

ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ СТВОРЕННЯ ЛАБОРАТОРІЇ З НАНОТОКСИКОЛОГІЇ

Ю.І. Кундієв¹, І.М. Трахтенберг¹, З.Р. Ульберг², І.С. Чекман³, Н.М. Дмитруха¹,
Т.Г. Грузіна², Л.С. Резніченко², С.Н. Дибкова²

¹Державна установа «Інститут медицини праці НАМНУ», м. Київ

²Інститут біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України, м. Київ

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

РЕЗЮМЕ. Широке впровадження наноматеріалів у різні сфери діяльності людини може призвести до негативного їх впливу не тільки на живі системи, але й довкілля. Тому важливим аспектом даної проблеми є вивчення токсичності наноматеріалів та нанопрепаратів. У статті викладено обґрунтування доцільності створення в Україні лабораторії з нанотоксикології за участю МОЗ України, НАН України та НАМН України. Організація «Лабораторії нанотоксикології» сприятиме активізації наукових досліджень з вивчення не тільки токсикологічних, а й фармакологічних, фізико-хімічних, біологічних властивостей наноматеріалів і нанопрепаратів, постановку їх на науково-методичну основу.

Ключові слова: нанотоксикологія, наноматеріали, наночастинки, нанопрепарати, безпека, лабораторія.

Наприкінці ХХ століття у свідомість людей природно асоціювалося коротке слово «нано», яке легко приєдналося до інших слів: нанотехнологія, наноелектроніка, нанохімія, нанобіологія, наномедицина, нанофармакологія. Існує багато галузей, які проводять дослідження з різних напрямків нанонауки [1-7], зокрема залучають фізиків, хіміків, біологів, фізіологів, медиків, фармакологів, фармацевтів, інженерів, спеціалістів з комп'ютерних технологій та матеріалознавства, інших фахівців з метою прискореного отримання результатів. За прогнозами рівень розвитку нанотехнологій та впровадження їх у практичну діяльність людини визначить обрис ХХІ століття, подібно до того, як відкриття структури атома й гена, створення комп'ютерів, транзисторів визначили ХХ століття [6-8].

Широке впровадження наноматеріалів у різні сфери діяльності людини може привести до негативного впливу не тільки на живі системи, а й довкілля. Тому важливим аспектом даної проблеми є вивчення токсичності наноматеріалів та нанопрепаратів [9-11]. Нанотоксикологічний контроль – це контроль за безпечністю препаратів і засобів медицини, що містять наночастинки і наноматеріали. Він включає сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на забезпечення відповідності цих препаратів вимогам державних та міжнародних стандартів, які здійснюються шляхом лабораторного контролю та експертизи безпечності відповідно до вимог аналітично-нормативної документації [11-14]. Це обумовлює необхідність створення спеціальної лабораторії з нанотоксикології, співробітники якої ґрунтовно вивчали можливий негативний

вплив на організм та довкілля наноматеріалів, наночастинок, нанопрепаратів, а також розробки методів та засобів по попередженню такої дії.

Проблеми, на розв'язання яких спрямоване створення міжгалузевої «Лабораторії нанотоксикології». Комплекс фундаментальних та прикладних досліджень, які виконані в останнє десятиріччя, дозволив створити значну кількість наноматеріалів, що вже використовуються більш ніж у 400 продуктах, пов'язаних з електронікою, ліками, косметикою, пакувальними матеріалами для харчових продуктів, деталями автомобілів, одягом та іншими виробами [1, 2, 6].

Виробництво створених наночастинок коливається від багатотоннажного виробництва сажі та діоксиду кремнію для потреб промисловості, до мікрограм флуоресцентних квантових точок, які використовуються в якості біологічних міток. Використання нанотехнологій є одним з найбільш перспективних напрямків. За існуючими прогнозами до 2015 року глобальний ринок нанотехнологій буде оцінюватися у 1 трильйон доларів США [14, 15].

Проте, неконтрольоване потрапляння наночастинок в біосферу може призвести до наслідків, прогнозувати які дуже важко внаслідок недостатньої інформації щодо особливостей їхнього впливу на біологічні системи. Існує думка, що нанотехнології можуть мати негативний вплив на екосистеми. Абсорбуючі властивості наноматеріалів значно вищі, ніж у інших молекул, внаслідок чого виникає небезпека того, що наноматеріали будуть активно поглинати забруднювачі та сприяти їхньому розповсюдженню [14].

Наноматеріали можуть представляти небезпеку для здоров'я населення і, в першу чергу, для споживачів нанопродукції, рівень якої на сьогодні не відомий. Жодна комерційна компанія не в змозі власними зусиллями провести експертизу та оцінити потенційні ризики застосування нанотехнологій та наноматеріалів.

Тому, на сьогоднішній день є нагальним та необхідним проведення комплексних досліджень, мета яких – з'ясування потенційних ризиків впливу нанотехнологій та наноматеріалів на людину та довкілля.

Аналіз сучасного стану робіт у галузі біобезпеки нанотехнологій та наноматеріалів у світі. Дослідження в галузі нанотоксикології активно проводяться більш ніж в 50 країнах світу. В країнах ЄС до кінця 2014 року планується прийняття Закону щодо біобезпечного застосування наноматеріалів у різних галузях, який передбачає обов'язкову сертифікацію продукції, отриманої із застосуванням нанотехнологій та такої, що містить наноматеріали [16].

Основою політики Європейського Союзу в галузі нанотехнологій є «комплексний, безпечний і відповідальний підхід з науковими дослідженнями та оцінкою можливих медико-санітарних чи екологічних ризиків». [16, 17]. Країни ЄС об'єднують зусилля з США з метою розробки комплексної системи методів виявлення наноматеріалів в об'єктах оточуючого середовища та оцінки їх впливів в умовах контрольованого та неконтрольованого потрапляння [18-21].

Стан досліджень з нанотоксикології в Україні. На сьогодні в Україні не існує цілісної стандартизованої системи методів визначення безпеки наноматеріалів. Тому стає актуальним створення, гармонізація та впровадження нормативно-методичної документації щодо оцінки безпеки наноматеріалів для забезпечення єдиного, науково обґрунтованого підходу до оцінки безпеки наноматеріалів на етапах розробки, експертизи та державної реєстрації такої продукції.

Першим кроком на цьому шляху є затвердження у 2013 році Міністерством охорони здоров'я України та Державним експертним центром МОЗ України методичних рекомендацій «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів». Їх розробниками стали: Національна академія наук України – Інститут біологічної хімії імені Ф.Д. Овчаренка НАН України, Національна академія медичних наук (ДУ «Інститут медицини праці НАМН України») та Міністерство охорони здоров'я України (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця).

Мета та завдання «Лабораторії нанотоксикології». Метою створення міжгалузевої «Лабораторії нанотоксикології» є впровадження в практику нанотоксикології нормативно-методичної бази оцінки безпеки наноматеріалів медико-біологічного призначення, що дозволить контролювати, сертифікувати та впроваджувати у виробництво якісні та безпечні нанотехнології та наноматеріали.

Основні завдання «Лабораторії нанотоксикології»

1. Розробка програми комплексних системних досліджень, орієнтованих на визначення потенційних ризиків застосування нанотехнологій та наноматеріалів медико – біологічного призначення.
2. Розробка, гармонізація та впровадження нормативно-методичної бази оцінки токсичності наноматеріалів медико-біологічного призначення відповідно до вимог чинного законодавства України (Конституції України, законів України «Про науково-технічну діяльність», «Про пріоритетні напрямки розвитку науки і техніки», «Про наукову і науково-технічну експертизу») та норм ЄС.
3. Створення загальнодержавної бази даних та банку сертифікованих за критеріями безпечності наноматеріалів медико-біологічного призначення.

Результатом діяльності лабораторії буде підвищення безпеки життєдіяльності людини, зниження ризиків виникнення захворювань, спричинених поширенням наноматеріалів, та забезпечення якісного контролю рівня забрудненості оточуючого середовища.

Авторами статті розроблено положення про «Лабораторію нанотоксикології», а також проведення нанотоксикологічного контролю наноматеріалів. У цьому положенні терміни вживаються у такому значенні.

Нанотехнології – це розробка, виробництво та використання матеріалів з лінійним розміром елементів структури в діапазоні до 100 нм, які володіють новими фізико-хімічними та біологічними властивостями.

Наноматеріали – це вироби, які отримані з допомогою нанотехнологій.

Аналітична нормативна документація – документація, яка описує методики проведення випробувань наноматеріалів медико-біологічного призначення, визначає їх безпечність, якісні та кількісні показники, вимоги до упаковки, маркування, умов зберігання, транспортування, терміну придатності тощо.

Атестація – комплексна перевірка відповідності матеріально-технічної бази, нормативної

та нормативно-технічної документації, рівня професійної підготовки персоналу, організаційних заходів, спрямованих на забезпечення стабільності якісних показників наноматеріалів медико-біологічного призначення.

Лікарські засоби, що містять наноматеріали (нанопрепарати) – субстанції або їхні комбінації з наноматеріалами, призначені для лікування / профілактики хвороб людини або відновлення, корекції (модуляції) чи зміни фізіологічних функцій, обмінних процесів у людини.

Медичні препарати, що містять наноматеріали – лікарські засоби, імунобіологічні, антисептики, дезінфектанти, діагностичні в комбінації з наноматеріалами, що використовуються у медицині.

Експертиза – це перевірка, аналіз та спеціалізована оцінка безпечності препаратів, засобів медицини, що містять наноматеріали, з метою підготовки мотивованих висновків щодо реєстрації (перереєстрації) чи відмови в реєстрації (перереєстрації).

Реєстраційні матеріали (реєстраційне досьє) на субстанцію й нанопрепарати, а також засоби медицини, що містять наноматеріали, комплект документів на лікарські засоби, субстанції, експертиза яких за обсягом і суттю дає змогу зробити висновки про їхню ефективність й безпечність з метою рекомендації до державної реєстрації (перереєстрації) або необхідності проведення додаткових досліджень.

Реєстраційне посвідчення для субстанцій, нанопрепаратів та засобів медицини, що містять наноматеріали, – це підтвердження їх державної реєстрації та можливість застосування в медичній практиці.

Порядок проведення нанотоксикологічної експертизи

1. Проведення досліджень на модельних біологічних тест-об'єктах щодо визначення безпечності лікарських нанопрепаратів визначаються правилами належної лабораторної практики.
2. Для стандартизації та калібрування методів, що застосовуються при визначенні безпечності нанопрепаратів на модельних біологічних тест-об'єктах, використовують стандартні зразки нанопрепаратів.
3. Кожен стандартний зразок нанопрепарату повинен мати «Паспорт нанопрепарату», в якому зафіксована інформація щодо хімічного складу (включаючи наявність домішок), методу синтезу, розміру та форми частинок, ступеня дисперсності, питомої площі поверхні, відомих нанотоксикологічних характеристик.

4. Зберігання стандартних зразків нанопрепаратів повинно здійснюватися згідно з вказаними в «Паспорті» вимог до температури зберігання, рівнів вологості та освітлення, терміну придатності, стерильності.
 5. Організації, які здійснюють оцінку безпечності нанопрепаратів з використанням модельних біологічних тест-об'єктів, повинні бути забезпечені необхідним обладнанням, яке пройшло метрологічний контроль та калібрування в установленому порядку.
 6. Експлуатацію обладнання проводять відповідно до технічного паспорту та інструкції для використання. Результати проведення калібрувань та поточного ремонту фіксують у спеціальному журналі, який є доступним для всіх співробітників, що його експлуатують чи обслуговують.
 7. Проведення тестування безпечності нанопрепаратів здійснюється згідно з методичними рекомендаціями. Визначення безпечності нанопрепаратів проводять відповідно до затверджених в установі плану, методик, протоколу та форми звітності. Визначення безпечності нанопрепаратів із залученням в якості тест-об'єктів лабораторних тварин проводиться на здорових, сертифікованих тваринах, які пройшли 2-х тижневий карантин.
 8. Приміщення для лабораторних тварин повинні відповідати санітарно-епідеміологічним та ветеринарним нормам і вимогам та забезпечувати роздільне утримання різних видів тварин та тварин одного виду.
 9. Дослідження безпечності нанопрепаратів на лабораторних тваринах проводяться згідно з «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях». В установі повинен бути забезпечений контроль за додержанням правових та етичних норм використання лабораторних тварин згідно із затвердженим в установі протоколом.
 10. Отримані в результаті тестування дані щодо параметрів безпечності тестованого на біологічних модельних тест-об'єктах нанопрепарату заносять до протоколу згідно із затвердженою в установі формою. Протокол досліджень затверджує керівник установи, що проводила дослідження.
- Після виконання всього комплексу досліджень щодо оцінки безпечності нанопрепарату, оформляють звіт. Звіт про результати проведених тестувань безпечності нанопрепарату складає відповідальний виконавець та затверджує керівник установи і скріплює печаткою організації.

Забезпечення належної якості тестувань безпечності нанопрепаратів на модельних біологічних тест-об'єктах. Контролювання якості тестувань безпечності нанопрепаратів включає затверджене за формою установи оформлення відповідної документації: протоколів, звітів; проведення анонімних моніторингових тестувань стандартних зразків нанопрепаратів; оцінку методів тестувань на відповідність правилам лабораторної практики.

Відповідно до правил належної лабораторної практики керівництво установи, що здійснює оцінку безпечності нанопрепаратів, призначає осіб, відповідальних за моніторинг якості тестувань.

Стандартні операційні процедури (СОП). Дотримання СОП здійснюється з метою забезпечення безпеки досліджень, достовірності та відтворюваності їх результатів. Стандартні операційні процедури розроблюються організацією, яка проводить дослідження безпеки нанопрепаратів та поширюються на всі операції, що включають: надходження; ідентифіка-

цію; маркування; відбір; обробку проб; використання та зберігання досліджуваних проб; зберігання та атестацію стандартів; обслуговування та калібрування вимірювальних приладів і обладнання; ведення модельних біологічних тест-об'єктів та їх підтримання в належному функціональному стані; приготування реактивів; ведення записів, звітів та їхнє зберігання; обслуговування приміщень; знезаражування; утилізацію наноматеріалів, зразків з їх вмістом та використаних компонентів тест-об'єктів; здійснення програми по забезпеченню якості. СОП затверджуються керівником організації. Відхилення від СОП повинні бути документально оформлені та узгоджені з керівництвом установи.

Організація «Лабораторії нанотоксикології» сприятиме активізації наукових досліджень з вивчення не тільки токсикологічних, а й фармакологічних, фізико-хімічних, біологічних властивостей наноматеріалів, нанопрепаратів, постановці їх на наукову основу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. – 416 с.
2. Елисеев А. А. Функциональные наноматериалы / под ред. Ю.Д. Третьякова / А. А. Елисеев, А.В. Лукашин. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 456 с.
3. Коллоидно-химические основы нанонауки / под ред. А.П. Шпака, З.Р. Ульберг. – К.: Академперіодика, 2005. – 466 с.
4. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І.С. Чекман, З.Р. Ульберг, В.О. Маланчук, Н.О. Горчакова // К.: Поліграф плюс, 2012. – 328 с.
5. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
6. Наноматериалы и наноконпозиаты в медицине, биологии, экологии / под ред.: А. П. Шпака, В. Ф. Чехуна ; сост.: П. П. Горбик, В. В. Туров. – К.: Наук. думка, 2011. – 444 с.
7. Патон Б.Є. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний і соціальний аспекти / Б. Є. Патон, В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б. О. Мовчан // Вісник Національної академії наук України. – 2009. – № 6. – С. 76–80.
8. Ульберг З.Р. Нанофармакологія: міждисциплінарний аспект наукових досліджень / З.Р. Ульберг, І.С. Чекман // Сучасні проблеми токсикології. – 2013. – Т.55, №1–2. – С. 32–37.
9. Проблема оцінки потенційних ризиків наноматеріалів та шляхи її вирішення / Ю.І. Кундієв, З.Р. Ульберг, І.М. Трахтенберг, І.С.Чекман [та ін.] // Доповіді НАН України. – 2013. – № 1. – С. 177–184.
10. Трахтенберг І.М. Питання безпеки виробництва та застосування наноматеріалів / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.Л. Апихтіна // Матеріали міжнародного семінару «Етика нанотехнологій та нанобезпека» 13 жовтня 2011, Київ, Україна. – С. 57–58.
11. 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 // Межведомственный сборник научн. Трудов «Химия, физика и технология поверхности», Киев, Наукова думка.–2008.–Выпуск 14.– С.565–583.
12. Проданчук Н.Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований/ Н.Г. Проданчук, Г.М. Балан // Современные проблемы токсикологии.–2009. – №3–4.– С.4–18.
13. Балан Г.М. Основні підходи до регулювання безпеки при виробництві, застосуванні та утилізації наночастинок і наноматеріалів / Г.М. Балан, Н.Н. Бубало // Сучасні проблеми токсикології. – 2012. – № 3–4. – С. 99–100.
14. Fan A.M. Nanotechnology and nanomaterials: toxicology, risk assessment, and regulations / A.M. Fan, G. Alexeeff // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2010. –Vol. 10, № 12. – P. 8646–8657.
15. Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics // SCCS/1484/12. – 2012. – 62 p.
16. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council and the European Economic and Social Committee Regulatory Aspects of Nanomaterials // Summary of legislation in relation to health, safety and environment aspects of nanomaterials, regulatory research needs and related measures Brussels, 17.6.2008.
17. Co-operation on risk assessment: prioritisation of important issues on risk assessment of manufactured nanomaterials — final report / Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials // Environment directorate joint meeting of the chemicals committee and the working party on chemicals, pesticides and biotechnology. – 2013. – №8. – 28 p.
18. Howard P.C. Nanomaterials in FDA regulated products: moving forward with science-based risk assessment // NCTR/ORANanotechnology Core Facility (NanoCore), National Center for Toxicological Research, U.S. Food & Drug Administration, Jefferson AR USA. – 28 p.
19. Regulated Nanomaterials: 2006-2009 / Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials // OECD Environment, Health

and Safety Publications. – 2011. – №30. – 53 p.
20. Regulating Nanomaterials: a Transatlantic Agenda // EERG
BR. – 2009. –02.

21. Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and
of the Council // Official Journal of the European Union. –
2012. – L 167. – P. 123.

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ СОЗДАНИЯ ЛАБОРАТОРИИ НАНОТОКСИКОЛОГИИ

Ю.И. Кундиев, И.М. Трахтенберг, З.Р. Ульберг, И.С. Чекман, Н.Н. Дмитруха, Т.Г. Грузина, Л.С. Резниченко, С.Н. Дыбкова

РЕЗЮМЕ. *Широкое внедрение наноматериалов в различные сферы деятельности человека может привести к отрицательному их влиянию не только на живые системы, но и на окружающую среду. Поэтому важным аспектом данной проблемы является изучение токсичности наноматериалов и нанопрепаратов. В статье изложено обоснование целесообразности создания в Украине лаборатории по нанотоксикологии с участием Министерства здравоохранения Украины, НАН Украины и НАМН Украины. Организация «Лаборатории нанотоксикологии» будет способствовать активизации научных исследований по изучению не только токсикологических, но и фармакологических, физико-химических, биологических свойств наноматериалов, нанопрепаратов, постановке их на научно-методическую основу.*

Ключевые слова: нанотоксикология, наноматериалы, наночастицы, нанопрепараты, безопасность, лаборатория.

THE RATIONALE FOR THE ESTABLISHMENT OF NANOTOXICOLOGICAL LABORATORY

*Y.I. Kundiev, I.M. Trachtenberg, Z.R. Ulberg, I.S. Chekman, N.M. Dmytrukha,
T.G. Gruzina, L.S. Reznichenko, S.N. Dybkova*

SUMMARY. *Widespread introduction of nanomaterials in various spheres of human activity can lead to a negative influence not only on living systems, but also on the environment. Therefore, an important aspect of this problem is the study of the toxicity of nanomaterials and nanomedicines. The article describes the rationale for the creation of nanotoxicological laboratories in Ukraine involving the Ministry of Health of Ukraine, the NAS and the NAMS of Ukraine. An organization of 'Nanotoxicological laboratory' will contribute to further research not only in the field of toxicological, pharmacological, physicochemical, and biological properties of nanomaterials and nanomedicines, but also in putting them on the scientific and methodological basis.*

Keywords: nanotoxicology, nanomaterials, nanoparticles, nanomedicines, safety, laboratory.

Надійшла до редакції 28.03.2014 р.