистем, Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-9910-4250

Лобанов В. В., д-р хім. наук, професор, зав. відділу квантової хімії та хімічної фізики наносистем, Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-3557-1033

Загородня С. Д., канд. біол. наук, старший дослідник, зав. відділу репродукції вірусів, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-0892-772X

Артюх Л. О., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу репродукції вірусів, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-3163-2492

Information about the authors:

Yavorovskiy O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Educational and Research Institute of Public Health and

Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Ragulya A. V., DSc, Professor, Deputy Director of Scientific Research, Frantsevich Institute for Problems of Materials Science National Academy of Science of Ukraine, Kyiv; Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine.

Riabovol V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Educational and Research Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kurchenko A. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical and Laboratory Immunology, Allergy and Medical Genetics, Educational and Research Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tyshchenko N. I., Junior Researcher of the Department No. 48 of Physical Chemistry and Technology of Nanostructural Ceramics and Nanocomposites, Frantsevich Institute for Problems of Materials Science National Academy of Science of Ukraine, Kyiv.

Zahorny M. M., PhD, Senior Researcher of the Department No. 48 of Physical Chemistry and Technology of Nanostructural Ceramics and Nanocomposites, Frantsevich Institute for Problems of Materials Science National Academy of Science of Ukraine, Kyiv.

Filonenko O. V., PhD, Senior Researcher of the Department of Quantum Chemistry and Chemical Physics of Nanosystems, Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv.

Lobanov V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Quantum Chemistry and Chemical Physics of Nanosystems, Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv.

Zahorodnia S. D., PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Virus Reproduction, D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Ukraine, Kyiv.

Artiukh L. O., PhD, Senior Researcher of the Department of Virus Reproduction, D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of the National Academy of Ukraine, Kyiv.

References

- Lavrynenko OM, Zahorny MM, Paineau E, Pavlenko OY, Tyschenko NI, Bykov OI. Characteristic of TiO₂&Ag₀ nanocomposites formed via transformation of metatitanic acid and titanium (IV) isopropoxide. *Mater Today*. 2022;62:7664-9. doi: [10.1016/j.matpr.2022.03.002](https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.03.002)
- Yavorovsky OP, Riabovol VM, Zinchenko TO, Zahorny MM, Ragulya AV, Lavrynenko OM, et al. The impact of silver nanoparticle modification on the structure, photoactive, toxicological, and virucidal properties of anatase for use in biology and medicine. *World of Medicine and Biology*. 2023;86(4):181-6. doi: [10.26724/2079-8334-2023-4-86-181-186](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-181-186)
- Zahorny M, Yavorovsky O, Riabovol V, Tyschenko N, Lobunets T, Tomila T, et al. [Morphological, spectral and toxicological features of new composite material of titanium nanodioxide with nanosilver for use in medicine and biology]. *Medicni perspektivi*. 2022;27(1):152-9. Ukrainian. doi: [10.26641/2307-0404.2022.1.254381](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254381)
- Yavorovsky O, Zazuliak T, Ostapiv D, Riabovol V, Demetska O. [Comparative assessment of the effect of titanium dioxide – based nanoparticles on boar germ cells in vitro]. *Medicni perspektivi*. 2022;27(4):13-9. Ukrainian. doi: [10.26641/2307-0404.2022.4.271117](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271117)
- Yavorovsky OP, Riabovol VM, Zinchenko TO, Zahorny MM, Ragulya AV, Tyschenko NI, et al. Comparative toxicological-hygienic assessment, structural-morphological, physicochemical characteristics, and virucidal properties of new nanopowder materials TiO₂ and TiO₂@Ag. *Medicni Perspektivi*. 2024;29(1):180*-92. doi: [10.26641/2307-0404.2024.1.301212](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.301212)
- Mogal SI, Gandhi VG, Mishra M, Tripathi S, Shripathi T, Joshi PA, et al. Single-Step synthesis of silver-doped titanium dioxide: influence of silver on structural, textural, and photocatalytic properties. *Ind Eng Chem Res*. 2014;53(14):5749-58. doi: [10.1021/ie404230q](https://doi.org/10.1021/ie404230q)
- Xuan Y, Zhang W, Zhu X, Zhang S. An updated overview of some factors that influence the biological effects of nanoparticles. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1254861. doi: [10.3389/fbioe.2023.1254861](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1254861)
- Kundliev YI, Trakhtenberh IM, Yavorsskiy OP, Demetska OL, Kashuba MO. Hihienichne normuvannya ta kontrol nanomaterialiv u vyrobnychomu seredovyschi. Kyiv: NAMU; 2016. Ukrainian.
- Hadji H, Bouchemal K. Effect of micro- and nanoparticle shape on biological processes. *J Control Release*. 2022;342:93-110. doi: [10.1016/j.jconrel.2021.12.032](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.032)
- Zhang N, Xiong G, Liu Z Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:1001572. doi: [10.3389/fbioe.2022.1001572](https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1001572)
- De Jong WH, Hagens WI, Krystek P, Burger MC, Sips AJ, Geertsma RE. Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials*. 2008;29(12):1912-19. doi: [10.1016/j.biomaterials.2007.12.037](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.12.037)
- Miao C, Jia P, Luo C, Pang J, Xiao L, Zhang T, et al. The size-dependent in vivo toxicity of amorphous silica nanoparticles: A systematic review. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024;271:115910. doi: [10.1016/j.ecoenv.2023.115910](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115910)
- Zhang Z, Zhao L, Ma Y, Liu J, Huang Y, Fu X, et al. Mechanistic study of silica nanoparticles on the size-dependent retinal toxicity in vitro and in vivo. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):146. doi: [10.1186/s12951-022-01326-8](https://doi.org/10.1186/s12951-022-01326-8)
- Abbasi R, Shineh G, Mobaraki M, Doughty S, Tayebi L. Structural parameters of nanoparticles affecting their toxicity for biomedical applications: a review. *J Nanopart Res*. 2023;25(3):43. doi: [10.1007/s11051-023-05690-w](https://doi.org/10.1007/s11051-023-05690-w)
- Odaudu OR, Akinsiku AA. Toxicity and cytotoxicity effects of selected nanoparticles: A review. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2022;1054(1):012007. doi: [10.1088/1755-1315/1054/1/012007](https://doi.org/10.1088/1755-1315/1054/1/012007)
- Thu HE, Haider M, Khan S, Sohail M, Hussain Z. Nanotoxicity induced by nanomaterials: A review of factors affecting nanotoxicity and possible adaptations. *OpenNano*. 2023;14:100190. doi: [10.1016/j.onano.2023.100190](https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100190)
- Shabbir S, Kulyar MF, Bhutta ZA, Boruah P, Asif M. Toxicological Consequences of Titanium Dioxide Nanoparticles (TiO₂NPs) and Their Jeopardy to Human Population. *Bionanoscience*. 2021;11(2):621-32. doi: [10.1007/s12668-021-00836-3](https://doi.org/10.1007/s12668-021-00836-3)
- Zhao X, Ng S, Heng BC, Guo J, Ma L, Tan TT, et al. Cytotoxicity of hydroxyapatite nanoparticles is shape and cell dependent. *Arch Toxicol*. 2013;87(6):1037-52. doi: [10.1007/s00204-012-0827-1](https://doi.org/10.1007/s00204-012-0827-1)
- Yavorovsky O, Andrusyshyna I, Riabovol V. [Features of distribution of titanium and silver in the internal organs of laboratory rats and mice exposed to high doses of titanium dioxide nanoparticles and its composite with nanosilver]. *Medicni perspektivi*. 2023;28(1):173-8. Ukrainian. doi: [10.26641/2307-0404.2023.1.276213](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276213)
- Yavorovskiy OP, Savosko SI, Riabovol VM, Zinchenko TO. [Toxicological and morphological aspects of nano-TiO₂ and nano-TiO₂-Ag acute action on the liver of mice]. *Pathologia*. 2023;20(2):162-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2023.2.277852](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.277852)
- Zahorny MM, Tyschenko NI, Lobunets TF, Kolomys OF, Strelchuk VV, Naumenko KS, et al. The Ag influence on the surface states of TiO₂, optical activity and its cytotoxicity. *J Nano-electron Phys*. 2021;13(6):06009. doi: [10.21272/jnep.13\(6\).06009](https://doi.org/10.21272/jnep.13(6).06009)
- Holder C, Schaak R. Tutorial on powder x-ray diffraction for characterizing nanoscale materials. *ACS Nano*. 2019;13(7):7359-65. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b05157>
- Schmidt MW, Baldrige KK, Boatz JA, Elbert ST, Gordon MS, Jensen JH, et al. General atomic and molecular electronic structure system. *J Comput Chem*. 1993;14(11):1347-63. doi: [10.1002/jcc.540141112](https://doi.org/10.1002/jcc.540141112)
- Diebold U. The surface science of titanium dioxide. *Surf Sci Rep*. 2003;48(5-8):53-229. doi: [10.1016/S0167-5729\(02\)00100-0](https://doi.org/10.1016/S0167-5729(02)00100-0)
- Georgescu D, Baia L, Ersen O, Baia M, Simon S. Experimental assessment of the phonon confinement in TiO₂ anatase nanocrystallites by Raman spectroscopy. *J Raman Spect*. 2012;43(7):876-83. doi: [10.1002/jrs.3103](https://doi.org/10.1002/jrs.3103)
- Tian F, Zhang Y, Zhang J, Pan C. Raman spectroscopy: a new approach to measure the percentage of anatase TiO₂ exposed (001) facets. *J Phys Chem*. 2012;116:7515-19. doi: [10.1021/jp301256h](https://doi.org/10.1021/jp301256h)
- Sahoo S, Arora AK, Sridharan V. Raman line shapes of optical phonons of different symmetries in anatase TiO₂ nanocrystals. *J Phys Chem C*. 2009;113(39):16927-33. doi: [10.1021/jp9046193](https://doi.org/10.1021/jp9046193)
- Zhang WF, He YL, Zhang MS, Yin Z, Chen Q. Raman scattering study on anatase TiO₂ nanocrystals. *J Phys D Appl Phys*. 2000;33(8):912-6. doi: [10.1088/0022-3727/33/8/305](https://doi.org/10.1088/0022-3727/33/8/305)
- Ahmad A, Thiel J, Shah SI. Structural effects of niobium and silver doping on titanium dioxide nanoparticles. *J Phys Conf Ser*. 2007;61:11-5. doi: [10.1088/1742-6596/61/1/003](https://doi.org/10.1088/1742-6596/61/1/003)
- Blagojevic V, Chen Y-R, Steigerwald M, Brus L, Friesner RA. Quantum chemical investigation of cluster models for TiO₂ nanoparticles with water-derived ligand passivation: studies of excess electron states and implications for charge transport in the grätzel cell. *J Phys Chem C*. 2009;113(46):19806-11. doi: [10.1021/jp905332z](https://doi.org/10.1021/jp905332z)
- Ahamed M, Khan MAM, Akhtar MJ, Alhadlaq HA, Alshamsan A. Ag-doping regulates the cytotoxicity of TiO₂ nanoparticles via oxidative stress in human cancer cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):17662. doi: [10.1038/s41598-017-17559-9](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17559-9)