

# КОНЦЕПЦІЯ МЕТОДОЛОГІЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НАНОМАТЕРІАЛІВ І ОЦІНКИ РИЗИКУ ДЛЯ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ ТА ДОВКІЛЛЯ ПРИ ЇХ ВИРОБНИЦТВІ І ЗАСТОСУВАННІ

М.Т. Картель<sup>1</sup>, В.П. Терещенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова 17, 03164 Київ-164

<sup>2</sup>Інститут екологічної патології людини, просп. Визволителів, 17, Київ-660

*У зв'язку з розвитком технологій одержання та використання наноматеріалів, які завдяки особливим фізичним, хімічним та механічним властивостям здатні завдавати непрогнозованого впливу на біологічні об'єкти, на прикладі вуглецевих нанотрубок запропоновано концептуальні підходи щодо формування методології ідентифікації, токсикологічних досліджень та оцінки ризиків для організму людини і навколишнього середовища при виробництві та застосуванні речовин в нанорозмірному стані. При розробці концепції використано «чорнобильський досвід» щодо дії малих доз низької інтенсивності техногенних забруднювачів навколишнього середовища на організм людини.*

## Вступ

На сьогодні в Україні, як і в усьому цивілізованому світі, зростає увага до розвитку нанотехнологій, тобто технологій спрямованого одержання й використання речовин і матеріалів, які формуються частинками з розмірами у діапазоні до 100 нм. У цьому вимірі присутні принципово інші у порівнянні з макросвітом фізичні та хімічні явища. В наноб'єктах діють закони, не властиві масивним матеріалам. Їх розуміння відкриває широкі перспективи цілеспрямованого одержання матеріалів із новими властивостями (надзвичайно висока механічна міцність; новітні спектральні, електричні, магнітні, хімічні, біологічні характеристики). Вже тепер нанотехнологічні підходи застосовуються не лише у наукових дослідженнях, а й у промисловості: мікроелектроніці, енергетиці, при виготовленні нових композиційних і конструкційних матеріалів, у будівництві; на підприємствах хімічної, парфумерної та харчової спрямованості. Широкі перспективи для використання наноматеріалів відкриваються у медицині: покриття для штучних суглобів, лікування дефектів кісток, адресна доставка ліків, розвиток генної та молекулярної інженерії. Значна користь очікується від застосування нанотехнологій в області охорони довкілля – це, насамперед, розробка і впровадження вискоелективних фільтрів для виробничих відходів, можливість „консервування” небезпечних об'єктів спорудами із надміцних матеріалів, використання наночипів та наносенсорів, а також створення прогресивних технологій енергозбереження [1 – 3].

Водночас існує інший бік залучення нанотехнологій до життєзабезпечення сучасної людини. Мова йде про ймовірність дезадаптації. Відомо, що потенційна спроможність компенсаційно-приспосувальних механізмів людського організму досить потужна, однак не безмежна, що спричиняє порушення балансу в інтеграційних системах забезпечення гомеостазу. Власне, останні сто років, які пов'язані з інтенсивним науково-технічним прогресом, – дуже малий термін для фізіологічного пристосування людини до нових зовнішніх умов. У цьому знаходить часткове пояснення зростання онкологічних та інших хвороб, які фундуються загальними розладами в організмі,

порушеннями ієрархії функціональних зв'язків. До того ж, як показали результати багаторічних комплексних досліджень медико-біологічних наслідків Чорнобильської катастрофи, малі дози низької інтенсивності техногенних забруднювачів довкілля, діючи зазвичай стереотипно, першочергово реалізуються патологією камбіальних клітин різних тканин людського організму, аномаліями імунної відповіді, інтенсифікацією фібрилогенезу (склеротичних процесів). Найдемонстративніші клінічні ефекти щодо цього – патоморфоз (зміни типового перебігу) захворювань і прискорене старіння [4 – 8]. Тому логічним вбачаються перестороги щодо надмірного вживання нанорозмірних речовин, котрим може бути властива подібна дія. Людський організм не є інертним до мікро-(нано-)часточок, що підтверджується ефективністю гомеопатичних засобів, які, можливо, є теж різновидом нанотехнологій.

Надзвичайно небезпечним може бути застосування продуктів нанотехнологій як зброї масового знищення та терористичних засобів. З цього приводу предмет першочергової уваги – вуглецеві наноматеріали, що можуть бути використаними як носії різних інфекційних агентів (зокрема – пріонів) та інших шкідливих для людини і довкілля чинників, в тому числі радіоактивних речовин.

Загалом у світі проблема безпеки наноматеріалів на сьогодні є одним з пріоритетних завдань. Такі дослідження проводяться у Російській Федерації, США (FDA), Євросоюзі, а також міжнародними організаціями (ВООЗ, ФАО, ILSI). Наприкінці 2007 року у Москві була прийнята Постанова Головного державного санітарного лікаря Російської Федерації № 79 „Про затвердження Концепції токсикологічних досліджень, методології оцінки ризику, методів ідентифікації та кількісного визначення наноматеріалів” [9], якою ми скористалися при створенні цього методичного продукту.

### **Нормативні посилання**

#### ***Закони України:***

- Про наукову і науково-технічну діяльність (1992);
- Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення (1994);
- Про лікарські засоби (1996);
- Про безпечність та якість харчових продуктів (1998) із внесеними змінами (2002);
- Про пріоритетні напрями інноваційної діяльності в Україні (2003).

#### ***Постанови Кабінету Міністрів України:***

- Про вдосконалення контролю якості і безпеки харчових продуктів (1996);
- Про затвердження Положення про державну санітарно-епідеміологічну службу України (2002) із внесеними змінами (2004);
- Про доповнення переліку харчових добавок, дозволених для використання у харчових продуктах (2004);
- Про затвердження Основних напрямів урядової політики в економічній та соціальній сфері на 2006 рік;
- Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії спеціальних (2006).

#### ***Указ Президента України:***

- Про Положення про Національне агентство з контролю за якістю та безпекою продуктів харчування, лікарських засобів та виробів медичного призначення (2000).

### **Визначення класифікаційних ознак наноматеріалів**

Зараз у світі зареєстровано та випускається промисловістю близько 2000 найменувань наноматеріалів з розміром частинок до 100 нм. За формою та хімічним складом виділяють наступні основні різновиди наноматеріалів:

- вуглецеві наночастинки (фулерени, нанотрубки, графен, вуглеводні нанопени);
- наночастинки простих речовин (не вуглецю);
- наночастинки бінарних сполук;
- препарати наночастинок складних речовин.

### **Галузі використання нанотехнологій**

Однією з пріоритетних галузей застосування наночастинок у техніці з огляду на їх унікальні властивості стає створення високонадійних, в тому числі композиційних, конструкційних матеріалів. Вважається, що з вуглецевих нанотрубок можна створити надміцний та витривалий трос для космічного ліфта [1, 2]. Наночастинкам уже належить чинне місце в мікроелектроніці та в оптиці (мікросхеми, комп'ютери, оптичні затвори тощо), енергетиці (акумулятори, паливні елементи, високотемпературна надпровідність та ін.). Зокрема, розглядається можливість використання вуглецевих нанотрубок в якості провідників всередині мікрочипів замість міді.

Безсумнівним є перспектива подальшого використання нанотехнологій у хімічній промисловості, оборонно-промислового комплексу.

У парфумерно-косметичній промисловості наночастинки вже задіяні як складова сонцезахисних та омолоджуючих кремів.

Сільське господарство застосовує нанотехнології для ефективного доставки засобів захисту рослин та добрив, для нанокапсулювання вакцин. Вже є спроба використання наночастинок для доставки у рослини ДНК (генна інженерія).

Не залишилась осторонь і харчова промисловість – створено фільтри для очищення води; отримано термічно стійкі, легкі, з антимікробними властивостями пакувальні матеріали; використовується цілеспрямоване збагачення харчових продуктів певними речовинами. Крім того, для ідентифікації умов та термінів зберігання харчової продукції і виявлення патогенних мікроорганізмів передбачається використання наночипів.

Використання наночипів та наносенсорів, безумовно, буде збільшуватись при проведенні природоохоронних заходів [3, 10].

На окрему увагу заслуговує застосування нанотехнологій у медицині, біології, ветеринарії. В цій області пріоритети належать вуглецевим нанотрубкам. Зокрема, мова йде про транспорт ліків, що вимагає приєднання різних функціональних груп до їх зовнішньої поверхні. Такі модифіковані вуглецеві нанотрубки використовуються в доставці антибіотиків до різних типів клітин завдяки селективному транспорту через мембрану. Протеїн-функціоналізовані вуглецеві нанотрубки здатні перетинати клітинну мембрану та транслюватись в ядро. Базисна концепція доставки вакцин з допомогою карбонових нанотрубок полягає в спроможності приєднувати антиген до нанотрубки, не порушуючи його структури, та індукувати специфічну відповідь антитіл (імунну реакцію).

Вуглецеві нанотрубки також здатні транспортувати різні типи білків в середину клітини. Відповідні протеїни повинні мати молекулярну масу меншу за 80 КДа, а також ковалентно чи нековалентно зв'язуватись із стінками нанотрубки.

Успішна генотерапія вимагає ефективного системи доставки терапевтичних генів в органи та тканини; при цьому вуглецеві нанотрубки можуть бути використані для створення нових векторів транспорту генів. Крім того нанотрубки є досить зручними для мембранного синтезу (технологія полягає в синтезі необхідного розміру і форми у мембранних нанопорах).

Порівняно з класичними системами доставки, такими як ліпосоми чи пептиди, нанотрубки володіють більшою ефективністю. Стабільність та гнучкість нанотрубок забезпечують тривалий час циркуляції і біоспорідненість. Важливо те, що використання нанотрубок може подолати проблему розчинності, бо велика кількість речовин, котрі імовірно для застосування в якості ліків, є нерозчинними у воді. В цілому, використання

нанотрубок у майбутніх генераціях систем доставки ліків може підсилити чутливість діагностики в медицині, збільшити ефективність медикаментів та знизити їх побічні впливи.

Нанотрубки можуть поводити себе як нановибухівка, тобто при введені у клітину за певних зовнішніх умов можуть вибухати. Ініціювати це може ближнє інфрачервоне світло та деякі інші чинники, котрі досить легко змоделювати в лабораторії, і це відкриває широкі можливості щодо використання нанотрубок для руйнування пухлин. При цьому знищується не лише трансформовані клітини, а й судини, які їх живлять. Відомо, що потому макрофаги ефективно утилізують залишки клітин та нанотрубки, які вибухнули. Вочевидь в майбутньому робота з наноматеріалами у вимірі онкологічних проблем буде нарощуватись [10 – 13].

У медицині наноматеріали також задіяні для створення біосумісних імплантантів, удосконалення шовних і перев'язочних засобів тощо.

З огляду на кількість відомих наноматеріалів і те, що обсяги їх виробництва та сфери використання постійно розширюються, суспільство має орієнтуватись у ступенях ризику при роботі з ними та вибудувати дієву систему заходів індивідуальної і колективної безпеки.

### **Властивості наночастинок, що позиціонують їх як новий вид матеріалів та продукції**

Наночастинки і наноматеріали володіють комплексом фізичних і хімічних властивостей та біологічною дією, які часто радикально відрізняються від тієї ж речовини у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій. Ця специфіка наноматеріалів визначається відповідними законами квантової фізики. У нанорозмірному стані можна виділити наступні фізико-хімічні та біологічні особливості поведінки речовин (табл. 1).

Отже, все вищевикладене засвідчує, що наноматеріалам притаманні абсолютно інші фізико-хімічні властивості та біологічна (в т.ч. – токсична) дія, аніж речовинам у звичайному фізико-хімічному стані. Таким чином, нанорозмірний стан речовини дає підстави розглядати такі об'єкти як особливий тип матеріалів або продуктів, оцінка потенційного ризику яких для здоров'я людини та стану довкілля у всіх випадках є обов'язковою.

### **Проблеми оцінок ризику для довкілля і людського організму при виробництві та застосуванні наноматеріалів**

*Обмеженість стандартних експертних підходів щодо наноматеріалів* [9]. На сьогодні існує методологія оцінок ризику, яка базується на повному токсикологічному аналізі конкретної речовини чи сполуки, визначенні залежності „доза-ефект”, даних вмісту речовини в об'єктах навколишнього середовища та харчових продуктах, розрахунках навантаження на населення, що дозволяє розрахувати і канцерогенні, й неканцерогенні ризики. Зрозуміло, що для наноматеріалів через перераховані вище властивості (табл. 1) дана методологія може бути або неприйнятною, або ж малоприйнятною із-за наступних причин:

- токсичність наночастинок не може бути оцінена порівняно з аналогами у мало-дисперсній формі чи у вигляді суцільних фаз, бо токсикологічні властивості наноматеріалів є результатом не лише їх хімічного складу, а й інших особливостей (поверхневі характеристики, розмір, форма, склад, хімічна реактивність тощо);
- наявні токсикологічні методи базуються на встановленні токсичності речовини стосовно масової концентрації, що неприйнятно для наноматеріалів, де однією з основних визначальних властивостей будуть величина площі поверхні або числа наночастинок;

- відсутні стандартизовані індикатори нанотоксичності, які повинні обов'язково враховувати внесок таких характеристик, як поверхневі характеристики, розмір, форма, склад, хімічна реакційна здатність частинок;
- недостатньо розроблені методи виявлення, ідентифікації (верифікації) та кількісного визначення наноматеріалів в об'єктах довкілля, харчових продуктах і біосередовищах, які могли б достовірно відрізнити їх від хімічних аналогів в макродисперсійній формі;
- відсутні або недосяжні нові бази даних та математичні моделі, котрі ґрунтуються на досягненнях біоінформатики й експериментальних даних щодо токсичності окремих наноматеріалів.

**Таблиця 1.** Фізико-хімічні та біологічні особливості поведінки речовин у нанорозмірному стані

<b>Властивості наночастинок</b>	<b>Результат</b>
Збільшення хімічного потенціалу речовин	Суттєві зміни розчинності, реакційної та каталітичної здатностей наночастинок і їх компонентів
Велика питома поверхня наноматеріалів	Зростання адсорбційної ємності, хімічної реакційної здатності і каталітичних властивостей з уможливленням збільшення продукції вільних радикалів й активних форм кисню та подальшим пошкодження біологічних структур
Невеликі розміри та різноманітність форм наночастинок	Можливість зв'язування з нуклеїновими кислотами (викликаючи, зокрема, утворення аддуктів ДНК), білками; вбудовування у мембрани, проникнення в органи з усіма наслідками
Висока адсорбційна активність	Високоєфективні адсорбенти: спроможність поглинати на одиницю своєї маси у багато разів більше речовин, що адсорбуються, ніж макроскопічні дисперсії. Зокрема, можлива адсорбція на наночастинках різноманітних контамінантів з полегшенням їх транспорту всередину клітини, що різко підвищує токсичність
Імовірна здатність не викликати імунну відповідь	Вірогідна інертність щодо біологічних об'єктів (окремих наноматеріалів)
Висока здатність до акумуляції, бо: можливо із-за малих розмірів, наночастинки не розпізнаються захисними силами організму, не зазнають біотрансформації і не виводяться із організму; багато наноматеріалів гідрофобні чи володіють електричним зарядом	Накопичення наноматеріалів у рослинних і тваринних організмах, а також мікроорганізмах з передачею по харчових ланцюжках, тим самим збільшуючи їх надходження до організму людини
Можливі суттєві відмінності від поведінки частинок речовин крупніших розмірів щодо процесів переносу у довкіллі з повітряними та водними потоками, накопичення у ґрунті, донних відкладеннях	Проблеми з прогнозуванням міграції наночастинок у довкіллі

Виходячи з класичних токсикологічних позицій, необхідно, щоб кожен наноматеріал був всебічно вивчений у токсикологічному аспекті з визначенням допустимої дози або умовно витримуваного тижневого (місячного) надходження. Необхідно також створити інформаційні бази даних з біобезпеки наноматеріалів.

*Свідчення про подібність патогенних ефектів вуглецевих нанотрубок й азбесту.* Експериментально встановлено, що безпосередній та тривалий контакт з вуглецевими нанотрубками може викликати розвиток передракових змін тканин так само, як і відомий всім щодо цього азбест. Щоправда, сказане стосується лише довгих, прямих, багатостінних нанотрубок стосовно мезотелію (одношаровий сплющений епітелій, який входить до складу плеври, очеревини, перикарду). Інші ж типи нанотрубок, які морфологічно не схожі на волокна азбесту, своєї канцерогенності дотепер не виявили.

Вищевикладені факти категорично не можна проігнорувати, оцінюючи ризики наноматеріалів для довкілля та здоров'я людини. На початку ХХ століття промисловці також ще не були обізнані зі згубними побічними впливами азбесту на людський організм, у зв'язку з чим широке поширення даного матеріалу спровокувало множини захворювань по всьому світові. Щоб подібна ситуація не повторилась з наноматеріалами, треба зосередити увагу на “азбестовому досвіді”, і максимально використати його при виробництві та застосуванні вуглецевих нанотрубок.

Азбестоз належить до силікатозів – захворювань, зумовлених вдиханням пилу силікатів, тобто мінералів, які містять двооксид кремнію, зв'язаний з іншими елементами (магнієм, кальцієм, залізом, алюмінієм та ін.). У розвитку азбестоза відіграють роль не лише хімічна дія пилу, а й механічне пошкодження легеневої тканини азбестовими волокнами. Зустрічається у робітників будівельної, авіаційної, машино- і судобудівної промисловостей, а також зайнятих при виготовленні шиферу, фанери, труб, азбестових набивок, тормозних стрічок та ін. Розвивається в осіб зі стажем роботи в умовах впливу азбестового пилу від 5 до 10 років. Проявляється симптомокомплексом хронічного бронхіту, емфіземи легень та пневмосклерозу. Склеротичний процес розвивається переважно у нижніх відділах легень навколо бронхів, судин, в альвеолярних перегородках. Хворих турбують ядуха та кашель. У мокротинні знаходять «азбестові тільця». При огляді відмічаються так звані «азбестові бородавки» на шкірі кінцівок. Рентгенологічно на ранніх стадіях захворювання визначаються посилення легеневого малюнка, розширення воріт легень та підвищена прозорість їх базальних відділів; по мірі його прогресування чіткість проявів цих факторів зростає. На тлі фіброзу (переважно чарункового чи сітчастого) можуть виявлятися дрібно- та крупновузликові тіні. На початку захворювання – ознаки субатрофічного або атрофічного ринофарингіту, іноді й ларингіту. Типово виражена плевральна реакція. Із ускладнень найчастіші пневмонії. Нерідко виникає дихальна недостатність. Можливий розвиток новоутворень з локалізацією у плеврі, бронхах, респіраторному відділі (до 15–20 % випадків).

Так, злоякісна мезотеліома, котра виникає і у вісцеральній, й у парієтальній плеврі, зустрічається в людській популяції порівняно рідко. В останні ж десятиріччя ця пухлина привернула до себе увагу із-за явного зв'язку з азбестозом. У США, Англії і Південній Африці біля 90 % хворих на злоякісну мезотеліому мали постійний професійний контакт з азбестом. Для розвитку злоякісної мезотеліоми потрібно 25–45 років з моменту першого контакту з цим матеріалом.

Пухлина має вигляд інфільтрата, котрий дифузно поширюється по плеврі та сприяє її стовщенню до 2–3 см. Вузлові форми зустрічаються рідко. Як правило, у плевральній порожнині присутній серозний або серозно-геморагічний випіт. У товщі соковитої, сірувато-рожевої пухлинної тканини розташовані численні щілини та кісти із серозним або в'язким вмістом. Нерідко виявляється проникнення у стінку грудної клітини або легені. Внаслідок того, що мезотелій (а саме він виявився “об'єктом впливу” і для

вуглецевих нанотрубок – див. вище), особливо при пухлинній трансформації, здатний диференціюватись у напрямку як мезенхімальних стромальних елементів, так і вистилаючих епітеліоподібних клітин, у тканині новоутворення можна зустріти клітинну популяцію, що складається з обох вказаних типів.

Як і при пневмокніозі (азбестозі), у легенях хворих на злякисну мезотеліому виявляються “азбестові тільця” і кальциновані бляшки на вісцеральній плеврі. Злякисні мезотеліоми зустрічаються також в очеревині, перикарді, серозних оболонках яєчок та маткових труб. Перитонеальні мезотеліоми також пов’язані з азбестозом. Близько 50 % хворих з цими новоутвореннями мають легеневий фіброз [14].

Таким чином, якщо у подальшому припущення про подібність патогенних ефектів азбесту й вуглецевих нанотрубок підтвердяться, мезотелій можна буде вважати однією з “мішеней” їх токсичної дії.

Знову ж таки, якщо передбачити певні аналогії, то у виробників вуглецевих нанотрубок необхідно відслідковувати можливу появу:

- пневмокніозів;
- „бородавок” на шкірі кінцівок;
- злякисних мезотеліом.

### **Визначальна роль морфологічних методів досліджень**

При будь-якому захворюванні (патологічному стані) виділяють три важливі пункти:

- тип пошкоджуючого агента;
- місце його дії;
- характер реакції організму на пошкодження.

Результуючі патологічні процеси інколи можуть повністю визначатися пошкоджуючим агентом (що характерне для багатьох хімічних речовин) або, у більшості випадків, складатися з прямого ефекту уражаючого чинника і реакції організму на нього. При цьому структурні зміни виникають раніше виражених клінічних проявів хвороби (патологічного стану) і зберігаються довше. Іноді морфологічні зміни можуть існувати без аніяких видимих функціональних порушень (наприклад, деякі доброякісні пухлини можуть не впливати на функціонування органа).

Класичні прояви пошкоджень в організмі суттєво залежні від вираженості захисних і компенсаційно-приспосувальних механізмів, а вони, в свою чергу, індивідуалізовані. Все це скеровує на визначальну роль морфологічних методів (рис. 1). Зрозуміло, що при проведенні досліджень слід дотримуватись міжнародних біоетичних вимог.

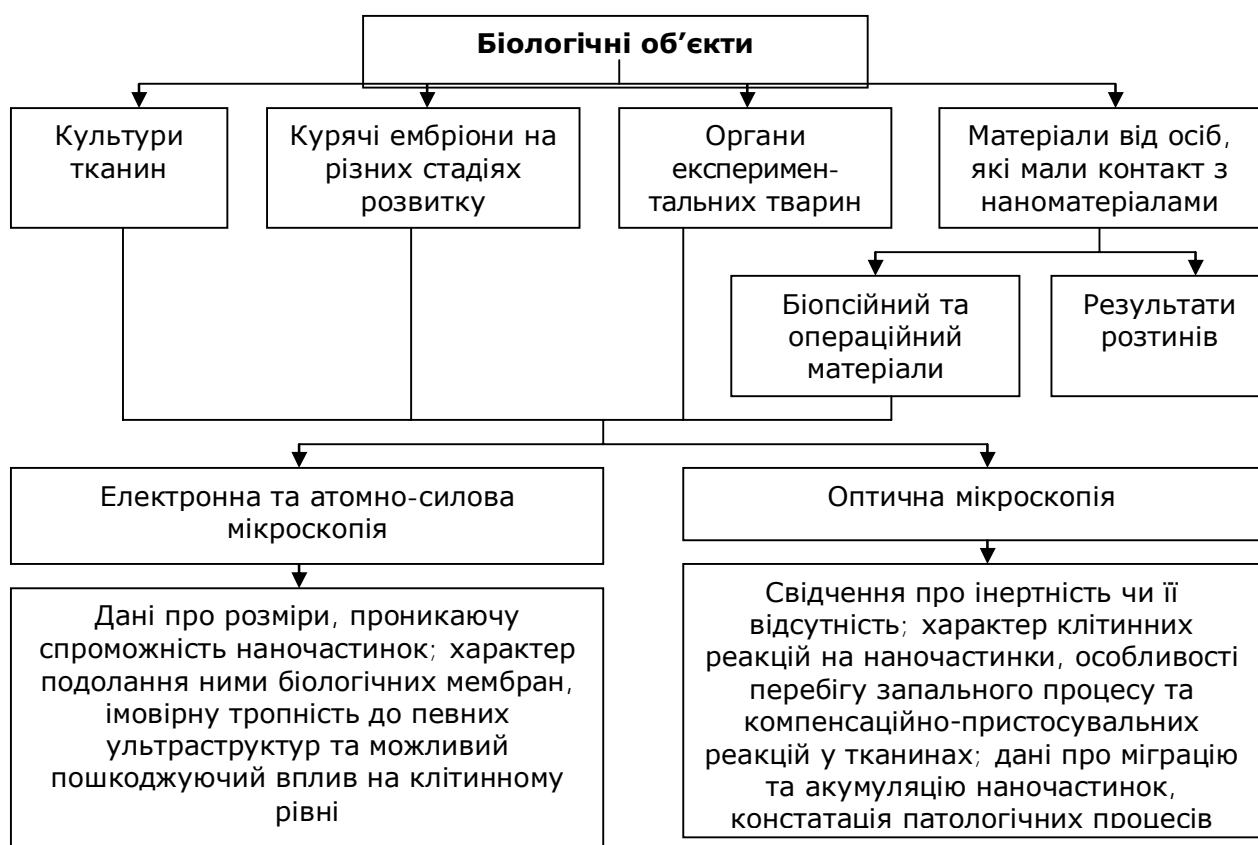
### **Аналіз даних про безпеку виробництва та використання наноматеріалів**

Не дивлячись на те, наноматеріали у світі вже використовуються друге десятиліття, жоден з їх різновидів не був вивчений у повному обсязі на безпеку в жодній країні світу. Найбільш прогресивним предметом нанотехнологій є вуглецеві наноматеріали (фулерени, нанотрубки, нановолокна і широке розмаїття подібних форм). Ці матеріали можуть потрапляти в тіло завдяки вдиханню, контакту зі шкірою, з їжею або ж умисному введенню у кров та під шкіру. Якщо вони надходять у доквілля у великих кількостях, то чинять вплив на мікроорганізми, рослини та тварин.

Біологічні системи і наноматеріали взаємопов’язані, тому для дослідження впливу останніх на організм людини та доквілля необхідне поєднання зусиль токсикологів, патоморфологів, біологів, екологів тощо.

Вважають, що здатність наночастинок спричинити пошкодження визначається трьома провідними чинниками:

- відношенням площі поверхні до маси частинки – велика площа поверхні зумовлює більшу площу контакту з клітинною мембраною, що впливає на адсорбцію і транспорт токсичних речовин;
- часом затримки частинки: чим довше вона контактує з цитомембраною, тим більша імовірність пошкодження. Цей чинник також включає мобільність наночастинок, яка зумовлює їх міграцію до оточуючих тканин та виведення з організму;
- реакційноспроможністю або притаманною токсичністю хімічних речовин, котрі знаходяться всередині нанотрубки чи приєднані до їх зовнішньої поверхні. На реакційноспроможність прямо пропорційно впливає коефіцієнт відношення площі поверхні до її маси. При цьому чим менша частинка, тим більший у неї потенціал спричинити пошкодження.



**Рис. 1.** Орієнтовна схема отримання інформації про наноматеріали за допомогою комплексу морфологічних методів досліджень.

Загалом у всьому світі проводилась відносно незначна кількість досліджень щодо безпеки наноматеріалів, тому ці результати не дозволяють точно оцінити потенційні ризики їх використання (див. розділ 6). Потребується розробка високочутливих й адекватних методів визначення наноматеріалів в об'єктах навколишнього середовища, харчових продуктах, біосередовищах. У теперішній час в світі розробляються *методи визначення наноматеріалів*, які базуються на використанні:

- мас-спектрометрії, в тому числі МАЛДІ;
- електричних та білкових біосенсорів;
- радіоактивних, стабільноізотопних і спінових міток;
- електронної мікроскопії;
- атомно-силової мікроскопії;



- рентгенівської емісійної спектрометрії;
- квазіпружного лазерного світлорозсіювання;
- лазерно-кореляційної спектроскопії;
- високоефективної зворотнофазової рідинної хроматографії;
- аналітичного центрифугування.

*Шляхи надходження наноматеріалів до людського організму.* Вважається, що існують три основних шляхи:

- інгаляційний;
- пероральний;
- транскутанний (через шкіру).

Виділення як окремого варіанту – через нюховий нерв безпосередньо до мозку – помилкове, бо цей нерв лише частина нюхового аналізатора. Периферійний відділ останнього представлений нюховим полем, яке займає середню частину верхньої носової раковини і відповідну їй ділянку слизової оболонки перегородки носа. Отже, шлях надходження тут – інгаляційний.

З нашої точки зору, передбачуваним є також інкорпорування наночастинок через інші анатомічні утворення, які контактують із довкіллям:

- очне яблуко;
- барабану перетинку слухового аналізатора;
- слизові оболонки органів сечо-статевої системи;
- пряму кишку.

*Розподіл наночастинок у випадку їх інкорпорування.* На сьогодні немає переконливих даних щодо розподілу наночастинок по органах та тканинах. Відсутні достовірні свідчення про критичні органи. Найбільш вивчений інгаляційний шлях надходження наноматеріалів. При цьому встановлено, що деякі наноматеріали, інкорпоровані з повітрям, надалі можуть визначатись у різних органах та тканинах, в тому числі – у мозкові, що не виключає можливості їх проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Стосовно їх розподілу по органах і тканинах при пероральному надходженні дані у теперішній час відсутні.

Для вуглецевих наночастинок можна знайти окремі аналогії з міграцією так званих „гарячих часточок”, які потрапляли до організмів людини і тварин у зв'язку із Чорнобильською катастрофою, хоча їх розміри перебували у мікронному діапазоні. Так:

- „гарячі часточки” були здатні при інгаляційному надходженні мігрувати по кровоносній системі і їх присутність фіксували у печінці;
- „гарячі часточки” з аеродинамічним медіанним діаметром до 2 мкм депонувались винятково у внутрішньолегеневих бронхах, на відміну від часточок більших розмірів, які затримувались у верхніх дихальних шляхах;
- „гарячі часточки” розмірами 0,08 – 0,1 мкм накопичувались в локусах, де епітелій був позбавлений війок;
- уможливлене потрапляння „гарячих часточок” при інгаляційному інкорпоруванні до шлунково-кишкового тракту із заковтуванням мокротиння.

Можливо, цей досвід обмежено прийнятний для вивчення міграційної спроможності наночастинок.

*Виведення наночастинок із живих організмів.* Теоретично можливим вбачається виведення наночастинок із організмів зі всіма екскретами: сечею, жовчю, калом, потом,

слиною, слизом, молоком, а також із видихуванням повітрям. Достеменні дані з цього приводу відсутні.

*Токсичність наноматеріалів.* Наявні у теперішній час в невеликій кількості дослідження у цьому напрямку вказують на те, що наноматеріали можуть бути токсичними, тоді як їх еквівалент у звичайній формі у такій же концентрації є безпечним.

*На даний час документовано [9, 10], що:*

- навіть поодинокі інгаляції вуглецевих нанотрубок викликає в експериментальних тварин запальний процес у легневих тканинах з некрозами та наступним розвитком фіброзу і може в подальшому спричинити канцерогенні ефекти;
- всі тестовані групи нанотрубок (неочищені; чисті проби, створені Fe-каталізованим синтезом; неочищені Ni-вмісні, створені за допомогою електродного розряду) індукували в експерименті пошкодження легень на кшталт гранульоматозного продуктивного запалення, де виразність змін залежала від рівня домішок металів;
- вуглецеві нанотрубки токсичніші за вугілля, а з домішкою нікелю – і за кварц;
- інтратрахеальне введення вуглецевих нанотрубок підсилює проліферативну активність альвеолярних макрофагів;
- при інтратрахеальному введенні в експерименті чистих нанотрубок, витриманих в осцилярній кулі для зменшення їх агрегації, розвивалось персистуюче впродовж всієї тривалості досліджень (60 днів) запалення, а тест на біоперсистенцію виявив, що коротші нанотрубки виводились з організму швидше, ніж довші (в обох випадках виведення відбувалось повільно, і через 60 днів нанотрубки все ще залишались у легенях);
- при примусовій затримці очищених більш ніж на 99 % нанотрубок на задній частині язика експериментальної тварини до утворення аерозолу з'являються два морфологічних різновиди наночастинок: а) компактні агрегати нанотрубок (більш 500 нм у діаметрі), які були пов'язані з гострим запаленням і формуванням гранульом; б) дисперговані нанотрубки (менше 50 нм у діаметрі), пов'язані з інтерстиціальним фіброзом та ущільненням стінок альвеол;
- наноматеріали володіють нейротоксичністю, очевидно, із-за проходження через гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи оксидантний стрес у клітинах мозку;
- кардіо- та гепатотоксичність наноматеріалів теж визначається оксидантним стресом та запальними реакціями;
- наночастинки можуть підсилювати відповіді на алергени (тут вочевидь значуща їх висока адсорбційна активність – див. табл. 1).
- у досліджах із культурою людських кератиноцитів констатована індукція вуглецевими нанотрубками оксидативного стресу зі швидким вичерпуванням антиоксидантних резервів;
- знову ж таки, при дослідженні впливу очищених нанотрубок на популяцію людських кератиноцитів виявлялась продукція інтерлейкінів та зменшувалась життєздатність клітин залежно від тривалості експерименту та дози наноматеріалу;
- нанотрубки послабляли функціональну активність макрофагів;
- вуглецеві нанотрубки негативно впливали на клітини ембріональних нирок людини, індукуючи апоптоз і зменшуючи здатність до адгезії (експресія генів, задіяних в апоптозі, зростала, а генів, асоційованих з G1 фазою клітинного циклу – основним періодом клітинного росту, – зменшувалась; так само знижувалась експресія генів, пов'язаних з адгезією);
- нанотрубкам притаманна токсична дія щодо нейтрофілів крові людини.

Загалом достовірні дані про вплив наноматеріалів на гормональний та імунний статуси, про генотоксичність, тератогенність, ембріотоксичність, мутагенність, канцерогенність в профільній літературі відсутні.

Не зважаючи на вірогідність токсичних впливів, досить активно розглядаються можливості застосування наноматеріалів в якості селективних переносчиків ліків до органів та тканин. Зростає також кількість розробок так званих “наноїжі”, тобто використання деяких нутрієнтів (переважно жиророзчинних вітамінів, макро- й мікроелементів, біологічно активних речовин) у вигляді наночастинок або в комплексі з інертними наноматеріалами-носіями як задля збагачення продуктів масового вживання, так і для спеціалізованих продуктів харчування (профілактики аліментарно залежних станів у населення). При цьому ефективність використання у харчуванні людини продуктів, котрі містять наночастинок поживних речовин, у теперішній час практично не вивчена. Це зумовлює необхідність оцінки біодоступності та засвоюваності харчових продуктів, які отримують нанотехнологічним шляхом.

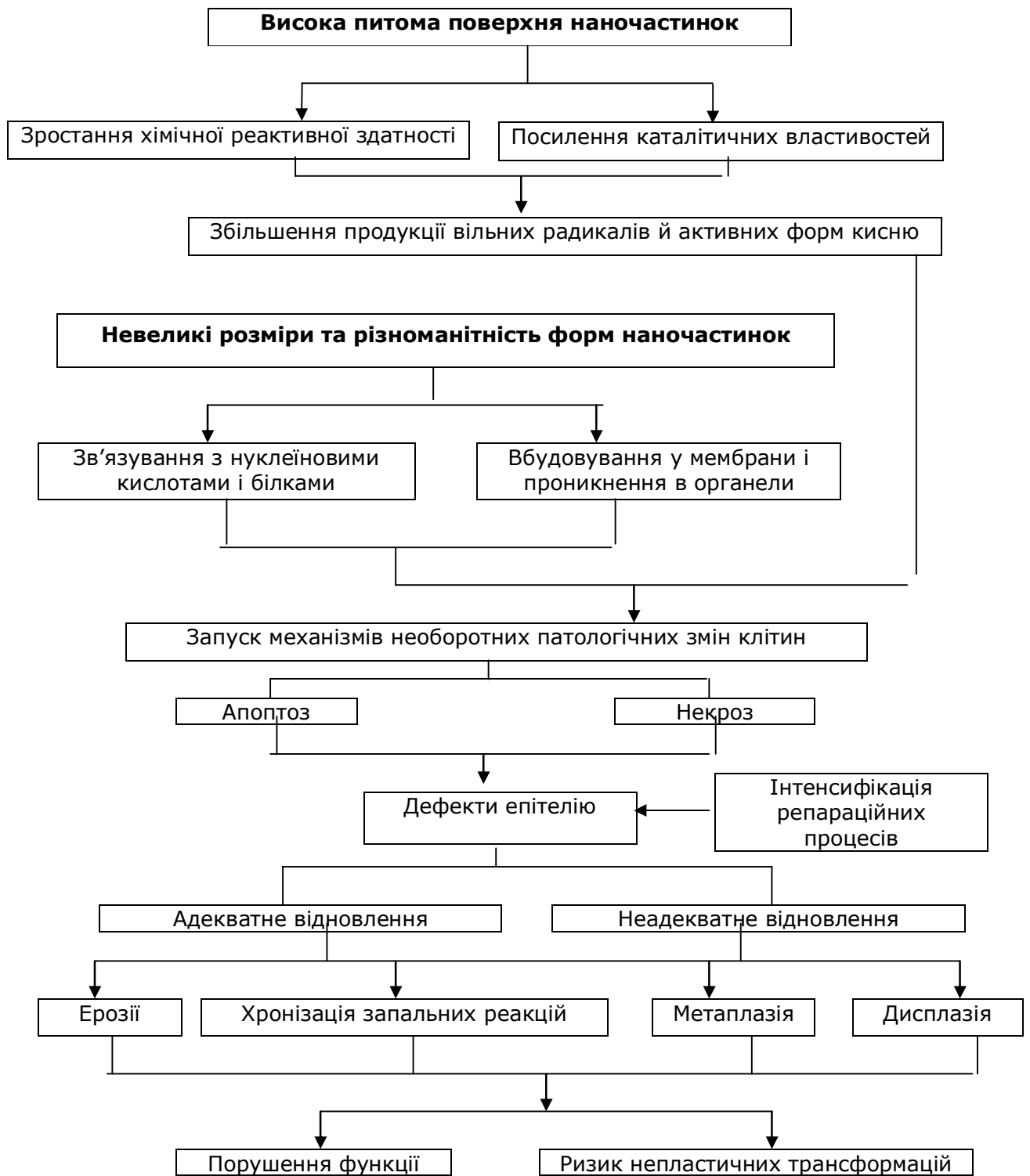
З нашої точки зору, із перспективами „наноїжі” слід бути надзвичайно обережними, бо відомий та передбачуваний спектр властивостей наночастинок (див. табл. 1) може спричинити при потрапленні у шлунково-кишковий тракт порушення рівноваги між чинниками захисту та агресії у слизових оболонках.

Загальновідомо, що резистентність слизових оболонок шлунково-кишкового тракту щодо ушкоджуючих чинників забезпечується двома основними шляхами: здатністю зберігати цілісність епітеліального покрову і виробленням слизу. Перша властивість досягається активною і динамічною фізіологічною регенерацією, друга – функціонуванням клітин і залоз, що продукують слизовий секрет.

Епітелій органів травлення постійно оновлюється, темп фізіологічної регенерації визначається інтервалом часу від моменту поділу клітин у генеративній зоні до моменту відторгнення їх у просвіт. У людини він дорівнює 3 – 6 дням. Зокрема, у шлунку протягом доби оновлюється 7 – 24 % епітеліальних клітин, а в тонкій кишці – до 30 %. У нормі кількість епітеліальних клітин на поверхні шлунка і кишківника стабільна завдяки тому, що швидкість поділу клітин у здорових людей еквівалентна їх втраті. Будь-яке посилення десквамації відшарування) епітелію стимулює адекватне збільшення мітотичної активності в генеративній (камбіальній) зоні. Наночастинок можуть втрутитись у ці процеси, спричинивши суттєві, неадекватно репаровані пошкодження (рис. 2).

Другим важливим місцевим механізмом захисту слизових оболонок є їх здатність секретувати муцини, які вкривають поверхню шлунково-кишкового тракту тонким шаром у вигляді колоїдної плівки завтовшки 1 – 1,5 мм [15]. У шлункові вони знаходяться у безпосередньому зв'язку з апікальними мембранами клітин покривного епітелію, утворюються також клітинами шийкового відділу фундальних і пілоричних залоз, а у дванадцятипалій кишці – келихоподібними клітинами та мукоцитами бруннерових залоз. Слиз активно нейтралізує як кислоти, так і луги. Отже, величина кислотності шлункового соку залежить не лише від ступеню стимуляції парієтальних екзокриноцитів (продуцентів HCl), а й від нейтралізуючої спроможності слизу. Зокрема встановлено, що 1,0 г сухого шлункового слизу здатний зв'язувати 16 – 18 мг 0,1n HCl, тобто приблизно 13 – 15 % хлористоводневої кислоти, що виділяється шлунковими залозами.

Водорозчинний слиз і нерозчинний слизовий гель дуже близькі між собою за структурою. Розчинний слиз містить високомолекулярний компонент А і низькомолекулярний компонент В. Результати хімічного аналізу засвідчили повну ідентичність обох компонентів. Доведено, що низькомолекулярний компонент В (мол. вага  $1,1 \times 10^5$  Да) – субодиниця високомолекулярного компонента А (мол. вага  $2 \times 10^6$  Да). В'язкість водорозчинного слизу переважно визначається компонентом А.



**Рис. 2.** Гіпотетична схема імовірного впливу наночастинок у складі „наноїжі” на регенераційні процеси у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту.

Амінокислотна та вуглеводна складові компонентів А і В дуже близькі до гліко-протеїнових субстанцій, котрі визначають групи крові. Компонент В складається з субодиниць, зв'язаних дисульфідними містками між цистеїновими залишками. Кожна субодиниця молекулярною вагою 27700 Да включає поліпептидний ланцюг із прикріпленими переважно до треонінових та серинових залишків бічними вуглеводними відгалуженнями і має вигляд “пляшкової щітки”. Компоненти А (кожен з них містить 18

субкомпонентів В), у свою чергу, сполучаючись дисульфідними зв'язками між цистеїновими залишками, утворюють суперструктуру. Поміж цими суперструктурами виникають міжмолекулярні взаємодії, котрі призводять до утворення слизового гелю. Розрив дисульфідних зв'язків приблизно на 75% знижує в'язкість водорозчинного слизу та відповідно вчетверо зменшує молекулярну вагу муцинових компонентів А і В.

Отже, для формування гелю необхідна цілісність дисульфідних зв'язків. В ізотонічному розчині тривимірна структура компонента А є високогідратованою сферичною молекулою. В'язкість муцина експоненціально залежить від концентрації в ньому глікопротеїна А (в діапазоні від 2 до 5 мг/мл починається формування гелю). Висококонцентровані розчини солей дегідратують компонент А й руйнують гель. Оскільки дезоксихолат і сечовина солюбілізують близько 70–80% муцинового гелю, можна зробити висновок, що ця фракція формується за рахунок нековалентних зв'язків. Нерозчинність муцинового гелю імовірно забезпечується високою концентрацією утворюючих його компонентів і складнішими міжмолекулярними зв'язками, ніж у водорозчинних сполук.

За фізіологічних умов муциновий покрив поверхні шлунка утворює суцільний шар, що відокремлює епітелій від вмісту шлунка. Іони  $H^+$  у процесі секреції  $HCl$  поступово зв'язуються з негативно зарядженими групами муцинів, що супроводжується зміною рН. Слиз має досить велику буферну ємність: необхідно близько 40 мл 0,1 N розчину хлористоводневої кислоти, щоб у 100 мл слизу зменшити рН від 7,5 до 3,5. При значеннях рН між 7,0 і 7,9 шлунковий слиз має мінімальну в'язкість, зі зниженням рН слизу в'язкість його зростає і досягає максимуму при рН 5,0. Наступна дифузія іонів  $H^+$  призводить до подальшого зменшення рН слизу, його солюбілізації і видалення з поверхні слизової оболонки. Одночасно елімінуються з'єднані зі слизом іони  $H^+$  та протеази.

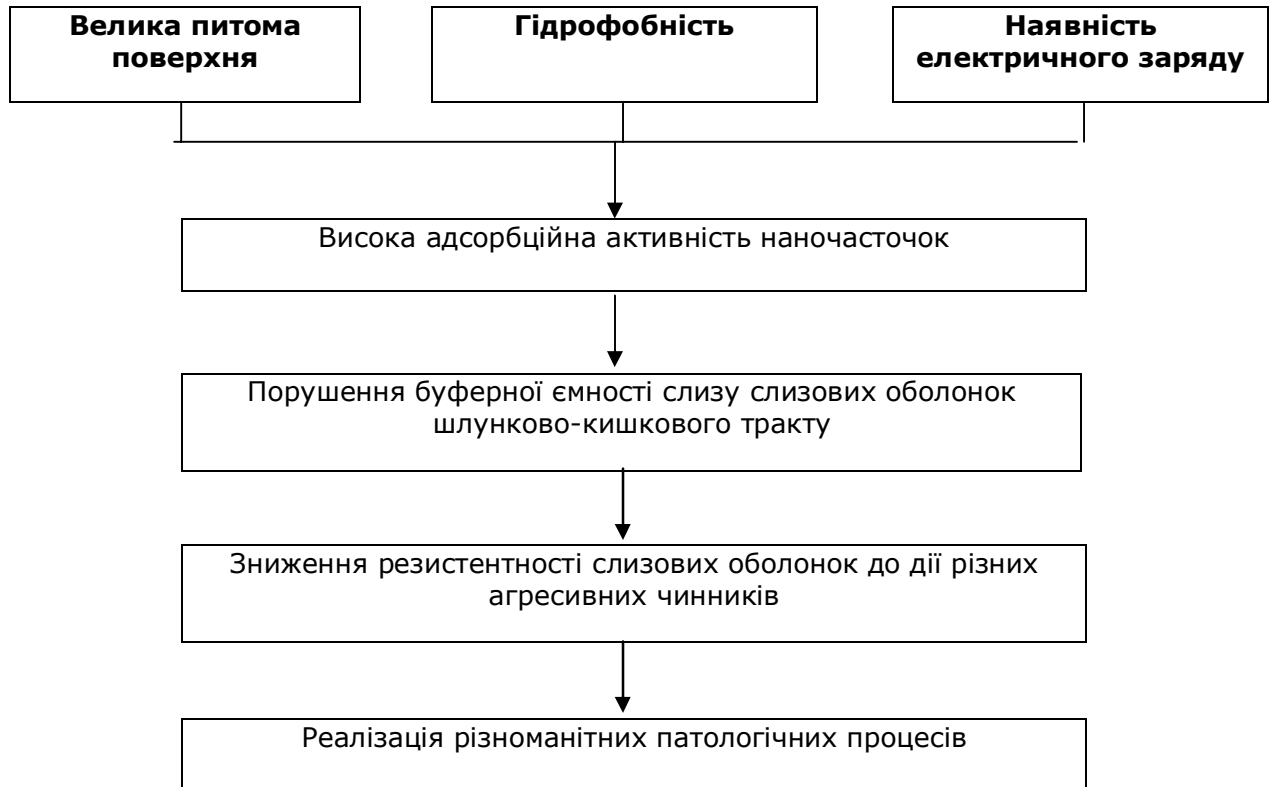
Завдяки значній буферній ємності, слиз здатний сорбувати велику кількість екзо- та ендогенних детергентів – таких як ацетилсаліцилова кислота або жовчні кислоти, що закидаються в шлунок. І ацетилсаліциловій кислоті, й жовчним кислотам властиве рН 3,5, тому в слизовому шарі з відносно високими значеннями рН (5,0 і вище) ці сполуки являють собою негативно заряджені молекули, нездатні із-за наявності заряду проникати через клітинну мембрану. Безумовно така захисна властивість слизу зберігається лише у випадку зіставності обсягу детергентних впливів та швидкості утворення і видалення слизу.

Важливою властивістю слизу є його спроможність адсорбувати пепсин та інгібувати пептичне перетравлення. Муцини шлунково-кишкового тракту також стійкі до впливу різних фізичних і хімічних агентів та є одним з основних чинників забезпечення резистентності слизових оболонок, що може бути порушене впливом наночастинок, яким притаманні особливі властивості (див. табл. 1, рис. 3).

### **Методична доцільність залучення до розробок щодо наноматеріалів „чорнобильського досвіду” про дію малих доз низької інтенсивності техногенних забруднювачів довкілля на організм людини**

На підставі результатів багаторічних комплексних досліджень впливу на людський організм чинників Чорнобильської катастрофи доведено, що малі дози низької інтенсивності техногенних забруднювачів довкілля зазвичай діють не так, як великі, тобто без збереження залежності “доза-ефект”. Тому для оцінки їх реалізації було винайдено інші методичні підходи, які, з нашої точки зору, обмежено прийнятні і для клінічних та токсикологічних досліджень наноматеріалів, бо (спираючись на уже відомі дані) малі дози низької інтенсивності (розосереджені у часові) та наночастинок володіють наступними спільними властивостями:

- великою реакційно здатністю;
- кумулятивними ефектами;
- високою проникаючою спроможністю щодо клітинних та субклітинних мембран;
- індукцією утворення вільних радикалів й активних форм кисню;
- здатністю до адитивної (взаємодоповнюючої) та синергічної (взаємо-підсилюючої) дій з іншими контамінантами;
- спроможністю передачі по харчових ланцюжках.



**Рис. 3.** Гіпотетична схема імовірного впливу наночастинок у складі „наноїжі” на захисні функції слизу слизових оболонок шлунково-кишкового тракту.

Отже, як і у випадку малих доз низької інтенсивності техногенних поллютантів, при долученні наноматеріалів до життєзабезпечення людини передбачуваним є явище *патоморфозу хвороб*.

Патоморфоз – широке уявлення, яке відображає, з одного боку, зміни в структурі захворюваності та летальності, котрі пов’язані із новими умовами життя людини, тобто трансформацією загальної панорами хвороб; з іншого – стійкі зміни клініко-морфологічних проявів відповідного захворювання, нозологічної одиниці (нозоморфоз).

Як поняття, що віддзеркалює зміни в структурі захворюваності та смертності, патоморфоз першочергово визначається розвитком людського суспільства та недугами цивілізованого світу. Термін „патоморфоз” був введений у медицину і найчастіше вживається у сенсі *нозоморфозу* (щодо окремих хвороб) [4, 5, 7, 8, 16].

Патоморфоз може бути спонтанним („природним”), пов’язаним із загальними змінами довкілля та індукованим (стимульованим) певними чинниками.

Ситуація, що склалася внаслідок Чорнобильської катастрофи, спричинила свого часу поживлення наукового інтересу до вивчення патоморфозу, а саме – особливостей перебігу різноманітних захворювань у потерпілих категорій населення. Вочевидь отримана інформація буде корисною з огляду на невпинний поступ нанотехнологій.

Вбачається логічним, що масове використання наноматеріалів може спричинити явища *спонтанного патоморфозу* хвороб (звичайно, впродовж досить тривалого часового проміжку). До того ж, прояви такого патоморфозу можуть бути якнайрізноманітнішими за скеруванням та тяжкістю. Однак, це проблеми досить віддаленого майбутнього.

Наближеними до сьогодення постають вірогідні перспективи *індукованого патоморфозу* захворювань в осіб, задіяних у виробництві наноматеріалів чи у наукових дослідженнях, пов'язаних з ними.

У сенсі вищесказаного слід пам'ятати, що визначення спонтанного патоморфозу недуг передбачає зіставлення зрівняльних (хронологічно та кількісно) статистичних виборок. Доцільна реалізація наукового пошуку на одних і тих же клінічних базах, що уможливорює отримання об'єктивних результатів на основі інформативних для розпізнавання патоморфозу груп ознак (табл. 2).

**Таблиця 2.** Групи ознак, інформативні для розпізнавання патоморфозу захворювань

<b>Критерії</b>	<b>Інформативні ознаки</b>
Епідеміологічні (медико-статистичні)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частка даного захворювання щодо загальних показників захворюваності в динаміці;</li> <li>• частка щодо загальних показників смертності в динаміці;</li> <li>• детермінованість вищеозначених показників віком та статтю.</li> </ul>
Клінічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активність перебігу;</li> <li>• рецидиви;</li> <li>• аномалії імунної відповіді;</li> <li>• метастази (для онкологічних хвороб);</li> <li>• супутні хвороби;</li> <li>• ефективність традиційної терапії.</li> </ul>
Патоморфологічні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Топографія патологічних процесів;</li> <li>• визначення і характеристика загальнопатологічних процесів (наприклад, кінетика запалення);</li> <li>• регенерація/дисрегенерація;</li> <li>• стан мікроциркуляції;</li> <li>• складові місцевої регуляції у тканинах;</li> <li>• інволюційні процеси;</li> <li>• інтенсивність фібрилогенезу;</li> <li>• імовірні свідчення присутності індуктора (стимулятора) патологічних процесів (визначаються за допомогою спеціальних методів), зокрема характеристика інфекції.</li> </ul>

Досить часто патоморфоз захворювань пов'язаний з інтенсифікацією інволюційних процесів в організмі пацієнтів (табл. 3).

**Таблиця 3.** Деякі патерни прискороного старіння, значущі для патоморфозу захворювань

<b>Ознака, взята до уваги</b>	<b>Свідчення прискороеної інволюції</b>
Зовнішній вигляд (habitus) та стан внутрішніх органів	Засвідчують невідповідність паспортного і біологічного віку на користь останнього
Спектр та кількість наявних в однієї людини захворювань	Поліморбідність (наявність кількох недуг) з переважанням хвороб, властивих людям старших вікових груп
Наслідки призначення ліків із розрахунку на паспортний вік	Виникнення патологічних змін (ускладнень), зазвичай властивих пацієнтам старших вікових груп
Заживлення ран (зокрема – хірургічних)	Повільне (внаслідок зниження регенераційних властивостей тканин) – як у людей похилого віку
Психоневрологічні прояви	Погіршення пам'яті, повільне засвоєння нової інформації, емоційна лабільність, астено-вегетативний синдром
Структурні зміни на тканинному рівні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Збільшення, порівняно з віковими показниками, кількості клітин з інволюційними ознаками;</li> <li>• типова для старіння патологія базальних мембран судин;</li> <li>• розповсюдженість гіалінозу, еластозу, амілоїдозу сполучної тканини (змін, визнаних характерними для процесів старіння);</li> <li>• поширеність метаплазії (типово для старіння);</li> <li>• розповсюдженість склерозу</li> </ul>
Ультраструктурні характеристики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Деформація (спотворення) ядер;</li> <li>• зменшення: ядерно-цитоплазматичного співвідношення, кількості рибосом, числа мітохондрій (з появою гігантських, деструкцією, утворенням мієліноїдів);</li> <li>• збільшення кількості лізосом;</li> <li>• накопичення вакуолей (в т.ч. – ліпідних);</li> <li>• наявність численних мієліноїдів;</li> <li>• накопичення ліпофусцину</li> </ul>

Вважаємо, що передбачувана актуальність цієї позиції стосовно впливу наночастинок на біологічні об'єкти загалом і, зокрема, на людський організм стверджується *спільністю провідних механізмів старіння та техногенної агресії (в амплітуді малих доз низької інтенсивності) і властивостей наноматеріалів, а саме – інтенсифікацією процесів пероксидації* (див. табл. 1).

Ключовими у схемах верифікації низькодозового техногенного впливу, з нашої точки зору, постають наступні складові, згруповані у табл. 4. Вони можуть бути використані і при дослідженні наноматеріалів.



**Таблиця 4.** Окремі принципово важливі складові верифікації техногенного впливу (низькодозового малої інтенсивності) на людський організм, які можуть бути використаними при дослідженні наноматеріалів.

<b>Об'єкт впливу</b>	<b>Імовірні механізми</b>	<b>Результат</b>
Камбіальні елементи абияких тканин	Альтерація	Атрофія, дистрофія
	Прискорення репопуляції	Збочений фенотип диференційованих клітин, виснаження лімітів Хейфліка (меж відтворення), дисрегенерація
Імунокомпетентні клітини	Альтерація	Недостатність імунної відповіді
	Реалізація гіперчутливості	Аутоагресія
Система сполучної тканини	Індукція синтетичних процесів, інтенсифікація фібрилогенезу	Фіброз, склероз, амілоїдоз

### **Організація нагляду та проведення токсикологічних досліджень наноматеріалів**

Організація нагляду та проведення токсикологічних досліджень наноматеріалів, на нашу думку, має виконувати наступні функції:

- Створення та супровід реєстру наночастинок і наноматеріалів у рамках Республіканського реєстру потенційно небезпечних хімічних і біологічних речовин має здійснюватись Республіканською службою з нагляду у сфері захисту прав споживачів, як це, наприклад, передбачено у Російській Федерації.
- Оцінку небезпечності і проведення токсикологічних досліджень наноматеріалів, яка включатиме:
  - аналіз даних, складання плану необхідних токсикологічних досліджень з виділенням установ-виконавців та визначенням пріоритетних напрямків й об'єктів досліджень;
  - розробку методів виявлення, ідентифікації та кількісного визначення наноматеріалів в об'єктах довкілля, харчових продуктах, біологічних середовищах.
- Вивчення:
  - взаємодії наноматеріалів з ліпідами, білками, нуклеїновими кислотами, органідами, ферментами, цитохромами P-450 у системах *in vitro*;
  - механізмів проникнення наноматеріалів через біомембрани, зв'язування з мембранними рецепторами в системі *in vitro*;
  - змін характеристик наночастинок (гідрофільності/гідрофобності, адсорбційних характеристик, спроможності утворювати асоціати) у складі модельних систем, які відтворюють різноманітні середовища організму (шлунковий та кишковий вміст, кров, лімфа, жовч, сеча тощо);
  - виживання у моделях *in vitro* пробіотичних мікроорганізмів нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту у присутності наноматеріалів;
  - віддалених ефектів впливу наноматеріалів на біологічні об'єкти (мутагенність, ембріотоксичність, тератогенність, канцерогенність);
  - впливу наноматеріалів на експресію генів та генотоксичність, протеомний профіль, метаболічний профіль, потенційну алергенність, розвиток апоптозу;
  - процесів всмоктування наноматеріалів у шлунково-кишковому тракті на моделях *in situ* та *in vitro*;
  - морфологічних характеристик наночастинок і проявів їх реалізації *in vitro* на органному/тканинному рівнях структурної організації (наявність/відсутність інертності, дані про міграцію та акумуляцію наночастинок, характер клінічних і морфологічних

реакцій на наночастинки, констатація патологічних процесів/хвороб, особливості перебігу запальних процесів і компенсаційно-приспосувальних реакцій у тканинах) та клітинному рівні (залежність між розмірами, проникаючою спроможністю наночастинок, характер подолання ними біологічних мембран, імовірна тропність до певних ультраструктур та можливі ознаки уражень клітин);

- можливих проявів патоморфозу хвороб при контакті з наноматеріалами.
- Визначення параметрів:
  - гострої, підгострої, субхронічної і хронічної токсичності та вивчення розподілу щодо органів і тканин;
  - органотоксичності (нейро-, гепато-, кардіо-, імуно-, нейро- тощо);
  - I і II фаз метаболізму ксенобіотиків та системи антиоксидантного захисту.
- З'ясування впливу наноматеріалів на мікробіоценоз шлунково-кишкового тракту.
- Оцінка безпеки та проведення токсикологічних досліджень продукції, котра містить наноматеріали, з:
  - оцінкою безпеки наноматеріалів, які використовуються:
    - а) у харчових продуктах;
    - б) при створенні ліків та вакцин;
    - в) у пакувальних матеріалах для харчових продуктів;
    - г) при створенні парфумерно-косметичної продукції;
    - д) при виробництві дезінфікуючих засобів;
    - е) при створенні засобів захисту та підживлення рослин;
    - є) при використанні у воді та її очищенні;
      - оцінкою безпеки наноматеріалів, присутніх в атмосферному повітрі та повітрі робочої зони;
      - вивченням безпеки робочих місць на виробництвах, де використовуються нанотехнології;
      - оцінкою ефективності використання у харчуванні людини продуктів, що містять наночастинки харчових речовин, і біодосяжності компонентів харчових продуктів, котрі отримуються нанотехнологічними методами;
      - післяреєстраційним моніторингом матеріалів зі створенням баз даних.

### **Література**

1. Шпак А.П., Куницкий Ю.А., Карбовский В.Л. Кластерные и наноструктурные материалы. – Киев: Академперіодика, 2001. – 588 с.
2. Раков Э.Г. Химия и применение углеродных нанотрубок / Успехи химии, 2001. – Т. 70, № 10. – С. 934 – 973.
3. Картель Н.Т. Углеродные нанотрубки: биомедицинские аспекты / В кн.: XII Всерос. симп. «Актуальные проблемы теории адсорбции, пористости и адсорбционной селективности», Клязьма, 21-25 апреля 2008 г. Тез. докл. – Москва-Клязьма: ИФХЭ РАН, 2008. – С. 10.
4. Методичні засади розпізнавання патології, індукованої чинниками Чорнобильської катастрофи, для встановлення факту інвалідації: посібник / За ред. В.П. Терещенко – К.: Медінформ, 2005. – 160 с.
5. Окремі питання верифікації медико-біологічних наслідків техногенних інцидентів: методичні рекомендації / В.П. Терещенко, В.А. Піщиков, О.М. Науменко та ін. – К.: МОЗ України, 2006. – 50 с.
6. Окремі питання діагностики захворювань із застосуванням морфологічних методів дослідження: посібник для лікарів та студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. В.П. Терещенко, В.А. Піщикова. – К.: Медінформ, 2006. – 104 с.

7. Розпізнавання спонтанного та індукованого патоморфозу захворювань: методичні рекомендації / В.П. Терещенко, В.А. Піщиков, О.М. Науменко та ін. – К.: МОЗ України, 2006. – 11 с.
8. Чернобыльская катастрофа: патологическая анатомия и патоморфоз некоторых заболеваний / Под ред. В.П. Терещенко и Л.В. Дегтяревой. – Изд. II-е, перераб. и доп. – К.: Мединформ, 2006. – 172 с.
9. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79 (г. Москва) "Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов" // Российская газета. – № 90, 27.04.2007.
10. Toxicology of Carbon Nanomaterials // Carbon (Special Issue). – 2006. – V. 44, № 6. – P. 1027 – 1120.
11. Sinha N., Yeow J.T.-W. Carbon nanotubes for biomedical applications // IEEE Transactions on Nanobioscience. – 2005. – V. 4, № 2. – P. 180 – 195.
12. Rey D.A., Batt C.A., Miller J.C. Carbon nanotubes in biomedical applications // Nanotechnology Law @ Business. – 2006. – V. 3, №3. – P. 263 – 292.
13. Carbon nanotubes for biological and biomedical application / W. Yang, P. Thordarson, J.J. Gooding et al. // Nanotechnology. – 2007. – № 18. – P. 1 – 12.
14. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Учебник. В 2-х томах. Т. 2, Ч. 1. – М.: Медицина, 2001. – 736 с.
15. Терещенко В.П., Козлова Т.Г., Піщиков В.А. Патологія слизової секреції в шлунку та дванадцятипалій кишці у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи / За ред. В.П. Терещенко. – К.: Медінформ, 2004. – 248 с.
16. Застосування ентеросорбентів у медицині і ветеринарії: методичні рекомендації / Терещенко В.П., Піщиков В.А., Дегтярьова Л.В. та ін. – К.: МОЗ України, 2005. – 54 с.

## **CONCEPTION FOR METHODOLOGY OF IDENTIFICATION AND TOXICOLOGICAL TESTS OF NANOMATERIALS AND EVALUATION OF RISKS FOR HUMAN ORGANISM AND ENVIRONMENT AT THEIR PRODUCTION AND APPLICATION**

**M.T. Kartel<sup>1</sup>, V.P. Tereschenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine  
General Naumov Str. 17, 03164 Kyiv -164*

<sup>2</sup>*Institute of Ecological Pathology of Human, Vyzvoliteliv Prosp., 17, 02660 Kyiv-660*

*Taking into account the development of technologies of production and use of nanomaterials, capable to induce a non-prognosis influence on biological objects, due to their specific physical, chemical, and mechanical properties conceptual approaches have been proposed to compose the methodology of identification, toxicological researches, and evaluation of risks for human organism and environment at production and application of nanosized substances, carbon nanotubes being taken as an example when developing the conception, the "Chernobyl experience" was used concerning action of small doses of low intensity from technogenic pollutants of environment on human organism.*