

## Оценка воздействия наночастиц диоксида титана на живые организмы

© 2018. В. И. Полонский<sup>1,2</sup>, д. б. н., профессор, А. А. Асанова<sup>1</sup>, аспирант,

<sup>1</sup>Красноярский государственный аграрный университет,  
660049, Россия, Красноярск, пр. Мира, 90,

<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет,  
660041, Россия, г. Красноярск, пр. Свободный, 79,  
e-mail: nastasia.asanova@gmail.com

Наночастицы, создавая беспрецедентный класс промышленных загрязнений, непосредственно воздействуют на все объекты окружающей среды, а значит и на все виды живых организмов, и риски, вызванные техногенными наноматериалами, должны быть оценены. В данном обзоре представлен анализ литературы по влиянию наиболее широко распространённых в мире наночастиц – диоксида титана – на представителей различных сред обитания. Показано, что проблема воздействия техногенных наночастиц на живые объекты решается мировым научным сообществом методами биотестирования. Наиболее частыми объектами исследований выступают одноклеточные водоросли, водные рачки, высшие растения, культуры клеток млекопитающих и человека. Самыми чувствительными среди этих организмов к воздействию наночастиц диоксида титана являются микроводоросли и водные рачки, значения  $EC_{50}$  наблюдались при концентрации от 1 мг/л, что делает их перспективными тест-объектами для оперативного мониторинга сред, загрязнённых наночастицами. Установлено, что наночастицы диоксида титана могут иметь как положительное, так и отрицательное воздействие на высшие растения, причём эффект зависит от концентрации наночастиц. Исследования на культурах клеток показывают негативное воздействие при концентрации наночастиц, превышающей 100 мг/л, или отсутствие эффекта вовсе. Исследования наночастиц диоксида титана различных размеров демонстрировали повышенную токсичность более мелких частиц по сравнению с крупными. Ответные реакции живых организмов, представляющих различные среды обитания, на наличие в окружающей среде наночастиц диоксида титана до сих пор исследованы недостаточно. Зависящие от размера эффекты токсичности наночастиц диоксида титана для различных тест-организмов требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** наночастицы диоксида титана, биотестирование, водоросли, рачки, растения, клетки, размеры наночастиц.

## Assessment of titanium dioxide nanoparticle effects on living organisms

© 2018. V. I. Polonskiy<sup>1,2</sup> ORCID: 0000-0002-7183-0912,

A. A. Asanova<sup>1</sup> ORCID: 0000-0003-3256-9149,

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Agrarian University,  
90 Mira St., Krasnoyarsk, Russia, 660049,

<sup>2</sup>Siberian Federal University,  
79 Svobodnyy Prospect, Krasnoyarsk, Russia, 660041,  
e-mail: nastasia.asanova@gmail.com

Nanoparticles causing an unprecedented type of industrial pollution directly affect on all objects of the environment and therefore on all types of living organisms. So, these risks have to be evaluated. This review analyzes the world literature about effects of titanium dioxide nanoparticles on living organisms of various habitats. Currently, ecotoxicity issues of engineered nanoparticles are studied using bioassays with cell cultures and test organisms. The most commonly used test objects for toxicity assessment of nanoparticles are unicellular algae, water crustaceans, plants, mammalian and human cells. It has been established that the most sensitive organisms to titanium dioxide nanoparticles are unicellular algae and water crustaceans,  $EC_{50}$  values were observed at a concentration of 1 mg/L. This suggests that aquatic ecosystem is one of the most vulnerable objects of the environment to nanoparticles. The high sensitivity of these organisms places them on a par with very promising biotest assays for quality monitoring of the environment which is contaminated with silver nanoparticles. Titanium dioxide nanoparticles have both positive and negative or neutral effects upon plants and these effects depend on concentration. The assays with mammalian and human cells show a negative effect of titanium dioxide nanoparticles at concentration above 100 mg/L or have no effect at all. The size-dependent toxicity analyses revealed that the less nanoparticles size was the greater toxic effect was. In the final analysis, the responses of living organisms of various habitats to the presence of titanium dioxide nanoparticles in the environment are insufficiently investigated. There is insufficient data in world literature about size-dependent toxicity of these nanoparticles to various organisms. These issues require further study.

**Keywords:** titanium dioxide nanoparticles, biotest, plants, algae, crustaceans, cells, size-dependent toxicity of nanoparticles.

Возрастающий спрос на продукты, произведённые с использованием нанотехнологий, способствует масштабному увеличению синтеза наноразмерных материалов. На основе опроса компаний, производящих и использующих наночастицы, выяснилось, что существенный объём их мирового производства приходится на диоксид титана [1].

Диоксид титана представляет собой в основном три кристаллические фазы, а именно: рутил (тетрагональный), анатаз (тетрагональный) и брукит (орторомбический). Рутил – наиболее распространённая и естественная форма диоксида титана, так как он является неотъемлемой частью тяжёлых минералов. Он используется при производстве огнеупорных материалов [2], а также оптических элементов, так как имеет наивысшие значения показателей преломления [3]. Анатаз широко применяется в органических фотовольтаиках в качестве слоя для сбора электронов [4], а также каталитической поддержки в виде нанотрубок и нанолент [5]. Благодаря высокоэнергетическому поглощающему свойству, обе фазы – рутил и анатаз – широко используются при производстве солнцезащитных кремов, красок, пластмасс, бумаги [6, 7] и др. Фотокаталитическая активность обуславливает антисептические свойства наночастиц и, соответственно, возможности их применения в водоочистке [8]. Диоксид титана – разрешённая к применению пищевая добавка (E171), его можно встретить в составе различных продуктов, таких как пончики, конфеты и многие другие [6, 9]. Поскольку в природе существует дефицит брукита, эта форма не имеет существенного экономического значения.

Всё возрастающее применение наночастиц закономерно приводит к увеличению их объёма в окружающей среде (ОС). Вопросы воздействия наночастиц на живые объекты исследуются преимущественно методами биотестирования. Однако отдельные эксперименты трудно сопоставимы как по видовой специфике объекта, так и по свойствам самих наночастиц, вследствие чего полученные результаты неоднозначны, а иногда противоречивы.

Цель настоящей работы состоит в анализе воздействия наиболее широко распространённых в мире наночастиц – диоксида титана – на живые объекты, используя источники современной литературы. В качестве критерия сравнения ответных реакций живых организмов в работе используется  $EC_{50}$  – величина концентрации наночастиц, при которой физиолого-

биохимические параметры биологических объектов снижались на 50% по отношению к контролю.

#### **Источники поступления наночастиц в окружающую среду**

Эмиссия в атмосферу наночастиц диоксида титана, входящих в состав вышеперечисленных и других потребительских продуктов, возможна на разных этапах их производства, использования или утилизации. Так, в результате сжигания отходов происходят выбросы наночастиц в атмосферу в виде аэрозоля [10], краска, которая используется для покрытия фасадов зданий, может высвобождать диоксид титана вследствие старения, формируя в сточных водах в концентрацию  $3,5 \cdot 10^7$  частиц в литре [11]. Вымывание частиц диоксида титана происходит из функционализированного наноматериалами текстиля во время коммерческой и лабораторной мойки в размере свыше 3% от общего содержания наночастиц в материале, формируя концентрацию в сливной воде 1,5–15 мкг/л [12]. Логично предположить, что отходы других потребительских продуктов, содержащие указанные наночастицы, в конечном итоге сбрасываются в канализацию или сточные воды, попадая в ОС.

Наночастицы способны переноситься на огромные расстояния, вызывая глобальное загрязнение ОС. В составе дождевой воды или снега они оседают на растениях, а также становятся контаминантами поверхностного слоя почвы. Частично вымываясь из почвы и атмосферы, наночастицы диоксида титана попадают в водоёмы и затем в мировой океан. Они способны аккумулироваться в различных тканях, а значит, переходить на следующий трофический уровень, оказывая косвенное влияние на организмы, пищей для которых они являются [13]. Поэтому риски, вызванные техногенными наноматериалами, как для человека, так и для ОС, должны быть оценены.

#### **Токсическая характеристика наночастиц диоксида титана**

В качестве определяющего фактора токсичности наночастиц диоксида титана в литературе выделяют размер и кристаллическую фазу исследуемого вещества [14]. Две аллотропные формы наночастиц – анатаз и рутил – имеют разные поверхностные свойства и реакционную способность [15, 16]. В зависимости от кристаллической структуры токсические свойства наночастиц диоксида титана могут варьироваться. При этом комбинации анатаза и рутила оказывают как антагонистическое, так и аддитивное воздействие [14].

В исследовании [17] найдено, что анатазная форма наночастиц обладает более высоким цитотоксическим эффектом, чем рутил. Другими авторами была показана возможность инициирования апоптоза в присутствии рутила вследствие образования АФК и способность анатаза вызывать клеточный некроз вследствие повреждения мембран клеток [18]. В работе [14] установлено, что анатазная форма в два раза более токсична, чем рутил, показатели  $EC_{50}$  прироста водоросли *Chlorella* sp. составили 3,4 и 6,2 мг/л соответственно. При этом в образцах хлореллы было зафиксировано значительное снижение хлорофилла (в 1,7–37,0 раз) в присутствии только анатаза по сравнению с рутилом.

Доказано, что токсичность наночастиц диоксида титана обусловлена их фотокаталитической активностью, которая проявляется в увеличении ингибирующего эффекта после обработки ультрафиолетовым излучением [19–22]. Относительно низкие уровни УФ лучей, согласующиеся с природным солнечным, могут способствовать повышению токсичности наночастиц диоксида титана для фитопланктона, в то время как при блокировании УФ излучения токсический эффект наночастиц не наблюдался [23].

#### Влияние наночастиц диоксида титана на гидробионтов

Описан эффект торможения роста водоросли *Chlorella* sp. в присутствии наночастиц диоксида титана с размерами 5–10 нм при концентрации 4,9 мг/л [24] или аналогичное ингибирование водоросли *Pseudokirchneriella subcapitata* при концентрации наночастиц 5,8 мг/л [25]. Уменьшение прироста водоросли *Isochrysis galbana* отмечалось при концентрации наночастиц диоксида титана 1 мг/л, а *Thalassiosira pseudonana* и *Dunaliella tertiolecta* – при концентрации 3 мг/л после обработки УФ излучением [23]. Аналогичное 50%-ное ингибирование ростовых процессов водоросли *D. tertiolecta* было получено в присутствии указанных наночастиц размером 20 нм при концентрации 24 мг/л [26]. При использовании смеси анатаза и рутила продемонстрировано снижение прироста у разных видов водоросли *Chlorella vulgaris*, *Scenedesmus quadricauda*, *Chlamydomonas moewusii* [27] и *Phaeodactylum tricornerutum* [28]. В последнем случае эффект наблюдался при концентрации наночастиц менее 20 мг/л.

Для микроводоросли *Scenedesmus obliquus* определена фотоиндуцированная токсичность наночастиц анатазной формы при concentra-

ции менее 1 мг/л, что выражалось в увеличении АФК, адгезии наночастиц на поверхности клеток и повреждении мембраны [22]. Способность к адгезии наночастиц на поверхности клетки водоросли и образованию АФК регистрировалась и другими авторами [23, 24, 29].

На основании определения роста культуры водоросли *C. vulgaris* в присутствии смеси анатаза и рутила размером частиц 100–190 нм было найдено значение  $EC_{50}$ , равное 26 мг/л [30]. Наночастицы диоксида титана, вероятно, оказывают эффект затенения на клетки водоросли, уменьшая доступ света, необходимого для фотосинтеза [25, 31, 32]. Создавая высокую мутность суспензии, наночастицы опосредовано или путём агрегации на поверхности клетки могут ингибировать прирост культуры микроводоросли [28, 32].

При изучении влияния наночастиц диоксида титана на относительный показатель замедленной флуоресценции (ОПЗФ) водоросли *C. vulgaris* не было зарегистрировано значительного падения его величины в диапазоне концентраций до 100 мг/л [30]. Вероятно, наночастицы диоксида титана не оказывали прямого воздействия на первичные реакции фотосинтеза. Снижение величины ОПЗФ *C. vulgaris* в присутствии наночастиц диоксида титана удалось зарегистрировать после 1-часовой световой экспозиции при концентрации, превышающей 13 мг/л [30]. Данный эффект, вероятно, обусловлен фотокаталитической активностью наночастиц диоксида титана.

В экспериментах на водных рачках *Ceriodaphnia dubia* в присутствии анатазной формы наночастиц размером менее 25 нм установлено их токсическое влияние, при этом показатель  $EC_{50}$  составил величину 8,3 мг/л [14]. Следует отметить, что в отсутствии световой фазы на протяжении всего эксперимента токсическое действие наночастиц диоксида титана уменьшалось, а показатель  $EC_{50}$  был зарегистрирован при втрое большей величине – 27,4 мг/л [22]. Для рачков *Daphnia magna* в условиях отсутствия подсветки токсичность рассматриваемых наночастиц выражалась показателем  $EC_{50}$ , равным 19,3 мг/л [33]. Чувствительность рачков к действию наночастиц диоксида титана зависит от видовой принадлежности. Так, на *Daphnia similis* продемонстрировано отсутствие негативного влияния смеси анатаза и рутила до концентрации 100 мг/л [34].

По-видимому, негативное влияние наночастиц на выживаемость рачков реализуется в виде нескольких механизмов. В начале эксперимента частицы, вероятно, могут оказывать

механическое воздействие на организмы. Так, на примере диоксида титана показано, что наночастицы способны адсорбироваться на поверхности тела рачков *D. magna*, покрывая при этом почти всю поверхность, что препятствует их нормальному передвижению, а также оказывает другие негативные эффекты [35]. Позже часть наночастиц могла оказаться в кишечнике [22, 34, 36], где они способны ассимилироваться в ткани.

**Влияние наночастиц диоксида титана на высшие растения**

В работах, посвящённых влиянию наночастиц диоксида титана на высшие растения, получены неоднозначные результаты. На растениях томата *Solanum lycopersicum* установлено значительное снижение энергии прорастания после 1 часа замачивания семян в суспензии наночастиц размером 25 нм при концентрации 1000 мг/л [37]. Эффект был подтверждён другими авторами на семенах кукурузы *Zea mays* и горошка нарбонского *Vicia narbonensis* [38], а также мягкой пшеницы *Triticum aestivum* в присутствии анатазной формы наночастиц при концентрации 150 мг/л [39]. Выделим, что смесь анатаза и рутила не влияла на скорость роста [39] и биомассу побегов [40], эффект отмечался лишь в снижении биомассы корня проростков пшеницы [16]. Исследования роста растений томата *Lycopersicon esculentum* показали, что при концентрации наночастиц диоксида титана 100 и 150 мг/л наблюдается угнетение развития морфологических структур растений: длины корня, высоты стебля, количества настоящих листьев [41]. Показано, что наночастицы диоксида титана могут разрушать микрофиламенты цитоскелета, нарушая работу плазмодесм [42], они также могут вызывать задержку или остановку клеточного цикла в контрольной точке G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, что в конечном итоге, вероятно, приводит к снижению скорости митоза [16, 38, 43].

Другие авторы при использовании наночастиц размером 27 нм при концентрации до 4000 мг/л для 48-часового замачивания семян томата *L. esculentum* какого-либо эффекта не наблюдали [44]. В исследовании, выполненном на кукурузе *Z. mays* и рисе *Oryza sativa*, было подтверждено отсутствие ответной реакции после двухчасового замачивания семян в суспензии наночастиц диоксида титана размером 21 нм при концентрации до 2000 мг/л [45]. Полученные данные согласуются с результатами одновременного изучения пшеницы *T. aestivum*, фасоли *Phaseolus vulgaris* и амаранта *Amaranthus cruentus*, ко-

торые доказали отсутствие влияния замачивания семян в суспензиях рассматриваемых наночастиц на скорость начального роста по сравнению с контрольными образцами растений [46]. В экспериментах с семенами капусты полевой *Brassica campestris* и салата *Lactuca sativa* после 48-часового их замачивания в суспензии наночастиц при концентрации 5000 мг/л ответная реакция в течение 15 дней также отсутствовала [44].

В исследованиях ряда авторов установлено, что наночастицы диоксида титана могут оказывать положительное воздействие на рост высших растений. Так, использование указанных наночастиц в концентрации 10 мг/л способствовало сокращению времени прорастания семян пшеницы *T. aestivum* на 34% и заметному улучшению роста растений [47]. В других работах было продемонстрировано положительное влияние рассматриваемых наночастиц на растения томата *L. esculentum*, которое выражалось в трёхкратном повышении скорости фотосинтеза и увеличении на 45% содержания хлорофилла [48, 49]. Высказано предположение, что наночастицы диоксида титана в определённых концентрациях могут усиливать поглощение воды [50].

**Влияние наночастиц диоксида титана на клетки млекопитающих**

Установлено значительное снижение митохондриальной функции в клетках печени мыши, подвергнутых воздействию рассматриваемых наночастиц при концентрации 100–250 мг/л [51]. Найдено фотокаталитическое уничтожение клеток рака ободочной кишки человека наночастицами при концентрации 200 мг/л [19]. Показано, что наночастицы диоксида титана способны нарушать фагоцитарную функцию альвеолярных макрофагов [52]. При этом они не оказывают воздействия на рост и морфологию клеток остеобластов, изолированных из остеосаркомы человека и фибробластов мыши [53]. В экспериментах, выполненных на линии бронхиальных эпителиальных клеток человека, доказано, что наночастицы диоксида титана размером 10 и 20 нм могут вызывать повреждения ДНК [21].

**Зависимость токсичности наночастиц от их размеров**

Исследование особенностей поведения наночастиц диоксида титана различных размеров выявили повышенную токсичность более мелких частиц по сравнению с крупными [20, 21, 29]. Установлено, что 50%-ное снижение прироста водоросли *Desmodesmus subspicatus* в присутствии частиц размером

25 нм имеет место при концентрации 4 мг/л, а при добавлении наночастиц размером 100 нм эффект уменьшается в 13 раз [20]. В той же работе было найдено, что 50%-ная смертность водных рачков *D. magna* при использовании указанных наночастиц размером 25 нм составляет 1,5 мг/л, а в условиях опыта с частицами размером 100 нм вследствие низкой токсичности данный показатель не удалось определить вовсе. В исследовании влияния на рост водоросли *Chlorella* sp. и *Scenedesmus* sp. только анатазных частиц с размером менее 25 нм были зафиксированы величины  $EC_{50}$ , равные 16,1 мг/л и 21,2 мг/л соответственно [29], в то время как микронная форма тех же наночастиц проявила вдвое меньшую токсичность. В экспериментах на водных рачках *Ceriodaphnia dubia* 50%-ная смертность отмечалась в присутствии анатазной формы наночастиц размером менее 25 нм при концентрации 37 мг/л и для рутила размером менее 100 нм при концентрации 48 мг/л [14]. Увеличение токсического действия наночастиц при уменьшении их размера было подтверждено на клеточной культуре. В линии эпителиальных клеток человека частицы размером 10 и 20 нм вызывали повреждения ДНК, перекисное окисление липидов (ПОЛ), перекиси водорода и оксида азота, в то время как таковые размером 200 нм и более подобных эффектов вовсе не вызывали [21].

В ряде работ прослежено отсутствие какой-либо зависимости биологического эффекта от размера наночастиц диоксида титана. Это, например, было установлено в экспериментах на бактериях *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* [54].

### Заключение

В настоящее время мощное развитие получили нанотехнологии, отличительной чертой которых является создание, эксплуатация и утилизация продуктов, содержащих материалы в масштабе меньше 100 нм. Наночастицы, создавая беспрецедентный класс промышленных загрязнений ОС, непосредственно воздействуют на живые организмы, поэтому риски, вызванные техногенными наноматериалами, как для человека, так и для ОС, должны быть оценены. При изучении влияния наночастиц диоксида титана на различные биологические объекты в литературе описаны неоднозначные результаты. Установлено, что техногенные наночастицы могут иметь как положительное, так и отрицательное влияние на различные

тест-объекты. Одними из самых чувствительных тест-объектов к воздействию наночастиц диоксида титана являются микроводоросли и водные рачки, что делает их весьма перспективными тест-объектами для проведения оперативного мониторинга сред, загрязнённых наночастицами. Следует выделить, что поскольку глобальный выброс техногенных наночастиц диоксида титана происходит преимущественно в водоёмы, именно представители водных экосистем находятся сегодня в опасной зоне риска. По результатам выполненной оценки функционирования очистных сооружений в заливе Сан-Франциско и Нидерландов, концентрация наночастиц диоксида титана составляет до 10 мкг/л и 108 мкг/л, соответственно [55, 56], в то время как в очищенных сточных водах их концентрация может достигать 4 мкг/л [56, 57]. Приведённые величины на два-три порядка меньше средних значений, при которых наблюдалось 50%-ное угнетение прироста водоросли [26, 27, 29, 30] и уровня выживаемости водных рачков [14, 22, 33]. Однако к настоящему времени в условиях возрастающего производства продуктов, содержащих наночастицы, данное различие в концентрациях может существенно сократиться.

Обзор современной научной литературы показывает, что зависимости ответных реакций организмов на присутствие в ОС наночастиц диоксида титана исследованы недостаточно; приводятся противоречивые результаты влияния наночастиц различного размера на ростовые показатели тест-организмов. Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

### References

1. Piccinno F., Gottschalk F., Seeger S., Nowack B. Industrial production quantities and uses of ten engineered nanomaterials in Europe and the world // *Journal of Nanoparticle Research*. 2012. V. 14. No. 9. P. 1109–1120.
2. Alongi J., Tata J., Carosio F., Rosace G., Frache A., Camino G. A comparative analysis of nanoparticle adsorption as fire-protection approach for fabrics // *Polymers*. 2014. V. 7. No. 1. P. 47–68.
3. Small C., Chen S., Subbiah J., Amb C., Tsang S., Lai S., Reynolds J., So F. High-efficiency inverted dithienogermole-thienopyrrolodione-based polymer solar cells // *Nature Photonics*. 2012. V. 6. No. 2. P. 115.
4. Mogilevsky G., Chen Q., Kleinhammes A., Wu Y. The structure of multilayered titania nanotubes based on delaminated anatase // *Chemical physics letters*. 2008. V. 460. No. 4–6. P. 517–520.
5. Ferguson M.A., Hoffmann M.R., Hering J.G.  $TiO_2$ -photocatalyzed As(III) oxidation in aqueous suspensions:

reaction kinetics and effects of adsorption // Environmental Science & Technology. 2005. V. 39. No. 6. P. 1880–1886.

6. Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Hristovski K., Von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products // Environmental science & technology. 2012. V. 46. No. 4. P. 2242–2250.

7. Lu P., Huang S., Chen Y., Chiueh L., Shih D. Analysis of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in cosmetics // Journal of Food and Drug Analysis. 2015. V. 23. No. 3. P. 587–594.

8. Lazar M.A., Varghese S., Nair S.S. Photocatalytic water treatment by titanium dioxide: recent updates // Catalysts. 2012. V. 2. No. 4. P. 572–601.

9. Peters R., van Bommel G., Herrera-Rivera Z., Helsper H.P., Marvin H.J., Weigel S., Bouwmeester H. Characterization of titanium dioxide nanoparticles in food products: analytical methods to define nanoparticles // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2014. V. 62. No. 27. P. 6285–6293.

10. Forster H., Thajudeen T., Funk C., Peukert W. Separation of nanoparticles: Filtration and scavenging from waste incineration plants // Waste Management. 2016. V. 52. P. 346–352.

11. Kaegi R., Ulrich A., Sinnet B., Vonbank R., Wichser A., Zuleeg S., Boller M. Synthetic TiO<sub>2</sub> nanoparticle emission from exterior facades into the aquatic environment // Environmental Pollution. 2008. V. 156. No. 2. P. 233–239.

12. Windler L., Lorenz C., Von Goetz N., Hungerbuhler K., Amberg M., Heuberger M., Nowack B. Release of titanium dioxide from textiles during washing // Environmental Science and Technology. 2012. V. 46. No. 15. P. 8181–8188.

13. Bundschuh M., Vogt R., Seitz F., Rosenfeldt R., Schulz R. Do titanium dioxide nanoparticles induce food depletion for filter feeding organisms? A case study with *Daphnia magna* // Environmental Pollution. 2016. V. 214. P. 840–846.

14. Iswarya V., Bhuvaneshwari M., Chandrasekaran N., Mukherjee A. Individual and binary toxicity of anatase and rutile nanoparticles towards *Ceriodaphnia dubia* // Aquatic Toxicology. 2016. V. 178. P. 209–221.

15. Ji J., Long Z., Lin D. Toxicity of oxide nanoparticles to the green algae *Chlorella* sp. // Chemical Engineering Journal. 2014. V. 170. No. 2–3. P. 525–530.

16. Silva S., Oliveira H., Craveiro S., Calado A., Santos C. Pure anatase and rutile+anatase nanoparticles differently affect wheat seedlings // Chemosphere. 2016. V. 151. P. 68–75.

17. Hirakawa K., Mori M., Yoshida M., Oikawa S., Kawanishi S. Photo-irradiated titanium dioxide catalyzes site specific DNA damage via generation of hydrogen peroxide // Free Radical Research. 2004. V. 38. No. 5. P. 439–447.

18. Braydich-Stolle L., Schaublin N., Murdock R., Jiang J., Biswas P., John J., Saber M. Crystal structure mediates mode of cell death in TiO<sub>2</sub> nanotoxicity // Journal of Nanoparticle Research. 2009. V. 11. No. 6. P. 1361–1374.

19. Zhang A. P., Sun Y. Photocatalytic killing effect of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on Ls-174-t human colon carcinoma cells // World Journal of Gastroenterology: WJG. 2004. V. 10. No. 21. P. 3191–3193.

20. Hund-Rinke K., Simon M. Ecotoxic effect of photocatalytic active nanoparticles (TiO<sub>2</sub>) on algae and daphnids // Environmental Science and Pollution Research. 2006. V. 13. No. 4. P. 225–232.

21. Gurr J.-R., Wang A., Chen C.-H., Jan K.-Y. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells // Toxicology. 2005. V. 213. No. 1–2. P. 66–73.

22. Dalai S., Pakrashi S., Chandrasekaran N., Mukherjee A. Acute toxicity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles to *Ceriodaphnia dubia* under visible light and dark conditions in a freshwater system // PLoS ONE. 2013. V. 8. No. 4. P. e62970.

23. Miller R.J., Bennett S., Keller A.A., Pease S., Lenihan H.S. TiO<sub>2</sub> nanoparticles are phototoxic to marine phytoplankton // PLoS ONE. 2012. V. 7. No. 1. P. e30321.

24. Lin D., Ji J., Long Z., Yang K., Wu F. The influence of dissolved and surface-bound humic acid on the toxicity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles to *Chlorella* sp. // Water Research. 2012. V. 46. No. 14. P. 4477–4487.

25. Aruoja V., Dubourguier H.-C., Kasemets K., Kahru A. Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO<sub>2</sub> to microalgae *Pseudokirchneriella subcapitata* // Science of the Total Environment. 2009. V. 407. No. 4. P. 1461–1468.

26. Manzo S., Buono S., Rametta G., Miglietta M., Schiavo S., Di Francia G. The diverse toxic effect of SiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanoparticles toward the marine microalgae *Dunaliella tertiolecta* // Environmental Science and Pollution Research. 2015. V. 22. No. 20. P. 15941–15951.

27. Cardinale B.J., Bier R., Kwan C. Effects of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on the growth and metabolism of three species of freshwater algae // Journal of Nanoparticle Research. 2012. V. 14. No. 8. P. 913–921.

28. Wang Y., Zhu X., Lao Y., Lv X., Tao Y., Huang B., Cai Z. TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the marine environment: Physiological effects responsible for the toxicity on algae *Phaeodactylum tricorutum* // Science of the Total Environment. 2016. V. 565. P. 818–826.

29. Sadiq I. M., Dalai S., Chandrasekaran N., Mukherjee A. Ecotoxicity study of titania (TiO<sub>2</sub>) NPs on two microalgae species: *Scenedesmus* sp. and *Chlorella* sp. // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2014. V. 74. No. 5. P. 1180–1187.

30. Asanova A.A., Polonskiy V.I., Grigoriev Yu.S. Toxicity assessment of engineered nanoparticles using algae *Chlorella vulgaris* // Toksikologicheskii vestnik. 2017. No. 4. P. 50–54 (in Russian).

31. Marchello A.E., Barreto D.M., Lombardi A.T. Effects of titanium dioxide nanoparticles in different metabolic pathways in the freshwater microalga *Chlorella sorokiniana* (Trebouxiophyceae) // Water, Air and Soil Pollution. 2018. V. 229. No. 2. P. 48–56.

32. Navarro E., Baun A., Behra R., Hartmann N., Filser J., Miao A., Sigg L. Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi // *Ecotoxicology*. 2008. V. 17. No. 5. P. 372–386.
33. Amiano I., Olabarrieta J., Vitorica J., Zorita S. Acute toxicity of nanosized TiO<sub>2</sub> to *Daphnia magna* under UVA irradiation // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2012. V. 31. No. 11. P. 2564–2566.
34. Marcone G., Oliveira A., Almeida G., Umbuzeiro G., Jardim W. Ecotoxicity of TiO<sub>2</sub> to *Daphnia similis* under irradiation // *Journal of Hazardous Materials*. 2012. V. 211. P. 436–442.
35. Novak S., Kokalj A., Hocevar M., Godec M., Drobne D. The significance of nanomaterial post-exposure responses in *Daphnia magna* standard acute immobilisation assay: Example with testing TiO<sub>2</sub> nanoparticles // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018. V. 152. P. 61–66.
36. Zhu X.S., Zhu L., Chen Y.S., Tian S.Y. Acute toxicities of six manufactured nanomaterial suspensions to *Daphnia magna* // *Journal of Nanoparticle Research*. 2009. V. 11. P. 67–75.
37. Raliya R., Nair R., Chavalmane S., Wang W., Biswas P. Mechanistic evaluation of translocation and physiological impact of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles on the tomato (*Solanum lycopersicum* L.) plant // *Metallomics*. 2015. V. 7. No. 12. P. 1584–1594.
38. Castiglione M., Giorgetti L., Geri C., Cremonini R. The effects of nano-TiO<sub>2</sub> on seed germination, development and mitosis of root tip cells of *Vicia narbonensis* L. and *Zea mays* L. // *Journal of Nanoparticle Research*. 2011. V. 13. No. 6. P. 2443–2449.
39. Larue C., Khodja H., Herlin-Boime N., Brisset F., Flank A., Fayard B., Chaillou S., Carriere M. Investigation of titanium dioxide nanoparticles toxicity and uptake by plants // *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing. 2011. V. 304. No. 1. P. 012057.
40. Moll J., Klingenfuss F., Widmer F., Gogos A., Bucheli T.D., Hartmann M., Van Der Heijden M. Effects of titanium dioxide nanoparticles on soil microbial communities and wheat biomass // *Soil Biology and Biochemistry*. 2017. V. 111. P. 85–93.
41. Varduni T.V., Sereda M.M., Kapralova O.V., Choheli V.A., Varduni V.M., Shimanskaya E. I. Effect of titanium dioxide nanoparticles on growth and development of the tomato (*Lycopersicon esculentum*) culture *in vitro* // *Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya*. 2017. No. 6. P. 268–278 (in Russian).
42. Wang S., Kurepa J., Smalle J.A. Ultra-small TiO<sub>2</sub> nanoparticles disrupt microtubular networks in *Arabidopsis thaliana* // *Plant, Cell and Environment*. 2011. V. 34. No. 5. P. 811–820.
43. Barrena R., Casals E., Colon J., Font X., Sanchez A., Puentes V. Evaluation of the ecotoxicity of model nanoparticles // *Chemosphere*. 2009. V. 75. No. 7. P. 850–857.
44. Song U., Jun H., Waldman B., Roh J., Kim Y., Yi J., Lee E.J. Functional analyses of nanoparticle toxicity: a comparative study of the effects of TiO<sub>2</sub> and Ag on tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2013. V. 93. P. 60–67.
45. Yang Z., Chen J., Dou R., Gao X., Mao C., Wang L. Assessment of the phytotoxicity of metal oxide nanoparticles on two crop plants, maize (*Zea mays* L.) and rice (*Oryza sativa* L.) // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2015. V. 12. No. 12. P. 15100–15109.
46. Astafurova T.P., Morgalev Yu.N., Zotikova A.P., Verhoturova G.S., Mihailova S.I., Burenina A.A., Borovikova G.V. Effect of titanium and aluminum dioxide nanoparticles on morpho-physiological indicators of plants // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2011. No. 1. P. 13–18 (in Russian).
47. Feizi H., Moghaddam P., Shahtahmassebi N., Fotovat A. Impact of bulk and nanosized titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) on wheat seed germination and seedling growth // *Biological Trace Element Research*. 2012. V. 146. No. 1. P. 101–106.
48. Qi M., Liu Y., Li T. Nano-TiO<sub>2</sub> improve the photosynthesis of tomato leaves under mild heat stress // *Biological Trace Element Research*. 2013. V. 156. No. 1–3. P. 323–328.
49. Mingfeng Q., Yufeng L., Tianlai K. Nano-TiO<sub>2</sub> improve the photosynthesis of tomato leaves under mild heat stress // *Biological Trace Element Research*. 2013. V. 156. No. 1–3. P. 323–328.
50. Zheng L., Hong F., Lu S., Liu C. Effect of nano-TiO<sub>2</sub> on strength of naturally aged seeds and growth of spinach // *Biological Trace Element Research*. 2005. V. 104. No. 1. P. 83–91.
51. Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M., Geiss K.T., Schlager J.J. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells // *Toxicology in vitro*. 2005. V. 19. No. 7. P. 975–983.
52. Renwick L., Donaldson K., Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2001. V. 172. No. 2. P. 119–127.
53. Ramires P.A., Romito A., Cosentino F., Milella E. The influence of titania/hydroxyapatite composite coatings on *in vitro* osteoblasts behavior // *Biomaterials*. 2001. V. 22. No. 12. P. 1467–1474.
54. Adams L.K., Lyon D.Y., Alvarez P. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and ZnO water suspensions // *Water Research*. 2006. V. 40. No. 19. P. 3527–3532.
55. Keller A., Lazareva A. Predicted releases of engineered nanomaterials: from global to regional to local // *Environmental Science and Technology Letters*. 2013. V. 1. No. 1. P. 65–70.
56. Bauerlein P.S., Emke E., Tromp P., Hofman J.A., Carboni A., Schooneman F., de Voogt P., van Wezel A.P. Is there evidence for man-made nanoparticles in the Dutch environment? // *Science of the Total Environment*. 2017. V. 576. P. 273–283.
57. Gottschalk F., Sonderer T., Scholz R., Nowack B. Modeled environmental concentrations of engineered nanomaterials (TiO<sub>2</sub>, ZnO, Ag, CNT, fullerenes) for different regions // *Environmental Science and Technology*. 2009. V. 43. No. 24. P. 9216–9222.