

МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ МЕМБРАНАМИ

© 2020 г. П.В. Мокрушников

Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет («Сибстрин»),
630008, Новосибирск, ул. Ленинградская, 113

E-mail: pwm64@ngs.ru

Поступила в редакцию 17.05.2019 г.

После доработки 29.09.2019 г.

Принята к публикации 30.09.2019 г.

Развитие нанотехнологий, искусственное получение наночастиц оксидов металлов с размерами от 1 до 100 нм поднимает вопрос о биологической безопасности таких наночастиц. Наночастицы размером менее 10 нм способны проникнуть в кровоток, а оттуда уже в различные органы – мозг, печень, почки, легкие, селезенку. Наночастицы – патогенный экзогенный фактор, меняющий структуру и функции природных биомембран. Ранее было установлено *in vitro*, что в мембрану проникают наночастицы, имеющие радиус меньше критического значения R_{cr} . При этом микровязкость липидного бислоя биомембран уменьшается, образуются сквозные поры, которые могут слиться в трещины и разрушить мембрану. Если радиус наночастиц больше критического, то они адсорбируются на поверхности мембран, увеличивая их микровязкость. В обоих случаях наночастицы нарушают нормальное функционирование природных биомембран и клеток. В представленной работе дана термодинамическая модель прямого (не за счет эндоцитоза) проникновения наночастиц в липидный бислой мембраны. Показано, что при увеличении дзета-потенциала наночастицы увеличивается значение R_{cr} .

Ключевые слова: плазматические мембраны, механические напряжения в биомембранах, структурные переходы в биомембранах, взаимодействие наночастиц и биомембран.

DOI: 10.31857/S0006302920010093

Наночастицы оксидов металлов находят широкое применение в машиностроении, космосе, химической промышленности, электронике, косметике и т.п. [1]. Развитие нанотехнологий, искусственное получение наночастиц с размерами от 1 до 100 нм поднимает вопрос об их биологической безопасности. Наночастицы размером менее 10 нм способны проникнуть в кровоток, а оттуда уже в различные органы: мозг, печень, почки, легкие, селезенку [2]. Установлено, что наночастицы – патогенный экзогенный фактор, меняющий структуру и функции биологических мембран [3, 4].

Наночастицы, взаимодействуя с эритроцитами, меняют микровязкость и механические напряжения липидного бислоя их мембран [3, 4]. Экспериментально *in vitro* установлено, что механические напряжения в биомембране влияют на активность некоторых мембранных белков [5, 6]. Это объясняется структурными изменениями в биомембранах [7–9]. Известно, что механические напряжения и структурные изменения в биомембранах влияют на некоторые функции эритроцитов, например, на их способность проходить че-

рез микрокапилляры [10–12]. На механические напряжения в мембранах влияют экзогенные и эндогенные факторы, например присутствие гормонов [13, 14], белков плазмы крови [15], витамина E [16]. Изменение микровязкости мембран эритроцитов является, по-видимому, одним из механизмов приспособления человеческого организма к суровым условиям Крайнего Севера [17, 18]. Попадание внутрь организма человека наночастиц может помешать работе такого приспособительного механизма.

Полученные в этих работах результаты позволили сформулировать общий принцип, согласно которому нативная мембрана эритроцита в крови при физиологических параметрах крови находится в состоянии структурного перехода. Под этим понимается следующее. Природная биомембрана состоит из белок-липидных доменов, в которых укладка молекул более плотная, и мезополос разрыхления липидного бислоя между доменами с менее плотной укладкой молекул [7, 13, 14]. Домены и мезополосы разрыхления образуют мозаичную структуру биомембраны, соотношение занимаемых ими площадей постоянно меняется. В

нативных природных биомембранах идет постоянный процесс перестройки структуры. Небольшие изменения рН крови, концентрации гормонов в крови, ее температуры резко изменяют конформацию биомембраны, ее функции с помощью изменения поля механических напряжений в биомембране [13, 14]. Под конформацией нативной природной биомембраны понимается не только состав ее белков и липидов, но и конформация мембранных белков и фазы липидного бислоя, распределение белков и липидов по бислою.

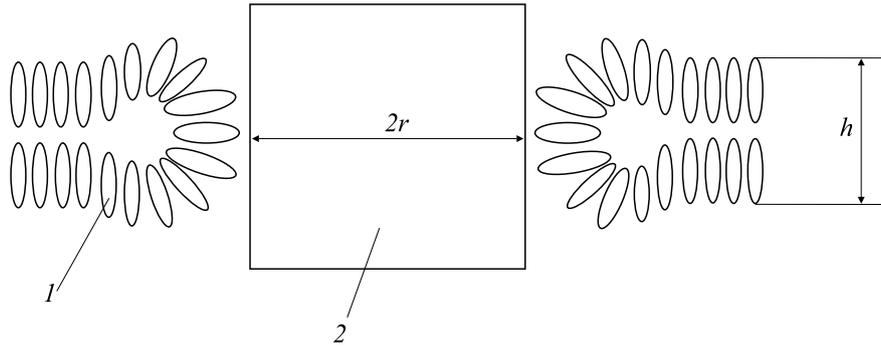
Наночастицы, взаимодействуя с мембранами эритроцитов, тоже способны резко менять конформацию биомембран, делая невозможным выполнение биомембранами их функций [3, 4]. В этом и заключается цитотоксичность наночастиц. Уже при концентрации 10^{-15} моль/мг белка наночастиц кварца или корунда во взвеси эритроцитов наблюдаются изменения рельефа поверхности эритроцитов [3, 4]. Крупные наночастицы, обладающие размером больше критического, адсорбируются на поверхности мембран, неспецифически связываясь с молекулами фосфолипидов бислоя, образуя с ними электростатические, ван-дер-ваальсовы, гидрофобные связи и увеличивая микровязкость липидного бислоя и механические напряжения в мембране. Наночастицы кварца и корунда не вызывают заметного тушения собственной флуоресценции триптофанильных радикалов мембранных белков [3, 4]. Это значит, что не происходит конформационных изменений в мембранных белках, наночастицы связываются с белками очень слабо. Крупные наночастицы внутрь бислоя не проникают, конформация белков они сильно не изменяют. Похожая ситуация наблюдается при взаимодействии клеток с гормонами [13, 14]. Более гидрофильные гормоны хуже проникают в гидрофобный липидный бислой, слабее связываются с белками. Изменение микровязкости мембран при воздействии на них более гидрофильных гормонов ниже, чем при воздействии более гидрофобных [13, 14]. Возможно, неспецифическому связыванию гормонов и гидрофильных наночастиц с гидрофильными участками белков, находящихся на поверхности мембраны, препятствуют молекулы воды, гидратированные на полярных участках мембранных белков. По-видимому, гидратированные молекулы воды, связываясь с гидрофильными наночастицами или гормонами, уменьшают энергию системы «белок–вода–наночастица» за счет ограничения своей подвижности. Происходит стабилизация системы, уменьшается вероятность того, что наночастицы или гормоны могут напрямую неспецифически связаться с мембранными белками [13, 14].

Если размер наночастиц меньше критического, то они проникают в мембрану. При этом происходит снижение микровязкости липидного бислоя мембран эритроцитов, что говорит об уменьшении плотности упаковки липидного бислоя. Структура биомембраны разрыхляется. Несколько пор в поверхности биомембраны, расположенных на небольшом расстоянии друг от друга, сливаются между собой с образованием трещин на поверхности биомембраны. Постепенное увеличение количества таких трещин на поверхности приводит к деградации мембраны эритроцита и дальнейшему ее разрушению [3, 4]. Появившиеся после внедрения наночастиц в бислой поры уменьшают средние механические напряжения в биомембране. Возникает снятие механического напряжения в биомембране (разрыхление структуры липидного бислоя), оно передается липидам, которые прилегают к интегральным белкам (преимущественно связанным с цитоскелетом эритроцита – спектрин-актин-анкириновой сетью). Таким образом, снижается также микровязкость и в области белок-липидного взаимодействия. В данном случае можно полагать, что структурные переходы в эритроцитарных мембранах инициируются в основном в области липид-липидных взаимодействий. Действие на белки передается за счет кооперативности гетероструктуры биомембраны.

Экспериментально *in vitro* показана возможность прямого (не за счет эндоцитоза) проникновения нанокристаллов оксидов металлов в мембраны эритроцитов [3, 4]. В мембрану проникают нанокристаллы, имеющие радиус меньше критического значения R_{cr} . Значение R_{cr} для корунда (Al_2O_3) составляет от 15 до 20 нм (дзета-потенциал поверхности равен +15 мВ). Значение R_{cr} для кварца (SiO_2) составляет 5–8 нм (дзета-потенциал поверхности равен –35 мВ). Установлено, что значение критического радиуса зависит от дзета-потенциала наночастицы [3, 4]. Механизм внедрения нанокристаллов в биомембраны оставался неясным. В нашей работе приведена термодинамическая модель прямого (не за счет эндоцитоза) проникновения наночастиц в липидный бислой мембраны.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Встраивание наночастиц в бислой обусловлено гидрофобным эффектом. В эксперименте давление и температура остаются постоянными [3, 4]. Термодинамическим методом можно рассчитать значение критического радиуса наночастицы, при котором она встраивается в биомембрану. В результате тепловых колебаний бислоя наночастица может выйти из мембраны. После ее выхода из мембраны в последней остается пора,



Участок биомембраны с наночастицей: 1 – липид бислоя, 2 – наночастица радиусом r и высотой $2r$, h – толщина бислоя.

если радиус поры больше некоторого значения [19, 20]. Для простоты расчетов примем, что рассматриваемые наночастицы – круглые цилиндры высотой $2r$ и радиусом r (рис. 1). На рис. 1 изображен участок биомембраны со встроенной наночастицей: 1 – липид бислоя, 2 – наночастица радиусом r и высотой $2r$, h – толщина бислоя. В своей модели мы предполагаем, что наночастица при встраивании в мембрану не взаимодействует с гидрофобными участками мембранных белков (вероятность близкого расположения наночастицы и белка мала). Поверхность поры выстилают полярные группы фосфолипидов. Толщина мембраны около поры немного увеличивается [21, 22]. Этим увеличением в нашей модели пренебрегаем. До встраивания наночастиц в бислои они окружены сольватным слоем молекул связанной воды, белков, ионов. Молекулы сольватного слоя образуют водородные связи с полярными группами на поверхности наночастиц. Часть этих молекул теряет свою подвижность, «замораживается». При встраивании наночастицы в бислои молекулы его сольватной оболочки сдвигаются с нее липидами бислоя. Происходит «размораживание» этих молекул. Водородные связи между молекулами сольватной оболочки и полярными группами поверхности наночастицы замещаются водородными связями между полярными группами поверхности наночастицы и головок фосфолипидов.

Ранее были получены оценки критического размера водной поры, самопроизвольно образующейся в липидном бислое [19, 20]. Изменение свободной энергии липидного бислоя при этом равно

$$\Delta G = 2\pi r \cdot \gamma - \pi r^2 \left(\tilde{\gamma} + \Delta C_0 \cdot \frac{|\Delta\phi|^2}{2} \right),$$

где γ – линейное натяжение кромки поры, r – радиус поры, $\tilde{\gamma}$ – энергия поверхностного натяжения мембраны, $\Delta\phi$ – разность электрических по-

тенциалов на внутренней и внешней поверхностях мембраны, ΔC_0 – изменение удельной электрической емкости мембраны после появления в ней поры.

При встраивании наночастицы в мембрану в выражении для изменения энергии Гиббса системы «мембрана–наночастица» нужно дополнительно учесть гидрофобный эффект, равный изменению энтропии «размороженных» молекул, умноженной на температуру. Нужно учесть работу электрического поля мембраны по встраиванию наночастицы в мембрану (взятого с обратным знаком). Эта работа появляется из-за наличия заряда на поверхности наночастицы. Одна из возможностей образования заряда на неметаллических частицах – поверхностная диссоциация твердой фазы, которая содержит какие-либо функциональные группы, способные к электролитической диссоциации. В буфере вокруг наночастицы образуется двойной электрический слой, который характеризуется дзета-потенциалом [23]. Таким образом, при встраивании наночастицы в мембрану изменение энергии Гиббса системы «мембрана–наночастица» равно:

$$\Delta G_1 = \Delta G - T \cdot \Delta S \cdot 2\pi r \cdot h - q \frac{|\Delta\phi|}{2}, \quad (1)$$

где ΔS – увеличение энтропии молекул при их «размораживании» на единицу площади наночастицы; h – толщина мембраны, q – заряд наночастицы. Предполагаем, что радиус поры совпадает с радиусом наночастицы.

Наночастица будет встраиваться в мембрану, если изменение энергии Гиббса бислоя и нанокристалла ΔG_1 будет меньше нуля. Сделаем оценки для величин, входящих в ΔG_1 согласно выражению (1). До вхождения нанокристалла в бислои этот участок бислоя представлял из себя заряженный конденсатор. После вхождения наночастицы конденсатор исчезал. Разность электрических потенциалов на наружной стороне плазматической мембраны и на ее внутренней стороне созда-

ется в основном за счет разности концентраций ионов. Разность концентраций ионов поддерживается работой Na^+, K^+ -АТФаз мембран [24]. Толщина слоя этих ионов, прилегающего к мембране, очень мала. Высота наночастицы ($2r$) больше толщины мембраны h . В модели предполагается, что слой ионов, создающих разность потенциалов в биомембране, не обвалакивает наночастицу. Изменение энергии при этом равно

$$\Delta C_0 \cdot \frac{|\Delta\phi|^2}{2} = -\frac{\epsilon_{\text{л}} \cdot \epsilon_0}{h} \cdot \frac{|\Delta\phi|^2}{2}, \quad (2)$$

где $\epsilon_{\text{л}}$ – диэлектрическая проницаемость липидного бислоя, ϵ_0 – электрическая постоянная. В экспериментах [3, 4] измеряли дзета-потенциал $\phi(x)$ наночастиц, который связан с поверхностным потенциалом ϵ_0 следующим соотношением [24]:

$$\phi(x) = \phi_0 \cdot \exp(-\chi \cdot x). \quad (3)$$

Здесь x – расстояние от плоскости скольжения до поверхности наночастицы:

$$\chi = \left(\frac{2 \cdot z^2 \cdot C_0 \cdot F_0^2}{\epsilon \cdot \epsilon_0 \cdot R \cdot T} \right)^{1/2},$$

где z – валентность ионов буфера, T – абсолютная температура буфера, F_0 – число Фарадея, C_0 – средняя концентрация ионов в буфере, ϵ – диэлектрическая проницаемость буфера, R – газовая постоянная. При выводе соотношения (3) считаем, что буфер – симметричный электролит.

Заряд на поверхности наночастицы q можно оценить по формуле заряда для заряженной сферы, поскольку наночастица в виде цилиндра с высотой $2r$ и радиусом r близка по форме к сфере радиусом r :

$$q = \frac{\epsilon_{\text{сг}} \cdot \Phi_0}{k} r, \quad (4)$$

где $\epsilon_{\text{сг}}$ – диэлектрическая проницаемость нанокристалла, $k = 1/4\pi\epsilon_0$. Энтропийный член можно записать в виде

$$T \cdot \Delta S \cdot 2\pi \cdot r \cdot h = \Delta G_{\text{гидр}} \cdot \frac{2\pi \cdot r \cdot h \cdot 4}{\pi \cdot D^2 \cdot c \cdot N_A}, \quad (5)$$

где $\Delta G_{\text{гидр}}$ – энергия гидрофобного взаимодействия, D – диаметр молекулы воды, N_A – число Авогадро, $c_{\text{г}}$ – коэффициент гидрофобности сольватной оболочки наночастицы. Коэффициент гидрофобности показывает, какая часть молекул сольватной оболочки лишилась подвижности, «заморозилась». Если выражения (2) – (5) подставить в уравнение (1) и приравнять к нулю, то можно получить выражение для критического значения радиуса наночастицы $R_{\text{сг}}$:

$$R_{\text{сг}} = \frac{\Delta G_{\text{гидр}} \cdot \frac{8h}{D^2 \cdot c \cdot N_A} + \frac{\Phi_0 \epsilon_{\text{сг}}}{k} \cdot \frac{|\Delta\phi|}{2} - 2\pi\gamma}{\frac{\pi \epsilon_0 \epsilon_{\text{сг}}}{h} \cdot \frac{|\Delta\phi|^2}{2} - \pi\tilde{\gamma}}. \quad (6)$$

При радиусе цилиндра наночастицы меньше $R_{\text{сг}}$ энтропийный член в выражении (1) для свободной энергии будет превышать энергию связи «выбитых» липидов и внедрение наночастицы в бислой будет термодинамически выгодным, так как в этом случае значение $\Delta G_1 < 0$. Если наночастица заряжена отрицательно (в выражении (6) $\Phi_0 \leq 0$), это затрудняет ее внедрение в мембрану. В этом случае ей нужно преодолеть силы электростатического отталкивания, критический радиус $R_{\text{сг}}$ из выражения (6) уменьшается. Напротив, если наночастица заряжена положительно, то электростатические силы помогают ей внедриться в бислой. Критический радиус $R_{\text{сг}}$ из выражения (6) при этом увеличивается.

Сделаем оценки критических радиусов наночастиц для оксидов кремния и алюминия. По литературным данным можно взять следующие значения: линейное натяжение кромки поры $\approx 10^{-11}$ Н, энергия поверхностного натяжения мембраны $\tilde{\gamma} \approx 0.03$ мН/м, толщина мембраны $h \approx 10^{-8}$ м, разность электрических потенциалов на внутренней и внешней поверхностях мембраны $\Delta\phi = 0.5$ В, диэлектрическая проницаемость липидного бислоя $\epsilon_{\text{л}} = 3$, диаметр молекулы воды $D \approx 0.28$ нм, расстояние от плоскости скольжения до поверхности наночастицы $x \approx 2D$, коэффициент гидрофобности сольватной оболочки наночастицы $c_{\text{г}} = 90$, диэлектрическая проницаемость наночастиц кварца $\epsilon_{\text{сг}} = 4$, дзета-потенциал наночастиц кварца $\phi(x) = -35$ мВ, диэлектрическая проницаемость наночастиц оксида алюминия $\epsilon_{\text{сг}} = 10$, дзета-потенциал наночастиц оксида алюминия $\phi(x) = 15$ мВ, концентрация анионов в буфере $C_0 = 140$ мМ/л, валентность ионов буфера $z = 1$, диэлектрическая проницаемость буфера $\epsilon = 120$ [24]. Подставив эти величины в выражение (6), получим величины критических диаметров наночастиц кремния 6 нм, оксида алюминия – 20 нм.

Действительно, ранее экспериментально установлено, что значение $R_{\text{сг}}$ для корунда Al_2O_3 составляет 15–20 нм (дзета-потенциал поверхности +15 мВ). Значение $R_{\text{сг}}$ для кварца SiO_2 составляет 5–8 нм (дзета-потенциал поверхности –35 мВ) [3, 4]. Чем выше дзета-потенциал поверхности, тем выше и критический радиус наночастицы. Наночастицы с большим радиусом, чем $R_{\text{сг}}$, просто адсорбируются на поверхности и не разрушают биомембрану.

Можно предположить, что при радиусах наночастиц, меньших некоторого значения R_{\min} , поры в мембранах не будут появляться. После выхода наночастиц такого размера из мембран образованные ими поры будут затягиваться. В работе [20] приведена оценка для R_{\min} :

$$R_{\min} = \frac{\gamma}{\tilde{\gamma} + \frac{\epsilon_0(\epsilon_B - \epsilon_L)}{h} \cdot \frac{|\Delta\Phi|^2}{2}}$$

Подставляя приведенные выше значения, получим $R_{\min} = 1.1$ нм. Можно сделать вывод, что происходит разрушение мембраны эритроцита при взаимодействии с наночастицами радиусом $R_{\min} \leq r \leq R_{cr}$. Этот процесс нарушает транспортные функции эритроцитов, ускоряет процессы старения красных кровяных клеток. Все эти факторы могут привести к различным сердечно-сосудистым заболеваниям у человека уже в довольно молодом возрасте. Наночастицы такого рода, проникнув через ядерную мембрану, могут «прилипнуть» к различным органеллам или образовывать аддукты ДНК, способные вызывать структурные разрушения и мутации [1, 2].

Становится понятно, почему некоторые косметические кремы и скрабы являются опасными для кожи. Кристаллы минералов, используемых в этих кремах, измельчаются до очень маленького размера. Если этот размер меньше R_{cr} для данного кристалла, то наночастицы, содержащиеся в креме, начнут разрушать клетки эпидермиса.

ВЫВОДЫ

Наночастицы – патогенный экзогенный фактор, меняющий структуру и функции биомембран [1–4]. В мембрану проникают наночастицы, имеющие радиус меньше критического значения R_{cr} . При этом микровязкость липидного бислоя биомембран уменьшается, образуются сквозные поры, которые могут слиться в трещины и разрушить мембрану [3, 4]. Если радиус наночастиц больше критического, то они адсорбируются на поверхности мембран, увеличивая их микровязкость [3, 4]. В обоих случаях наночастицы нарушают нормальное функционирование мембран и клеток. В представленной работе дана термодинамическая модель прямого (не за счет эндоцитоза) проникновения наночастиц в липидный бислой мембраны. Показано, что при увеличении дзета-потенциала наночастицы увеличивается ее значение R_{cr} .

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. N. Kim, M. J. Hackett, J. Park, and T. Hyeon, *Chem. Mater.* **26**, 59 (2014).
2. M. A. Maurer-Jones, I. L. Gunsolus, C. J. Murphy, and C. L. Haynes, *Anal. Chem.* **85** (6), 3036 (2013).
3. П. В. Мокрушников, Л. Е. Панин, Б. Н. Зайцев и др., *Биофизика* **56** (6), 1105 (2011).
4. A. I. Kozelskaya, A. V. Panin, I. A. Khlusov, et al., *Toxicology in Vitro* **37**, 34 (2016).
5. Л. Е. Панин и П. В. Мокрушников, *Биофизика* **59** (1), 127 (2014).
6. P. V. Mokrushnikov, L. E. Panin, and B. N. Zaitsev, *Gen. Physiol. Biophys.* **34** (3), 311 (2015).
7. Л. Е. Панин, П. В. Мокрушников, В. Г. Куницын и др., *Физич. мезомеханика* **14** (1), 5 (2011).
8. П. В. Мокрушников, *Биофизика* **62** (2), 330 (2017).
9. П. В. Мокрушников, *Труды Новосибирского государственного архитектурно-строительного университета (Сибстрин)* **21** (1) 17 (2018).
10. Л. Е. Панин, П. В. Мокрушников, Р. А. Князев и др., *Атеросклероз* **6**, 12 (2012).
11. В. Г. Куницын, П. В. Мокрушников и Л. Е. Панин, *Бюл. СО РАМН* **5** (127), 28 (2007).
12. П. В. Мокрушников, *Бюл. СО РАМН* **1** (147), 38 (2010).
13. L. E. Panin, P. V. Mokrushnikov, V. G. Kunitsyn, and B. N. Zaitsev, *J. Phys. Chem. B* **114**, 9462 (2010).
14. L. E. Panin, P. V. Mokrushnikov, V. G. Kunitsyn, and B. N. Zaitsev, *J. Phys. Chem. B* **115**, 14969 (2011).
15. П. В. Мокрушников, А. Н. Дударев, Т. А. Ткаченко и др., *Биол. мембраны* **33** (6), 406 (2016).
16. Л. Е. Панин и П. В. Мокрушников, *Вестн. Новосибирского гос. пед. ун-та* **5** (15), 101 (2013).
17. О. Н. Потеряева, Г. С. Русских, П. В. Мокрушников и др., *Вестн. Уральской мед. акад. науки* **48** (2), 149 (2014).
18. П. В. Мокрушников, Л. П. Осипова, Т. В. Гольцова и А. А. Розуменко, *Якутский мед. журн.* **54** (2), 15 (2016).
19. В. Ф. Антонов, Е. Ю. Смирнова и Е. В. Шевченко, *Липидные мембраны при фазовых превращениях* (Наука, М., 1992).
20. Ю. А. Чизмаджев, В. Б. Аракелян и В. Ф. Пастушенко, *Биофизика мембран* (Наука, М., 1981).
21. S. A. Akimov, P. E. Volynsky, T. R. Galimzyanov, et al., *Sci. Reports* **7** (1), 12152 (2017).
22. S. A. Akimov, P. E. Volynsky, T. R. Galimzyanov, et al., *Sci. Reports* **7** (1), 12509 (2017).
23. В. Н. Вережников, *Избранные главы коллоидной химии* (Воронежский гос. ун-т, Воронеж, 2011).
24. А. Б. Рубин, *Биофизика* (Наука, М., 2004).

The Mechanism of Interaction of Metal-Oxide Nanoparticles with Biological Membranes

P.V. Mokrushnikov

*Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (SIBSTRIN),
Leningradskaya ul. 113, Novosibirsk, 630008 Russia*

Advances in nanotechnologies, artificial methods for synthesis of metal-oxide nanoparticles with sizes between 1 to 100 nm bring up the concern about the appropriate biosafety level for the materials obtained. Nanoparticles having size less than 10 nm are able to penetrate into the bloodstream, and through the bloodstream can enter various organs such as brain, liver, kidneys, lungs, and spleen. Nanoparticles show bactericidal activity against pathogenic bacteria that disturb the structure and functions of natural biomembranes. Earlier in vitro studies showed that nanoparticles with a diameter below a critical value of R_{cr} permeate the membrane. As a result, microviscosity of the lipid bilayer of biomembranes decreases. This process is accompanied with the formation of transversal pores which can merge into cracks and destroy the membrane. When nanoparticles are larger than a critical size, adsorption of these nanoparticles onto the membrane surfaces leads to an increase in membrane microviscosity. In both cases, nanoparticles disrupt normal function of natural biomembranes and cells. This paper presents a thermodynamic model of the direct (not relying on endocytosis) penetration of nanoparticles into the lipid bilayer membrane. It was shown that the R_{cr} value increases with increase in zeta potential of the nanoparticle.

Keywords: plasma membranes, mechanical stresses in biomembranes, structural transitions in biomembranes, interaction of nanoparticles with biomembranes