

УДК(542.2:546.3-168):615.9

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ РАЗЛИЧНОЙ РАЗМЕРНОСТИ (обзор литературы)

Н.С. Леоненко, кандидат биол. наук

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

РЕЗЮМЕ. В статье проанализированы результаты научных публикаций по токсикологической оценке химических соединений нано- и макро-размерности. Показано, что наночастицы не всегда обладают более высокой токсичностью по сравнению с таковой для микро- и макроматериалов, а степень общей опасности их может быть выше и зависеть от большого количества характеристик и свойств наночастиц и их изменений. Пока имеющиеся данные не позволяют сделать окончательные выводы. Ввиду высокого уровня сложности и неопределенности многих аспектов в этой области, оценка опасности и научно-обоснованная разработка соответствующих стратегий и правил связаны с большими трудностями.

Ключевые слова: наноматериалы, макроформы, свойства, токсическое действие.

Интенсивное развитие производства и использования наноматериалов, обладающих высокой реакционной способностью и реактивностью по сравнению с другими материалами большего размера, требует изучения токсических свойств их, выяснения проявлений эффектов и механизмов токсичности и ответных реакций организма на действие вредного вещества на уровне клетки, органов, организма; установления мишеней и особенностей токсического действия; оценки воздействия их на разные виды организмов, прогнозирования опасности для людей, животных, растений и экосистем в целом, разработки критериев вредного действия материалов, имеющих нанометровые размеры, и рекомендаций по безопасному использованию их.

В соответствии с современными представлениями о составе, физико-химических свойствах и форме наноматериалов можно выделить основные следующие их виды: углеродные наночастицы (фуллерены, нанотрубки, графены, нанопены, нанопровода и др.), наночастицы элементарных (простых) веществ, бинарных соединений (окислов, сульфидов, нитридов и др.), сложных (тройных и более) химических соединений и композитных соединений на основе кремния, магния, цинка, титана, золота, серебра и др. металлов, квантовые точки, нанороботы и наночастицы органических полимеров и биополимеров [1]. По форме различают точечные наночастицы (с размером менее 100 нм в любом измерении), линейные (протяжные) объекты, такие как нанотрубки углерода, нановолокна, нанонити, нанофиламенты, что характеризуются одним макроскопическим измерением (длиной), двумерные объекты (пленки нанометровой толщины) и, наконец, трехмерные объекты с тонкой (фрактальной)

структурой в нанометровом диапазоне (нанопен), нанокompозиты и др. По физическому состоянию при измельчении получают наночастицы в форме сплошных фаз или макродисперсий, а при молекулярной конденсации наночастиц из растворов или из газовой фазы, насыщенной парами веществ под влиянием восстановителей, электрического разряда, лазерного излучения, высокотемпературной плазмы и др. — конденсированные НЧ.

Свойства, благодаря которым наноматериалы столь привлекательны для широкого использования, делают их при определенном стечении обстоятельств опасными для человека и природы. Поэтому изучение их токсичности является важным аспектом с точки зрения оценки риска их влияния на окружающую среду, включая живые организмы.

Известно, что наночастицы могут поступать в организм через органы дыхания, а также желудочно-кишечный тракт при заглатывании. Предполагаются и такие пути поступления, как трансдермальный и интраназальный через ольфакторный тракт напрямую в центральную нервную систему. При этом они могут накапливаться в костном мозге, центральной и периферической нервной системах, органах желудочно-кишечного тракта, легких, печени, почках, лимфатических узлах, иметь длительный период полувыведения [2, 3]. Однако большинство наночастиц нельзя однозначно отнести к «загрязняющим» веществам, поскольку они могут поступать в организм человека при медицинских, косметических или оздоровительных процедурах или за счет контакта с бытовыми предметами и материалами, выполненными с использованием наночастиц.

Наиболее распространенным путем попадания нановеществ в организм есть ингаляционный [3]. Это связано с производственными-

ми процессами, а также поступлением их из окружающей среды как результат выбросов промышленных объектов, транспорта, использования аэрозолей с наночастицами в быту, природных процессов (извержение вулканов, пылевые бури и др.). Считается, что благодаря своим малым размерам наночастицы могут быстро преодолевать биологические барьеры и распределяться по организму.

В желудочно-кишечный тракт наночастицы могут попадать не только прямо из еды или воды, а и вместе со слизью из дыхательных путей [2,3]. Согласно данным литературы наночастицы, которые поступают в кишечник, способны проникать через его слизистую и распределяться по организму. Вместе с тем, другая группа ученых не выявила доказательств того, что наночастицы, которые поступили *per os*, способны всасываться. Они считают, что наноматериалы выделяются транзитом, не попадая во внутреннюю среду. Дискуссионным остается вопрос относительно возможности транскутанного пути попадания наночастиц в организм позвоночных. Причем, проникновение зависит от размера частицы и химического состава ее внешней оболочки.

Как и для любого вещества, для наночастиц основным механизмом "доставки" к органам есть гематогенный путь. Вместе с тем уже установлено, что некоторые наночастицы способны перемещаться аксональным транспортом и лимфатическими путями. Так, в опытах на крысах показано, что при ингаляции меченых метками фуллеренов и карбоновых наночастиц со средним диаметром около 35 нм последние накапливаются в обонятельной луковице мозга крыс, что указывало именно на нейрональный транспорт как путь их поступления в ЦНС. В этом аспекте значительный интерес вызывает способность наночастиц связываться с белками во время пребывания в организме. Было показано, что в белках, которые абсорбируются на наночастицах, происходят конформационные изменения, а как это влияет на свойства наночастиц связанных с белками плазмы крови — неизвестно.

С 2000 года опубликовано около 10000 работ, посвященных изучению нанотоксичности, причем выход половины этих работ приходится на последние годы. Для получения общей картины представлений о нанотоксичности было проанализировано около 6600 работ, посвященных этой проблеме [4]. В первую очередь отмечалось то обстоятельство, что ряд работ содержали серьезные ошибки, которые, в основном, имели недостаточное количество характеристик того или иного наноматериала, степенью его очистки, отсутствием

информации о контрольных экспериментах, а также неподходящие концентрации «потенциальной угрозы», применявшиеся для изучения как *in vitro* так и *in vivo*. Подчеркивается, что критерием безопасности системы является не абсолютное отсутствие влияния (которого невозможно достичь ни для наносистем, ни для обычных веществ), а то, что изученный материал не представляет собой опасности в тех концентрациях, в которых он может контактировать с организмом человека.

Согласно опубликованным и цитированным работам, токсикологическая концепция оценки наночастиц базируется на относительно систематическом изучении немного более 10 типов частиц: серебра, золота, меди, алюминия, диоксида титана, оксидов цинка и кремния, фуллеренов, углеродных нанотрубок, оксида алюминия, оксида железа, селенида кадмия и ряда других [5]. Для сравнения токсичности и опасности нано- и макроформ веществ для последних мы использовали величины среднесмертельных доз, предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны и классы их опасности как наиболее доступные и обоснованные по результатам расширенной токсикологической оценки. Наиболее изучены наночастицы серебра, оксида титана и углеродные наночастицы.

При исследовании острой токсичности наночастиц (НЧ) геля серебра на крысах Sprague Dawley установлены среднесмертельные дозы — ЛД₅₀ при пероральном пути поступления — 1266 мг/кг, при нанесении на кожу — более 2000 мг/кг. ЛД₅₀ коллоидного раствора серебра и нитрата серебра в опытах на мышах составляли 2820 та 125 мг/кг соответственно [6]. То есть, нитрат серебра был значительно более токсичным по сравнению с наночастицами этого металла. Согласно другим исследованиям наноразмерные частицы серебра (средний размер 10 нм.), объемная концентрация (по серебру) 0,27 мг/мл, стабилизированы ПАВ, по величине среднесмертельной дозы при однократном внутрижелудочном пути поступления относятся к малоопасным веществам (4 класс опасности, ЛД₅₀ больше 5000 мг/кг) [7].

При оценке ингаляционного воздействия НЧ серебра в различных публикациях приводятся результаты, согласно которым исследованные объекты размером 20-65 нм в концентрациях $1,73 \cdot 10^4$ — $1,32 \cdot 10^6$ частиц/см³ в течение двадцати восьми дней эксперимента либо не вызывали значимых изменений в массе тела и больших отклонений от контрольной группы биохимических показателей периферической крови, либо отмечались изменения некоторых биохимических показате-

телей [6], а каких-либо патологических изменений в легких и носовой полости по сравнению с контрольной группой не выявлено [8]. В ингаляционном эксперименте длительностью 13 недель показано, что органами-мишенями для НЧ серебра были печень и легкие [9]. Также установлено, что НЧ серебра обладали способностью проникать в результате аксонального транспорта в обонятельную луковицу головного мозга.

Внутрижелудочное введение грызунам водной суспензии Ag (10-60 нм, 0,27 мг/мл) в течение 28 дней не вызывало выраженных отклонений в динамике прироста массы внутренних органов, а также изменений в биохимическом составе крови. В другом эксперименте также внутрижелудочное введение нано-Ag со средним размером НЧ 35 нм крысам в течение 28 дней в дозе 0,1 мг/кг массы тела не приводило к существенным изменениям роста животных, интегральных, гематологических, биохимических показателей, состояния систем детоксикации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, уровня основных популяций нормальной и транзиторной микрофлоры толстого кишечника [10].

При сравнительных исследованиях при пероральном воздействии на крыс НЧ Ag - 14,3±3 нм и AgSO₄ в дозах 0,01; 0,05; 0,5; 5 мг/л в течение 30 и 90 дней наблюдались менее выраженные эффекты повреждения печени серебром в наноформе, чем сульфатом серебра. Однако не было получено убедительных данных по приоритетности воздействия серебра в нано- и ионной форме на морфофункциональное состояние. Пролонгирование времени воздействия НЧ серебра и AgSO₄ с 1 до 3-х месяцев приводило к повышению деструктивных изменений в печени крыс как для НЧ серебра, так и в большей степени для AgSO₄, что может быть подтверждением кумулятивности соединений серебра [11], а также экранирования наночастиц стабилизатором.

Экспериментальное изучение последствий хронического перорального поступления нефункционализированных сферических частиц наносеребра диаметром 20-40 нм (10-90 процентиль) на показатели жизнедеятельности беспородных белых крыс оценено в ходе шестимесячного хронического эксперимента с применением трёх доз (0,056 мг/кг/день, 0,011 мг/кг/день и 0,0022 мг/кг/день) с использованием широкого комплекса физиологических, гистоморфологических, гематологических, биохимических и иммунологических методов исследования [12]. Установлено, что длительное воздействие гидрозоля наносеребра оказывало дозозависимое общетоксическое действие, развивающееся на фоне накоп-

ления наночастиц в органах животных. Пороговая доза по системному эффекту установлена на уровне 0,0022 мг/кг. При длительном пероральном поступлении наносеребра в организм проявлялись его кумулятивные свойства.

Необходимо отметить, что для солей серебра макроформ в хроническом эксперименте установлен недействующий уровень 0,0022 мг/кг, при этом серебро не проникало через кожу и плацентарный барьер, а основным в механизме действия было связывание с белками. Для серебра металлического утверждена ПДК в воздухе рабочей зоны — 1 мг/м³, 2 класс опасности, для неорганических солей серебра — 0,5 мг/м³, 2 класс опасности, а органических — 2 мг/м³, 3 класс опасности.

В экспериментах по оценке проникновения НЧ серебра через биологические барьеры (гематоэнцефалический, плацентарный и молочной железы) использовали НЧ серебра размером 34,9 ± 14,8 нм, стабилизированные низкомолекулярным поливинилпирролидоном. Установлено, что средний уровень накопления НЧ в плодах, как минимум, в 10-100 раз превосходил проникновение их через гематоэнцефалический барьер в головной мозг самок крыс. Таким образом, были получены экспериментальные доказательства переноса НЧ серебра от матери к потомству через плаценту и с грудным молоком [13].

Проведёнными исследованиями эмбриотоксического действия аргентонаночастиц со средним диаметром 23,2 нм и содержанием их в количестве 1,1 · 10¹¹ в 1 мл, установлено, что сферические НЧ серебра вызывали в организме беременных самок ряд патологических сдвигов, однако отклонения в развитии плодов *in utero* были малочисленными и ограничивались лишь увеличением постимплантационной и общей внутриутробной гибели. Последствия пренатальной экспозиции проявлялись у потомства после рождения в виде персистирующего торможения прироста массы тела, гематологических сдвигов и изменений поведенческого паттерна и метаболического фенотипа [14]. Имеются литературные данные об отсутствии у наносеребра влияния на репродуктивную функцию [10].

Согласно данным литературы, серебро в форме НЧ при приеме с пищей биодоступно. В эксперименте оно всасывается в желудочно-кишечном тракте, распределяется по органам и тканям, накапливается в печени, почках и селезенке; у беременных и кормящих крыс проникает через фетоплацентарный барьер и в грудное молоко. Получены также данные о возможности проникновения перорально вводимого нано-Ag в головной мозг через гемато-энцефа-

личный барьер. В токсикологических исследованиях *in vivo* установлено, что НЧ Ag в большинстве случаев проявляют низкую острую токсичность для высших животных [10].

В других экспериментах показано, что признаки общетоксического действия наноразмерных частиц серебра в опытах *in vivo* отмечались в дозах 30-150 мг/животное при изучении острой токсичности, в дозах 0,9-2,7 мг/животное – при изучении субхронической токсичности и в концентрации 0,005 мг/мл – при проведении длительных экспериментов на животных. То есть, с увеличением длительности введения НЧ серебра увеличивается его опасность.

В опытах *in vitro* общетоксическое действие наноразмерных частиц серебра было выявлено в концентрациях 0,001 мг/мл на одну пробу бактерий и 0,005 мг/мл на одну пробу спермы [7]. В результате сравнительных исследований общетоксического действия в экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено что, несмотря на то, что наноразмерные частицы серебра не вызывали гибели лабораторных животных при однократном остром внутрижелудочном воздействии дозы 150 мг/животное (5000 мг/кг), они оказывали токсическое действие на центральную нервную систему. При этом чувствительность используемых методов *in vivo* не позволяла выявить токсическое действие в низких дозах в острых опытах, для этого необходимо проведение длительных экспериментов на животных. Наноразмерные частицы серебра в концентрации 5 г/л не оказывали раздражающего действия на кожные покровы, но умеренно раздражали слизистые оболочки [7]. Механизм развития токсичности связан с окислительным стрессом, нарушением функций митохондрий и увеличением проницаемости мембраны. Также установлена высокая стабильность НЧ серебра в окружающей среде и способность сохранять токсические свойства на протяжении длительного времени.

Таким образом, при оценке токсического действия НЧ серебра, согласно данным литературы, использовались самые разные величины их размеров (от 10 до 65 нм) при разных путях поступления в организм и длительности экспериментов. В некоторых сравнительных экспериментах с солями серебра макроформ изменения исследованных показателей для НЧ могли быть менее выраженными.

Среди НЧ металлов, которые широко используются как отдельно, так и в составе наноматериалов (в производстве красок, бумаги, пластмасс, косметических средств, в качестве покрытия сварочных электродов, в фармацевтике и т.п.) есть оксид титана [15]. В соответствии с данными литературы величина

LD₅₀ НЧ TiO₂ для крыс при пероральном поступлении составляет более 12000 мг/кг. Однократное пероральное введение НЧ TiO₂ размером 25 нм, 80 нм и 250 нм в дозе 5000 мг/кг в опытах *in vivo* вызывало накопление их в селезенке, почках и легких, а также изменения биохимических и других исследованных показателей, причем частицы размером 25 и 80 нм были более токсичны по сравнению с 250 нм [16]. Для нанопорошка TiO₂, содержание которого было более 99%, с удельной поверхностью частиц 143 ± 15 м²/г, размером менее 20 нм [7] признаки общетоксического действия не отмечались в дозе 150 мг/животное при проведении острых опытов но, тем не менее, выявлены в дозах 3-15 мг/животное при изучении субхронической токсичности и в дозе 0,3 мг/животное при проведении длительных экспериментов на животных. Такая дозозависимая зависимость была аналогичной как и при воздействии НЧ серебра.

При ингаляции частиц TiO₂ (12-250 нм) установлено, что меньшие частицы выводились медленнее и дольше находились в организме. Причем, [17] период полувыведения TiO₂ из легких крыс составлял от 117 до 541 дня в зависимости от их размера (250-25 нм соответственно), то есть длительность сохранения частиц в организме может быть обратно пропорциональной их размеру. При ингаляционном поступлении ультрамалых (20 нм) частиц TiO₂ крысам [18] они способны накапливаться в лимфоидных тканях, оказывают повреждающее действие по отношению к ДНК лимфоцитов и клеток мозга. Эффект развивается за счет индуцирования реактивных форм кислорода, окислительного стресса и накопления малонового диальдегида [15, 18]. Экспозиция наночастицами диоксида титана в концентрациях от 5 до 40 мкг/мл приводила также к индукции генов, связанных с окислительным стрессом и воспалением, и даже к гибели клеток бронхиального эпителия человека. Нано-частицы диоксида титана проникали в клетку и располагались в цитоплазме в перинуклеарной зоне [19]. В экспериментах *in vivo* было выявлено, что наноразмерные частицы титана не оказывали раздражающего действия на кожные покровы и слизистые оболочки [7].

После подострых опытов, в которых в течение 10 дней мышей подвергали экспозициям частиц диоксида титана размером 2-5 нм в ингаляционной камере по 4 часа в день в концентрации 8,88 мг/м³, у животных были выявлены в лёгких умеренно выраженные воспалительные изменения, которые исчезли через 3 недели после окончания экспозиции. Острые экспозиции (4 часа в день в концентрации 0,77 или 7,22 мг/м³) вызывали лишь

незначительные изменения в легких [20].

Изучение особенностей токсического воздействия наночастиц диоксида титана проведено при различных путях введения их в организм (интраперитонеально, интратрахеально, интраназально, внутривенно, трансдермально, внутрикожно). Установлено, что интраперитонеальное введение мышам наночастиц диоксида титана в разных концентрациях (от 0 до 2592 мг/кг) приводило через 24 и 48 часов, 7 и 14 дней к пассивному поведению животных, потере аппетита, тремору и летаргии. Немного повышалась активность аминотрансфераз АЛТ и АСТ, а уровни азота крови не менялись. В кровеносной системе легких выявлялись признаки тромбоза. В группе животных, получавших самые высокие дозы, наблюдались некроз и апоптоз печеночных клеток, печеночный фиброз, отек почечных клубочков и интерстициальная пневмония с утолщением межальвеолярных перегородок [21].

При остром (24 ч.) воздействии наночастиц диоксида титана при интратрахеальном введении с повышением дозы (1 или 5 мг/кг) увеличивалось количество макрофагов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, количество моноцитов и гранулоцитов в крови; уменьшалось количество тромбоцитов (что свидетельствовало об агрегации тромбоцитов). Прямое введение диоксида титана в аналогичных дозах в кровь крыс также вызывало агрегацию тромбоцитов [22]. Обе дозы приводили к легочному и сердечному отеку. Вместе с тем, в подостром эксперименте (28 дней) при внутривенном введении наночастиц диоксида титана в дозе 5 мг/кг крысам-самцам линии Wistar, авторы не выявили очевидных токсических эффектов, иммунных нарушений и изменений функций различных органов.

Наночастицы диоксида титана, введенные интраназально, могли проникать в центральную нервную систему, накапливаясь в районе гиппокампа [23], и вызывать признаки оксидативного стресса в данной области. При внутривенном введении наночастицы диоксида титана выявлялись в печени, но не в головном мозге [24].

Также была установлена способность наночастиц диоксида титана повреждать кожу по типу атопических дерматитов при внутрикожном введении в правое ухо. Наночастицы усиливали действие аллергена. Кроме того, при изолированном введении наночастицы достоверно повышали уровни гистамина в сыворотке крови и экспрессию интерлейкина-13 в ухе [25].

При исследовании воздействия диоксида титана на мышах (7 суток рег ос введения в дозах 40, 200 и 1000 мг/кг размером $33,16 \pm 16,7$

и $160 \pm 59,4$ нм каждый) выявлено, что проявление токсичности этих условиях в печени аналогично его гепатотоксичности в макро-размерах, однако эффекты развивались в более длительном сроке и при больших дозах воздействия [11].

Длительный контакт родительских особей с нано- (40 ± 3 нм) или макроформой диоксида титана при оценке воздействия на репродуктивную токсичность не отразился на способности животных к спариванию и зачатию, но впоследствии оказал своё отсроченное негативное действие на постнатальное развитие крысят в обеих опытных группах, в том числе и нарушения в виде торможения скорости полового созревания у самок и самцов, снижения силы мышечной хватки и гематологических сдвигов [26].

При исследовании острой и хронической токсичности НЧ TiO_2 установлено, что основным механизмом повреждающего действия есть индукция активных форм кислорода. Наночастицы TiO_2 могут стимулировать выработку свободных радикалов и оказывают сильный окислительный эффект, причем реактивность зависит не только от размеров наночастиц, но и от того, какой структурой представлен TiO_2 - кристаллической или аморфной [25]. Установлено также, что наночастицы TiO_2 могут обладать канцерогенным действием [27], тогда как обычный оксид титана – нетоксичное, индифферентное соединение. У животных, получавших диоксид титана в достаточно высоких дозах с пищей на протяжении 390 дней (кошки, кролики по 3 г, морские свинки – 0,6 г, собаки – 9 г), патологии не было выявлено. ПДК титана и титана диоксида макроформ в воздухе рабочей зоны 10 мг/м³, 4 класс опасности. ПДК солей титана могут быть 1 мг/м³ – 2 и 3 класс опасности, 4 мг/м³, 6 мг/м³ – 3 класс опасности.

Достаточно полно и широко в научной литературе представлены результаты токсикологических исследований углеродных нанотрубок и фуллеренов [5]. Углерод в форме полых сфер, эллипсоидов, трубок образует наноструктуры, известные как фуллерены, собранные из 60 атомов углерода в виде полых сферы (Ф, C_{60}) и собственно углеродные нанотрубки (УНТ). Углеродные нанотрубки существуют в двух формах: одностенные и многостенные полые графитовые цилиндры, имеющие в поперечнике наноразмер, а в длину достигающие нескольких микрон. Среди всех известных наноструктур Ф и УНТ занимают особое положение, поскольку их уникальные свойства предоставляют возможность для самого их широчайшего использования: в энергетике, информатике, в качестве провод-

ников и полупроводников, средств адресной доставки лекарств, биосенсоров и т.п. В процессе образования фуллеренов из графита образуются также структуры, составленные, как и в случае графита, из шестичленных колец углерода. Эти структуры являются замкнутыми и полыми внутри. Среди них выделяются наночастицы и нанотрубки.

Углеродные нанотрубки, в зависимости от количества, путей поступления в организм животных, проявляют различную токсичность. При пероральном введении их ЛД₅₀ для крыс – 600 мг/кг, при введении в спинную мышцу грызунов абсолютно смертельная доза ЛД₁₀₀ составила всего 20 мг/кг. В то же время, при внутрибрюшинном введении двукратной ЛД₁₀₀ (до 40 мг/кг) смерть отмечалась только у 10 % животных. При сублетальных дозах у животных наблюдалось снижение активности щелочной фосфатазы и содержания триацилглицеридов, уменьшение масс тимуса и сердца, увеличение селезенки, активности АСТ, а также развивалась нефропатия.

При пероральном введении гидроксильированные (растворимые в воде) УНТ распределяются по тканям и органам, исключая мозг. Многостенные УНТ снижают жизнеспособность клеток, увеличивают содержание воспалительного маркера интерлейкина-8. Однако растворы и суспензии, содержащие УНТ, не вызывают аллергических реакций. Одностенные и многостенные УНТ отличаются степенью цитотоксичности и способностью индуцировать окислительный стресс. На токсичность углеродных трубок влияет такой размерный фактор, как диаметр трубки. Так, было показано, что существенную цитотоксичность имеют нанотрубки с диаметром 1,4 нм в сравнении с трубками диаметром 10–20 нм [28].

При ингаляционном воздействии УНТ у крыс и мышей отмечались воспаление и фиброз, накопление нейтрофилов и белка в легочной ткани, что приводило к увеличению массы легких и активности лактатдегидрогеназы. Углеродные нанотрубки могут содержать различные металлы. Было обнаружено, что при интратрахеальном введении образца углеродных нанотрубок, содержащих никель (25,99%) и йод (5,01%) в дозе 1 мг/кг, никаких клинических изменений у животных обнаружено не было. Вместе с тем, увеличение дозы всего в 5 раз при введении 5 мг/кг, наблюдалась 50% гибель животных на 7 день и 60% гибель - на 90 день [29]. При исследовании токсичности углеродных нанотрубок, содержащих железо (26,9%), в дозе 5 мг/кг случаев летальности среди животных не отмечалось. В легочной ткани у животных при некропсии были обнаружены гранулемы.

Таким образом, вызываемые углеродными

нанотрубками эффекты определяются наноразмерами и большой площадью поверхности, что повышает их реактивную способность. Углеродные нанотрубки с высокой биоперсистентностью (биоустойчивостью), вызывают воспаление, фиброзные изменения в легочной ткани, развитие гранулем и ряд других эффектов [29].

В результате исследований *in vitro* в культуре клеток эпидермальных кератицитов человека и мыши выявлено, что УНТ проникают через мембрану, аккумулируются внутри клетки и индуцируют апоптоз. Одностенные УНТ в концентрациях 25, 50, 100 и 150 мкг/мл ингибируют пролиферацию эмбриональных клеток человеческой почки. В опытах *in vitro* и на препаратах легких грызунов, подвергшихся кратковременным экспозициям, установлено, что углеродные нанотрубки могут вызывать воспаление и окислительный стресс в легочной ткани, приводя к развитию фиброза и гранулем [9, 30].

Из наночастиц углерода, наиболее изучены нано- (ультрадисперсные) алмазы (УДА). Наноалмазы не обладают канцерогенными или мутагенными свойствами, не токсичны.

При оценке токсичности фуллеренов установлено, что чем выше растворимость материала, тем выше величина средней смертельной дозы ЛД₅₀. В эксперименте по внутрижелудочному введению наноразмерной дисперсии фуллерена C₆₀ и раствора фуллеренола C₆₀(ОН)₂₄ в течение 28 и 92 дней в дозах от 0,1 до 10 мг/кг массы тела ежедневно максимальная недействующая доза C₆₀ установлена в интервале 1–10 мг/кг массы тела/сут, а C₆₀(ОН)₂₄ – 0,1–1 мг/кг массы тела/сут. [10].

Фуллерены и их водорастворимые формы были внутривенно введены крысам в дозах 15 и 25 мг/кг. Инъекция 25 мг/кг в течение 5 мин привела к смерти двух из двадцати крыс. Фуллерены почти полностью связывались с белками плазмы и инактивировали активность печеночных глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы и глутатион-редуктазы и индуцировали окислительное повреждение гепатоцитов крыс. Проведенные *in vivo* исследования на крысах при введении фуллеренов в дозах от 1,5 до 3,0 мг/кг, показали лишь достоверное увеличение перекисного окисления липидов, все остальные индикаторы клеточного воспаления в легких не превышали нормальных значений [31].

В ряде исследований по изучению токсичности фуллеренов (нано-C₆₀) в опытах *in vitro* на человеческих дермальных фибробластах и на эпителиальных легочных клетках была установлена достаточно высокая степень цитотоксичности для этих соединений.

Фуллерены способны аккумулировать ксенобиотики и тем самым усиливать их токсичность. И фуллерены, и углеродные нанотрубки характеризуются высокой аффинитетностью к молекуле ДНК, что делает их потенциальными мутагенами. Однако основной причиной повреждающего действия углеродных наноструктур есть индукция активных форм кислорода и окисление биологических молекул. Пыль углерода и его смесей обладает фиброгенным действием, величина ПДК рабочей зоны от 6 до 10 мг/м³, 4 класс опасности.

При изучении токсичности наночастиц алюминия (размером 10 нм) в опытах *in vivo* в концентрациях 10–100 мкг/мл была установлена способность изучаемых наночастиц подавлять синтез м-РНК, вызывать пролиферацию эндотелиальных клеток, выступать в качестве индуктора проатерогенного воспаления и молекулярного модулятора на уровне РНК и ДНК путем подавления или экспрессии определенных генов [32], нарушать функции митохондрий и т.д. [15].

Алюмосиликатные нанотрубки (каолин трубчатый обогашенный) имеют многослойную трубчатую структуру и обладают внутренней полостью, что позволяет их использовать в качестве контейнерных носителей биологически активных веществ, в том числе лекарственных средств, и обеспечивает их пролонгированное действие. Экспериментальную оценку острой токсичности и опасности алюмосиликатных нанотрубок (размеры алюмосиликатных нанотрубок: внешний диаметр 60–150 нм, внутренний диаметр 10–60 нм, длина 400–4000 нм) проводили на нелинейных мышах и нелинейных крысах обоего пола при внутрижелудочном введении и нанесении на кожу. Диапазон доз алюмосиликатных нанотрубок при внутрижелудочном введении крысам и мышам обоего пола составил от 5000 мг/кг до 20000 мг/кг. В опытах на крысах при введении испытанных доз не отмечали гибели и клинических признаков отравления. У мышей обоего пола после внутрижелудочного введения алюмосиликатных нанотрубок в максимальных дозах 10 000 мг/кг, 15000 мг/кг и 20 000 мг/кг гибели мышей при введении данных доз не наблюдали [33].

Эпикутанные аппликации алюмосиликатных нанотрубок на кожу крыс осуществляли в концентрациях 25%, 50% и 65%, что соответствует дозам 1250 мг/кг (15 мг/см²), 2500 мг/кг (30 мг/см²) и 3250 мг/кг (40 мг/см²). Признаков токсического отравления, гибели животных, а также местного раздражающего действия вещества при аппликации в испытанных концентрациях не отмечали. Полученные данные позволили отнести алюмосиликатные

нанотрубки к веществам 4-го класса опасности (малоопасное вещество) при пероральном введении и нанесении на кожу [33].

Таким образом, алюминий в наноформе токсичный, а алюмосиликатные нанотрубки относятся к малоопасным объектам. Алюминий и его соединения в макроформе влияют на обмен веществ, функцию нервной системы, на клетки — размножение и рост, пыль приводит к фиброзообразованию в легких, при воздействии алюминия отмечалось влияние на ядерный хроматин, выявлена также мутагенная активность при концентрации 1 мг/л. ПДК алюминия — 0,5 мг/м³, 2 класс опасности, оксида алюминия — 6 мг/м³, 2 класс опасности «Ф», алюмосиликатов — 6 мг/м³, 3 класс опасности «Ф».

Коллоидное золото известно еще с древности и использовалось в лечебных целях. С XX века золото стало применяться в изучении оптических и фрактальных свойств, механизмов агрегации и стабилизации коллоидов в биологии и медицине, физике и аналитической химии [34], гистохимии. Тип и способ модификации поверхности наночастиц золота оказывает воздействие на развитие токсического эффекта *in vitro*, а также на функциональную активность макрофагов. Гидрозоли золота — типичные лиофобные коллоиды, устойчивые в условиях низкой ионной силы. Установлено, что образование комплексов биологических молекул с наночастицами золота обеспечивается силами электростатического взаимодействия и поверхностного натяжения [35]. На развитие токсичности в лабораторных условиях, в частности на функциональную активность макрофагов, влияет тип и способ модификации поверхности НЧ золота. Последние размером 20, 30 и 45 нм при условии однократного внутривенного введения крысам не оказывали ДНК повреждающего действия в клетках печени, почек, кишечника и костного мозга, однако наименьшие частицы — 20 нм вызывали изменения ДНК в клетках селезенки [37]. Согласно данным литературы меньшие частицы металла Au с диаметром около 15 нм повреждали микробы, но были не токсичны по отношению к организму животных даже при высоких концентрациях. В то же время наночастицы с диаметром 1,2 нм вызывали гибель клеток в течение 12 часов.

При изучении токсичности наночастиц золота на эмбрионах гиреллы полосатой, подвергнутой экспозиции в течение 5 дней, было выявлено, что наночастицы золота размером 1,5 нм вызывали гибель эмбрионов в концентрации 10 ppm, а размером 0,8 нм — в концентрации 400 ppm, то есть эмбриотоксические

свойства НЧ золота сильнее проявляются у частиц меньших размеров — 0,8 нм, чем 1,5 нм, тогда как выраженный тератогенный эффект при концентрации наночастиц золота 50 ppm, проявляется независимо от их размера [15].

При оценке эмбриотоксического действия на беспородных белых крысах показано, что наночастицы золота со средним диаметром 20,3 нм и содержанием их в количестве $7,7 \cdot 10^{11}$ в 1 мл при внутрижелудочном введении из расчёта 1,0 мл на 100 г массы тела вызывали в организме беременных самок ряд патологических сдвигов, однако отклонения в развитии плодов *in utero* были малочисленными и ограничивались лишь увеличением постимплантационной и общей внутриутробной гибели без снижения плодовитости. Последствия пренатальной экспозиции проявлялись у потомства после рождения в виде персистирующего торможения прироста массы тела, гематологических сдвигов и изменений поведенческого паттерна и метаболического фенотипа [14].

Согласно данным литературы, однократное пероральное введение мышам суспензии НЧ железа в дозах 50, 100 и 500 мкг/кг не вызывало каких-либо токсических эффектов. Только при дозах 1000, 2000 и 5000 мкг/кг развивался воспалительный процесс на слизистой желудка и кишечника, а также нарушался гемопоэз [38]. Хроническое поступление наночастиц железа в дозах 20 и 40 мкг/кг в течение 90 дней в организм лабораторных животных не приводило к значимым отклонениям биохимических и гематологических показателей по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было показано, что дозы 2-6 мкг/кг стимулируют рост животных, бактерицидную активность сыворотки крови и увеличение общего белка в крови.

При исследовании острой токсичности НЧ оксида железа, стабилизированного декстраном и цитратом натрия, на крысах и собаках выявлено токсическое действие их в дозах, которые превышали 400 мг/кг [39]. Однократное введение НЧ оксида железа (Fe_2O_3) в концентрации 100 мг/мл стимулировало дыхательную функцию крови, изменяло форму эритроцитов, индуцировало конформационную перестройку гемоглобина. При изучении хронической токсичности этого препарата выявлено увеличение активности аминотрансфераз в крови, ассоциированных с цитоморфологическими изменениями в печени. Генотоксичности не выявлено, однако отмечался тератогенный эффект и эмбриотоксичность [39].

Ингаляционное поступление НЧ оксида железа размерами 22 и 280 нм в организм крыс в дозах 0,8 и 20,0 мг/кг вызывало индукцию

активных форм кислорода в клетках, гиперемии, гиперплазию и фиброз ткани легких, а также нарушение системы свертываемости крови [40].

ПДК железа в воздухе рабочей зоны 10 мг/м³, 4 класс опасности, а различных его солей — от 0,1 мг/м³, 1 класс опасности до 10 мг/м³, 4 класс опасности «Ф».

По результатам изучения токсичности наночастиц меди (23,5 нм), микрочастиц (17 мкм) и ионов ($CuCl_2$) при пероральном введении были рассчитаны параметры токсичности (LD_{50}) для мышей, которые составили соответственно: 413, 5000 и 110 мг/кг. Наиболее токсичными были ионы меди, а наименее токсичными — микрочастицы меди. Органами-мишенями токсического воздействия НЧ меди оказались печень, селезенка, почки [41]. ПДК меди — 1/0,5 мг/м³, 2 класс опасности, неорганических солей меди — 2 мг/м³ 3-4 класс опасности, органических солей — 5 мг/м³, 3 класс опасности.

Наноразмерные частицы цинка по величине среднесмертельной дозы при однократном внутрижелудочном пути поступления относятся к малоопасным веществам (4 класс опасности, LD_{50} больше 5000 мг/кг). Как показал сравнительный анализ данных, при остром воздействии доза 5000 мг/кг (150 мг/на одно животное) не оказывала общетоксического эффекта и не вызывала признаков интоксикации и патоморфологических нарушений [7]. Тем не менее, в дозе 15 мг/животное общетоксическое действие отмечалось при изучении субхронической токсичности и в дозах 0,45-1,8 мг/мл при проведении длительных экспериментов на животных.

При сравнительном анализе параметров общетоксического действия в опытах *in vitro* различными методами выявлено, что эффективная токсическая концентрация наноразмерных частиц цинка составила 0,005 мг/мл на одну пробу культуры для фотобактерий «Эколюм» и 20 мг/мл на одну пробу сперматозоидов для альтернативной модели спермы крупного рогатого скота.

В результате оценки общетоксического действия в экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что несмотря на то, что наноразмерные частицы цинка не вызывают гибели лабораторных животных при однократном остром внутрижелудочном воздействии дозы 5000 мг/кг (150 мг/на одно животное), они способны оказывать токсическое действие на клеточном уровне. При проведении исследований по изучению раздражающего действия в экспериментах *in vivo* было выявлено, что наноразмерные частицы цинка не оказывают раздражающего действия на кожные покровы и слизистые

оболочки. Отличия токсичности нано-и микрочастиц цинка также были показаны на взрослых мышах. При этом микрочастицы цинка оказались более токсичными, нежели НЧ. Они вызывали анемию и нарушения системы свертывания крови, в обоих случаях наблюдалось повреждение почечной функции [42].

В ряде исследований имеются данные об изучении цитотоксичности наночастиц оксида цинка (71 нм) в опытах *in vitro* на культурах клеток бронхоальвеолярной карциномы человека. Полученные результаты продемонстрировали снижение жизнеспособности клеток и наличие дозозависимого эффекта при концентрации 10-14 мкг/мл в течение 24 ч. Количественными индикаторами оксидативного стресса и цитотоксичности были уровни глутатиона, малонового диальдегида и активность лактатдегидрогеназы. Установлена также способность наночастиц оксида цинка вызывать повреждение ДНК. ПДК оксида цинка - 2 мг/м³, 3 класс опасности, сульфата цинка - 5 мг/м³, 3 класс опасности.

Нитевидные наноразмерные частицы оксида марганца являются высокоперспективным наноматериалом для использования в нанoeлектронике, в том числе для создания сенсорных электродов. В условиях производства данных продуктов возрастает опасность ингаляционного экспонирования работающих наночастицами оксида марганца при их поступлении в воздух рабочей зоны [43]. По результатам экспериментальных исследований установлено, что нанодисперсный оксид марганца при ингаляционном пути поступления в виде аэрозоля оказывает острую токсичность - CL_{50} при 4-часовой экспозиции для крыс составляет 0,12 мг/м³. Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась раздражающим, нейротоксическим эффектами действия, угнетением дыхания, сочетание которых могло обусловить гибель животных. По критерию CL_{50} тестируемое вещество отнесено ко 2-му классу опасности — высокоопасные продукты [43].

Величины ПДК марганца и его соединений в макроформах: марганец и неорганические соединения — 0,5 мг/м³, 3 класс опасности, марганец органический — 3 мг/м³, 3 класс опасности. Особая опасность отмечалась ранее для соединений марганца, которые образуются в сварочных аэрозолях — величины ПДК в воздухе рабочей зоны установлены на уровне 0,1-0,2 мг/м³, 2 класс опасности (что могло быть связано с наличием в воздухе рабочей зоны частиц марганца в наноформах). Аналогичная ситуация могла быть при обосновании величины ПДК в воздухе рабочей зоны оксида марганца аэрозоля конденсации всего

0,05 мг/м³, 1 класс опасности, в тоже время величина ПДК р.з. оксида марганца аэрозоля дезинтеграции — 3 мг/м³, 2 класс опасности.

Наноразмерные материалы на основе диоксида церия находят все более широкое применение в практике вследствие уникальности физико-химических свойств. В последние годы это привлекает внимание и специалистов в области наномедицины для использования нанодиоксида церия в качестве мощного и самовоспроизводящегося антиоксиданта [44]. В научной печати описано множество позитивных биологических эффектов нанодиоксида церия, определяемых его антиокислительной активностью. Вместе с тем, имеются сведения и о его прооксидантном действии, зависящем как от агрегатного состояния и размера частиц, так и от уровня экспозиции.

Также исследовались последствия острого интраперитонеального воздействия наногидрозоля диоксида церия со средним размером частиц 4,84 нм в концентрации 1,7 мг/мл на белых беспородных крысах, экспонированных данным препаратом в объемах 10,0; 5,0; 2,5; 1,0; 0,5 и 0,1 мл *pro dosi*, на протяжении от 1 до 14 суток. По мнению авторов, это соответствовало дозам в диапазоне приблизительно от 80 до 8 мг/кг. Установлено, что гидрозоль нанодиоксида церия в избранном дозовом диапазоне оказывает на организм общетоксическое действие, проявляющееся на фоне стойкой активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) при концентрациях 10,0-1,0 мл *pro dosi* и роста концентрации восстановленного глутатиона (все уровни экспозиции) в крови. Авторы расценивают изменения как проявление прооксидантного эффекта наночастиц. Фактически же наблюдаемые эффекты могут свидетельствовать о дисбалансе проантиоксидантного состояния, так как на фоне активации ПОЛ отмечался и рост концентрации восстановленного глутатиона. Не исключено, в данном случае развитие стрессорных реакций произошло от введения животным больших объемов жидкости. При этом инверсию эффекта (снижение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови) отмечали лишь при поступлении низкой дозы (8 мг/кг) через неделю после введения, что (в совокупности с рядом других выявленных закономерностей) позволило предполагать близость данного уровня к Lim *as integr* [44]. ПДК оксида церия в воздухе рабочей зоны 5 мг/м³, 3 класс опасности.

Особенности токсического действия НЧ сульфида свинца (средний размер частиц 8, 30 и 65 нм), нитрата свинца (больше 400 нм), ацетата свинца (больше 3,3 мкм) оценивали в сравнительных исследованиях в условиях

in vitro и *in vivo* [45]. Установлено, что после 30 внутрибрюшинных введений соединений свинца крысам Вистар наиболее выраженное токсическое действие проявлялось для НЧ сульфида свинца (PbS) большего размера (65 нм), а наименьшее – для ионной формы (нитрат свинца). Независимо от размера частиц введение PbS вызывало у крыс нарушение ряда гематологических, биохимических показателей, на основании чего авторы сделали вывод о токсическом повреждении клеток печени, почек, поджелудочной и щитовидной желез именно наночастицами. В постэкспозиционном периоде у животных, которые получали нитрат свинца и сульфид свинца с частицами большего размера, происходила нормализация уровня жирных кислот в ткани головного мозга, тогда как после введения НЧ PbS меньшего размера было выявлено дискоординацию процессов обмена липидов, изменение содержания жирных кислот, что может быть обусловлено развитием патологического процесса вследствие активации ПОЛ и нарушения синтеза жирных кислот. Свинец и его неорганические и органические соединения – высокоопасны – 1 класс опасности, ПДК в рабочей зоне – 0,01/0,005 мг/м³.

Квантовые точки имеют большие перспективы применения в электронике, компьютерной отрасли, медицине и биотехнологиях. Однако до сих пор токсичности квантовых точек уделяется меньше внимания, чем негативным эффектам других наночастиц. В эксперименте на мышах различных линий сравнивался провоспалительный и генотоксический потенциал пяти различных типов наночастиц, в том числе квантовых точек. Наночастицы вводились как путем инстилляций, так и ингаляционно. Исследования квантовых точек на основе CdSe/ZnS в дозах от 1,4 до 3600 пМ/мышь (20 г) показали, что только при высоких дозах наблюдались тромбоз и воспаление легких. При этом в почках кадмий не обнаруживался. Полупроводниковые нанокристаллы (квантовые точки), содержащие CdSe/ZnS, с диаметром 3,2 нм способны проникать при ингаляционном пути поступления через обонятельный тракт в головной мозг и центральную нервную систему. Животных подвергали воздействию аэрозоля водного раствора фосфолипид-инкапсулированных CdSe/ZnS квантовых точек в концентрации 7 мг/м³ интраназально в течение 3 часов с использованием небулайзера (ингалятора) со скоростью потока 8 л/мин. В период до 5 ч после экспозиции было обнаружено проникновение наночастиц по ольфакторному нерву через гематоэнцефалический барьер в кору головного мозга [46].

Квантовые точки на основе CdSe/ZnSe размером 2-3 нм через 2 часа при ингаляционном поступлении способны также преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникать в кору головного мозга подопытных животных [47]. При инкубации с бактериями «квантовые точки» стимулировали в них окислительный стресс с образованием реактивных форм кислорода.

Было также установлено, что квантовые точки вызывали наиболее выраженные воспалительные изменения и повреждения ДНК в бронхоальвеолярном лаваже, возможно, за счет прямого воздействия кадмия. Внутривенное введение самцам крыс раствора кадмий-теллуриевых (CdTe) квантовых точек вызывало снижение моторной активности крыс в течение 2 часов после инъекции и последующее резкое ее увеличение в течение 24 часов, т.е. нервная система может служить органом-мишенью для квантовых точек.

В промышленной токсикологии кадмий и его соединения считаются высокоопасными – 1 класс опасности, ПДКр.з. – 0,05/0,01 мг/м³.

В литературе представлены также данные о токсичности других неорганических и органических наночастиц. Сведения о возможной токсичности нано-SiO₂ *in vivo* противоречивы. Согласно данным, полученным в ходе 3-месячного перорального введения крысам суспензии нано-SiO₂ («Аэросила»), основной мишенью воздействия наноматериалы была иммунная система, что находило отражение в снижении числа CD4⁺ и повышении CD8⁺ лимфоцитов, увеличении продукции фактора некроза опухоли TNF-α и общей лейкопении. Максимальная недеятельная доза НМ с размерами НЧ 30-50 нм составляла больше 10 мг/кг массы тела в день [10].

НЧ SiO₂ размером 70 нм обладали более выраженным цитотоксическим действием по сравнению с микроразмерными аналогами [48]. Установлено, что НЧ SiO₂ в концентрациях 200 и 100 мкг/мл в культуре лимфоцитов не влияли на митотическую активность клеток, число пикнотических и апоптотических ядер. При действии НЧ в концентрации 200 мкг/мл наблюдалось статистически значимое (P<0,05<0,01<0,001) увеличение числа двух-, трех-, четырехядерных клеток относительно контрольного значения. Полученные данные свидетельствовали о том, что раствор НЧ SiO₂ в концентрациях 100 и 200 мкг/мл обладал цитотоксическим действием, вызывая повышенную частоту полиядерных клеток, что, по данным литературы, может быть серьезным прогностическим признаком опухолевой трансформации. Подтверждением такой возможности служит сообщение [49] о потенци-

альной канцерогенности НЧ SiO₂. В целом, проведенное исследование по оценке цито- и генотоксического (мутагенного) действия НЧ SiO₂ при его прямом добавлении в культуру лимфоцитов периферической крови человека показало, что изучаемые НЧ в концентрациях 100 мкг/мл и 200 мкг/мл обладали цито- и генотоксическим/мутагенным действием [50].

Были проведены исследования цитотоксичности диоксида кремния в форме нанопроволоки и наночастиц *in vitro* на двух линиях эпителиальных клеток человека. Установлено, что концентрация 190 мкг/мл была пороговой, ниже которой токсические эффекты не наблюдались. Более высокие концентрации вызвали разрушение мембраны (маркером была цитозольная ЛДГ) и некроз клеток. При использовании культуры клеток бронхоальвеолярной карциномы человека установлен дозозависимый цитотоксический эффект и оксидативный стресс наночастиц диоксида кремния размером 15 и 46 нм в дозах 10 и 100 мкг/мл в течение 48 ч. [8]. Наночастицы SiO₂ (100 нм) не цитотоксичны при концентрации до 30 мкг/мл в воде, однако при увеличении содержания цитотоксичность значительно возрастала.

Кремний диоксид в различных формах обладает фиброгенным действием, а величина ПДК его в воздухе рабочей зоны от 1 до 2 мг/м³, 3 класс опасности «Ф».

При исследовании полимерных наночастиц на основе полистирола (30, 100 и 300 нм) при пероральном введении была выявлена их способность проникать в печень и селезенку. Инъекции наночастиц поли-(изобутил-цианоакрилата) размером 200 нм в дозе 40 мл/кг приводили к гибели 50 % мышей. Наночастицы на основе органических полимеров и дендримеры активно захватываются макрофагами. Полиамидоаминовый (ПАМАМ) дендример (генерация-7) в концентрациях 10-100 нМоль увеличивал поры в мембране клеток. В тоже время ПАМАМ (генерация-5) до 500 нМоль не оказывал выраженного цитотоксического эффекта на культуру клеток. Однако дендримеры не нарушали целостность клеточной мембраны, а лишь расширяли дефектные поры и тем самым способствовали высвобождению цитозольных ферментов ЛДГ и люциферазы. После удаления дендримера из среды утечка ферментов прекращалась.

Представленные данные литературы по токсическим свойствам некоторых наноматериалов далеко не исчерпывающие. В результате многочисленных исследований было установлено, что особенности токсического действия наночастиц в отличие от макроформ веществ зависят от множества факторов:

физической природы их, свойств поверхности, структуры нанокластеров и наночастиц, разнообразия размеров, форм, способов получения и диспергирования, концентрации, состава, примесей, а также последствий биомодификации и биотрансформации одного и того же материала, биологической модели, на которой проводятся испытания. Причем, изменения этих факторов не всегда линейны [5].

В организм человека НЧ могут поступать различными путями: через дыхательные пути, кожу, желудочно-кишечный тракт. Опасность их влияния связана с острым, подострым, хроническим воздействием и проявлением отдаленных эффектов действия. Накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о низкой острой токсичности исследованных образцов при попадании наноматериалов в организм млекопитающих. Проявление подострого воздействия нанообъектов несколько отставлено во времени от начала введения, а длительное хроническое воздействие их может проявляться при достаточно низких концентрациях.

Негативное влияние наноматериалов на организм человека может носить не только прямой, но и отсроченный характер. Ученые предполагают возможность наличия у наночастиц генотоксического и мутагенного действия, обусловленных высокой проницаемостью для них клеток и тканей, индукцией ими свободных радикалов, способностью проникать в ядро клетки и конъюгировать с ДНК. Поэтому «стремительное» развитие нанотехнологий требует столь же быстрой разработки подходов к оценке токсичности наноматериалов, в том числе их отдаленных эффектов [51].

Реализация токсических свойств наноматериалов обеспечивается физическим сродством к биологическим структурам, например посредством электростатического или гидрофобного взаимодействия; и каталитическими свойствами, с активацией окислительно-восстановительных реакций. Органами-мишенями для наночастиц являются легкие, печень, почки, головной мозг, желудочно-кишечный тракт. Прослеживается зависимость органов-мишеней от пути поступления. Механизмы развития токсического эффекта при действии наночастиц и наноматериалов разнообразны. Наноматериалы благодаря своей физической природе и химическим свойствам способны индуцировать активные формы кислорода, проникать через тканевые барьеры внутрь клеток и взаимодействовать с внутриклеточными компонентами, нарушать мембранные структуры, делая их проницаемыми. Большинство негативных эффектов наноматериалов определяются окислительным стрессом и повреж-

ОГЛЯДИ

дением ДНК, что может привести к воспалительной реакции, апоптозу и некрозу клеток. Кроме того, нельзя исключить и наличия других механизмов, связанных, в частности с действием наноматериалов на клеточные мембраны и органеллы, усилением транспорта токсических компонентов через барьеры организма, а также возможного нейротоксического действия, в том числе, преимущественно, за счет прохождения через гематоэнцефалический барьер, а также генотоксичности, гепатотоксичности, кардиотоксичности.

Рассматривая накопленный экспериментальный материал, можно обнаружить, что не всегда и не везде наноматериалы оказывают токсическое или иное повреждающее действие. Так, например, одни исследователи однозначно обнаружили цитотоксический эффект магнитных частиц на основе оксида железа, другие же, напротив, показали, что они безвредны. Представленные результаты свидетельствуют, насколько уникальны и разнообразны по своим свойствам наноматериалы, даже если они состоят из одного и того же химического вещества.

Наноматериалы, полученные в том числе из инертных веществ, таких как золото, становятся высокоактивными в нанометровом диапазоне. Токсические эффекты наночастиц, которые имеют размеры меньше 100 нм в диаметре, могут проявляться даже в тех случаях, когда большие частицы соответствующих соединений не токсичны. Доклинические сведения, полученные на живых объектах (грызуны, рыбы, собаки, свиньи и т.д.) *in vivo* отражают более реальные риски для человека. В этих условиях, помимо прямого действия наноматериалов и продуктов их растворения включается взаимовлияние пораженных и здоровых органов и структур, а также эффект интегральных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной). Но и в этом случае остаются вопросы о возможности переноса данных, полученных на одних животных, на другие их виды и человека.

Анализ данных литературы показал, что наночастицы не всегда обладают более высокой токсичностью по сравнению с обычными микрочастицами [15], а полученные фактические результаты в значительной степени могут корректироваться за счет их стабилизации, модификации и функционализации.

Результаты приведенных исследований свидетельствуют, что токсичность наночастиц и степень их общей опасности зависят не только от соотношения “доза/масса тела”, но и от физических и химических свойств [52], а также от большого количества их характеристик. С одной стороны, вышеуказанное как бы есть основанием для оценки безопасности каждого отдельного наноматериала, так как только в этом случае можно однозначно определить риск, связанный с конкретным видом наночастиц. Изменение тех или иных параметров наноматериалов (размер, площадь поверхности и т.д.) может привести к возникновению совершенно различных рисков, требующих отдельной оценки. С другой стороны, число потенциальных комбинаций различных свойств наноматериалов делает индивидуальную оценку их настолько сложной и трудоемкой, что ее практическое применение становится невозможным.

Пока имеющиеся данные не позволяют сделать окончательные выводы. Ввиду высокого уровня сложности и неопределенности многих аспектов в этой области, оценка опасности и научно-обоснованная разработка соответствующих стратегий и правил связаны с большими трудностями. При анализе результатов исследования токсического действия наночастиц можно констатировать, что нет системности изучения и представления результатов оценки НЧ и наноматериалов во всех экспериментальных исследованиях, несмотря на детализацию программ, методических рекомендаций и указаний по исследованию их токсичности и опасности. Используются наночастицы самых разных размеров и концентраций, не указывается процентиль размерности наночастиц, а также состав препаратов, инкубационная среда, способы получения, стабилизации, модификации.

Таким образом, в противоположность токсикологии микро- и макроматериалов, для которой основным фактором есть химическое воздействие, связанное со структурой, сферой интересов нанотоксикологии могут быть специфические факторы наночастиц: эффекты изменения свойств с изменением размеров, физико-механические эффекты формы, размера, поверхности, а также последующие реакции в биологических системах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов / Н.Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2009. – №1. – С. 5–27.
2. Хамидулина Х.Х. Международные подходы к оценке токсичности и опасности наночастиц и наноматериалов / Х.Х.Хамидулина, Ю.О. Давыдова //Токсикологический вестник. – 2011. – N 6. – С. 53–57.
3. Фатхутдинова Л.М. Токсичность искусственных наночастиц / Л.М. Фатхутдинова, Т.О.Халиуллин, Р.Р. Залялов// Казанский медицинский журнал. –2009. –Т. 90, № 4. – С.578–584.

4. Harald F. Krug. Nanosafety Research – Are We on the Right Track? / Harald F. Krug // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2014. – 53. – P. 12304–12319.
5. Исламов Р.А. Токсичность наноматериалов / Р.А. Исламов // Статья опубликована на сайте www.nanometer.ru /2009/01/24/12328081661266-55571.html.
6. Ji J. H. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / J.H. Ji // *Inhalation Toxicology*. – 2007. – V. 19 (10). – P. 857–871.
7. Гуськова О.А. Сравнительная оценка эффективности экспресс-методов исследования токсических свойств наноматериалов / О.А. Гуськова // Диссертация канд. мед. наук. – Москва – 2014. – 145 с.
8. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / Y.S. Kim, J.S. Kim, H.S. Cho [et al.] // *Inhal Toxicol.* – 2008. – 20. – P. 575–583.
9. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / J.H. Sung, J.H. Ji, J.D. Park [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2009. – 108 – P. 452–461.
10. Гмошинский И.В. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов, применяемых в пищевой продукции / И. В. Гмошинский, С.А. Хотимченко, В.А. Шипелин, [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы: материалы науч. конф.* – Волгоград: 2014. – С. 29–31.
11. Структурно-функциональная клеточная оценка воздействия наночастиц на различные органы теплокровных животных / Н.Н. Беляева, Л.П. Сычева, О.О. Сеницына [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы: материалы науч. конф.* – Волгоград: 2014. – С. 14–17.
12. Экспериментальное изучение хронической пероральной токсичности сферических нефункционализированных наночастиц серебра / Н.В. Ходыкина, А.В. Горшенин, В.В. Клаучек [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы: материалы науч. конф.* – Волгоград: 2014. – С. 65–66.
13. Исследование биокинетики неорганических наноматериалов методом радиоактивных индикаторов / А.А. Анциферова, Ю.П. Бузулуков, И.В. Гмошинский [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы: материалы науч. конф.* – Волгоград: 2014. – С. 11–13.
14. Эмбриотоксические эффекты нефункционализированных наночастиц золота и серебра / Л. П. Точилкина, Л. Ю. Бочарова, М. С. Срослов [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы. Материалы науч. конф.* – Волгоград: 2014. – С. 60–62.
15. Глушкова А.В. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему / А.В. Глушкова, А.С. Радилов, В.Р. Рембовский // «Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды». Материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздрав сотрудничества Российской Федерации. – [под редакцией академика РАМН Ю.А. Рахманина]. – Москва, 2007. – С. 55–59.
16. Wang J. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration / J. Wang, G. Zhou, C. Chen // *The journal of physical chemistry*. – 2007. – V. 168. – P. 176–185.
17. Oberdörster G. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury / G. Oberdörster, J. Ferin, V. E. Lehnert // *Environ Health Perspect.* – 1994. – Oct; 102 Suppl 5. – P. 173–179.
18. Kang S.J. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes / S.J. Kang // *Environmental Molecular Mutagens.* – 2008. – V. 49 (5). – P. 399–405.
19. Chen H.W. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice / H. W. Chen, S. F. Su, C. T. Chien, W. H. Lin // *FASEB J.* – 2006. – № 20. – P. 2393–2395.
20. Grassian V.H. Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm / V.H. Grassian, P.T. O’Shaughnessy, A. Adamcakova-Dodd // *Environ Health Perspect.* – 2007. – Vol. 115(3). – P. 397–402.
21. Chen J. In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection / J. Chen, X. Dong, J. Zhao, G. Tang // *J. Appl. Toxicol.* – 2009. – Vol. 29(4). – P. 330–337.
22. Nemmar A. The acute proinflammatory and prothrombotic effects of pulmonary exposure to rutile TiO₂ nanorods in rats / A. Nemmar, K. Melghit, B. H. Ali // *Exp. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 233(5). – P. 610–619.
23. Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO₂ nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases / J. Wang, C. Chen, Y. Liu [et al.] // *Toxicol. Lett.* – 2008. – Vol. 183(1-3). – P. 72–80.
24. Sugibayashi K. Safety evaluation of titanium dioxide nanoparticles by their absorption and elimination profiles / K. Sugibayashi, H. Todo, E. Kimura // *J. Toxicol. Sci.* – 2008. – Vol. 33(3). – P. 293–298.
25. Titanium dioxide nanoparticles aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice / R. Yanagisawa, H. Takano, K. Inoue [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2009. – Vol. 234(3). – P. 314–322.
26. Влияние наночастиц диоксида титана и его макроаналога на постнатальное развитие потомства / Л.Ю. Бочарова, Л.П. Точилкина, Н.В. Ходыкина [и др.] // *Токсикологический вестник.* – 2014. – № 3. – С. 26–33.
27. Baan R. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc / R. Baan, K. Straif, Y. Grosse [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2006. – 7 – P. 295–296.
28. Diameter effects on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes / X. Wang, G. Jia, H. Wang [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2009. – 9(5). – P. 3025–3033.
29. Comparative Pulmonary Toxicity Assessment of Single-wall Carbon Nanotubes in Rats / D. B. Warheit, B. R. Laurence, K. L. Reed [et al.] // *Toxicol. Sciences.* – 2004. – 77. – P. 117–125.
30. Differential biocompatibility of carbon nanotubes and nanodiamonds / A. M. Schrand, L. Daia, J. J. Schlager [et al.] // *Diamond and Related Materials.* – 2007. – Vol. 16. Iss. 12. – P. 2118–2123.
31. Смолли Р.Е. Открывая фуллерены / Р.Е. Смолли // *Успехи физических наук.* – 1998. – Т. 168(3). – С. 323
32. Chen L. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature / L. Chen // *J. Neuroimmune Pharmacology.* – 2008. – V. 3 (4). – P. 286–295.
33. Определение острой токсичности алюмосиликатных нанотрубок – контейнерного носителя лекарственных средств с пролонгированным высвобождением при внутрижелудочном введении и накожном нанесении грызунам / С.А. Фастов, Н.М. Митрохин, М.И. Голубева [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы: материалы науч. конф.* – Волгоград: 2014. – С. 62–64.
34. Дыкман Л.А. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев, С.Ю. Щеглов, Н.Г. Хлебцов. – М.: Наука. – 2008. – 319 с.
35. Спиринов М.Г. Использование обратных мицелл в получении наночастиц золота ультрамалого размера / М.Г. Спиринов, С.Б. Бричкин, В.Ф. Разумов // *Российские нанотехнологии.* – 2006. – Т. 1, № 1-2. – С. 121–126.
36. Сулейманова Л.В. Морфологические изменения органов и тканей экспериментальных животных при воздействии наночастиц золота / Л. В. Сулейманова // Автореф. на соиск. к. мед. н. – Саратов, 2009. – 24 с.
37. Дибкова С.М. Оцінка *in vivo* ДНК-ушкоджувальної дії наночастинок золота різного розміру / С.М. Дибкова, Л.С.

ОГЛЯДИ

- Резніченко, Т.Г. Грузіна, З.Р. Ульберг. // Біотехнологія.— 2010.— Т. 3, № 3.— С. 66–71.
38. Коваленко Л.В. Биологически активные нанопорошки железа /Л. В. Коваленко, Г. Э. Фолманис.— М.: Наука, 2006.— 124 с.
 39. Экспериментальные данные к оценке пульмотоксичности и резорбтивной токсичности частиц магнетита (Fe₃O₄) нано-и микрометрового диапазона / Б.А. Канцельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин [и др.] // Токсикологический вестник.— 2010.— № 2.— С.17–24.
 40. Comparative study of pulmonary responses to nano- and sub-micron-sized ferric oxide in rats / M.-T.Zhu, W.Y.Feng, B.Wang [et al.]// Toxicology. — 2008. — Vol. 247, Iss. 2–3. — PP. 102–111
 41. Chen Z. Acute toxicological affects of copper nanoparticles in vivo / Z. Chen, H. Meng, G. Hing // Toxicology Letters.— 2006.— V. 163.— P. 109–120.
 42. Wang B. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice / B. Wang // Toxicology Letters.— 2006.—V. 161 (2).— P. 115–123.
 43. Землянова М.А. Оценка острой ингаляционной токсичности аэрозоля нанодисперсного оксида марганца для задач гигиенического нормирования / М.А. Землянова, Н.В. Зайцева, В.Н. Звездин, Т.И. Акафьева // Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы: материалы науч. конф.— Волгоград: 2014. — С. 44–46.
 44. Срослов М.С. Экспериментальное изучение острой токсичности наночастиц диоксида церит / М. С. Срослов, Л. П. Точилкина, Б. Н. Филатов, Н. В. Ходыкина // Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы : материалы науч. конф. — Волгоград: 2014. — С. 58–60.
 45. Трахтенберг І.М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні властивості / І.М.Трахтенберг, Н.М. Дмитруха // Український журнал з проблем медицини праці. —2013. — № 4 (37). —С.109–120.
 46. Oberdorster G. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles / G.Oberdorster, E.Oberdorster, J.Oberdorster // Environmental Health Perspectives. — 2005. — 7 (113). — P823–839.
 47. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors / R. A. Hardman // Environ. Health Perspective.— 2006.— V. 114 (2).— P. 165–172.
 48. Dorota N. The nanosilica Hazard: another variable entity / N.Dorota, C.J.T. Leen, L. Dominique, A.M. Johan, H.N. Peter //Particle and Fibre Toxicology. — 2010. — 7.—P.39.
 49. Колесникова І.С. Оценка канцерогенного потенциала наночастиц SiO₂ с помощью альтернативной модели на лимфоцитах периферической крови человека in vitro / И. С. Колесникова //Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы : материалы науч. конф. — Волгоград: 2014. — С. 47–49.
 50. Шабашева Л.В. Экспериментальная оценка цито- и генотоксического/мутагенного действия наночастиц SiO₂ в культуре лимфоцитов периферической крови человека / Л.В. Шабашева, Г.А. Протасова, И.В. Стрекаловский, В.Б. Попов // Нанотоксикология: достижения, проблемы и перспективы : материалы науч. конф. — Волгоград : 2014. — С. 67–69.
 51. Сычева Л.П. Оценка мутагенных свойств наноматериалов / Л. П. Сычева // Гигиена и санитария. — 2008. — № 6. — С. 26–28.
 52. Howard V. General toxicity of NM / V. Howard.// WHO Workshop on Nanotechnology and Human Health: Scientific Evidence and Risk Governance. Bonn, Germany, 10–11 December 2012.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ТОКСИЧНОСТІ ТА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ ХІМІЧНИХ СПОЛУК РІЗНОЇ РОЗМІРНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н.С. Леоненко

РЕЗЮМЕ. У статті проаналізовано результати наукових публікацій з токсикологічної оцінки хімічних сполук нано- та макророзмірності. Показано, що наночастинки не завжди мають більш високу токсичність у порівнянні з такою для мікро- та макроматеріалів, а ступінь загальної небезпечності їх може бути вищою та залежати від великої кількості характеристик і властивостей наночастинок та їх змін. Поки що наявні дані не дозволяють зробити остаточні висновки. У зв'язку з високим рівнем складності та невизначеності багатьох аспектів у цій царині, оцінка небезпечності та науково-обґрунтована розробка відповідних стратегій та правил пов'язан з великими складностями.

Ключові слова: наноматеріали, макроформи, властивості, токсична дія.

COMPARATIVE TOXICITY AND HAZARD ANALYSIS OF CHEMICAL COMPOUNDS OF DIFFERENT DIMENSIONS (LITERATURE REVIEW)

N. Leonenko

SUMMARY. The article analyzes the results of scientific publications on the toxicological evaluation of chemical compounds of nano and macrodimension. It is shown that the nanoparticles do not always exhibit higher toxicity as compared with that for the micro- and makromaterials and overall degree of danger may be higher and will depend on a large number of characteristics and properties of the nanoparticles and their changes. While the available data do not permit definitive conclusions. Due to the high level of complexity and uncertainty of many aspects in this field, risk assessment and science-based development of appropriate policies and regulations associated with great difficulties.

Key words: nanomaterials, macroform, properties, toxic effect.

Надійшла до редакції 21.03.2016 р.