

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-8-23



# Механизмы канцерогенного действия наноматериалов

Г.А. Белицкий<sup>1</sup>, К.И. Кирсанов<sup>1,2</sup>, Е.А. Лесовая<sup>1,3</sup>, М.Г. Якубовская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9

**Контакты:** Марианна Геннадиевна Якубовская [mgyakubovskaya@mail.ru](mailto:mgyakubovskaya@mail.ru)

Наноматериалы получают все большее распространение во многих областях жизни человека, формируя новую философию техносферы и, в частности, новые подходы к получению и использованию материалов в бытовых процессах, производстве, медицине и пр. Физико-химические характеристики наноматериалов существенно отличаются от соответствующих показателей агрегатных материалов и, по крайней мере, некоторые из них – высокой реакционноспособностью и/или повышенной каталитической активностью. Это позволяет предположить их агрессивность по отношению к биологическим системам, включая участие в процессах канцерогенеза.

В обзоре рассмотрены сферы использования современных наноматериалов, при этом особое внимание уделено описанию лекарственных препаратов, произведенных с использованием нанотехнологий, приведен анализ механизмов действия тех из них, которые уже признаны канцерогенными, а также представлены имеющиеся экспериментальные и механистические данные, полученные при изучении канцерогенного/проканцерогенного действия различных групп наноматериалов, не классифицируемых в настоящее время как представляющие канцерогенную опасность для человека.

При подготовке обзора был проведен анализ публикаций информационных баз биомедицинской литературы Scopus (507), PubMed (561), Web of Science (268), eLibrary.ru (190). Для получения полнотекстовых документов использованы электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, базы данных Sci-Hub и eLibrary.ru.

**Ключевые слова:** наноматериалы, канцерогенез, фуллерены, генотоксичность, эпигенетическая активность, модели канцерогенеза *in vivo*

**Для цитирования:** Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы канцерогенного действия наноматериалов. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(4):8–23. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-8-23

## Mechanisms of the carcinogenicity of nanomaterials

G.A. Belitsky<sup>1</sup>, K.I. Kirsanov<sup>1,2</sup>, E.A. Lesovaya<sup>1,3</sup>, M.G. Yakubovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'naya St., Ryazan 390026, Russia

**Contacts:** Marianna Gennadievna Yakubovskaya [mgyakubovskaya@mail.ru](mailto:mgyakubovskaya@mail.ru)

Nanomaterials become more widespread in the different areas of human life, forming the new technosphere philosophy, in particular, new approaches for development and usage of these materials in everyday life, manufacture, medicine etc. The physicochemical characteristics of nanomaterials differ significantly from the corresponding indicators of aggregate materials and at least some of them are highly reactive and/or highly catalytic. This suggests their aggressiveness towards biological systems, including involvement in carcinogenesis. The review considers the areas of use of modern nanomaterials, with special attention paid to the description of medicine production using nanotechnologies, an analysis of the mechanisms of action of a number of nanomaterials already recognized as carcinogenic, and also presents the available experimental and mechanistic data obtained from the study of the carcinogenic/procarcinogenic effects of various groups of nanomaterials currently not classified as carcinogenic to humans.

Preparing the review, information bases of biomedical literature were analysed: Scopus (307), PubMed (461), Web of Science (268), eLibrary.ru (190) were used. To obtain full-text documents, the electronic resources of PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate, Sci-Hub and eLibrary.ru databases were used.

**Keywords:** nanomaterials, carcinogenesis, fullerenes, genotoxicity, epigenetic activity, models of carcinogenesis *in vivo*

**For citation:** Belitsky G.A., Kirsanov K.I., Lesovaya E.A., Yakubovskaya M.G. Mechanisms of the carcinogenicity of nanomaterials. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(4):8–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-8-23

## ВВЕДЕНИЕ

Идея о том, что материалы, сконструированные из частиц с размерами, приближенными к размерам атомов, могут обладать уникальными физическими, химическими и электрическими свойствами, была впервые опубликована Ричардом Фейнманом в 1960 г. [1]. Считается, что именно его работа стала толчком к развитию нанотехнологий по получению новых материалов с уникальными свойствами, которые содержат в своей структуре элементы размерами от 1 до 100 нм хотя бы по одному измерению.

Наноматериалы весьма разнообразны как по своему составу, так и по структуре [2]. По составу среди наноматериалов выделяют неорганические наноматериалы, аллотропы углерода и гибридные наноструктуры. Неорганические наноструктуры могут быть сформированы из металлов и их соединений, диэлектриков и полупроводников. К аллотропам углерода относят фуллерены и их производные, одностеночные и многостеночные нанотрубки, углеродные нановолокна, нанобутоны, нанопену, наноалмазы, графены и некоторые другие наноструктуры (рис. 1) [3]. Из гибридных структур наибольшее распространение получили неорганические частицы в оболочке углерода.

По структуре (морфологии) наноматериалы принято подразделять на следующие группы: 1) нульмерные/квазинульмерные (квантовые точки, сфероидные наночастицы); 2) одномерные/квазиодномерные (квантовые проводники, нанотрубки, нанопроволоки, наностержни, наноленты и др.); 3) двумерные/квазидвумерные (нанопленки, поверхности разделов); 4) трехмерные/квazitрехмерные (многослойные структуры с наноразмерными дислокациями, сверхрешетки, нанокластеры) (рис. 2) [4].

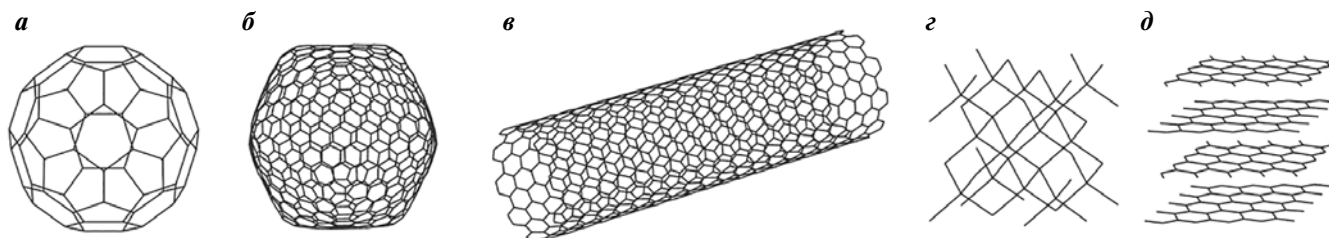
Общим уникальным свойством наноматериалов является необычайно высокое отношение площади их поверхности к массе. Из частицы сажи массой 0,3 мг, размером 60 мкм и площадью 0,01 мм<sup>2</sup> изготавливается  $1 \times 10^9$  наночастиц размером 60 нм с суммар-

ной площадью на 3 порядка большей, чем у исходной частицы. На поверхности сверхтонкой структуры, созданной из таких частиц, значительная часть атомов находится в поверхностном слое, и поэтому их реакционная, каталитическая и сорбционная способности могут существенно превышать соответствующие характеристики атомов внутренних слоев и тем более агрегатных состояний. По этой причине наноматериалы, соответствующие инертным агрегатным формам, могут быть агрессивными, участвовать в генерации свободных радикалов и активных форм кислорода. Кроме того, сравнимый со структурами клетки размер наночастиц и высокое соотношение максимального размера к минимальному по 3 измерениям делают возможным механическое повреждение ее структур. Помимо этого, плохая растворимость в биологических жидкостях и низкая склонность к агрегации обеспечивают их длительную персистенцию в клетке [5]. Потенциальная возможность повышенной реакционной способности наноматериалов и индукции ими механических повреждений органелл клетки обуславливает необходимость особого внимания к эффектам каждого из наноматериалов, вводимых в жизнь человека.

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ

В последние 2 десятилетия наблюдается активный рост производства наноматериалов, преднамеренно разрабатываемых и синтезируемых для применения в оптике, электронике, механике, медицине, пищевой промышленности и других областях, и объемы их производства увеличиваются каждый год на 18 % [6]. В 2015 г. было произведено сотни тысяч тонн некоторых типов наноматериалов (рис. 3). В наибольшем количестве изготавливают 5 наноматериалов: двуокись кремния (SiO<sub>2</sub>), двуокись титана (TiO<sub>2</sub>), наноформы глины, окись цинка (ZnO) и окись алюминия (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [6, 7].

Следует отметить, что наноматериалы как форма материи существовали и ранее, они повсюду встречаются в живой природе: в шелке и хлопке, нитях па-



**Рис. 1.** Примеры аллотропов углерода: а – C<sub>60</sub>-фуллерен; б – C<sub>540</sub>-фуллерен; в – углеродная нанотрубка; г – алмаз; д – графен [3]  
**Fig. 1.** Carbon allotrop examples: а – C<sub>60</sub>-fullerene; б – C<sub>540</sub>-fullerene; в – carbon nanotube; г – diamond; д – graphene [3]

утины, клювах и перьях птиц, шерсти и костном матриксе животных. К неорганическим природным наноматериалам следует отнести некоторые виды глин, вулканический пепел и сажу, ряд минералов, включая тонковолокнистые минералы из класса силикатов, получившие собирательное название «ас-

бест». Эти неорганические наноматериалы представляют собой результаты термических, механических, химических и фотохимических процессов.

Искусственные наноматериалы нашли широкое применение в быту и различных отраслях экономики. Они широко используются в самой разнообразной

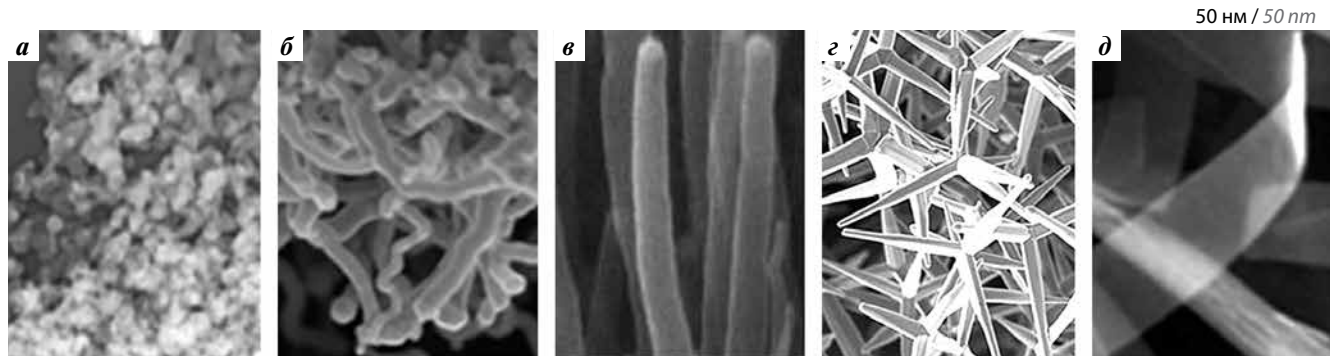


Рис. 2. Примеры наноматериалов различной морфологии: а – наночастицы двуоксида кремния; б – нанопроволоки германия; в – углеродные нанотрубки; г – нанокристаллы окиси цинка; д – наноленты

Fig. 2. Examples of nanomaterials of various morphologies: а – silicon dioxide nanoparticles; б – germanium nanowires; в – carbon nanotubes; г – zinc oxide nanocrystals; д – nanoribbons

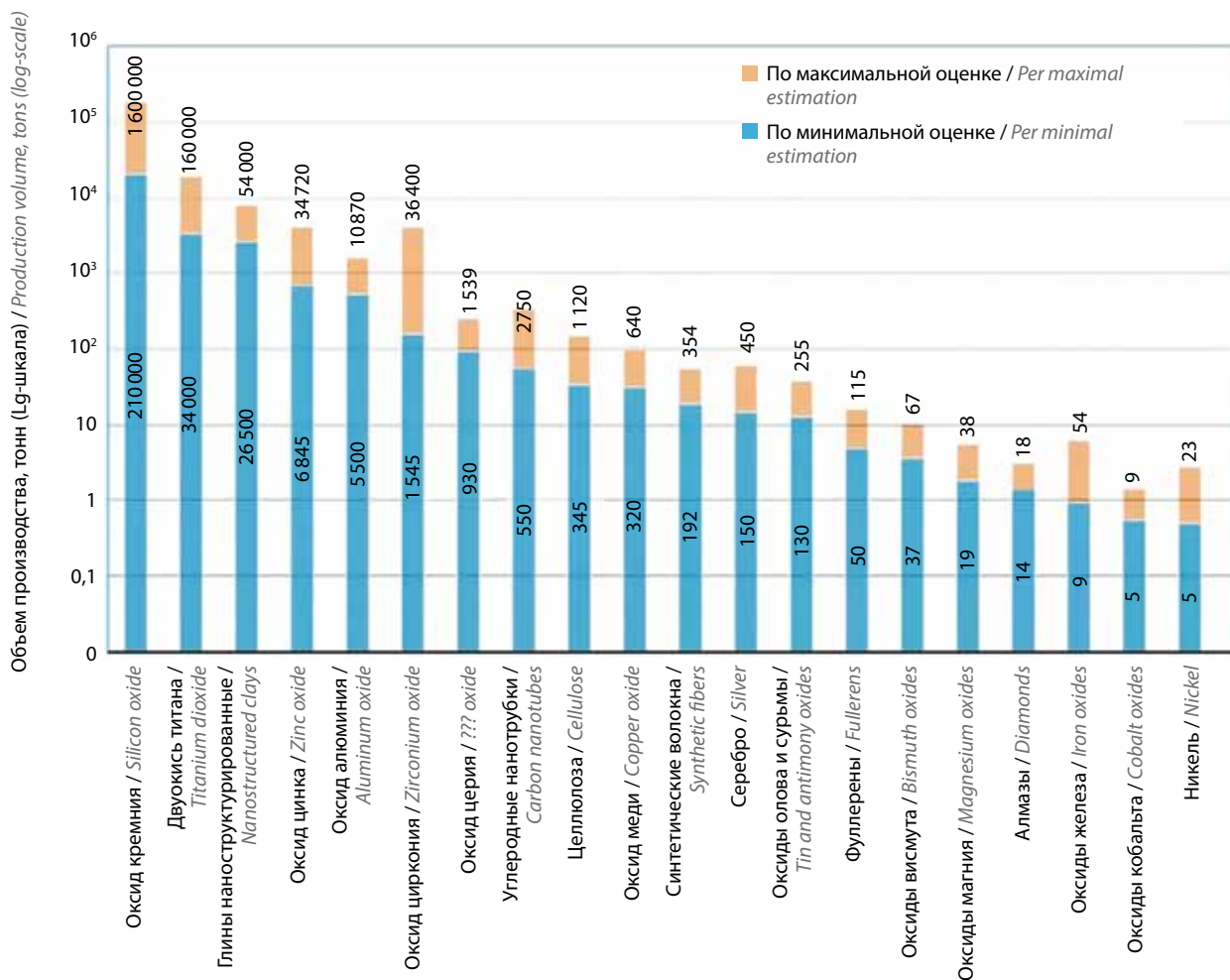
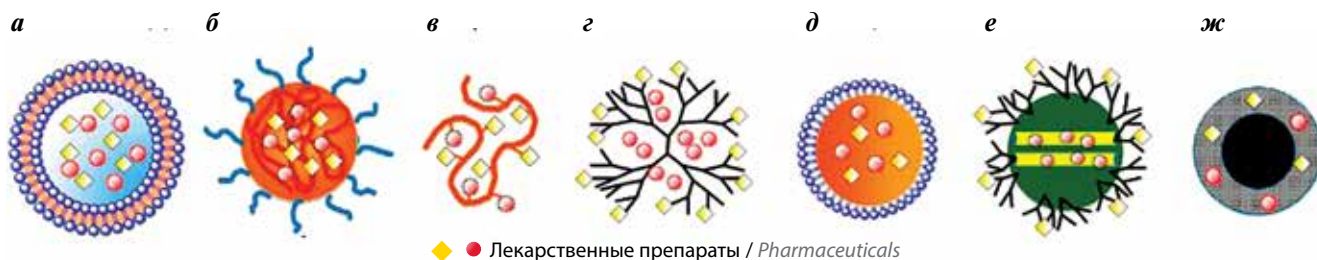


Рис. 3. Объемы производства наиболее распространенных наноматериалов в мире [7]

Fig. 1. Production volumes of the most common nanomaterials in the world [7]



**Рис. 4.** Использование наночастиц при разработке новых лекарственных форм: а – липосома; б – полимерная мицелла; в – нановолокна; г – дендример; д – масляная наноэмульсия; е – мезопористая (поры 2–50 нм диаметром) наночастица окиси кремния; ж – наночастица оксида железа  
 Fig. 4. The use of nanocarriers in the development of new drug forms: a – liposome; б – polymer micelle; в – nanofibers; г – dendrimer; д – oil nanoemulsion; e – mesoporous (pores 2–50 nm in diameter) silicon oxide nanoparticle; ж – iron oxide nanoparticle [9]

продукции: дезинфицирующих средств, косметике, средствах личной гигиены, одежде и электронных устройствах. Серебряные и медные наночастицы придают одежде и другим текстильным изделиям антимикробные свойства; изделия легкой промышленности, покрытые наночастицами диоксида кремния или диоксида титана, приобретают водоотталкивающие и термостойкие свойства; наночастицы графена и углеродные нанотрубки широко применяются для создания легких и прочных изделий повседневного использования и т. д. [8]. Пористые наноматериалы размером 0,45–1,55 нм используют в качестве красителей, катализаторов, пористых сорбентов, фильтров, сенсоров и др. Благодаря своим физическим свойствам широкое распространение получают, например, наноматериалы в виде магнитномягких структур. Монокристаллические наночастицы полупроводников используют в составе композитов с полимерными матрицами в производстве светодиодов, переключателей и сенсоров для лазерной аппаратуры. В сельском хозяйстве на основе наноматериалов создают минеральные и органические удобрения, а в медицине – хирургическое и диагностическое оборудование, материалы для трансплантаций, наноформы лекарственных препаратов, биодобавок и т. д.

Важным направлением применения нанотехнологий в медицинской промышленности стало создание наночастиц, содержащих на своей поверхности различные молекулярные конструкции, что обеспечивает одновременный захват лечебного препарата путем физической адсорбции, инкапсуляции и химической конъюгации (рис. 4).

Такие многофункциональные наночастицы с таргетным и регулируемым высвобождением лечебного препарата находят все более широкое применение в клинической практике [9–14]. В числе других препаратов разработаны наноформы растительных полифенолов, использование которых ранее было ограничено из-за их низкой биодоступности [10]. В настоящее время официальное разрешение для использования в клинической практике получили многие десятки наноразмерных лекарственных препаратов (табл. 1).

Это дает возможность повышения эффективности лекарств и уменьшения их побочного действия путем

использования сверхмалых доз и адресной доставки. По такому механизму только для лечения рака предстательной железы доцетакселом разработаны его конъюгаты с наночастицами золота, титана и супермагнитного железа [15, 16]. Для лечения злокачественных новообразований, помимо традиционных противоопухолевых препаратов, конъюгированных с различными наноструктурами, в настоящее время разрабатываются наноформы микро РНК (миРНК) [17]. Их использование в терапевтических целях имеет ряд преимуществ по сравнению с принятой цитотоксической терапией. В частности, миРНК обладают мультитаргетным эффектом. Кроме того, в исходном состоянии миРНК имеют короткое время циркуляции в крови с периодом полураспада около 2 мин, тогда как в комплексе с наночастицей время жизни препарата увеличивается до нескольких часов и повышается его биодоступность. Таким образом, использование наноматериалов в качестве носителей лекарственных препаратов позволяет существенно повысить их эффективность.

#### КАНЦЕРОГЕННОСТЬ И ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ В ОТНОШЕНИИ ЧЕЛОВЕКА

В связи с таким широким применением наноматериалов и активным ростом их производства актуальным стал вопрос о безопасности нанопроductов и, в частности, об их канцерогенном действии. Уверенность в наличии канцерогенных свойств у определенных синтетических наноматериалов повышает их сходство с природными неорганическими нановолокнами, из которых к безусловным канцерогенам человека (группа 1 канцерогенных факторов, согласно классификации Международного агентства по изучению рака, МАИР) отнесены хризотиовые и амфиболовые асбесты – кроцидолит, тремолит, амосит, актинолит и антофиллит [18], а также волокна фторэдинита [19]. Как показано в многочисленных экспериментах, критическими параметрами для канцерогенных свойств хризотиовых и амфиболовых асбестов являются длина, ширина, механическая прочность на изгиб и устойчивость к ферментам в биологической системе.

Необходимость оценки канцерогенного риска относится и к наноматериалам, используемым в качестве

Таблица 1. Наноразмерные лекарственные средства, разрешенные к применению [11, 12]

Table 1. List of regulatory approved nanomedicines [11, 12]

| Препарат<br>(производитель)<br>Drug (manufacturer)  | Тип лекарственного средства или носителя<br>Type of pharmaceutical or carrier  | Показания к применению<br>Indications  | Год регистрации<br>(регуляторный орган)<br>Registration year<br>(regulatory authority) |
|---|--|--|--|
| <b>Препараты, не относящиеся к противоопухолевым</b><br>Pharmaceuticals not related to anti-tumor drugs |  |  |  |
| Onpattro®<br>(Alnylam)  | Патисиран (липосомальная форма)<br>Patisiran (liposomal form)  | Врожденная форма амилоидоза<br>Hereditary amyloidosis                                      | 2018 (FDA, EMA)  |
| Rapamune®<br>(Wyeth Pharmaceuticals Inc.)   | Рапамицин (сиролимус входит в состав наночастиц, содержащих также маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу)<br>Rapamycin (sirolimus is included in nanoparticles also containing mannitol, microcrystalline cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose) | Редкая болезнь легких – лимфангиолейомиоматоз<br>Rare lung disease<br>lymphangiomyomatosis | 2015 (FDA)   |
| Ryanodex® (Eagle pharm)   | Дантролен (суспензия наночастиц)<br>Dantrolene (nanoparticle suspension)   | Злокачественная гипертермия<br>Malignant hyperthermia                                      | 2014 (FDA)   |
| Xeplion (Johnson & Johnson)   | Палиперидон (нанокристаллы пальмитата)<br>Paliperidone (palmitate nanocrystals)  | Шизофрения<br>Schizophrenia  | 2011 (EMA)   |
| Invega Sustenna®<br>(Janssen Pharmaceuticals)   | Палиперидон пальмитат (наночастицы палиперидона пальмитата)<br>Paliperidone palmitate (paliperidone palmitate nanocrystals)  | Шизофрения<br>Schizophrenia  | 2009 (FDA)   |
| EquivaBone®<br>(Zimmer Biomet)  | Гидроксиапатит (нанокристаллы)<br>Hydroxyapatite (nanocrystals)  | Материал для костной пластики<br>Material for bone plastic surgery                         | 2009 (FDA)   |
| Ivemend®<br>(Merk & Co. Inc.)   | Апрепитант (антагонист рецепторов нейрокина-1, нанокристаллы)<br>Aprepitant (neurokinin-1 receptor antagonist, nanocrystals)   | Противорвотное<br>Anti-nausea  | 2008 (FDA, EMA)  |
| Focalin XR®<br>(Novartis)   | Дексаметилфенидат гидрохлорид (нанокристаллы)<br>Dexmethylphenidate hydrochloride (nanocrystals)   | Синдром дефицита внимания с гиперактивностью<br>Attention deficit hyperactivity disorder   | 2008 (FDA)   |
| Feraheme®<br>(AMAG Pharmaceuticals, Inc.)   | Ферумокситол (супермагнитные наночастицы железа)<br>Ferumoxytol (supermagnetic iron nanoparticles)   | Железодефицитная анемия<br>Iron deficiency anemia  | 2007 (FDA)   |
| Megace ES® (Par Pharmaceuticals)  | Мегестрола ацетат (нанокристаллы)<br>Megestrol acetate (nanocrystals)  | Антианорексик<br>Antianorexic  | 2005 (FDA)   |
| NanOss® (RTI Surgical)  | Гидроксиапатит (нанокристаллы)<br>Hydroxyapatite (nanocrystals)  | Материал для костной пластики<br>Material for bone plastic surgery                         | 2005 (FDA)   |
| Ostim® (Osartis GmbH & Co.)   | Гидроксиапатит кальция (нанокристаллы)<br>Calcium hydroxyapatite (nanocrystals)  | Материал для костной пластики<br>Material for bone plastic surgery                         | 2004 (FDA)   |
| TriCor® (Abbott Laboratories)   | Фенофибрат (суспензия наночастиц)<br>Fenofibrate (nanoparticle suspension)   | Гиперлипидемия<br>Hyperlipidemia   | 2004 (FDA)   |
| Emend® (Merk & Co. Inc.)  | Апрепитант (антагонист рецепторов нейрокина-1, нанокристаллы)<br>Aprepitant (neurokinin-1 receptor antagonist, nanocrystals)   | Противорвотное<br>Anti-nausea  | 2003 (FDA)   |
| Vitoss®<br>(Orthovita Inc.)   | Бета-трикальцийфосфат (синтетическая губчатая кость, получаемая сплавлением наночастиц)<br>Beta tricalcium phosphate (synthetic cancellous tissue produced through nanoparticle fusion)  | Материал для костной пластики<br>Material for bone plastic surgery                         | 2003 (FDA)   |

Продолжение табл. 1

Continuation of table 1

| Препарат<br>(производитель)<br>Drug (manufacturer)     | Тип лекарственного средства или носителя<br>Type of pharmaceutical or carrier  | Показания к применению<br>Indications   | Год регистрации<br>(регуляторный орган)<br>Registration year<br>(regulatory authority) |
|--|--|---|--|
| Ritalin LX®<br>(Novartis)                              | Метилфенидат (нанокристаллы)<br>Methylphenidate (nanocrystals)   | Ингибитор обратного захвата норадреналина (норэпинефрина) и дофамина в пресинаптические нейроны<br>Inhibitor of norepinephrine and dopamine reuptake in presynaptic neurons | 2002 (FDA)   |
| Pegasys®<br>(Hoffmann–La Roche)                        | Пегилированный интерферон α-2a (PEG-конъюгация)<br>Pegylated interferon α-2a (PEG conjugation)   | Хронический гепатит В, С<br>Chronic hepatitis B, C  | 2002 (FDA)   |
| Avinza® (Pfizer Pharmaceuticals)                       | Сульфат морфина (нанокристаллы)<br>Morphine sulfate (nanocrystals)   | Психостимулятор<br>Psychostimulant  | 2002 (FDA)   |
| Zanaflex®<br>(Acorda)                                  | Тизанидин гидрохлорид (наноэмульсия)<br>Tizanidine hydrochloride (nano-emulsion)   | Миорелаксант<br>Myorelaxant   | 2002 (FDA)   |
| Rapamune®<br>(Wyeth Pharmaceuticals Inc.)              | Рапамицин (сиролимус входит в состав наночастиц, содержащих также маннит, микрокристаллическую целлюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу)<br>Rapamycin (sirolimus is included in nanoparticles also containing mannitol, microcrystalline cellulose and hydroxypropyl methyl cellulose) | Иммунодепрессант<br>Immunosuppressant   | 2001 (EMA), 2010 (FDA)   |
| Eraxal® (Crucell Berna Biotech)                        | Инактивированный вирус гепатита А (наночастицы)<br>Inactivated hepatitis A virus (nanoparticles)   | Профилактика гепатита А<br>Hepatitis A prevention   | 1993 (EMA)   |
| Infed® (Actavis Pharma)                                | Наночастицы, состоящие из ядер Fe (III) оксигидроксида/оксида, экранированных углеводными оболочками<br>Nanoparticles consisting of Fe (III) oxyhydroxide/oxide nuclei shielded by carbon coat   | Железодефицитная анемия<br>Iron deficiency anemia   | 1992 (FDA)   |
| <b>Противоопухолевые препараты</b><br>Anti-tumor drugs |  |   |  |
| Hensify®<br>(Nanobiotix)                               | Наночастицы оксида гафния<br>Hafnium oxide nanoparticles   | Плоскоклеточный рак<br>Squamous cell carcinoma  | 2019 (EMA)   |
| Vyxeos® (Jazz Pharmaceuticals)                         | Даунорубицин и цитарабин (липосомальная форма)<br>Daunorubicin and cytarabine (liposomal form)   | Острый миелолейкоз<br>Acute myeloid leukemia  | 2017 (FDA), 2018 (EMA)   |
| Lipusu® (не указан)<br>Lipusu® (not provided)          | Паклитаксел (липосомальная форма)<br>Paclitaxel (liposomal form)   | Рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких<br>Breast cancer, non-small cell lung cancer   | 2016 (FDA)   |
| Lipodox® (Sun Pharma Global FZE)                       | Доксорубицин гидрохлорид (липосомальная форма)<br>Doxorubicin hydrochloride (liposomal form)   | Метастатический рак яичников, саркома Капоши<br>Metastatic ovarian cancer, Kaposi sarcoma   | 2013 (FDA)   |
| Meract (Takeda France SAS)                             | Мифамуртид (липосомальная форма)<br>Mifamurtide (liposomal form)   | Остеогенная саркома<br>Osteogenic sarcoma   | 2009 (EMA)   |
| Marqibo® (Talon Therapeutics)                          | Винкристин (в качестве субстрата-носителя используются наночастицы на основе сфингомиелина и холестерина)<br>Vincristine (sphingomyelin and cholesterol-based nanoparticles are used as substrate carrier)   | Миелоидный лейкоз<br>Myeloid leukemia   | 2012 (FDA)   |

Окончание табл. 1

The end of table 1

| Препарат<br>(производитель)<br>Drug (manufacturer)         | Тип лекарственного средства или носителя<br>Type of pharmaceutical or carrier  | Показания к применению<br>Indications  | Год регистрации<br>(регуляторный орган)<br>Registration year<br>(regulatory authority) |
|--|--|--|--|
| Oncorine™<br>(H101) (Shanghai Sunway Biotech Co., Ltd)     | Онколитический рекомбинантный аденовирус (PEG-конъюгация)<br>Oncolytic recombinant adenovirus (PEG conjugation)  | Опухоли головы и шеи<br>Head and neck tumors   | 2005 (CFDA)  |
| Abraxane®<br>(Abraxis BioScience, LLC/Celgene Corporation) | Паклитаксел (наноразмерные агрегаты альбумина с нековалентно связанным Ptx)<br>Paclitaxel (nanosized aggregates of albumin with non-covalently bound Ptx)                                      | Метастазирующий рак молочной или поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак печени<br>Metastatic breast and pancreatic cancer, non-small cell lung cancer, liver cancer   | 2005 (FDA)   |
| Eligard® (Tolmar Pharmaceuticals Inc.)                     | Лейпролид ацетат (в качестве субстрата-носителя использованы поли-DL-лактат-гликолевые наночастицы)<br>Leuprolide acetate (poly-DL-lactic acid-glycol nanoparticles used as substrate carrier) | Рак предстательной железы<br>Prostate cancer   | 2002 (FDA)   |
| Doxil®/Caelyx™<br>(Johnson & Johnson)                      | Доксорубицин (липосомальная форма)<br>Doxorubicin (liposomal form)   | Ассоциированная с синдромом приобретенного иммунодефицита саркома Капоши, рак молочной железы, яичников, множественная миелома<br>Kaposi sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome, breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma | 1995 (FDA)   |
| Doxil®<br>(Johnson & Johnson)                              | Доксорубицин (адриамицин) (липосомальная форма)<br>Doxorubicin (adriamycin) (liposomal form)   | Метастатический рак яичников, саркома Капоши<br>Metastatic ovarian cancer, Kaposi sarcoma  | 1995 (FDA), 1996 (EMA)   |
| Oncaspar® (Enzon Pharmaceuticals Inc)                      | Конъюгат L-аспарагиназы с олиэтиленгликолем (липосомальная форма)<br>L-asparaginase and polyethylene glycol conjugate (liposomal form)   | Острый лимфолейкоз, острый миелолейкоз<br>Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia   | 1994 (FDA), 2016 (EMA)   |

**Примечание.** FDA – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration); EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency); CFDA – Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств Китая (China Food and Drug Administration).

*Note.* FDA – Food and Drug Administration; EMA – European Medicines Agency; CFDA – China Food and Drug Administration.

носителей для таргетной терапии онкологических и аутоиммунных заболеваний, при которых применяются генотоксические препараты, способные вызывать у излеченных пациентов вторые злокачественные опухоли. Кроме того, в отдельных случаях для изготовления наноматериалов используются и элементы с доказанной канцерогенностью для человека, такие как кобальт и никель, по классификации МАИР относящиеся к группе 1 [20].

Латентный период развития опухолей у работников канцерогенноопасных производств довольноно

большой: более 15–20 лет непрерывного стажа. В случае индукции мезотелиом у работавших с асбестом этот период мог достигать 40 лет [21]. В связи с этим мы пока не имеем достаточных эпидемиологических данных для оценки канцерогенности наноматериалов для человека, поскольку в настоящее время находимся на раннем этапе развития нанотехнологических производств. Тем не менее накапливающиеся сведения о ранних изменениях у работников, непосредственно занятых в разработке или производстве некоторых наноматериалов, свидетельствуют о высокой

вероятности повышения канцерогенного риска [22, 23]. Так, у сотрудников предприятия ООО «Нанотех-Центр» (Тамбов, Россия), на котором производятся многослойные углеродные нанотрубки, по размеру соответствующие MWCNT-7 и волокнам асбеста, были обнаружены ранние маркеры поражения дыхательной системы, приводящие к воспалению и фиброзу. В смывах носа, мокроте и сыворотке крови выявлено значительное повышение уровня воспалительных цитокинов: интерлейкина  $1\beta$ , интерлейкина 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и гликопротеина MUC1, высокое содержание которого наблюдается при интерстициальных пневмониях с исходом в фиброз легких [24].

Масштабное исследование, проведенное на образцах крови и мокроты у 108 рабочих из 12 центров нанопроизводства США, также выявило изменение биомаркеров, связанных с окислительным стрессом, воспалением, фиброзом легких и онкологическими заболеваниями. В мокроте были изменены уровни коллагеназы типа IV, интерлейкина 18 (IL-18), глутатионпероксидазы (GPx), миелопероксидазы и супероксиддисмутаза (SOD), матричных металлопротеиназ 9 и 2, а в сыворотке крови – ингибитора металлопротеиназы 1 (8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина), GPx, SOD, эндотелина-1, фибриногена и белка адгезии клеток сосудов [22].

На Тайване у рабочих, занятых производством наноматериалов из оксидов металлов, в лейкоцитах обнаружено значительное снижение общего метилирования ДНК по сравнению с контрольной выборкой, что было обратно пропорционально уровню 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина – маркера окислительного повреждения ДНК [25].

Еще в одном исследовании у небольшой группы разработчиков, экспонированных к наноматериалам в среднем в течение 14 лет, были обнаружены значительные изменения в профилях метилирования ДНК. Наиболее сильные изменения CpG выявлены в генах, участвующих в метаболизме липидов, регуляции иммунной системы, детоксикации ксенобиотиков и канцерогенезе. Самым характерным было гипометилирование 341 локуса CpG и гиперметилирование локуса 364 [26].

В другом исследовании у работников, занятых в производстве многослойных нанотрубок, не было выявлено значительных изменений в глобальном метилировании ДНК, но наблюдались выраженные изменения метилирования отдельных сайтов CpG в промоторах генов ДНК-метилтрансферазы (DNMT1), серин/треониновой протеинкиназы (ATM), необходимых для процесса репарации, гена SKI, участвующего в регуляции сигнального пути трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и деацетилазы гистонов HDAC4, изменяющей конформацию хроматина [27].

В эксперименте на культуре эпителиальных клеток бронха человека было показано, что цитотоксический и цитогенетический эффекты, связанные с экспрессией провоспалительных цитокинов, окислительным стрессом, образованием микроядер и двунитевыми

разрывами ДНК, вызывают нанотрубки большой длины, как единичные, так и их агломераты [19, 28]. Наличие металлов в волокнах асбеста является одним из объяснений его канцерогенных свойств. В первую очередь это касается двухвалентного ( $Fe^{2+}$ ) и трехвалентного ( $Fe^{3+}$ ) железа, с которыми связывают генотоксические и цитотоксические эффекты. Аналогичным образом наличие биодоступного железа на поверхности нанотрубок связано с окислительным стрессом и воспалительными реакциями [29–32]. В связи с отсутствием прямых эпидемиологических данных о канцерогенности многослойных углеродных нанотрубок MWCNT-7 на основании данных молекулярной эпидемиологии о проканцерогенных изменениях в ткани легких и плевры эти наноматериалы были отнесены по канцерогенной опасности к группе 2B по классификации МАИР [19].

Следует отметить, что физико-химическими признаками потенциальной токсичности и канцерогенности наноматериалов является также положительный заряд, который может формироваться на поверхности некоторых наноматериалов, что способствует взаимодействию наноструктур и макромолекул клетки и их повреждению.

#### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО КАНЦЕРОГЕННОМУ, ГЕНОТОКСИЧЕСКОМУ И ТОКСИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЯМ НАНОМАТЕРИАЛОВ**

В хронических экспериментах на мышах и крысах было показано, что прямоволокнистые многослойные углеродные нанотрубки типа MWCNT-7 обладают способностью вызывать опухоли при различных путях введения (табл. 2).

Внутрибрюшинные инъекции многослойных углеродных нанотрубок MWCNT-7 мышам и крысам индуцировали мезотелиомы брюшной полости [19]. Существенно, что этот наноматериал вызывал у мышей мезотелиомы при однократном введении всего 3 мкг [33]. Такие же опухоли образовывались у самцов крыс при введении взвеси MWCNT-7 в полость мошонки. У крыс, находившихся в атмосфере с взвесью нанотрубок в течение 108 нед, возникали карциномы легких и мезотелиомы плевры. При этом увеличение концентрации частиц в воздухе с 0,2 до 2 мг/м<sup>3</sup> повышало частоту развития опухолей у самцов в 8 и 11 раз по сравнению с концентрацией 0,02 мг/м<sup>3</sup> [19, 34].

Аналогичный эффект наблюдался и у мышей при вдыхании воздуха с другой разновидностью углеродных нанотрубок MWCNT-7. В эксперименте по методике инициации – промоции у мышей, первоначально экспонированных к 3-метилхолантрону, а затем дышавших в течение 17 мес воздухом с нанотрубками, аденомы и карциномы легких возникли у 38 из 42 особей, а у получавших только 3-метилхолантрон – у 28 из 54 ( $p < 0,0001$ ), только загрязненный воздух – у 13 из 49 [35].



Таблица 2. Эффекты наноматериалов, созданных на основе различных химических соединений и аллотропов углерода

Table 2. Effects of nanomaterials elaborated on the basis of various chemical compounds and carbon allotropes

| Элемент или его соединение<br>Element or its compound           | Объект<br>Object   | Эффект<br>Effect  |
|---|--|---|
| C   | Крысы, мыши<br>Rats, mice  | Мезотелиомы плевры, рак легкого<br>Pleural mesothelioma, lung cancer  |
| Co  | Крысы<br>Rats  | Плеоморфные саркомы на фоне хронического воспаления<br>Pleomorphic sarcomas with chronic inflammation   |
|   | Культура клеток BALB/3T3<br>BALB/3T3 cell culture                            | Окислительный стресс, генотоксичность, однонитевые и двунитевые разрывы ДНК, злокачественная трансформация<br>Oxidative stress, genotoxicity, single and double stranded DNA breaks, malignant transformation                       |
| Ni(OH) <sub>2</sub>   | Крысы<br>Rats  | Рабдомиосаркомы на месте имплантации, окислительный стресс, ингибирование апоптоза, хроническое воспаление<br>Rhabdomyosarcomas at implantation sites, oxidative stress, apoptosis inhibition, chronic inflammation                 |
| Arg   | Крысы<br>Rats  | Окислительный стресс, повреждение ДНК<br>Oxidative stress, DNA damage   |
| ZnO   | Мыши<br>Mice   | Поражение почек, анемия<br>Kidney failure, anemia   |
|   | Культура клеток K562<br>K562 cell culture                                    | Цитотоксическое действие путем индукции апоптоза<br>Cytotoxic effect through apoptosis induction  |
|   | Сальмонелла<br>Salmonella  | Мутагенное действие низких концентраций<br>Mutagenic effect of low concentrations   |
| SiO <sub>2</sub>  | Крысы<br>Rats  | Образование микроядер и повреждение ДНК, выявленное методом ДНК-комет<br>Formation of micronuclei and DNA damage found in comet assay   |
|   | Культура клеток Bhas 42<br>Bhas 42 cell culture                              | Промоция злокачественной трансформации клеток, имеющих в геноме несколько копий v-Ha-ras<br>Promotion of malignant transformation in cells containing several copies of v-Ha-ras in their genome                                    |
| TiO <sub>2</sub>  | Культура клеток легкого человека<br>Human lung cancer cell culture           | Злокачественная трансформация<br>Malignant transformation   |
|   | Культура клеток Caco-2<br>Caco-2 cell culture                                | Изменение экспрессии генов, связанных с воспалением, иммунной системой, транспортом и злокачественным ростом<br>Changes in expression of genes associated with inflammation, transport, and malignant growth                        |
| V <sub>2</sub> O <sub>5</sub>                                   | Культура клеток B16F10, A549 и PANC1<br>B16F10, A549 and PANC1 cell cultures | Ингибирование пролиферации путем окислительного стресса и активации апоптоза<br>Inhibition of proliferation through oxidative stress and apoptosis activation   |
| Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                                  | Культура клеток JB6<br>JB6 cell culture                                      | Окислительный стресс, нарушение функций митохондрий, усиление пролиферации<br>Oxidative stress, disruption of mitochondrial function, increased proliferation   |
| Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> | Крысы, мыши<br>Rats, mice  | Индукция активных форм кислорода, гиперплазия и фиброз тканей легкого<br>Induction of reactive oxygen species, hyperplasia, and lung tissue fibrosis  |
|   | Культура клеток мыши Balb/3T3<br>Balb/3T3 murine cell culture                | Промоция действия 20-метилхолантрена, сравнимая с эффектом на модели двухстадийного канцерогенеза в культуре<br>Promotion of 20-methylcholanthrene effect comparable to the effect in the two-stage carcinogenesis model in culture |
| CuO   | Крысы<br>Rats  | Воспалительные и атрофические изменения в печени, легких, селезенке и почках<br>Inflammatory and atrophic changes in liver, lungs, spleen, and kidneys  |

Окончание табл. 2

The end of table 2

| Элемент или его соединение<br>Element or its compound | Объект<br>Object   | Эффект<br>Effect   |
|---|--|--|
| Au  | Крысы<br>Rats  | Эмбриотоксичность, нарушение фертильности самцов<br>Embryotoxicity, infertility in males   |
|   | Культура клеток мыши<br>Balb/3T3<br>Balb/3T3 murine cell culture | Промоция действия 20-метилхолантрена, сравнимая с эффектом ТРА (12-0-тетра-деканойлфорбол-13-ацетат) на модели злокачественной трансформации в культуре<br>Promotion of 20-methylcholanthrene effect comparable to the TRA (12-0-tetra-decanoylphorbol-13-acetate) effect in malignant transformation model in culture |
| SeO <sub>2</sub>                                      | Культура клеток<br>BALB/3T3<br>BALB/3T3 cell culture             | Цитотоксическое действие, ингибирующее канцерогенез на модели злокачественной трансформации в культуре<br>Cytotoxic effect inhibiting carcinogenesis in malignant transformation model in culture  |

Такие данные позволили экспертам МАИР в 2014 г. отнести жесткие многослойные углеродные нанотрубки MWCNT-7 к потенциальным канцерогенам человека (группа 2B) [19]. На основании этих и других экспериментов было предложено считать предельно допустимой концентрацией агентов типа MWCNT-7 в воздухе рабочей зоны не более 0,1–0,15 мкг/м<sup>3</sup>.

Наночастицы никеля и кобальта также оказались канцерогенными (табл. 2). У всех крыс, которым имплантировали такие наночастицы, на месте введения возникли саркомы. В клеточных культурах они вызывали одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, хромосомные aberrации, активацию антиапоптотических факторов, таких как фосфорилированный Akt и белки Bcl-2 [36, 37]. В этом же эксперименте имплантация наночастиц SiO<sub>2</sub> опухолей не вызывала. Несмотря на возможность канцерогенного действия, нанопрепараты кобальта используются при магнитно-резонансной томографии в качестве контрастирующих агентов [38, 39].

В настоящее время широкое распространение получили и изделия, включающие наноматериалы на основе двуокиси титана (TiO<sub>2</sub>). Поскольку исходный TiO<sub>2</sub> был классифицирован как возможный канцероген человека (группа 2B по классификации МАИР), генотоксичность и канцерогенность его наночастиц для человека также вполне вероятны. Подтверждением этого являются результаты исследования пищевой добавки E171, которая представляет собой смесь нано- и микрочастиц TiO<sub>2</sub> и используется в качестве красителя. В эксперименте на мышах E171 вызывала опухоли толстого кишечника [40, 41].

В процессе производства и обработки наночастиц TiO<sub>2</sub> они могут проникать в организм помимо желудочно-кишечного тракта через поврежденную кожу с косметикой и через дыхательные пути. Дальнейшие исследования показали, что генотоксическое действие наночастиц TiO<sub>2</sub> связано с концентрацией, режимом

и временем воздействия, типом клеток или видом животных, а также с физико-химическими свойствами (типом, размером и формой кристаллов) [42].

Наночастицы золота и серебра не проявили канцерогенных свойств, хотя золото в этой форме оказалось эмбриотоксичным, особенно при размере частиц около 0,8 нм [43]. Частицы размером 5 нм при длительном введении вызывали у самцов крыс нарушение фертильности. В то же время в культуре клеток мыши Balb/3T3 наночастицы золота, как и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, оказались сильными промоторами при инициации канцерогенеза 20-метилхолантrenom в двухстадийной модели [44].

Наноструктурированные биоконпозиты серебра, широко используемые в медицине вследствие их большой антимикробной активности, повышают в печени экспрессию цитохрома P4501A, белка теплового шока (Hsp70) и p53 и вызывают окислительное повреждение ДНК [45, 46].

Несмотря на то что кристаллический кремнезем является канцерогеном для человека (группа 1 по классификации МАИР) и имеется много данных о генотоксичности его наночастиц как в клеточных культурах, так и у животных, канцерогенность таких наночастиц не доказана [18]. Эти сведения неоднозначны, поскольку эффект на культивируемых клетках был связан как с формой и размерами частиц, так и с гистогенезом клеточных культур. В одном из экспериментов наночастицы SiO<sub>2</sub> промотировали злокачественную трансформацию клеток, имеющих в геноме несколько копий v-Ha-ras [47, 48]. Внутривенное введение самцам крыс наночастиц TiO<sub>2</sub> размером 15 и 55 нм приводило к образованию микроядер и повреждению ДНК, выявленному методом ДНК-комет. Наночастицы солей цинка, ванадия, алюминия, меди и селена вызывали у животных и в клеточных культурах генотоксическое действие путем окислительного стресса (табл. 2) [49, 50].

Использование обратного мутагенеза на штаммах ауксотрофных бактерий для оценки генотоксичности

наноматериалов не может служить адекватным методом как в силу больших размеров нановолокон, нанолент и других форм наноматериалов по отношению к бактериям, так и из-за отсутствия у них эндоцитоза и невозможности проникновения наночастиц через клеточную стенку [51]. Так, квантовые точки, наночастицы и нановолокна оксида и гидроксида алюминия, многостенные и одностенные углеродные нанотрубки не индуцировали генные мутации при использовании различных штаммов *Salmonella typhimurium* как в присутствии, так и в отсутствие активации ферментами S9-фракции микросомных монооксигеназ. Тем не менее в 22 исследованиях генотоксического эффекта наночастиц различного состава с помощью данного подхода были получены данные о наличии статистически значимого генотоксического эффекта: для наночастиц золота, серебра, меди, оксидов цинка, индия и вольфрама, диоксида кремния и титана, а также некоторых вариантов фуллеренов [51].

### МЕХАНИЗМЫ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ

Генотоксическое действие бывает прямым и косвенным. Прямое генотоксическое действие, в свою очередь, принято разделять на непосредственное и опосредованное. Поскольку наноматериалы проникают через ядерную мембрану и обнаруживаются в ядрах клеток, прямой первичный генотоксический эффект связывают с их механическим действием. Воздействуя на центриоли, они нарушают процесс митоза, тем самым вызывая хромосомные aberrации и образование микроядер. В интерфазе наноматериалы влияют на репликацию и транскрипцию. Кроме того, находящиеся на поверхности наноструктур свободные радикалы относительно стабильны и непосредственно действуют на геномную ДНК. Трехмерные реконструкции оптических сечений визуализировали углеродные нанотрубки, встроенные в центросомы, микротрубочки и ДНК. После 24 ч инкубации с наноматериалом наблюдались дозозависимое увеличение числа разрушенных центросом, появление анеуплоидных хромосом и аномалий митотического веретена. Выраженность этих эффектов определяется материалом и размерами нанопродуктов, их формой, прочностью на изгиб и стабильностью в биологических средах. Биорезистентность некоторых из них очень велика. Например, многослойные углеродные нанотрубки, как и волокна асбеста, сохранялись в легочной ткани мышей в течение 1 года после их однократного введения [52–54].

Первичный опосредованный механизм генотоксического действия наночастиц металлов связан со способностью индуцировать в митохондриях и мембранно-связанной системе цитохрома P450 перекись водорода ( $H_2O_2$ ), супероксидный анион ( $O_2^-$ ), гидроксильный радикал ( $HO\cdot$ ), активную форму азота (NO) и пероксинитрил (ONOO). В зависимости от матери-

ала изготовления и свойств покрытия наноматериалы могут повреждать ДНК с помощью и других электрофильных молекул. Они атакуют ДНК, вызывая одно- и двунитевые разрывы, в результате чего нерепарированные повреждения дают клоны с мутациями или цитогенетическими аномалиями [55, 56]. Косвенный механизм генотоксического действия наноматериалов связан с их способностью вызывать хроническое воспаление. Это было показано как в системах *in vivo*, так и *in vitro* на смешанных культурах эпителия легких и клеток иммунной системы [57].

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Эпигенетические эффекты нанопродуктов тесно связаны с генотоксическими и могут порождать друг друга. В связи с этим вопрос о том, что первично, а что вторично, может быть решен только в каждом конкретном случае. Основными механизмами эпигенетического воздействия наночастиц и наноматериалов на клетки являются нарушение метилирования ДНК и модификация гистонов, которые развиваются в результате воспаления, окислительного стресса и нарушения экспрессии кодирующих и не кодирующих генов [27, 58–60] (рис. 4).

Наноматериалы и наночастицы изменяют работу белков, метилирующих и деметилирующих ДНК, а также модифицирующих гистоны. Они также вызывают окислительный стресс, извращают метаболизм фолатов и цикл лимонной кислоты. Это повреждает ДНК и нарушает механизмы ее репарации, а также



Рис. 4. Механизм метилирования ДНК и модификации гистонов наноматериалами и наночастицами [27]

Fig. 4. Mechanism of DNA methylation and histone modification by nanomaterials and nanoparticle [27]

работу ферментов, модифицирующих хроматин, и происходят гипометилирование ДНК и модификации гистонов [27, 61, 62].

В исследованиях на клеточных культурах легочного эпителия, моноцитов и других тканей было показано, что одно- и многослойные углеродные нанотрубки вызывают как гипометилирование промоторов тысяч генов, так и гиперметилирование CpG сайтов промоторов некоторых других генов [63–66]. Наличие в ДНК продуктов свободнорадикального окисления в виде 8-OHdG и 5-hmC ингибирует ДНК-метилтрансферазу, что приводит к глобальному гипометилированию ДНК [67]. Кроме того, воздействие наночастиц и наноматериалов вызывает истощение пула глутатиона – основного антиоксиданта клетки. Аберрантное гиперметилирование при воспалении может происходить и вследствие появления галогенизированных продуктов цитозина типа 5-хлорцитозина и 5-бромцитозина, которые вместо 5-метилцитозина способны направлять метильную группу на неметилированные сайты [68–70]. В отличие от сложных наноструктур наночастицы размером меньше 10 нм, используемые для адресной доставки лекарственных препаратов, не влияют на метилирование ДНК, но изменяют экспрессию многих матричных РНК (мРНК), связанных с канцерогенезом, иммунным ответом, апоптозом и регуляцией клеточного цикла [71, 72].

Одним из наиболее типичных изменений, вызываемых наноматериалами, в том числе и наночастицами, является усиление фосфорилирования гистона H2AX по серину-139 ( $\gamma$ -H2AX), которое входит в число самых ранних показателей повреждения ДНК [27, 69]. Этот эффект был получен в большом числе экспериментов с наночастицами на основе различных металлов – серебра, золота, меди, цинка, титана, а также неметаллов, в частности кремния. Наночастицы кремния вызывали в культуре клеток мыши усиление ацетилирования гистонов H3 и H4, повышение содержания гистондеацетилазы HDAC2 при снижении уровней HDAC1 и HDAC6 [27, 65]. Наночастицы золота и мышьяка вызывали несколько типов модификаций гистонов в культуре эпителиальных клеток дыхательных путей, что приводило к подавлению экспрессии близлежащих генов [27].

### ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ НА НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК

Одной из составляющих эпигенетических механизмов действия нанопродуктов на клетку является их способность изменять экспрессию микроРНК (миРНК), которые представляют собой некодирующие эндогенные РНК, состоящие из коротких нуклеотидных последовательностей. Они участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов и влияют на основные клеточные процессы, такие как метаболизм, пролиферация, дифференцировка и апоптоз.

В 2011 г. было впервые обнаружено, что наночастицы с титановым покрытием значительно изменяют экспрессию 16 миРНК неизвестной на тот момент функциональности в клетках легких мыши [72]. Аналогичный эффект был получен и после введения в легкие мышей частиц сажи. Дальнейшие исследования также продемонстрировали измененную экспрессию миРНК [72, 73].

Значительное изменение профилей миРНК было обнаружено в клетках крови мышей, у которых возникли различные патологии легких вследствие хронического дыхания воздухом, запыленным углеродными нанотрубками. У животных с фиброзом легких, среди других, были изменены промотор гена NAD-зависимой метилентетрагидрофолат дегидрогеназы MTHFD2 и MIR-206-3P, связанная с функциями митохондрий. У мышей с бронхоальвеолярной аденомой был изменен уровень Fam178a, связанной с пострепликативной репарацией повреждений ДНК и MIR-130A-3P, ингибирующей экспрессию пролактина. При аденокарциноме наблюдалось повышение экспрессии рецептора интерлейкина 7, участвующего в активации STAT3, который связан с работой интерлейкинов и факторов роста, и понижение MIR-210-3P, активирующей ангиогенез при гипоксии. Данный эксперимент был поставлен по схеме двухстадийного канцерогенеза, когда часть животных получала предварительно внутрибрюшинную инъекцию 20-метилхолантрена. Поскольку злокачественные опухоли возникли не только в этой группе, полученные изменения миРНК нельзя связывать только с действием нанотрубок [74, 75].

В целом изменение эпигенома наноструктурными элементами в настоящее время связывают с процессами глобального деметилирования и специфичного для отдельных генов метилирования ДНК, повышением фосфорилирования гистонов, в частности H2AX, сопровождающимся окислительным стрессом, усилением ацетилирования гистонов H3 и H4 и повышением активности гистондеацетилазы 2 (HDAC2), деацетилирующей остатка лизина коровых гистонов (H2A, H2B, H3 и H4) и играющей большую роль в регуляции транскрипции и клеточного цикла при одновременном снижении уровней белков HDAC1 и HDAC6 [27, 61, 71].

### НАНОПРОДУКТЫ КАК СОРБЕНТЫ КАНЦЕРОГЕННЫХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ БИОСФЕРЫ

Данные ряда экспериментов свидетельствуют о том, что, помимо собственной канцерогенности, наноматериалы могут быть промоторами канцерогенеза, инициированного другими агентами. В частности, показано, что хроническое вдыхание мышами многослойных углеродных нанотрубок MWCNT-7 резко увеличивает способность ранее введенного 20-метилхолантрена вызывать карциномы легких [19].

Аналогичным образом адсорбция наноматериалами гидрофобных органических соединений, в том числе

канцерогенных и неканцерогенных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) из окружающей среды, может усиливать их токсичность и канцерогенность. При исследовании адсорбции нафталина, фенантрена и пирена на 6 структурах, включая фуллерены, однослойные и многослойные углеродные нанотрубки, было показано, что их максимальные концентрации содержат внешние поверхности структур, а не внутренние полости и перегородки. При этом величина адсорбционной способности наноматериала зависит от площади поверхности, объема микропор и отношения мезопор к микропорам. В свою очередь, адсорбируемость ПАУ связана с размером молекул, т. е. чем больше их размер, тем меньше адсорбируемая емкость. Десорбция ПАУ происходит довольно легко. Гистерезис, то есть задержка десорбции, был характерен только для фуллеренов из-за наличия замкнутых межзельных пространств в этих сферических агрегатах.

Таким образом, активная сорбция ПАУ на наночастицах и легкость их десорбции свидетельствуют о возможности транспортировки наноструктурами в клетки ПАУ и других канцерогенов, что должно привести к повышению биодоступности канцерогенных молекул и, как следствие, в совокупности с собственными эффектами наноструктур — к повышению токсического и канцерогенного рисков [76, 77]. Глобальная

опасность такой возможности вполне реальна, если учесть, что средняя концентрация ПАУ в атмосфере производственных мощностей еще 10 лет назад составляла до 336 мкг/м<sup>3</sup>. В связи с этим тестирование новых наноструктур на канцерогенность должно включать испытание их промоторной активности по отношению к загрязнениям биосферы [78–80].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоторые типы наночастиц и наноструктур оказывают на клетки генотоксическое и эпигенетическое воздействие, что является основой их канцерогенности.

Генотоксическое действие вызывается путем механического повреждения структур ядра, а мутации — действием активных радикалов, находящихся на поверхности наноструктур или возникающих в процессе воспаления. В основе эпигенетических изменений лежат процессы метилирования/деметиления ДНК, изменение профилей гистонов и мРНК. Наночастицы также способны промотировать канцерогенное действие других агентов типа канцерогенов биосферы, которые сорбируются на их поверхности и, возможно, генотоксических химиопрепаратов. Эти их свойства необходимо учитывать при испытании безопасности новых соединений с использованием наночастиц.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feynman R.P. There's plenty of room at the bottom. *Engineering Sci* 1960;23(5):22–36.
- Карпов Д.А., Литуновский В.Н. Наноматериалы. СПб.: ФГУП «НИИЭФА им. Д.В. Ефремова», 2007. 82 с.  
Karpov D.A., Litunovsky V.N. *Nanomaterials*. Saint Petersburg: FSUE "NIEFA named after D.V. Efremov", 2007. 82 p. (In Russ.).
- Karthik P.S., Himaja A.L., Singh S.P. Carbon-allotropes: synthesis methods, applications and future perspectives. *Carbon Letters* 2014;15(4):219–37.
- Кирчанов В.С. Наноматериалы и нанотехнологии. Пермь, 2016. 193 с.  
Kirchanov V.S. *Nanomaterials and nanotechnologies*. Perm, 2016. 193 p. (In Russ.).
- Menezes de B.R.C., Rodrigues K.F., Fonseca da Silva B.C. Recent advances in the use of carbon nanotubes as smart biomaterials. *J Mater Chem B* 2019;7:1343–60. DOI: 10.1039/c8tb02419g
- Janković N., Plata D. Engineered nanomaterials in the context of global element cycles. *Environmental Science: Nano* 2019;6(9):2697–711. DOI: 10.1039/c9en00322c
- Chemical accidents involving nanomaterials: potential risks and review of prevention, preparedness and response measures — project report. *Series on chemical accidents*. OECD 2022;34:50.
- Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека: Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 35 с.  
Identification of nanomaterials posing a potential hazard to human health: Methodological Recommendations. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology Rospotrebnadzor, 2009. 35 p. (In Russ.).
- Hu C.M., Zhang L. Nanoparticle-based combination therapy toward overcoming drug resistance in cancer. *Biochem Pharmacol* 2012;83(8):1104–11. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.01.008
- Davatgaran-Taghipour Y., Masoomzadeh S., Farzaei M.H. et al. Polyphenol nanoformulations for cancer therapy: experimental evidence and clinical perspective. *Int J Nanomedicine* 2017;12:2689–702. DOI: 10.2147/IJN.S131973
- Бовина Е.М., Романов Б.К., Казаков А.С. и др. Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2019;7(3):127–38. DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138  
Bovina E.M., Romanov B.K., Kazakov A.S. et al. *Nanoscale therapeutic system: safety assessment features. Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2019;7(3): 127–38. (In Russ.). DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138
- Halwani A. Development of pharmaceutical nanomedicines: from the bench to the market. *Pharmaceutics* 2022;106:1–21. DOI: 10.3390/pharmaceutics14010106
- Rajora A.K., Ravishankar D., Zhang H. et al. Recent advances and impact of chemotherapeutic and antiangiogenic nanoformulations for combination cancer therapy. *Pharmaceutics* 2020;12(6):592. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060592
- Allemaille K.S., Almatroudi A., Alsahli M.A. et al. Novel strategies for disrupting cancer-cell functions with mitochondria-targeted antitumor drug-loaded nanoformulations. *Int J Nanomedicine* 2021;16:3907–36. DOI: 10.2147/IJN.S303832
- Thambiraj S., Vijayalakshmi R., Ravi Shankaran D. An effective strategy for development of docetaxel encapsulated gold nanoformulations for treatment of prostate cancer. *Sci Rep* 2021;11:2808. DOI: 10.1038/s41598-020-80529-1

16. Mirjoleto C., Boudon J., Loiseau A. Docetaxel-titanate nanotubes enhance radiosensitivity in an androgen-independent prostate cancer model. *Int J Nanomedicine* 2017;2:6357–64. DOI: 10.2147/IJN.S139167.12
17. Ganju A., Khan S., Hafeez B.B. et al. miRNA nanotherapeutics for cancer. *Drug Discov Today* 2017;22(2):424–32. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.10.014
18. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100C. Arsenic, metals, fibres, and dusts, 2009. International Agency for Research on Cancer. II Series. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>.
19. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 111. Some nanomaterials and some fibres. 2017. International Agency for Research on Cancer. II Series. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono111.pdf>.
20. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 131. Cobalt Metal (without Tungsten Carbide or Other Metal Alloys) and Cobalt (II) Salts, Trivalent and Pentavalent Antimony, and Weapons-grade Tungsten (with Nickel and Cobalt) Alloy. 2022. International Agency for Research on Cancer. II Series. Available at: <https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-monographs-vol-131/>.
21. Бычков М.Б., Абдуллаев А.Г., Багрова С.Г. и др. Практические рекомендации по лечению мезотелиомы плевры, брюшины и других локализаций. Злокачественные опухоли. RUSSCO 2019 (#3s2):55–67. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-55-67
22. Bychkov M.B., Abdullaev A.G., Bagrova S.G. et al. Practical recommendations for treatment of pleural mesothelioma, peritoneum and other localization. *Zlokachestvennyye opuholi. RUSSCO = Malignant Tumours. RUSSCO 2019 (#3s2):55–67.* (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-55-67
23. Beard J.D., Erdelyi A., Dahm M.M. Carbon nanotube and nanofiber exposure and sputum and blood biomarkers of early effect among U.S. workers. *Environ Int* 2018;116:214–28. DOI: 10.1016/j.envint.2018.04.004
24. Vlaanderen J., Pronk A., Rothman N. A cross-sectional study of changes in markers of immunological effects and lung health due to exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology* 2017;11(3):395–404. DOI: 10.1080/17435390.2017.1308031
25. Fatkhutdinova L.M., Khaliullin T.O., Vasil'yeva O.L. et al. Fibrosis biomarkers in workers exposed to MWCNTs. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016;299:125–31. DOI: 10.1016/j.taap.2016.02.016
26. Liou S.-H., Wu W.-T., Liao H.-Y. et al. Global DNA methylation and oxidative stress biomarkers in workers exposed to metal oxide nanoparticles. *J Hazard Mater* 2017;331:329–35. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.02.042
27. Rossnerova A., Honkova K., Pelcova D. et al. DNA Methylation profiles in a group of workers occupationally exposed to nanoparticles. *Int J Mol Sci* 2020;21(7):2420. DOI: 10.3390/ijms21072420
28. Pogribna M., Hammons G. Epigenetic effects of nanomaterials and nanoparticles. *J Nanobiotechnology* 2021;19(1):2. DOI: 10.1186/s12951-020-00740-0
29. Pilger A., Rüdiger H.W. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;80:1–15. DOI: 10.1007/s00420-006-0106-7
30. Gupta S.S., Singh K.P., Gupta S. et al. Do carbon nanotubes and asbestos fibers exhibit common toxicity mechanisms? *Nanomaterials (Basel)* 2022;12(10):1708. DOI: 10.3390/nano12101708
31. Fraser K., Kodali V., Yamamala N. et al. Physicochemical characterization and genotoxicity of the broad class of carbon nanotubes and nanofibers used or produced in US facilities. Part Fibre Toxicol 2020;17(1):62. DOI: 10.1186/s12989-020-00392-w
32. Kane A.B., Hurt R.H., Gao H. The asbestos-carbon nanotube analogy: an update. *Toxicol Appl Pharmacol* 2018;361:68–80. DOI: 10.1016/j.taap.2018.06.027
33. Guo L., Morris D.G., Liu X. et al. Iron bioavailability and redox activity in diverse carbon nanotube samples. *Chem Mater* 2007;19:3472–8. DOI: 10.1021/cm062691p
34. Fukushima S., Kasai T., Umeda Y. et al. Carcinogenicity of multi-walled carbon nanotubes: challenging issue on hazard assessment. *J Occup Health* 2018;60:10–30. DOI: 10.1539/joh.17-0102-RA
35. Numano T., Higuchi H., Alexander D.B. et al. MWCNT-7 administered to the lung by intratracheal instillation induces development of pleural mesothelioma in F344 rats. *Cancer Sci* 2019;110(8):2485–92. DOI: 10.1111/cas.14121
36. Takagi A., Hirose A., Futakuchi M. et al. Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci* 2012;103(8):1440–4. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02318.x
37. Muller J., Decordier I., Hoet P.H. et al. Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells. *Carcinogenesis* 2008;29(2):427–33. DOI: 10.1093/carcin/bgm243
38. Magaye R., Zhao J., Bowman L., Ding M. Genotoxicity and carcinogenicity of cobalt-, nickel- and copper-based nanoparticles. *Exp Ther Med* 2012;4(4):551–61. DOI: 10.3892/etm.2012.656
39. Bouchard L., Anwar M., Liu L. et al. Picomolar sensitivity MRI and photoacoustic imaging of cobalt nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(11):4085–89. DOI: 10.1073/pnas.0813019106
40. Li Y., Ye F., Zhang S. et al. Carbon-coated magnetic nanoparticle dedicated to MRI/photoacoustic imaging of tumor in living mice. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;2;9:800744. DOI: 10.3389/fbioe.2021.800744
41. Carbon black, titanium dioxide, and talc. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 93. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2010. 466 p.
42. Proquin H., Jonkhout M., Jetten M. et al. Transcriptome changes in undifferentiated Caco-2 cells exposed to food-grade titanium dioxide (E171): contribution of the nano- and micro- sized particles. *Sci Rep* 2019;9(1):18287. DOI: 10.1038/s41598-019-54675-0
43. Shi J., Han S., Zhang J. et al. Advances in genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles *in vivo* and *in vitro*. *NanoImpact* 2022;100377. DOI: 10.1016/j.impact.2021.100377
44. Xia Q., Li H., Liu Y. et al. The effect of particle size on the genotoxicity of gold nanoparticles. *J Biomed Mater Res A* 2017; 105(3):710–9. DOI: 10.1002/jbm.a.35944
45. Sighinolfi G.L., Artoni E., Gatti A.M., Corsi L. Carcinogenic potential of metal nanoparticles in BALB/3T3 cell transformation assay. *Environ Toxicol* 2016;31(5):509–19. DOI: 10.1002/tox.22063
46. Rodriguez-Garraus A., Azqueta A., Vettorazzi A. et al. Genotoxicity of silver nanoparticles. *Nanomater (Basel, Switzerland)* 2020;10(2):251. DOI: 10.3390/nano10020251
47. Liu L., Kong L. Research progress on the carcinogenicity of metal nanomaterials. *Appl Toxicol* 2021;41(9):1334–44. DOI: 10.1002/jat.4145
48. Yazdimaghani M., Moos P.J., Dobrovolskaia M.A., Ghandehari H. Genotoxicity of amorphous silica nanoparticles: status and prospects. *Nanomedicine* 2019;16:106–25. DOI: 10.1016/j.nano.2018.11.013
49. Downs T., Crosby M., Hu T. et al. Silica nanoparticles administered at the maximum tolerated dose induce genotoxic effects through an inflammatory reaction while gold nanoparticles do not. *Mutat Res* 2012;745(1–2):38–50. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2012.03.012
50. Xi W., Tang H., Liu Y. et al. Cytotoxicity of vanadium oxide nanoparticles and titanium dioxide-coated vanadium oxide nanoparticles to human lung cells. *J Appl Toxicol* 2020;40(5): 567–77. DOI: 10.1002/jat.3926
51. Sighinolfi G., Artoni E., Gatti A., Corsi L. Carcinogenic potential of metal nanoparticles in BALB/3T3 cell transformation assay. *Environ Toxicol* 2016;31(5):509–19. DOI: 10.1002/tox.22063
52. Ахальцева Л.В., Журков В.С., Ингель Ф.И. Мутагенная активность наноматериалов в тесте Эймса. Гигиена и санитария 2019;98(11):1309–20.

- Akhaltseva L.V., Zhurkov V.S., Ingel F.I. Mutagenic activity of nanomaterials in the Ames test. literature review. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2019;98(11):1309–20. (In Russ.).
52. Zhou F., Liao F., Chen L. et al. The size-dependent genotoxicity and oxidative stress of silica nanoparticles on endothelial cells. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019;26:1911–20. DOI: 10.1007/s11356-018-3695-2
  53. Murphy F.A., Poland C.A., Duffin R. et al. Length-dependent retention of carbon nanotubes in the pleural space of mice initiates sustained inflammation and progressive fibrosis on the parietal pleura. *Am J Pathol* 2011;178(6):2587–600. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.02.040
  54. Murphy F.A., Schinwald A., Poland C.A. The mechanism of pleural inflammation by long carbon nanotubes: interaction of long fibres with macrophages stimulates them to amplify pro-inflammatory responses in mesothelial cells. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:8. DOI: 10.1186/1743-8977-9-8
  55. Magdolenova Z., Drlickova M., Henjum K. et al. Coating-dependent induction of cytotoxicity and genotoxicity of iron oxide nanoparticles. *Nanotoxicology* 2015;9(1):44–56. DOI: 10.3109/17435390.2013.847505
  56. Kohl Y., Rundén-Pran E., Mariussen E. et al. Genotoxicity of nanomaterials: advanced *in vitro* models and high throughput methods for human hazard assessment – a review. *Nanomater (Basel, Switzerland)* 2020;10(10):1911. DOI: 10.3390/nano10101911
  57. Evans S.J., Clift M.J.D., Singh N. et al. Critical review of the current and future challenges associated with advanced *in vitro* systems towards the study of nanoparticle (secondary) genotoxicity. *Mutagenesis* 2017;32(1):233–41. DOI: 10.1093/mutage/gew054
  58. Hanot-Roy M., Tubeuf E., Guilbert A. et al. Oxidative stress pathways involved in cytotoxicity and genotoxicity of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticles on cells constitutive of alveolo-capillary barrier *in vitro*. *Toxicol In Vitro* 2016;33:125–35. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.01.013
  59. Wan R., Mo Y., Feng L. et al. DNA damage caused by metal nanoparticles: involvement of oxidative stress and activation of ATM. *Chem Res Toxicol* 2012;25(7):1402–11. DOI: 10.1021/tx200513t
  60. Brown T.A., Lee J.W., Holian A. et al. Alterations in DNA methylation corresponding with lung inflammation and as a biomarker for disease development after MWCNT exposure. *Nanotoxicology* 2016;10(4):453–61. DOI: 10.3109/17435390.2015.1078852
  61. Yu J., Loh X.J., Luo Y. et al. Insights into the epigenetic effects of nanomaterials on cells. *Biomater Sci* 2020;8(3):763–75. DOI: 10.1039/c9bm01526d
  62. Öner D., Ghosh M., Bové H. et al. Differences in MWCNT- and SWCNT-induced DNA methylation alterations in association with the nuclear deposition. *Part Fibre Toxicol* 2018;15(1):11. DOI: 10.1186/s12989-018-0244-6
  63. Öner D., Ghosh M., Coorens R. et al. Induction and recovery of CpG site specific methylation changes in human bronchial cells after long-term exposure to carbon nanotubes and asbestos. *Environ Int* 2020;137:105530. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105530
  64. Ghosh M., Öner D., Duca R.C. et al. Single-walled and multi-walled carbon nanotubes induce sequence-specific epigenetic alterations in 16 HBE cells. *Oncotarget* 2018;9(29):20351–65. DOI: 10.18632/oncotarget.24866
  65. Sierra M.I., Rubio L., Bayón G.F. et al. DNA methylation changes in human lung epithelia cells exposed to multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology* 2017;11(7):857–70. DOI: 10.1080/17435390.2017.1371350
  66. Valinluck V., Sowers L.C. Inflammation-mediated cytosine damage: a mechanistic link between inflammation and the epigenetic alterations in human cancers. *Cancer Res* 2007;67(12):5583–6. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0846
  67. Jiang Z., Lai Y., Beaver J.M. et al. Oxidative DNA damage modulates DNA methylation pattern in Human Breast Cancer 1 (*BRCA1*) gene via the crosstalk between DNA polymerase  $\beta$  and a *de novo* DNA methyltransferase. *Cells* 2020;9(1):225. DOI: 10.3390/cells9010225
  68. Sima M., Vrbova K., Zavadna T. et al. The differential effect of carbon dots on gene expression and DNA methylation of human embryonic lung fibroblasts as a function of surface charge and dose. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4763. DOI: 10.3390/ijms21134763
  69. Kopp B., Dario M., Zalko D. et al. Assessment of a panel of cellular biomarkers and the kinetics of their induction in comparing genotoxic modes of action in HepG2 cells. *Environ Mol Mutagen* 2018;59(6):516–28. DOI: 10.1002/em.22197
  70. Seidel C., Kirsch A., Fontana C. et al. Epigenetic changes in the early stage of silica-induced cell transformation. *Nanotoxicology* 2017;11(7):923–35. DOI: 10.1080/17435390.2017.1382599
  71. Shyamasundar S., Ng C.T., Yung L.Y.L. et al. Epigenetic mechanisms in nanomaterial-induced toxicity. *Epigenomics* 2015;7(3):395–411. DOI: 10.2217/epi.15.3
  72. Halappanavar S., Jackson P., Williams A. et al. Pulmonary response to surface-coated nanotitanium dioxide particles includes induction of acute phase response genes, inflammatory cascades, and changes in microRNAs: a toxicogenomic study. *Environ Mol Mutagen* 2011;52(6):425–39. DOI: 10.1002/em.20639
  73. Shukla R.K., Badiye A., Vajpayee K. et al. Genotoxic potential of nanoparticles: structural and functional modifications in DNA. *Front Genet.* 2021;12:728250. DOI: 10.3389/fgene.2021.728250
  74. Brzóska K., Grądzka I., Kruszewski M. Silver, gold, and iron oxide nanoparticles alter miRNA expression but do not affect DNA methylation in HepG2 cells. *Mater (Basel, Switzerland)* 2019;12(7):1038. DOI: 10.3390/ma12071038
  75. Snyder-Talkington B.N., Dong C., Sargent L.M. et al. mRNAs and miRNAs in whole blood associated with lung hyperplasia, fibrosis, and bronchiolo-alveolar adenoma and adenocarcinoma after multi-walled carbon nanotube inhalation exposure in mice. *J Appl Toxicol* 2016;36(1):161–74. DOI: 10.1002/jat.3157
  76. Yang K., Zhu L., Xing B. Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons by carbon nanomaterials. *Environ Sci Technol* 2006;40(6):1855–61. DOI: 10.1021/es052208w
  77. Yang K., Xing B. Desorption of polycyclic aromatic hydrocarbons from carbon nanomaterials in water. *Environ Pollut* 2007;145:529–37. DOI: 10.1016/j.envpol.2006.04.020
  78. Birch M.E. Exposure and emissions monitoring during carbon nanofiber production. Part II: polycyclic aromatic hydrocarbons. *Ann Occup Hyg* 2011;55:1037–47. DOI: 10.1093/annhyg/mer070
  79. Samburova V., Zielinska B., Khlystov A. Do 16 polycyclic aromatic hydrocarbons represent PAH air toxicity? *Toxics* 2017;5. DOI: 10.3390/toxics5030017
  80. Chalbot M.-C.G., Pirela S.V., Schifman L. et al. Synergistic effects of engineered nanoparticles and organics released from laser printers using nano-enabled toners: potential health implications from exposures to the emitted organic aerosol. *Environ Sci Nano* 2017;4:2144–56. DOI: 10.1039/C7EN00573C

**Вклад авторов**

Г.А. Белицкий, М.Г. Якубовская: разработка концепции и структуры обзора, определение порядка изложения материала, выбор наиболее важных публикаций, редактирование;

Е.А. Лесовая: работа с литературой, обсуждение опубликованных работ, написание текста статьи, оформление текста обзора в соответствии с требованиями к изданию журнала;

К.И. Кирсанов: работа с литературой, обсуждение опубликованных работ, написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала.

**Authors' contribution**

G.A. Belitsky, M.G. Yakubovskaya: development of the concept and structure of the review, determination of the order of presentation of the material, selection of the most important publications, editing;

E.A. Lesovaya: work with literature, discussion of published works, article writing, the design of the review text in accordance with the requirements for the publication of the journal;

K.I. Kirsanov: work with literature, discussion of published works, article writing, preparation of illustrative material.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.И. Кирсанов / K.I. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0002-8599-6833>.

Е.А. Лесовая / E.A. Lesovaya: <https://orcid.org/0000-0002-1967-9637>.

М.Г. Якубовская / M.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9710-8178>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (грант № 17-15-01526).

**Funding.** The research was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation (grant No. 17-15-01526).