

Взаимосвязь микрочастиц пластика с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Мамедов М. Н., Савчук Е. А.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

В последние годы пластик широко применяется в различных сферах деятельности человека, однако его отходы загрязняют окружающую среду. Под воздействием химических процессов пластик разлагается на микро- и наночастицы, которые различными путями поступают в организм человека. Новые экспериментальные исследования свидетельствуют, что они могут вызвать ряд нарушений в сердечно-сосудистой системе, включая дисфункцию эндотелиальных клеток и индукцию окислительных процессов.

В статье рассматривается влияние загрязнения микрочастицами пластика окружающей среды на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Очевидно, что накапливаются свежие данные о новом факторе риска и требуются дальнейшие клинические исследования.

Ключевые слова: микрочастицы, наночастицы, пластик, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/05-2024

Рецензия получена 06/06-2024

Принята к публикации 10/06-2024



Для цитирования: Мамедов М. Н., Савчук Е. А. Взаимосвязь микро-частиц пластика с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(6):4069. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4069. EDN NPTJZH

Relationship between microplastics and cardiovascular risk factors

Mamedov M. N., Savchuk E. A.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

In recent years, plastic has been widely used in various anthropic activity fields, but its waste pollutes the environment. Under the influence of chemical processes, it decomposes micro- and nanoplastics, which enter the human body in various ways. New experimental studies indicate that they can cause a number of cardiovascular disorders, including endothelial cell dysfunction and induction of oxidative processes.

The article examines the impact of environmental pollution with microplastics on the development of cardiovascular diseases. It is clear that new data on this new risk factor are accumulating and further clinical studies are required.

Keywords: microplastics, nanoplastics, plastic, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Savchuk E. A. ORCID: 0000-0001-7634-0448.

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 10/05-2024

Revision Received: 06/06-2024

Accepted: 10/06-2024

For citation: Mamedov M. N., Savchuk E. A. Relationship between microplastics and cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):4069. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4069. EDN NPTJZH

Relationships and Activities: none.

ИЛ — интерлейкин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений, HUVES — эндотелиальные клетки пупочной вены человека.

В начале XXI века во всем мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют за собой лидирующее место в развитии инвалидизации и фатальных осложнений среди взрослых лиц. В современном обществе человек постоянно

сталкивается с пластиком, он использует и применяет его везде, и, в итоге, его частицы проникают в сердечно-сосудистую систему и другие органы. Вопросы первичной профилактики являются приоритетным направлением в снижении заболева-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: mmamedov@mail.ru

[Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Савчук Е. А. — лаборант-исследователь отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7634-0448].

Ключевые моменты

- Загрязнение микрочастицами пластика окружающей среды влияет на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.
- Нарушения в сердечно-сосудистой системе включают дисфункцию эндотелиальных клеток и индукцию окислительных процессов.
- Лица с каротидным атеросклерозом, в атероме которых были обнаружены микропластик и нанопластик, имели в 4,5 раза более высокий риск смертельных и несмертельных сосудистых осложнений по сравнению с лицами с атеромой без наличия пластиковых частиц.
- Необходимо рассматривать пластиковые частицы, загрязняющие окружающую среду как новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Key messages

- Environment pollution with microplastics affects the development of cardiovascular diseases.
- Cardiovascular disorders include endothelial cell dysfunction and induction of oxidative processes.
- Individuals with carotid atherosclerosis whose atheroma contained microplastics and nanoplastics had a 4,5 times higher risk of fatal and nonfatal vascular complications compared with individuals with non-plastic atheroma.
- Plastic pollutants need to be considered as a new cardiovascular risk factor.

емости ССЗ [1, 2]. Множество модифицируемых факторов риска (ФР) развития ССЗ условно делятся на три группы: социально-поведенческие, биологические и факторы окружающей среды. Последняя группа включает все факторы, загрязняющие воздух, почву и воду [1]. Наряду с классическими ФР (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, стресс и курение), факторы, загрязняющие окружающую среду, приобретают актуальность в развитии ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний [2].

Недавнее исследование оценило вклад длительного воздействия загрязнителей воздуха — частицы PM_{2,5}, СО (монооксид углерода, угарный газ) и NO₂ (диоксид азота) — на патогенез окклюзионного заболевания периферических артерий [3]. Загрязнение окружающей среды мелкими твердыми частицами повышает риск заболевания ССЗ и смерти от них [4–6]. Вопрос влияния микропластика на развитие ССЗ — достаточно новое направление в экспериментальной и практической медицине.

Пластиковые изделия широко применяются в разных отраслях, включая здравоохранение, строительство, авиацию, логистику, производство одежды и т.п. Рост использования пластика можно объяснить его низкой стоимостью, легким весом, коррозионной стойкостью и высокими термическими свойствами. Наиболее распространенными пластиками в окружающей среде являются: поливинилхлорид, полиэтилен, полипропилен, полиэтилентерефталат и полистирол [7].

В настоящее время 40% всего производимого пластика представляет собой одноразовый пластик. Мировое производство пластика удвоилось с 2000 по 2019гг до 460 млн тонн, по прогнозу экспертов производство пластика к 2060г может утроиться.

Около 6,1 млн тонн пластиковых отходов сбрасывается в водную среду, из них предположительно ~1,7 млн тонн уже попали в океаны [8]. К 2030г в водные экосистемы попадет 20–53 млн тонн пластиковых выбросов в год [9].

Почва также представляет собой огромный резервуар накопленных микропластиков. Осадки сточных вод являются одним из источников микропластиков в почве. В последние годы во всем мире были обнаружены переносимые по воздуху микропластики пластика с концентрацией от 0,01/м³ (западная часть Тихого океана) [10] до 5650/м³ (Пекин, Китай) [11]. Переносимые по воздуху микропластики пластика появляются в основном в результате процессов фрагментации и разложения текстиля, тогда как не волокнистые частицы преимущественно возникают в результате разложения упаковочных материалов. После попадания в окружающую среду пластиковые отходы разлагаются на мелкие фрагменты под воздействием ультрафиолетового излучения, окисления, био-разложения, дезинтеграции и механической эрозии, в конечном итоге это приводит к образованию микро- и наночастиц [12]. Микропластики пластика представляют собой небольшие частицы искусственного полимера (<5 мм), которые не являются конечными продуктами пластиковых отходов, поскольку они разлагаются до нанопластиковых частиц (<1000 нм) [13].

Поскольку использование пластмасс проникает в различные сегменты пищевой цепи, случаи воздействия на потребителей микропластиков пластика значительно участились. Микропластики пластика попадают в пищевую цепь человека в основном через зараженные продукты питания [14]. Недавние исследования сообщают о большом количестве микропластиков пластика в наземных пищевых цепях,

включая куриные желудки (5,1 частиц/г), куриные фекалии (105 частиц/г) [15] и фекалии овец (1000 частиц/г) [16]. Кроме того, присутствие микро- и наночастиц пластика зафиксировано в воде, меде, пиве, морепродуктах и сахаре [17]. В целом, микро- и наночастицы пластика обладают потенциалом всасываться в живой организм на различных этапах пищевой цепи, циркулировать и накапливаться, следовательно, они могут оказывать неблагоприятное воздействие на систему кровообращения.

Экспериментальные исследования по влиянию микро- и наночастиц пластика на сердечно-сосудистую систему

Доступные в литературе исследования *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют о потенциальной опасности микро- и наночастиц пластика для сердечно-сосудистой системы [5].

Биоаккумуляция поступивших с пищей микро- и наночастиц пластика в системе кровообращения была обнаружена у мидий, рыбок данио и мышей, например, в сосудах, сердце, почках и других богатых кровью органах [18]. Помимо рыб, передача микро- и наночастиц пластика через систему кровообращения в сердце отмечена у грызунов. Например, пероральное воздействие на крыс линии Вистар наночастиц (0,5 мкм) в течение 90 дней приводило к их обнаружению в клетках миокарда в дозах 5 и 50 мг/л [19].

Воздействие микро- и наночастиц пластика вызывает тахикардию или брадикардию [20, 21]. Например, частота сердечных сокращений (ЧСС) снижалась дозозависимым образом, когда рыбки данио подвергались воздействию PS-NP (polystyrene nanoparticles) (34,5±10,8 нм; 0,1-10 мг/л). Брадикардия наблюдалась у потомства рыбок данио в группах материнских и родительских групп, которым вводили наночастицы (30,67±8,97 нм; 1 мг/г массы тела) [22]. И наоборот, как наночастицы (70 нм; 10-1000 мкг/л), так и микро- и наночастицы (50 мкм; 10-1000 мкг/л) повышали ЧСС у личинок золотых рыбок при высоких концентрациях после 3-х дней воздействия (100 мкг/л для наночастиц, 1000 мкг/л для микро- и наночастиц) [23].

В исследованиях на рыбках данио было показано, что микро- и наночастицы пластика вызывают отек перикарда, один из наиболее распространенных индикаторов общей сердечно-сосудистой токсичности. Bhagat J, et al. наблюдали значительный отек перикарда у личинок рыбок данио после водного воздействия наночастиц (50 нм; 1 мг/л) [24]. Когда эмбрионам рыбок данио вводили наночастицы (20±3,2 нм; 0,0318 мкг/животное), помимо увеличения ЧСС и скорости кровотока, у них также развивался отек перикарда [25].

Микро- и наночастицы могут вызывать повреждение кардиомиоцитов, неразрывно связанное с окислительным стрессом, воспалением, апоптозом и пироптозом. В целом, ученые утвержда-

ют, что токсикологические результаты зависят от свойств (типа, размера, поверхности и структуры) микро- и наночастиц, дозы и продолжительности воздействия, жизненного этапа, пола и вида тестируемых организмов [5, 26].

Токсичность микро- и наночастиц пластика для сердечно-сосудистой системы человека

Основными местами контакта с микро- и наночастицами пластика являются пищеварительная и дыхательная системы организма. Частицы, проникая через клеточные мембраны, сами интернализируются (оказываются внутри клетки), что в итоге может оказывать системную токсичность. Продукты разложения пластика могут сыграть значимую роль в развитии бронхиальной астмы, новообразований, когнитивных нарушений, интерстициальных заболеваний легких и преждевременных родов [7].

Микро- и наночастицы пластика могут вызывать дисфункцию эндотелиальных клеток, нарушая функцию митохондрий и повышая продукцию провоспалительных цитокинов, тем самым ускоряя апоптоз. Кроме того, микро- и наночастицы пластика индуцируют образование атеросклеротических бляшек и сосудистые воспалительные реакции *in vivo* [5].

В недавней работе изучили взаимодействие между низкими уровнями микро- и наночастиц пластика и эндотелиальными клетками пупочной вены человека (HUVES) в качестве модели сосудистых эндотелиальных клеток. В этом исследовании не было обнаружено никаких заметных изменений в воспалении, аутофагии, уровнях активных форм кислорода, высвобождении лактатдегидрогеназы или экспрессии молекул адгезии при концентрациях частиц пластика в диапазоне от 5 до 25 мкг/мл. Однако жизнеспособность клеток снижалась при их чрезвычайно высокой концентрации (100 мкг/мл) [25]. Другие исследователи выявили, что наночастицы пластика цитотоксичны для HUVES, о чем свидетельствует снижение жизнеспособности этих клеток; кроме того, они увеличивают генерацию активных форм кислорода, что вызывает окислительный стресс, снижают мембранный потенциал митохондрий, нарушают регуляцию их динамики и экспрессию функциональных генов, что является прямым доказательством потенциального риска наночастиц пластика [26].

Было продемонстрировано, что более мелкие наночастицы пластика (100 нм) приводят к повреждению клеточных мембран, образованию аутофагосом и блокировке аутофагического потока (сбор, транспортировка и деградация нежелательного или поврежденного материала в лизосомальной системе) в HUVES. Это исследование дало новое представление о потенциальном влиянии наночастиц на эндотелиальные клетки сосудов человека, что является решающим вкладом при оценке риска присутствия наночастиц пластика в сосудистой системе [27].

Для изучения неблагоприятного воздействия микрочастиц на сердце человека *in vitro* была использована трехмерная модель сердечного органа, полученная из плюрипотентных стволовых клеток человека. Микрочастицы пластика усиливали воспалительную реакцию, окислительный стресс, накопление коллагена и апоптоз, что было связано с повышенной экспрессией сердечных специфических маркеров: MYL2, MYL4 (myosin light chain 2 и 4) и CX43 (connexin 43) в сердечном органе [28].

Микрочастицы пластика вызывают окислительный стресс за счет снижения экспрессии антиоксидантов в сосудистых эндотелиальных клетках человека линии EA.hy926. Их воздействие приводило к дисфункции сосудистого барьера и увеличению цитотоксичности, что свидетельствует о потенциальных рисках токсичности микрочастиц для системы кровообращения человека [29].

Серия исследований продемонстрировала, что агрегация и распределение микро- и наночастиц пластика в крови связаны с воспалительными и иммунными реакциями множества клеток, таких как моноциты, лейкоциты, эритроциты и эндотелиальные клетки в организме человека [30, 31].

Florange I, et al. сообщают, что наночастицы вызывают накопление липидных капель и острый митохондриальный окислительный стресс у людей. Липидные капли доставляются и накапливаются в лизосомах, что приводит к нарушению лизосомального клиренса. Авторы предполагают, что воздействие наночастиц является мощным стимулом для нарушения регуляции метаболизма липидов и дифференцировки макрофагов в пенные клетки, что является характерной особенностью, наблюдаемой при атеросклерозе [32].

Микропластик и нанопластик при атеросклерозе и ССЗ

Прямых доказательств о влиянии микропластика и нанопластика на ССЗ при проведении исследований на людях до недавнего времени существовало. Результаты первого исследования, проведенного под руководством Marfella R (Неаполь, Италия), были опубликованы в *The New England Journal of Medicine* 7 марта 2024г [33]. Это проспективное многоцентровое исследование с участием пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию по поводу бессимптомного заболевания сонных артерий. Всего в исследование было включено 304 пациента, из них 257 завершили исследование. Средний период наблюдения составил $33,7 \pm 6,9$ мес. Вырезанные образцы каротидных бляшек анализировали на наличие микро- и наночастиц с использованием пиролизной газовой хроматографии-масс-спектрометрии, анализа стабильных изотопов и электронной микроскопии. Биомаркеры воспаления оценивали с помощью иммуноферментного и иммуногистохимического анализов. Первичной конечной точкой была совокупность инфаркта

миокарда, инсульта или смерти по любой причине среди пациентов.

Полиэтилен был обнаружен в бляшках сонной артерии у 150 (58,4%) пациентов при среднем уровне $21,7 \pm 24,5$ мкг/мг биообразца бляшки. У 31 (12,1%) пациента также наблюдалось измеримое количество поливинилхлорида со средним уровнем $5,2 \pm 2,4$ мкг/мг биообразца бляшки. Электронная микроскопия выявила видимые инородные частицы с зазубренными краями среди макрофагов бляшек и рассеянные во внешних остатках. Рентгенографическое исследование показало, что некоторые из этих частиц содержали хлор. Микро- и наночастицы вызывали заметное усиление воспалительной реакции в бляшках, которая включала повышение уровней фактора некроза опухоли альфа (TNF-альфа), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-18, ИЛ-1- β , CD3 и CD68. Кроме того, в бляшках пациентов с частицами пластика было заметно более низкое содержание коллагена, что, вероятно, отражает их провоспалительное воздействие.

Пациенты, у которых микро- и наночастицы были обнаружены внутри атеромы, имели более высокий риск развития первичного конечного события, чем те, у которых эти вещества не были обнаружены — HR (hazard ratio, отношение рисков) 4,53; 95% доверительный интервал: 2,00-10,27; $p < 0,001$.

Микро- и наночастицы и провоспалительная реакция были связаны с 4,5-кратным увеличением основных событий в течение 34 мес. наблюдения, что подтвердилось регрессионным анализом и с поправкой на неизмеренные искажающие факторы. Исходный диабет (30% у лиц без выявления пластиковых частиц, 24% у лиц с их выявлением в атеросклеротической бляшке) был связан с 4,8-кратным риском развития первичной конечной точки, но никакие другие особенности не были значимо связаны с первичной конечной точкой.

Предыдущие исследования обнаруживали микропластик и в других тканях, включая легкие, толстую кишку и плаценту [5]. Согласно результатам этого исследования, микро- и наночастицы пластика обнаружены и в стенках сонных артерий.

Перспективы исследований о вкладе частиц пластика в развитие ССЗ

Частицы пластика попадают в организм преимущественно при проглатывании. Особенно вредно использовать пластиковые контейнеры для разогрева пищи в микроволновой печи, поскольку при нагревании пластика в пищу попадают его частицы. Пластик зачастую уже содержится в самой пище, особенно в морепродуктах: пластмассы сбрасываются в океан, они разлагаются и подбираются рыбами. Если употребляется рыба, находящаяся на вершине пищевой цепи, например, тунец, устрицы или мидии, риск проглатывания микропластика увеличивается.

Необходимо подчеркнуть, что существуют значительные пробелы в знаниях о неблагоприятном воздействии микро- и наночастиц на сердечно-сосудистую систему человека из-за ограниченных прямых данных и клинических исследований.

Будущие исследования сердечно-сосудистой токсичности пластиковых частиц должны тщательно учитывать ряд факторов для различных исследовательских целей, включая размер частиц, дозу воздействия, продолжительность воздействия, модификацию поверхности, структуру частиц и т.д. Это могло бы приблизить результаты на один шаг к экологической реальности и улучшить их экстраполяцию на человека. Между тем, следует оценить риски для здоровья, связанные с переносимыми по воздуху микро- и наночастицами, особенно сердечно-сосудистую токсичность при их ингаляционном воздействии. Более того, будущие исследователи должны быть более внимательны к ранним показателям сердечно-сосудистой токсичности. Также требуется изучение связи между окислительным стрессом и воспалительной реакцией, вызванной микро- и наночастицами пластика, и аритмией, коронарным атеросклерозом, инфарктом миокарда и другими ССЗ.

Заключение

Микрочастицы пластика обнаружены во всех компонентах природы, включая водные пространства, почву, атмосферу. Экспериментальные данные подчеркнули связь между потенциально вы-

соким воздействием микро- и наночастиц пластиков аномальной скоростью кровотока, снижением сердечного выброса, изменением частоты сердечных сокращений, фиброзом миокарда и эндотелиальной дисфункцией. Пластиковые частицы могут проникать в клетки и действовать на митохондриальном уровне. Они вызывают хроническое воспаление, которое является основой причиной развития атеросклероза. Результаты первого проспективного клинического исследования свидетельствуют, что у лиц с каротидным атеросклерозом, в атероме которых были обнаружены микропластик и нанопластик, имели в 4,5 раза более высокий риск смертельных и несмертельных сосудистых осложнений по сравнению с лицами с атеромой без наличия пластиковых частиц.

В дальнейшем требуется проведение серии клинических исследований для выявления вклада пластиковых частиц на сердечно-сосудистую систему организма человека. Необходимо изучать их токсичность, возможные пути элиминации и степень накопления. Очевидно, что можно рассматривать пластиковые частицы, загрязняющие окружающую среду как новый ФР ССЗ. Пластик, во многом облегчает нашу жизнь. Похоже, что цена, которую мы платим — это сокращение нашей жизни.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Drapkina OM, Kontseva AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. Aronov DM, Bubnova MG, Drapkina OM. Pathogenesis of atherosclerosis through the prism of microvascular dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3076. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3076. doi:10.15829/1728-8800-2021-3076.
3. Liao SH, Chiu CS, Jang L, et al. Long-Term Exposures to Air Pollutants and Risk of Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:796423. doi:10.3389/fcvm.2022.796423.
4. Konduracka E, Rostoff P. Links between chronic exposure to outdoor air pollution and cardiovascular diseases: A review. *Environ Chem Lett*. 2022;20:2971-88. doi:10.1007/s10311-022-01450-9.
5. Zhu X, Wang C, Duan X, et al. Micro- and nanoplastics: A new cardiovascular risk factor? *Environ Int*. 2023;171:107662. doi:10.1016/j.envint.2022.107662.
6. Tabakaev MV, Vlasenko AE, Naumova SA, Artamonova GV. Approaches to assessing the impact of environmental conditions on the cardiovascular pathology of the urban population. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2015;(4):61-6. (In Russ.) Табакаев М.В., Власенко А.Е., Наумова С.А., Артамонова Г.В. Подходы к оценке влияния условий окружающей среды на сердечно-сосудистую патологию городского населения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):61-6. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-61-66.
7. Thompson RC, Moore CJ, vom Saal FS, Swan SH. Plastics, the environment and human health: Current consensus and future trends. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364:2153-66. doi:10.1098/rstb.2009.0053.
8. Rochman CM, Hoh E, Hentschel BT, Kaye S. Long-Term Field Measurement of Sorption of Organic Contaminants to Five Types of Plastic Pellets: Implications for Plastic Marine Debris. *Environ Sci Technol*. 2013;47:1646-54. doi:10.1021/es303700s.
9. Borrelle SB, Ringma J, Law KL, et al. Predicted growth in plastic waste exceeds efforts to mitigate plastic pollution. *Science*. 2020;369:1515-8. doi:10.1126/science.aba3656.
10. Liu K, Wu T, Wang X, et al. Consistent transport of terrestrial microplastics to the ocean through atmosphere. *Environ Sci Technol*. 2019;53:10612-9. doi:10.1021/acs.est.9b03427.
11. Li Y, Shao L, Wang W, et al. Airborne fiber particles: Types, size and concentration observed in Beijing. *Sci Total Environ*. 2020;705:135967. doi:10.1016/j.scitotenv.2019.135967.

12. MacLeo M, Arp HPH, Tekman MB, Jahnke A. The global threat from plastic pollution. *Science*. 2021;373:61-5. doi:10.1126/science.abg5433.
13. Gigault J, Halle AT, Baudrimont M, et al. Current opinion: What is a nanoplastic? *Environ Pollut*. 2018;235:1030-4. doi:10.1016/j.envpol.2018.01.024.
14. Cverenkárova K, Valachovicová M, Mackulak T, et al. Microplastics in the Food Chain. *Life*. 2021;11:1349. doi:10.3390/life11121349.
15. Lwanga EH, Vega JM, Quej VK, et al. Field evidence for transfer of plastic debris along a terrestrial food chain. *Sci Rep*. 2017;7:14071. doi:10.1038/s41598-017-14588-2.
16. Beriot N, Peek J, Zornoza R, et al. Low density-microplastics detected in sheep faeces and soil: A case study from the intensive vegetable farming in Southeast Spain. *Sci Total Environ*. 2021;755:142653. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.142653.
17. Karbalaeei S, Hanachi P, Walker TR, Cole M. Occurrence, sources, human health impacts and mitigation of microplastic pollution. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25:36046-63. doi:10.1007/s11356-018-3508-7.
18. Veneman WJ, Spaik HP, Brun NR, et al. Pathway analysis of systemic transcriptome responses to injected polystyrene particles in zebrafish larvae. *Aquatic Toxicology*. 2017;190:112-20. doi:10.1016/j.aquatox.2017.06.014.
19. Nemmar A, Hoylaerts M, Hoet P, et al. Size effect of intratracheally instilled particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2003;186(1):38-45. doi:10.1016/S0041-008X(02)00024-8.
20. Pitt JA, Kozal JS, Jayasundara N, et al. Uptake, tissue distribution, and toxicity of polystyrene nanoparticles in developing zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*. 2018;194:184-94. doi:10.1016/j.aquatox.2017.11.017.
21. Yang H, Xiong H, Mi K, et al. Toxicity comparison of nano-sized and micron-sized microplastics to Goldfish *Carassius auratus* Larvae. *Journal of Hazardous Materials*. 2020;388:122058. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.122058.
22. Bhagat J, Zang L, Nakayama H, et al. Effects of nanoplastic on toxicity of azole fungicides (ketoconazole and fluconazole) in zebrafish embryos. *Sci Total Environ*. 2021;800:149463. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.149463.
23. Sulukan E, Şenol O, Baran A, et al. Nano-sized polystyrene plastic particles affect many cancer-related biological processes even in the next generations; zebrafish modeling. *Sci Total Environ*. 2022;838(3):156391. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.156391.
24. Aggarwal P, Hall JB, McLeland ChB, et al. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009;61(6):428-37. doi:10.1016/j.addr.2009.03.009.
25. Lu YY, Cao MY, Tian MP, Huang QY. Internalization and cytotoxicity of polystyrene microplastics in human umbilical vein endothelial cells. *J Appl Toxicol*. 2023;43:262-71. doi:10.1002/jat.4378.
26. Fu Y, Fan M, Xu L, et al. Amino-Functionalized Polystyrene Nanoplastics Induce Mitochondria Damage in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Toxics*. 2022;10:215. doi:10.3390/toxics10050215.
27. Lu YY, Li H, Ren H, et al. Size-dependent effects of polystyrene nanoplastics on autophagy response in human umbilical vein endothelial cells. *J Hazard Mater*. 2022;421:126770. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.126770.
28. Zhou Y, Wu Q, Li Y, et al. Low-dose of polystyrene microplastics induce cardiotoxicity in mice and human-originated cardiac organoids. *Environ Int*. 2023;179:108171. doi:10.1016/j.envint.2023.108171.
29. Chen YC, Chen KF, Andrew Lin KY, et al. Evaluation of toxicity of polystyrene microplastics under realistic exposure levels in human vascular endothelial EA.hy926 cells. *Chemosphere*. 2023;313:137582. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.137582.
30. Ballesteros S, Domenech J, Barguilla I, et al. Genotoxic and immunomodulatory effects in human white blood cells after ex vivo exposure to polystyrene nanoplastics. *Environ Sci Nano*. 2020;7:3431-46. doi:10.1039/D0EN00748J.
31. Barshtein G, Livshits L, Shvartsman LD, et al. Polystyrene nanoparticles activate erythrocyte aggregation and adhesion to endothelial cells. *Cell Biochem Biophys*. 2016;74:19-27. doi:10.1007/s12013-015-0705-6.
32. Florance I, Chandrasekaran N, Gopinath PM, Mukherjee A. Exposure to polystyrene nanoplastics impairs lipid metabolism in human and murine macrophages *in vitro*. *Ecotoxicol. Environ Saf*. 2022;238:113612. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113612.
33. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, et al. Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2024;390:900-10. doi:10.1056/NEJMoa2309822.