

В.М. Михайленко
П.М. Михайленко
Л.О. Єлейко

Інститут експериментальної
патології, онкології
та радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: нанотехнологія,
наноматеріали, ризики,
довкілля, здоров'я людини.

НАНОТЕХНОЛОГІЇ — ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ТА РИЗИКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

Резюме. Широке застосування нанотехнологій (НТ) та наноматеріалів (НМ) з унікальними властивостями стало реальністю сьогодення. Сотні найменувань продуктів з використанням НМ впевнено увійшли в усі сфери життєдіяльності людини. У роботі представлено огляд перспективних застосувань НТ і НМ у медицині та зроблено критичний аналіз потенційних ризиків від їх використання для живих організмів. Основні небезпеки від застосування НТ пов'язані із недостатнім вивченням їх впливу на живі організми та екосистеми. Дані, отримані в експериментальних та епідеміологічних дослідженнях щодо впливу нанорозмірних забруднювачів повітря (пилу, мінеральних частинок та волокон), свідчать про високу ймовірність токсичної та/або канцерогенної дії новостворених наночастинок. Унікальні характеристики НМ, які обумовлюють перспективність їх використання в промисловості, медицині і побуті, потенційно являють собою джерело небезпеки для здоров'я людини. Їх медичне застосування та поширення у побуті і на робочому місці в комбінації з іншими шкідливими факторами може мати непередбачувані негативні наслідки для здоров'я. Дуже важливо виправити дисбаланс у проведенні досліджень з НТ, спрямовуючи більше ресурсів на вивчення впливу НЧ на живі організми і екосистеми та зменшення ризику від їх застосування для здоров'я людей і довкілля.

Інновація — це історично незворотна зміна способу виробництва речей.

Й. Шумпетер

Розвиток нанотехнологій (НТ) вважається найбільшою з інженерних інновацій з часів індустріальної революції. Зміни у виробництві на молекулярному рівні кардинально відображаються не лише на технологічних рішеннях, а й на суспільних відносинах, зокрема щодо відповідальності при введенні в глобальний обіг речовин і матеріалів з новими, особливими властивостями. Ці зміни можуть спричиняти як позитивні, так і негативні впливи на здоров'я та довкілля. Технологічний прогрес під час індустріальної революції покращив якість життя, але також прямо чи опосередковано призвів до додаткових навантажень на людське здоров'я. Людство має сумний досвід неконтрольованого вивільнення у довкілля багатьох речовин, які виявилися токсичними і канцерогенними, багато з них здатні до біоаккумуляції і мають тривалий латентний період прояву їх канцерогенної дії. Найближчим аналогом штучно створених наночастинок (НЧ) є природні волокна азбесту з розмірами в межах нанодіапазону [1–3]. Історія застосування людиною канцерогенних азбестів є достатньою для обґрунтованих побоювань щодо невідомих наслідків від використання наноматеріалів (НМ) у різних сферах діяльності людини, що неминуче призведе до їх надходження в усі елементи довкілля — воду, повітря, ґрунти, біоту. В той же час НТ є надзвичайно привабливими щодо застосування для очистки цих самих елементів довкілля від антропогенного забруднення [4, 5].

НТ перебувають у стані бурхливого розвитку з багатообіцяючими перспективами щодо застосування у біомедичній галузі задля збереження здоров'я, покращання діагностики і терапії та водночас несуть потенційну загрозу здоров'ю людей [6–9].

Термін НТ є неоднозначним, оскільки це не якась одна технологія, а багатодисциплінарне угруповання фізичних, хімічних, інженерних і електронних процесів, матеріалів та практичних застосувань [10]. Найважливішою характеристикою НТ є використання частинок чи структур з розмірами в діапазоні 1–100 нм. Зі зменшенням розміру частинок і зростанням їхньої реакційної здатності речовина, яка може бути інертною у макро- чи мікромасштабі, здатна набувати небезпечних властивостей у наномасштабі.

НЧ можна умовно поділити на три великі категорії: 1) природні (наприклад малі частинки, що утворюються у процесі горіння, ґрунтової і вулканічної активності); 2) антропогенні ненавмисного походження (наявні у промислових та транспортних викидах); 3) сконструйовані (вироблені) НЧ, які і є предметом даного огляду.

НЧ ненавмисного походження (природні чи антропогенні) утворюються у відносно неконтрольованих умовах і зазвичай є фізично та хімічно гетерогенними порівняно зі штучно створеними НЧ [11]. Маючи велику площу поверхні, НЧ можуть зв'язувати велику кількість забруднювачів повітря, вихлопних газів, органічних речовин та металів перехідної валентності. Дія НЧ індустріального походження на організм людини, досліджена раніше [12, 13], обумовлена великою площею їх поверхні та значною кількістю металів перехідної валентності, які можуть ними зв'язуватися.

Крім того, вони мають ряд морфологічних, хімічних, фізичних та термодинамічних особливостей. Первинні частинки реагують в атмосфері з киснем, озоном, двоокисом азоту, двоокисом сірки і органічними речовинами, перетворюючись на вторинні частинки, що мають уже інші характеристики та реактивність. Поверхневі властивості НЧ із різних джерел при старінні частинок значно відрізняються, що зумовлює неоднакову токсичність. Тому несприятливий вплив на здоров'я, що спричиняється НЧ, гетерогенний і залежить від джерел та комбінованої дії первинних та вторинних НЧ. Ці характеристики визначають токсичність НЧ по відношенню насамперед до дихальної та серцево-судинної системи [2]. НЧ, що вдихаються, можуть піддаватися фагоцитозу, проникати через клітинні мембрани і перерозподілятися в організмі, спричиняючи системний вплив на здоров'я [14]. Штучно сконструйовані НЧ розроблено з метою надання їм особливих властивостей, нехарактерних для їхніх макропередників, унаслідок чого посилюються не тільки їх технологічні можливості, але й токсичний потенціал як результат посиленої реактивності [10]. Більше того, ідентифіковано ряд поверхневих характеристик сконструйованих НЧ, які також впливають на токсичність [15, 16].

Державні та приватні інвестиції в НТ є значними та продовжують зростати завдяки потенціалу останніх для розвитку таких сфер як медицина, текстильна промисловість, енергетика, водопостачання, транспорт. У 2004 р. на долю НТ-продукції припадало менше 0,1% надходжень від промисловості, а до 2014 р., згідно з прогнозами, цей показник становитиме 14% [17]. Однак викликає занепокоєння той факт, що із більш ніж 10 млрд доларів США, витрачених у 2005 р. на розвиток НТ, лише 39 млн було виділено на дослідження впливу НЧ на здоров'я людини та на навколишнє середовище [18]. За даними міжнародних експертів [19] кількість найменувань товарів, що містять НЧ/НМ, становила (на квітень 2006/жовтень 2007 рр.) по категоріях: здоров'я і фітнес (одяг, спортовари, косметика, засоби гігієни, сонцезахисні фільтри для шкіри, ін.) — 125/231; електротовари і комп'ютери — 30/37; дім та сад — 21/25; їжа та напої — 19/47; автомобільні товари — 10/23; товари для дітей — 3/17. Аналіз динаміки кількості застосувань НЧ/НМ вказує на значне збільшення товарів таких широковживаних категорій як здоров'я і фітнес (у 1,9 раза), їжа та напої (у 2,5 раза), а товари для дітей — у 5,7 раза. Остання цифра особливо вражає, з огляду на те, що діти значно чутливіші до небезпечних чинників навколишнього середовища, ніж дорослі. Деякі з НЧ вже досить давно непомітно для нас увійшли в побут. Наприклад, діоксид титана (TiO₂) використовується у косметичних засобах, включаючи креми для засмаги [20], наносрібло — для знищення мікроорганізмів у контейнерах для зберігання їжі, освітлювача повітря, у взуттєвих устілках і пральних машинах [21]. Враховуючи представлені області застосування, можна прогнозувати безпрецедентний рівень впливу НЧ на людину. Їх поширення у побуті та на ро-

бочому місці в комбінації з іншими шкідливими факторами може мати непередбачувані негативні наслідки для здоров'я. Тому дуже важливо виправити дисбаланс у фінансуванні досліджень з НТ, спрямовуючи більше ресурсів на дослідження впливу НЧ і зниження ризику від їх застосування для здоров'я людей та довкілля.

Переваги застосування НТ у медицині і, зокрема, в онкології

Повний перелік потенційних застосувань НТ у медицині дуже великий, але, без сумніву, однією із найбільших цінностей НТ є розробка нових ефективних напрямків діагностики, попередження та лікування захворювань, що не матимуть обмежень, які має сучасна молекулярна діагностика, і дозволять перейти до персоналізованої медицини [22–25]. Основні напрямки застосування НТ, зокрема в онкології, лежать у галузі візуалізації та діагностики, цілеспрямованої доставки ліків, протипухлинної та генної терапії [26].

Молекулярна діагностика та візуалізація. Молекулярна візуалізація робить можливими визначення та оцінку молекулярних і клітинних змін, які відбуваються *in vitro* та *in vivo*. Флуоресцентні біологічні зонди широко використовуються в біології завдяки їх інертним властивостям і здатності візуалізувати ряд клітинних реакцій. Однак при застосуванні ряду органічних зондів існують обмеження, пов'язані з їх розмірами. Динамічний діапазон НЧ з діаметром менше 100 нм, застосованих у якості зондів з приєднаними до них молекулами пептидів, антитіл або нуклеїнових кислот, робить їх ідеальним знаряддям для візуалізації та кількісної оцінки молекулярних реакцій *in vivo*. Зонди з використанням НЧ мають високий рівень яскравості, фотостабільності та коефіцієнт адсорбції у широкому діапазоні частот [27]. Більше того, можливість покривати їх антитілами, колагеном та іншими макромолекулами робить їх біосумісними при детектуванні та діагностиці [26]. Показано, що флуоресцентні зонди, виготовлені із застосуванням імунофлуоресцентних зондів на основі квантових кристалів для мічення онкомаркера Her 2, поверхневих рецепторів клітин-мішеней, цитоскелета, ядерних антигенів, внутрішньоклітинних органел були набагато ефективнішими, ніж традиційні флуорохроми [28]. Модифікація поверхні суперпарамагнітних НЧ етиленгліколем або фолієвою кислотою виявилася ефективною для посилення їх фагоцитозу раковими клітинами, що є перспективним для діагностики та терапії раку [29]. Дослідження цито- та генотоксичності люмінесцентних НЧ двоокису кремнію не виявили токсичного ефекту, що вказує на його перспективність для медико-біологічних застосувань [30]. У дослідженнях на тваринах показано переваги візуалізації та спрямованої молекулярної терапії раку, що базуються на використанні напівпровідникових квантових кристалів [31]. У контрольних тварин відзначали поглинання, накопичення та розповсюдження НЧ переважно в печінку, селезінку, мозок, серце, нирки та легені (у порядку зменшення їх накопичення). Однак у безтваринних мишей з раком передміхурової залози ці НЧ накопичувалися пере-

важно в клітинах пухлини та давали яскраве оранжево-червоне забарвлення.

Противухлинна терапія і спрямована доставка ліків. Специфічна молекулярно спрямована доставка терапевтичних агентів є дуже важливою для підбору ефективних доз та контролю захворювання, особливо в онкології, де хімотерапевтичні засоби є високотоксичними і часто генотоксичними. Спрямована доставка ліків за допомогою НЧ є більш ефективною в плані біодоступності, мінімізації побічних ефектів, зменшення токсичності для інших органів та зниження вартості лікування. Зараз активно розробляються декілька альтернативних підходів для підвищення специфічності доставки ефективних доз препарату з використанням ліпосом, полімерних міцел, дендромерів, керамічних НЧ, оксиду заліза, білків [24, 26].

Патофізіологічні і анатомічні зміни, які відзначають при пухлинному процесі або запаленні тканин, можуть бути використані для доставки та вибіркової локалізації різних нанотехнологічних продуктів [32, 33]. Перевага нанотехнологічних препаратів над звичайними полягає у подовженні часу циркуляції в організмі, здатності не втрачати ефективності і бути представленими у необхідній концентрації у конкретному місці [34]. Так, включення доксорубіцину в ліпосоми у 300 разів подовжувало період циркуляції та покращувало його фармакокінетику порівняно з вільним доксорубіцином [33, 35]. Крім того, підвищення судинної проникності одночасно з послабленим лімфатичним дренажем дозволяє підвищити проникність та тривалість ефекту наносистем у пухлині або тканинах із запальним процесом [36].

Терапевтична цінність багатьох нових препаратів для лікування захворювань мозку є зниженою внаслідок існування гематоенцефалічного бар'єру, який надійно відмежовує мозок від препаратів, циркулюючих у кров'яному руслі. Саме завдяки НТ стає можливим використання тих перспективних препаратів, які не використовуються у клініці через неподолання гематоенцефалічного бар'єру [37]. НЧ значно покращують селективність доставки до мозку біологічно активних сполук, підвищують ефективність і знижують токсичність протипухлинних препаратів [38–40].

Інші застосування НТ у онкології. Перспективи застосування НТ при лікуванні онкозахворювань пов'язані також з використанням пухлиноспецифічних термальних скальпелів для нагрівання і знищення пухлин [41]. Застосування наноконструкції з НЧ золота та поліетиленгліколю, які поглинають у близькому інфрачервоному діапазоні, для селективного фототермального розігріву пухлин у мишей інгібувало ріст пухлин та збільшувало період виживання тварин порівняно з контролем [42]. Використання НЧ заліза, покритих антитілами, у безтисисних мишей показало специфічне зв'язування їх з пухлиною та некроз останньої протягом 24 год після впливу [43]. Дослідження на тваринах показали ефективність НЧ, кон'югованих з різними антитілами, а також трансферином та рецептором епідермального фактора рос-

ту [44]. Ефективність протипухлинної терапії можна покращити при застосуванні ензим-опосередкованої дестабілізації ліпосом, а також специфічної активації фосфоліпази A_2 із синергічною зміною проникності мембран [45].

Спроби лікування генетичних захворювань шляхом використання соматичних клітин, трансфікованих нормальними генами, набули популярності в останні десятиріччя. У генній терапії нормальний ген вставляють замість пошкодженого внаслідок хвороби гена, використовуючи молекули-переносники. Зазвичай використання вірусних векторів може супроводжуватися важкими імунологічними і запальними реакціями та відторгненням. Застосування НЧ у генній терапії виявилось ефективним для системної обробки генів при лікуванні раку легень з використанням нового пухлинного гена-супресора *FUS1* [46]. Також було показано, що хітозан — полімер, який довгий час використовували в генній терапії, має підвищену ефективність трансфекції та знижену цитотоксичність [47]. Успішною виявилась оральна доставка генів за допомогою кремнієвих НЧ з поверхнею модифікованою полі-L-лізином, що забезпечило розповсюдження частинок у клітинах епітелію кишечника та зниження цитотоксичності [48]. Підвищення експресії трансфікованого гена, подовження тривалості життя та зниження цитотоксичності було досягнуто завдяки генній терапії при внутрішньовенному введенні векторної системи, сконструйованої на основі НЧ та плазміди, що експресує фактор некрозу пухлин (TNF- α) [49]. Багатообіцяючою виявилася пухлиноспецифічна доставка гена з використанням желатинових НЧ, модифікованих поліетиленгліколем: така композиція високоефективна щодо доставки в солідні пухлини, біосумісна, здатна до біодеградації [50]. Перспективною виявилась і спроба доставки дикого типу гена *p53* у клітини раку молочної залози за допомогою НЧ: під впливом гена стабільно знизилась проліферація ракових клітин, чого не відзначали у клітинах, які були оброблені одним вектором [51].

Головна проблема антисенсової терапії полягає у швидкій деградації антисенсових послідовностей нуклеїнових кислот у клітинах. Кон'югування антисенсової послідовності протоонкогену *тус* з одностінними карбоновими нанотрубками підвищує стабільність комплексу та подовжує час його перебування в НЛ-60-клітинах [52]. Флуоресцентна візуалізація і трансфекція невірусного вектора для доставки генів за допомогою органічно модифікованих кремнієвих НЧ виявилась успішною при спрямованій терапії захворювань мозку. Ефективність трансфекції при використанні НЧ була вищою, ніж у випадку доставки гена з використанням вірусного вектора, а *in vivo* візуалізація забезпечила ефективний та тривалий моніторинг стану та життєздатності трансфікованих клітин [53]. На основі подібних досліджень стає очевидним, що НТ будуть мати значний вплив на здоров'я людини завдяки прогресу в медицині, науці та виробництві.

Ризики та небезпеки використання НМ для здоров'я

Дані стосовно впливу НМ на здоров'я працівників, що мають з ними справу, дуже обмежені у зв'язку з новизною цієї галузі, відносно малою кількістю робітників, що зазнали впливу НМ, а також малим проміжком часу, необхідним для того, щоб розвинулося хронічне захворювання. Найбільш адекватними для аналізу є дані, отримані при дії частинок надмалого (включаючи частинки діаметром < 100 нм) та малого (діаметром < 2,5 мкм) розміру [54]. Ці частинки відносно добре вивчені в епідеміологічних дослідженнях впливу забруднень повітря та у когортних дослідженнях побутового впливу мінерального пилу, волокон, продуктів згоряння та малорозчинних низькотоксичних частинок, таких як діоксид титану та сажа [47, 48]. Небезпеку від дії цих частинок та вплив сконструйованих НЧ вивчали в досліджах на тваринах [11, 15, 54, 57–60]. Існує тісний взаємозв'язок між площею поверхні, оксидативним стресом та запальними процесами, що викликають НЧ у легенях. Чим сильніший оксидативний стрес, тим більший ризик розвитку запалення та цитотоксичності [56, 58, 61]. Дані, отримані у досліджах на тваринах, необхідно коректно екстраполювати співвідносно доз, впливу яких можуть зазнавати люди [60]. Дослідження впливу підвищеного рівня забруднення повітря частинками діаметром < 2,5 мкм вказують на їх шкідливу дію на здоров'я сприйнятливої частини популяції, особливо людей похилого віку з респіраторними та серцево-судинними захворюваннями [62, 63]. Більш того, концентрації, пов'язані з достовірним впливом на здоров'я, є досить низькими [10]. З досліджень професійних захворювань відомо, що популяції, які повторно піддаються респіраторній дії небезпечних мінеральних волокон і пилу (таких як кварц та азбест), зазнають дозозалежного впливу на здоров'я [16]. Для азбесту основними факторами ризику при розвитку респіраторних захворювань є довжина волокон, діаметр та біоперсистенція. Для малорозчинних, низькотоксичних порошків, таких як діоксид титану (TiO₂), менші частинки нанометрового діапазону викликають підвищення ризику раку легень у тварин залежно від розміру частинок та площі поверхні [64]. Хоча ці дані є попередніми, різні дослідження НЧ на тваринах викликають занепокоєння щодо існування та серйозності загрози їх впливу на робітників [65]. Показано, що короткотермінова дія вуглецевих нанотрубок проявляється у виникненні фіброзів та інших легеневих ефектів [57, 58, 66]. Ці НЧ здатні переміщуватися в мозок через нюховий нерв, потрапляти в лімфо- та кровообіг та активувати тромбоцити і посилювати тромбоз судин [67]. Жодне із цих досліджень не є остаточним щодо природи та ступеня загрози, однак, на думку вчених, цього вже достатньо для запровадження попереджувальних заходів [14].

Захворюваність та смертність внаслідок впливу на серцево-судинну систему. Протягом останніх десятиріч відзначають постійне підвищення захворюваності та смертності, пов'язане із забрудненням повітря в індустріальних країнах та країнах, що розвиваються

[68]. Численними епідеміологічними дослідженнями показано пряму залежність між забрудненням повітря твердими частинками надмалого розміру та патофізіологічними змінами, що призводять до серцево-судинних захворювань [69, 70]. Зокрема, підвищення в повітрі концентрації частинок PM_{2.5} на 10 мкг/м³ викликає зростання на 8–18% рівня ішемічної хвороби серця, аритмії, серцевої недостатності та блокади серця, підвищення артеріального тиску, посилення атеросклерозу [71].

Захворюваність та смертність внаслідок впливу на легені. Легені є основною мішенню при дії забрудненого повітря. Є багато даних стосовно взаємозв'язку між зростанням забруднення повітря та погіршенням здоров'я, що виражається у посиленні респіраторних симптомів та інфекцій, погіршенні легеневих функцій, підвищенні рівня хронічних хвороб легень [72–74], особливо у дітей та хворих на астму [13, 68]. Експериментальні дослідження показали, що вдихання частинок надмалого розміру та НЧ викликає запальні процеси в легенях, крім того, частина їх переміщується в кров, печінку, серце та мозок [66, 72, 75, 76]. Позалежене переміщення змінюється залежно від розміру частинок, їх хімічних та поверхневих характеристик. Показано, що при інгаляційному надходженні TiO₂ його частинки проникали через мембрани клітин легень не фагоцитарним шляхом і були знайдені в капілярах [77]. Можливий механізм патогенної дії частинок надмалого розміру та НЧ полягає в індукції оксидативного стресу. Велика площа поверхні дозволяє їм одночасно взаємодіяти як з клітинними структурами, так і з різними типами металів перехідної валентності, що часто є зв'язаними з частинками [78, 79]. Важливість фактора площі поверхні при розмірі частинок від 10 до 50 нм показано при розвитку запалення легень після дії 6 різних частинок надмалого розміру [61, 80]. Крім того, у результаті впливу НЧ посилюється генерація реактивних форм кисню, що є головним фактором при розвитку запалення та токсичних ефектів. Таким чином, здатність частинок надмалого розміру викликати пошкодження та захворювання легень може бути пов'язана в основному з великою площею поверхні, малими розмірами та зв'язуванням з металами, що в свою чергу посилює генерацію реактивних форм кисню, призводить до розвитку оксидативного стресу, активації сигнальних шляхів та апоптозу [81–83]. У досліджах на лабораторних тваринах показано, що вуглецеві нанотрубки здатні до тривалої персистенції і викликають (як у малих, так і у великих дозах) стійкі запальні процеси та фіброз у легенях [84–87].

Переміщення та токсичний вплив НМ на інші органи. В останні роки показано, що частинки надмалого розміру здатні переміщуватися з легень у систему кровообігу, печінку, серце та мозок [87–89]. Хоча механізми транслокації частинок з легень ще до кінця незрозумілі, але ці дані забезпечують токсикологічну підтримку гіпотези, що таке переміщення частинок надмалого розміру в інші органи відіграє важливу роль у запуску та поширенні серцево-судинних захворювань. Саме здатність нанорозмірних частинок про-

никати в структуру легеневої тканини глибше, ніж частинок більших розмірів, сприяє їх персистенції та переносу за межі легень [77, 90]. Крім цього, частинки можуть проникати та переноситись в організмі по нервах [83], а також через шкіру [90]. Дослідження цитотоксичності вуглецевих нанотрубок, виконані на культурі кератиноцитів, показали посилення генерації радикальних форм кисню, що призвело до переокисного окислення ліпідів, виснаження антиоксидантної системи та зниження життєздатності клітин, пов'язаної з ультраструктурними і патологічними змінами [92]. На інших культурах клітин показано, що вуглецеві нанотрубки здатні не лише індукувати оксидативний стрес, але й стимулювати експресію генів, що забезпечують відповідь на дію стресу [93].

Екотоксикологічні дослідження. На сьогодні екотоксикологічні дослідження НЧ виконані лише для невеликої кількості матеріалів та організмів-мішеней. Практично відсутні дані щодо впливу НЧ на флору. Важко передбачити, чи сконструйовані НЧ будуть подібними до природних НЧ (які є переважно нейтральними або середньо токсичними), чи будуть кардинально відрізнятися, і тому їхня дія потребує вивчення. Дані обмеженого кола досліджень показують, що деякі НЧ можуть мати екотоксикологічні ефекти. Наприклад, у лабораторних умовах НЧ флуоресцентного латексу, суспендовані у воді, адсорбуються та акумулюються практично в усіх органах *Oryzias latipes*, а також потрапляють у її ікру. Токсичність по відношенню до ікри та надходження в організм дорослих риб залежали від розміру НЧ та зовнішніх факторів, таких як солоність води [94].

Токсикологічна поведінка НМ, що безпосередньо контактують з клітинами, залежить від їх хімічного складу, кількості, розчинності, форми, площі та заряду. Вплив може залежати від того, як довго НЧ залишаються інтактними та скільки НЧ може акумулюватися в біосистемі [95]. Домішки, що утворюються в процесі виробництва НЧ, також впливають на їх токсичність. Значну роль відіграють додаткові характеристики, такі як переміщення та акумуляція НЧ у певних органах [96].

Виконано ряд досліджень з аналізу дії випадково утворених НЧ, переважно з викидів при згорянні. Однак сучасні дослідження вказують на неможливість загальної оцінки токсикологічної поведінки НЧ. Як НЧ не завжди відображають характеристики матеріалів, з яких їх виготовлено, так наявні дані щодо одного продукту не можна екстраполювати на всі НЧ. Більше того, різні види рослин та тварин мають різну чутливість. Наприклад, TiO_2 часто використовується для покриття поверхонь та у косметиці, включаючи сонцезахисну продукцію. Дослідження показали, що поглинання клітинами частинок TiO_2 через здорову шкіру є суттєво обмеженим [97]. Однак, коли частинки TiO_2 поміщали у водне середовище (як може статися при плаванні, вмиванні), вони були потенційно небезпечними для водоростей та дафній [98, 99]. В інших дослідженнях показано, що вуглецеві нанотрубки ма-

ють токсичні властивості при адсорбуванні через шкіру [100]. Більш суперечливими є дані щодо пошкодження легень у експериментальних тварин при вдиханні або пероральному надходженні вуглецевих нанотрубок або домішок, асоційованих з їхнім виготовленням [15, 85, 101, 102]. Необхідні подальші дослідження в цій області для того, щоб науково обґрунтувати або спростувати небезпечність конкретних НЧ. Фулерени — особливий тип НЧ, які складаються виключно з вуглецевих атомів у формі пустотілої сфери, еліпсоїду або трубки. Вони проявляють токсичність по відношенню до бактерій [103]. Отримано суперечливі дані стосовно дії фулеренів на різні види риб та дафній — починаючи з відсутності негативного впливу до 100% летальності [99, 104]. Необхідні подальші дослідження з використанням адекватних методичних підходів.

Перспективи дослідження ризиків від застосування НМ. Аналіз наведених даних не дозволяє визначити, чи наявні методи оцінки екотоксикологічних ефектів НМ є адекватними або ж необхідно розробляти альтернативні. Традиційні методи вимірювання отриманих доз мало підходять для прогнозування токсичних ефектів НЧ, як і стандартні методи моніторингу не завжди можуть виявити НЧ у зразках, взятих із навколишнього середовища. Тому характеристика поведінки та нових властивостей НЧ, а також визначення їхнього впливу на рівні організму та екосистеми є актуальними як у науковому, так і в прикладному відношенні. Важливо дослідити довготермінові ефекти НЧ на різних середовищах та організми, що їх населяють [105]. Наявний досвід показує, що необхідний усебічний аналіз даних, а також нові, ретельно сплановані дослідження для встановлення екотоксичності НЧ з урахуванням характеристичних відмінностей НЧ від традиційних форм тієї ж речовини. Оцінка екотоксичності НЧ, що не мають природних аналогів, вимагає розробки та застосування концептуально нових підходів.

ВИСНОВКИ

Прогрес в області НТ, включаючи наномедицину, обіцяє значні переваги для раннього виявлення, діагностики та лікування різних захворювань, зокрема онкологічних. Проте комерційний розвиток НТ та їх численні застосування можуть спричинити широкий спектр загроз здоров'ю людини. НМ, які вже використовуються, потрапили на ринок в умовах недостатнього екогігієнічного нагляду, який має бути побудований з урахуванням їх нетрадиційних властивостей. Враховуючи обмеженість даних щодо впливу НЧ на організм, необхідно проводити обов'язкові фармакокінетичні та токсикологічні дослідження перед широкомасштабним виробництвом та використанням НЧ/НМ. Таким чином, у зв'язку з широкомасштабним впровадженням НТ та НМ у повсякденне життя насамперед необхідно зосередити зусилля дослідників на трьох аспектах:

- Оцінка гострих та віддалених ефектів НЧ/НМ на живий організм, включаючи людину. Для цього необхідно визначити процедури тестування, моделі та біомаркери, які є адекватними для НЧ/НМ. Ми

припускаємо, що традиційні батареї тестів будуть переглянуті та модифіковані.

- Моніторинг надходження НЧ/НМ у довкілля і взаємодія з його елементами. Для цього необхідно чітко визначити шляхи вивільнення НЧ у довкілля, дослідити взаємодію з різними складовими повітря, води, ґрунтів та біоти, можливість їх біоаккумуляції чи біодеградації, фізико-хімічні закономірності циркуляції у навколишньому середовищі. Надзвичайно важливим є вивчення особливостей їх включення у харчові ланцюги, кінцевою ланкою яких є людина.

- Шляхи контакту людини з НЧ/НМ та їх взаємодія з організмом на індивідуальному та популяційному рівні. Очевидно, що вплив НЧ/НМ на людину може бути як повністю (при медичному застосуванні, на робочому місці) або частково контрольованим (у побуті), так і зовсім неконтрольованим (при надходженні у довкілля). Тому особливе значення матимуть популяційні та епідеміологічні дослідження. Окрема увага має бути приділена визначенню і захисту найбільш вразливих груп населення.

Міжнародна наукова спільнота все ширше розгортає дослідження щодо НЧ/НМ. Створена міжнародна робоча група експертів з нанотехнологій для розробки нових стандартів для токсикологічних досліджень та ідентифікації ризиків від сконструйованих НМ [106]. Що стосується України, то при застосуванні чинного законодавства щодо забезпечення зниження ризиків для здоров'я людини, спричинених чинниками довкілля різної природи, закон вимагає проведення аналізу ризику. Аналіз ризику визначається як «процес, що складається із трьох взаємозв'язаних компонентів: оцінка ризику, управління ризиком та повідомлення про ризик» («Закон України про санітарно-епідемічне благополуччя населення»). Таким чином, очевидно, що на сьогодні ми стоїмо перед необхідністю першого етапу аналізу ризиків від застосування НТ та НМ — ідентифікації та характеристики небезпеки, оцінки впливу, характеристики ризику.

Хоча зараз переваги НТ і домінують у нашій свідомості, ми не повинні забувати і про можливі загрози здоров'ю людини та навколишньому середовищу. Значна кількість досліджень вказують на взаємозв'язок між впливом частинок надмалого розміру та рівнем захворюваності у людей похилого віку та осіб з підвищеною чутливістю. Є всі підстави вважати, що НЧ з розмірами та площею поверхні близькими до частинок надмалого розміру ймовірно будуть викликати подібні захворювання, а деякі ще й з довгим латентним періодом. Враховуючи широке індустріальне розповсюдження НТ, є потенційна загроза забруднення повітря та виникнення значної загрози для населення. Залишається невирішеним одне з головних питань, а саме обмеженість інформації про можливі загрози здоров'ю від впливу різних НМ. Необхідним є прийняття спеціальних законів для НТ промисловості, що будуть враховувати особливості виробництва, наголошувати на здійсненні обов'язкового моніторингу впливу на робітників та контролю випуску НЧ, проведенні оцінки ризиків при їх медичному застосуванні.

Необхідно підвищити рівень обізнаності суспільства про переваги, ризики та оцінку потенційних наслідків від застосування НТ. Варто пам'ятати, що неконтрольований розвиток і застосування НТ може поставити суспільство перед фактом, коли нанотехнології стануть «азбестом XXI сторіччя».

ЛІТЕРАТУРА

1. Ludlow K. One size fits all? Australian regulation of nanoparticle exposure in the workplace. *J Law Med* 2007; **15** (1): 136–52.
2. Mossman BT, et al. Mechanisms of action of inhaled fibers, particles and nanoparticles in lung and cardiovascular diseases. *Part Fibre Toxicol* 2007; **4**: 4.
3. Brunner TJ, et al. *In vitro* cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environ Sci Technol* 2006; **40** (14): 4374–81.
4. Dror I, et al. Use of nanosized catalyst for transformation of chloroorganic pollutants. *Environ Sci Technol* 2005; **39** (5): 1283–90.
5. EPA Nanotechnology White Paper. Environmental Protection Agency 2006: 22–58.
6. Moore R. Nanomedicine and risk: further perspectives. *Med Device Technol* 2007; **18** (6): 28–9.
7. Kim KY. Nanotechnology platforms and physiological challenges for cancer therapeutics. *Nanomedicine* 2007; **3** (2): 103–10.
8. Caruthers SD, et al. Nanotechnological applications in medicine. *Curr Opin Biotechnol* 2007; **18** (1): 26–30.
9. Popov AM, et al. Biocompatibility and applications of carbon nanotubes in medical nanorobots. *Int J Nanomedicine* 2007; **2** (3): 361–72.
10. Aitken RJ, et al. Nanoparticles: An Occupational Hygiene Review. Health Safety Executive, Research Report 274. London: HSE Books, 2004. 87 p.
11. NIOSH. Approaches to Safe Nanotechnology: An Information Exchange with NIOSH. Cincinnati, OH: National Institute for Occupational Safety and Health, 2006. 85 p.
12. Murr LE, et al. Combustion-generated nanoparticulates in the El Paso, TX, USA / Juarez, Mexico Metroplex: their comparative characterization and potential for adverse health effects. *Int J Environ Res Public Health* 2006; **3** (1): 48–66.
13. Sayes CM, et al. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles. *Toxicol Sci* 2007; **97** (1): 163–80.
14. Gwinn MR, Vallyathan V. Nanoparticles: health effects—pros and cons. *Environ Health Perspect* 2006; **114** (12): 1818–25.
15. Donaldson K, et al. Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol Science* 2006; **92**: 5–22.
16. Warheit DB, et al. Comparative toxicity assessment of singlewall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Science* 2004; **76**: 117–25.
17. Lux Research. Revenue from nanotechnology-enabled products to equal IT and Telecom by 2014, exceed biotech by 10 times. Press release, 2004. 75 p.
18. Service RF. Nanotechnology: Calls rise for more research on toxicology of nanomaterials. *Science* 2005; **310**: 1608–9.
19. Maynard A, Michelson E. The nanotechnology consumer products inventory. The Project on Emerging Nanotechnologies 2007; 1–8.
20. Schulz J, et al. Distribution of sunscreens on skin. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; **54** (Suppl 1): 157–63
21. Heilprin J. EPA to Regulate a Form of Nanotechnology for the First Time. Associated Press 2006; 5–7.
22. Shaffer C. Nanomedicine transforms drug delivery. *Drug Discov Today* 2005; **10**: 1581–2.
23. Yoshikawa T, et al. Development of nanomedicine using intracellular DDS. *Nippon Rinsho* 2006; **64**: 247–52.
24. Moghimi SM, et al. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J* 2005; **19**: 311–30.

25. **Emerich DF.** Nanomedicine — prospective therapeutic and diagnostic applications. *Expert Opin Biol Ther* 2005; **5**: 1–5.
26. **Murthy SK.** Nanoparticles in modern medicine: state of the art and future challenges. *Int J Nanomed* 2007; **2** (2): 129–41.
27. **Niemeyer CM.** Nanoparticles, proteins, and nucleic acids: biotechnology meets material science. *Agnew Chem Int Ed Engl* 2001; **40**: 4128–58.
28. **Wu X, et al.** Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2003; **21** (1): 41–6.
29. **Zhang Y, et al.** Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. *Biomaterials* 2002; **23** (7): 1553–61.
30. **Jin Y, et al.** Toxicity of luminescent silica nanoparticles to living cells. *Chem Res Toxicol* 2007; **20** (8): 1126–33.
31. **Gao X, et al.** *In vivo* cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2004; **22** (8): 969–76.
32. **Vasir JK, Labhasetwar V.** Targeted drug delivery in cancer therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2005; **4**: 363–74.
33. **Allen TM, Cullis PR.** Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 2004; **303**: 1818–22.
34. **Vasir JK, et al.** Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. *Curr Nanosci* 2005; **1**: 47–64.
35. **Gabizon A, et al.** Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet* 2003; **42** (5): 419–36.
36. **Maeda H, et al.** Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* 2000; **65**: 271–84.
37. **Calvo P, et al.** Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery. *Pharm Res* 2001; **18**: 1157–66.
38. **Feng SS, et al.** Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel. *Curr Med Chem* 2004; **11**: 413–24.
39. **de Kozak Y, et al.** Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles: a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 2004; **34**: 3702–12.
40. **Garcia-Garcia E, et al.** A relevant *in vitro* rat model for the evaluation of blood-brain barrier translocation of nanoparticles. *Cell Mol Life Sci* 2005; **62**: 1400–8.
41. **Perkel JM.** The ups and downs of nanobiotech. *The Scientist* 2004; **18** (16): 14–8.
42. **O'Neal DP, et al.** Photothermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. *Cancer Lett* 2004; **209** (2): 171–6.
43. **DeNardo SJ, et al.** Development of tumor targeting bioprobes (111In-chimeric L6 monoclonal antibody nanoparticles) for alternating magnetic field cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (19): 7087–92.
44. **El-Sayed IH, et al.** Selective laser photothermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. *Cancer Lett* 2006; **239** (1): 129–35.
45. **Andresen TL, et al.** Enzymatic release of antitumor ether lipids by specific phospholipase A2 activation of liposome-forming prodrugs. *J Med Chem* 2004; **47** (7): 1694–703.
46. **Gopalan B, et al.** Nanoparticle based systemic gene therapy for lung cancer: molecular mechanisms and strategies to suppress nanoparticle-mediated inflammatory response. *Technol Cancer Res Treat* 2004; **3** (6): 647–57.
47. **Mansouri S, et al.** Characterization of folate-chitosan-DNA nanoparticles for gene therapy. *Biomaterials* 2006; **27** (9): 2060–5.
48. **Li Z, et al.** Poly-Llysine-modified silica nanoparticles: a potential oral gene delivery system. *J Nanosci Nanotechnol* 2005; **5** (8): 1199–203.
49. **Dufes C, et al.** Synthetic anticancer gene medicine exploits intrinsic antitumor activity of cationic vector to cure established tumors. *Cancer Res* 2005; **65** (18): 8079–84.
50. **Kaul G, Amiji M.** Tumor-targeted gene delivery using poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* studies. *Pharm Res* 2005; **22** (6): 951–61.
51. **Prabha S, Labhasetwar V.** Nanoparticle-mediated wildtype p53 gene delivery results in sustained antiproliferative activity in breast cancer cells. *Mol Pharm* 2004; **1** (3): 211–9.
52. **Cui D, et al.** Effects of antisense-myc-conjugated single-walled carbon nanotubes on HL-60 cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2007; **7** (4–5): 1639–46.
53. **Bharali DJ, et al.** Organically modified silica nanoparticles: a nonviral vector for *in vivo* gene delivery and expression in the brain. *Proc Natl Acad Science USA* 2005; **102** (32): 11539–44.
54. **BéruBé K, et al.** Combustion-derived nanoparticles: mechanisms of pulmonary toxicity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; **34** (10): 1044–50.
55. **Schulte PA, et al.** Ethical and Scientific Issues of Nanotechnology in the Workplace. *Environ Health Perspect* 2007; **115** (1): 5–12.
56. **Maynard AD, Kuempel ED.** Airborne nanostructured particles and occupational health. *J Nanoparticles Res* 2005; **7**: 587–614.
57. **Elder A, et al.** Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 2006; **114**: 1172–8.
58. **Lam CW, et al.** A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks. *Crit Rev Toxicol* 2006; **36**: 159–217.
59. **Grassian VH, et al.** Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm. *Environ Health Perspect* 2007; **115** (3): 397–402.
60. **Soto K, et al.** Cytotoxic effects of aggregated nanomaterials. *Acta Biomater* 2007; **3** (3): 351–8.
61. **Wittmaack K.** In search of the most relevant parameter for quantifying lung inflammatory response to nanoparticle exposure: particle number, surface area, or what? *Environ Health Perspect* 2007; **115** (2): 187–94.
62. **Mark D.** *Nanomaterials — A Risk to Health at Work?* Buxton, UK: Health and Safety Laboratory, 2004.
63. **Peters A.** Particulate matter and heart disease: evidence from epidemiological studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; **207**: 477–82.
64. **Tran CL, et al.** Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhal Toxicol* 2000; **12**: 1113–26.
65. **Kipen HM, Laskin DL.** Smaller is not always better: nanotechnology yields nanotoxicology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; **289** (5): 696–7.
66. **Sharma CS, et al.** Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2007; **7** (7): 2466–72.
67. **Radomski A, et al.** Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. *Br J Pharmacol* 2005; **146**: 882–93.
68. **Nel A.** Atmosphere. Air pollution-related illness: effects of particles. *Science* 2005; **308** (5723): 804–6.
69. **Schwartz J, et al.** The concentration-response relation between PM_{2.5} and daily deaths. *Environ. Health Perspect* 2002; **110**: 1025–9.
70. **Delfino RJ, et al.** Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ. Health Perspect* 2005; **113** (8): 934–46.
71. **Dockery DW, et al.** Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ. Health Perspect* 2005; **113** (8): 670–4.
72. **Kanarek MS.** Nanomaterial health effects part 3: conclusion-hazardous issues and the precautionary principle. *WMJ* 2007; **106** (1): 16–9.
73. **Gong H Jr, et al.** Respiratory responses to exposures with fine particulates and nitrogen dioxide in the elderly with and without COPD. *Inhal Toxicol* 2005; **17** (3): 123–32.
74. **Koenig JQ, et al.** Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environ. Health Perspect* 2005; **113** (8): 499–503.
75. **Nemmar A, et al.** Size effect of intratracheally instilled particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; **186** (1): 38–45.