

ДО ПРОБЛЕМИ РЕГЛАМЕНТАЦІЇ НАНОМАТЕРІАЛІВ

О.В. Демецька, к.біол.н., О.Б. Леоненко, д.біол.н., Т.Ю. Ткаченко, к.біол.н.,
Н.С. Леоненко, к.біол.н.

ДУ "Інститут медицини праці АМН України", м. Київ

РЕЗЮМЕ. Питання щодо нормування нових матеріалів (продуктів нанотехнологій) залишається відкритим. Ситуацію ускладнює відсутність стандартизованих протоколів оцінки впливу наночастинок на об'єкти оточуючого середовища та відповідних регламентів. Однак, якщо ультрадисперсні частинки (частинки розміром від 1 до 100 нм, що є побічним продуктом відомих процесів - зварювання, згорання дизельного пального та ін.) на даний момент не потребують додаткового нормування, то власне наночастинки/наноматеріали (частинки розміром від 1 до 100 нм, які спеціально отримані за допомогою сучасних технологій) повинні підлягати тестуванню та регламентації.

Ключові слова: наноматеріали, наночастинки, регламентація.

РЕЗЮМЕ. Вопрос нормирования новых материалов (продуктов нанотехнологий) остается открытым. Ситуацию усложняет отсутствие стандартизированных протоколов оценки воздействия наночастиц на объекты окружающей среды и соответствующих регламентов. Однако, если ультрадисперсные частицы (частицы размером от 1 до 100 нм, являющиеся побочным продуктом известных процессов - сварки, сгорания дизельного топлива и др.) на данный момент не требуют дополнительного нормирования, то собственно наночастицы/наноматериалы (частицы размером от 1 до 100 нм, специально полученные с использованием современных нанотехнологий) должны подвергаться тестированию и регламентации.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, регламентация.

SUMMARY. The problem of regulation of new materials (nanotechnology products) is still unsolved. The situation is complicated by the lack of standardized protocols of assessment of nanoparticles effects upon environment objects as well as corresponding regulations. However, ultrafine particles (particle sizes in the range from 1 to 100 nm, which are produced unintentionally during well known thermal processes - welding, diesel-engine emissions, etc) do not require additional regulation at the present time, while nanoparticles/nanomaterials (particle sizes in the range from 1 to 100 nm and manufactured specifically using modern nanotechnologies) must be tested and regulated.

Key words: nanomaterials, nanoparticles, regulation.

Дебати щодо токсичності наночастинок та наноматеріалів залишаються на "порядку денному". На сьогодні їх головний висновок — наноматеріали (розміри яких знаходяться в межах від 1 до 100 нм) в переважній більшості чинять несприятливу дію на клітини живих організмів. У той же час, за даними опитування, результати якого надруковані в журналі "Nature Nanotechnology" (2010р.), лише близько 10% працівників науково-дослідних лабораторій та близько 20% співробітників організацій, що спеціалізуються на роботі з наноматеріалами, ознайомлені з правилами обігу та утилізації наноматеріалів. При цьому 25% респондентів взагалі не мають гадки про те, чи є синтезований ними наноматеріал чи його прекурсори леткими [1]. З тих, хто усвідомлює ступінь леткості одержаного матеріалу чи його прекурсорів, близько 20-30% респондентів не використовують індивідуальних чи загальнолабораторних засобів захисту, які б запобігали потраплянню наночастинок до організму. Ці результати було названо приголомшливими та за ступенем небезпеки для здоров'я науковця порівняні з дослідженнями радіоактивності на початку ХХ століття.

З цього приводу слід зазначити, що провідні світові фахівці з нанотоксикології не даремно називають наночастинки "Янусом із двома обличчями" та "опівніччю в саду добра та зла" [2]. Дійсно, сучасні нанотехнології обумовлюють

значний прорив у медицині та фармації (адресна доставка ліків у нанокристалах, нанокапсулах та ін.), біотехнології та різноманітних галузях промисловості. Однак, якщо наноматеріали для біотехнологій підлягають дуже суворому тестуванню на предмет співвідношення користі та ризиків, то так звані індустріальні наночастинки — зовсім інша справа.

Сьогодні пріоритетними є такі питання: вивчення токсичності наночастинок та нових матеріалів; моніторинг професійних впливів; аналіз потенційних ризиків для здоров'я людей, оточуючого середовища та професійних ризиків; зменшення негативних впливів та поширення інформації щодо потенційних ризиків [3].

Дослідження токсичності наночастинок різних елементів мають першочергове значення, особливо з огляду на постійне зростання кількості працівників, які мають професійний контакт із наноматеріалами, відповідно зростає й кількість продуктів нанотехнологій, що, в свою чергу, розповсюджуються серед пересічних громадян. Отже, існує необхідність проведення раціональної токсикологічної оцінки великої кількості нетестованих наночастинок та їх варіацій.

У той же час, оцінку ризику в контексті традиційної методології ускладнює те, що існуючі підходи не враховують фізико-хімічні властивості наночастинок та особливості їхньої

біологічної дії. На думку міжнародних експертів, пріоритетним є проведення тестів *in vivo*. Звісно, на даному етапі (до того, як будуть накопичені повні дані) можна обмежитися інформацією, яку одержано в тестах *in vitro*. З іншого боку, є дані, які засвідчують, що показники токсичності нових матеріалів, зокрема вуглецевих нанотрубок, в експериментах *in vitro* значно перевищують такі, що отримані в експериментах *in vivo* [4].

Відомо, що токсичність наночастинок металів безпосередньо пов'язана з їхніми розмірами, тобто з дуже великою площею вільної поверхні, яка зумовлює високу хімічну активність та високу здатність щодо проникнення в органи та тканини. Таким чином, чим менший розмір частинок, тим більшою є площа питомої поверхні, отже, відповідно — більшою ступінь токсичності матеріалу. Але існують дані, що суперечать цьому твердженню. Токсичність однорозмірних наночастинок може залежати від поверхневого заряду, маси, концентрації та навіть відрізнятися в умовах використання клітинних ліній [5].

Як відомо, ризик — це ймовірність або правдоподібність розвитку шкідливого ефекту при конкретному впливі конкретного фактора на конкретну популяцію. Отже, ризику без впливу не існує. При цьому якщо основним постулатом гігієнічного нормування та санітарно-епідеміологічного нагляду є твердження: "повинно бути так!", то в основі оцінки ризику лежить пошук відповідей на питання: "що буде, якщо...?"

При оцінці ризику впливу наночастинок як на працюючі контингенти, так і на населення та довкілля можуть бути враховані наступні ключові параметри, а саме фізико-хімічні властивості; особливості біологічної дії, вплив на людину; інформація щодо життєвого циклу наноматеріалів.

Слід зазначити, що сьогодні в провідних країнах світу активно ведуться пошуки шляхів адаптації існуючих (традиційних) підходів оцінки ризику до нових матеріалів та речовин, що знаходяться в межах нанодіапазону [6]. В першу чергу необхідно відзначити, що для оцінки ризику та керування ним необхідна набагато більша база експериментальних даних, ніж та, що наразі накопичена з цієї проблеми. Зокрема, сьогодні на шляху дослідників є наступні перешкоди: відсутність погоджувальної міжнародної термінології в галузі нанотехнологій; відсутність погоджувальних міжнародних протоколів визначення токсичності наночастинок та наноматеріалів; відсутність стандартизованих протоколів оцінки впливу наночастинок на об'єкти оточуючого середовища; відсутність критеріїв оцінки безпеки нано-

частинок; відсутність стандартних методик вимірювання фізико-хімічних властивостей наночастинок; відсутність стандартних методик визначення наночастинок в об'єктах оточуючого середовища та живих організмах [7].

Необхідно відзначити, якщо на початку розвитку нанотоксикології синонімом "наночастинок" був термін "ультрадисперсні" частинки, то сьогодні багато фахівців розділяє ці два терміни. Так, наночастинки — це частинки розміром від 1 до 100 нм, які спеціально отримані для тих чи інших потреб промисловості, медицини тощо. В свою чергу, ультрадисперсні частинки — це частинки розміром від 1 до 100 нм, які є "побічним" продуктом відомих технологічних процесів (зварювання, згорання дизельного пального, горіння та ін. або входять до складу аерозолів у природному середовищі). Для деяких процесів та технологій, при яких відбувається утворення ультрадисперсних частинок, застосовуються вже випробувані захисні заходи (наприклад, в зварювальних аерозолях, викидах дизельних двигунів). Таким чином, увесь існуючий регуляторний апарат у цій сфері має застосовуватися до появи нових даних. Відповідно до цього, пріоритетним завданням є оцінка ризику та розробка регламентів для власне наночастинок [8, 9].

Європейські роботодавці та профспілки, які дотримуються заходів належної виробничої практики, дуже стурбовані можливим негативним впливом нетестованих нових матеріалів на організм працюючих. У першу чергу, йдеться про моніторинг експозиції та встановлення тимчасових розрахункових гігієнічних нормативів з метою прийняття адекватних управлінських рішень.

Як відомо, обов'язкові ГДК для наночастинок/наноматеріалів не визначені як в Україні, так і в інших країнах світу. Регламентація наноматеріалів пов'язана з наступними перешкодами. По-перше, традиційне встановлення ГДК базується на повній процедурі оцінки ризику, однак сьогодні її проведення ускладнюється через невизначеність та недослідженість основних параметрів наночастинок, які визначають їхню токсичність. По-друге, на даному етапі обґрунтування єдиного "наноспецифічного" підходу до оцінки ризику наночастинок є неможливим, оскільки в різних випадках збільшення токсичності зумовлене різними властивостями наночастинок (в першому випадку провідна роль належить площі вільної поверхні, в другому — розміру частинок, а в третьому — поверхневому заряду і т.п.). Також існують певні труднощі щодо моніторингу експозиції на робочому місці, що посилюються через відсутність стандартів вимірювання [10].

Коефіцієнти безпеки для речовин у нанорозмірному стані

Опис (відомості про речовину)	Коефіцієнт безпеки
Волокнисті; високий рівень нерозчинності ^a	0,01
Будь-які речовини, які класифікуються як канцерогени, мутагени, гонадотропні чи алергени (категорія КМА)	0,1
Нерозчинні чи слабо розчинні речовини неволокнистої природи та такі, які не відносяться до категорії КМА	0,066
Розчинні речовини неволокнистої природи та такі, які не відносяться до категорії КМА	0,5

a — волокна виявляються як частинки із співвідношенням довжини до діаметру >3:1 та довжиною більшою за 5000 нм.

У той же час, Британським Інститутом Стандартів (British Standards Institution) запропоновано використання коефіцієнтів безпеки з метою розрахунку тимчасових гранично допустимих рівнів впливу наночастинок на працюючих залежно від характеристик "батьківської" речовини. Британський стандарт BSi PD 6699-2:2007, "Нанотехнології — Частина 2: Посібник із безпечного поводження та утилізації наноматеріалів" [11], містить практичний підхід, що пропонує використовувати так звані "контрольні рівні впливу" (Benchmark exposure level) для досягнення обґрунтованих рівнів безпеки (табл. 1). Але ці рівні не надають тієї ж безпеки, що ГДК для робочих місць, встановлені шляхом медичних досліджень (health-based workplace limit values).

Так, ґрунтуючись на пропозиції Національного інституту професійної безпеки та здоров'я США (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH), було рекомендовано коефіцієнт 0,066 для розрахунку граничного рівня масової концентрації нерозчинних наноматеріалів.

Як альтернатива, в якості "контрольного рівня" пропонується використовувати нижню границю концентрацій в забруднених районах 20 000 частинок/см³. Значення 10 000 волокон/м³ рекомендовано для волокнистих наноматеріалів із посиланням на британські нормативи щодо азбесту.

Робоча група з наноматеріалів Організації економічного співробітництва та розвитку (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) погодила перелік пріоритетних наноматеріалів [12]. Для більшості з них (а також для звичайного пилу, що вдихається) наведено кількісну концентрацію частинок, яка необхідна для досягнення масової концентрації в 0,1 мг/м³ при таких розмірах частинок: 20, 50, 100, 200 нм (табл. 2).

Розмір та щільність наночастинок мають, таким чином, застосовуватися як класифікаційні критерії при розрахунку рекомендованих граничних рівнів експозиції.

З огляду на те, що стосовно впливу наночастинок переважає непевність, а також на необхідність пошуку практичних рішень, Інститут професійної безпеки та здоров'я Німеччини (Institute for Occupational Safety & Health, IFA), базуючись на власному досвіді розрахунків, запропонував контрольні границі для повітря робочої зони при застосуванні нанотехнологій. Про це доповідалося на ХІХ Всесвітньому Конгресі з професійного здоров'я та безпеки (11-15 вересня 2011р., Стамбул, Туреччина). Зокрема, для металів, оксидів металів та інших біологічно стійких дисперсних наноматеріалів із щільністю > 6 000 кг/м³, кількісна концентрація частинок у діапазоні 1-100 нм не повинна перевищувати 20 000 частинок/см³. У свою чергу, для біологічно стійких дисперсних наноматеріалів із щільністю < 6 000 кг/м³, кількісна концентрація частинок в діапазоні 1-100 нм не повинна перевищувати 40 000 частинок/см³. У зв'язку з тим, що біологічно стійкі вуглецеві нанотрубки (CNTs), які відповідають визначенню волокон, наданому ВООЗ (волокна, які характеризуються канцерогенними властивостями, як азбест, та мають такі виміри: довжина > 5 μм, діаметр < 3 μм та співвідношення довжини до діаметру > 3:1), або мають схожі виміри можуть впливати подібно до азбесту, німецькі фахівці наполегливо рекомендують використовувати лише ті CNT, які протестовані в цьому відношенні (згідно з декларацією виробника). Для тих CNT, для яких відсутні відповідні декларації виробника, пропонується тимчасова оціночна концентрація 10 000 волокон/м³, яка ґрунтується на даних щодо азбесту. Але моніторинг вмісту нанотрубок у повітрі на виробництві ускладнений через брак надійних методів збо-

Залежність масової концентрації від розміру наночастинок та їхньої концентрації в одиниці об'єму

Назва	Щільність, кг/м ³	N в см ⁻³ при d=20 нм	N в см ⁻³ при d=50 нм	N в см ⁻³ при d=100 нм	N в см ⁻³ при d=200 нм
Вуглецеві нанотрубки (CNT), комерційний продукт	110	217 029 468	13 889 886	1 736 236	217 029
Полістирол	1 050	22 736 420	1 455 131	181 891	22 736
Вуглецеві нанотрубки (CNT)	1 350	17 683 883	1 131 768	141 471	17 684
Фулерен (C60)	1 650	14 468 631	925 992	115 749	14469
Звичайний пил, що вдихається	2 500	9 549 297	611 155	76 394	9 549
Діоксид титану	4 240	5 630 481	360 351	45 044	5 630
Оксид цинку	5 610	4 255 480	272 351	34 044	4 255
Оксид церію	7 300	3 270 307	209 300	26 162	3 270
Залізо	7 874	3 031 908	194 042	24 255	3 032
Срібло	10 490	2 275 809	145 652	18 206	2 276
Золото	19 320	1 235 400	79 083	9 885	1 236

N — кількісна концентрація частинок, необхідна для досягнення масової концентрації в 0,1 мг/м³ частинками певного розміру в нм.

ру та аналізу волокон, а також критеріїв їх підрахунку та визначення їх кількісної концентрації. Є гостра потреба в розробці методів аналізу та узгодження того, як трактувати їхні результати [9].

Слід особливо відзначити, що рекомендовані контрольні рівні були підібрані таким чином, щоб мінімізувати експозицію, та не були підтверджені токсикологічними дослідженнями. Таким чином, навіть там, де експозиція не перевищує цих рекомендованих границь, ризик для здоров'я працівників все одно може існувати. Отже, рекомендовані вище контрольні граничні рівні (benchmark limit values) не мають бути "переплутані" з такими, що спираються на дані експериментальних досліджень. Ці рекомендовані контрольні граничні концентрації, розрахункові методи та стратегії, на яких вони ґрунтуються, мають бути перевірені на практиці, а при необхідності скориговані з урахуванням нових наукових даних. Зокрема, в 2011 р. NIOSH (США) запропонував граничний рівень забруднення в межах 2,4 мг/м³ та 0,3 мг/м³ для тонкодисперсного (> 0,1 мкм) та ультрадисперсного (зокрема спеціально виробленого) діоксиду титану,

відповідно. Цей норматив для нанорозмірного діоксиду титану замінив попередній, який становив 0,1 мг/м³ [13].

На нашу думку, запропоновані вище контрольні рівні та коефіцієнти безпеки можуть бути тимчасово запозичені для контролю стану повітря робочої зони. Власними дослідженнями із використанням дифузійного аерозольного спектрометра ДАС 2702 (Росія) встановлено, що на робочому місці оператора електронно-променевої установки УЕ-202, де здійснюють виробництво нанопорошків для різних галузей промисловості, максимальна концентрація частинок від 1 до 100 нм становила 135 618 частинок/см³, (при цьому основна маса знаходилася в діапазоні від 1 до 15 нм, що значно перевищує рівні, рекомендовані NIOSH та IFA. Також було виявлено, що концентрації металів в нанорозмірному стані, зокрема цинку, хрому та нікелю, перевищували розрахункові значення ГДК для наноматеріалів.

Цікаво, що мінімальна концентрація частинок від 1 до 100 нм становила 14 666 частинок/см³ та була зафіксована за відсутності роботи електронно-променевої установки. Отже,

незважаючи на те, що даний технологічний процес є закритим, він не гарантує безпеки для працюючих та потребує прийняття інженерних рішень з метою мінімізації професійного ризику.

На наш погляд, нині, коли в світі відбувається активне накопичення даних щодо особливостей біологічної дії наночастинок, параметрів гострої та хронічної токсичності, життєвого циклу, а також рівнів експозиції на

конкретних виробництвах, необхідним є проведення подальших поглиблених експериментальних досліджень, поширення інформації з питань нанотоксикології та нанобезпеки серед роботодавців, працюючих у сфері нанотехнологій та пересічних громадян, а також консолідація дій вітчизняних науковців між собою та з міжнародною спільнотою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Balas F. Reported nanosafety practices in research laboratories worldwide / F. Balas // *Nature Nanotechnology*. — 2010. — № 5. — P. 93 — 96.
2. Donaldson K. The Janus faces of nanoparticles / K. Donaldson, A. Seaton // *J. Nanosci Nanotechnol.* — 2007. — V. 7, №.12. — P.4607 — 4611.
3. Kuempel E.D. Risk Assessment Approaches and Research Needs for Nanomaterials: An Examination of Data and Information from Current Studies / E.D. Kuempel, C.L. Geraci, P.A. Schulte // *NATO Security through Science Series Book*. — 2007. — P. 119 — 145.
4. Oberdörster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. — *J. Intern. Med.* — 2010. — V. 267., №.1. — P. 89 — 105.
5. van Vliet E. Current standing and future prospects for the technologies proposed to transform toxicity testing in the 21st century / E. van Vliet // *ALTEX*. — 2010. — V. 28., №.1. — P.17 — 44.
6. Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology / P. Schulte, C. Geraci, R. Zumwalde [et al] // *Scand. J. Work. Environ. Health*. — 2008. — V. 34., №.6. — P.471 — 478.
7. Schulte P. Occupational risk management of engineered nanoparticles / P. Schulte, C. Geraci, R. Zumwalde // *J. Occup. Environ. Hyg.* — 2008. — V.5, №.239 — 249.
8. BSI-British Standards, Nanotechnologies. Guide to assessing airborne exposure in occupational settings relevant to nanomaterials PD 6699 — 3:2010, BSI 2010.
9. Berges M. Protection measures: The STOP strategy / M. Berges // *Abstracts of XIX World Congress on Safety and Health at Work*, September 11-15, 2011/Istanbul, Turkey — 2011. — P. 23.
10. Methner M. Nanoparticle emission assessment technique (NEAT) for the identification and measurement of potential inhalation exposure to engineered nanomaterials / M. Methner, L. Hodson, C. Geraci. // *J. Occup. Environ. Hyg.* — 2010. — V.7., №.3. — P.127 — 176.
11. BSI-British Standards, Nanotechnologies — Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials. PD 6699 — 2: 2007, BSI 2007.
12. List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for phase one of the OECD testing programme <http://www.oecd.org/officialdocumentssearch/>
13. Current Intelligence Bulletin 63: Occupational Exposure to Titanium Dioxide. US Department of Health and Human Services (NIOSH) 2011, Publication Number 2011 — 160.

Надійшла до редакції 29.12.2011 р.