

ЗАВИСИМОСТЬ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОТ ПУТИ ИХ ПРОНИКНОВЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

Д.Н. Криворотко, Е.И. Медик, А.В. Кривошاپка, Д.С. Стародубцев

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

THE DEPENDENCE OF THE TOXICITY OF NANOPARTICLES FROM THE WAY THEY ENTER THE BODY

D.N. Kryvorotko, Y.I. Medyk, O.V. Kryvoshapka, D.S. Starodubtsev

Kharkiv National Medicine University, Kharkiv, Ukraine

Известно, что наночастицы (НЧ) металлов могут проникать в организм человека различными путями: через слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительного тракта, трансдермально, через кровоток в составе вакцин и сывороток и т.д. Опасность распространения нанопатологий, хотя еще и не вполне осознана, но, несомненно велика уже сегодня, и, очевидно, будет нарастать в будущем. Выяснение причин патологического действия НЧ и разработка способов борьбы с заболеваниями, вызванными проникновением в организм НЧ, становятся сейчас предметом нового направления в экспериментальной медицине.

Среди всех металлических наноматериалов особо следует выделить НЧ золота и серебра. Коллоидное золото и серебро известно еще с древности и использовалось в лечебных целях. Было доказано, что типы и способы модификации поверхности НЧ золота оказывают воздействие на развитие токсического эффекта, а также на функциональную активность клеток, например, макрофагов. Изучение токсичности НЧ золота на эмбрионах показало, что эмбриотоксические свойства сильнее проявляются у НЧ золота размером 0,8 нм, чем 1,5 нм. В опытах на крысах показано, что НЧ золота сферической формы со средним размером частиц 5 нм и концентрации 57 мг/л при длительном пероральном поступлении в организм приводят к нарушению генеративной функции самцов белых крыс. Выявлена способность НЧ золота проникать через плацентарный барьер и накапливаться в ткани ретикулоэндотелиальной системы взрослых самок. Негативные последствия пренатального воздействия НЧ золота реализуются в виде девитаций постнатального развития потомства. Известно, что наноструктурированные биоконпозиты серебра обладают высокой антимикробной активностью. Доказано, что НЧ серебра обеззараживают более 100 видов опасных бактерий, вирусов и грибов. В то же время выявлено, что НЧ серебра в концентрации 5-50 мг/л и размерами 10-15 нм обладают сильной цитотоксической активностью по отношению к гепатоцитам крыс. Механизм развития токсичности связан с окислительным стрессом, нарушением функций митохондрий и увеличением проницаемости мембраны. Токсичность НЧ серебра зависит от используемых клеточных линий.

Исследования токсичности НЧ кадмия, хрома, меди, никеля и цинка на водной культуре дафний (*Daphnia magna*) показали, что медь и цинк проявляют похожую токсичность, которая усиливается при малых значениях pH. Проявление токсических свойств других металлов также зависело от pH среды. Воздействие различных концентраций суспензий микрочастиц, НЧ и ионов цинка на водные культуры дафний и бактерий выявило летальные концентрации — 8,8, 3,2 и 6,1 мг/л для дафний и 1,8, 1,9 и 1,1 мг/л для бактерий, соответственно. Показано, что полупроводниковые нанокристаллы (квантовые точки), содержащие Cd/Se/ZnS в виде НЧ размером 2-50 нм в концентрации 62,5 мг/л в течение 8-часовой инкубации гепатоцитов крыс проявляли цитотоксические свойства на фоне нарастания окислительного стресса, апоптоза. Отмечается, что цитотоксичность НЧ Cd/Se/ZnS зависела от используемой дисперсионной среды, в которой инкубировались сами НЧ, менее токсичны были НЧ в сывороточном бычьем альбумине или фосфотидилхолине и более токсичные свойства проявляли НЧ Cd/Se/ZnS при внесении их в меркаптодекановую кислоту.

Различия в токсичности НЧ и микрочастиц цинка также были показаны на взрослых мышах. Причем микрочастицы цинка оказались токсичнее, чем НЧ. В обоих случаях наблюдалось поражение почечной функции, анемия и нарушение системы свертывания крови. В другом исследовании показано биотическое действие НЧ цинка размерами частиц 50-100 нм в концентрации 0,05-100 мг/кг при подкожном однократном введении, а доза 450 мг/кг — лежит в зоне токсического воздействия. При этом сравнение токсичности НЧ цинка и сульфата показало в 28 раз меньшую токсичность НЧ цинка, чем сульфата цинка.

Исследования цитотоксичности НЧ SiO₂ в форме нанопроволоки и наночастиц (*in vitro*) на двух линиях эпителиальных клеток человека показали, что концентрация 190 мг/л является предельной. Более высокие концентрации вызывали разрушение мембраны и некроз клеток. Наиболее широко используемым в настоящее время как в чистом виде, так и в составе наноматериалов является TiO₂. Токсикологические исследования тонких (250 нм) и ультратонких (20 нм) НЧ TiO₂ при ингаляционном введении крысам показали, что частицы размером 20 нм способны накапливаться в лимфоидных тканях, обладают повреждающим действием по отношению к ДНК лимфоцитов и клеток мозга. Основным механизмом токсического действия НЧ TiO₂ является индукция активных форм кислорода, причем реактивность зависит не только от размеров НЧ, но и от того, какой структурой представлен TiO₂. Сильными токсическими свойствами обладают и НЧ Al₂O₃. Размеры частиц 30-103 нм способны подавлять синтез м-РНК, вызывать пролиферацию клеток, индуцировать проатерогенное воспаление, нарушение функций митохондрий и т.д.

НЧ магнетита (Fe_2O_3) все шире используются в медицине в качестве избирательных носителей для доставки лекарств к органам и маркеров, управляемых внешним магнитным полем. В тоже время в производственных условиях и при загрязнении атмосферы ультратонкими аэрозолями, в состав которых входит ультрадисперсное железо, оно может обладать более выраженной биологической агрессивностью. Так, острое пероральное введение мышам суспензии НЧ железа в дозе 50, 100 и 500 мкг/кг не вызывало каких-либо токсических эффектов. Только дробное введение доз 1000, 2000 и 5000 мкг/кг приводило к развитию воспалительного процесса на слизистой желудка и кишечника, а также сдвигов в гемопоэзе. Хроническое воздействие НЧ железа в дозах 20 и 40 мкг/кг в течение 90 дней не приводило к значимым отклонениям от биохимических и гематологических показателей контрольной группы. Кроме того, было показано, что дозы 2–6 мкг/кг стимулируют рост животных, бактерицидную активность сыворотки крови и увеличение общего белка в крови.

Исследования острой токсичности на крысах показало, что НЧ Fe_2O_3 оказывают это воздействие в дозах, превышающих 400мг/кг. Изучение хронической токсичности выявило увеличение активности АЛТ и АСТ в крови, ассоциированных с цитоморфологическими изменениями в печени. Однако были обнаружены некоторые тератогенные эффекты и показана эмбриотоксичность. Ингаляционное воздействие НЧ оксида железа размерами 22 и 280 нм на крыс в дозах 0,8 и 20 мг/кг вызывало индукцию активных форм кислорода в клетках, гиперемии, гиперплазию и фиброз тканей легких. Также было выявлено нарушение системы свертывания крови.

Изучение токсичности НЧ меди (23,5 нм), микрочастиц меди (17 микрон) и ионов (CuCl_2) на мышах при пероральном введении позволило рассчитать параметры острой токсичности: 413, 5000 и 110 мг/кг. Органами-мишенями токсического воздействия оказались печень, селезенка, почки. При этом масса тела животных не изменялась.

Таким образом, токсичность НЧ металлов напрямую связана с их размерами, а значит, с крайне высокой удельной площадью, которая обуславливает высокую химическую активность и высокую способность к проникновению в организм, таким образом, чем меньше размер материала, тем больше его удельная площадь и тем больше степень токсичности материала.