

НАНОТОКСИКОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Никитин А.В.

Московский государственный университет инженерной экологии

Последнее десятилетие отмечено интенсивным развитием нанотехнологий и широким использованием наноматериалов в различных сферах. Промышленное производство наноматериалов тесно связано с решением вопросов промышленной токсикологии и гигиены труда на предприятиях. Оценка потенциального риска профессиональных заболеваний среди работников предприятий и экологических последствий возможного загрязнения окружающей среды является важной составной частью организации производства наноматериалов. Основные принципы нанотоксикологии как «науки о воздействии инженерных наноустройств и наноструктур на живые организмы» были сформулированы G.Oberdorster и соавторами в 2005 г. [1]. За истекшие 4 года нанотоксикология превратилась в быстро развивающуюся отрасль знаний. Прошедший в 2005 г. Европейский форум по нанотехнологиям полностью был посвящен проблемам нанотоксикологии и наномедицины. Многие научно-исследовательские центры и лаборатории в США, Великобритании, Австрии, Германии и других странах заняты в настоящее время реализацией крупных программ и проектов по нанотоксикологии. Нанотоксикология базируется на основных теоретических и методологических принципах традиционной токсикологии. В то же время ряд уникальных физико-химических характеристик наночастиц (НЧ) определяет особенности их токсикологических свойств, отличающих НЧ от более крупных частиц того же вещества. К ним относятся исключительно малая величина (нановеличина) до 100 нм; крайне высокая удельная поверхность (отношение площади поверхности к массе); высокая химическая активность поверхности НЧ; специфическая активность НЧ, возникающая только на наноуровне; уникальная химическая структура НЧ, не имеющая аналогов среди более крупных частиц; высокая степень взаимодействия между НЧ.

Эти свойства определяют особенности токсикокинетики НЧ:

- высокую проницаемость через клеточные мембраны и гистогематические барьеры; поступление в лимфо- и кровоток;
- накопление в клеточных органеллах (лизосомах, митохондриях, вакуолях и т.п.);
- пониженный клиренс из легких и других органов;
- способность к ретроградному транспорту по нервным проводникам в ЦНС.

Большинство имеющихся данных о токсическом действии НЧ было получено в модельных системах *in vitro* или в экспериментах на животных.

Основные механизмы токсического действия НЧ включают:

- образование активных форм кислорода и азота, вызывающих повреждения клеточных мембран, белков и нуклеиновых кислот;
- индукцию перекисного окисления липидов;
- прямое цитотоксическое действие;
- усиление апоптоза (программированной гибели) клеток;
- взаимодействие с ДНК и белками, нарушение их структуры;
- эффект «троянского коня» (отдаленное токсическое действие, вызванное накоплением НЧ в тканях);
- агломерацию НЧ, приводящую к закупорке воздухоносных путей;
- экспрессию новых антигенных детерминант вследствие модификации белков, сорбированных на НЧ, что связано с повышением риска аллергических реакций;
- повышение риска тромбообразования, развития атеросклеротических изменений в сосудах;
- развитие воспалительных реакций в органах и тканях;
- потенциальный риск развития опухолей (2).

Разработка системы методов оценки токсического действия НЧ и экстраполяции данных экспериментальных исследований на человека является одной из актуальных задач нанотоксикологии. В качестве рациональной комплексной системы нанотоксикологических исследований может быть использована система, предложенная рабочей группой по разработке стратегии скрининга потенциально вредных воздействий наноматериалов (3).

Важным этапом является определение физико-химических характеристик НЧ: распределения по величине; состояния агломерации; формы; кристаллической структуры; химического состава; площади поверхности; химического состава, структуры и заряда поверхности; пористости. Токсикологическое изучение НЧ проводится *in vitro* в первичных и долговременных культурах клеток (эпителиальных клеток, макрофагов, фибробластов, клеток эндотелия и т.д.), в эксплантатах тканей различных органов-мишеней (легких, кожи, ЦНС, почек и т.д.). Перспективным является использование методов протеомного анализа для изучения изменений спектра клеточных белков под воздействием НЧ. В экспериментах на лабораторных животных при различных путях введения (ингаляционном, накожном, внутрижелудочном) определяют параметры острой токсичности. В хронических экспериментах изучают

влияние НЧ на жизненно важные органы и системы (ЦНС и периферическую нервную систему, дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, эндокринную, иммунную, выделительную, репродуктивную системы). Проводится изучение различных видов специфической токсичности: эмбриотоксического, тератогенного, мутагенного, канцерогенного, аллергизирующего и иммунотоксического действия.

В качестве перспективных направлений оптимизации методической базы исследований в нанотоксикологии следует выделить:

- разработку методов детекции НЧ *in vivo*;
- разработку методов мониторинга НЧ *in vivo* в реальном времени;
- разработку и производство стандартизированных образцов НЧ; в том числе НЧ, меченных радиоактивными изотопами;
- разработку и совершенствование методов химии поверхностных явлений, в особенности методов изучения биологических макромолекул, сорбированных на поверхности НЧ;
- совершенствование методов электронной микроскопии.

1.G.Oberdörster, E.Oberdörster, J.Oberdörster. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental health perspectives*, 2005, 113,7, 823-839.

2.Nanotoxicology: characterization, dosing and health effects. Eds.N.A. Monteiro-Riviere, C.Lang Tran. Informa Healthcare, New York – London, 2007, 434 стр.

3. G.Oberdörster, A.Maynard, K.Donaldson, V.Castranova et al. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and fiber toxicology*, 2005, 2:8doi:10.1186/1743-8977-2-8