

# ПРИНЦИПИ, МЕТОДИ І ПОКАЗНИКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОЦІНКИ БЕЗПЕЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК МЕТАЛІВ

*І.М. Трахтенберг, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України,  
доктор мед. наук, Н.М. Дмитруха, доктор біол., наук*

*ДУ «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна*

**РЕЗЮМЕ.** *Мета дослідження* – обґрунтування принципів, методів і показників оцінки безпечності наночастинок металів на основі вивчення та узагальнення даних світової літератури та результатів власних експериментальних токсикологічних досліджень.

**Матеріали та методи дослідження.** *Аналітичний огляд наукових публікацій з використанням бази даних Portalnano, PubMed та Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, дані власних експериментальних досліджень в умовах in vitro та in vivo.*

**Результати.** *У статті представлені дані літератури, що стосуються характеристики фізико-хімічних властивостей наночастинок металів, сфер використання та шляхів надходження до організму, особливостей та механізмів токсичної дії, а також власних експериментальних досліджень есенціальних та токсичних металів в умовах in vitro (культура клітин, білки крові) та in vivo (щури Вістар) з обґрунтуванням принципів, методів і показників оцінки їхньої безпечності.*

**Висновки.** *Наночастинки металів та їх сполук володіють іншими фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють більшу біологічну активність порівняно з їх мікро- та іонними формами. Токсичність наночастинок визначається їх формою і розмірами. Найдрібніші наночастинки викликають більш руйнівний ефект в організмі, при цьому простежується залежність «доза–ефект». Токсикологічні дослідження наночастинок металів та їх сполук повинні включати дослідження цитотоксичності, визначення особливостей та механізмів токсичної дії, які дозволяють оцінити рівень їх потенційної небезпеки для здоров'я людини як високий, середній, низький.*

**Ключові слова:** *нанотоксикологія, наночастинки металів, безпека.*

Сьогодні у світі зростає увага до інноваційних технологій, зокрема нанотехнологій, спрямованих на одержання і використання речовин, що формуються частинками менше 100 нм ( $10^{-9}$  м), які отримали назву наночастинки. Економічно розвинені країни орієнтуються на розвиток і застосування нанотехнологій, як на саму перспективну галузь, обсяг фінансування на дослідження і розробки якої кожного року зростає [1].

Нанотехнологічна продукція швидкими темпами впроваджується в різні сфери діяльності людини. Особливі надії на нанотехнології покладають фахівці у галузі мікроелектроніки та інформаційних технологій. Синтезовані наночастинки (НЧ) і наноматеріали (НМ) вже використовуються в енергетиці, хімічній і будівельній промисловості, сільському господарстві та ветеринарії, виробництві косметики. Розпочато їх впровадження у медицину і фармацію. Перспективним також є використання нанотехнологій і наноматеріалів у харчовій промисловості та охороні довкілля [2-4].

У той же час промислове виробництво та широке впровадження НЧ і НМ, контакт з ними людини та інших живих організмів супроводжується відсутністю ґрунтовних знань про їхній можливий негативний вплив. Це викликає занепокоєння наукової спільноти та потребує вирішення низки медико-біологічних та екологічних проблем. Однією з яких є оцінка безпеки та потенційних ризиків наноматеріалів та нанотехнологій для людини та довкілля. На думку вчених, оцінка безпеки повинна включати проведення комплексних токсикологічних досліджень НЧ і НМ, здійснення гігієнічного регламентування їхнього виробництва і застосування, а також прогнозування можливих ризиків та негативних ефектів впливу на організм людини та навколишнє середовище. Це дозволить контролювати, сертифікувати та впроваджувати якісну та безпечну нанопродукцію [5,6].

В Україні в багатьох наукових установах виконуються фундаментальні дослідження з нанотехнології, створюються нові наноматеріали, які використовуються в проми-

словості, енергетиці, медицині й фармації, сільському господарстві [7].

На жаль, на сьогоднішній день в Україні немає єдиного реєстру НЧ і НМ для аналізу та оцінки їх застосування, не існує єдиної системи методів та чітких критеріїв визначення безпечності, не розроблені методи ідентифікації та кількісного виявлення в організмі та довкіллі. Тому для профілактичної медицини на порядку денному це актуальне питання, а саме: розробка, гармонізація та впровадження системи методів та нормативно-методичної документації щодо оцінки потенційних ризиків впливу НЧ і НМ на людину та інших живих істот.

**Метою наших досліджень** було обґрунтування принципів, методів і показників оцінки безпечності наночастинок металів на основі вивчення та узагальнення даних світової літератури та результатів власних експериментальних токсикологічних досліджень.

#### **Матеріал та методи дослідження**

Проведено аналітичний огляд наукових публікацій з використанням бази даних Portalnano, PubMed та Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського (за 2000–2016 рр.), а також аналіз та узагальнення результатів власних експериментальних досліджень з оцінки токсичності НЧ важких металів в умовах *in vitro* та *in vivo*, які були отримані при виконанні наукової тематики лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин: «Порівняльна токсичність мікро- і наночастинок свинцю в експериментах *in vitro* та *in vivo* (до проблеми удосконалення принципів і методів токсиколого-гігієнічних досліджень важких металів)» (№ держреєстрації 0110U000299, 2010-2012 рр.); «Наукове обґрунтування принципів, методів і показників експериментальної оцінки токсичності наночастинок і наноматеріалів (на прикладі важких металів)» (№ держреєстрації 0113U001447, 2013-2015 рр.).

#### **Результати дослідження**

Сьогодні дослідження з нанонауки активно проводяться у понад 50 країнах

світу. Міжнародною організацією зі стандартизації (International Organization for Standardization — ISO) у 2005 році створено «Технічний комітет 229 — нанотехнології» (ISO/TC 229) з метою розробки міжнародних стандартів термінології, номенклатури, метрології, специфікації, методології тестування і моделювання, а також підготовки інструкцій для галузей охорони здоров'я та безпеки навколишнього середовища [8].

Згідно з резолюцією IV Національного конгресу з біоетики (2010 р., Київ): "...широке впровадження наноматеріалів і нанотехнологій без попередньої оцінки їх безпечності несе реальну загрозу для здоров'я людини і оточуючого середовища. Існує необхідність першочерговості розробок питань нанобезпеки та нанотоксикології, створення методології в цій галузі, зокрема встановлення безпечних рівнів впливу на організм людини. Необхідне проведення повного комплексу досліджень токсикологічної оцінки нанопрепаратів та наноматеріалів..." [9].

Детальне вивчення поведінки наночастинок у живому організмі нині є одним з пріоритетних завдань профілактичної токсикології, її нового розділу — нанотоксикології. Найважливішими питаннями, які повинна вирішувати нова дисципліна, є вивчення фундаментальних закономірностей проявів біологічної та токсичної дії наночастинок залежно від їхньої форми, розміру, початкового матеріалу, площі поверхні, заряду й інших фізико-хімічних особливостей будови, а також дози, шляху введення, вмісту в органах-мішенях та тривалості дії. Дуже важливою є також оцінка можливих віддалених ефектів токсичної дії наночастинок, зокрема мутагенних та генотоксичних [6, 10, 11].

#### **Фізико-хімічні властивості наночастинок металів**

Згідно з визначенням до наночастинок і наноматеріалів відносять структури, які мають розмір від 1 до 100 нм. Наночастинки металів та утворювані ними нанокластери є одними з перших продуктів нанотехнології. В літературі представлені

огляди, де надана класифікація наночастинок металів та наноматеріалів, що їх містять, описані способи одержання та сфери застосування. Відзначається, що НЧ металів характеризуються комплексом фізичних і хімічних властивостей та біологічною дією, які часто радикально відрізняються від тієї ж речовини у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій [12-14]. До таких особливостей відносяться:

1. Збільшення хімічного потенціалу речовин, що спричиняє зміни розчинності, реакційної та каталітичної здатностей НЧ та їх компонентів.

2. Велика питома поверхня НЧ, яка веде до зростання адсорбційної ємності, хімічної реакційної здатності та каталітичних властивостей, збільшення продукції вільних радикалів й активних форм кисню, що викликає пошкодження біологічних структур.

3. Ультрамалі розміри та різноманітність форм НЧ обумовлюють підвищення біодоступності, подолання біобар'єрів (гематоенцефалічного, гістогематичного, плацентарного), вбудовування у мембрани клітин, проникнення в органели, можливість зв'язування з нуклеїновими кислотами та білками зі зміною їхніх функцій.

4. Висока адсорбційна активність НЧ сприяє поглинанню на одиницю своєї маси у багато разів більше речовин, що адсорбуються. Можлива адсорбція різноманітних контамінатів полегшує їх транспорт в середину клітини, що різко підвищує токсичність.

5. Висока здатність НЧ до акумуляції пов'язана з їхньою гідрофобністю чи електричним зарядом, що призводить до накопичення їх в рослинних і тваринних органах, а також в мікроорганізмах з передачею по харчових ланцюжках, тим самим збільшуючи надходження до організму людини.

6. Через малі розміри НЧ не розпізнаються захисними силами організму, не зазнають біотрансформації, повільно виводяться із організму.

Отже, все вищезазначене засвідчує, що НЧ металів та металовмісним НМ притаманні специфічні фізико-хімічні властиво-

сті та біологічна дія. Це дає підстави розглядати їх як особливий тип матеріалів або продуктів, оцінка потенційного ризику яких для здоров'я людини та стану довкілля є обов'язковою [12-15].

### **Шляхи надходження наночастинок металів до організму**

Штучно синтезовані НЧ металів розділяють на ті, що мають біоцидні, електричні, каталітичні та магнітні властивості. Це дозволяє спрямовано використовувати їх в багатьох галузях промисловості, зокрема при створенні нових ефективних каталізаторів для нафтохімічної промисловості, для виготовлення сучасних сенсорних систем, конструкційної кераміки і сорбентів, в медицині й фармакології для діагностики і лікування інфекційних та онкологічних захворювань, для отримання матеріалів з бактерицидними властивостями, в сільському господарстві для препаратів захисту і росту рослин та тварин, в косметичних препаратах, в охороні довкілля тощо [2,16].

Вважається, що основними шляхами надходження НЧ, у тому числі й металів, до людського організму є інгаляційний (з повітрям), пероральний (з їжею та водою), транскутанний (через шкіру) [16].

Встановлено, що наночастинок здатні проходити крізь звичайні захисні бар'єри: шлунковий, плацентарний, гематоенцефалічний, а також можуть розповсюджуватися по ходу відростків нервових клітин, кровоносних і лімфатичних судин. Потрапляючи з повітрям у вигляді аерозолі, НЧ легко проникають у внутрішньолегенеий простір, вільно надходять із легенів до кровотоку, і таким чином можуть транспортуватися до різних систем й органів, проте вони здатні більше осідати в носі, ротовій порожнині або легенях. До шлунково-кишкового тракту (ШКТ) можуть потрапити не лише безпосередньо з їжею чи водою, а й зі слизом із дихальних шляхів. Деякі вчені вважають, що наночастинок, які потрапляють до кишечника, здатні проходити через його слизові оболонки та розподілятися по організму гематогенним шляхом (рис.1).

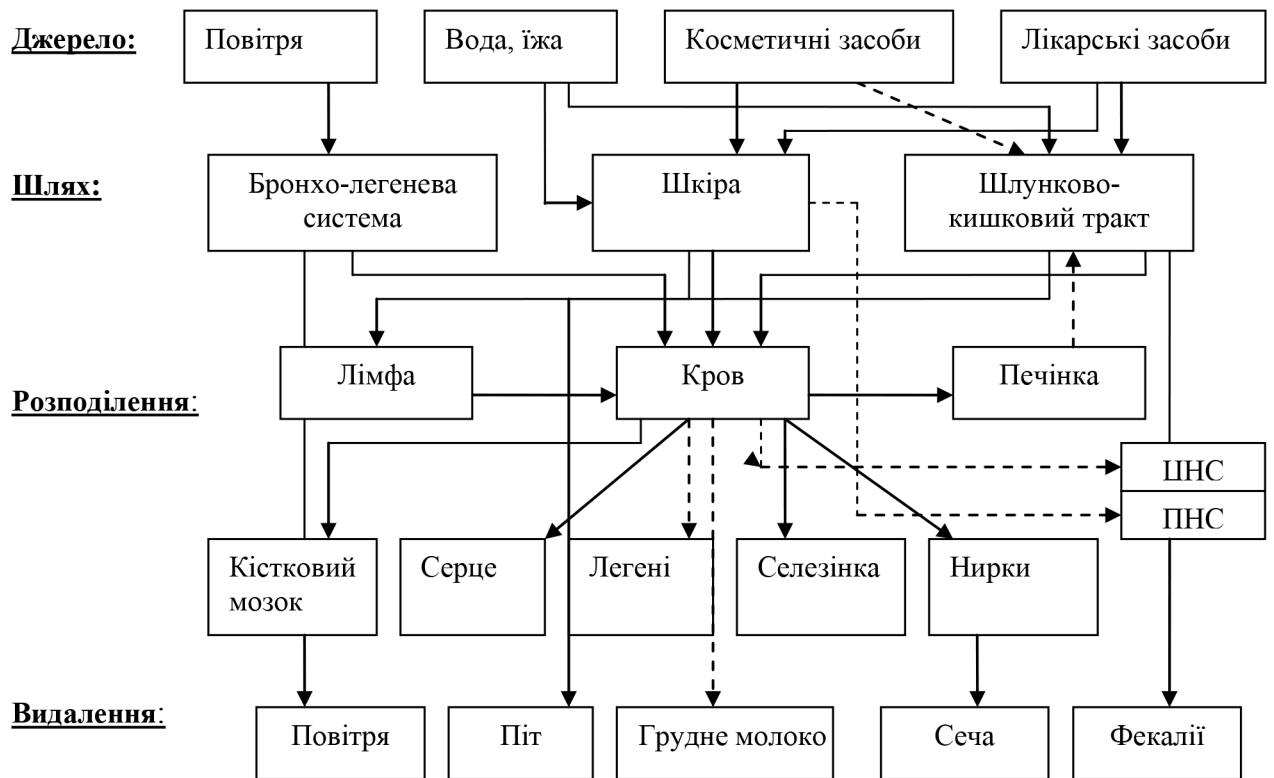


Рис. 1. Джерела і шляхи надходження, розподілення та видалення наночастинок металів в організмі (—→ доказовий, -----→ потенційний).

Питання щодо можливості транскутанного шляху потрапляння НЧ до організму хребтних залишається дискусійним, хоча є повідомлення про здатність квантових міток проникати через шкіру свиней, причому проникність останніх залежить від розміру мітки та хімічного складу її зовнішньої оболонки. Передбачуваним також є інкорпорування НЧ через інші анатомічні утворення, які контактують з довкіллям: очне яблуко, барабанна перетинка слухового аналізатора, слизові оболонки органів сечостатевої системи, пряма кишка. Маючи тривалий період напіввиведення, НЧ металів у край важко виводяться з організму [16].

Вибіркове накопичення НЧ в органах і тканинах, різних типах клітин і в певних клітинних структурах обумовлює їхній пошкоджуючий вплив, при цьому простежується залежність органів-мішеней від шляху надходження. Так, органами-мішенями для НЧ, що циркулюють у повітрі, в першу чергу, є легені з розвитком патологій бронхо-легеневої системи (астма, хронічний обструктивний бронхіт, емфізема, рак

легенів). З боку серцево-судинної системи НЧ металів можуть викликати атеросклероз, тромбоз, гіпертонію, аритмію та захворювання серця. Наночастинки, що надходять до ШКТ, можуть спричинити цироз печінки, хворобу Крона та колоректальний рак, а в нирках — гломерулонефрит. Проникнення НЧ в головний мозок може викликати нейродегенеративні захворювання (хвороби Паркінсона і Альцгеймера). При потраплянні до організму НЧ можуть посилювати чи пригнічувати імунну відповідь, що спричиняє розвиток алергічних та аутоімунних захворювань (дерматити, васкуліти) та онкологічної патології (рис. 2).

Слід відзначити, що клінічні прояви визначаються вмістом того чи іншого хімічного елемента в складі кожної конкретної наночастинок, а ультрамалі розміри сприяють значному посиленню їхнього токсичного ефекту [17].

#### Оцінка токсичної дії наночастинок металів в умовах *in vitro* та *in vivo*

Серед найбільш досліджених НЧ металів, які сьогодні широко використовують у

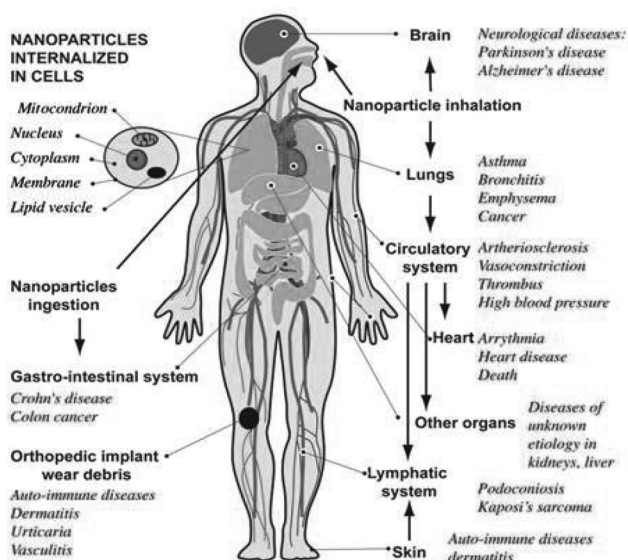


Рис. 2. Органи-мішені ушкоджуючої дії та захоплення, асоційовані з наночастинками [17].

фармакологічних препаратах, косметичних засобах, сільському господарстві, слід виділити НЧ золота, срібла, заліза, міді, цинку.

Антимікробні властивості колоїдного срібла відомі ще з XIX століття, однак тільки в останнє десятиліття постало питання про його широке застосування. Доведено, що нанорозмірне срібло вбиває переважно більшість відомих патогенних бактерій та грибків і є більш активним, ніж сучасні антибіотики. Завдяки цим властивостям наносрібло як дезінфектант використовується в медицині, ветеринарії, харчовій промисловості тощо [18].

При визначенні токсичності препаратів наносрібла переважають дослідження *in vitro* на культурах клітин, зокрема досліджено вплив сферичних НЧ срібла діаметром 7–20 нм на культури клітин фібробластів та гепатоцитів мишей [19]. Встановлено, що цитотоксична дія НЧ срібла на клітини має місце вже при їхній концентрації на рівні 30 мкг/мл для фібробластів та 225 мкг/мл для гепатоцитів. При дослідженні токсичного впливу наносрібла розміром 5 нм на культуру клітин лінії HeLa S3 встановлено, що життєздатність цих клітин різко падала при концентрації НЧ срібла 120 мг/мл. Токсичні ефекти, які проявлялись апоптозом клітин, спостерігали при концентраціях наносрібла

60 мг/мл. Дані цифри є приблизно у 5,4 раза більшими у порівнянні з розчином нітрату срібла, що свідчить про меншу токсичність срібла у формі НЧ [19, 20]. На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що цитотоксична дія НЧ відбувається за рахунок їхнього проникнення в середину клітин з наступною генерацією оксидативного стресу, зниженням функції мітохондрій, стимуляцією апоптозу та некрозу клітин.

Враховуючи високі біоцидні властивості НЧ срібла, зокрема цитотоксичну дію відносно мікроорганізмів та культур клітин, виникає питання, чи не можуть вони ушкоджувати клітини людини і тварин за умови їх застосування? Експериментальні дослідження на тваринах дозволили встановити, що токсичність НЧ срібла для мишей та щурів значно менша, ніж іонна форма ( $DL_{50}$  колоїдного розчину срібла та срібла нітрату становить 2820 та 125 мг/кг відповідно) [21]. При дослідженні гострої токсичності на щурах Sprague Dawley гелю з НЧ срібла встановлено, що  $DL_{50}$  при нанесенні на шкіру становила понад 2000 мг/кг, а  $DL_{50}$  при прийомі перорально — 1266 мг/кг. Досліджено також, що дози наносрібла  $1,32 \times 10^6$  частинок/см та  $61$  мкг/м<sup>3</sup> є нешкідливими при вдиханні для щурів лінії Sprague Dawley. За результатами виконаних досліджень, американськими спеціалістами з гігієни для срібного пилу встановлена ГДК у повітрі робочої зони на рівні  $0,1$  мг/м<sup>3</sup> ( $2,16 \times 10^6$  частинок/см<sup>3</sup>) [22].

Іншим популярним металом, який широко використовується людиною з давніх часів, є золото. В дослідженнях [23] встановлено, що ембріотоксичні властивості НЧ золота сильніше виявляються у частинок розміром 0,8 нм, ніж 1,5 нм, тоді як тератогенний ефект проявляється незалежно від їхнього розміру. Показано, що тип і спосіб модифікації поверхні НЧ золота впливає на розвиток токсичного ефекту, зокрема на функціональну активність макрофагів. Досліджено також, що НЧ золота розміром 20, 30 і 45 нм за умови одноразового внутрішньовенного введення щурам не виявляли ДНК ушкоджувальної дії в клітинах печінки, нирок, кишковика та кісткового мозку,

протее частинки 20 нм укоджували ДНК в клітинах селезінки [24, 25].

На сьогодні також проведені широко-масштабні дослідження з вивчення біологічної дії нанопорошків заліза, які описані в монографії Л.В. Коваленко і Г.Е. Фолманіса [26]. Досліджено вплив НЧ заліза на організм мишей, щурів, великої рогатої худоби, птахів, риб, деякі рослинні об'єкти. Встановлено, що гостре пероральне введення мишам суспензії НЧ заліза в дозі 50, 100 і 500 (мкг/кг) не викликало будь-яких токсичних ефектів. Тільки дробове введення доз 1000, 2000 і 5000 (мкг/кг) призводило до розвитку запального процесу на слизовій шлунка і кишковика, а також порушення гемопоезу. На основі отриманих результатів механізм токсичної дії НЧ заліза автори пов'язують зі стимуляцією оксидативного стресу, порушенням функцій мітохондрій і збільшенням проникності мембран клітин.

Іншими авторами показано [27], що однократне введення НЧ оксида заліза ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) у концентрації 100 мг/мл стимулювало дихальну функцію клітин крові, змінювало геометричний профіль еритроцитів, індукувало конформаційну перебудову гемоглобіну. Дослідження гострої токсичності на щурах і собаках показало, що НЧ оксиду заліза проявляли токсичну дію в дозах, що перевищують 400 мг/кг. При вивченні хронічної токсичності цього препарату виявлено збільшення активності ферментів АЛАТ і АсАТ у крові, асоційованих з цитоморфологічними змінами в печінці. Препарат не володів генотоксичністю, проте були виявлені тератогенний ефект і ембріотоксичність

У роботі [28] показано, що інгаляційний вплив НЧ оксиду заліза розмірами 22 і 280 нм на щурів лінії Sprague Dawley в дозах 0,8 і 20,0 (мг/кг) викликав індукцію активних форм кисню в клітинах, гіперемію, гіперплазію і фіброз тканини легенів, а також порушення системи згортання крові.

Порівняльне вивчення токсичності НЧ міді (23,5 нм), мікрочастинок (17 мікрон) та іонів ( $\text{CuCl}_2$ ) на мишах при пероральному введенні дозволило розрахувати параметри

гострої токсичності ( $\text{DL}_{50}$ ), які становили відповідно: 413, 5000 і 110 (мг/кг). Органами-мішенями токсичного впливу НЧ міді виявилися печінка, селезінка, нирки [29].

Відмінності в токсичності нано- і мікрочастинок цинку також були показані на дорослих мишах. При цьому НЧ цинку виявилися більш токсичними, викликали анемію та порушення системи згортання крові, в обох випадках спостерігалось ураження ниркової функції [30].

Серед НЧ металів, які широко використовуються як у чистому вигляді, так і в складі наноматеріалів, є діоксид титану ( $\text{TiO}_2$ ). Токсикологічні дослідження малих (250 нм) і ультрамалих (20 нм) частинок  $\text{TiO}_2$  при інгаляційному введенні щурам показали, що частинки розміром 20 нм здатні накопичуватися в легенях, викликати запалення та фіброз, стимулювати утворення вільних радикалів та проявляти шкідливу дію щодо до ДНК лімфоцитів і клітин мозку [31]. За умови перорального однократного введення НЧ  $\text{TiO}_2$  встановлено, що частинки розміром 25 і 80 нм були більш токсичними, інтенсивніше проникали в легені, печінку, селезінку порівняно з тими, які мали більший розмір (250 нм) [32]. Авторами відзначено, що менші частинки виводились повільніше, оскільки вони не підлягали фагоцитозу і, таким чином, довше перебували в організмі (період напіввиведення з легень для НЧ  $\text{TiO}_2$  розміром 25 і 250 нм становив від 117 до 541 днів).

У статті [33] відзначено, що наночастинки  $\text{TiO}_2$  мають канцерогенну дію, тоді як звичайний оксид титану є нетоксичною, індеферентною сполукою і широко використовується в ліках та косметиці. Авторами досліджено гостру і хронічну токсичність НЧ  $\text{TiO}_2$  у мишей. Встановлено, що основним механізмом токсичної дії НЧ виявилася індукція активних форм кисню, реактивність залежала не лише від розмірів частинок, але й від того, якою структурою був представлений  $\text{TiO}_2$ , – кристалічною чи аморфною.

Досліджено також, що токсичними властивостями володіють НЧ алюмінію, які

здатні пригнічувати синтез м-РНК, стимулювати проліферацію клітин, індукувати проатерогенне запалення, викликати порушення функцій мітохондрій [34].

Відомо також, що наночастинки токсичних важких металів, зокрема CdSe/ZnSe 2–3 нм через 2 години за умови інгаляційного надходження здатні долати гемато-енцефалічний бар'єр і проникати в кору головного мозку підслідних тварин та викликати нейродегенеративні процеси [34].

Узагальнюючи представлені дані літератури, можна дійти висновку, що токсичність НЧ металів та їхніх сполук залежить від розміру, площі поверхні, заряду частинки, вихідного матеріалу, дози, шляху надходження, розчинності та терміну дії. В проведених дослідженнях відзначено, що токсичність НЧ металів визначається їхньою формою і розмірами, найдрібніші НЧ викликають більш руйнівний ефект у організмі, причому чітко простежується залежність «доза–ефект». Визначальним в механізмі токсичності НЧ металів є розвиток оксидативного стресу, який може призвести до перекисного окислення ліпідів, ушкодження мембрани клітин, стимуляції синтезу прозапальних цитокінів, розвитку

запальної реакції та апоптозу клітин, ушкодження ядра та ДНК та генотоксичних ефектів, денатурації протеїнів (рис.3) [36].

Слід відзначити, що дослідження з нанотоксикології сьогодні проводяться в багатьох науково-дослідних установах України. Зокрема в ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзеєва НАМН України» створено відділ з вивчення безпеки нанотехнологій та наноматеріалів, де вивчаються бактерицидні та токсичні властивості наносрібла й інших наноматеріалів [37].

На кафедрі гігієни праці та професійних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проводяться дослідження з вивчення умов праці при виробництві наночастинок та токсичності наночастинок срібла [38].

Дослідження з біопезпеки нанотехнологій та нанотоксикології активно проводяться в ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» [10,12,13, 39]. Так, у лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин, починаючи з 2010 року, проводяться дослідження з оцінки токсичності важких металів у формі наночастинок в модельних експериментах *in vitro* та *in vivo*.

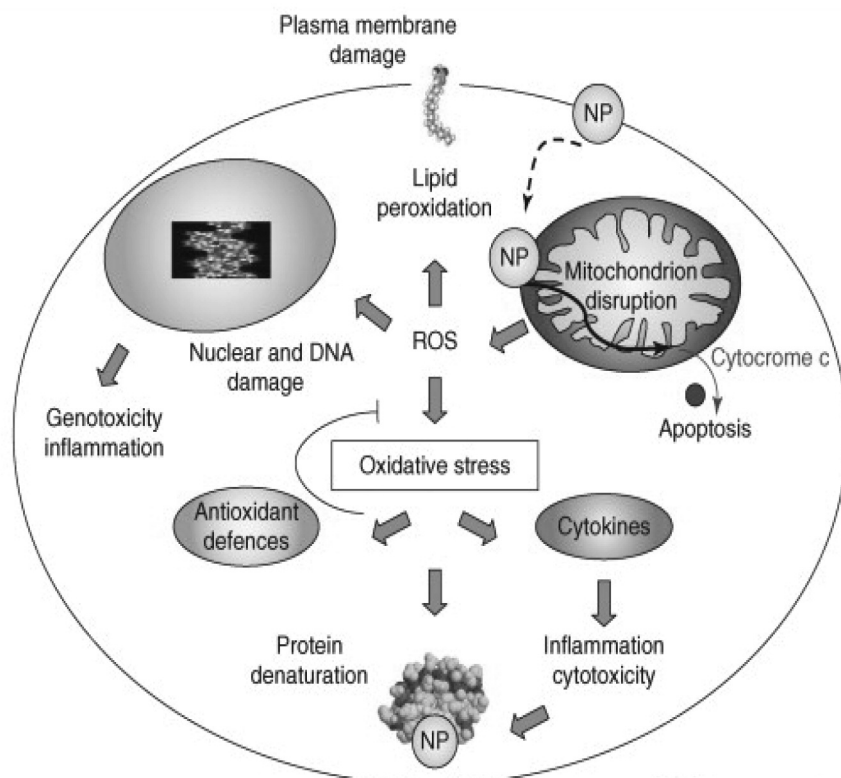


Рис. 3. Механізми токсичної дії наночастинок металів [36].

В умовах *in vitro* проведено оцінку біологічної активності цитратів металів (Fe, Cu, Zn, Mg), отриманих ерозійно-вибуховою нанотехнологією за методом Капленка-Косінова, з розміром частинок понад 200 нм. Досліджено їх вплив на фібробласти та епітеліоцити миші, культури клітин людини Hep-G2 (гепатокарцинома), A-549 (недрібноклітинний рак легень), Colo-205 (колоректальний рак), NaCat (нормальні кератиноцити) та білків сироватки крові людини (альбумін, імуноглобулін). Встановлено, що найбільшу цитотоксичну активність відносно культури клітин проявляли НЧ Cu та Zn, найменшу – Mg. Найбільша активність щодо білків плазми крові людини визначена для НЧ Fe, а найменша – НЧ Mg. Результати досліджень свідчать, що цитотоксична та денатуруюча активність одного й того ж металу була різною, що може вказувати на різні мішені їхньої токсичної дії [40,41].

Проведені *in vitro* та *in vivo* дослідження з визначення особливостей токсичної дії НЧ сульфиду свинцю (PbS) (середній розмір частинок 30 і 65 нм), та іонів свинцю (нітрат свинцю та ацетату свинцю). Встановлено, що НЧ PbS порівняно з нітратом свинцю проявили більший токсичний ефект по відношенню до культури клітин Hep-G2, A-549 та Colo-205. Крім того, НЧ PbS викликали трансформацію клітин, що може свідчити про генотоксичність та канцерогенність сполук свинцю у наноформі [42].

Встановлено також, що НЧ PbS в умовах *in vitro* були більш активними по відношенню до білків сироватки крові людини (альбумін, глобулін, білки системи згортання крові), ніж іони металу. Останнє може призвести до зміни їхньої функціональної активності [43].

У дослідах *in vivo* після 30-ти внутрішньоочеревних введень сполук свинцю щурам Вістар встановлені деякі особливості їхньої токсичності залежно від розміру частинок. Встановлено, що не залежно від розміру частинок свинець викликав у щурів порушення синтезу гемі, зміни клітинного складу периферичної крові. Гепатотоксична дія сполук свинцю харак-

теризувалась збільшенням активності ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ) після 30-ти введень нітрату свинцю та у постекспозиційний період після введення PbS 30 нм, що вказує на токсичне ушкодження клітин печінки. Зниження рівня холестерину, тригліцеридів та  $\beta$ -ліпідів, особливо після введення PbS розміром 30 нм характеризує їх більший токсичний вплив на паренхіматозні органи. Показано, що при дії сполук свинцю у формі наночастинок та іонів відбувається підвищення рівня поліненасичених жирних кислот, зокрема, арахідонової, а також зниження рівня ненасичених жирних кислот. У постекспозиційному періоді у тварин, які отримували нітрат свинцю та сульфід свинцю з частинками більшого розміру відбувалась нормалізація рівня жирних кислот у гомогенаті тканини головного мозку, тоді як після введення НЧ PbS меншого розміру було виявлено дискоординацію процесів обміну ліпідів, зміни вмісту жирних кислот, що може бути обумовлене розвитком патологічного процесу через активації ПОЛ [44-47].

В експерименті на щурах, яким в очередину вводили колоїдні розчини  $Fe_2O_3$  з різними розмірами частинок (19 нм, 75 нм і 400 нм), визначено достовірне порівняно з контролем збільшення вмісту заліза в крові печінці, селезінці, нирках та тимусі, порушення балансу макро- і мікроелементного складу (вмісту Mg, Ca, Zn, Cu) у цільній крові та печінці щурів дослідних груп, яким вводили НЧ оксиду заліза 19 нм, а для НЧ 75 нм після припинення експозиції. Досліджено, що надходячи до організму щурів, НЧ  $Fe_2O_3$  спричиняли загальнотоксичну дію на організм, впливали на біохімічні показники, що характеризують білковий, ліпідний та вуглеводний обміни та порушення морфо-функціонального стану печінки, нирок. Біохімічними ознаками ушкодження печінки були підвищена активність ферментів АлАТ і лужної фосфатази, збільшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові. На ураження нирок за впливу НЧ  $Fe_2O_3$  19 і 75 нм вказують збільшені рівні сечовини та креатиніну. При цьому більш токсичними



виявились розчин  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  з НЧ 75 нм [48]. Наночастинки  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  обох розмірів спричиняли стимуляцію оксидативних процесів, зокрема, респіраторний вибух в нейтрофілах і макрофагах, збільшення рівня імунних комплексів після 30-ти введень і зменшення їх у постекспозиційний період, що свідчить про активацію клітинних і гуморальних механізмів природного імунітету. Крім того, НЧ  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , особливо 19 нм, при надходженні до організму щурів стимулювали відповідь в імунних органах (первинному – тимусі і вторинному – селезінка), що свідчить про їхню високу імуногенну активність [49].

Таким чином, у результаті проведених експериментальних досліджень було виявлено деякі особливості токсичної дії сполук свинцю і оксиду заліза у формі наночастинок. Вони характеризувались певними відмінностями щодо впливу на проліферацію клітин і метаболічні процеси в них, зміни активності білків плазми крові, морфологічної структури та біохімічних процесів у життєво важливих органах і системах. Слід відзначити, що виразність токсичного впливу НЧ металів на організм піддослідних тварин залежала від природи металу, розміру частинок, дози та терміну експозиції.

#### **Принципи, методи та показники оцінки безпечності наночастинок металів**

Сьогодні дослідження з токсикології наноматеріалів проводяться у США, Євросоюзі, Російській Федерації й інших країнах, а також міжнародними організаціями (ВООЗ, ФАО, ILSI). Вперше проблема токсичності продуктів нанотехнології виникла перед вченими різних галузей в 2004 році в Гейнсвилі (Флорида). Пізніше ця тема розглядалась у фундаментальній статті Oberdorster G. et al. (2005) [50], які запропонували певний підхід до оцінки токсичності наночастинок. Питання впливу промислових наночастинок на здоров'я людини обговорювалось на нараді, яка відбувалась у Вашингтоні 6-7 квітня 2006 року. Учасники наради накреслили загальну політику та стратегічні можливості для

прискорення розробки та впровадження протоколів тестування наночастинок. Нанотоксикологічним проблемам були присвячені Міжнародні конференції: Nanotoxicology 2007, яка проходила в San Servolo (Venice, Italy) та Nanotoxicology 2008 (Zurich, Switzerland), а також 5-й Міжнародний форум з нанотоксикології (Nanotoxicology 2010), що відбувся 2-4 червня 2010 р. (Edinburgh, Scotland), 6-а Міжнародна конференція з нанотоксикології Nanotoxicology 2012 (Beijing, China), проведена 4-7 вересня 2012 року. Актуальні питання з проблеми нанотоксикології сьогодні висвітлюються в спеціальних наукових журналах ("Nanotoxicology", "Nano-letters" та інші), монографіях, посібниках, інтернет-сайтах (наприклад, <http://nano-digest.ru>).

Слід відзначити, що нагальні питання нанотоксикології і нанофармакології в Україні щорічно обговорюються на засіданні секції «Конструктивні та функціональні матеріали для медицини» Наукової ради з нових матеріалів при комітеті Міжнародної асоціації НАН України в Інституті електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України (2013 -2016 рр.).

Науковці всіх країн єдині в тому, що питання токсичності наночастинок і наноматеріалів багатогранне, недостатньо вивчене та вимагає комплексного підходу. На жаль, традиційних токсикологічних підходів щодо оцінки впливу речовин у нанорозмірному стані недостатньо, а закономірність „доза-ефект” є не зовсім справедливою для наноматеріалів.

Узагальнюючи дані літератури з питань нанотоксикології та отримані нами результати експериментальних досліджень порівняльної токсичності мікро- і наночастинок важких металів, можна дійти висновку, що токсикологічна оцінка матеріалів і препаратів, які містять наночастинки металів повинна обов'язково включати досліди в умовах *in vitro* та *in vivo*.

#### **У дослідях в умовах *in vitro* проводиться:**

- оцінка цитотоксичної дії та визначення гострої токсичності ( $\text{IC}_{50}$ ,  $\text{EC}_{50}$ );
- визначення органотоксичності (нейротоксичність, гепатотоксичність, кардіо-

- токсичність, імунотоксичність, нефротоксичність та ін.) на культурах клітин різних ліній та різного органного походження;
- з'ясування механізмів взаємодії наноматеріалів з мембранними рецепторами та проникнення через біомембрани;
- оцінка порушення функції мітохондрій, розвиток оксидативного стресу;
- визначення впливу наноматеріалів на процес апоптозу клітин;
- вивчення взаємодії наноматеріалів з білками і нуклеїновими кислотами;
- дослідження генотоксичності та мутагенності.

**В експерименті на тваринах (*in vivo*) виконуються:**

- визначення параметрів гострої, підгострої і хронічної токсичності;
- визначення розподілу наноматеріалів в органах і тканинах;
- дослідження впливу наноматеріалів на метаболічні процеси (білковий, вуглеводний і ліпідний обміни);
- визначення активності ферментів, які мають внутрішньоклітинну локалізацію і є маркерами цитолізу;
- дослідження взаємодії з компонентами неспецифічної природної резистентності організму;
- оцінка потенційної алергенності, ембріотоксичності, тератогенності, кан-

церогенності.

З урахуванням зазначеного на прикладі наночастинок металів запропоновано алгоритм оцінки безпеки НЧ і НМ, орієнтований, перш за все, на їх скринінг з метою виявлення потенційних ризиків при виробництві і застосуванні (рис.4).

З метою впровадження запропонованих принципів, методів і показників для оцінки безпечного використання наночастинок металів Державною установою «Інститут медицини праці НАМН» спільно з Інститутом біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця, МОЗ України розроблені та затверджені методичні рекомендації «Оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів», які затверджено на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України від 26.19. 2013 року. У цих методичних рекомендаціях здійснено узагальнення фундаментальних наукових розробок з нанотоксикології даних установ, які стали підґрунтям для методичного забезпечення розробки єдиної системи оцінювання безпеки лікарських препаратів, що містять наночастинок металів. Запропоновано комплекс тестів, який дозволяє оцінити безпечність наноматеріалів штучного походження за їх впливом на показники життєдіяльності біологічних систем різ-



Рис. 4. Алгоритм дослідження токсичної дії наночастинок металів.

ного рівня організації (мікроорганізми, компоненти клітин еукаріотичних організмів, культури клітин тварин та людей, організм лабораторних тварин [51, 52].

На основі такого комплексного дослідження та отриманих результатів можна вирізняти три рівні потенційної небезпеки наночастинок і наноматеріалів. А саме, **високий рівень** потенційної небезпеки визначається наявністю генотоксичної, цитотоксичної, мутагенної та імунотоксичної дії, негативним впливом на ключові біохімічні параметри та загальним негативним впливом на фізіологічний стан живого організму. **Середній рівень** потенційної небезпеки передбачає відсутність генотоксичної, мутагенної дії, впливу на ключові біохімічні параметри та наявність деякої негативної цитотоксичної дії чи погіршення загального фізіологічного стану живого організму. **Низький рівень** потенційної небезпеки нанопрепарату свідчить про відсутність генотоксичної, цитотоксичної, мутагенної дії, негативно-

го впливу на ключові біохімічні та імунологічні параметри та на загальний фізіологічний стан живого організму [51].

**Висновок.** Представлені дані літератури та власних експериментальних досліджень дозволяють дійти висновку, що наночастинки металів та їх сполук володіють іншими фізико-хімічними властивостями, які обумовлюють більшу біологічну активність порівняно з їхнім мікро- та іонними формами. Токсичність наночастинок визначається їх формою і розмірами. Найдрібніші наночастинки викликають більш руйнівний ефект в організмі, при цьому простежується залежність «доза–ефект». Токсикологічні дослідження наночастинок металів та їхніх сполук повинні включати визначення цито- та органотоксичності, встановлення особливостей та механізмів токсичної дії, які дозволяють оцінити рівень їхньої потенційної небезпеки для здоров'я людини як високий, середній, низький.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балабанов В.И. Нанотехнологии / В.И. Балабанов // Наука будущего. – М.: Эксмо, 2009. – С. 215–220.
2. Чекман І.С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І.С. Чекман // Укр. біохімічний журнал. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122–129.
3. Нанотехнології в сучасному сільському господарстві / О.В. Ситар, Н.В. Новицька, Н.Ю. Таран [та ін.] // Фізика живого. – 2010. – Т.18. – С. 113–116.
4. Наноматеріали і нанотехнології в ветеринарній практиці / В.Б. Борисевич, В.Г. Каплуненко, Н.В. Косинов [и др.]; под редакцией В.Б. Борисевича, В.Г. Каплуненко. – К.: ВД «Авіцена», 2012. – 512 с.
5. Картель М.Т. Концепція методології ідентифікації та токсикологічних досліджень наноматеріалів і оцінки ризику для людського організму та довкілля при їх виробництві і застосуванні / М.Т. Картель, В.П. Терещенко // Междвед. сборник научн. трудов «Химия, физика и технология поверхности», Киев, Наукова думка. – 2008. – Выпуск №14. – С. 565–583.
6. Проданчук Н.Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований / Н.Г. Проданчук, Г.М. Балан // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – № 3-4. – С. 4–18.
7. Державна науково-технічна програма «Нанотехнології і наноматеріали» на 2010–2014 роки (Постанова Кабінету Міністрів України від 28 жовтня 2009 р. № 1231) / Офіційний вісник України. – 2009. – № 90. – 9 с.
8. ISO/TS 11360:2010 Nanotechnologies – Methodology for the classification and categorization of nanomaterials. – Ed.2010 –07–15. – ISO, 2010. – 32 p.
9. Резолюція IV Національного конгресу з біоетики 20-23 вересня 2010 Київ, Україна. – biomed.nas.gov.ua/files/resolution\_ua.pdf.
10. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І.С. Чекман, А.М. Сердюк, Ю.І. Кундієв, І.М. Трахтенберг [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 1 (48). – С.3–7.
11. 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. 832–839.
12. Трахтенберг І.М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико-хімічні та токсичні властивості / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 4 (37). – С. 62–74.
13. Андрусишина І.Н. Наночастиці металлов: способи получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности / И.Н. Андрусишина // Современные проблемы токсикологии. – 2011. – № 3. – С. 5–14.
14. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? / J. Jiang, G. Oberdorster, A. Elder [et al.] // Nanotoxicology. – 2008. – V. 2. – Iss. 1. – P. 33–42.
15. Леоненко Н.С. Особливості фізико-хімічних властивостей та токсичної дії наноматеріалів – до проблеми оцінки їхнього впливу на живі організми (огляд літератури) / Н.С. Леоненко, О.В. Демецька, О.Б. Леоненко // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2016. – № 1. – С. 64–76.

16. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance / C. Medina, M.J. Dantos-Martinez, A. Radomski [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2007. – V.150. – P. 552–558.
17. *Buzea C.* Nanomaterial and nanoparticles: Sources and toxicity / C/ Buzea, I. Pacheco and K. Robble. // *Biointerphases*. – 2007. – V. 2 (4). P. 49–55.
18. *Shahverdy A.R.* Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus* and *Escherichia coli* / Shahverdy A.R., Fakhimi Ali, Minaian Sara // *Nanoveicine-Nanotechnology biology and medicine*. – 2007. – V. 3(2). – P.168–171.
19. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement / Alt V., Bechert Th., Steinrücke P. [et al.] // *Biomaterials*. – 2004. – V. 25 (18). – P. 4383–4391.
20. *Braydich-Stolle L.* Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells / L. Braydich-Stolle, S. Hussain, J. Schlager // *Toxicological Sciences*. – 2005. – V.3, № 2. – P.38–42.
21. *Wijnhoven S. W. P.* Nano-silver - a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment / Susan W. P. Wijnhoven, Willie J. G. M. Peijnenburg; Carla A. Herberths [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2009. – V.3, Iss.2. – P.109–138.
22. *Ji J.H.* Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / J.H.Ji // *Inhalation Toxicology*. – 2007. – V. 19(10). – P. 857–871.
23. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / Дыкман Л.А., Богатырев В.А., Щеглов С.Ю., Хлебцов Н.Г. / М.: Наука, 2008. – 319с.
24. *Сулейманова Л.В.* Морфологические изменения органов и тканей экспериментальных животных при воздействии наночастиц золота / Л.В.Сулейманова // Автореф. на соиск. к.мед.н. 14.0015., Саратов, 2009. – 24 с.
25. Оцінка *in vivo* ДНК-ушкоджувальної дії наночастинок золота різного розміру / С.М. Дибкова, Л.С. Резніченко, Т.Г. Грузина, З.Р. Ульберг // *Біотехнологія*. – 2010. – Т. 3, № 3. – С.66–71.
26. *Коваленко Л.В.* Биологически активные нанопорошки железа /Л.В. Коваленко, Г.Э. Фолманис Г.Э. – М.: Наука, 2006. – 124с.
27. *Канцельсон Б.А.* Экспериментальные данные к оценке пульмонотоксичности и резорбтивной токсичности частиц магнетита ( $Fe_3O_4$ ) нано- и микрометрового диапазона / Б.А. Канцельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин [и др.] // *Токсикологический вестник*. – 2010. – № 2. – С.17–24.
28. Gao Lizeng. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles / Lizeng Gao, Jie Zhuang, Leng Nie // *Nanotechnol.* – 2007. – V. 2, № 9. – P. 577–583.
29. *Chen Z.* Acute toxicological affects of copper nanoparticles in vivo / Z. Chen, H. Meng, G. Hing // *Toxicology Letters*. – 2006. – V.163. – P. 109–120.
30. *Wang B.* Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice / B. Wang // *Toxicology Letters*. – 2006. – V. 161(2). – P. 115–123.
31. *Kang S.J.* Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes / S.J. Kang // *Environmental Molecules Mutagens*. – 2008. V. 49 (5). – P.399–405.
32. *Wang J.* Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration / J. Wang, G. Zhou, C. Chen // *The journal of physical chemistry*. – 2007. – V. 168. – P. 176–185.
33. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice / H.W. Chen, S.F. Su, C.T. Chien, W.H. Lin // *FASEB J.* – 2006. – № 20. – P. 2393–2395.
34. *Chen L.* Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature / L. Chen // *J. Neuroimmune Pharmacology*. – 2008. – V.3 (4). – P. 286–295.
35. *Hardman R.* A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors / R.A. Hardman // *Environ. Health Perspectives*. – 2006. – V. 114 (2). – P. 165–172.
36. Toxic potential of materials at the nanolevel / A. Nel, T. Xia, L.Madler [et al.] // *Science*. – 2006. – V.311 (5761). – P. 622–627.
37. *Сердюк А.М.* Біоетичні проблеми в сучасній гігієні та медичній екології / А.М. Сердюк // Четвертий Національний конгрес з біоетики з міжнародною участю. – Київ, 2010. – С. 81–82.
38. *Москаленко В.Ф.* Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічної безпеки нанотехнологій, наночастинок та наноматеріалів /В.Ф. Москаленко, О.П. Яворовський // Науковий вісник Національного медичного університету. – 2009. – № 3. – С. 25–35.
39. Біотехнологічна активність частинок нанодіапазону в залежності від їх розміру // Ю.І. Кундієв, О.В. Демько, Т.К. Кучерук [та ін.] // *Онкологія* – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 217–220.
40. *Korolenko T.* Assessment of biological activity of Cu, Zn, Fe, Mg citrates, produced in nanotechnology by in vitro studies / T. Korolenko, N. Dmytrukha, M. Marchenko // *Book of abstracts Ukrainian-German symposium on physics and chemistry of nanostructures and on nanobiotechnology*. – Berezove, the Crimea, Ukraine. 6-10 September, 2010. – P. 257.
41. Оцінка біологічної активності цитратів наночастинок біогенних металів (Cu, Zn, Fe, Mg) в дослідях *in vitro* / Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, О.С. Лагутіна, Л.О. Грамадська // *Збірник наукових праць «Актуальні проблеми профілактичної медицини»*, 2012, Випуск 10. – С.60–67.
42. Особливості токсичної дії наночастинок металів, обґрунтування методів, тестів та показників для її оцінки / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко [та ін.] // *Тези доповідей науково-практичної конференції «ХІ Марзєєвські читання»*, Випуск 15, 8–9 жовтня 2015р., м. Івано-Франківськ – 2015. – С. 275–277.
43. Дослідження впливу мікро- і наночастинок свинцю на білки системи згортання крові в умовах *in vitro* / І.В. Губар, О.С. Ільчук, С.І. Куповська, К.П. Осипенко // *Таврійський медико-біологічний вісник. Український науково-практичний журнал*. 2012. – Т. 15, № 1(57). – 2012. – С. 307–309.
44. Неинвазивный метод определения накопления железа в печени крыс со свинцовой интоксикацией / И.П. Лубянова, Л.М. Краснокутская, Н.Н. Дмитруха [и др.] // *Український журнал з проблем медицини праці*. – 2011. – № 3(27). – С. 43–47.
45. *Губар І.В.* Дослідження впливу мікро- і наночастинок свинцю на коагулометричні показники крові

- щурів / І.В. Губар // Матеріали науково-практичної конференції «Довкілля і здоров'я» 27-28 квітня 2012 р. – Тернопіль ТДМУ «Укрмедкнига» . – 2012. – С. 107–108.
46. Дмитруха Н.М. Характеристика імунотоксичної дії сполук свинцю з мікро- і наночастинками / Н.М. Дмитруха, С.П. Луговський, О.С. Лагутіна // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 1/2 (64-65). – С. 59–66.
47. Арыкхтіна Е.Л. Chance of content of fatty acids in brain tissues of animals after influence of nanoparticles of lead sulfide of different size / E.L. Арыкхтіна, L.M. Sokurenko, Yu.B. Chaikovskiy [et al.] // Science and Education. December 18 th-19th, 2012. – VII. – P. 438–442.
48. Експериментальна оцінка безпечності наночастинок металів мікроелементів / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, Т.К. Короленко, Л.М. Краснокутська [та ін.] // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Мікроелементи в медицині, ветеринарії, питанні: перспективи співробітництва і розвитку, Одеса 24–26 септембля, 2014. – С.263–267.
49. Dmytrukha N. Toxic effects of iron oxide nanoparticles On rat's peritoneal macrophages / N. Dmytrukha, S. Lugovskoy, O. Lahutina. // Український журнал з проблем медицини праці. – 2015. – № 3 (44). – P. 28–33.
50. Oberdoster G. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles / G. Oberdoster, E. Oberdoster, J. Oberdoster // Environmental Health Perspectives. – 2005. – V.7 (13). – P. 832–839.
51. Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів» / І.М. Трахтенберг, З.Р. Ульберг, І.С. Чекман, Н.М. Дмитруха [та ін.], Київ, 2013. – 108 с.
52. Трахтенберг І.М. Обґрунтування доцільності створення і впровадження нормативно-методичної бази оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів в Україні / І.М. Трахтенберг, З.Р. Ульберг, І.С. Чекман // Науковий журнал МОЗ України. – 2014. – № 2(6). – С. 20–26.

### ПРИНЦИПИ, МЕТОДИ І ПОКАЗАТЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОЦІНКИ БЕЗОПАСНОСТІ НАНОЧАСТИЦЬ МЕТАЛЛІВ

І.М. Трахтенберг, Н.Н. Дмитруха

ГУ «Інститут медицини праці НАМН», г. Київ, Україна

**РЕЗЮМЕ.** *Цель работы* — обоснование принципов, методов и показателей оценки безопасности наночастиц металлов на основании обобщения данных мировой литературы и результатов собственных экспериментальных токсикологических исследований.

**Матеріали і методи дослідження.** Аналітичний огляд наукових публікацій з використанням бази даних Portalnano, PubMed і Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, дані власних експериментальних досліджень в умовах *in vitro* і *in vivo*.

**Результати.** В статті представлені дані літератури, що стосуються характеристик фізико-хімічних властивостей наночастиць металів, сфер використання і шляхів потрапляння в організм, особливостей і механізмів їх токсичного впливу, а також результати власних експериментальних досліджень токсичності есенціальних і токсичних металів в умовах *in vitro* (культура кліток, білки крові) і *in vivo* (крысы Вистар) з обґрунтуванням принципів, методів і показателів оцінки їх безпеки.

**Висновки.** Наночастиці металів і їх сполучень мають особливі фізико-хімічні властивості, які обумовлюють більшу біологічну активність порівняно з їх мікро- і іонними формами. Токсичність наночастиць визначається їх формою і розмірами. Більш мелкі наночастиці викликають більший пошкоджуючий ефект в організмі, при цьому чітко прослідковується залежність «доза-ефект». Токсикологічні дослідження наночастиць металів і їх сполучень повинні включати дослідження цито- і органотоксичності, визначення особливостей і механізмів токсичного впливу, які дозволяють оцінити рівень їх потенційної небезпеки для здоров'я людини як високий, середній, низький.

**Ключові слова:** нанотоксикологія, наночастиці металів, безпека.

### THE PRINCIPLES, METHODS AND INDICATORS OF EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF METAL NANOPARTICLES SAFETY

I. Trakhtenberg, N. Dmytrukha

Institute of Occupational Health of HAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**RESUME.** *Purpose* - studying and summarizing the world literature data and our own research about characteristics of metal nanoparticles, their properties, flow paths and biological actions, approaches and methods for assessing biosafety.

**Materials and methods.** Analytical review of scientific publications using the database Portalnano, PubMed and the Vernadsky National Library of Ukraine, own experimental studies *in vitro* and *in vivo*.

**Results.** The article presents literature data and own experimental studies *in vitro* and *in vivo*, concerning the characteristics of physical and chemical properties of metal nanoparticles, spheres of using and routes of administration, features and mechanisms of their toxic action, approaches and methods for the study of biosafety.

**Conclusions.** The nanoparticles of metals and metal compounds have other physical and chemical properties that lead to greater biological activity than their micro and ionic forms. Toxicological study of the potential dangers of metal NPs should include studies *in vitro* and *in vivo*, according to the data which can be divided into three levels of potential danger for human health as high, medium, low.

**Key words:** Nanotoxicology, Nanoparticles of metals, safety.

Надійшла до редакції 20.11.2016 р.