

В дальнейшем совершенствовании нуждаются и средства индивидуальной защиты, особенно для эффективной защиты органа зрения обслуживающего персонала от новых видов лазерных излучений.

Таким образом, для решения проблем в области гигиенической регламентации лазерных излучений, применяемых в современных технологиях, необходимо принятие национальной программы по совершенствованию лазерной безопасности.

НЕКОТОРЫЕ СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ В ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ НАНОЧАСТИЦ И ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Жолдакова З.И., Синицына О.О.

ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина
РАМН, г. Москва

Бурное развитие нанотехнологий несомненно приведет к тому, что в ближайшие годы содержание наночастиц в объектах окружающей среды увеличится, и появляется их реальная опасность для человека. Имеющиеся в настоящее время результаты токсикологических исследований во многом противоречивы, и скорее не дают ответа на вопросы о токсичности наноматериалов, а вызывают множество новых.

Принято считать, что к наноматериалам относятся частицы с размером не более 100 нм. С позиций токсикологии возникает вопрос, является ли размер частиц основной характеристикой, определяющей их опасность? При сравнении размеров молекул различных химических веществ можно обнаружить, что наиболее крупные из них, как например, полихлорированные диоксины и фураны, имеют линейные размеры до 3 нм (30 Å). Еще больше приближаются по размеру к наночастицам молекулы ПАУ и растворимых полимерных соединений. Степень и механизм токсического действия этих веществ различается в зависимости от структуры и физико-химических свойств.

Второй важной характеристикой наночастиц, в частности фуллеренов, по данным Л.Н. Сидорова и Ю.А. Макеева (2000) является необычно большое среди всех алкенов число эквивалентных реакционных центров (по числу двойных связей). Эти ненасыщенные связи могут обуславливать высокую реакционную способность наночастиц, в частности, образование связей с белками, нуклеиновыми кислотами. В результате могут возникать уникальные вредные эффекты, никогда прежде не наблюдавшиеся у химических веществ в других физических формах (The Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), 2005).

Вместе с тем, существуют химические вещества, механизм токсического действия которых также обусловлен наличием ненасыщенных связей или активных радикалов, например эпихлоргидрин, акриламид, четвертичные аммониевые соединения и другие. Токсичность подобных соединений хорошо изучена, и известно, что наиболее важной их характеристикой является способность вызывать мутагенные и канцерогенные эффекты; на опасность канцерогенного эффекта наночастиц указывают некоторые авторы.

В литературе обсуждается вопрос о способности углеродных наночастиц, в частности фуллеренов, при взаимодействии с молекулярным кислородом генерировать активные формы кислорода, например, супероксидные радикалы и т.п. (G. Oberdörster и соавт., 2004; Г.В. Андриевский и соавт., 2004; K.D. Pickering et al., 2005; B. Vileño et al., 2006; M.R. Weisner et al., 2007). В токсикологии такие реакции химических веществ при поступлении в организм, а также механизмы этих реакций хорошо известны. Таким образом, и эта особенность наночастиц не является уникальной.

Многие считают, что наночастицы опасны из-за своей выраженной способности проникать через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьеры. Эта способность также свойственна целому ряду химических веществ. Например, поверхностно-активные вещества, в т.ч. высокомолекулярные, не только сами проникают через биологические барьеры, но и являются проводником для других химических веществ.

Мы предполагаем, что есть одно существенное свойство, которое определяет особенности токсического действия наночастиц – это их чрезвычайная стабильность. Проникая в клетки, в силу своего размера преимущественно путем эндоцитоза (М.М. Пригожина, 2007), наночастицы, возможно, генерируют активные формы кислорода, как это показано в работе G. Oberdörster и соавт., 2004. Образование супероксидрадикалов происходит и в процессе биотрансформации химических веществ. Однако наночастицы стабильны и не подвергаются биотрансформации и, судя по данным литературы, не выводятся из клетки, что вызывает в клетках стресс и разрушение клетки. Именно этим, очевидно, а не механическим действием объясняется бактерицидное действие углеродных нанотрубок, обнаруженное учеными из Йельского Университета (США).

В связи с этим, заключение Г.В. Андриевского и соавт. (2004) о полезных свойствах гидратированных фуллеренов (например, антиоксидантное, нейропротекторное, антигистаминовое действие и т.д.) вызывает сомнение с гигиенических позиций, т.к. эти эффекты могут быть проявлением стадии адаптации, за которой может последовать срыв адаптационных механизмов.

Обобщение данных литературы позволяет заключить, что в изучении токсичности наночастиц и химических веществ других физических форм имеются как общие, так и специфические аспекты. Не случайно, представленная в подготовленном в 2004 г. Международным Институтом Наук о Здоровье (ILSI) документе «*Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy*» методическая схема изучения токсичности наноматериалов принципиально не отличается от общепринятых токсикологических исследований.

Вместе с тем, в отчете Научного комитета по новым рискам для здоровья (SCENIHR), изданном в октябре 2005 г. «*The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies*» отмечается, что для адекватной

оценки риска продуктов нанотехнологий необходимо дополнительно получить ответы на следующие вопросы:

- характеристика механизмов и кинетики поступления наночастиц из очень широкого круга процессов производства и применения продуктов нанотехнологий;
- реальные уровни воздействия наночастиц как на человека, так и на окружающую среду;
- пределы, в которых возможно экстраполировать данные токсикологии ненаночастиц и других физических форм, например, волокон некоторых веществ, на токсикологию наноматериалов, а также между наночастицами различных размеров и форм;
- токсикокинетические данные, чтобы идентифицировать органы-мишени и определить дозы для оценки опасности; они включают сведения о зависимости «доза-ответ» для органов-мишеней, о субклеточной локализации наночастиц и их механических эффектах на клеточном уровне;
- информация, полученная в условиях производственного воздействия и связанная с влиянием на здоровье рабочих, занятых в производстве и применении наночастиц;
- судьба, распределение, стабильность и биоаккумуляция наночастиц в окружающей среде и живых организмах, включая микроорганизмы;
- эффекты наночастиц в отношении различных живых организмов в каждом из объектов окружающей среды и являющихся представителями различных трофических уровней.

Кроме того, существуют некоторые аспекты, касающиеся фундаментальных свойств наночастиц, которые требуют изучения, в частности, способность наночастиц играть роль проводников (векторов) химических веществ и микроорганизмов, их взаимодействие с другими факторами стресса.

Многие из этих особенностей наночастиц изучаются за рубежом на культурах тканей в тестах *in vitro*. Очевидно, отечественные исследования

также следовало бы начать с изучения токсикокинетики наночастиц на таких биообъектах.

ГЕНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ

Сычева Л.П.

ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина
РАМН, Москва

Наноматериалы (НМ) активно внедряются в нашу жизнь. Особого внимания заслуживают новые, сконструированные НМ: фуллерены, углеродные нанотрубки, квантовые точки, наночастицы. Существуют и природные вещества, которые изучались токсикологами, но только в настоящее время отнесены к НМ. Подобно новым химическим соединениям НМ должны пройти оценку генетической безопасности. Проблема заключается в том, какие методы использовать для оценки генотоксических свойств НМ? Какие данные указывают на генотоксическую активность НМ? Какие особенности НМ следует учесть при изучении генотоксической активности НМ? Какие подходы (одинаковые или отличающиеся) применять при тестировании НМ разного типа? Достаточны ли существующие общепринятые в мире и России батареи тестов для выявления генотоксических свойств НМ?

НМ характеризуются особенностями, позволяющими предположить их генотоксическое действие: высокой проницаемостью на организменном, органном, тканевом и клеточном уровнях; индукцией свободных радикалов, в том числе активных форм кислорода и азота (Gurt J.R. et al., 2005; Wang L. et al., 2007; Parageorgiou I. et al., 2007); повреждением цитоскелета (Jin S. et al., 2007); способностью некоторых НМ преодолевать кариолемму и располагаться в ядре клетки (Lovric J. et al., 2005); конъюгацией с ДНК (Dubertret et al., 2002); составом некоторых НМ, включающих атомы химических соединений, обладающих канцерогенным действием, например, кадмия или мышьяка (Hardman, 2005); сходством в строении некоторых НМ с волокнами асбеста

(Oberdoster G., et al., 2005), который обладает генотоксическим и канцерогенным действием (IARC Monographs, 1977).

Генотоксические свойства НМ изучены в нескольких исследованиях *in vitro*. ДНК-повреждения выявлены методом Comet при оценке действия наночастиц кобальт-хромового сплава на культивируемые фибробласты человека (Parageorgiou I. et al., 2007); ультратонких (менее 100 нм в диаметре) TiO₂-наночастиц на лимфоциты человека (Wang J.J. et al., 2007); покрытых церием TiO₂-наночастиц, активируемых видимым светом, на клетки гепатомы человека Bel7402 (Wang L. et al., 2007); TiO₂-наночастиц размером 10-20 нм без фотоактивации на бронхиальные эпителиоциты человека BEAS-2B (Gurt J.R. et al., 2005). Наночастицы реалгары повышали ДНК-фрагментацию и апоптоз в клетках U937 (Wang X.B. et al., 2007). Наночастицы читосана (65 нм) в концентрациях 25-100 мкг/л индуцировали ДНК-фрагментацию и апоптоз в клетках карциномы желудка человека MGC803 (Qi LF et al., 2005).

В то же время, генераторы рентгеновских лучей нового типа, в которых используются углеродные нанотрубки, оказались одинаковыми по эффективности индукции ДНК-повреждений (двойных разрывов) в клетках лимфомы мышей *in vitro*, по сравнению с ранее применявшимися генераторами термионного типа (Narazato T. et al., 2007). Люминесцентные кремниевые наночастицы не вызывали модификацию оснований ДНК, разрывы ДНК, повышенную репарационную активность клеток в культуре при концентрации менее 100 мкг/мл (Jin Y. et al., 2007).

Повышение уровня хромосомных aberrаций показано в опытах по оценке действия наночастиц оксида цинка (средний размер - 100 нм). Этот ингредиент широко используется в дерматологических препаратах и средствах УФ-защиты. Препарат индуцировал хромосомные aberrации при обработке культуры клеток китайского хомячка CHO в трех вариантах: в темноте, в условиях предобработки УФ-светом с последующим действием оксида цинка и при одновременном действии оксида цинка и УФ-облучения. В двух последних вариантах опыта значимый эффект выявлен при более низких концентрациях