

НАНОЧАСТИЦЫ ДИОКСИДА ТИТАНА И ИХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Н.Г. Проданчук, чл.-кор. НАМНУ, Г.М. Балан, проф.

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев

РЕЗЮМЕ. Наночастицы (НЧ) диоксида титана (TiO_2) производятся в значительных масштабах и широко используются в различных отраслях промышленности и медицины. Результаты исследований острой, субхронической и хронической токсичности НЧ TiO_2 на экспериментальных животных, обитателей водоемов и почвы, а также на растения и водоросли свидетельствуют об их потенциальном риске для здоровья работников, населения и биоты дождевой и требуют обеспечения стандартизованного объективного контроля экспозиции НЧ TiO_2 в воздухе рабочей зоны и объектах окружающей среды.

Ключевые слова: наночастицы диоксида титана, токсикологическая оценка, онкогенная опасность, потенциальный риск для биоты.

РЕЗЮМЕ. Наночастицы (НЧ) диоксида титана (TiO_2) производятся в больших масштабах и широко применяются в различных отраслях промышленности и медицины. Результаты исследований острого, субхронического и хронического воздействия НЧ TiO_2 на экспериментальных животных, обитателей водоемов и почвы, а также на растения и водоросли свидетельствуют об их потенциальном риске для здоровья промышленных рабочих, населения и биоты окружающей среды и требуют обеспечения стандартизованного объективного контроля экспозиции НЧ TiO_2 в воздухе рабочей зоны и объектах окружающей среды.

Ключевые слова: наночастицы диоксида титана, токсикологическая оценка, онкогенная опасность, потенциальный риск для биоты.

SUMMARY. Titanium dioxide (TiO_2) nanoparticles (NP) are manufactured worldwide in large quantities for use in a wide range of applications in industries and medicine. Studies on the NP TiO_2 acute toxicity, subchronic and chronic toxicity in laboratory animals, geobiont and water inhabitants or plants and driftweeds have shown that this material presents the potential risk for, workers, population and environmental biota. Therefore this one exposition is needed the standardized control in to air and environmental objects.

Key words: Titanium dioxide nanoparticles, toxicological assessment, oncogenecity, potential risk for biota.

В настоящее время научные исследования в области нанотехнологий и оценки их риска для здоровья человека и окружающей среды признаны самыми приоритетными во всем мире. В различных отраслях промышленности используется уже более 5000 веществ и композиций в наномасштабе, однако их потенциальный профессиональный и экологический риск на уровне производства, применения и утилизации изучены недостаточно [1,2,3]. Среди наноматериалов на сегодняшний день в

наиболее широких масштабах вырабатываются и используются наночастицы (НЧ) диоксида титана (TiO_2). Только в США четыре крупные компании ("Altairnano", "Dupont", "Nanophase", "Nanogram") вырабатывают в год более 100 000 тонн НЧ TiO_2 , а к 2025 году их производство прогнозируется довести до 2,5 млн. тонн (рис. 1) [3].

НЧ TiO_2 широко применяются в различных отраслях промышленности и в медицине. Почти 57 % НЧ TiO_2 используется в строи-

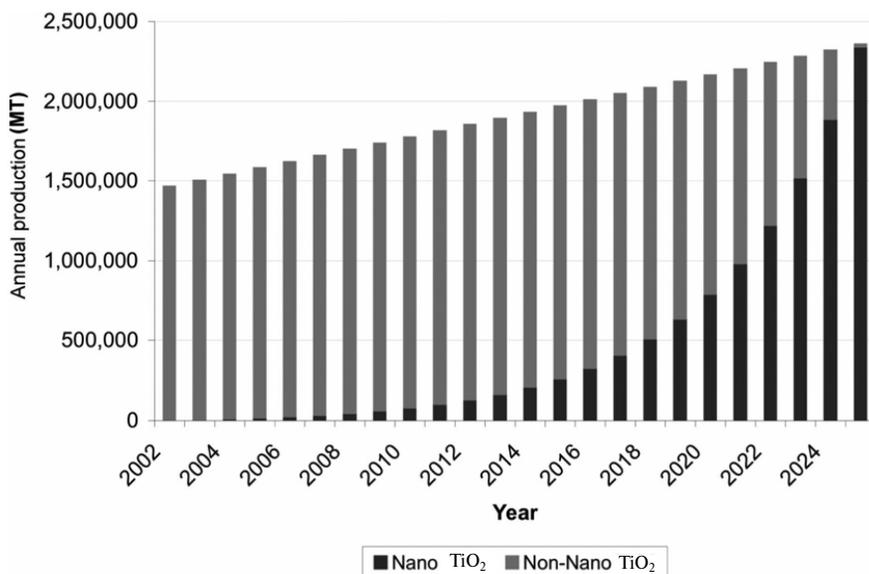


Рис. 1. Темпы роста производства НЧ TiO_2 в США [3].

тельстве в составе лакокрасочной продукции, цемента, облицовочных плиток, около 26 % — в производстве пластмасс, около 13 % — бумаги, 4 % — в электронике, катализаторах, косметике (солнцезащитный крем, зубная паста и др.), а также в производстве керамики, типографской краски, сварочных флюсов, самоочищающихся стекол, зеркал и других поверхностей [3,4].

НЧ TiO_2 обладают более высоким фотокаталитическим эффектом, чем микрочастицы TiO_2 [5,6,8,9], формируя под воздействием УФ-излучения активные формы кислорода, гидроксильные радикалы, H_2O_2 и др. [5,6,8]. Этот эффект НЧ TiO_2 нашел широкое применение в области природоохранной инженерии для очищения воды и воздуха от органических загрязнителей, для обезвреживания промышленных отходов, для стерилизации различных компонентов и поверхностей [8,9,10,11,12]. С помощью EPR-спектроскопии показано, что генерация свободных радикалов (HO_2^- , O_2^- , HO) происходит на поверхности НЧ TiO_2 и без УФ-облучения, но с меньшей интенсивностью [11], что несомненно повышает потенциальный профессиональный и экологический риск данных НЧ. Фотокаталитический эффект отмечается и при обработке НЧ TiO_2 видимым светом, когда НЧ TiO_2 связаны с ионами азота

или с окислами металлов, например, с триоксидом вольфрама [15].

НЧ TiO_2 получают преимущественно из двуокиси титана, которая представлена чаще в таких кристаллических формах, как рутил и анатаз, реже — брукит. НЧ TiO_2 также чаще представлены в кристаллической форме нанорутила или наноанатаза, которые могут быть в виде кристаллов, наносфер или лент (рис. 2), [58]. Нанопленки на основе фотокатализа TiO_2 используются в качестве самостерилизующихся и антибактериальных покрытий во многих отраслях промышленности и в медицине [7,8]. При этом индукция бактерицидной активности за счет фотокатализа достигается воздействием мягким ультрафиолетом (в диапазоне 360 нм), что в отличие от применяемого в медицине жесткого ультрафиолета не представляет угрозы для органов зрения и является более эффективным, чем поверхностная стерилизация ультрафиолетом [8,10,11]. Создание наноцемента с использованием НЧ TiO_2 , изделия из которого по прочности и красоте сравнивают с мрамором, относят к одному из лучших изобретений нашего времени [3,4].

В медицине НЧ TiO_2 используются как носители лекарств, а нанотрубки с НЧ TiO_2 применяют в качестве датчиков и наносенсоров глюкозы, O_2 , H_2O_2 , влажности и т.д. [1, 2, 3].

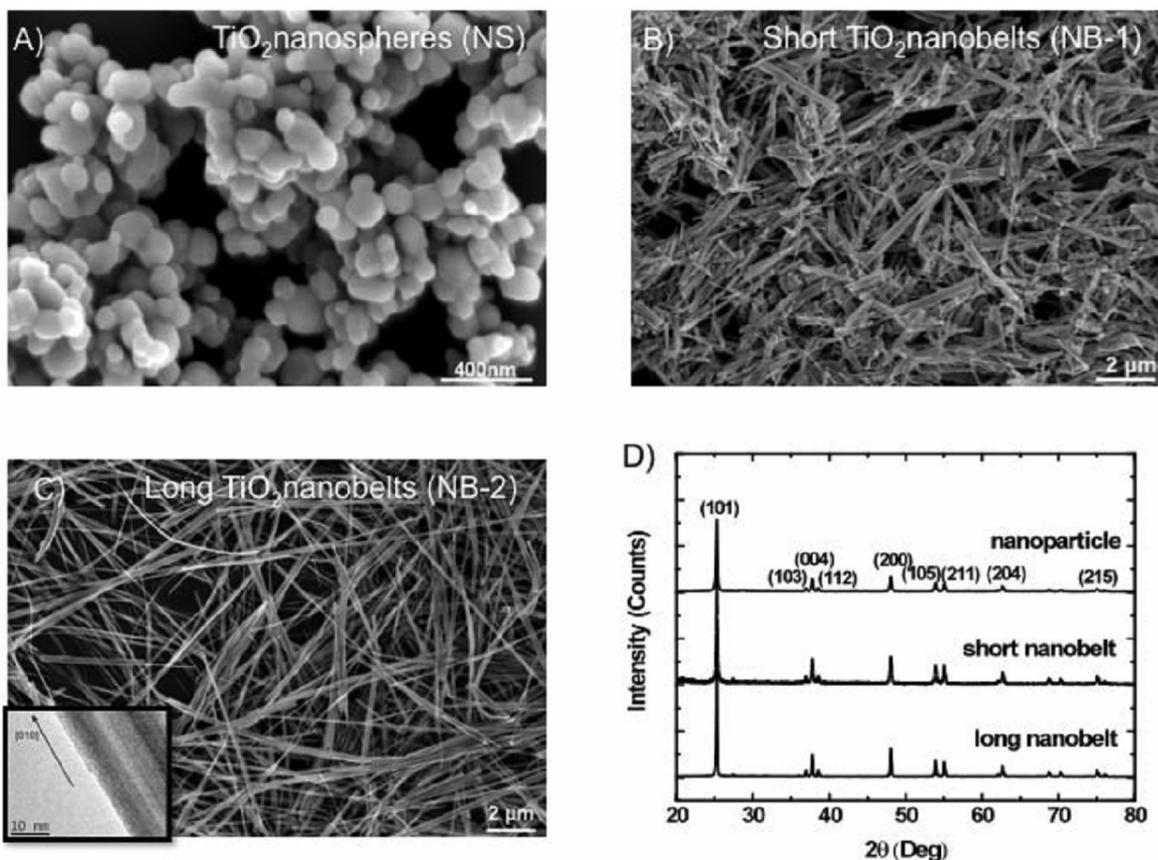


Рис. 2. НЧ TiO_2 в виде кристаллов, наносфер или лент [58].

Однако ряд исследователей отмечают недостаточную доказанность безопасности их применения в медицине [19, 20, 21]. В последние годы фотокаталитический эффект НЧ TiO_2 используется в фотодинамической терапии, а также он обоснован для разрушения раковых клеток [12, 13], что нашло применение в онкологии. Наряду с НЧ TiO_2 в медицине широко применяется нанотехнологически структурированный никемид титана [14]. Создание новых материалов на основе нанотехнологически структурированного никемид титана со специальными свойствами, такими как биосовместимость, эффект запоминания формы и сверхупругость, а также разработка технологии производства разных видов имплантантов со строго регламентированным температурными и силовыми характеристиками позволили внедрить их в клиническую практику и предложить новые высокоэффективные методы лечения травм и заболеваний.

Несмотря на большие масштабы производства и широкое использование НЧ TiO_2 в разных сферах человеческой деятельности, их токсические свойства изучены недостаточно, хотя в разных странах ведутся обширные исследования по оценке их безопасности и потенциальных рисков [3, 16, 18, 23, 24, 25]. Основные пути поступления НЧ TiO_2 в организм человека и животных — это ингаляционный, пероральный и перкутанный. В итоге основными органами-мишенями являются ткани дыхательной, интестинальной, иммунной, кожной систем, а критичными по последствиям их действия — головной мозг, костный мозг, репродуктивные и выделительные органы [1, 2, 16, 19]. Из-за отсутствия единой шкалы приоритетов для оценки безопасности наноматериалов, а в некоторых случаях невозможности применения традиционных токсико-гигиенических характеристик к наноразмерным структурам [2, 19] необходим поиск и использование новых биомедицинских подходов к оценке проявления их эффектов и механизмов токсичности [16, 17, 18].

Изучение токсических свойств НЧ TiO_2 в последние годы проводится как *in vitro* с использованием культур клеток различных органов [6, 12, 13, 19, 32, 39, 41], так и *in vivo* на моделях различных животных при остром и хроническом воздействии НЧ с учетом дозы, концентрации, площади поверхности, формы и других характеристик [19, 26, 32, 33, 35]. Одновременно оценивается экологическое влияние НЧ TiO_2 на различные объекты окружающей среды [22, 23, 24, 25, 28, 46]. Изучение токсичности НЧ TiO_2 *in vitro* на разных культурах свидетельствует о выраженных цитотоксических свойствах данных НЧ [6, 12, 13, 19, 32,

39, 41]. Особенно высокой цитотоксичностью обладают нанонити TiO_2 [4, 41, 67]. Присутствие нанонитей TiO_2 в культуре клеток опухоли вызывает дозозависимый цитотоксический эффект и гибель клеток. Кислотная обработка нанонитей значительно увеличивает цитотоксическое действие. Авторы отмечают выраженное цитотоксическое действие нанонитей и обращают внимание на соблюдение мер предосторожности при манипуляциях с ними. НЧ TiO_2 нарушают р 53 — опосредованный ответ в лимфоцитах периферической крови, что свидетельствует о их влиянии на процессы дифференцировки стволовых клеток и потенциальном мутагенном риске [41, 67]. В опытах на культуре фибробластов кожи и клеток легочного эпителия человека показано, что нанокристаллические структуры TiO_2 в концентрации 100 мкг / мл дозозависимым образом индуцировали цитотоксический эффект и воспалительную реакцию [65]. Цитотоксический эффект изученных композиций зависел от их фазного состава. Наиболее цитотоксические образцы TiO_2 оказались также и самыми эффективными индукторами активных форм O_2 . При изучении транслокации НЧ TiO_2 в культуре клеток бронхо-легочного эпителия показано [40, 65], что НЧ проникают в клетки путем эндо- и трансцитоза и локализуются как в цитоплазме, так и во всех внутриклеточных структурах, в том числе в ядре и митохондриях. Транслокация НЧ в клетках сопровождается воспалительным ответом — экспрессией провоспалительных цитокинов. Авторы исследований воздействия НЧ на клетки *in vitro* отмечают, что в основе цитотоксических эффектов при действии НЧ TiO_2 в культуре клеток лежат оксидативный стресс и активация апоптоза [40, 41, 43, 44, 69].

M. Osier et all [46] оценивали последствия однократного интратрахеального ингаляционного воздействия и вливания в трахею по капле частиц TiO_2 разного размера — 0,25 мкм и 0,021 мкм (НЧ) в концентрации 125 мг/м³ с помощью специальной трубки с продолжительностью воздействия на крыс — 2 часа. Оба типа частиц были анатазкристаллической формы. Гистологическое изучение легочной ткани проводилось у животных через 1,3 и 7 суток после воздействия. Выявлено, что через сутки в легочной ткани содержалось еще 50 % мелких НЧ TiO_2 , введенных как ингаляционным путем, так и путем интратрахеального вливания по капле, тогда как количество более крупных частиц было в 2 раза меньше. Повышенное количество мелких частиц 0,021 мкм сохранялось в легочной ткани и через 7 дней после воздействия, тогда как крупные частицы исчезли из легочной ткани через 3 дня после

воздействия. У животных с ингаляционным воздействием отмечалось более гомогенное распространение НЧ. Исследование цитоза в бронхоальвеолярной лаважной жидкости показало: у животных с воздействием крупных частиц TiO_2 количество макрофагов несущественно отличалось от контроля во всех группах, а у крыс с воздействием НЧ TiO_2 эти показатели почти в 2 раза были выше как через 3, так и через 7 дней после воздействия. Белок в лаважной жидкости был самым высоким (0,7 мг / мл при 0,1 в контроле) в первые сутки после ингаляционного воздействия НЧ TiO_2 и нормализовался через 3 суток, тогда как при воздействии крупных частиц белок в лаважной жидкости был достоверно повышен до 0,3 мг / мл лишь в первые сутки после воздействия. Таким образом выявлено, что острые воспалительные реакции в легочной ткани после ингаляционного и в меньшей мере — после вливания в трахею НЧ TiO_2 более выраженные и более стойкие. Аналогичное сравнительное изучение токсичности различных частиц TiO_2 при ингаляционном воздействии и интратрахеальном вливании по капле проведено позже D.V. Warheit и соавт. [48]. Авторы изучали острую пульмонарную токсичность крупных частиц TiO_2 — размером от 300 до 440 нм в концентрации 1130-1300 мг/м³ при ингаляционном воздействии и в дозах 2 и 10 мг / кг — при интратрахеальных инстилляциях. Срок воздействия составлял 4 недели. Поверхность одних из частиц TiO_2 содержала от 1 до 6 % Al_2O_3 , а других дополнительно — от 1 до 11 % аморфной SiO_2 . Гистологическое исследование легочной ткани после ингаляционного воздействия проводилось через 2 недели, 3, 6 и 12 месяцев, а после интратрахеальных инстилляций через сутки, 1 неделю, 1 и 3 месяца. Площадь поверхности разных частиц колебалась от 6 до 27,8 м²/г. Результаты исследований продемонстрировали, что как при ингаляционном воздействии частиц TiO_2 , так и при их интратрахеальной инстиляции наблюдались воспалительные реакции в легочной ткани, зависящие от дозы других веществ, облицовывающих поверхность частиц TiO_2 . После 4-х недель ингаляционного воздействия частиц TiO_2 , необлицованных другими материалами, частицы пыли были сконцентрированы в области бронхиол и альвеол, большинство частиц находилось внутри альвеолярных макрофагов, располагавшихся на фоне гиперплазированного альвеолярного эпителия II типа. Эти явления сохранялись после 3-х месяцев воздействия, тогда как через 6 и особенно через 12 месяцев наблюдалось значительное снижение содержания частиц TiO_2 в альвеолярных макрофагах, вплоть до их исчезновения, что авторы связывают с боль-

шим размером частиц TiO_2 (300-440 нм). Отмечалось также легкое нарастание коллагена, что свидетельствует о слабом фиброгенном эффекте крупных частиц TiO_2 . Наибольший фиброгенный эффект наблюдался у крыс, подвергшихся ингаляционному воздействию крупных частиц TiO_2 , содержащих больший процент Al_2O_3 и аморфной SiO_2 (7 и 11 % соответственно) [48,72]. Через 1 год после воздействия у крыс с ингаляционным попаданием крупных чистых частиц TiO_2 неблагоприятных эффектов в легочной ткани почти не наблюдалось, тогда как у крыс, подвергавшихся воздействию частиц, облицованных Al_2O_3 и SiO_2 , сохранялся фиброгенный эффект с утолщением альвеолярных перегородок, гиперплазией альвеолярного эпителия, значительным нарастанием количества фибробластов. Исследования показали, что крупные частицы TiO_2 в отличие от НЧ TiO_2 не обладают стойким фиброгенным эффектом, но их композиции с небольшими добавками Al_2O_3 и SiO_2 способствуют заметному нарастанию фиброгенного эффекта. Hohn D. et al [49], изучая острые воспалительные эффекты легких после интратрахеальных инстилляций крысам частиц TiO_2 180 нм и 20-30 нм в дозах 1 или 6 мг / кг с площадью поверхности от 100 до 3000 см², показали, что воспалительный эффект в легочной ткани коррелирует с дозой частиц, но в большей степени — с площадью поверхности НЧ TiO_2 . Rehn V. et al [50] констатировали легочный воспалительный и генотоксический эффекты двух видов НЧ TiO_2 при однократных интратрахеальных инстилляциях крысам. Один тип НЧ был представлен необлицованными частицами (p-25), а другой тип — гидрофобнооблицованными частицами TiO_2 . В качестве положительного контроля использовались частицы SiO_2 . Эффект воздействия оценивался через 3, 21 и 90 дней. Автор отмечает, что воспалительный и фиброгенный эффект в легочной ткани после однократного воздействия обоих типов НЧ TiO_2 через 90 дней после воздействия почти регрессировал, тогда как после воздействия частиц SiO_2 носил стойкий и более выраженный характер. G. Oberdoster [51] отмечал, что после однократных интратрахеальных инстилляций гидрофобных и гидрофильных НЧ TiO_2 20 нм в дозах 50 и 500 мкг на крысу воспалительный эффект через 24 часа у гидрофобнооблицованных НЧ TiO_2 был более выражен. В то же время показано, что большие дозы гидрофобнооблицованных НЧ TiO_2 обладают высокой легочной токсичностью и приводят к летальному исходу крыс после однократных интратрахеальных инстилляций [52]. По сравнению с крупными частицами TiO_2 НЧ TiO_2 обладают более выражен-

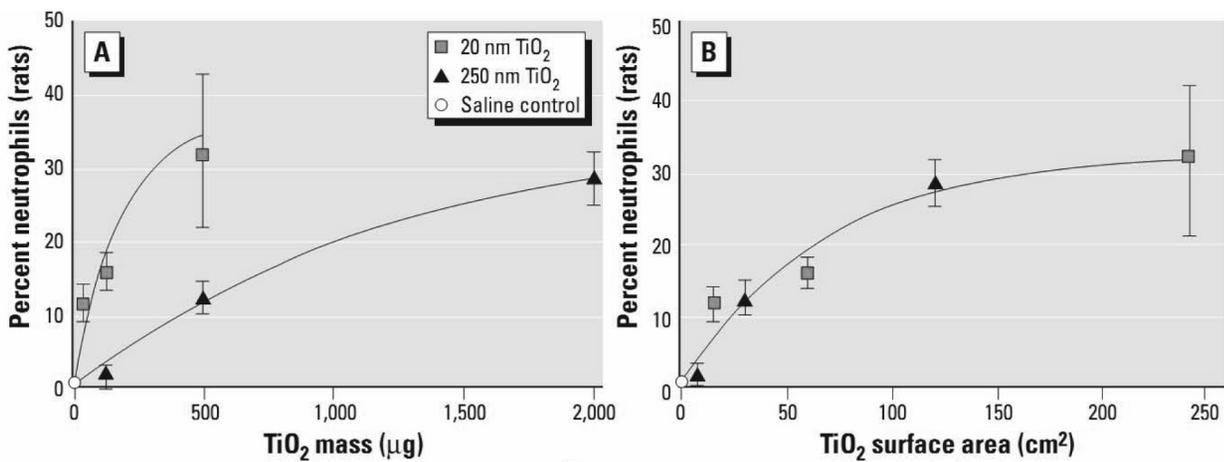


Рис. 3. Зависимость токсического действия НЧ от дозы и площади поверхности [56].

ной острой пульмонарной токсичностью у мышей. Однократная интратрахеальная инстилляция мышам НЧ TiO₂ 19-21 нм в дозе 0,1 и 0,5 мг в последующем изучении через 3 дня (острое воздействие), 1 и 2 недели выявила развитие легочной эмфиземы, расширение альвеол, накопление нагруженных НЧ макрофагов, гиперплазию пневмоцитов II типа и апоптоз эпителиоцитов уже через 1 и особенно через 2 недели [26,53]. Данные изменения наблюдались у мышей уже через 1 неделю, но были более выраженными через 2 недели. Авторы считают, что индуцированный НЧ TiO₂ апоптоз альвеолярных клеток обусловил патологическое расширение воздушного пространства альвеол, что и является главным изменением, характерным для эмфиземы. Наряду с морфологическими нарушениями авторы исследовали молекулярные механизмы патогенеза легочной токсичности НЧ TiO₂. Выявлены генотоксические изменения сотен генов, регулирующих клеточную дифференцировку, апоптоз, синтез хемокинов. В частности НЧ TiO₂ активируют фактор роста плаценты (PLGF) и другие хемокины (CXCL 1, CXCL 5, CCL 3). Со сверхэкспрессией PLGF связывают развитие эмфиземы легких и другие авторы [54]. Одновременно экспрессию PLGF и других провоспалительных хемокинов выявили и *in vitro* в культуре макрофагов и легочных эпителиальных клеток [53]. Однократная инстилляционная НЧ TiO₂ (2 мг на крысу) также показала цитотоксическое воздействие на легочные макрофаги, связанное с прооксидантным эффектом на фоне угнетения антиоксидантной системы [55]. Острая пульмонарная токсичность больше связана с размером НЧ TiO₂ и носит дозозависимый характер — частицы 20 нм сопровождалась большим воспалительным эффектом (при исследовании динамики количества макрофагов и нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости), чем частицы 250

нм [56], причем их острая токсичность коррелирует не только с размером, дозой, но и еще больше — с площадью поверхности НЧ [56], рис. 3.

Краткосрочное интраназальное воздействие НЧ TiO₂ вызывает развитие дегенеративных изменений в структурах головного мозга [38]. Так, проведено интраназальное вдвухивание НЧ TiO₂ размером 80 нм и 155 нм в концентрации 500 мкг / мл в течение 30 дней [38]. Для определения транслокации НЧ TiO₂ мозг мышей исследовали на 2, 10, 20 и 30 день эксперимента. Содержание TiO₂ определяли в различных структурах мозга с помощью масс-спектрометрии и электронной микроскопии. Одновременно изучались показатели окислительного стресса и цитокинового профиля. После однократного интраназального вдвухивания НЧ 80 и 155 нм в течение 2-х дней НЧ TiO₂ обоих размеров определялись в обоняательной луковице. Через 10 дней воздействия НЧ TiO₂ были обнаружены и в других областях мозга, включая кору головного мозга, мозжечок и гиппокамп. Наибольшее накопление НЧ произошло в гиппокампе в течение 30 дней. В этой структуре отмечалась и большая выраженность нейродегенеративных реакций, а также выше уровень провоспалительных цитокинов и показателей окислительного стресса. Авторы подтвердили, что НЧ TiO₂ при вдвухивании мигрируют из обоняательной луковицы в различные структуры мозга и поражают их. Показано, что функции нейронов в гиппокампе при этом страдают больше. Учитывая, что гиппокамп отвечает за кратковременную память и пространственное расположение, надо полагать, что НЧ TiO₂ могут вызвать нарушения когнитивных реакций, шаткость походки. Обращает на себя внимание, что нейродегенеративные реакции вызваны при воздействии сравнительно низких доз НЧ TiO₂ и в течение короткого периода, в связи с чем у авторов

возникли серьезные опасения за безопасность работников, которые подвергаются воздействию ультрадисперсных частиц TiO_2 в процессе их производства или применения. НЧ TiO_2 (25 нм) продуцируют активные формы кислорода в микроглии мозга [68]. Авторы считают, что окислительные процессы лежат в основе нейротоксических реакций при действии НЧ. Особого внимания заслуживают данные о генотоксических процессах в мозговой ткани у потомства мышей при действии НЧ TiO_2 на материнские особи [70]. А. Nemmar и соавт. [63] при изучении острого эффекта интратрахеальных инстилляций НЧ рутила TiO_2 в дозе 1 и 5 мг / кг у крыс через сутки выявили признаки воспаления в легких: повышение числа нейтрофилов и макрофагов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, больше при действии НЧ в дозе 5 мг / кг. Наблюдались также агрегаты НЧ в макрофагах и лаважной жидкости, незначительный отек легких и сердца, признаки системного воспаления в виде повышения числа моноцитов и гранулоцитов в крови при действии дозы НЧ 5 мг / кг, а также протромботический эффект — агрегация тромбоцитов.

При изучении субхронических эффектов фотокаталитических НЧ TiO_2 (80 % анатаз и 20 % рутил) в дозах 0,15-1,2 мг / кг у крыс при оценке через 3, 21 и 90 дней после интратрахеальных инстилляций также наблюдались воспалительные реакции в легких, нарастание окислительных реакций и генотоксический эффект [50]. После однократной внутривенной инъекции крысам раствора, содержащего 5 мг / кг НЧ TiO_2 , оценивался эффект через 1, 14 и 28 дней [63]. Обнаружено, что концентрация НЧ TiO_2 через сутки в печени > селезенке > легких > почках. Через 14 и 28 дней в печени, легких и почках отмечалась прежняя концентрация НЧ, в селезенке — несколько снизилась, в клетках крови, плазме, в мозгу и лимфатических узлах НЧ TiO_2 не обнаруживались. Интраперитонеальное введение частиц наноанатаза TiO_2 (5 нм) мышам в течение 14 дней показало [64], что с увеличением дозы, накопление НЧ в печени, почках, селезенке постепенно увеличивается, а в легких и головном мозгу постепенно снижается, при этом порядок накопления НЧ был следующий: печень > почки > селезенка, а легкие > мозг > сердце. Биохимические сдвиги свидетельствовали о дозозависимом нарушении функции печени (повышение уровня трансаминаз, отражающее цитолитические процессы и повышение уровня щелочной фосфатазы, характерное для холестаза) [37, 64]. Одновременно был снижен уровень показателей функции почек и повышение показателей, отражающих нарушения

функции миокарда (аспартатаминотрансферазы, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, альфа-гидроксибутиратдегидрогеназы). Содержание триглицеридов, глюкозы и липопротеидов высокой плотности и холестерина были значительно выше, что свидетельствует о том, что НЧ TiO_2 активируют проатерогенные процессы и могут обусловить потенциальный риск развития и прогрессирования ИБС [64]. Авторы констатируют, что нанонити TiO_2 вызывают цитотоксический эффект (рис. 4) и наносят серьезный ущерб печени, почкам и миокарду, а также способствует нарушению баланса сахара и липидов в крови. Накопление НЧ в органах коррелирует со степенью воспалительных и дегенеративных нарушений. При интраперитонеальном введении НЧ TiO_2 (5 нм анатазных нитей) наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантных защитных механизмов (снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы, аскорбатпероксидазы, глутатионпероксидазы, а также снижение уровня таких антиоксидантов, как глутатион и аскорбиновая кислота) [37, 64].

Chen J. [67] при изучении острой токсичности НЧ TiO_2 после интраперитонеального введения мышам различных доз с концентрацией 324, 648, 972, 1396, 1944 и 2592 мг / кг также оценивали биохимические сдвиги в сыворотке крови через 24, 48 часов, 7 и 14 дней. Признаки острой токсичности носили дозозависимый характер, при этом наблюдались потеря аппетита, пассивное поведение, тремор. Накопление НЧ TiO_2 было самым высоким в селезенке по сравнению с печенью, почками и легкими. Отмечено повышение уровня трансаминаз уже через 24 часа после действия НЧ TiO_2 , которое нарастало через 7 и особенно через 14 дней после действия НЧ. Повышения уровня остаточного азота в крови не наблюдалось, что свидетельствует о сохранении функции почек. Аккумуляция титана носила дозозависимый характер и была самой высокой в селезенке во все сроки исследований. Тогда как в легких и особенно в почках она была в десятки раз ниже, а в печени — в 3-4 раза ниже. Авторы не дают объяснений, почему НЧ больше всего при интраперитонеальном введении аккумулируются в селезенке, а не в печени, как отмечено при внутривенном введении [62]. Нельзя исключить, что они фиксируются на эритроцитах и фагоцитируются нейтрофилами, затем заносятся клетками крови в селезенку. Хотя Lin H. et al [37, 64] при интраперитонеальном введении НЧ TiO_2 мышам в течение 14 дней находили больше биоаккумуляции НЧ в печени и почках, чем в селезенке. Гистологические исследования печени, почек, селезенки и легких через 7 дней выявили дозо-

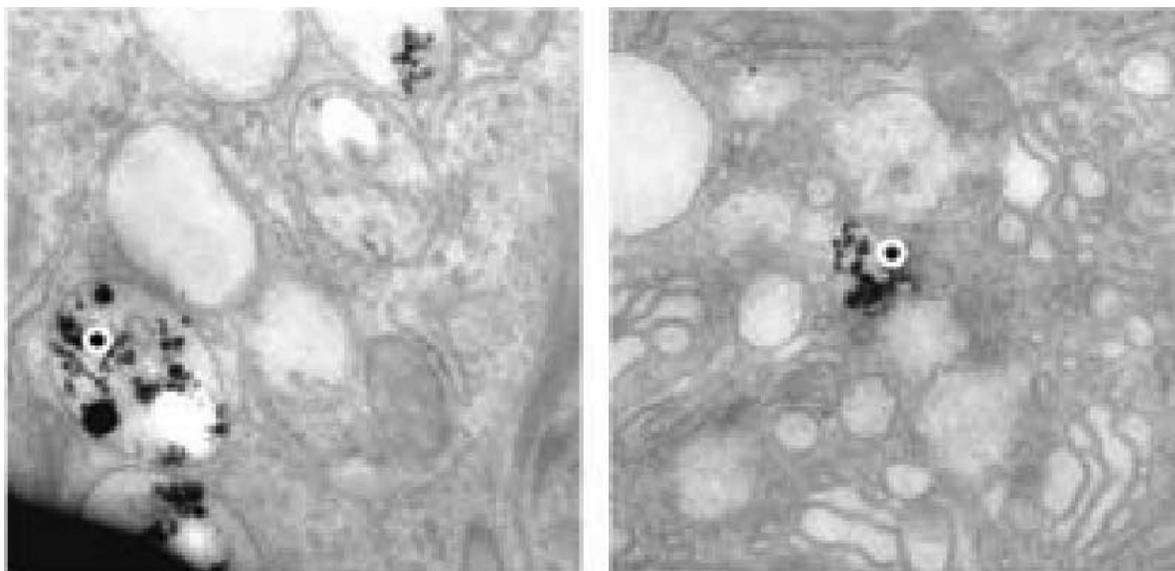


Рис. 4. Цитотоксический эффект нанонитей TiO_2 [64].

зависимые дегенеративные изменения в этих органах после интраперитонеального введения НЧ TiO_2 [26]. Если патологические изменения в ткани печени через 7 дней после введения НЧ TiO_2 в концентрации 38,88 мг/кг наблюдались в виде фиброза вокруг центральных вен (рис. 5А), то после введение НЧ в концентрации 51,84 мг / кг на фоне жировой дистрофии выявлялся некроз гепатоцитов (рис. 5В), с нейтрофильной инфильтрацией, свидетельствующей о воспалительном процессе и наличием гепатоцитов с удвоением ядра, отражающих активацию пролиферативных процессов (рис. 5 С).

зеночных макрофагах (С), что авторы связывают с воспалительным процессом в селезенке. Изменения в легких у мышей через 7 дней после введения НЧ TiO_2 характеризовались истончением альвеолярных перегородок (рис. 8А), нейтрофильной инфильтрацией и интерстициальной пневмонией (рис. 8В) с тромбозом и блокадой кровеносных сосудов легких НЧ TiO_2 (рис. 8С). Опираясь на выявленные патологические изменения, авторы обращают внимание на серьезный потенциальный риск НЧ TiO_2 для здоровья и окружающей среды.

Исследование биоаккумуляции НЧ TiO_2 после их ингаляционного введения крысам в

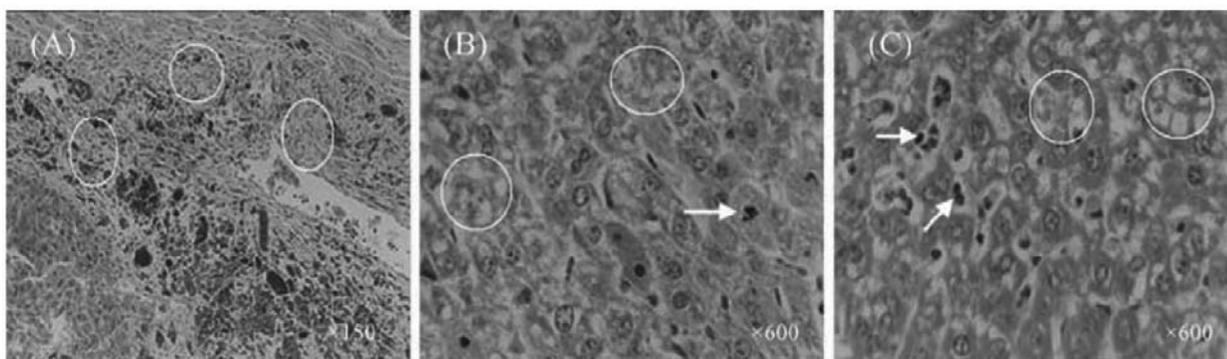


Рис 5. Патологические изменения в ткани печени через 7 дней после воздействия НЧ TiO_2 [26].

Патологические изменения в почках через 7 дней после введения обеих доз НЧ TiO_2 , характеризовались набуханием гломерул и дилатацией почечных канальцев с накоплением в них белковосодержащей жидкости (рис. 6А и В), что характерно для гломерулонефроза.

Изменения в селезенке через 7 дней после введения НЧ TiO_2 характеризовались увеличением веса, выраженной нейтрофильной инфильтрацией (рис. 7А) с аккумуляцией большого количества НЧ в нейтрофилах (В) и селе-

концентрации 100 мг / м³ по 6 часов в день в течение 5 дней (субхроническое воздействие) показало, что НЧ максимально были накоплены в легких и меньше — в лимфатических узлах средостения [57], а бронхоальвеолярная лаважная жидкость крыс характеризовалась накоплением нейтрофилов.

В ряде других исследований также показано генотоксическое действие НЧ TiO_2 . Так, изучение влияния сверхтонких частиц TiO_2 на профиль генной экспрессии в кератиноцитах че-

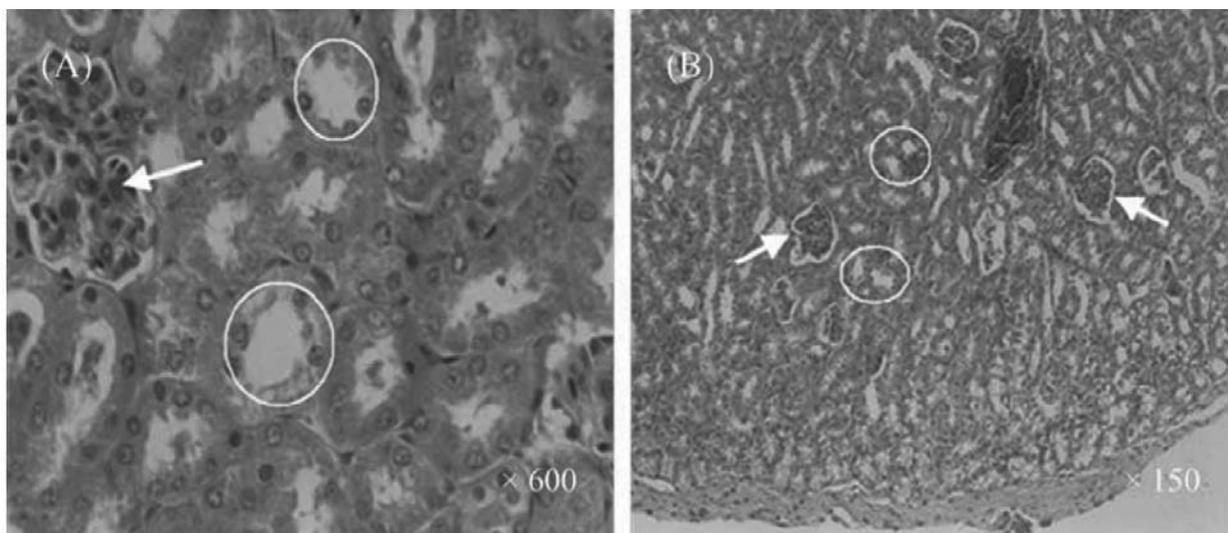


Рис 6. Патологические изменения в ткани почек через 7 дней после воздействия НЧ TiO_2 [26].

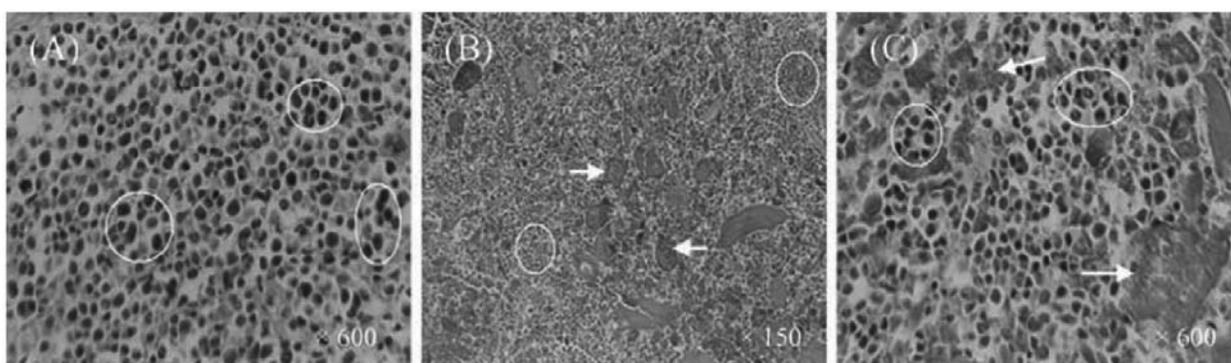


Рис 7. Патологические изменения в ткани селезенки через 7 дней после воздействия НЧ TiO_2 [26].

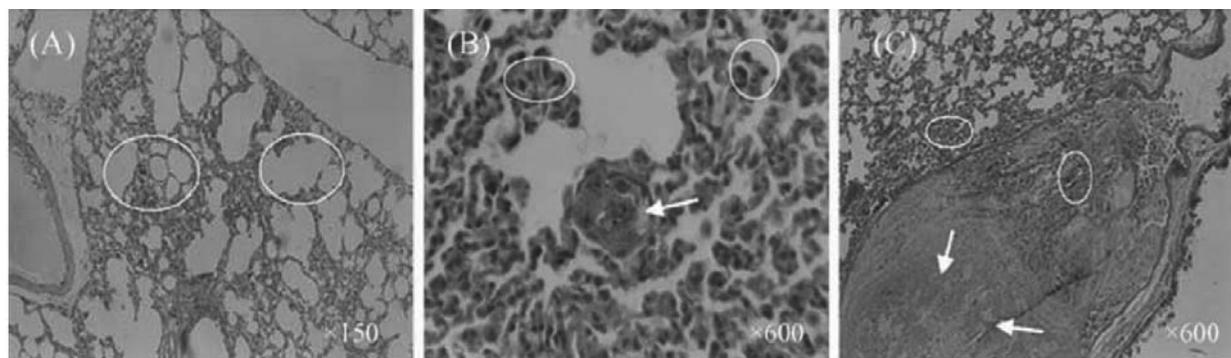


Рис 8. Патологические изменения в ткани легких через 7 дней после воздействия НЧ TiO_2 [26].

ловека без освещения выявило вовлечение внеклеточного матрикса и клеточной адгезии [60]. На кератиноциты человека в темноте (для исключения фотоактивации) в течение 24 ч. воздействовали частицами TiO_2 со средним диаметром 7, 20 и 200 нм. НЧ диаметром 7 нм изменяли экспрессию генов, имеющих отношение к активности матричных металлопротеиназ (MMP-9 и MMP-10) и клеточной адгезии (фибронектин FN-1, интегрин ITGB-6 и муцин МИС-4). Авторы считают, что в отсутствие освещения НЧ TiO_2 не вызывают в кератиноцитах заметных окислительных поражений, связанных с активными формами кисло-

рода, но нарушают клеточно-матричную адгезию с ремоделированием внеклеточного матрикса. Выявлен биоэффект НЧ TiO_2 на ДНК и ультраструктуру клеток в зависимости от размера и поверхности НЧ [61]. Авторы исследовали механизм окислительных нарушений ДНК, индуцированных воздействием НЧ TiO_2 разной кристаллической структуры и размера (10–20 нм анатаза, 50–60 нм анатаза и 50–60 нм рутила). Исследовалась цитотоксичность данных НЧ по изменению морфологических ультраструктурных нарушений цепей ДНК и генерации 8-гидрокси-2-деохугуанозина (8-OHαG) в культуре клеток, подверженных УФ

облучению длиной волн 365 нм в течение 15 мин. Деградация ДНК в клетках наблюдалась при воздействии 10-20 нм анатаза > 50-60 нм анатаза > 50-60 нм рутила. Процент жизнеспособных клеток через 24 часа инкубации снижался по мере уменьшения размера НЧ и с нарастанием концентрации НЧ, снижаясь при концентрации НЧ 325 мкг / мл до 20 % при воздействии 10-20 нм анатаза (рис. 9). Одновременно повышался уровень 8-ОН α G, отражающий окислительные нарушения ДНК. Изучение с помощью трансмиссионной электронной микроскопии ультраструктурных нарушений в клетках, подверженных воздействию НЧ TiO₂ в концентрации 100 мкг/мл через 24 часа позволило обнаружить локализацию единич-

ных скоплений НЧ и их агрегаты в различных клеточных структурах и также повреждение клеточных структур, более выраженное через 48 часов после воздействия.

Низкие концентрации нано-TiO₂ усиливают цито- и генотоксические эффекты малых доз пестицида ДДТ *in vitro* в культуре человеческих гепатоцитов при воздействии УФО [71]. Гепатоциты инкубировали при концентрациях НЧ TiO₂ 0,01, 0,1 и 1 г / мл и p,p'-ДДТ — 0,001, 0,01 и 0,1 mol / l соответственно. Отмечен синергический цито- и генотоксический эффект при комбинированном воздействии НЧ TiO₂ с p,p'-ДДТ, что свидетельствует о потенциальном экологическом риске, обусловленном эффектом катализа НЧ TiO₂.

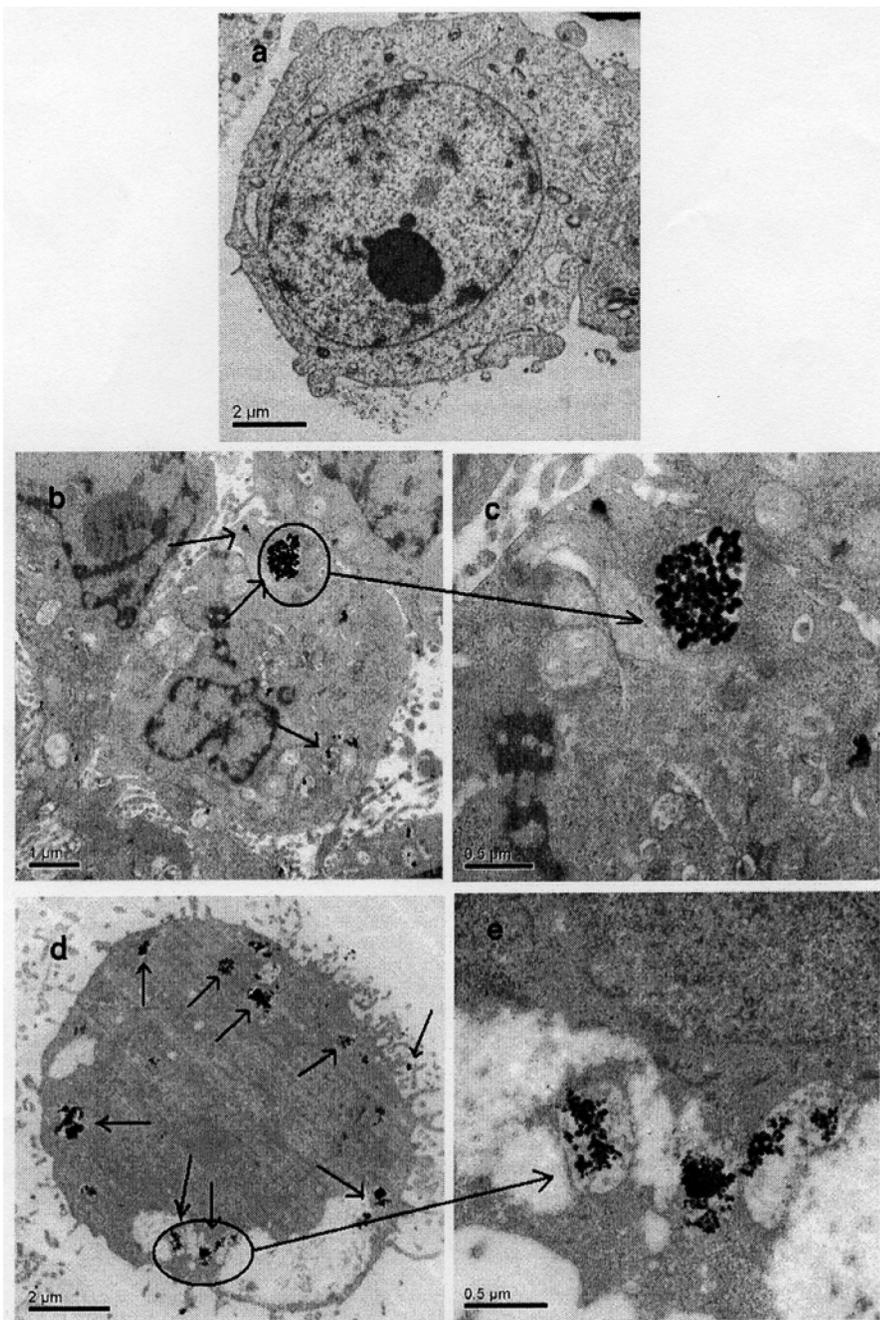


Рис. 9. Ультраструктурные изменения и локализация НЧ TiO₂ в клеточных структурах через 24 часа после инкубации, (а): контроль, (в, с): клетки + наноанатаз 50-60 нм, (д, е): клетки + наноанатаз 10-20 нм [61].

Индукцированные воздействием НЧ TiO_2 повреждения ДНК, образование микроядер в ядрах клеток *in vitro* и *in vivo* и другие генотоксические эффекты связывают с окислительными нарушениями [71,73]. Отмечены и репродуктивные нарушения при воздействии НЧ TiO_2 . Так, перенос НЧ от беременных мышей к их потомству может оказать повреждающее воздействие на гениталии и головной мозг [75]. Авторы вводили беременным мышам *Slc*: ICR на 3, 7, 10 и 14 дни после зачатия суспензию НЧ TiO_2 в дозе 100 мкл суспензии в концентрации 1 мг / мл подкожно. У потомства в возрасте 4 дня и 6 недель методом рентгеновской спектроскопии в клетках Лейдига, клетках Сертоли и в сперматиде, а также в обонятельных луковицах и в коре лобной и височной об-

ластей мозга обнаружено присутствие НЧ диаметром 100-200 нм (рис. 10). У животных в возрасте 6 недель в результате антенатального воздействия НЧ обнаружены нарушения структуры семявыносящих канальцев и снижение в них количества зрелых сперматозоидов. Количество клеток обонятельных луковиц, экспрессирующих каспазу-3 как маркера апоптоза, у этих животных было повышено. Результаты исследований позволили авторам сделать вывод о том, что НЧ TiO_2 переносятся от беременных их потомству, проникают через плацентарный барьер и оказывают повреждающее воздействие на головной мозг и гениталии у потомства мышей в возрасте 6 недель.

При оценке острой системной токсичности НЧ TiO_2 (21 нм) при пероральном поступле-

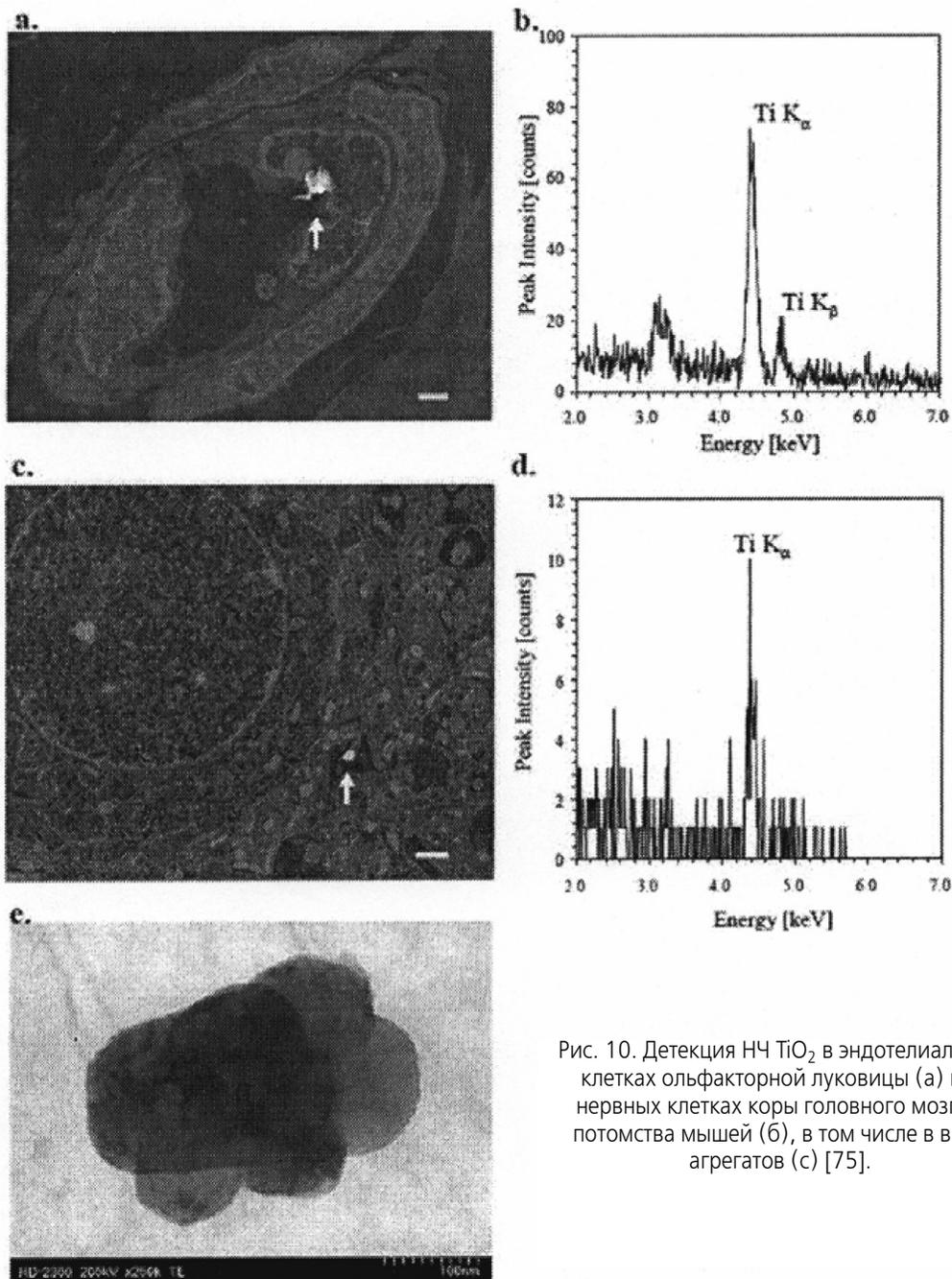


Рис. 10. Детекция НЧ TiO_2 в эндотелиальных клетках обонятельной луковицы (а) и в нервных клетках коры головного мозга у потомства мышей (б), в том числе в виде агрегатов (с) [75].

нии у крыс LD_{50} составляла > 2 г/кг, при этом у животных наблюдалась гипокинезия, атаксия [92]. У мышей при пероральном поступлении НЧ TiO_2 25, 80 и 155 нм LD_{50} составляла более 5 г/кг, при этом наблюдались дегенеративные изменения в печени и почках с развитием участков гепатонекроза и формирование опухолей почек [93].

Субхроническое ингаляционное воздействие на крыс НЧ TiO_2 (20 нм) в концентрации 23,5 мг / м³ в течение 6,5 дней и 12 недель с последующим гистологическим изучением ткани легких крыс через 4, 8, 12, 29 и 64 недели характеризовалось выраженным воспалительным процессом с инфильтрацией тканей полиморфноядерными нейтрофилами, пролиферацией пневмоцитов II типа с последующим развитием фиброза легочной ткани [76]. При этом биоперсистенция НЧ TiO_2 идентифицировалась в легочной ткани, в значительно увеличенных перибронхиальных лимфоузлах и мелких гранулемах спустя 500 и более дней после ингаляционного воздействия. Субхроническое ингаляционное воздействие фотокаталитических НЧ TiO_2 (21 нм) на крыс и мышей в концентрациях 0, 0,5, 2 и 10 мг/м³ длительностью от 5 дней до 13 недель [77] сопровождалось также увеличением перибронхиальных лимфоузлов с накоплением в них НЧ (у крыс больше, чем у мышей) и развитием воспалительного процесса с последующим фиброзом в легочной ткани, особенно при воздействии концентраций НЧ 10 мг/м³. Одновременно отмечалось повышение количества макрофагов, нейтрофилов и концентрации белка в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Спустя 52 недели после воздействия НЧ TiO_2 у крыс наблюдалось прогрессирование фибропролиферативных процессов на фоне метаплазии альвеолярного эпителия и обтурации бронхиол. Лимфоретикулоцитарная гиперплазия медиастинальных лимфоузлов отмечена у крыс, мышей и хомяков при ингаляционном воздействии НЧ TiO_2 20-30 нм при концентрации 100 мг/м³ на фоне воспалительного и фибропролиферативного процесса в легочной ткани [78]. Аналогичную пульмонарную токсичность и транслокацию НЧ TiO_2 при субхроническом ингаляционном воздействии или при интратрахеальных инсталляциях отмечали и другие авторы [79, 80, 81, 82], а также *in vitro* в культуре клеток человеческого легочного эпителия [83, 84]. Подчеркивается, что в культуре клеток легочного эпителия и фибробластов кожи человека токсические эффекты зависят не столько от размера и площади поверхности, сколько от способности генерировать реактивные формы кислорода [83, 84].

Хроническое ингаляционное и интратрахеальное воздействие частиц НЧ TiO_2 сопровождается не только развитием воспалительных и фибропролиферативных процессов, но и развитием опухолей. Так, при ингаляционном воздействии на крыс микрочастиц TiO_2 в концентрации 250 мг / м³ в течение двух лет наблюдалось развитие опухолей в легких [85, 86]. При хроническом воздействии НЧ TiO_2 у крыс наблюдается развитие опухолей в легких при концентрациях в 5 и 10 раз ниже, чем при воздействии частиц микронного размера [85, 86, 97]. Даже низкие концентрации НЧ TiO_2 при длительном воздействии вызывают мутагенный эффект с нарушением структуры ДНК и появлением их разрывов [98], что обусловлено, по мнению авторов, высокой фотокаталитической активностью НЧ TiO_2 . Хроническое ингаляционное воздействие НЧ TiO_2 (15-40 нм) в течение 18 месяцев сопровождалось развитием опухолей в легких — у 5 из 20 опытных крыс при отсутствии опухолей у 18 крыс контрольной группы, а при воздействии НЧ TiO_2 в течение 24 месяцев — у 4 из 9 опытных крыс при отсутствии случаев развития опухолей в легких у крыс контрольной группы [101, 102]. В то же время у мышей не отмечено развития опухолей при ингаляционном воздействии НЧ TiO_2 . При проведении эпидемиологических исследований у рабочих заводов по производству диоксида титана убедительных данных по увеличению риска развития рака легких пока не получено [88], хотя авторы отмечают повышение частоты смертности от рака легких у рабочих, подвергавшихся воздействию высоких концентраций (> 50 мг/м³) TiO_2 на участках по его расфасовке и упаковке. Но так как число таких рабочих с длительным стажем работы невелико, авторы не смогли убедительно доказать потенциальную канцерогенность пигментной TiO_2 у человека [88].

J.P. Fryzek и соавт. [96] провели ретроспективное исследование смертности в когорте из 4241 стажированных рабочих заводов по производству пигментного TiO_2 в США. Авторы не выявили случаев более частого развития рака легких и других органов у рабочих, подвергавшихся воздействию пигментного TiO_2 , но при этом отмечают, что среди исследуемых отсутствовали рабочие, подвергающиеся высоким концентрациям TiO_2 на рабочем месте. Хотя убедительных данных о канцерогенном риске пигментного TiO_2 для человека пока не получено, однако в странах ЕС, в США и Канаде пигментный TiO_2 отнесен к канцерогенам 2В группы [87, 88, 97, 99, 100, 101], а для уменьшения потенциального риска для рабочих снижены уровни ПДК для респираторной пыли TiO_2 в воздухе рабочей зоны с 10 до 1,5

мг/м³ [97, 103], а для НЧ TiO₂ рекомендован лимит воздействия — 0,1 мг/м³.

Исследования последних лет показали, что не только производство инженерных НЧ TiO₂, но и пигментного TiO₂ сопровождается эмиссией в воздух рабочей зоны НЧ TiO₂. Изучение концентраций НЧ TiO₂ в аэрозоле воздуха рабочей зоны на производстве пигментного TiO₂ позволило их обнаружить от 4,2 тыс. НЧ/см³ до 21,2 тыс. НЧ/см³ [95]. Наиболее высокие концентрации как микро-, так и НЧ TiO₂ авторы обнаружили на участке упаковки TiO₂ [94, 95, 96]. Отмечено, что НЧ TiO₂ во влажном воздухе рабочей среды быстро образуют агломераты и для их обнаружения необходимо снижать влажность воздуха с помощью кондиционеров [100, 101].

При изучении трансдермальных рисков НЧ TiO₂ получены противоречивые данные. Ряд исследований свидетельствует о том, что НЧ TiO₂ не достигают жизнеспособных клеток кожи при накожной экспозиции в течение 16–32 часов, а остаются во внешнем слое эпидермиса, что легло в основу обоснования безопасности солнцезащитных кремов и других косметических средств, содержащих НЧ TiO₂ [102, 103, 104]. Однако последние исследования не подтверждают полной безопасности для здоровья НЧ TiO₂, содержащихся в косметической продукции. Serpone N. и соавт. [105], Dunford R. и соавт. [106] сообщают о негативном влиянии на ДНК НЧ TiO₂, извлечённых из солнцезащитных кремов в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием клеток человека. Особое внимание вызывают исследования Wu J. и соавт. [107] по изучению токсичности и пенетрации НЧ TiO₂ в коже бесшерстных мышей и свиней после субхронического дермального воздействия. В экспериментах *in vitro* с изолированной свиной кожей показано, что при 24-часовом воздействии НЧ TiO₂ не могут проникнуть через роговой слой. *In vivo* НЧ TiO₂ (4 нм и 60 нм) при местном воздействии на свиное ухо в течение 30 дней проникают через роговой слой и располагаются в глубоких слоях эпидермиса. При 60-дневном воздействии на кожу бесшерстных мышей НЧ TiO₂ также проникают сквозь кожу и вызывают патологические изменения во внутренних органах. Авторы пришли к заключению, что НЧ TiO₂ при длительном дермальном воздействии могут представлять риск для здоровья человека. Spelman Horst [108] также сомневается в безопасности косметической продукции, содержащей НЧ TiO₂ и утверждает, что для оценки возможного токсического воздействия наноматериалов, присутствующих в косметических средствах, необходима информация об их проницаемости через здоровую и

поврежденную кожу, о роли физико-химических характеристик в поступлении через биологические мембраны и о возможности их транспорта в системной циркуляции. Автор отмечает, что в настоящее время отсутствуют информативные методы исследований *in vivo* и *in vitro* для оценки риска воздействия наноматериалов, присутствующих в косметических средствах.

Показано, что НЧ TiO₂ представляют потенциальный риск не только для здоровья промышленных рабочих и населения, но и биоты [28, 110, 111, 112, 113]. С этой целью предпринимаются попытки изучения жизненного цикла НЧ и оценки их содержания в объектах окружающей среды. Анализ освобождения НЧ TiO₂ из различных субстанций показывает [109], что процессы шлифовки поверхностей пластмасс, содержащих НЧ TiO₂, сопровождаются попаданием 50 % этих частиц в воздух, а 50 % — в сточные воды. Из красок в процессе их эксплуатации 50 % НЧ TiO₂ попадает в сточные воды, 25 % — в почву и 25 % — в воздух, из облицованных покрытий — 90 % попадает в сточные воды и 10 % — в воздух. Из косметических средств, содержащих НЧ TiO₂, 80 % НЧ попадают в сточные воды и 20 % — в воду водоемов [109]. В то же время доказана токсичность НЧ TiO₂ для дафний природных водоемов [22, 111, 112]. Показано, что НЧ TiO₂ значительно усиливают токсичность других металлов для дафний [22]. Так, при добавлении в воду НЧ TiO₂ в концентрации 2 мг/л LD₅₀ меди для дафний снижается со 111 мкг/л до 42 мкг/л [22] вследствие значительного повышения её биоаккумуляции. При этом у дафний значительно сокращается уровень металлотиионеина — со 135 до 99 мкг/г живого веса. Показано, что НЧ TiO₂ блокируют сульфгидрильные группы, вызывая торможение процессов детоксикации с участием системы металлотиио-неинов [110], что приводит к преждевременной гибели дафний. Исследования острой токсичности НЧ TiO₂ для простейших в пресной воде (*C. Dubia* и *Daphnia P.*) показали, что LD₅₀ составляет 7,6 и 2,6 мг/л соответственно. При оценке хронической токсичности выявлена высокая чувствительность к НЧ TiO₂ зеленых водорослей и рыб (1–2 мг / л) [23, 24, 25, 28, 111]. Доказана также высокая острая и репродуктивная токсичность НЧ TiO₂ для земляных червей (*Eisenia fetida*). При изучении хронического воздействия НЧ TiO₂ (21 нм) на рыб в течение 7–14 дней в концентрациях от 0,1 до 1 мг/л выявлено, что токсические эффекты обусловлены оксидативным стрессом и патологическими изменениями в жабрах и других органах уже при воздействии концентраций 0,1 мг/л и носят дозозависимый характер [110].

Доказаны фитотоксические эффекты НЧ TiO_2 при изучении их потенциального вредного воздействия в концентрациях от 0,2 до 4 %о на прорастание семян и удлинение корней однодольных и двудольных растений [46]. После кратковременного воздействия НЧ TiO_2 выявлена задержка прорастания семян в первые 24 часа как при низких, так и при более высоких концентрациях НЧ, тогда как задержка удлинения корня растений отмечалась лишь при воздействии их повышенных концентраций. Одновременно авторы выявили генотоксический эффект у растений по динамике митотического индекса, увеличению числа хромосомных аббераций и числа микроядер в клетках по мере нарастания концентраций НЧ TiO_2 . Интенсивность фитотоксических эффектов НЧ TiO_2 значительно повышается при УФ облучении за счет активации процессов фотокатализа.

Результаты исследований по оценке острой и хронической токсичности НЧ TiO_2 для экспериментальных животных и представителей фауны и флоры свидетельствуют о потенциальном риске данных НЧ для здоровья рабочих, контактирующих с ними в процессе производства и применения, а также для населения и окружающей среды. Вызывает опасения риск воздействия НЧ TiO_2 не только при использовании наноматериалов, содержащих данные НЧ, но особенно при утилизации от-

ходов, содержащих НЧ. Показано [112,113], что вследствие фотокаталитического эффекта под воздействием УФ облучения наблюдается эмиссия НЧ TiO_2 из отходов наноматериалов, содержащих данные НЧ, особенно из пленок, содержащих НЧ TiO_2 , которые покрывают различные поверхности. Если в производственную среду НЧ TiO_2 попадают в процессе их производства, фасовки, хранения, транспортировки или применения, то в окружающую среду они проникают вследствие промышленных выбросов, использования средств, содержащих НЧ (напыления на одежде, обуви, солнцезащитные крема, зубные пасты, природоохранные композиции и др.), а также вследствие деградации пластмасс, красок, цемента и других строительных и электротехнических материалов, содержащих НЧ TiO_2 . Общая схема токсического воздействия НЧ TiO_2 на экспериментальных животных, фауну и флору представлена на рис. 11.

Таким образом, НЧ TiO_2 обладают более высокой токсичностью, чем обычные микрочастицы, способны накапливаться в органах и тканях, вызывая пролонгированный оксидативный стресс. Генерация активных форм кислорода сопровождается повреждением, трансформацией, пролиферацией клеток тканей и развитием воспалительного процесса с последующим фиброзом или формированием опу-

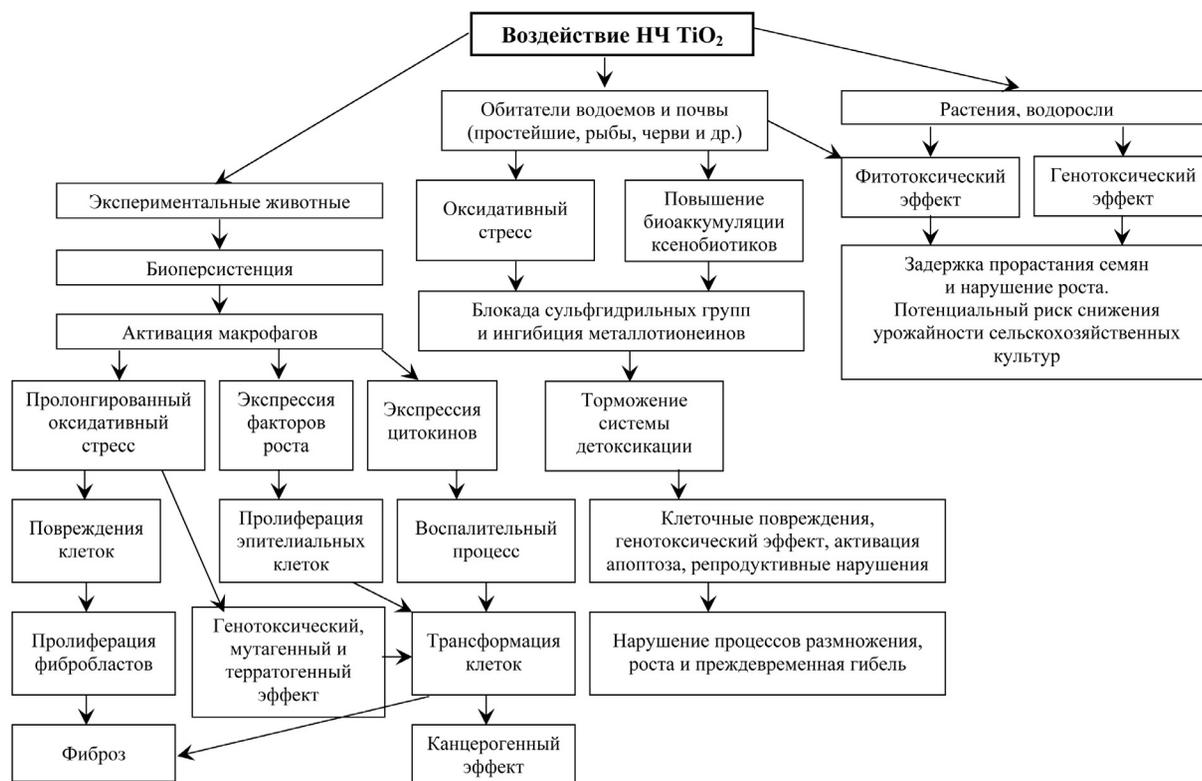


Рис. 11. Общая схема токсического воздействия НЧ TiO_2 на экспериментальных животных, представителей фауны и флоры.

холей. Выявленные токсические эффекты HЧ TiO_2 и данные об их эмиссии из различных наноматериалов, содержащих HЧ , свидетельствуют о потенциальном риске для здоровья работающих и населения, а также для биоты окружающей среды. В связи с этим актуальной задачей при прогнозировании вероятности поступления HЧ TiO_2 в производственную и окружающую среду является осуществление предварительных гигиенических испытаний наноматериалов до начала их производства, промышленного, бытового и любого другого использования. Необходимы длительные наблюдения за состоянием здоровья лиц, занятых

в производстве наноматериалов, содержащих HЧ TiO_2 , при условии обеспечения стандартизованного объективного контроля экспозиций HЧ TiO_2 в воздух рабочей зоны, кожные покровы и объекты окружающей среды. Приоритетными задачами обозримого будущего для гигиенистов и токсикологов являются разработка критериев гигиенического нормирования безопасных условий производства, применения, использования, хранения, транспортировки и утилизации наноматериалов, а также разработка и стандартизация методов по определению HЧ в воздухе, воде и биосредах.

ЛИТЕРАТУРА

- Besley J. Expert opinion on nanotechnology: risks, benefits, and regulation / J. Besley, V. Kramer, S. Priest // *Journal of Nanoparticle Research*. — 2008. — 10 (4). — P. 549–558.
- Engineered nanomaterials: a review of the toxicology and health hazards // *Safe work Australia*, 2009, November, 143 p. Web: <http://www.ag.gov.au/cca>.
- Robichaud K.O. Estimates of Upper Bounds and Trends in Nano-TiO₂ Production As a Basis for Exposure Assessment / K.O. Robichaud, A.E. Uyar, M.R. Darby // *Environ. Sci. Technol.* — 2009. — 43 (12). — P. 4227–4233.
- Hamilton R.F. Particle length-dependent titanium dioxide nanomaterials toxicity and bioactivity / R.F. Hamilton, Wu Nianqiang, D. Porter // *Particle and Fibre Toxicology*. — 2009. — 6:35. — P. 1–11.
- Fujishima A. Titanium dioxide photocatalysis / A. Fujishima, T.N. Rao, D.A. Tryk // *J. Photochem Photobiol C*. — 2000. — 1. — P. 1–21.
- Linnainmaa K. Toxicity and cytogenetic studies of ultrafine titanium dioxide in cultured rat liver epithelial cells / K. Linnainmaa, P. Kivipensas, H. Vainio // *Toxicol. in vitro*. — 1997. — 11. — P. 329–335.
- Плескова С.Н. Токсикология и наноматериалы — взаимодействие на арене бионанотехнологии / С.Н. Плескова // *Высокие технологии — стратегия XXI века: материалы конференции 10 юбилейного международного форума "Высокие технологии XXI века"*, М., 21–24 апр., 2009. — М. — 2009. — С. 255–257.
- Soonchul Kwon. Photocatalytic Applications of Micro- and nano-TiO₂ in Environmental Engineering / Soonchul Kwon, Maohong Fan // *Critical Reviews in environmental Science and Technology*. — 2008. — v. 38. — 3. — P. 197–226.
- Zhonghua Zhou. The stable and uniform characteristics of nitrogen in nitrogen doped titanium dioxide nanophotocatalytic particles / Zhonghua Zhou, Yue Huang // *Journal of physics: Conference Series*. — 2009. — 188. — 012033. — P. 1–5.
- Yao-Hsuan Tseng. Visible-light-responsive nano-TiO₂ with mixed crystal lattice and its photocatalytic activity / Tseng Yao-Hsuan // *Nanotechnology*. — 2006. — 17. — P. 2490–2497.
- Fenoglio I. Non-UV-Induced Radical Reactions at the Surface of TiO₂ Nanoparticles That May Trigger Toxic Responses / I. Fenoglio // *Reviews Interdepartmental Center "G. Scansetti"*, Torino, Italy, 2009. Fax: (+ 39) 11–670–75–77.
- Xu M.H. Photoexcited TiO₂ nanoparticles through OH-radicals induced malignant cells to necrosis / M.H. Xu, N.P. Huang // *Supramole Sci.* — 1998. — 5. — P. 449–451.
- Zhang Ai-Ping. Photocatalytic killing effect of TiO₂ nanoparticles on Ls-174-t human / Ai-Ping Zhang, Yan-Ping Sun // *World J Gastroenterol.* — 2004. — 10 (21). — P. 3191–3193.
- Федоров А.В. Применение нанотехнологически структурированного никелида титана в медицине / А.В. Федоров, М.Ю. Коллеров, Е.Е. Рудаков // *Хирургия (Россия)*. — 2009. — № 2 — С. 71–74.
- Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов / Н.Н. Каркищенко // *Биомедицина*. — 2009. — № 1. — С. 5–27.
- DEFRA. Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles: A second UK government research report. 2007, 100 p. Department of Environment, Food and Rural Affairs, London, UK.
- Donaldson K. The Janus faces of nanoparticles / K. Donaldson, A. Seaton // *Journal Nanoscience and Nanotechnology*. — 2007. — 7. — (12). — P. 4607–4611.
- ЕС. EU nanotechnology R&D in the field of health and environmental impact of nanoparticles, 2008, 124 p. European Commission.
- Oberdorster G. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles / G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster // *Environmental Health Perspectives*. — 2005. — 7 (13). — P. 823–839.
- Faunce T.A. Nanotechnology in global medicine and human biosecurity: private interests, policy dilemmas, and the calibration of public health law / T.A. Faunce // *The Journal of Law, Medicine & Ethics*. — 2007 — 35 (4). — P. 629–642.
- Faunce T.A. Toxicological and public good considerations for the regulation of nanomaterial-containing medical products / T.A. Faunce // *Expert Opinion on Drug Safety*. — 2008. — 7 (2). — P. 103–106.
- Fan W. Nano-TiO₂ enhances the Toxicity of cooper in natural water to *Daphnia magna* / W. Fan // *Environmental Pollution*. — 2010. — 3. — P. 729–734.
- Aruoja V. Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO₂ to microalgae *Pseudokirchneriella subcapitata* / V. Aruoja, H.C. Dubourguier, K. Kasemets // *Sci. Total Environ.* — 2009. — 407 (4). — P. 1461–1468.
- Velzeboer Ilona. Aquatic ecotoxicity tests of some nanomaterials / Ilona Velzeboer, A. Jan Hendriks // *Environ. Toxicol. and Chem.* — 2008. — 27. № 9 — P. 1942–1947.
- Blaise C. Ecotoxicity of selected nano-materials to aquatic organisms / C. Blaise, F. Gagne, J.F. Ferard // *Environ. Toxicol.* — 2008. — 23. — P. 591–598.
- Chen J. In vivo acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles to mice after intraperitoneal injection / J. Chen, X. Dong, J. Zhao // *Journal of Applied Toxicology*. — 2009. — 29 (4). — P. 330–337.
- Ma Jun. Disinfectant coating of nano-TiO₂ and its application to Medical equipments / Ma Jun, Gong Cheng-yuan, Liu Hong-bin // *Medical equipment journal*. — 2008. — P. 72–80.
- Xue-zhi Zhang. Bioaccumulation of titanium dioxide nanoparticles in carp / Zhang Xue-zhi, Sun Hong-wen // *Environmental Science*. — 2006. — 8. — P. 64–72.
- Wang Yan. Acute toxicity of nanometer titanium dioxide to liver and kidney of mice / Wang Yan, Kang Xian-Jiang, Ding Shi-Wen

- // Journal of Environment and Health. — 2008. — 2. — P. 72—80.
30. Liang Ge-yu. Effects of transbronchial TiO₂ nanoparticles poisoning on liver and kidney in rats / Liang Ge-yu, Pu Yue-pu // *Carcinogenesis, teratogenesis & mutagenesis*. — 2009. — 2. — P. 86—92.
 31. Wang Tian-cheng. Effect of oral ingested large dose nano-titanium dioxide on serum biochemical indexes in mice / Wang Tian-cheng, Wang Jiang-xue // *Industrial Health and Occupational Diseases*. — 2007. — 3. — P. 56—60.
 32. Hou Juan. Effects of titanium dioxide nanoparticles on development and maturation of rat preantral follicle in vitro / Juan Hou, Wang Xu-ying // *Academic Journal of Second Military Medical University*. — 2009. — 8. — P. 16—24.
 33. Warheit D.B. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particles size and surface area / D.B. Warheit, T.R. Webb, C.M. Sayes // *Toxicol. Sci.* — 2006. — 91. — P. 227—236.
 34. Warheit D.B. Pulmonary bioassay studies with nanoscale TiO₂ and fine-quartz particles in rats: toxicity is not dependent upon particle size but on surface characteristics / D.B. Warheit, T.R. Webb, V.L. Colvin // *Toxicol. Sci.* — 2007. — 95. — P. 270-280.
 35. Warheit D.B. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties / D.B. Warheit, T.R. Webb, K.L. Reed // *Toxicology*. — 2007. — 230. — P. 90—104.
 36. Grassian V.H. Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm. / V.H. Grassian, P.T. O'Shaughnessy, A. Adamcakova-Dodd // *Environ Health Perspect.* — 2007. — 115. — P. 397—402.
 37. Liu H. Biochemical toxicity of nano-anatase TiO₂ particles in mice / H. Liu, L. Ma, J. Zhao // *Biol Trace Elem Res.* — 2008. — 129 (1-3). — P. 170—80.
 38. Wang J. Time-dependent translocation and potential impairment of central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles / J. Wang, Y. Liu, F. Jiao, W. Li // *Toxicology*. — 2008. — 10. — P. 1016—1020.
 39. Watanabe M. Differences in the effects of fibrous and particulate titanium dioxide on alveolar macrophages of Fischer 344 rats / M. Watanabe, M. Okada, Y. Kudo // *J. Toxicol. Environ. Health A*. — 2002. — 65. — P. 1047—1060.
 40. Gurr J.R. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells / J.R. Gurr, A.S. Wang, C.H. Chen // *Toxicology*. — 2005. — 213. — P. 66—73.
 41. Wang J.J. Cyto- and genotoxicity of ultrafine TiO₂ particles in cultured human lymphoblastoid cells / J.J. Wang, B.J. Sanderson, H. Wang // *Mutat res.* — 2007. — 628. — P. 99—106.
 42. Liao C.M. Model-based assessment for human inhalation exposure risk to airborne nano/fine titanium dioxide particles / C.M. Liao, Y.H. Chiang, C.P. Chio // *Sci. Total. Environ.* — 2008. — 407. — P. 165—177.
 43. Xia T. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm / T. Xia, M. Kovochich, J. Brant // *Nano Lett.* — 2006. — 6. — P. 1794—1807.
 44. Unfried K. Cellular responses to nanoparticles: Target structures and mechanisms / K. Unfried, C. Albrecht, L-O Klotz // *Nanotoxicology*. — 2007. — 1. — P. 52—71.
 45. Martinon F. The inflammasomes: guardians of the body / F. Martinon, A. Mayor, J. Tschopp // *Annu Rev Immunol.* — 2009. — 27. — P. 229—265.
 46. Ruffini Castiglione M. The effects of nano-TiO₂ on seed germination, development and mitosis of root tip cells of *Vicia narboensis* L. and *Zea mays* L / M. Ruffini Castiglione, L. Giorgetti // *Journal of Nanoparticle Research*. — 2010. — 10. — P. 24—30.
 47. Osier M. Intratracheal inhalation vs intratracheal instillation: differences in particle effects / M. Osier, G. Oberdorster // *Fundamental and Applied Toxicology*. — 1997. — 40. — P. 220—227.
 48. Warheit D.B. Comparative pulmonary toxicity inhalation and instillation studies with different TiO₂ particle formulations: impact of surface treatment on particle toxicity / D.B. Warheit, W.J. Brock, K.P. Lee // *Toxicol. Sci.* — 2005. — 88 (2). — P. 514—524.
 49. Hohn D. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultra fine TiO₂ in the rat / D. Hohn, Y. Steinfartz, R.P. Schins // *J. Hygiene Environ. Health* — 2002. — 205. — P. 239—244.
 50. Rehn B. Investigations on the inflammatory and genotoxic lung, effects of two types of titanium dioxide: untreated and surface treated / B. Rehn // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2003. — 189. — P. 84—95.
 51. Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles / G. Oberdorster // *Int Arch Occup Environ Health*. — 2001. — 74. — P. 1—8.
 52. Pott F. Acute lung toxicity of hydrophobic titanium dioxide in an intratracheal carcinogenicity study with nineteen dusts in rats / F. Pott, M. Roller // *J. Vostal editor* — 1998. — 4. P. 3010—7.
 53. Chen H.W. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice / H.W. Chen, S.F. Su, C.T. Chien // *FASEB J.* — 2006. — 20(13). — P. 2393—2395.
 54. Tsao P.N. Over expression of placenta growth factor contributes to the pathogenesis of pulmonary emphysema / P.N. Tsao, Y.N. Su, H. Li // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — 169. — P. 505—11.
 55. Afag F. Cytotoxicity, pro-oxidant effects and antioxidant depletion in rat lung alveolar macrophages exposed to ultrafine titanium dioxide / F. Afag, P. Abidi, R. Matin // *Appl. Toxicol.* — 1998. — 18. — P. 307-312.
 56. Oberdorster G. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice / G. Oberdorster // *Res. Rep. Health Eff. Inst.* — 2000. — 96. — P. 5—74.
 57. Van Ravenzwaay B. Comparing fate and effects of three particles of different surface properties: nano-TiO₂, pigmentary TiO₂ and quartz / B. van Ravenzwaay, R. Landsiedel, E. Fabian, // *Toxicol Lett.* — 2009. — 186(3). — P. 152—9.
 58. Hamilton R.F. Particle length-dependent titanium dioxide nanomaterials toxicity and bioactivity / R.F. Hamilton, N. Wu, D. Porter // *Particle and Fibre Toxicology* — 2009. — 6 (35). — P. 1—11.
 59. Nemmar A. The acute proinflammatory and prothrombotic effects of pulmonary exposure to rutile TiO₂ nanorods in rats / A. Nemmar, K. Meldhit, B.N. Ali. // *Exp. Biol. Med* — 2008. — 233. — P. 610—619.
 60. Katsuhide F. Effects of ultrafine TiO₂ particles on gene expression profile in human keratinocytes without illumination: Involvement of extracellular matrix and cell adhesion / Fujita Katsuhide, Horie Masanori, Kato Haruhisa // *Toxicology letters* — 2009. — 191. № 2-3. — P. 109—117.
 61. Rong R. Zhu Bio-effects of Nano-TiO₂ on DNA and cellular ultrastructure with different polymorph and size / Rong R. Zhu, Shi L, Wang // *Materials Science and Engineering* — 2009. — 29. — P. 691—696.
 62. Arsac F. DNA Damage Photoinduced by Titanium Dioxide in the Presence of Anionic Vesicles under UV Illumination: Influence of Sodium Chloride Concentration / Fabrice Arsac, Hisao Hidaka // *Journal of Oleo Science* — 2007. — 56 (11). — P. 595—601.
 63. Nemmar A. The acute proinflammatory and prothrombotic effects of pulmonary exposure to rutile TiO₂ nanorods in rats / Abderrahim Nemmar, Khaled Melghit, Badreldin H. Ali // *Exp. Biol. Med.* — 2008. — 233. — P. 610—619
 64. Rothen-Rutishauser Barbara. Translocation of particles and inflammatory responses after exposure to fine particles and nanoparticles in an epithelial airway model / Barbara Rothen-Rutishauser, Christian M?hlfeld, Fabian Blank // *Particle and Fibre Toxicology* — 2007. — 4. — P. 9—14.
 65. Fabian E. Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats / E. Fabian, R. Landsiedel, L. Ma-Hock, K. Wiench // *Arch Toxicol.* 2008. — 82 (3). — P. 151—7.
 66. Biochemical toxicity of nano-anatase TiO₂ particles in mice / Huiting Liu, Linglan Ma, Jinfang Zhao, Jib Liu // *Biological*

- Trace Element Research — 2011. — 129 (1-3). — P. 170—180.
67. Sayes Christie M. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: A cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells / Christie M. Sayes, Rajeev Wahi, Preetha A. Kurian // *Toxicol. Sci.* — 2006. — 92 (1). — P. 174—185.
 68. Magrez A. Cellular toxicity of TiO₂-based nanofilaments / A. Magrez, I. Marpe // *ACS Nano* — 2009. — 3 (8). — P. 2274—2280.
 69. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes / S.J. Kang, B.M. Kim, Y.J. Lee, H.W. Chung // *Environ. Mol. Mutagen.* — 2008. — 49 (5). — P. 399—405.
 70. Long T.C. Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity / T.C. Long, N. Saleh, R.D. Tilton // *Environmental Science & Technology* — 2006. — 40 (14). — P. 4346—4352.
 71. Yun Shi. Synergistic genotoxicity caused by low concentration of titanium dioxide nanoparticles and p,p'-DDT in human hepatocytes / Yun Shi, Jiang-Hua Zhang // email: Bin Lu, 2010, (lublin@mails.tjmu.edu.cn).
 72. Warheit D.B. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area / D.B. Warheit, T.R. Webb, C.M. Sayes // *Toxicol. Sci.* — 2006. — 1. — P. 227—236.
 73. Falck J. Genotoxicity of nanosized and coarse titanium dioxide in human bronchial epithelial cells / J. Falck, H. Lindberg, S. Suhonen, K. Savolainen // Finnish Institute of Occupational Health, International Nanotoxicology Conference, Italy, 2007.
 74. Rahman Omar. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts // Omar Rahman, Lohani Mortashim // *Environ Health Perspect.* — 2002. — № 8. — P. 797—800.
 75. Takeda Ken. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems / Takeda Ken, Suzuki Ken-ichiro, Ishihara Aki // *J. Health Sci.* — 2009. — 55. — № 1. — P. 95—102.
 76. Oberdorster G. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury / G. Oberdorster, J. Ferin, B.E. Lehnert // *Environ Health Perspect.* — 1994. — 102 (5). — P. 173—179.
 77. Bermudez E. Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles / E. Bermudez, J.B. Mangum, B.A. Wong // *Toxicol. Sci.* — 2004. — 77. — P. 347—357.
 78. Driscoll K.E. Intratracheal instillation as an exposure technique for the evaluation of respiratory tract toxicity: uses and limitations / K.E. Driscoll, D.L. Costa, G. Hatch // *Toxicol. Sci.* — 2000. — 55. — P. 24—35.
 79. Shimada A. Translocation pathway of the intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the blood circulation in the mouse / A. Shimada, N. Kawamura, M. Okajima // *Toxicol. Pathology.* — 2006. — 34 (7). — P. 949—957.
 80. Muhlfield C. Reevaluation of pulmonary titanium dioxide nanoparticle distribution using the "relative deposition index": Evidence for clearance through microvasculature / C. Muhlfield, M. Geiser, N. Capp // *Particle and Fibre Toxicology* — 2006. — 4. — P. 7.
 81. Muhlfield C. Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses / C. Muhlfield, B. Rothen-Rutishauser, F. Blank // *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology* — 2008. — 294 (5). — P. 817—829.
 82. Berube K. Combustion-derived nanoparticles: mechanisms of pulmonary toxicity / K. Berube, D. Balharry, K. Sexton // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* — 2007. — 34 (10). — P. 1044—1050.
 83. Sayes C.M. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles / C.M. Sayes, K.L. Reed, D.B. Warheit // *Toxicol. Sci.* — 2007. — 97 (1). — P. 163—180.
 84. Sayes C.M. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells / C.M. Sayes, R. Wahi, P.A. Kurian // *Toxicol. Sci.* — 2006. — 92 (1). — P. 174—185.
 85. Lee K.P. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years / K.P. Lee, H.J. Trochimowicz, C.F. Reinhardt // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1985. — 79. — P. 179—192.
 86. Lee K.P. Pulmonary response to impaired lung clearance in rats following excessive TiO₂ dust deposition / K.P. Lee, N.W. Henry, H.J. Trochimowicz // *Environ Res.* — 1986. — 41. — P. 144—146.
 87. Heinrich U. Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel exhaust, carbon black, and titanium dioxide / U. Heinrich, R. Fuhst, S. Rittinghausen // *Inhal. Toxicol.* — 1995. — 7. — P. 533—556.
 88. Boffetta P. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe / P. Boffetta, A. Soutar, J.W. Cherrie // *Cancer Causes Control* — 2004. — 15. — P. 697—706.
 89. Baan R. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc / R. Baan, K. Straif, Y. Grosse // *The Lancet Oncology* — 2006. — 7 (4). — P. 295—296.
 90. Baan R.A. Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: recent evaluations by an IARC Monographs working group / R.A. Baan // *Inhal. Toxicol.* — 2007. — 19 (1). — P. 213—228.
 91. Mohr U. Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called "19-dust study" / U. Mohr, H. Ernst, M. Roller // *Experimental and Toxicologic Pathology* — 2006. — 58 (1). — P. 13—20.
 92. NIOSH Evaluation of health hazard and recommendations for occupational exposure to titanium dioxide (DRAFT) 2010 P. 158 National Institute for Occupational Safety and Health.
 93. Wang J. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration / J. Wang, G. Zhou, C. Chan // *The journal of physical chemistry.* — 2007. — 168. — P. 176—185.
 94. Elo R. Pulmonary deposits of titanium dioxide in man / R. Elo, K. Maatta, E. Uksila // *Arch. Pathol.* — 1972. — 94. — P. 417—24.
 95. Wake D. Ultrafine aerosols in the workplace / D. Wake, D. Mark, C. Northage // *Ann. Occup. Hyg.* — 46 (1). — 2002. — P. 235—238.
 96. Fryzek J.P. A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States / J.P. Fryzek, B. Chadda, D. Marano // *J. Occup. Environ. Med.* — 2003. — 45 (4). — P. 400—409.
 97. (CCOHS) Canadian Centre for Occupational Health and Safety). (2006, August). Titanium dioxide classified as possibly carcinogenic to humans. Retrieved October 30, 2008, from <http://www.ccohs.ca/headlines/text186.html>.
 98. Ashikaga T. Effect of the photocatalytic activity of TiO₂ on plasmid DNA. Mutation Research / T. Ashikaga, M. Wada, H. Kobayashi // *Genetic toxicology and environmental mutagenesis* — 2000. — 466 (1). — P. 1—7.
 99. International Agency for Research on Cancer (IARC): Titanium dioxide (IARC Group 2B), Summary of data reported, Feb. 2006.
 100. Rothaermel F.T. The nanotech versus the biotech revolution: Sources of productivity in incumbent firm research / F.T. Rothaermel, M. Thursby // *Res. Policy* — 2007. — 36 (6). — P. 832—849.
 101. NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (2009). Approaches to Safe Nanotechnology: Managing the Health and Safety Concerns Associated with Engineered Nanomaterials. Retrieved June 2, 2009 from <http://cdc.gov/niosh/docs/2009-125>.
 102. Shulz J. Distribution of sunscreens on skin / J. Shulz, H. Hohenberg, F. Pflucker // *Adv. Drug Deliv Rev* November — 2002. — 54 (1). — P. 157—163.

103. Mavon A. In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen / A. Mavon, C. Miquel, O. Lejeune // *Scin Pharmacol. Physiol.* — 2007. — 20. — P. 10–20.
104. Nohynek G.J. Nanotechnology, cosmetics and the skin; is there a health risk? / G.J. Nohynek, E.K. Dudour, M.S. Roberts // *Scin Pharmacol. Physiol.* — 2008. — 21. — P. 136–149.
105. Serpone N. Deleterious effects of sunscreen titanium dioxide nanoparticles on DNA: efforts to limit DNA damage by particle surface modification / N. Serpone, A. Salinaro, A. Emeline // *Proc. SPIE* — 2001. — 6 (4258). — P. 86–98.
106. Dunford R. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients / R. Dunford, A. Salinaro, L. Cai // *FEBS Lett* — 1997. — 418. — P. 87–90.
107. Wu Jianhong. Toxicity and penetration of TiO₂ nanoparticles in hairless mice and porcine skin after subchronic dermal exposure / Jianhong Wu, Wei Liu, Chenging Xue // *Toxicol. Lett.* — 2009. — 191. № 1. — P. 1–8.
108. Spelmann Horst. Toxicological evaluation of nanomaterials in cosmetic products / Horst Spelmann // *Altex* — 2008. — 25 (1). — P. 64–65.
109. Faes C. Model averaging using fractional polynomials to estimate a safe level of exposure / C. Faes, M. Aerts // *Risk. Anal.* — 2007. — 27. № 1. — P. 111–123.
110. Hall S. Acute and chronic toxicity of nano-scale TiO₂ particles to freshwater fish, cladocerans, and green algae, and effects of organic and inorganic substrate on TiO₂ toxicity / S. Hall, T. Bradley, J. Moore // *Nanotoxicology* — 2009. — 3 (2). — P. 91–97.
111. Federici G. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Gill injury, oxidative stress, and other physiological effects / G. Federici, B.J. Shaw, R.D. Handy // *Aquat Toxicol.* — 2007. — 84. — P. 415–430.
112. Hsu L.Y. Evaluation of nanoparticle emission for TiO₂ nanopowder coating materials / L.Y. Hsu, H.M. Chein // *J. Nanopart. Res.* — 2007. — 9. — P. 157–167.
113. Mueller N.C. Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment / N.C. Mueller, B. Nowack // *Environ Sci. Technol.* — 2008. — 42. — P. 4447–4453.

Надійшла до редакції 29.09.2011