

УДК 613.632.2/.634+615.9

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2018 г. ¹Н. В. Зайцева, ¹⁻³М. А. Землянова, ^{1,2}М. С. Степанков, ^{2,3}А. М. Игнатова

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь; ³ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь

Цель работы – прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности биологического действия наночастиц оксида алюминия для здоровья человека. *Методы.* Прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности наночастиц выполнена на основании прогнозно-аналитического моделирования комплекса показателей, характеризующих физико-химические, молекулярно-биологические, биохимические, цитологические и экологические свойства с расчётом коэффициента опасности (D) и коэффициента неполноты оценки данных (U) наноразмерного оксида алюминия. Собственные исследования по установлению размера и формы наноматериала выполнены методом динамического лазерного светорассеяния и методом сканирующей электронной микроскопии, удельная площадь поверхности определена методом Брунауэра, Эммета и Тейлора. *Результаты.* Анализируемые наночастицы оксида алюминия имеют размер преимущественно 30–40 нм, удельную площадь поверхности 113 м²/г, нерастворимы в воде, супергидрофобны, обладают эффективным положительным зарядом. Способны генерировать активные формы кислорода, повреждать ДНК, нарушать экспрессию белков, деполаризовывать клеточную мембрану, вызывать морфологические изменения и гибель клеток, нарушать митохондриальный метаболизм, влиять на протеомный и метаболомный профили, индуцируя провоспалительный цитокин интерлейкин-1, бета, фактор некроза опухоли-α и кластеры дифференциации 86, 80 и 40. Исследуемый материал обладает отдалёнными эффектами действия: канцерогенностью и иммунотоксичностью. *Выводы.* Наночастицы оксида алюминия обладают высокой степенью потенциальной опасности для здоровья человека (коэффициент D = 2,202, что укладывается в диапазон 1,780–2,449, соответствующий высокой степени). Это свидетельствует о необходимости проведения токсикологических исследований и составления токсиколого-гигиенической характеристики наночастиц оксида алюминия при различных путях поступления для разработки эффективных мер профилактики негативного воздействия для лиц, контактирующих с ним в ходе производства и с готовой продукцией.

Ключевые слова: наночастицы, оксид алюминия, потенциальная опасность, токсичность

SCIENTIFIC FORECASTING OF TOXICITY AND EVALUATION OF HAZARD POTENTIAL OF ALUMINUM OXIDE NANOPARTICLES FOR HUMAN HEALTH

¹N. V. Zaitseva, ¹⁻³M. A. Zemlyanova, ^{1,2}M. S. Stepankov, ^{2,3}A. M. Ignatova

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia; ²Perm State National Research University, Perm, Russia; ³Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

Aim: scientific forecasting toxicity and evaluation potential hazard of the biological action of aluminum oxide nanoparticles for human health. *Methods:* forecasting toxicity and assessment of potential hazards was carried out according to the results of forecasting-analytical modeling complexes of indicators characterizing physico-chemical, molecular biological, biochemical, cytological and ecological properties with calculation coefficients of hazard (D) and incompleteness of data evaluation (U) of nanoscale aluminum. Own research on the establishment of size and shape of nanomaterial were performed using dynamic laser light scattering and scanning electron microscopy, specific surface area were determined by the method of Brunauer, Emmet and Taylor. *Results:* aluminum oxide nanoparticles have a size of 30–40 nm, specific surface area 113 m²/g insoluble in water, superhydrophobic, have an effective positive charge. They are have the ability to generate reactive oxygen, damage DNA, disrupt protein expression, depolarize cell membrane, cause morphological changes and cell death, disturb the mitochondrial metabolism, impact on proteomic and metabolic profiles, inducing pro-inflammatory cytokine interleukin-1, β, tumor necrosis factor and cluster of differentiation 86, 80 and 40. Besides, the material under investigation has such long-term effects of action: carcinogenicity and immunotoxicity. *Conclusions:* based on the results of forecasting modeling, established: aluminum oxide nanoparticles have a high degree of potential hazard for human health (coefficient D = 2,202 that is included in the range 1,780-2,449 and correspond to a high degree of potential hazard). The results indicate necessity for toxicological studies and preparation toxicological-hygienic characteristics of aluminum oxide nanoparticles at various routes of intake for development of effective preventive measures of negative impact on workers and consumers in contact with nanoproducts.

Key words: nanoparticles, aluminum oxide, potential hazard, toxicity

Библиографическая ссылка:

Зайцева Н. В., Землянова М. А., Степанков М. С., Игнатова А. М. Оценка токсичности и потенциальной опасности наночастиц оксида алюминия для здоровья человека // Экология человека. 2018. № 5. С. 9–15.

Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Stepankov M. S., Ignatova A. M. Scientific Forecasting of Toxicity and Evaluation of Hazard Potential of Aluminum Oxide Nanoparticles for Human Health. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 5, pp. 9-15.

В течение последнего десятилетия происходит активный рост производства продуктов наноиндустрии и внедрение их в различные сферы производства и потребления [1, 2]. Одним из таких продуктов является наноразмерный оксид алюминия. Данный наноматериал обладает широким спектром применения в различных отраслях промышленности: в производстве прозрачной керамики, абразивных материалов, покрытий, резины; выращивании драгоценных искусственных монокристаллов; создании высоковольтных натриевых ламп; изготовлении режущих инструментов, высокопрочной керамики, высокочистых тиглей, прицелов, бобин, экранных трубок; в косметической промышленности в качестве добавки; в качестве гидрофильного вещества и добавки для предотвращения истирания пластических материалов; в составе специальных стекол, флуоресцентных и композитных материалов, для вакуумного напыления; в качестве полирующего финишного материала для металлов, стекла, полупроводников, пластика; аналитического реагента, активатора, подложки для катализаторов [3]; в медицинской промышленности — в системе доставки лекарств [23]; в пищевой промышленности — в качестве противослёживающей добавки, красителя, является одним из компонентов консервантов, эмульгаторов, порошков для выпечки, соевых детских смесей, кроме того, входит в состав упаковок для защиты от микроорганизмов [26].

С учетом массовости выпускаемой продукции, содержащей наноразмерный оксид алюминия, с которым контактирует широкая категория населения и работающих, актуальным является уточнение и систематизация данных о физических и токсикологических параметрах наночастиц при различных путях поступления в организм для задач прогнозирования потенциальной опасности наночастиц для здоровья человека, разработки эффективных мер профилактики.

Целью данной работы является научное прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности биологического действия наноразмерного оксида алюминия для здоровья человека.

Методы

Исследование проведено в соответствии с МР 1.2.2522-09 «Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека». Аналитическое обобщение информации по свойствам вещества выполнено по данным, представленным в аннотируемых источниках научной литературы, паспортах безопасности (Aluminum nanopowder, 13 nm particle size (TEM), 99,8 % trace metals: material safety data sheet (MSDS) Sigma-Aldrich, 2014; Aluminum oxide powder, $\leq 10 \mu\text{m}$ particle size (TEM), 99,5 % trace metals: material safety data sheet (MSDS). Sigma-Aldrich, 2016) и результатам собственных исследований. Выполнено классифицирование полученной информации по следующим функциональным блокам свойств: физико-химические, молекулярно-биологические, цитологические, физиологические и экологические.

На основании ранжирования признаков и прогноз-но-аналитического моделирования выполнен расчёт «частной» опасности для каждого функционального блока. По результатам «частных» опасностей рассчитывали коэффициент потенциальной опасности (D) наночастиц оксида алюминия с оценкой степени достоверности полученной информации по «коэффициенту неполноты» оценки (U). Определение степени потенциальной опасности анализируемого вещества выполнено на основании критериальной оценки полученной величины D.

Собственные экспериментальные исследования по изучению физических свойств наночастиц оксида алюминия проведены в сравнении с микродисперсным аналогом с использованием коммерческих образцов, произведенных компанией Sigma-Aldrich. Оценка размера и формы частиц выполнена методом динамического лазерного светорассеяния на анализаторах Horiba LB-550 (Horiba, Япония) и Microtrac S3500 (Microtrac, США), методом электронной микроскопии на сканирующем микроскопе высокого разрешения S-3400N (HITACHI, Япония) с приставкой для рентгеновского энергодисперсионного микроанализа (Bruker, Германия). При исследовании стабильность нанодисперсного состояния частиц обеспечивали ультразвуковой обработкой на ультразвуковом гомогенизаторе Sonopuls Hd 3200 «Bandelin» (Германия) при комнатной температуре в течение 15 минут в режиме непрерывной пульсации на 65 % мощности.

Исследование и оценка удельной площади поверхности частиц нативных порошков нано- и микродисперсного материала выполнена по методу, предложенному Брунауэром, Эмметом и Тейлором, на приборе ASAP 2020 (Micromeritics, США) после дегазации исследуемого материала в вакууме при температуре 350 °C в течение 3 часов.

Результаты

Анализ физико-химических свойств наноразмерного оксида алюминия (Al_2O_3) показал, что исследуемые частицы по данным, представленным в паспортах безопасности, имеют размер в диаметре преимущественно 13 нм, что в 769,23 раза больше размера частиц микродисперсного аналога ($\sim 10 \mu\text{m}$). Методом динамического лазерного светорассеяния установлен размер частиц оксида алюминия, он соответствует диапазону 58–100 нм, что в 52–260 раз меньше значения у микродисперсного аналога (3–26 мкм). По данным, полученным методом сканирующей электронной микроскопии, максимальный пик распределения частиц оксида алюминия по размеру соответствует диапазону 30–40 нм (доля 42 %), что в 100–150 раз меньше значения у микродисперсного аналога (3–6 мкм) (рис. 1, 2). Анализ изображений, полученных методом электронной микроскопии, установил, что нанодисперсный оксид алюминия обладает преимущественно сферической формой частиц, тогда как микроразмерный аналог имеет осколочную форму частиц (рис. 3, 4).

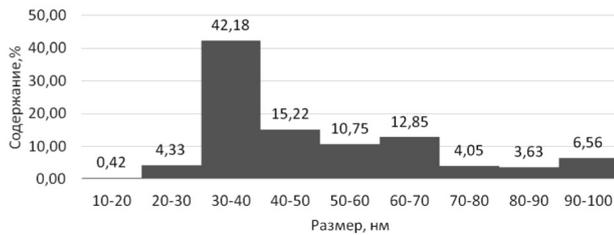


Рис. 1. Фракционный состав наночастиц порошка оксида алюминия по эквивалентным диаметрам

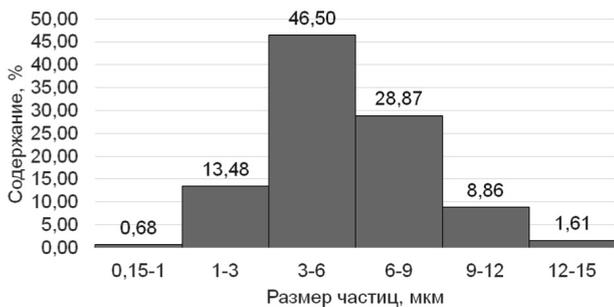


Рис. 2. Фракционный состав микрочастиц порошка оксида алюминия по эквивалентным диаметрам

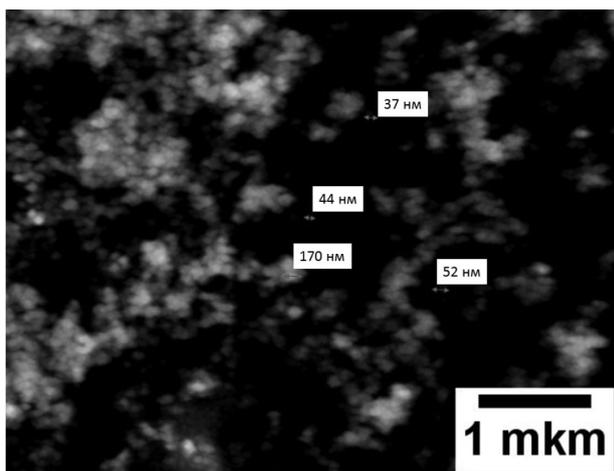


Рис. 3. Изображение наночастиц оксида алюминия с помощью сканирующей электронной микроскопии

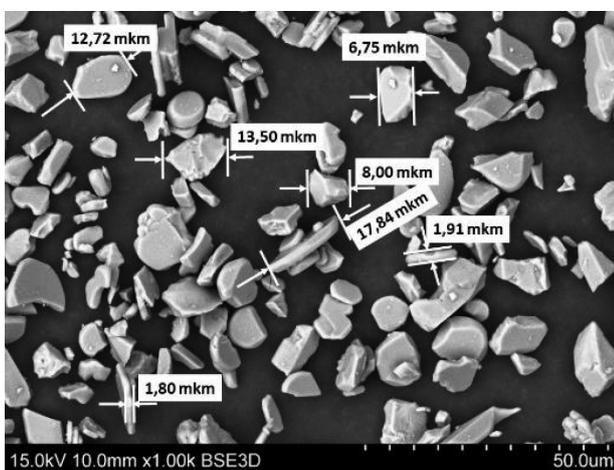


Рис. 4. Изображение микрочастиц оксида алюминия с помощью сканирующей электронной микроскопии

Наноразмерный оксид алюминия характеризуется как нерастворимое в воде вещество с эффективным положительным зарядом [15], низкой адсорбционной ёмкостью [19], супергидрофобными свойствами [16]. Дзета-потенциал наночастиц вещества в воде равен +52,2 мВ [4], что свидетельствует об отсутствии склонности к агрегации [22]. Удельная площадь поверхности, указанная в паспорте безопасности, составляет 85–115 м²/г, что обуславливает высокую реакционную способность наночастиц оксида алюминия. По результатам собственных исследований, удельная площадь поверхности наночастиц составила 113 м²/г, что в 161 раз больше значения у микродисперсного аналога (0,7 м²/г).

Биологическое действие изучаемого материала начинается с проникновения наноразмерных частиц в органы и системы. Известно, что наночастицы оксида алюминия способны проникать в организм, разрушая гемато-энцефалический барьер [5], абсорбируясь в желудочно-кишечном тракте и лимфатических узлах разных тканей [7], ингаляционным путём через ткани лёгких [17] и через эпителиальный барьер [30].

Исследуя накопление наночастиц оксида алюминия в органах и тканях, стоит отметить, что при различных путях поступления наноматериала в организм различается перечень органов, аккумулирующих в себе наночастицы. Так, при пероральном поступлении большая часть наночастиц алюминия накапливается в почках, цельной крови, печени и мозге [7], а при ингаляционном пути поступления целевым органом являются лёгкие, где повышенные концентрации частиц оксида алюминия вызывают воспаление и повреждение тканей [21].

Известно, что наночастицы оксида алюминия размером меньше 20 нм способны проникать в систему кровообращения, где могут вызывать сердечно-сосудистые заболевания, такие как атеросклероз и гипертония, с большой вероятностью тромбообразования в результате свёртывания крови или нарушения функций или структуры сосудистого эндотелия [29].

При пероральном поступлении наночастиц оксида алюминия концентрация интерлейкина-6 и лактатдегидрогеназы увеличивается, что способствует развитию патологий печени и почек [20]. В ходе гистопатологического исследования установлено, что вещество вызывает повреждение сердца у экспериментальных животных в виде некроза, воспалительных клеточных инфильтратов и интрмиокардиального кровоизлияния [10].

Механизм токсического действия, вероятно, связан с тем, что наночастицы оксида алюминия способны индуцировать активные формы кислорода (АФК). В исследованиях *in vitro* на микроваскулярных эндотелиальных клетках мозга человека (HBMVECs) установлено увеличение окислительного стресса после воздействия наночастиц данного вещества [6]. Наночастицы разрушают и фрагментируют митохондрии данных клеток, что вызывает дозозависимую потерю митохондриального потенциала и ослабление функций

митохондрий. Изменение потенциала митохондрий может способствовать развитию окислительного стресса [8]. В исследовании *in vivo*, проведённом на крысах при внутрибрюшинном введении вещества в течение 14 дней, миокардиальные маркеры окислительного стресса показали достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида и достоверное снижение концентрации глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы относительно контроля [28].

Говоря о молекулярно-биологических свойствах наноразмерного оксида алюминия, стоит обратить особое внимание на его взаимодействие с биологическими макромолекулами и надмолекулярными структурами, такими как ДНК, белки и мембраны. Установлено, что наночастицы оксида алюминия повреждают ДНК клеток линии мышинной лимфомы, проявляют дозозависимую генотоксичность в кровяных клетках крыс и клетках яичника китайского хомяка [9, 18]. При исследовании микроядер и клеток периферической крови крыс после воздействия наночастиц оксида алюминия установлены значительные хромосомные изменения. Причина генотоксичности исследуемого наноматериала может быть связана с провоспалительными эффектами, вызванными АФК [7].

Негативное воздействие наночастиц оксида алюминия на белки подтверждено исследованиями *in vitro*: в клетках НВМVECs отмечается нарушение экспрессии белков гематоэнцефалического барьера, выраженное в снижении концентрации белков плотных контактов: молекулы клеточной адгезии, белка плотных контактов-1 и белка плотных контактов-2 [6, 8]. При воздействии на мембраны базальных клеток аденокарциномы альвеол человека отмечается её деполяризация [13].

Взаимодействие наноматериалов с клетками составляет важную группу факторов, учитываемых при оценке потенциальной опасности. В данной группе факторов оценивается способность наночастиц накапливаться в органеллах и цитоплазме клеток, вызывать морфологические изменения или гибель клеток (цитотоксичность), а также влияние на протеомный и метаболомный профиль. Исследования *in vitro* по накоплению наночастиц оксида алюминия в клетках подтвердили, что вещество способно накапливаться как в цитоплазме, так и в органоидах, особенно в митохондриях [8, 25]. Выдвинута гипотеза о том, что нарушение митохондриального метаболизма является основным проявлением цитотоксического действия наночастиц оксида алюминия из-за влияния на железосодержащие ферменты из цикла трикарбоновых кислот. Первоначальные изменения включают истощение митохондриального железа и генерацию H_2O_2 , что приводит к прекращению производства АТФ и увеличению концентраций кетоглутарата и сукцината, снижению L-карнитина [14, 27].

При исследовании цитотоксичности на клеточных линиях эпителия почки африканской зелёной мартышки, человеческом эпителии типа 2, аденокарциноме молочной железы человека и аденокарциноме

базальных клеток альвеол человека установлено, что наноразмерный оксид алюминия, снижая скорость пролиферации клеток, приводит к уменьшению значения абсорбции и снижает жизнеспособность как нормальных клеток, так и клеток карцином в дозозависимой манере [5].

Влияние на протеомный и метаболомный профиль наночастиц оксида алюминия проявляется во взаимодействии с инфламмасомой NLRP3 и индуцировании провоспалительного цитокина интерлейкин-1, фактора некроза опухоли-альфа и кластеров дифференциации 86, 80 и 40 [10].

Наночастицы оксида алюминия проявляют специфические и отдалённые эффекты токсичности: канцерогенное и иммунотоксическое действия. По данным, представленным на сайте Международного агентства по изучению рака, у работающих на производстве алюминия повышен риск возникновения рака лёгких и мочевого пузыря [12]. Иммунотоксическое действие выражается в подавлении иммунного ответа клеток лимфоцитов лёгких человека и аденокарциномы базальных клеток альвеол человека, что подтверждено исследованиями *in vitro* [11].

Экологическая характеристика учитывает вероятность экспонирования человека наноматериалом, основываясь на объёмах его производства (более 1 000 т в год) и применении в широком спектре отраслей промышленности. Производство нанодисперсного оксида алюминия составляет около 20 % всех выпускаемых наноразмерных химических веществ [24]. Наночастицы оксида алюминия нашли широкое применение в пищевой, косметической, медицинской и химической отраслях промышленности [3, 23, 26]. Учитывая объём производства, широкий спектр применения и ассортимент выпускаемой продукции с применением наночастиц исследуемого вещества, можно заключить, что экспозиции наноразмерным оксидом алюминия подвергается население в масштабе всей страны.

Оценка комплекса физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, токсикологических и экологических характеристик и ранжирование критериальных признаков опасности позволили вычислить коэффициент потенциальной опасности наночастиц оксида алюминия для здоровья человека, который составил $D = 2,202$, что соответствует диапазону 1,780–2,449, оцениваемому как «высокая степень потенциальной опасности». Установленный показатель потенциальной опасности имеет достоверную степень оценки имеющейся информации. так как $U = 0,079$ укладывается в критериальный диапазон 0–250, оцениваемый как «оценка достоверна».

Обсуждение результатов

В работе представлены материалы по исследованию физико-химических, молекулярно-биологических, биохимических, цитологических и экологических свойств нанодисперсного оксида алюминия. Исследование размера (30–40 нм) и удельной площади

поверхности частиц (113 м²/г) подтвердило, что изучаемый образец является наноматериалом (частицы до 100 нм с площадью поверхности более 100 м²/г). Площадь поверхности наночастиц в 161 раз превышает показатель у микродисперсного аналога, что может обуславливать высокую реакционную способность наночастиц *in vitro* и *in vivo*. Размеры наночастиц оксида алюминия, установленные в ходе собственных экспериментальных исследований, превышают размеры, представленные в паспорте безопасности вещества. Это, вероятно, обусловлено тем, что наночастицы оксида алюминия обладают в определенной степени агломерирующей способностью. Полученный результат по оценке удельной площади поверхности совпадает с диапазоном, указанным в паспорте вещества.

Выполнение процедуры прогнозно-аналитического моделирования и критериальная оценка полученных коэффициентов показали, что наночастицы оксида алюминия обладают высокой степенью потенциальной опасности. В ходе исследования установлено, что в источниках имеющейся информации не представлено данных по следующим признакам: растворимость в биологических жидкостях, адгезия к поверхности, усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов, накопление в объектах внешней среды. Несмотря на это, результаты исследования следует считать достоверными, основываясь на рассчитанном коэффициенте неполноты оценки данных. Полученный результат базируется на основании использования подхода прогнозно-аналитического моделирования, позволившего снизить субъективизм оценки имеющейся информации.

Установленная высокая степень потенциальной опасности нанодисперсного алюминия для здоровья человека не противоречит данным других авторов, областью интересов которых является нанотоксикология [20, 21, 30].

Выводы

На основании ранговой оценки и прогнозного моделирования критериальных признаков опасности наноразмерных частиц (физико-химические свойства, способность генерировать АФК, вызывать летальные изменения в клетках, накапливаться в различных органах, приводя к патологическим изменениям, цитотоксичность, воздействие на протеомный профиль, генотоксичность, канцерогенность, а также широкое распространение исследуемого вещества) установлено, что наночастицы оксида алюминия обладают высокой степенью потенциальной опасности для здоровья человека.

С учетом вышесказанного необходимым является проведение токсикологических исследований, составление токсиколого-гигиенической характеристики наночастиц оксида алюминия при различных путях поступления в организм и разработка профилактических мер для производителей и потребителей продукции, содержащей наночастицы оксида алюминия.

Авторство

Зайцева Н. В. участвовала в постановке задачи исследования и аналитическом обобщении материала; Землянова М. А. участвовала в поиске и анализе данных, переработала содержание статьи, утвердила присланную в редакцию рукопись; Степанков М. С. участвовал в поиске и анализе данных, подготовил первый вариант статьи; Игнатова А. М. участвовала в поиске и анализе данных, подготовила первый вариант статьи.

Зайцева Нина Владимировна – SPIN 7036-3511; ORCID 0000-0003-2356-1145

Землянова Марина Александровна – SPIN 4308-0295; ORCID 0000-0002-8013-9613

Степанков Марк Сергеевич – SPIN 4404-5953; ORCID 0000-0002-7226-7682

Игнатова Анна Михайловна – SPIN 7690-7783; ORCID 0000-0001-9075-3257

Список литературы

1. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Акафьева Т. И., Звездин В. Н. Оценка потенциальной опасности наноразмерного оксида никеля // Экология человека. 2016. № 10. С. 10–16.

2. Макаров Д. В. Прогноз развития мирового рынка нанопорошков // Вестник КРАУНЦ. Физико-математические науки. 2014. № 1 (8). С. 97–102.

3. Микроинтек [сайт]. URL: <https://microintech.ru/poleznoe/nano-oksid-aliuminiia> (дата обращения: 27.03.2017)

4. Ansari M. A., Khan H. M., Alzohairy M. A. et al. Green synthesis of Al₂O₃ nanoparticles and their bactericidal potential against clinical isolates of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* // World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2015. N 31 (1). P. 153–164.

5. Arul Prakash F., Dushendra Babu G. J., Lavanya M. et al. Toxicity studies of aluminium oxide nanoparticles in cell lines // International Journal of Nanotechnology and Applications. 2011. N 5 (2). P. 99–107.

6. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K. et al. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models // Iranian Biomedical Journal. 2016. N 20 (1). P. 1–11.

7. Balasubramanyam A., Sailaja N., Mahboob M. et al. In vivo genotoxicity assessment of aluminium oxide nanomaterials in rat peripheral blood cells using the comet assay and micronucleus test // Mutagenesis. 2009. N 24 (3). P. 245–251.

8. Chen L., Yokel R.A., Hennig B. et al. Manufactured Aluminum Oxide Nanoparticles Decrease Expression of Tight Junction Proteins in Brain Vasculature // J Neuroimmune Pharmacol. 2008. N 3 (4). P. 286–295.

9. Di Virgilio A. L., Reigosa M., Arnal P. M. et al. Comparative study of the cytotoxic and genotoxic effects of titanium oxide and aluminium oxide nanoparticles in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells // J Hazard Mater. 2010. N 177. P. 711–718.

10. El-Hussainy el-H. M., Hussein A. M., Abdel-Aziz A. et al. Effects of aluminum oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, myocardial inflammatory cytokines, redox state, and connexin 43 and lipid profile in rats: possible cardioprotective effect of gallic acid // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2016. N 94 (8). P. 868–878.

11. Huang Y.-W., Wu C.-h. and Aronstam R. Toxicity of Transition Metal Oxide Nanoparticles: Recent Insights from in vitro Studies // Materials. 2010. N 3. P. 4842–4859.

12. International Agency for Research on Cancer [сайт]. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (дата обращения: 22.03.2017).
13. Lin W., Stayton I., Huang Y. et al. Cytotoxicity and cell membrane depolarization induced by aluminum oxide nanoparticles in human lung epithelial cells A549 // *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2008. N 90 (5). P. 983–996.
14. Mailloux R., Lemire J., Appanna V. Hepatic response to aluminum toxicity: Dyslipidemia and liver diseases // *Experimental Cell Research*. 2011. N 317 (16). P. 2231–2238.
15. Mukherjee A., Sadiq I M., Prathna T. et al. Antimicrobial activity of aluminium oxide nanoparticles for potential clinical applications // *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. 2011. Vol. 1. P. 245–251.
16. Nanografi [сайт]. URL: <https://nanografi.com/nanoparticles/al2o3-aluminium-oxide-nanoparticles-aluminic-ester-98-1-1-2-alpha-55nm-super-hydrophobic> (дата обращения: 23.02.2017)
17. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultra-fine Particles // *Environ. Health Perspect*. 2005. N 113 (7). P. 823–839.
18. Pakrashi S., Dalai S., Prathna T. C. et al. Cytotoxicity of aluminium oxide nanoparticles towards fresh water isolate at low exposure concentrations algal // *Aquatic Toxicology*. 2013. N 132–133. P. 34–45.
19. Pal U., Sandoval A., Uribe Madrid S. I. et al. Mixed titanium, silicon, and aluminum oxide nanostructures as novel adsorbent for removal of rhodamine 6G and methylene blue as cationic dyes from aqueous solution // *Chemosphere*. 2016. N 163. P. 142–152.
20. Park E.-J., Sim J., Kim Y. A 13-week repeated-dose oral toxicity and bioaccumulation of aluminum oxide nanoparticles in mice // *Archives of Toxicology*. 2015. N 89 (3). P. 371–379.
21. Pauluhn J. Pulmonary toxicity and fate of agglomerated 10 and 40 nm aluminum oxihydroxides following 4-week inhalation exposure of rats: toxic effects are determined by agglomerated, not primary particle size // *Toxicol Sciences*. 2009. N 109. P. 152–167.
22. Photocor [сайт]. URL: <http://www.photocor.ru/theory/zeta-potential> (дата обращения: 23.02.2017).
23. Popat K. C., Mor G., Grimes C. A., et al. Surface modification of nanoporous alumina surfaces with poly (ethylene glycol) // *Langmuir*. 2004. N 20. P. 8035–8041.
24. Rittner M. N. Market analysis of nanostructured materials // *Am. Ceram. Soc. Bull*. 2002. N 81. P. 33–36.
25. Vinardell M. P., Sorde A., Diaz J. et al. Comparative effects of macro-sized aluminum oxide and aluminum oxide nanoparticles on erythrocyte hemolysis: influence of cell source, temperature and size // *Journal of Nanoparticle Research*. 2015. N 17 (2). P. 1–28.
26. Weiss J., Takhistov P., McClements J. Functional materials in food nanotechnology // *J Food Sci*. 2006. N 71. P. 107–115.
27. Willhite C., Karyakina N., Yokel R. et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts // *Critical Reviews in Toxicology*. 2014. N 44 (4). P. 1–80.
28. Xie Y., and Zhuang Z. X. Chromium (VI)-induced production of reactive oxygen species, change of plasma membrane potential and dissipation of mitochondria membrane potential in Chinese hamster lung cell cultures // *Biomedical and Environmental Sciences*. 2001. N 14 (3). P. 199–206.
29. Yildirim A., Ozgur E., and Bayindir M. Impact of mesoporous silica nanoparticle surface functionality on hemolytic activity, thrombogenicity and non-specific protein adsorption // *Journal of Materials Chemistry B*. 2013. N 1. P. 1909–1920.
30. Yokel A. and McNamara P. J. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview // *Pharmacol Toxicol*. 2001. N 88 (4). P. 159–167.

References

1. Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Akafeva T. I., Zvezdin V. N. Assessment of potential hazard of nickel oxide nanoparticles. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology] 2016, 10, pp. 10-16. [In Russian]
2. Makarov D. V. Development forecast of the world market nanopowders. *Bulletin KRASEC. Physical and Mathematical Sciences*. 2014, 1 (8), pp. 97-102. [In Russian].
3. Mikrointek [site]. Available at: <https://microintek.ru/poleznoe/nano-oksid-aluminiia> (accessed: 27.03.2017)
4. Ansari M. A., Khan H. M., Alzohairy M. A. et al. Green synthesis of Al₂O₃ nanoparticles and their bactericidal potential against clinical isolates of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2015, 31 (1), pp. 153-164.
5. Arul Prakash F., Dushendra Babu G. J., Lavanya M. et al. Toxicity studies of aluminium oxide nanoparticles in cell lines. *International Journal of Nanotechnology and Applications*. 2011, 5 (2), pp. 99-107.
6. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K. et al. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. *Iranian Biomedical Journal*. 2016, 20 (1), pp. 1-11.
7. Balasubramanyam A., Sailaja N., Mahboob M. et al. In vivo genotoxicity assessment of aluminium oxide nanomaterials in rat peripheral blood cells using the comet assay and micronucleus test. *Mutagenesis*. 2009, 24 (3), pp. 245-251.
8. Chen L., Yokel R. A., Hennig B. et al. Manufactured Aluminum Oxide Nanoparticles Decrease Expression of Tight Junction Proteins in Brain Vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2008, 3 (4), pp. 286-295.
9. Di Virgilio A. L., Reigosa M., Arnal P. M. et al. Comparative study of the cytotoxic and genotoxic effects of titanium oxide and aluminium oxide nanoparticles in Chinese hamster ovary (CHO-K1) cells. *J Hazard Mater*. 2010, 177, pp. 711-718.
10. El-Hussainy el-H. M., Hussein A. M., Abdel-Aziz A. et al. Effects of aluminum oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, myocardial inflammatory cytokines, redox state, and connexin 43 and lipid profile in rats: possible cardioprotective effect of gallic acid. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2016, 94 (8), pp. 868-878.
11. Huang Y.-W., Wu C.-h. and Aronstam R. Toxicity of Transition Metal Oxide Nanoparticles: Recent Insights from in vitro Studies. *Materials*. 2010, 3, pp. 4842-4859.
12. International Agency for Research on Cancer [site]. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php> (accessed: 22.03.2017).
13. Lin W., Stayton I., Huang Y. et al. Cytotoxicity and cell membrane depolarization induced by aluminum oxide nanoparticles in human lung epithelial cells A549. *Toxicological & Environmental Chemistry*. 2008, 90 (5), pp. 983-996.
14. Mailloux R., Lemire J., Appanna V. Hepatic response to aluminum toxicity: Dyslipidemia and liver diseases.

Experimental Cell Research. 2011, 317 (16), pp. 2231-2238.

15. Mukherjee A., Sadiq I. M., Prathna T. et al. Antimicrobial activity of aluminium oxide nanoparticles for potential clinical applications. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. 2011, 1, pp. 245-251.

16. Nanografi [site]. Available at: <https://nanografi.com/nanoparticles/al2o3-aluminium-oxide-nanoparticles-aluminic-ester-98-1-1-2-alpha-55nm-super-hydrophobic> (accessed: 23.02.2017)

17. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultra-fine Particles. *Environ. Health Perspect.* 2005, 113 (7), pp. 823-839.

18. Pakrashi S., Dalai S., Prathna T. C. et al. Cytotoxicity of aluminium oxide nanoparticles towards fresh water isolate at low exposure concentrations algal. *Aquatic Toxicology*. 2013, 132-133, pp. 34-45.

19. Pal U., Sandoval A., Uribe Madrid S.I. et al. Mixed titanium, silicon, and aluminum oxide nanostructures as novel adsorbent for removal of rhodamine 6G and methylene blue as cationic dyes from aqueous solution. *Chemosphere*. 2016, 163, pp. 142-152.

20. Park E.-J., Sim J., Kim Y. A 13-week repeated-dose oral toxicity and bioaccumulation of aluminum oxide nanoparticles in mice. *Archives of Toxicology*. 2015, 89 (3), pp. 371-379.

21. Pauluhn J. Pulmonary toxicity and fate of agglomerated 10 and 40 nm aluminum oxihydroxides following 4-week inhalation exposure of rats: toxic effects are determined by agglomerated, not primary particle size. *Toxicol Sciences*. 2009, 109, pp. 152-167.

22. Photocor [site]. Available at: <http://www.photocor.ru/theory/zeta-potential> (accessed: 23.02.2017).

23. Popat K. C., Mor G., Grimes C. A., et al. Surface modification of nanoporous alumina surfaces with poly (ethylene glycol). *Langmuir*. 2004, 20, pp. 8035-8041.

24. Rittner M. N. Market analysis of nanostructured materials. *Am. Ceram. Soc. Bull.* 2002, 81, pp. 33-36.

25. Vinardell M. P., Sorde A., Diaz J. et al. Comparative

effects of macro-sized aluminum oxide and aluminum oxide nanoparticles on erythrocyte hemolysis: influence of cell source, temperature and size. *Journal of Nanoparticle Research*. 2015, 17 (2), pp. 1-28.

26. Weiss J., Takhistov P., McClements J. Functional materials in food nanotechnology. *J Food Sci.* 2006, 71, pp. 107-115.

27. Willhite C., Karyakina N., Yokel R. et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Critical Reviews in Toxicology*. 2014, 44 (4), pp. 1-80.

28. Xie Y., and Zhuang Z. X. Chromium (VI)-induced production of reactive oxygen species, change of plasma membrane potential and dissipation of mitochondria membrane potential in Chinese hamster lung cell cultures. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2001, 14 (3), pp. 199-206.

29. Yildirim A., Ozgur E., and Bayindir M. Impact of mesoporous silica nanoparticle surface functionality on hemolytic activity, thrombogenicity and non-specific protein adsorption. *Journal of Materials Chemistry B*. 2013, 1, pp. 1909-1920.

30. Yokel A. and McNamara P. J. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol.* 2001, 88 (4), pp. 159-167.

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна — доктор медицинских наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; проф. кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

E-mail: zem@fcrisk.ru