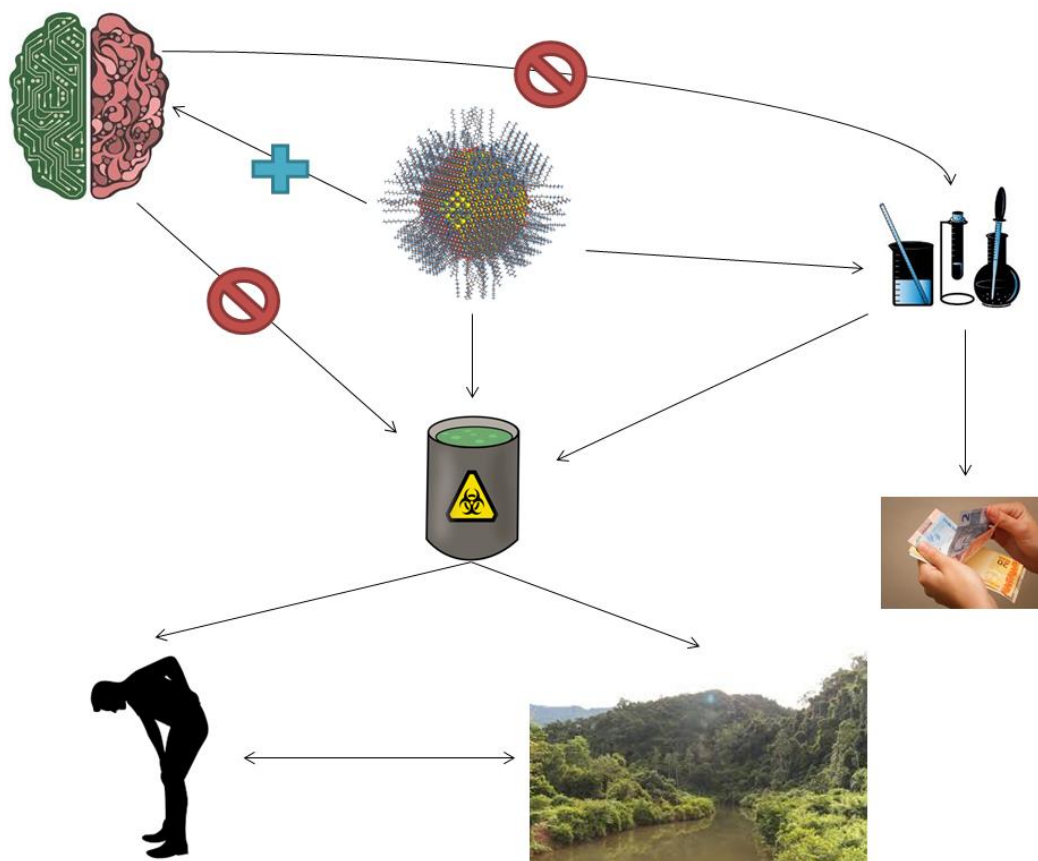


Graphical Abstract



Benefits of artificial intelligence use to optimize and predict synthesis and properties of nanoparticles

MACHINE LEARNING NA NANOTECNOLOGIA: COMO A IA TRANSFORMA A SÍNTESE E A SEGURANÇA DE NANOPARTÍCULAS

Camila A. R. Branco^a, João Kazlauckas^{a*} e Lucas G. S. de Oliveira^a

^aDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-900 São Paulo - SP

*e-mail: joaokazlauckas@usp.br

Resumo: Conceito amplo voltado à criação de sistemas computacionais de resolução de problemas, a inteligência artificial (IA) tem avançado especialmente em aprendizado de máquina (machine learning), transformando métodos de síntese e aplicação de nanopartículas tradicionais, antes complexos e custosos. Análises computacionais baseadas em IA vêm sendo utilizadas para tornar a experimentação na área mais eficiente, baseada em dados gerados por pesquisadores e indústrias. Essa capacidade permite a previsão precisa das condições ideais de síntese para nanopartículas com propriedades específicas, acelerando o desenvolvimento de materiais para catálise, medicina, sensores e outras áreas. Técnicas chave de machine learning, como Redes Neurais Artificiais (RNAs) e Random Forests (RFs), destacam-se na captura de padrões não-lineares e na previsão precisa das propriedades das nanopartículas. Além disso, algoritmos genéticos são eficazes na otimização de propriedades alvo de nanomateriais, melhorando simultaneamente múltiplos objetivos, como propriedades ópticas e reatividade. Além disso, a IA desempenha um papel crucial na avaliação da segurança das nanopartículas, integrando dados toxicológicos para prever riscos potenciais à saúde e ao meio ambiente, apoiando decisões regulatórias e garantindo usos comerciais seguros. As IAs estão remodelando a pesquisa e aplicação de nanopartículas, oferecendo caminhos inovadores para otimizar processos de síntese e garantir a segurança nos avanços da nanotecnologia.

Palavras-chave: nanopartículas, inteligência artificial, aprendizado de máquina, redes neurais, Random Forests

MACHINE LEARNING IN NANOTECHNOLOGY: HOW AI TRANSFORMS NANOPARTICLE SYNTHESIS AND SAFETY

A broad concept focused on the creation of computational problem-solving systems, artificial intelligence (AI) has made significant advancements, particularly in machine learning, transforming traditional methods of nanoparticle synthesis and application, which were previously complex and costly. AI-based computational analyses are being utilized to make experimentation in this field more efficient, leveraging data generated by researchers and industries. This capability allows for the precise prediction of optimal synthesis conditions for nanoparticles with specific properties, accelerating the development of materials for catalysis, medicine, sensors, and other areas. Key machine learning techniques, such as Artificial Neural Networks (ANNs) and Random Forests (RFs), stand out in capturing non-linear patterns and accurately predicting nanoparticle properties. Additionally, genetic algorithms are effective in optimizing target properties of nanomaterials, simultaneously improving multiple objectives, such as optical properties and reactivity. Moreover, AI plays a crucial role in evaluating nanoparticle safety by integrating toxicological data to predict potential health and environmental risks, supporting regulatory decisions and ensuring safe commercial use. AI is reshaping nanoparticle research and application, offering innovative pathways to optimize synthesis processes and ensure safety in the advancements of nanotechnology.

Keywords: nanoparticles, artificial intelligence, machine learning, artificial neural networks, Random Forests

INTRODUÇÃO

A síntese de nanopartículas é um processo complexo, com muitas variáveis, como a composição dos reagentes, temperatura, pH e tempo de reação. Normalmente a descoberta e otimização de processos de síntese de nanopartículas envolvem experimentação laboratorial extensa e de alto custo.¹

Nanopartículas são materiais com dimensões em escala pequena, geralmente entre 1 e 100 nanômetros e devido ao seu tamanho, possuem propriedades físicas, químicas e biológicas únicas, tornando-as valiosas em uma ampla gama de aplicações. Segundo Torres Solís et al.,¹ o uso da inteligência artificial, como aprendizado de máquina e modelagem computacional, podem ser usados para analisar grandes conjuntos de dados experimentais e teóricos, identificar padrões e relacionamentos complexos entre as variáveis do processo, e então prever as condições ideais para a síntese de nanopartículas com propriedades desejadas e/ou prever suas características.

Inteligência Artificial (IA) é um conceito amplo da ciência que busca pela criação de sistemas que resolvam problemas, contudo não há uma definição exata e acadêmica para o que venha a ser a IA. O termo surgiu na década de 1950, com a Dartmouth College Conference.² A IA pode ser aplicada para projetar experimentos mais eficientes e econômicos, reduzindo a necessidade de tentativa e erro no laboratório (Figura 1). Isso economiza tempo e recursos, acelerando o desenvolvimento de novas nanopartículas com aplicações específicas, como em catálise, diagnóstico médico, entrega de medicamentos e sensores.

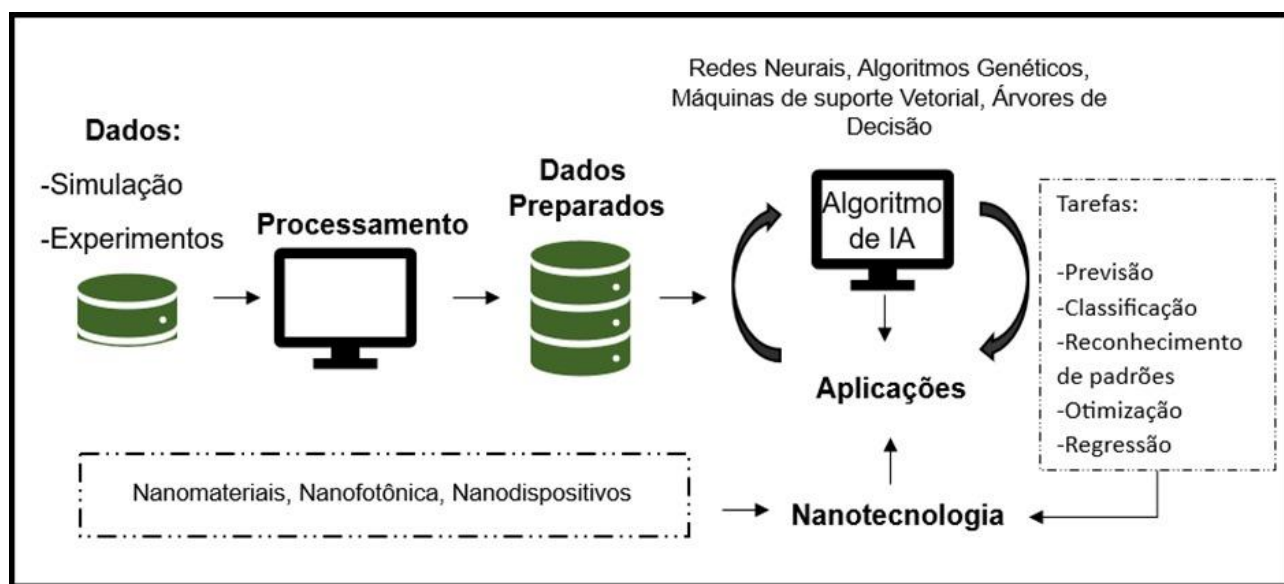


Figura 1. Algoritmos de I.A. na Nanotecnologia, adaptada¹

Lima, J. G. B. A.³ cita os Algoritmos Genéticos (AG) para a solução de problemas complexos em períodos curtos de tempos. Esse tipo de algoritmo é ideal para otimizar materiais nanofotônicos, pois melhoram e avaliam vários objetivos simultaneamente, fundamental para características independentes como propriedades óticas, geométrica, reatividade e aplicações. No entanto, é importante apontar que a eficácia da inteligência artificial na predição de síntese de nanopartículas depende da qualidade e quantidade dos dados disponíveis para treinar os modelos. Além disso, a interpretação dos resultados gerados por esses modelos também é crucial, pois eles podem fornecer insights valiosos para os cientistas entenderem melhor os processos subjacentes e desenvolverem novas estratégias de síntese mais eficientes e sustentáveis.¹

REFERÊNCIAL TEÓRICO

Principais Técnicas de IA para Nanoestruturas

Uma das técnicas de implementação de inteligência artificial na nanotecnologia é a Machine Learning, em que são feitas tarefas por meio de um conjunto de dados, sem que tenha uma programação específica para cada caso.⁴ Segundo Baum, F.,⁴ essa técnica tem se desenvolvido por suas vantagens, pois não há necessidade de grandes ajustes manuais, o que simplifica o processo e melhora a performance. Machine Learning também se destaca na resolução de problemas complexos, nos quais os métodos tradicionais não comportam, além de suportar grandes quantidades de dados.⁴ Os algoritmos podem ser classificados quanto ao tipo de supervisão durante treinamento, são quatro principais:⁴

- **Aprendizado por reforço:** é uma abordagem de aprendizado de máquina inspirada na psicologia comportamental, na qual um agente aprende a tomar decisões sequenciais interagindo com um ambiente, são utilizados em robótica e sistemas de controle.
- **Aprendizado supervisionado:** são necessários dados de entrada e de saída desejada (denominadas de labels) O objetivo do algoritmo é aprender uma função que mapeie as entradas para as saídas corretas, um exemplo são os e-mails. Esses são classificados como spam ou não spam ao chegarem na caixa de entrada.
- **Aprendizado não supervisionado:** Aqui, o algoritmo é treinado em um conjunto de dados que não possui saídas rotuladas. O objetivo é explorar a estrutura oculta nos dados para encontrar padrões ou agrupamentos significativos, como por exemplo clustering espacial baseado em densidade de aplicativos com ruído.
- **Aprendizado semi supervisionado:** o conjunto de dados possui uma pequena quantidade de dados rotulados e uma grande quantidade de dados não rotulados. Exemplos incluem algoritmos que combinam técnicas supervisionadas e não supervisionadas, como Algoritmos de Propagação de Rótulo e Máquinas de Vetores de Suporte Semi-Supervisionadas.

Dentro do escopo do uso da inteligência artificial na nanotecnologia, a área de destaque é o emprego de algoritmos de ML. A principal capacidade desse tipo de algoritmo é que a partir de modelos matemáticos, podem ser executadas tarefas como predição de efeitos a partir da alteração de uma variável ou o agrupamento de conjuntos a partir do reconhecimento de padrões. Considerando o grande número de variáveis que determinam os resultados da síntese de nanomateriais e a predição de suas propriedades, nem sempre todas as interações químicas e físicas são bem estabelecidas para um determinado processo. Sendo os algoritmos de ML baseados em um modelo matemático e não diretamente dependentes da interpretação dos fenômenos físicos e químicos, eles permitem contornar a dificuldade de se interpretar um fenômeno para estabelecer a relação entre as variáveis a fim de se otimizar uma síntese ou prever uma propriedade.⁵

Os algoritmos de ML utilizados com maior frequência na área são algoritmos supervisionados de regressão. Esse tipo de algoritmo é utilizado para prever uma propriedade representada por uma variável contínua a partir de uma ou mais variáveis iniciais, onde essas variáveis de entrada são rotuladas pelo analista⁶. Dois principais algoritmos que serão destacados a seguir são as Redes Neurais Artificiais (RNA) e o algoritmo de Random Forests. As RNAs são baseadas no funcionamento de uma rede neural biológica, sendo analogamente, estruturadas por camadas de neurônios interconectados, como representado na Figura 2.

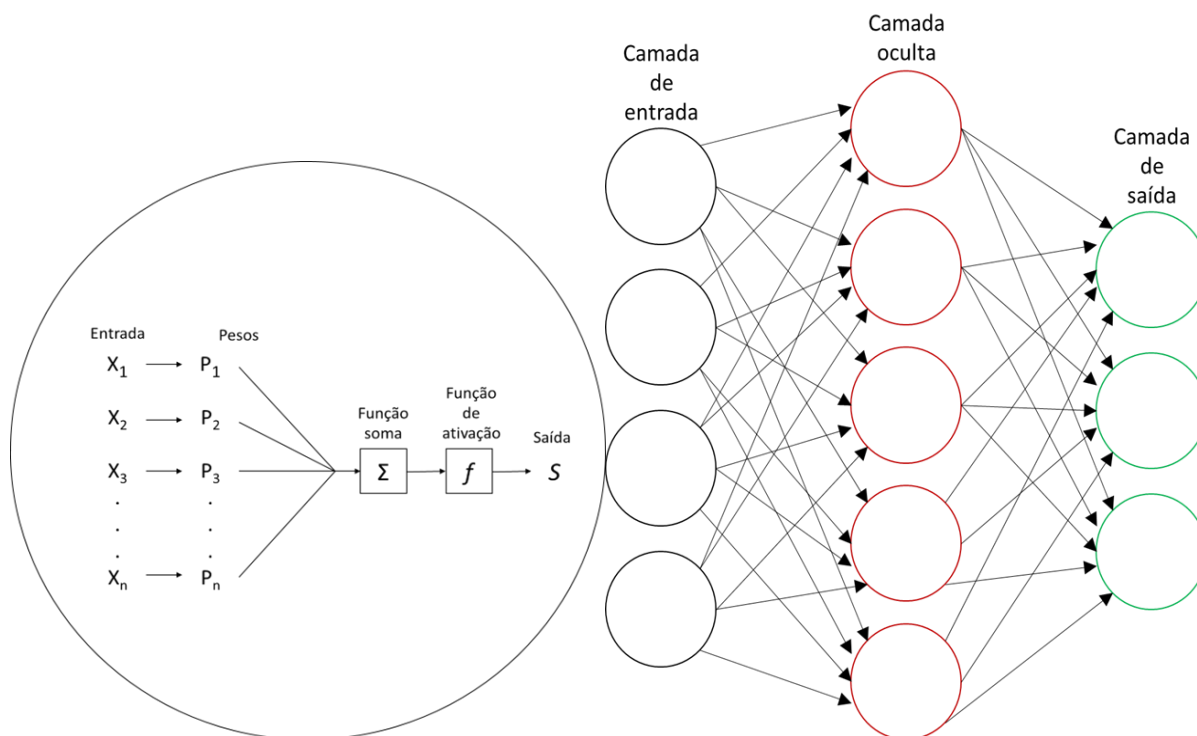


Figura 2. Representação de um neurônio artificial e a estruturação de uma RNA

As camadas essenciais para a construção de uma RNA são: a camada de entrada, as camadas ocultas e a camada de saída. Cada neurônio artificial possui um valor definido como seu viés de ativação, e recebe como entrada uma condição da reação de síntese da nanopartícula; uma função de soma ponderada é responsável por combinar as variáveis de acordo com o peso atribuído a elas e incrementar o viés de ativação do neurônio artificial; a soma será processada por uma função de ativação (análoga ao potencial de ação nos neurônios) que determinará se um neurônio gerará um sinal de saída e atribuirá ao modelo as relações não-lineares entre as condições reacionais da síntese de nanopartículas. A partir do processamento das variáveis de entrada pelos neurônios artificiais da primeira camada, será determinado quais novos neurônios serão ativados na camada seguinte, e assim sucessivamente pelas camadas ocultas, até que na camada de saída, um valor de uma determinada propriedade de uma nanopartícula será atribuído como resposta às condições

inicialmente estabelecidas. A previsão elaborada pelo algoritmo é processada por uma função de perda, que tem como objetivo comparar a predição com o valor real, já conhecido, e determinará se a fase de construção e treinamento foi concluída. Se o valor previsto possuir um erro maior que o aceitável, o processamento da rede será reiniciado com um novo conjunto de pesos e vieses de ativação para os neurônios, afinando o modelo para a nova predição.^{6,7} Para a construção de uma RNA, um conjunto de dados é separado em duas partes: uma para o treinamento, utilizada para refinar o modelo iterativamente; e outra parte para a validação do modelo, a fim de garantir que a RNA é capaz de fazer previsões a partir de novos dados que não fizeram parte do conjunto de treinamento.⁵

Outro algoritmo de ML importante para a tarefa de predição de propriedades de nanomateriais é o algoritmo de Random Forests, que consiste na combinação de predições de um conjunto de árvores de decisão.⁸ A construção de uma RF tem início com um banco de dados que correlaciona as propriedades de interesse com os parâmetros das reações de síntese dos nanomateriais. Desse banco de dados serão extraídas informações para alimentar árvores de decisões individuais pelo método de amostragem bootstrap, que consiste em selecionar amostras de dados aleatoriamente do banco, e permitindo que árvores diferentes possam ser treinadas com os mesmos dados ou que alguns conjuntos possam ser excluídos do conjunto de treinamento do modelo; dessa maneira, o peso que uma predição errada de uma árvore possui é reduzido, pois uma outra árvore pode gerar uma predição diferente a partir da mesma amostra de um conjunto de dados. Para cada amostra composta por um conjunto de dados, uma árvore levará em consideração um parâmetro reacional para subdividir o conjunto em diferentes segmentos como exemplificado na Figura 3.⁶

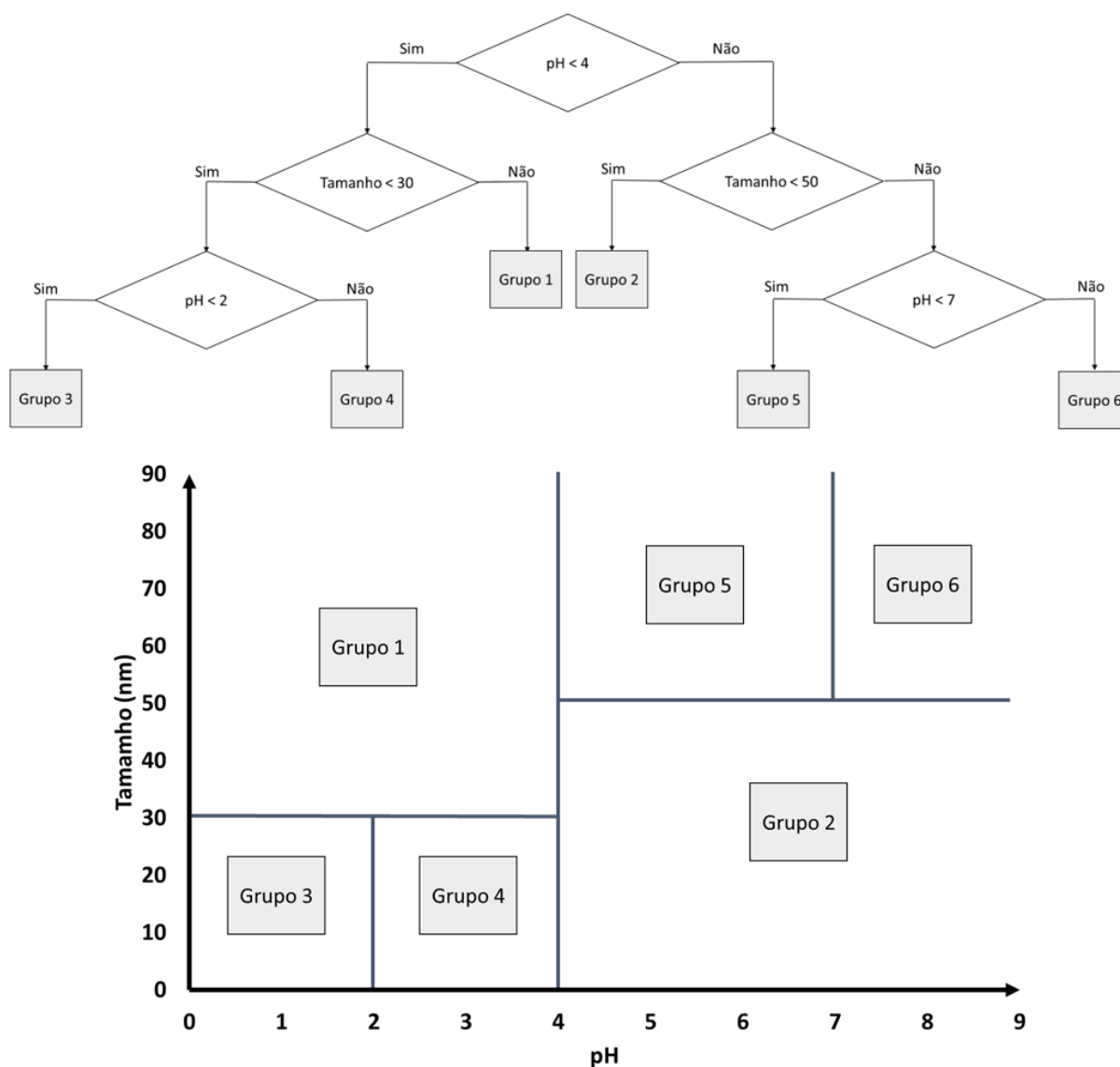


Figura 3. Exemplo de uma árvore de decisão para predição do tamanho de uma nanopartícula, considerando o pH de um meio reacional hipotético

Cada nó intermediário representa um atributo, por exemplo, pH maior que 5, ou temperatura menor que 70 °C. Cada ramo, uma regra de decisão e cada folha um resultado. Dessa maneira, cada árvore será capaz de gerar uma previsão, e a média das previsões do conjunto de diversas árvores será o resultado da previsão do modelo.

Previsão de Estrutura e Propriedades das Nanopartículas

A junção entre inteligência artificial e nanopartículas está se tornando cada vez mais importante devido ao potencial para acelerar seu desenvolvimento e aplicações em diversas áreas. Os algoritmos de IA podem ser usados para projetar e otimizar nanopartículas com propriedades específicas, como tamanho, forma, composição química e funcionalização superficial.¹

Os modelos de aprendizado de máquina podem analisar grandes conjuntos de dados experimentais e teóricos para identificar padrões que relacionam essas variáveis com as propriedades desejadas das nanopartículas, prevendo estrutura,⁹ condutividades elétricas¹⁰ e térmicas,¹¹ características ópticas,¹² magnéticas¹³ e toxicidade.^{14,15} Isso pode levar ao desenvolvimento mais rápido e eficiente de nanopartículas com aplicações em áreas como medicina, catalisação, sensores e materiais avançados.¹

As IAs podem ser usadas para otimizar e controlar os processos de síntese de nanopartículas, garantindo propriedades consistentes e reprodutíveis.^{1,2} Algoritmos de controle avançados podem monitorar e ajustar as condições de síntese em tempo real com base em dados de sensores, permitindo a produção em escala industrial de nanopartículas de alta qualidade.

O aprendizado profundo é uma subárea do aprendizado de máquina que envolve redes neurais profundas com múltiplas camadas de processamento. Ele é frequentemente usado para análise de imagens de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) ou microscopia de força atômica (AFM) para identificar características morfológicas das nanopartículas e prever suas propriedades.⁴

De acordo com Lima, J. G. B. A.,³ algoritmos genéticos (AG) e outras técnicas de otimização podem ser usados para a síntese de nanopartículas com propriedades desejadas e para prever suas características. O algoritmo genético, desenvolvido por John Holland na década de 60, é um modelo que se baseia na evolução biológica, principalmente na teoria da

seleção natural criada por Darwin, nele utilizam-se cruzamento ou recombinação, mutação e seleção na escolha de sistemas adaptativos e artificiais.⁴ As principais características são:

- Trabalha com uma codificação do conjunto de parâmetros, e não dos parâmetros em si.
- O algoritmo genético inicia sua busca a partir de uma população de pontos, não de um único ponto.
- O algoritmo genético usa informações de retorno, não de derivativos.
- O algoritmo genético usa regras de transição probabilísticas, não determinísticas.

Em seu artigo, Lima, J. G. B. A.,⁴ exemplificou o uso da AGM, algoritmo genético multiobjetivo, em duas fases. Na primeira fase foi definido os parâmetros de entrada, sendo escolhido o NSGA-II como algoritmo genético de soluções não dominadas. Na fase dois, foi realizado testes de avaliação, com o software de elementos finitos COMSOL Multiphysics como parâmetros de entrada. O autor descreve que o algoritmo operou de forma restrita e com testes de hipóteses estatísticas, mostrando-se efetivo.

Segurança na Exposição

Machine Learning (ML) tem se mostrado uma ferramenta valiosa nas ciências toxicológicas, especialmente em seu papel na análise e interpretação de dados.¹⁶ Esta tecnologia tem transformado a forma como avalia-se a toxicidade de drogas, explorando seus conceitos fundamentais e suas aplicações específicas nesse campo, auxiliando a elucidação de mecanismos biológicos nos quais novas substâncias podem estar envolvidas.

O ML tem uma contribuição valiosa para o desenvolvimento de modelos de avaliação de risco, o que melhora a capacidade dos profissionais da área de compreender e gerenciar os riscos associados às exposições químicas.^{17,18} A integração de grandes conjuntos de dados, como toxicogenômica e triagem de alto rendimento (*in vitro*) com o ML, tem sido

fundamental para desvendar as vias de toxicidade, analisar dados genômicos e examinar grandes conjuntos de dados.^{19,20} Embora a avaliação de riscos ou segurança química dependa muito de uma conjuntura de dados, a aplicação da informática a nível molecular (quimoinformática) também deve ser levada em consideração por sua capacidade de fornecer conclusões confiáveis aos responsáveis pelas políticas de regulamentação.²⁰

Dentro do campo de uso do ML existem diversas técnicas utilizadas para fazê-lo funcionar, são elas: Random Forests (RF), Decision Trees (DT), K-Nearest Neighbor (KNN) e Support Vector Machines (SVM).^{19,20} O principal deles escolhido para testes no campo da toxicologia é o RF, um método de aprendizagem que constrói uma infinidade de árvores de decisão durante o treinamento e classifica as informações em grupos ou prevê dados por regressão. Esse método é conhecido por sua robustez, escalabilidade e capacidade de lidar com dados de diferentes parâmetros, tornando-a uma escolha popular em diversas aplicações.¹⁹

Na literatura é citada a plataforma comercial ChemTunes•ToxGPS®, que se vale da integração de várias bases de dados que incluem parâmetros físico-químicos, metabolismo de xenobióticos, toxicocinética e o banco de dados ToxCast/Tox21,²¹ entre outros, que combina métodos de ML com informações quantitativas relacionadas a estrutura e toxicidade de diversas moléculas, sendo bastante utilizada em estudos in vitro de toxicidade para novas moléculas.^{21,22}

Em relação às nanopartículas (NPs), seu principal envolvimento com temas relacionados à saúde se dá com o chamado Drug Delivery System (DDS), que consiste em utilizar uma NP para melhorar um parâmetro farmacocinético (absorção, solubilidade, distribuição, evitar metabolismos) ou farmacodinâmico (interação fármaco-receptor) de uma molécula.²³ Os tipos de NP são bastante variados, incluem estruturas baseadas em polímeros, metais, estruturas de carbono, lipídeos e emulsões.²⁴ Atualmente, o desenvolvimento de novas NP tem sido focado em possíveis aplicações para tratamento de câncer em função de resultarem em tratamentos mais efetivos que os convencionais, porém seu custo também é

elevado não sendo frequentemente escolhido.²⁵ Por outro lado, apenas garantir que a nanoestrutura promoverá o aumento do desempenho no sistema que está sendo aplicada não justifica a sua liberação para uso comercial. No que diz respeito a esta questão é necessário que haja segurança no seu uso, principalmente nas áreas que envolvem diretamente a saúde humana, como a medicina e o meio ambiente. Nesse contexto, existem diversos questionamentos na literatura²³⁻²⁷ sobre os possíveis efeitos que essas NPs podem causar ao organismo humano, principalmente em seu uso a longo prazo. Testes in vivo e in vitro tem demonstrado acúmulo dessas moléculas em tecidos, como também potencial dano ao DNA e inflamações.²⁷

As NPs também possuem ampla aplicação na agricultura, suas características distintas permitem alterações nas funções genéticas das plantas, redução do uso de fertilizantes, inseticidas e pesticidas e tornam a planta mais resistente ao ambiente.²¹ Por outro lado, estudos apontam que o uso NPs na agricultura também traz impactos ecológicos negativos. A contaminação do solo e da água por essas estruturas acarretam em problemas como inibição do crescimento de outras plantas e organismos que estão inseridas no ecossistema, provocando aumento do estresse oxidativo.²⁸

Desse modo, a inteligência artificial está emergindo como uma ferramenta promissora na predição da toxicidade, revolucionando a forma como moléculas são avaliadas, seus impactos na saúde humana e no meio ambiente. A integração de dados que configuram os mecanismos biológicos envolvidos com técnicas avançadas de machine learning permite uma análise mais precisa e detalhada das vias de toxicidade, proporcionando uma melhor compreensão e auxiliando na avaliação de riscos. O uso da plataforma ChemTunes•ToxGPS® demonstra os benefícios de se combinar diversos bancos de dados e métodos quantitativos para prever a toxicidade de novas moléculas. Em suma, a IA não só otimiza os processos de pesquisa e desenvolvimento, mas também pode contribuir significativamente para a tomada de decisões regulatórias, assegurando que as nanopartículas sejam mais seguras para uso comercial.

CONCLUSÃO

O uso de IA no desenvolvimento de NP oferece uma forma nova de otimizar pesquisas, além de garantir a segurança e eficácia da nova estrutura proposta. Isto se dá em um primeiro momento com a análise de grandes volumes de dados experimentais e teóricos oriundos de pesquisas já realizadas, podendo ser aplicado na síntese de nanopartículas a fim de modelar a nova estrutura desejada em consonância com a sua aplicação. Além disso, a IA tem se mostrado um aliado poderoso na área da toxicologia, uma vez que é capaz de prever possíveis efeitos biológicos que uma molécula desconhecida possa vir a apresentar. Nesse contexto, pode vir a desempenhar um papel crucial na avaliação da segurança das nanopartículas, principalmente pelo fato de haverem poucos estudos sobre os possíveis danos causados pelo uso destas substâncias. A capacidade de gerar dados mais consistentes na predição pode contribuir significativamente para decisões regulatórias mais seguras, assegurando que as nanopartículas possam ser usadas comercialmente sem comprometer organismos vivos. Por outro lado, vale ressaltar que a eficácia da IA depende da qualidade e quantidade dos dados disponíveis para o treinamento dos modelos, bem como da interpretação precisa dos resultados gerados. Portanto, para maximizar os benefícios desta integração, é essencial investir em pesquisas com dados de alta qualidade.

Em suma, a combinação de inteligência artificial e nanotecnologia se mostra uma combinação com grande potencial, capaz de remodelar o campo da pesquisa e aplicação de nanopartículas, oferecendo caminhos inovadores para otimizar processos de síntese, melhorar propriedades materiais e garantir a segurança nos avanços da nanociência.

REFERÊNCIAS

1. Torres-Solis, C. A.; Quiroz-Juárez, M. A. *Mundo Nano*. (2023), <https://doi.org/10.22201/ceich.24485691e.2023.31.69775>.
2. Sichman, J. S.; *Estudos avançados* (2021), doi: 10.1590/s0103-4014.2021.35101.004.
3. Lima, J. G. B. A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil, 2023.
4. Baum, F.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2020.
5. Tao, H. et al.; *Nat. Rev. Mater.* **2021**, 6, 701.
6. Chen, X.; LV, H. *NPG Asia Mater.* **2022**, 14, 69.
7. Gasteiger, J.; Zupan, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 503.
8. Ahmadi Azqhandi, M. H. et al., *J. of Colloid and Interfa. Sci.* **2017**, 505, 278.
9. Lignos, I.; Maceiczky, R.; deMello, A. J.; *Acc. Chem. Res.* (2017), doi: 10.1021/acs.accounts.7b00088
10. Reiss, P.; Carrière, M.; Lincheneau, C.; Vaure, L.; Tamang, S.; *Chem. Rev.* (2016), doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00116
11. Cui, W.; Cao, Z.; Li, X.; Lu, L.; Ma, T.; Wang, Q.; *Powder Technol.* (2022), doi: 10.1016/j.powtec.2021.117078.
12. West, J. L.; Halas, N. J.; *Annu. Rev. Biomed. Eng.* (2003), doi: 10.1146/annurev.bioeng.5.011303.120723.
13. He, H.; Wang, Y.; Qi, Y.; Xu, Z.; Li, Y.; Wang, Y.; *Nano Energy* (2023), doi: 10.1016/j.nanoen.2023.108965.
14. Baharifar, H.; Amani, A.; *J. Pharm. Sci.* (2017), doi:10.1016/j.xphs.2016.10.013.
15. Furxhi, I.; Murphy, F.; Mullins, M.; Poland, C. A. *Toxicol. Lett.* (2019), doi: 10.1016/j.toxlet.2019.05.016.
16. Brown, N. et al.; *J. Comput. Aided. Mol.* (2020), doi:10.1007/s10822-020-00317.
17. Jia X.; Wang T.; Zhu H.; *Environ. Sci. Technol.* (2023) doi: 10.1021/acs.est.3c00653.

18. Tonoyan L; Siraki A.G.; *Front. Drug Discov.* (2024), doi:
10.3389/fddsv.2024.1336025.
19. Thi, T. V. T.; Agung, S. W.; Hilal, T.; Kil, T. C.; *J. of Chem. Infor. and Model*
(2023), doi: 10.1021/acs.jcim.3c00200.
20. Grenet, I.; Yonghua Y.; Comet, J.P.; Erol, G. *Inter. Conf. on Artif. Neural Networks*
(2018), doi:10.1007/978-3-030-01418-6_33.
21. David O Onyango et al.; *Toxic. Sci.*, doi:10.1093/toxsci/kfad082.
22. Donghyeon, K.; Jaeseong, J.; Jinhee, C.; *ACS Omega* doi:
10.1021/acsomega.4c04474.
23. Najahi-Missaoui, W.; Robert, D. A.; Cummings, B.S.; *Inter. J. of Mol. Sci.* (2021),
doi:10.3390/ijms22010385.
24. Chávez-García, D.; Juarez-Moreno, Karla; *IntechOpen* (2023),
doi:10.5772/intechopen.111883.
25. Karthikeyan, E.; Sivaneswari; S.; Anandakumar S.; *Biomed. Tec.* (2023),
doi:10.1016/j.bmt.2023.09.001.
26. Egbuna, C. et al.; *J. of Toxic.* (2021), doi:10.1155/2021/9954443.
27. Khalili. F. J; Jafari, S.; Eghbal, M.A.; *Adv Pharm Bull* (2015), doi:
10.15171/apb.2015.061.
28. Muthu, T.; Hee Youn Chi; Seung-Hyun Kim; *Plant Physiol. and Biochem* (2024),
doi:10.1016/j.plaphy.2024.108370.