

Titán-dioxid nanorészecskék egyes szervspecifikus toxikus hatásainak vizsgálata *in vivo* és *in vitro* módszerekkel

PhD értekezés tézisei

Horváth Tamara

**Szegedi Tudományegyetem
Népegészségtani intézet
Szeged, 2019**

Titán-dioxid nanorészecskék egyes szervspecifikus toxikus hatásainak vizsgálata *in vivo* és *in vitro* módszerekkel

PhD értekezés tézisei

Horváth Tamara

**Szegedi Tudományegyetem
Népegészségtani intézet
Szeged, 2019**

Bevezetés és célkitűzés

A nanorészecskék világa az utóbbi 30 évben nagy figyelmet kapott különböző kutatási területeken, így az élet- és egészségtudományok terén is. Nanopartikulumnak (NP) az általánosan elfogadott definíció szerint a legalább egyik dimenzióban 100 nm tipikus kiterjedésnél nem nagyobb részecskéket tekintjük. Ezek nemcsak gömb- vagy köbszerűek lehetnek, hanem megnyúlt formájúak is: nanopálcikák, -szálak, -csövek, sőt nagyobb méretű objektumok nanoméretű felületi mintázata is ismert. Kis méretük, nagy felület-térfogat arányuk, és felületi reakciókészségük miatt a NP-oknak több sajátos jellemzőjük van. Ugyanaz a vegyület szokványosabb ill. nano-állapotban eltérő tulajdonságokat és viselkedést mutathat, amiből a hagyományos anyagok esetében nem ismert biológiai, azon belül toxikológiai kölcsönhatások, végső soron újszerű egészségi kockázatok eredhetnek. A környezeti levegő magasabb NP-tartalma, illetve az emberi megbetegedések és halálozások közötti összefüggés mára általánosan elfogadottá vált. A (nanorészecskéket is magában foglaló) aeroszol-koncentráció a környezeti levegőminőség fontos mutatója. A NP-ok oki szerepét többféle nem-fertőző betegségben (asztma, COPD, szívbetegségek) számosan elemezték, a partikuláris légszennyezés pedig elismert környezeti rákkeltő tényezővé vált.

Természetes úton NP-ok keletkezhetnek erdő- és bozóttüzekben, vulkáni működéskor, elporladó tengervízből, továbbá kőzet és talaj eróziójából. Az emberi eredetű NP-ok között megkülönböztetjük a melléktermékeket és szennyezőket, illetőleg a szándékosan előállított nanotechnológiai anyagokat. Az utóbbi kb. húsz évben a nanotechnológia fejlődése új foglalkozási kockázatokat is magával hozott, nanoanyagokkal (szén nanocsövek, fémoxid NP-ok stb.) való expozíció formájában, de fogyasztási cikkekben megjelenve a nanoanyagok a mindennapi élet részévé is válnak. A széles alkalmazási terület és a velejáró emberi kitettség felveti az egészségi kockázat kérdését; a gyártott nanoanyagok többségéről azonban nincs elegendő toxicitási adat, ezért mára a nanotoxikológia, mint a környezet-higiéniével és nanotechnológiával is kapcsolatos interdiszciplináris terület, fontos kutatási témává vált.

A NP-okkal történő expozíció (elsősorban szennyezők esetén, de részben nanotechnológiai anyagoknál is) legvalószínűbben a nano-aeroszolt tartalmazó levegő belégzése által történik meg. Az orrgaratban vagy az alveolusokban lerakódott NP-okat a határfelületek (alveolus- ill. kapillárisfal) nem állítják meg, így a részecskék más célszerveket is elérhetnek. Fagocitálódva a nyirokrendszerben haladhatnak, transzcitózissal átléphetnek hámrétegeken, végül a

keringésbe jutva a teljes szervezetben szétszóródnak. Fogyasztási cikkekből bőrön és az emésztőcsatornán át is felszívódhatnak. Az élő szövetek vizes miliójében a NP-ok felületi reakciókészsége reaktív oxigén-származékok (ROS) keletkezését indítja meg. A létrejövő oxidatív stressz károsítja a biomolekulákat, főleg lipideket és fehérjéket, és végül gyulladáshoz vagy sejtpusztuláshoz vezető folyamatokat indít be.

A titán-dioxid (TiO_2) fehér, szagtalan, vízdoldhatatlan, kémiaiilag igen stabil, magas olvadáspontú vegyület. Két fő kristályformája az anatáz és a rutil. Fehér pigment formájában – mely főleg 0,2-0,4 μm -es TiO_2 szemcsékből áll, de nanoméretű frakciót is tartalmaz – használatos az élelmiszer- és gyógyszeriparban is. Változatos alakú (szemcse, pálcika, szál, cső) TiO_2 NP-ok sokféle alkalmazásban fordulnak elő, így ultrabolya sugárzás ellen védő készítményekben, valamint öntisztuló ablak- és épületfelületeken, továbbá ön-fertőtlenítő textíliákon és bevonatokon. Emberi expozíció a TiO_2 NP-ok gyártása, feldolgozása és alkalmazása során, aeroszol, szuszpenzió ill. emulzió formájában történhet. A munkahelyi egészség szempontjából az inhalációs és dermális expozíció a jelentős, míg a nem-foglalkozási expozíció leginkább bőrön és szájon át történhet. A munkahelyi nano- TiO_2 kitettségből származó egészségi ártalom – fokozott oxidatív stressz, gyulladás, tüdőkárosodás – ismert, és állatokban már modellezett, jelenség. Patkánytüdőben a légsőbe adott egyetlen TiO_2 NP-adag is citokinek és antioxidáns enzimek aktiválódásával járó átmeneti gyulladást idézett elő, mely kisebb méretű NP-ok esetén erősebb volt. A nanoanyag nagy része a tüdőben maradt, más szervekben 10-100-szor alacsonyabb szint alakult ki.

A NP-ok idegrendszeri hatása két ok miatt kiemelten fontos. Egyik ok az ép idegrendszer szerepe az állat, és még inkább az ember, egészséges életében, a másik az idegrendszernek a NP-ok biológiai hatásaival szembeni érzékenysége. A nano- TiO_2 humán idegrendszeri hatásairól azonban igen kevés az adat. Állatkísérletben – főleg egéren, kevésbé patkányon – a központi idegrendszerben többféle eltérést mutattak ki: sejtkárosodást, a szinaptikus átvitel és plaszticitás, a transzmitter-forgalom megváltozását, károsodott memóriát, fokozott szorongást. A NP-ok a vér-agy gáton áthaladva, vagy a szagló- és más idegek mentén vándorolva érhetik el az agyat. TiO_2 NP-okkal kezelt egérben és patkányban más szervekben, így a vesékben is kimutatták az ártalom jeleit: gyulladás-mediátorok aktiválódását, szöveti károsodást, csökkent működést. E hatások a nano- TiO_2 sejtekbe kerülésére vezethetők vissza, amit ROS keletkezése, a NP-ok lizoszómákba kerülése, és azokból gyulladást és sejthalált beindító enzimek felszabadulása követ.

Emberi NP-expozíció bekövetkezhet munkahelyen, lakókörnyezetben, szabadidős tevékenységek során. Egyes tulajdonságaik által a TiO_2 NP-ok szervek és szervrendszerek károsodását idézhetik elő az emberi és állati szervezetben, az ilyen hatásokat leíró közlemények azonban végkövetkeztetést még nem tesznek lehetővé.

A Népegészségügyi Intézetben több mint 10 éve folyik a fémoxid nanorészecskék toxicitásának vizsgálata. Erre, valamint TiO_2 NP-ok tulajdonságaira és lehetséges hatásaira alapozva, jelen PhD munkában a TiO_2 NP-ok által kiváltott elváltozások komplex megközelítésű vizsgálatát tűztük ki célul. Az anyagot patkányoknak szubakutan, a légutakon át adagolva; patomorfológiai, kémiai, biokémiai, magatartási és elektrofiziológiai módszerek alkalmazásával; az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Lehetséges-e intratracheális instillációval a kezelt állatokban hatásos belső TiO_2 NP-szintet létrehozni?
- A TiO_2 NP-ok átlépi-e a biológiai határfelületeket, bejutnak-e a keringésbe és távolabbi szervekbe (ezen belül fontos célszervekbe, mint a agy, a máj vagy a vesék), és ott lerakódnak-e?
- A belépés helyén, a tüdőben, milyen morfológiai és kémiai ill. biokémiai hatások jönnek létre?
- A korábban más fémoxid NP-ok hatásainak vizsgálatokor alkalmazott magatartási és elektrofiziológiai módszerek alkalmasak-e a TiO_2 NP-ok neurotoxicitásának vizsgálatára?
- A kognitív magatartás és az elektrofiziológiai jelenségek terén mik az észlelhető fő funkcionális eltérések?
- Hogyan hat a belső TiO_2 NP-terhelés a vesékre mint lehetséges kiválasztó szervekre?
- Milyen viszony áll fenn a megfigyelt celluláris vagy szubcelluláris szintű morfológiai, illetve a biokémiai és neuro-funkcionális elváltozások, és az érintett szervekben kimutatott Ti- vagy TiO_2 NP-szint között?
- Az értekezésben leírt eredmények mit jelentenek az emberi, elsősorban foglalkozási, egészségi kockázat vonatkozásában?

Anyagok és módszerek

A 15x65 nm méretű, pálcika formájú TiO₂ NP-okat 1% poliakrilsavat tartalmazó foszfát-pufferelt sóoldatban szuszpendáltuk. Az *in vivo* kísérletben az anyagot fiatal felnőtt hím SPF Wistar patkányoknak (CrI:WIBr; indításkor 6 hetesek, 170±20 g testtömegűek voltak) adtuk intratracheális instillációval, összesen 28 napon, heti 5 napos rendszerben. A csoportokat és dózisokat az alábbi táblázat mutatja.

Időtartam és kezelési rend:	Heti 5 nap, összesen 28 napon, ami 6 hetes kezelési időt adott ki.	
Kezelési csoportok	Kezeletlen kontroll; <i>K</i> Vivőanyagos kontroll; <i>VK</i> Kis dózisu kezelt; <i>KD</i> Közepes dózisu kezelt; <i>KpD</i> Nagy dózisu kezelt; <i>ND</i>	Saline, 1 mL/ttkg PBS + 1% PAA, 1mL/ttkg TiO ₂ NP, 5 mg/ttkg TiO ₂ NP, 10 mg/ttkg TiO ₂ NP, 18 mg/ttkg
Vizsgálatok:	Általános toxikológia: Kognitív magatartás: Elektrofiziológia: Kémiai és biokémiai vizsgálatok: Patomorfológia:	Testtömeg-gyarapodás Szervtömegek Csimpaszkodási próba Emelt keresztpalló (EPM) Open field (OF) Acoustic startle response és pre-pulse gátlás Elektrokortikogramm Kérgi kiváltott potenciálok Összetett idegi akciós potenciál Szöveti Ti szintek Oxidatív stressz: tiobarbiturát-reakció, kataláz-aktivitás Citokinek kimutatása array kit használatával NP-ok és NP-tartalmú makrofágok láthatóvá tétele fény- és transzmissziós elektronmikroszkópiával Ti kimutatása metszetekben: EDS

Rövidítések: PBS: foszfát-pufferelt sóoldat; PAA: poliakrilsav; EDS: energy dispersive spectroscopy.

Fény- és elektronmikroszkópos vizsgálatok tüdő- és vese-metszeteken történtek. Ti-szint mérése vér-, agy-, tüdő- és vesemintákban, oxidatív stressz-markerek mérése agyban és tüdőben, citokinek kimutatása tüdőmintákban történt. A dózisokat és a módszereket leggyakrabban korábbi előkísérletek alapján (a jelölt III. és IV. sz. közleménye) választottuk. Az *in vitro* kísérletben az A549 (humán alveoláris eredetű) sejtvonalat exponáltuk TiO₂ NP-okkal, és mértük a sejtpusztulást és ROS-keletkezést.

Az adatok eloszlásának Shapiro-Wilk próbával meghatározott normalitásától függően az adatelemzést egyutas ANOVÁ-val és post hoc Tukey próbával, (test- és szervtömegek, magatartási és szövettani adatok), vagy nem-paraméteres Kruskal-Wallis ANOVÁ-val és post hoc Mann-Whitney U-próbával (elektrofiziológiai, kémiai és biokémiai adatok) végeztük. A kísérleti időszak során három alkalommal regisztrált open field aktivitáson ismételt mérések ANOVÁ-t és post hoc Tukey próbát alkalmaztunk. Az eltéréseket minden esetben $p < 0,05$ mellett tekintetük szignifikánsnak.

Eredmények és értékelésük

A nano-TiO₂ szubakut adagolása a patkányok testtömegét nem befolyásolta, a tüdők és vesék testtömegre vonatkoztatott relatív tömeg viszont a *ND* csoportban mindkét kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb volt.

A *ND* átlakok tüdejében mért Ti-koncentráció nagymértékben fokozódott; a TiO₂ NP-ok jelenléte igazolható volt fénymikroszkóppal (sötét szemcsékkel zsúfolt makrofágok) és TEM-mel (TiO₂ nanopálcikák csoportjai a makrofágok fagolizozómáiban). A lizozómák valószínűleg megsérültek, és belőlük kaszpázokat és a gyulladással kapcsolatos folyamatok más elemeit aktiváló enzimek (katepszin-B, stb.) szabadulhattak fel. A nagy dózist kapott patkányok tüdejében kimutatott interleukin-aktiváció mintázata alapján a kiváltott gyulladás akután indult, de a kezelés 6 hete alatt idültté és szervezetszintűvé kezdett alakulni. Az *in vitro* munkában a tüdő-eredetű A549 sejtek dózis- és időfüggő módon pusztultak ill. termeltek egyre több ROS-t. A kezelt sejtek külsején és belsejében is látszottak a nanorészecskék, a Ti jelenléte EDS módszerrel közvetlenül igazolható volt.

A kezelt patkányok magatartása fokozott szorongásról és félelemről tanúskodott. Szignifikánsan több időt töltöttek az open field doboz sarki zónáiban, elkerülték az emelt keresztpalló nyílt ágait. Ez a magatartás idő- és dózisfüggő módon alakult ki.

Az acoustic startle response a kezelt állatokban késleltetett reakciót mutatott. A csimpaszkodási próba alapján a kezelt állatokban leromlott az izomerő és/vagy a mozgáskordináció. Az új helyek felderítése során a kíváncsiság és a félelem kombinált hatása érvényesül, és itt a felderítés-szorongás egyensúlyának a szorongás felé való eltolódása a dopaminerg rendszer csökkent működésével lehet kapcsolatban. A dopaminerg neuronok – a dopamin auto-oxidációs hajlama, és a hidrogén-peroxidot termelő monoamin-oxidáz jelenléte miatt – különösen érzékenyek az oxidatív stresszre. Ez, a TiO₂ NP-ok ROS keletkezését indukáló hatásával együtt, mechanizmus szintű magyarázatát adhatja az OF és EPM tesztekben észlelt magatartási hatásoknak.

Az elektrofiziológiai vizsgálatok eredményének alakulása megkésett és fokozottan fáradékony kérgi és perifériás kiváltott aktivitást jelzett. Ezek a hatások dóziszfüggők és többnyire szignifikánsak voltak. A vizsgált kortikostriális kapcsolat szintén gyengült.

A TiO₂ NP-ok többféle mechanizmus útján előidézhették az észlelt elváltozásokat. Az oxidatív stressznek valószínűleg jelentős szerepe volt. Az általunk használt TiO₂ NP-ok anatáz kristályszerkezetűek voltak, ami a kémiaailag aktívabb változat. Az oxidatív stresszre a teljes idegrendszer érzékeny, mivel a neuronokban élénk a mitokondriális energiatermelés, sok a telítetlen strukturális lipid, azonban gyenge az antioxidatív védelmi kapacitás (bizonyos neuronok érzékenysége fokozott, ld. feljebb). A ROS számos neurotoxikus hatóanyag esetében lehet a „végső közös pálya”. A lipid-peroxidáció fokozódását a kezelt állatok agy- és tüdőmintáiban is kimutattuk. A membrán-lipidek oxidatív károsodása miatt megváltozhat a membránok fluiditása, emiatt pedig az impulzusterjedés és szinaptikus átvédés membránhoz kötött jelenségei – mindez a külső ingerekkel kiváltott kérgi potenciálok, valamint a magatartási válaszok (ASR) megnyúlt latenciájában is tükröződött. A mitokondriumok oxidatív károsodása és az energiahiány az ionpumpákat és a transzmitterek forgalmát is befolyásolhatta. Glutamát-fölösleg és abnormális iongradiensek miatt zavar léphet fel a szinaptikus átvitelben és az akciós potenciál terjedésében. A fölös glutamát, a dopaminerg hipofunkció mellett, a fokozott szorongáshoz is hozzájárulhatott.

A szervekben mért Ti-szinttől az oxidatív stresszen át a funkcionális eltérésekig tartó oksági láncolatot támasztotta alá a funkcionális károsodást jelző elektrofiziológiai és magatartási eltérések illetve az agyi Ti és TBARS szintek között kimutatható korreláció. A Ti kimutatható

agyi jelenléte feltételezte, hogy a TiO_2 NP-ok átléptek a vér-agy gáton, vagy az afferens idegek mentén vándoroltak fel.

A vesékben mért Ti- szint a kontrollokhöz képest a kezelt állatokban szignifikánsan, de a dózissal nem teljesen arányosan fokozódott. Fénymikroszkóppal pusztuló glomeruláris és tubuláris hámsejtek voltak láthatók a *ND* és *KpD* állatok metszetein, valamint sötét, denz képletek, feltehetően a hámsejtek által bekebelezett NP-ok tömegei. TEM képeken láthatók voltak a NP-ok és intracelluláris aggregátumaik.

Ami a toxikus hatást végső soron meghatározza, az a hatás helyén érvényesülő belső dózis. Jelen munkában a kémiaiilag kimutatott Ti és vizualizált TiO_2 NP-ok legmagasabb szintjét a tüdőben mutattuk ki, de a Ti-szint magasabb volt a vérben és több szervben, így az agyban és a vesékben is. Igazolva lett a NP-oknak az alevoláris makrofágok fagoszómái által történő transzlokációja, valamint a vesemintákban való megjelenésük. Mindez, a mért Ti-szintekkel együtt, kirajzolta a TiO_2 NP-ok ill. fémtartalmuk teljes pályáját a felvételtől a hatáshelyeken át a kiválasztódásig.

A nano- TiO_2 okozta oxidatív stressz egy további következménye a gyulladás. Jelen munkában az exponált patkányok tüdejében mutattunk ki gyulladás-markereket. A makrofágok lizoszómái a bekebelezett NP-okat nem képesek lebontani, a lizoszómákból felszabaduló enzimek beindítják a citokin-aktiválódás kaszkádját. A kimutatott mediátorok közül egyesek arra utaltak, hogy a gyulladás, mely először a közvetlenül érintett tüdőben alakult ki, szervezetszintűvé vált, és neuroinflammációban, valamint vesekárosodásban is megjelenhetett.

Következtetés: A TiO_2 nanorészecske-formái, beleértve a nem gömbszerűeket is, számos alkalmazásban előfordulnak, és több – szándékos vagy véletlenszerű – forrásból okozhatnak emberi expozíciót. A TiO_2 NP-ok egészségkárosító hatásában, fizikokémiai tulajdonságaikból eredően, több mechanizmus is szerepet játszhat. A PhD munkának az értekezésben ismertetett és értékelt eredményei azt mutatták, hogy a pálcika formájú, anatóz kristályszerkezetű TiO_2 NP-ok a légutakba való bejuttatást követően részben a tüdőben maradtak, részben viszont szisztémás expozíciót okoztak, ennek során távolabbi szervekbe is eljutottak, így az agyba és vesékbe is. A tüdőben, a vesében és a központi idegrendszerben kimutatott, TiO_2 NP-ok okozta károsodásban a legvalószínűbb közös pont az oxidatív stressz volt. Ilyen hatást az irodalomban eddig főleg gömbszerű TiO_2 nanorészecskékre írtak le. A kísérleteinkben

megfigyelt károsodások, főleg az idegrendszert érintők, aláhúzzák a vizsgálatok emberi egészséggel kapcsolatos fontosságát.

A fentebb bemutatott eredmények alapján a célkitűzés pontjaira az alábbi válaszok adhatók:

- Szuszpendált TiO_2 nanopálcikák intratracheális insillációjával hatásos belső terhelést lehetett létrehozni.
- A TiO_2 nanopálcikákat ill. fémtartalmukat kimutattuk a tüdő, a központi idegrendszer és a vese mintáiból, igazolva, hogy a NP-ok átléptek a biológiai határfelületeken, és kimutatva teljes pályájukat a felvételtől a hatáshelyeken át a kiválasztódásig.
- A tüdőben a NP-ok szignifikáns mértékű lerakódása, valamint oxidatív stressz jelei voltak megfigyelhetők. A citokinek aktivációja akut ill. krónikus gyulladást jelzett.
- Az alkalmazott magatartási és elektrofiziológiai módszerekkel lehetséges volt a funkcionális idegrendszeri elváltozásokat kimutatni és számszerűsíteni.
- A kezelt patkányok magatartási változásai főleg a fokozott szorongáshoz és félelemhez kapcsolódtak, ami a dopaminerg, és részben a glutamáterg szabályozás károsodására utalt. A kérgi kiváltott válaszok változása alátámasztotta a glutamáterg károsodást.
- A kezelt állatok veséiben fokozott Ti-szint volt mérhető. Megfigyelhető volt a NP-ok jelenléte, valamint funkciózavarra utaló szöveti elváltozások.
- Több esetben kimutatható volt az elváltozások mértéke és a helyileg mérhető Ti-szint közötti arányosság.
- Mivel a TiO_2 NP-okat, többek közt a pálcika formájúakat, nagy tömegben gyártják és kiterjedten alkalmazzák, az itt bemutatott eredményeknek megvan a jelentősége az emberi egészség, mindenekelőtt a foglalkozási expozíciót elszenvedők, szempontjából.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Dr. Paulik Edit Intézetvezető Asszonynak a munkám háttérének, mindenekelőtt anyagi háttérének, biztosításáért.

Témavezetőimnek, Dr. Vezér Tündének és Dr. Papp Andrásnak, különös köszönettel tartozom, amiért tanulmányaim és kísérleti munkám során végig irányítottak, és rájuk bármikor támaszkodhattam. Segítő tanácsaik nélkül a PhD dolgozat nem jöhetett volna létre.

Az állatkísérletes csoport tagjainak - Dr. Horváth Edina, Dr. Lukács Anita, Dr. Máté Zsuzsanna, Dr. Szabó Andrea, Dr. Oszlanczi Gábor – köszönöm értékes támogatásukat és hozzájárulásukat a kísérletek kivitelezéséhez és értékeléséhez.

Köszönöm kollégáimnak, Dr. Balogh Emese Petrának, Dr. Eszes Dóra Júliának, és Dr. Markó-Kucsera Máriának, hogy bátorítottak és tartották bennem a lelket.

Ez a PhD munka nem lett volna lehetséges az egyetem más tanszékeinek értékes közreműködése nélkül. Ezért köszönet illeti:

Dr. Kónya Zoltánt és Dr. Kozma Gábort a Természettudományi és Informatikai Kar Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszékén, a finanszírozásért, illetőleg a kísérletekben használt nanorészecskék előállításáért és jellemzéséért;

Dr. Kiricsi Mónikát és munkatársait a Természettudományi és Informatikai Kar Biokémia és Molekuláris Biológia Tanszékén, a biokémiai mérésekért és sejttenyészetten végzett munkáért;

Dr. Rázga Zsoltot és Dr. Tizslavicz Lászlót az Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézetében, a fény- és elektronmikroszkópos képekért és azok kiértékeléséért;

Dr. Galbács Gábort és munkatársait a Természettudományi és Informatikai Kar Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszékén, az ICP-MS mérésekért.

A jelölt publikációi az értekezés témájában

- I. Horváth T, Papp A, Kiricsi M, Igaz N, Trenka V, Kozma G, Tiszlavicz L, Rázga Zs, Vezér T: Titán-dioxid-nanopálcikák tüdőre kifejtett hatásának állatkísérletes vizsgálata szubakut patkány modellben.
Orvosi Hetilap 160:57–66 (2019). IF₂₀₁₈=0,322

- II. Horváth T, Papp A, Igaz N, Kovács D, Kozma G, Trenka V, Tiszlavicz L, Rázga Z, Kónya Z, Kiricsi M, Vezér T: Pulmonary impact of titanium dioxide nanorods: examination of nanorod-exposed rat lungs and human alveolar cells.
International Journal of Nanomedicine 13:7061–7077 (2018). IF₂₀₁₈=4,370

- III. Horváth T, Vezér T, Kozma G, Papp A: Functional neurotoxicity and tissue metal levels in rats exposed subacutely to titanium dioxide nanoparticles via the airways.
Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience 71:35–42 (2018). IF₂₀₁₈=0,252

- IV. Horváth T, Papp A, Kovács D, Kálomista I, Kozma G, Vezér T: Electrophysiological alterations and general toxic signs obtained by subacute administration of titanium dioxide nanoparticles to the airways of rats.
Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience 70:127–135 (2017). IF₂₀₁₇=0,322

- V. Horváth T, Szabó A, Lukács A, Oszlanczi G, Kozma G, Kovács D, Kálomista I, Vezér T, Papp A: Titán-dioxid nanorészecskék szubakut neurotoxicitásának vizsgálata patkány modellben.
Egészségtudomány 60:7–23 (2016).

- VI. Horváth T, Vezér T, Papp A: Possible Neurotoxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles in a Subacute Rat Model.
In: Proceedings of the 21st International Symposium on Analytical and Environmental Problems (Alapi T, Ilisz I, eds.; ISBN 978-963-306-411-5). pp. 368–372 (2015).

Absztraktok

1. Horváth T, Papp A, Kozma G, Kiricsi M, Igaz N, Kálomista I, Vezér T: General and nervous system toxicity of titanium dioxide nanoparticles investigated by in vivo and in vitro methods.
NKE XI. Konferenciája "Krónikus betegségek megelőzése". Szeged; 2017.08.30. - 09.01.
Népegészségügy 95:160–161. (2017)

2. Horváth T, Kozma G, Kovács D, Kálomista I, Vezér T, Papp A: Funkcionális idegrendszeri változások vizsgálata titán-dioxid nanorészecskékkel kezelt patkányokban.

Magyar Élettani, Klinikai és Kísérletes Farmakológiai, Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológia Társaságok Közös Tudományos Konferenciája, Debrecen, 2017.06. 13. - 06.16. *Absztrakt P 1.1.8., p. 9–10.*

3. Horváth T, Kozma G, Igaz N, Kálomista I, Vezér T, Papp A: Detection of neurotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in vivo and in vitro measurements.
19th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregional Conference on Environment and Health, Szeged, 2017.06.09. - 06.10.
Program and Abstracts (Paulik E, ed.; ISBN 978-963-306-535-8) p. 43.
4. Horváth T: A titán-dioxid toxicitásának lehetősége szubakut patkánymodellben.
FAMÉ 2016: Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani Társaságok Közös Tudományos Konferenciája, Pécs, 2016.06.01. - 06.04.
Program P 1.1.8; p. 28.
5. Papp A, Horváth T, Paulik E, Nagymajtényi L, Vezér T: Titanium dioxide nanoparticles: applications, environmental presence, and health risk.
18th Danube-Kris-Mures-Tisa (DKMT) Euroregional Conference on Environment and Health, Újvidék, 2016.06.02. - 06.04.
Book of Abstracts (Škrbić B, ed.; ISBN 978-86-6253-059-2), p. 22.
6. Horváth T, Horváth E, Oszlanczi G, Kozma G, Kovács D, Kálomista I, Vezér T, Papp A: Titán-dioxid intratracheális expozícióval összefüggő neurotoxicitás vizsgálata patkány modellben.
XII. Fiatal Higiénikusok Fóruma, Hajdúszoboszló, Debrecen, 2016.05.18. - 05.20.
Programfüzet, p. 14.
7. Horváth T, Horváth E, Máté Zs, Szabó A, Lukács A, Oszlanczi G, Vezér T, Papp A, Kozma G, Kovács D, Kálomista I: Detection of Neurotoxicity of Titanium Dioxide nanoparticles in a Subacute Rat Model.
IBRO Workshop 2016. Budapest, 2016.01.21. - 01.22.
Program and Abstracts p. 247–248.