

Toto PDF obsahuje kapitolu z knihy:
Zdeněk Fiala, Drahomíra Holmannová (ed.):
Uhlíkové nanomateriály. Biomedicínské aplikace a toxicita,
Praha: Karolinum 2025,
<https://doi.org/10.14712/9788024659848>.

4. Kardiiovaskulární toxicita

(Zdeněk Fiala, Drahomíra Holmannová)

© Univerzita Karlova, 2025

© Zdeněk Fiala, Drahomíra Holmannová, 2025

This work is licensed under a Creative Commons Attribution
4.0 International License (CC BY 4.0), which permits unrestricted use,
distribution, and reproduction in any medium, provided the original
author and source are credited.

<https://doi.org/10.14712/9788024659848.4>

4 KARDIOVASKULÁRNÍ TOXICITA

Kardiovaskulární onemocnění jsou řazena mezi nejčastější příčiny morbidity a mortality v populaci. Mezi známé rizikové faktory vzniku a progresu těchto onemocnění lze v posledních desetiletích řadit i expozici uhlíkovým nanomateriálům (CNM). CNM vstupují do kardiovaskulárního systému většinou inhalačně, perorálně nebo transdermálně (průnik skrze tkáň do cévního řečiště). V případech terapeutického použití přichází pochopitelně v úvahu i vstup intravenózní. CNM mohou interagovat s endotelem cév a srdečních tkání. Mezi poškozující vlivy CNM patří zvýšená hladina oxidačního stresu, indukce zánětu, interakce s iontovými kanály a zvýšená úroveň apoptózy, popř. nekrózy buněk. Uvedené procesy vedou ke kardiovaskulárním dysfunkcím, arytmiím, změnám krevního tlaku, vazokonstrikci, ateroskleróze, zvýšené koagulaci, hemolýze a k nežádoucí angiogenezi. Závažnou skutečností je také akumulace CNM v kardiovaskulárním systému.^{1,2}

Na druhou stranu ale nutno zmínit také výhody, které by pro kardiovaskulární systém mohly CNM představovat. Konkrétně se jedná o využití některých CNM jako scaffoldů, umožňujících diferenciaci buněk do podoby kardiomyocytů a podporujících jejich růst a generování elektrických impulzů. Takto vytvořené buněčné linie, či dokonce tkáň, by v budoucnu mohly být klíčovou součástí procesu regenerace srdeční tkáně.³

4.1 IN VITRO STUDIE

Většina *in vitro* studií byla prováděna na endoteliálních buňkách lidské pupečnickové žíly (*human umbilical vein endothelial cells*; HUVEC), na kardiomyocytech a na buňkách hladké svaloviny, která je součástí cévních stěn. Zajímavým jevem je diverzifikace biologické odpovědi podle typu buněk. Zatímco při expozici vaskulárních buněk převažují toxické účinky CNM, v případě kardiomyocytů se jedná spíše o účinky protektivní, ve smyslu podpory jejich proliferace a jejich funkcí.

V *in vitro* experimentech byly nejčastěji sledovány účinky grafenu, modifikací grafenu a uhlíkových nanotubic (CNT).

Autoři Hashemi et al. exponovali buněčnou kulturu HUVEC suspenzi oxidu grafenu (GO) a grafenovým kvantovým tečkám (GQD) 4, 24 a 48 hodin (koncentrace 7,8, 15,6, 31,2, 62,5 a 125 µg/ml). Oba typy nanočástic, zejména ve vyšších koncentracích, snižovaly viabilitu buněk v důsledku narušení membránového potenciálu mitochondrií a následné indukce dějů vedoucích ke spuštění apoptózy. Po čtyřhodinové expozici buněk koncentrací 15 µg/ml

(GO i GQD) byla pozorována zvýšená exprese miR-21 (nekódující mikroRNA zapojená do karcinogeneze) a snížená exprese proapoptotického proteinu BAX, homologu fosfatázy a TENsinu (*phosphatase and TENsin homolog*, PTEN). Snížená exprese antiapoptotické molekuly Bcl2 byla pozorována jen u expozice GO. Souhrnně lze říci, že expozice GO indukovala významnější změny v expresích biomolekul.⁴

Kultivace buněčné kultury HUVEC s GO (25 a 50 µg/ml; 24 a 48 h) v experimentu autorů Cibecchini et al. vedla ke vzniku buněčných agregátů, k nárůstu hladiny oxidačního stresu, k poškození mitochondrií a k narušení struktury cytoskeletu. V důsledku těchto změn byla narušena schopnost buněk migrovat a vytvářet kapilární struktury. Byla tedy narušena angiogeneze.⁵

Grafen a GO mohou poškozovat i erytrocyty. Autoři Liao et al. zjistili u obou druhů CNM hemolytickou aktivitu, přičemž významná míra hemolýzy se začala projevovat přibližně od koncentrace 50 µg/ml. Míra hemolýzy s rostoucí expoziční koncentrací souvisela s velikostí částic GO. Nejvyšší míra hemolýzy byla pozorována u nejmenších částic a dosahovala zhruba 90 %.⁶

Toxicita GO byla studována také na kardiomyoblastech (H9c2). Arbo et al. exponovali kardiomyoblasty po dobu 24 hodin koncentracím GO 20, 40, 60, 80 a 100 µg/ml. V souvislosti s expozicí pozorovali u buněk narušení mitochondriálních funkcí, zvýšení produkce volných kyslíkových radikálů a poškození struktury DNA.⁷ V obdobné studii exponovali Zhang et al. buněčnou kulturu H9c2 GO a redukovanému GO (50 µg/ml / 24 h). Oba CNM (silnější účinek vykazoval rGO) zvyšovaly míru apoptózy a hladinu laktátdehydrogenázy. Byla narušena funkce mitochondrií a zvýšena hladina oxidačního stresu.⁸

V rámci kardiovaskulárního systému je velmi zajímavá i oblast hematoencefalické bariéry, která je nezbytná jak pro ochranu, tak výživu nervové tkáně. Narušení cév může mít závažné následky. Je tedy důležité zjistit, zda CNM mohou narušit i cévy/kapiláry v této lokalitě.

Autoři Rosas-Hernandez et al. zjistili, že nanočástice grafenu mohou narušovat hematoencefalickou bariéru (HEB). Zvýšená permeabilita HEB je rizikovým faktorem pro poškození centrální nervové tkáně, což má za následek zrychlení degeneračních procesů. V experimentu uvedených autorů byly grafenu (koncentrace 50 a 100 µg/ml) exponovány mozkové mikrovaskulární endoteliální buňky (*brain microvascular endothelial cells*, BMEC). Tyto buňky jsou součástí HEB a u obou byly po expozici pozorovány zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy, zvýšený výskyt nekrotické a zvýšená permeabilita endotelu. Vyšší dávky způsobovaly fragmentaci DNA, zvýšenou míru apoptózy, a naopak sníženou expresi okcludinu (proteinu těsných mezibuněčných spojů).⁹

Autoři Ardoña et al. analyzovali poškození HEB po expozici grafenu, redukovanému GO (rGO), částečně redukovanému GO a GO (5, 10, 25 a 50 µg/ml). Více oxidované formy grafenu indukovaly významnější poškození a modifikovaly organizaci cytoskeletu (zvyšovaly endotelovou permeabilitu a tvorbu protruzí a filopodií buněk).¹⁰ Toxické vlivy na HEB byly prokázány také u mnohvrstevných nanotubic (MWCNT). Autoři Yang et al. se zaměřili na vliv expozice MWCNT na permeabilitu HEB a za tímto účelem kultivovali kulturu BMEC s MWCNT (20 µg/ml / 24 h). Obdobně jako ve studiích zaměřených na expozici grafenu byla i zde pozorována zvýšená permeabilita HEB a snížená exprese okcludinu. Vedle toho autoři zjistili změny dalších faktorů, které obecně zvyšují buněčnou permeabilitu. Konkrétně se jednalo o narušení exprese zonula occludens-1 (periferního membránového proteinu, který patří do rodiny proteinů charakterizujících těsné buněčné spojení; ZO-1) a o zvýšenou aktivitu hemikanálů, které podporují expresi konexinu 43 a pannexinu. Karboxylované formy MWCNT uvedené změny neindukovaly.¹¹

Dále budeme pokračovat toxicitou uhlíkových nanotrubic: Zhao et al. studovali vliv MWCNT na buněčnou kulturu HUVEC. V jejich experimentu byly použity MWCNT s různým průměrem (XFM4 /10,33 ± 3,50 nm/ < XFM22 /21,55 ± 5,66 nm/ < XFM34 /38,80 ± 13,07 nm/; koncentrace 0, 4, 8, 16, 32 a 64 µg/ml / 24 h). Z výsledků vyplývá, že MWCNT snižovaly, v závislosti na koncentraci, viabilitu buněk. Nejsilnější účinek byl zaznamenán v případě expozice XFM4. U této expozice byla také zjištěna nejvyšší exprese IL-6, solubilních vaskulárních buněčných adhezních molekul 1 (VCAM-1) a volných kyslíkových radikálů (ROS). V experimentu byl zjištěn i nárůst endoplazmaticko-retikulárního stresu a snížení míry autofagie. Vlivem expozice MWCNT došlo rovněž k zvýšení adheze THP-1 monocytů na HUVEC. Studie prokázala, že toxický účinek MWCNT závisí jak na dávce, tak i na průměru částic.¹²

Studie autorů Longa et al. byla zaměřena na vztah mezi délkou MWCNT (0,5–2 µm a 10–30 µm) a jejich účinky na buněčnou kulturu HUVEC. Expozice zahrnovala koncentrace 2, 4, 8, 16 a 32 µg/ml (doba expozice 24 hodin). Oba typy MWCNT byly buňkami internalizovány s lokalizací CNM v jádru a v mitochondriích. Kratší MWCNT vykazovaly celkově nižší míru toxicity. Poněkud překvapivé bylo zjištění, že MWCNT neindukovaly produkci ROS, nicméně snižovaly koncentraci antioxidantního glutathionu. Delší MWCNT významně zvyšovaly expresi prozánětlivých cytokinů IL-6, TNF-α, solubilních intercelulárních adhezních molekul 1 (ICAM-1) a solubilních VCAM-1. Zvyšovaly rovněž adhezivitu THP-1 monocytů.¹³

Cao et al. studovali vaskulární účinky dvou typů MWCNT u myši s apolipoproteinem E(-/-), myši divokého typu a kultivovaných buněk. Myši ApoE(-/-) měly po pěti intra-arteriálních instilacích MWCNT (25,6 µg/myš týdně po dobu 5 týdnů) zrychlenou progresi plaku v aortě. Expozice byla spojena s plicním zánětem, peroxidací lipidů, zvýšenou hladinou oxidativního stresu a se zvýšenou expresí genů reparačního mechanismu DNA a vaskulární aktivační odpovědi. Expozice MWCNT v kultivovaných lidských endoteliálních buňkách (HUVEC) zvyšovala expresi buněčných adhezních molekul (ICAM1 a VCAM1) a adhezi THP-1 na HUVEC. Expozice oběma typům MWCNT byla spojena se zvýšenou akumulací lipidů v pěnových buňkách odvozených od monocytů. Z výsledků vyplývá, že expozice MWCNT je spojena se zrychlenou progresí aterosklerózy, která by mohla souviset jak se zvýšenou adhezí monocytů na endotel, tak s transformací monocytů na pěnové buňky (zprostředkovanou oxidativním stresem).¹⁴

Dalším typem buněk, který v *in vitro* experimentech může reprezentovat kardiovaskulární systém, jsou buňky hladké svaloviny aorty (HASMC). Autoři Yang et al. exponovali tyto buňky MWCNT a karboxylovaným MWCNT (4, 8, 16, 32 a 64 µg/ml / 24 h). Obě formy MWCNT snižovaly aktivitu mitochondrií a zvyšovaly kumulaci lipidů v buňkách. Významně zvyšovaly také hladiny mRNA markerů endoplazmaticko-retikulárního stresu; mRNA pro DDIT3 a XBP-1 a mRNA proteinů zapojených do lipogeneze (SREBF 1, SREBF2, FASN). Autoři uvádějí, že kumulaci lipidů lze potlačit preexpozicí buněk inhibitorům endoplazmaticko-retikulárního stresu nebo antioxidantům. Z výsledků je zřejmé, že MWCNT poškozují hladkou svalovinu aorty a podporují progresi aterosklerózy.¹⁵

MWCNT mají protrombotické účinky a mohou intrinsickou cestou aktivovat koagulaci. Interagují primárně s faktorem IXa. Výzkumníci v kolektivech Andrewa Burkeho a Alana Gaffneyho popsali aktivaci trombocytů a tvorbu trombů v důsledku expozice různým modifikacím MWCNT. První tým použil 10, 50 a 100 µg/ml suspenze MWCNT, karboxylovaných MWCNT a amidovaných MWCNT, na jejichž površích byl vázán polyetylglykol nebo

pluronic F-27 / $(C_3H_6O \cdot C_2H_4O)_x$ /. Z výsledků vyplývá, že srážecí čas nejvíce zkracovaly karboxylované MWCNT. Ve studii s obdobným designem použili Gaffney et al. MWCNT s polyvinylovým povrchem. Autoři našli zvýšenou agregaci trombocytů, která se v souvislosti *in vivo* studii projevila jako zvýšená tvorba trombů.^{16,17}

Protrombogenní účinky byly potvrzeny také u jednovrstvých uhlíkových nanotrubic (SWCNT). Ve studii Holzera et al. SWCNT indukovaly expresi P-selektinu (membránového glykoproteinu trombocytů), což vedlo ke zvýšené tvorbě trombocyto-granulocytárních komplexů.¹⁸

Jiná studie (Rodríguez-Yáñez et al.) byla zaměřena na fibrinolytické účinky SWCNT. Buněčná kultura HUVEC byla exponována suspenzi SWCNT o koncentracích 5, 25 a 50 $\mu\text{g/ml}$. Autoři uvádějí, že již koncentrace 5 $\mu\text{g/ml}$ významně zvyšovala produkci volných radikálů; vyšší koncentrace snižovaly i viabilitu. Koncentrace 25 $\mu\text{g/ml}$ zvyšovala expresi genů asociovaných s fibrinolýzou (produkce tkáňového aktivátoru tromboplastinu a urokinázy) a expresi genu inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1. Z výsledků je zřejmé, že SWCNT mohou poškozovat endotel a narušovat fibrinolýzu.¹⁹

Vedle buněk kardiovaskulárního systému může expozice CNM ovlivňovat i složky krve. Autoři Yuvaraj et al. zjistili, že expozice MWCNT indukuje morfologické změny erytrocytů (zvyšuje počet echinocytů) a snižuje jejich viabilitu. Morfologické změny zasahují do reologických vlastností krve a zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění. V experimentu výše uvedených autorů byly sledovány účinky MWCNT a hydroxylovaných MWCNT o koncentracích 5, 25, 50 a 100 $\mu\text{g/ml}$. Nejvyšší míra erytrocytárního poškození byla zjištěna u nejvyšších koncentrací MWCNT.²⁰

Dalšími typy CNM se zabývalo výrazně méně studií. Jednou z nich je například práce Solarska et al., v níž byla sledována cytotoxicita nanodiamantů (ND) vůči buněčné kultuře HUVEC (expozice 24, 48 a 72 h; koncentrace 2, 20 a 100 $\mu\text{g/ml}$). Autoři uvádějí, že vyšší koncentrace ND byly schopné navodit apoptózu a nekrózu buněk již po 24 hodinách.²¹ Předmětem studie autorů Ren et al. byla analýza vlivu expozice fullerenu (C_{60}) a jeho hydroxylovaného derivátu (C_{60} -OH) na expresi β_2 -adrenergního receptoru β_2AR . Tento receptor je exprimován v kardiovaskulárním systému a jeho aktivace či blokace může mít významné dopady na funkce systému. Z výsledků vyplývá, že C_{60} i C_{60} -OH mohou sice měnit lokální strukturu receptoru (hlavně distorzi helixu 4), nicméně tyto změny nedosahovaly stupně statistické významnosti. Dále bylo zjištěno, že C_{60} blokuje vazbu ligandů receptorového kanálu. Zdá se tedy, že fulleren a jeho deriváty zřejmě disponují jistou mírou toxického potenciálu vůči buňkám exprimujícím β_2AR .²²

Doposud uvedené studie se zabývaly pouze negativním dopadem expozice CNM na buňky kardiovaskulárního systému. Závěrem této kapitoly je však nutno se zmínit také o jejich pozitivních vlivech. Je známo, že CNM podporují diferenciaci kardiomyocytů a přispívají k regeneraci poškozené srdeční tkáně. Například Bahrami et al. prezentovali scaffold s trojrozměrnou grafenovou pěnou, který podporoval adhezi a růst neonatálních kardiomyocytů. Přítomnost grafenu rovněž posílila expresi genů asociovaných s kontrakcí a relaxací kardiomyocytů a genů kódujících proteiny mezibuněčných spojů (troponin T, konexin 43).²³

Autoři Zhao et al. popsali scaffold připravený z rGO v kombinaci s hedvábným fibroinem. Materiál scaffoldu dokázal rekonstituovat myokardiální elektrické mikroprostředí, které je nezbytné pro regeneraci tkání po infarktu myokardu (podpora přežití kardiomyocytů).²⁴ Dobrou mírou biokompatibilitu GO a buněk hladké svaloviny krysí aorty (A7r5) prokázali ve své studii autoři Ren et al. Jak plyne z jejich výsledků, expozice GO neměnila viabilitu buněk,

expresi buněčných markerů ani buněčnou migraci. Naopak, malé vločky GO významně zvyšovaly proliferaci hladkosvalových buněk.²⁵

O scaffoldech a jejich využití v regenerační medicíně se můžete více dočíst v kapitole „Biomedicínské využití uhlíkových nanomateriálů“.

4.2 IN VIVO STUDIE

Díky své komplexitě přináší *in vivo* studie objektivnější pohled na účinky CNM a nutno přiznat, že ne vždy se jejich výsledky shodují s výsledky získanými ze studií *in vitro*. Dosud provedené studie *in vivo* se primárně zaměřovaly na zjišťování kardiotoxicity v podobě indukce kardiovaskulárních onemocnění či jejich progresu. Jednalo se například o aterosklerózu, kardiomyopatie nebo funkční poruchy myokardu.

Ve studii Zhanga et al. vyvolala čtrnáctidenní intravenózní expozice GO a rGO (4 mg/kg) u myši významný nárůst hladin oxidačního stresu a malondialdehydu a významný pokles hladin glutathionperoxidázy, superoxiddismutázy a myokardiálních enzymů (laktátdehydrogenázy, aspartátaminotransferázy, Na^+/K^+ -ATPázy a $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -ATPázy) v srdeční tkáni. Oba typy CNM indukovaly apoptózu kardiomyocytů (rGO vykazovala vyšší míru toxicity).⁸ Autoři Bangepparagari et al. sledovali vliv expozice GO na embryogenezi dánía pruhovaného (*Brachydanio rerio*). Součástí studie byla i analýza vlivu na kardiovaskulární systém. Vyšší expoziční koncentrace GO (0,4–1 mg/ml) zvyšovaly embryonální mortalitu, způsobovaly kardiovaskulární defekty, ovlivňovaly srdeční frekvenci a poškozovaly hemoglobinizaci.²⁶

V posledních letech se značně rozšířily biomedicínské aplikace GQD, zaměřené především na diagnostiku a léčbu rakoviny. Řada studií hodnotila GQD v biomedicínské oblasti, nicméně, pouze několik studií bylo orientováno na hodnocení možné toxicity. Jednou z těchto studií je práce Barros et al., která se zabývala dopadem vysokých koncentrací GQD na mikrocirkulaci zdravého zvířecího modelu. Jak plyne z dat, opakovaná aplikace GQD (intra-peritoneálně, dávka 1 g/kg) způsobila nevratné poškození mikrocirkulace (po sedmi dnech byla pozorována její úplná destrukce). Kromě toho GQD vykazovaly i hemolytickou aktivitu v lidských erytrocytech.²⁷

V kapitole zaměřené na *in vitro* experimenty byla zmíněna studie autorů Holzera et al. Vedle pokusů *in vitro* studie zahrnovala také pokus *in vivo*, ve kterém byly myšim opakovaně aplikovány SWCNT (1 mg/kg). Expozice SWCNT měla za následek zvýšenou tvorbu arteriální trombů. Výsledek byl v souladu s výsledkem experimentu *in vitro*, který prokázal protrombotický efekt SWCNT.¹⁸

Zdá se, že MWCNT mohou alterovat i morfologii a funkce kardiovaskulárního systému (funkce autonomního nervového systému). Například ve studii Zhenga et al. modifikovaly inhalačně podávané MWCNT (5 h / 5 mg/m³) srdeční rytmus pohybujících se potkanů. Autoři měřili EKG a krevní tlak před expozicí, v jejím průběhu a po jejím ukončení. Inhalační expozice vedla ke zvyšování systolického i diastolického tlaku a ke snižování tepové frekvence potkanů.²⁸

Intratracheální expozice MWCNT spontánně hypertenzním a normotenzním potkanům vedla ve studii Chena et al. k poškození cév, nárůstu krevního tlaku a tepové frekvence a ke zvýšeným hladinám endotelinu 1 a angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). Vyhodnocení bylo prováděno 7 a 30 dní po expozici (jednou denně / 4 po sobě jdoucí dny; celková dávka 1,2 mg/kg).²⁹

Nárůst klidové tepové frekvence vlivem expozice MWCNT pozorovali také autoři Hosseinpour et al., kteří intraperitoneálně aplikovali karboxylované MWCNT potkanům (v dávce 1 mg/kg). Autoři se domnívají, že elevace tepové frekvence nebyla vyvolána změnami autonomního nervového systému, ale že se jedná o následek blokování draslíkových kanálů.³⁰ Modifikaci aktivit iontových kanálů popsali také Tan et al. Ve své práci popsali *in vitro* expozici izolovaných kardiomyocytů (HEK293) MWCNT, která vedla k rozpadu Kv4 v buňkách exprimujících Kv4.2/4.3 a KChIP2 a podporovala obnovu z inaktivace v případech, kdy byly Kv4.2 nebo Kv4.3 exprimovány samostatně. Při delší expozici (6 h) MWCNT snižovaly hustotu Kv4.2, expresi Kv4.2/Kv4.3 (ale ne KChIP2) a omezovala přenos směrem k plazmatické membráně. Intravenózní podání MWCNT (2 mg/potkana) vyvolalo atrioven-trikulární (AV) blok, a dokonce i srdeční asystolii (nebyla však pozorována tachyarytmie). Analýza vzorku srdeční tkáně odhalila, že MWCNT indukovaly zánět myokardu (bez tvorby koronárních sraženin).³¹ Výše uvedené studie se shodují v závěrech, že CNM mohou ovlivňovat srdeční funkce ve smyslu snižování/zvyšování tepové frekvence a zvyšování krevního tlaku.

Zajímavou studii prezentovali Thompson et al. Intratracheální aplikace MWCNT a funkcionalizovaných MWCNT (karboxylované a nitrogenované) v jejich experimentu interferovala s adenosinergickou signalizací, což vedlo k exacerbací ischemicko-reperfučního poškození srdce. K tomuto jevu dochází například při infarktu myokardu po obnovení průtoku krve cévami. Důvodem je masivní nárůst oxidačního stresu jak v době ischemie, tak v době reperfuze. Myšim, které prodělaly ischemicko-reperfuční poškození, byly po 24 hodin podány suspenze MWCNT a funkcionalizovaných MWCNT (koncentrace 1 µg/ml) a po dalších 24 hodin byl zjišťován rozsah poškození srdeční tkáně. U všech testovaných MWCNT došlo k navýšení rozsahu poškození (největší poškození bylo zjištěno u nitrogenovaných MWCNT). Ve studii byla sledována rovněž hodnota cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) v srdeční tkáni a v plicích. Myokardiální koncentrace cAMP byla snížena ve skupině exponované MWCNT a nitrogenovaným MWCNT; v plicích k poklesu cAMP nedošlo. Autoři uvádějí i nález změny tonu v aortě (tonus je adenosinergně modulován).³²

S ischemicko-reperfučním poškozením pracovali také Urankar et al. V pokusu na myším modelu zjistili, že orofaryngeální aspirace MWCNT (čistých, karboxylovaných a nitrogenovaných) v dávce 0,01–100 µg vedla k rozsáhlému poškození srdeční tkáně (největší poškození bylo zjištěno opět u nitrogenovaných MWCNT). Poškození bylo hodnotitelné ještě 28 dní po expozici funkcionalizovaným MWCNT.³³

Mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění patří ateroskleróza, která svého nositele predisponuje k mnoha chronickým i akutním komplikacím. Údaje z odborné literatury dokládají, že expozice CNM může být jedním z rizikových faktorů vzniku a progresu aterosklerózy.

Christophersen et al. popsali ztlustění stěny aortálního oblouku po 10 týdnech opakované orální nebo pulmonální MWCNT expozice myši s deficitem apolipoproteinu E (4 a 40 µg každý týden). Nález indikuje rozsáhlejší cévní přestavbu bez zvětšení rozsahu aterosklerotických ložisek.³⁴ Spojitost mezi expozicí MWCNT a aterosklerózou však našli Xu et al. Ve svém experimentu aplikovali intravenózně 50, 100 a 200 µg/kg MWCNT potkanům s aterosklerózou. Nejvyšší dávka exacerbovala aterosklerotické léze, podpořila kumulaci lipidů v intimě aorty a indukovala vznik aortálních kalcifikací a poškození endotelu se zvýšením permeability.³⁵

Proaterosklerotická aktivita byla zjištěna také u jednovrstvých (SWNCT) a dvouvrtvých (DWCNT) nanotrubic. Suzuki et al. prezentovali experiment, ve kterém exponovali

(faryngeální aspirací) apolipoprotein E-deficitní myši (ApoE^{-/-}) SWCNT a MWCNT (10 a 40 µg; jedenkrát týdně po dobu 10 týdnů). Expozice vedla ke zvětšení aterosklerotických plaků a ke zvýšení exprese adhezni molekuly ICAM-1. Endoteliální progenitorové buňky (EPC) jsou mobilizovány z kostní dřeně do oběhu a následně migrují do místa poškození a opravy endotelu. Vystavení myši ApoE^{-/-} vysokým dávkám SWCNT nebo DWCNT snižovalo jednotky EPC tvořící kolonie v kostní dřeni a omezovalo jejich migrační funkci. Výsledky naznačují, že SWCNT a DWCNT zvyšují aterosklerogenezi podporou adheze monocytů k endotelovým buňkám a indukci dysfunkce EPC.³⁶

Na vzniku a rozvoji aterosklerotických lézí se aktivně podílí cholesterol a jeho transportní mechanismy. Autoři Davis et al. vystavili myši subakutním inhalačním expozicím MWCNT (1 mg/m³ / 6 h / den / 14 dní). Z nálezů je zřejmé, že vlivem expozice došlo k nárůstu exprese LOX-1 (*the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor*) a k poklesu exprese ABCA-1 (*ATP-binding cassette transporter*). LOX-1 zprostředkovává internalizaci oxidovaného LDL a podporuje tvorbu proaterogenních faktorů (například kyslíkových radikálů nebo matrixové metaloproteázy 9). ABCA-1 (naopak) podporuje cholesterolový eflux. Autoři dále uvádějí, že v cévách exponovaných myši byla zjištěna fibrotická kolagenová depozita a byl pozorován nárůst aktivity MMP-9 a hladin prozánětlivých cytokinů (TNF-α, IL-1β, IL-6), volných radikálů a adhezni molekul ICAM-1 a VCAM-1.³⁷

Zajímavou studii připravil také Mandler et al. Hodnotili změny cévní aktivity (vazodilataci a vazokonstrikci) u myši, které faryngeální expozicí vystavili dávce 50 µg MWCNT. Po 24 hodin od expozice provedli (za použití intravitální mikroskopie) vyšetření arteriální dilatace a venulární leukocytární adhezi a rolling (pohyby leukocytů po endotelu). Jedná se o pohyb imunitních buněk po povrchu endotelu v závislosti na expresi adhezni molekul na endotelových buňkách. Po podání MWCNT došlo k narušení schopnosti relaxace cév, tj. snížila se vazodilatace. Naopak se zvýšila aktivace endotelu a s ní i exprese adhezni molekul, což bylo spojené s vyšší adhezí leukocytů k endotelu a jejich pohybu na něm. Dalším efektem, který byl zaznamenán, bylo zvýšení koncentrace prozánětlivých cytokinů a alterovala se produkce oxidu dusnatého a jeho signalizace. Výsledky nasvědčují tomu, že MWCNT indukuje mikrovaskulární dysfunkci.³⁸

4.3 PRACOVNÍ EXPOZICE

V pracovním prostředí mohou osoby být (a jsou) vystaveny expozici CNM. Bohužel dosud nebyla provedena rozsáhlejší (dlouhodobá) epidemiologická studie, která by významně přispěla k pochopení zákonitostí expozice člověka CNM a k odhadu úrovně zdravotních rizik plynoucích z této expozice. Nicméně několik dosud provedených průřezových (*cross-sectional*) studií naznačuje, že expoziční nálezy u lidí mohou být podobné nálezům z *in vitro* a *in vivo* studií.

Schauer-Barigan et al. provedli průřezovou studii, do které bylo zapojeno celkem 108 pracovníků z 12 podniků, v nichž se vyráběly trubkové či vláknité uhlíkové nanomateriály. Přestože koncentrace CNM v pracovních atmosférách byly nízké, u 18 % pracovníků byly tyto ultrajemné částice detekovány ve sputu. Výskyt CNM byl u exponovaných osob pozitivně asociován s hodnotami systolického tlaku. Klidová tepová frekvence měla pozitivní asociaci s respirabilním elementárním uhlíkem a negativní asociaci s dobou vystavení CNM.³⁹

Průřezové studie autorů Kuijperse et al. se zúčastnilo 22 pracovníků exponovaných MWCNT a 42 kontrol. V první fázi byly vybrané ukazatele hodnoceny u všech exponovaných i kontrolních osob, ve druhé fázi byly stejné ukazatele hodnoceny po 5 měsících u 13 exponovaných osob. Hodnoty ukazatelů u exponovaných osob svědčily o aktivaci (a na dávce závislém) poškození endotelu (například zvýšená hladina adhezivní molekuly ICAM-1).⁴⁰ Průřezová studie autorů Bearda et al. zahrnovala 108 pracovníků v expozici uhlíkovým nanotrúbkám a nanovláknům. U všech exponovaných osob byly zjištěny zvýšené hladiny ukazatelů aktivity a poškození endotelu (endotelin 1, ICAM-1 a VCAM-1) a změněné hladiny ukazatelů oxidačního stresu (snížené hladiny glutathionperoxidázy a superoxiddismutázy a zvýšená hladina 8-hydroxy-2'-deoxyguanosinu).⁴¹

4.4 ZÁVĚR

Kardiovaskulární systém se málokdy dostává do kontaktu s CNM přímo. Musí dojít k parenterálnímu podání či přestupu CNM z jiných částí organismu, např. z dýchacího či trávicího systému. CNM se tak mohou dostat do kontaktu s cévním endotelem i srdečními tkáněmi, což může vyvolat také nežádoucí reakce, jak ukazují mnohé *in vitro* a *in vivo* studie, včetně studií pracovních expozic. Studie odhalily, že může dojít k poškození srdečního svalu i cév, to je dáno hlavně indukci oxidačního stresu a chronického poškozujícího zánětu. Na druhou stranu nemůžeme pominout fakt, že v rámci regenerační medicíny může kultivace buněk, např. kardiomyocytů, s CNM podpořit jejich životaschopnost, množení a tvorbu organoidů. V tomto ohledu hraje výraznou roli dávka a doba expozice a typ CNM.

4.5 LITERATURA

1. Kan H, Pan D, Castranova V. Engineered Nanoparticle Exposure and Cardiovascular Effects: The Role of a Neuronal-Regulated Pathway. *Inhal Toxicol.* 2018;30(9–10):335–342. doi:10.1080/08958378.2018.1535634.
2. Sharma V, Aneja B, Yata VK, Malakar D, Mohanty AK. Systemic Nanotoxicity and Its Assessment in Animal Models. In: Yata V, Ranjan S, Dasgupta N, Lichtfouse E, eds. *Nanopharmaceuticals: Principles and Applications Vol. 3. Environmental Chemistry for a Sustainable World.* Vol 48. Springer; 2020. doi:10.1007/978-3-030-47120-0_7.
3. Meyers K, Lee BP, Rajachar RM. Electroactive Polymeric Composites to Mimic the Electromechanical Properties of Myocardium in Cardiac Tissue Repair. *Gels.* 2021;7(2):53. doi:10.3390/gels7020053.
4. Hashemi MS, Gharbi S, Jafarinejad-Farsangi S, Ansari-Asl Z, Dezfuli AS. Secondary Toxic Effect of Graphene Oxide and Graphene Quantum Dots Alters the Expression of miR-21 and miR-29a in Human Cell Lines. *Toxicol In Vitro.* 2020;65:104796. doi:10.1016/J.TIV.2020.104796.
5. Cibecchini G, Veronesi M, Catelani T, Bandiera T, Guarnieri D, Pompa PP. Antiangiogenic Effect of Graphene Oxide in Primary Human Endothelial Cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(20):22507–22518. doi:10.1021/ACSAMI.0C03404.
6. Liao KH, Lin YS, MacOsco CW, Haynes CL. Cytotoxicity of Graphene Oxide and Graphene in Human Erythrocytes and Skin Fibroblasts. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2011;3(7):2607–2615. doi:10.1021/am200428v.
7. Arbo MD, Altknecht LF, Cattani S et al. In Vitro Cardiotoxicity Evaluation of Graphene Oxide. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019;841:8–13. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.03.004.

8. Zhang J, Cao HY, Wang JQ, Wu GD, Wang L. Graphene Oxide and Reduced Graphene Oxide Exhibit Cardiotoxicity Through the Regulation of Lipid Peroxidation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Dysfunction. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:616888. doi:10.3389/fcell.2021.616888.
9. Rosas-Hernandez H, Escudero-Lourdes C, Ramirez-Lee MA et al. Cytotoxicity Profile of Pristine Graphene on Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Appl Toxicol.* 2019;39(7):966–973. doi:10.1002/JAT.3786.
10. Ardoña HAM, Zimmerman JF, Shani K et al. Differential Modulation of Endothelial Cytoplasmic Protrusions After Exposure to Graphene-Family Nanomaterials. *NanoImpact.* 2022;26:100401. doi:10.1016/j.impact.2022.100401.
11. Yang D, Shen J, Fan J, Chen Y, Guo X. Paracellular Permeability Changes Induced by Multi-Walled Carbon Nanotubes in Brain Endothelial Cells and Associated Roles of Hemichannels. *Toxicology.* 2020;440:152491. doi:10.1016/j.tox.2020.152491.
12. Zhao X, Chang S, Long J, Li J, Li X, Cao Y. The Toxicity of Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) to Human Endothelial Cells: The Influence of Diameters of MWCNTs. *Food Chem Toxicol.* 2019;126:169–177. doi:10.1016/J.FCT.2019.02.026.
13. Long J, Xiao Y, Liu L, Cao Y. The Adverse Vascular Effects of Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) to Human Vein Endothelial Cells (HUVECs) In Vitro: Role of Length of MWCNTs. *J Nanobiotechnol.* 2017;15(1):80. doi:10.1186/S12951-017-0318-X.
14. Cao Y, Jacobsen NR, Danielsen PH et al. Vascular Effects of Multiwalled Carbon Nanotubes in Dyslipidemic Apoe^{-/-} Mice and Cultured Endothelial Cells. *Toxicol Sci.* 2014;138(1):104–116. doi:10.1093/toxsci/kft328.
15. Yang H, Li J, Yang C, Liu H, Cao Y. Multi-Walled Carbon Nanotubes Promoted Lipid Accumulation in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;374:11–19. doi:10.1016/j.taap.2019.04.022.
16. Burke AR, Singh RN, Carroll DL et al. Determinants of the Thrombogenic Potential of Multiwalled Carbon Nanotubes. *Biomaterials.* 2011;32(26):5970–5978. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.04.059.
17. Gaffney AM, Santos-Martinez MJ, Satti A et al. Blood Biocompatibility of Surface-Bound Multi-Walled Carbon Nanotubes. *Nanomedicine.* 2015;11(1):39–46. doi:10.1016/j.nano.2014.07.005.
18. Holzer M, Bihari P, Praetner M et al. Carbon-Based Nanomaterials Accelerate Arteriolar Thrombus Formation in the Murine Microcirculation Independently of Their Shape. *J Appl Toxicol.* 2014;34(11):1167–1176. doi:10.1002/JAT.2996.
19. Rodríguez-Yáñez Y, Bahena-Urbe D, Chávez-Munguía B et al. Commercial Single-Walled Carbon Nanotubes Effects in Fibrinolysis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Toxicol In Vitro.* 2015;29(5):1201–1214. doi:10.1016/J.TIV.2015.02.009.
20. Yuvaraj V, Rajiv S, Mukherjee A, Chandrasekaran N, Sastry TP. Toxicity Assessment of Carbon Nanotubes on Erythrocyte Morphology and Lymphocytes In Vitro. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016;9(2):278–280.
21. Solarska K, Gajewska A, Bartosz G, Mitura K. Induction of Apoptosis in Human Endothelial Cells by Nanodiamond Particles. *J Nanosci Nanotechnol.* 2012;12(6):5117–5121. doi:10.1166/jnn.2012.4952.
22. Ren L, Jing Z, Xia F, Zhang JZ, Li Y. Toxic Effect of Fullerene and Its Derivatives Upon the Transmembrane β_2 -Adrenergic Receptors. *Molecules.* 2022;27(14):4562. doi:10.3390/molecules27144562.
23. Bahrami S, Baheiraei N, Mohseni M et al. Three-Dimensional Graphene Foam as a Conductive Scaffold for Cardiac Tissue Engineering. *J Biomater Appl.* 2019;34(1):74–85. doi:10.1177/0885328219839037.
24. Zhao G, Feng Y, Xue L et al. Anisotropic Conductive Reduced Graphene Oxide/Silk Matrices Promote Post-Infarction Myocardial Function by Restoring Electrical Integrity. *Acta Biomater.* 2022;139:190–203. doi:10.1016/J.ACTBIO.2021.03.073.

25. Ren J, Braileanu G, Gorgojo P et al. On the Biocompatibility of Graphene Oxide Towards Vascular Smooth Muscle Cells. *Nanotechnology*. 2020;32(5):055101. doi:10.1088/1361-6528/abc1a3.
26. Bangeppagari M, Park SH, Kundapur RR, Lee SJ. Graphene Oxide Induces Cardiovascular Defects in Developing Zebrafish (Danio Rerio) Embryo Model: In Vivo Toxicity Assessment. *Sci Total Environ*. 2019;673:810-820. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.04.082.
27. Barros AO da S, Ricci-Junior E, Pereira JX et al. High Doses of Graphene Quantum Dots Impact on Microcirculation System: An Observational Study. *Eur J Pharm Biopharm*. 2022;176:180–187. doi:10.1016/j.ejpb.2022.05.013.
28. Zheng W, McKinney W, Kashon ML, Pan D, Castranova V, Kan H. The Effects of Inhaled Multi-Walled Carbon Nanotubes on Blood Pressure and Cardiac Function. *Nanoscale Res Lett*. 2018;13:1–10. doi:10.1186/s11671-018-2603-5.
29. Chen R, Zhang L, Ge C et al. Subchronic Toxicity and Cardiovascular Responses in Spontaneously Hypertensive Rats After Exposure to Multiwalled Carbon Nanotubes by Intratracheal Instillation. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(3):440–450. doi:10.1021/tx5004003.
30. Hosseinpour M, Azimirad V, Alimohammadi M, Shahabi P, Sadighi M, Nejad GG. The Cardiac Effects of Carbon Nanotubes in Rat. *Bioimpacts*. 2016;6(2):79–84. doi:10.15171/bi.2016.11.
31. Tan XQ, Cheng XL, Zhang L et al. Multi-Walled Carbon Nanotubes Impair Kv4.2/4.3 Channel Activities, Delay Membrane Repolarization and Induce Bradyarrhythmias in the Rat. *PLoS One*. 2014;9(7). doi:10.1371/journal.pone.0101545.
32. Thompson LC, Sheehan NL, Walters DM, Lust RM, Brown JM, Wingard CJ. Airway Exposure to Modified Multi-Walled Carbon Nanotubes Perturbs Cardiovascular Adenosinergic Signaling in Mice. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(2):168–177. doi:10.1007/s12012-018-9487-6.
33. Urankar RN, Lust RM, Mann E et al. Expansion of Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury After Instillation of Three Forms of Multi-Walled Carbon Nanotubes. *Part Fibre Toxicol*. 2012;9(1):1–16. doi:10.1186/1743-8977-9-38.
34. Christophersen DV, Jacobsen NR, Andersen MHG et al. Cardiovascular Health Effects of Oral and Pulmonary Exposure to Multi-Walled Carbon Nanotubes in ApoE-Deficient Mice. *Toxicology*. 2016;371:29–40. doi:10.1016/j.tox.2016.10.003.
35. Xu YY, Yang J, Shen T et al. Intravenous Administration of Multi-Walled Carbon Nanotubes Affects the Formation of Atherosclerosis in Sprague-Dawley Rats. *J Occup Health*. 2012;54(5):361–369. doi:10.1539/JOH.12-0019-OA.
36. Suzuki Y, Tada-Oikawa S, Hayashi Y et al. Single- and Double-Walled Carbon Nanotubes Enhance Atherosclerogenesis by Promoting Monocyte Adhesion to Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cell Dysfunction. *Part Fibre Toxicol*. 2016;13(1):1–12. doi:10.1186/S12989-016-0166-0.
37. Davis G, Lucero J, Fellers C, McDonald JD, Lund AK. The Effects of Subacute Inhaled Multi-Walled Carbon Nanotube Exposure on Signaling Pathways Associated with Cholesterol Transport and Inflammatory Markers in the Vasculature of Wild-Type Mice. *Toxicol Lett*. 2018;296:48–56. doi:10.1016/J.TOXLET.2018.08.004.
38. Mandler WK, Nurkiewicz TR, Porter DW, Kelley EE, Olfert IM. Microvascular Dysfunction Following Multiwalled Carbon Nanotube Exposure Is Mediated by Thrombospondin-1 Receptor CD47. *Toxicol Sci*. 2018;165(1):90–99. doi:10.1093/toxsci/kfy120.
39. Schubauer-Berigan MK, Dahm MM, Erdely A et al. Association of Pulmonary, Cardiovascular, and Hematologic Metrics With Carbon Nanotube and Nanofiber Exposure Among U.S. Workers: A Cross-Sectional Study. *Part Fibre Toxicol*. 2018;15(1):1–14. doi:10.1186/s12989-018-0258-0.
40. Kuijpers E, Pronk A, Kleemann R et al. Cardiovascular Effects Among Workers Exposed to Multiwalled Carbon Nanotubes. *Occup Environ Med*. 2018;75(5):351–358. doi:10.1136/oemed-2017-104796.
41. Beard JD, Erdely A, Dahm MM et al. Carbon Nanotube and Nanofiber Exposure and Sputum and Blood Biomarkers of Early Effect Among U.S. Workers. *Environ Int*. 2018;116:214–228. doi:10.1016/j.envint.2018.04.004.

ZKRATKY

16HBE	lidská bronchiální epiteliální buněčná linie (<i>human bronchial epithelial cells</i>)
3HFWC	hyper-harmonizovaný vodní komplex hydroxylovaného fullerenu C ₆₀
A549	alveolární epiteliální buňky A549 (<i>adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells</i>)
ABCA-1	<i>ATP-binding cassette transporter</i>
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
ARPE-19	imortalizované lidské retinální buňky
AST	aspartátaminotransferáza
BAL	bronchoalveolární laváž
BEAS-2B	imortalizovaná a nenádorová linie lidských plicních epiteliálních buněk (<i>bronchial epithelial cells</i>)
BMEC	mozkové mikrovaskulární endoteliální buňky (<i>bone marrow microvascular endothelial cells</i>)
BSA	bovinní sérový albumin
BUN	<i>blood urea nitrogen</i>
C ₆₀	fulleren
CaCo2	buněčná linie lidského kolorektálního adenokarcinomu (<i>human colon adenocarcinoma cell line</i>)
Caco-2	imortalizované lidské buňky kolorektálního adenokarcinomu
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CAT	kataláza
CB	saze (<i>carbon black</i>)
CD	uhlíkové tečky (<i>carbon dots</i>)
CDH1	kadherin 1
CFU	kolonie tvořící jednotku
CHCE-T	lidské rohovkové epitelové buňky
CNF	uhlíková nanovlákná (<i>cabon nanofibres</i>)
CNH	uhlíkové nanorohy (<i>carbon nanohorns</i>)
CNM	uhlíkové nanomateriály (<i>carbon nanomaterials</i>)
CNP	uhlíkové destičky (<i>carbon platelets</i>)
CNS	centrální nervová soustava
CNT	uhlíkové nanotrubic (<i>carbon nanotubes</i>)
CPPED1	<i>calcineurin-like phoshoesterase domain containing 1</i>
CT	počítačová tomografie
CVD	chemická depozice z plynné fáze

DAMP	<i>damage/danger-associated molecular patterns</i>
DWCNT	<i>dvoustěnné uhlíkové nanotrubic</i> (<i>double-walled carbon nanotubes</i>)
EC ₅₀	polovina maximální účinné koncentrace
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiografie
EPC	endoteliální progenitorové buňky
EPO	eozinofilní peroxidáza
FBN1	fibrilin 1
FBS	fetální bovinní sérum
FDT	fotodynamická terapie
FLG	vícevrstvý grafen (<i>few layer graphene</i>)
FLGO	několikavrstvý grafen oxid (<i>few-layer graphene oxide</i>)
FN1	fibronektin
FSF1	fibroblasty z kůže lidského obličeje
FSH	folikuly stimulující hormon
FTT	fototermální terapie
GGT	γ -glutamyltransferáza
GIT	gastrointestinální trakt
GNP	grafenové nanodestičky (<i>graphene nanoplatelets</i>)
GO	oxid grafenu (<i>graphen oxide</i>)
GO-DOTA	oxid grafenu funkcionalizovaný kyselinou 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctovou
GO-QD	kvantové tečky oxidu grafenu (<i>graphene oxide quantun dots</i>)
GP	grafenové plátky
GPCR	receptor spážený s G proteinem (<i>G protein-coupled receptors</i>)
GQD	grafenové kvantové tečky (<i>graphene quantum dots</i>)
H2AFX	<i>histone family member X</i>
H9c2	kardiomyoblasty
HaCaT	imortalizované keratinocyty
HASMC	buňky hladké svaloviny aorty (<i>human aortic smooth muscle cells</i>)
HBEC-3KT	nenádorové buňky lidského bronchiálního epitelu
hConECs	lidské epitelové spojivkové buňky
hCorECs	lidské epitelové buňky rohovky
HEB	hematoencefalická bariéra
HEK-293T	lidské embryonální ledvinné buňky
HepG2	buňky hepatocelulárního karcinomu
HK-2	dospělé lidské buňky proximální tubulárního epitelu
HLF	lidské plicní fibroblasty (<i>human lung fibroblasts</i>)
HNEpC	primární buňky lidského nosního epitelu
hpf	hodin po fertilizaci
HSC 2012	Hazard Communication Standard
Hsp90	<i>heat shock protein 90</i>
HT29	buňky lidského kolorektálního adenokarcinomu s epiteliální morfologií
HUVEC	endoteliální buňky lidské pupečnickové žíly (<i>human umbilical vein endothelial cells</i>)
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICAM-1	solubilní intercelulární adhezni molekuly 1 (<i>intercellular adhesion molecules</i>)
IL	interleukin
LLC-PK1	prasečí buňky proximálního ledvinného tubulu
LOX-1	<i>lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor</i>
LPS	lipopolysacharid

MAMP	<i>microbe-associated molecular patterns</i>
MPO	myeloperoxidáza
MWCNT	vícetěnné uhlíkové nanotrubičky (<i>multi-walled carbon nanotubes</i>)
MWCNT-PVP	mnohovrstvé uhlíkové nanotrubičky funkcionizované polyvinylpyrrolidonem
MWCNT-TEPA	MWCNT funkcionizované tetraetylenpentaminem
NCI-H322	nemalobuněčný bronchoalveolární karcinom
NCM460	epitelové buňky tlustého střeva
ND	nanodiamanty
NET	extracelulární neutrofilové pasti (<i>neutrophil extracellular traps</i>)
NF- κ B	<i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NHBE	normální lidské bronchiální epitelové buňky
NHDF	lidské dermální fibroblasty
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NIR	blízké infračervené záření
NKR-52E	kryší epitelové buňky ledvin
NLR	<i>NOD-like receptor</i>
NLRP3	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing 3</i>
NOD	<i>nucleotide-binding oligomerization domain</i>
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
Ox-MWCNT	oxidované MWCNT
PAMP	<i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PEG	polyethylenglykol
PEG-MWCNT	polyethylenglykolované MWCNT
PRR	<i>pattern recognition receptors</i>
PTEN	homolog fosfatázy a TENSinu (<i>phosphatase and TENsin homolog</i>)
RES	retikuloendoteliální systém
rGO	redukovaný GO
RhE	SkinEthic™ model rekonstruované lidské epidermis
ROS	volné kyslíkové radikály (<i>reactive oxygen species</i>)
RPE	retinální pigmentový epitel
RTG	rentgenové záření
SAEC	epitelové buňky nižších etází dýchacích cest (<i>small airway epithelial cells</i>)
sFLG	malý vícevrstevný grafen (<i>small few-layer graphene</i>)
SLGO	jednovrstvý grafen oxid (<i>single-layer graphene oxide</i>)
SOD1	superoxiddismutáza
SWCNT	jednovrstvé uhlíkové nanotrubičky (<i>single-wall carbon nanotubes</i>)
TGF	<i>transforming growth factor</i>
TGFB1	transformující růstový faktor β (<i>transforming growth factor β</i>)
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
T-MWCNT	dispergované Tweenem-80
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
VCAM-1	solubilní vaskulární buněčné adhezni molekuly 1 (<i>vascular cell adhesion molecule</i>)
VEGF	vaskulární endotelový růstový faktor
Vero	buněčná linie epitelálních buněk ledvin z afrického kočkodana zeleného
ZO-1	zonula occludens-1