

УДК 612.014.46:(546.57+546.56:66-911.38.002.2)

НАНОЧАСТИЦЫ МЕТАЛЛОВ: СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ

И.Н. Андрусишина к.биол.н.

Институт медицины труда НАМН Украины, г. Киев

РЕЗЮМЕ. В останні два десятиліття в усьому світі швидкими темпами розвиваються технології спрямованого одержання та використання наночастинок (НЧ) переважно металів. Це "штучні об'єкти", без яких вже неможливо уявити сучасний розвиток науки. Форми НЧ найрізноманітніші, починаючи від фуллеренів, нанотрубок, нанопроводів до квантових точок та квантових коралів. У даному огляді описані способи одержання та фізико-хімічні властивості НЧ металів. Перераховано сучасні інструментальні методи, які дозволяють оцінити фізичні та хімічні характеристики НЧ металів, що важливо для оцінки їхньої біологічної дії. Показано, що токсичність НЧ металів безпосередньо пов'язана з їх розмірами, з у край високою питомою площею, яка обумовлює значну хімічну активність і високу здатність до проникнення в організм. **Ключові слова:** наночастинок металів, методи одержання, фізико-хімічні властивості, методи дослідження, токсичність.

РЕЗЮМЕ. В последние два десятилетия во всем мире быстрыми темпами развиваются технологии направленного получения и использования наночастиц (НЧ) преимущественно металлов. Это "искусственные объекты", без которых уже невозможно представить современное развитие науки. Формы НЧ многообразны, начиная от фуллеренов, нанотрубок, нанопроводов до квантовых точек и квантовых кораллов. В данном обзоре описаны способы получения и физико-химические свойства НЧ металлов. Перечислены современные инструментальные методы, которые позволяют оценить физические и химические характеристики НЧ металлов, что немаловажно для оценки их биологического действия. Показано, что токсичность НЧ металлов напрямую связана с их размерами, с крайне высокой удельной площадью, которая обуславливает высокую химическую активность и высокую способность к проникновению в организм. **Ключевые слова:** наночастицы металлов, методы получения, физико-химические свойства, методы исследования, токсичность.

SUMMARY. Over the last 2 decades technologies of the directed production and usage of metal nanoparticles (NPs), mostly metals, are rapidly developed in the whole world. These are "artificial subjects", when it is already impossible to consider modern science development without them. Types of NPs are multiform, beginning with fullerenes, nanotubes, nanowires to quantum points and quantum corals. The present review highlights types of production and physicochemical properties of metal NPs. The present instrumental methods are considered, enabling to assess physical and chemical characteristics of metal NPs, which is very important for assessment of their biological action. It is found that toxicity of metal NP is directly related on their sizes and extremely high specific area, causing high chemical activity and high ability to penetrate into the human body. **Key words:** metal nanoparticles, types of production, physicochemical properties, methods of investigation, toxicity.

В последние два десятилетия в научную лексику стремительно "ворвался" ряд новых слов с префиксом "нано": наноструктура, нанотехнология, наноматериал, нанокластер, нанокolloиды, нанохимия, нанотоксикология и т.п. Издаётся ряд новых журналов, посвящённых исключительно этой тематике, написаны монографии, в названии которых присутствует префикс "нано", создаются "нано" профилированные институты, кафедры и отдельные лаборатории. В большинстве случаев новые названия даны хорошо известным объектам или явлениям. Но есть и такие, которых действительно не было в арсенале исследователей ещё 20 лет назад и без которых уже невозможно представить современное развитие науки — это наночастицы (НЧ) во всем их многообразии, начиная от фуллеренов, нанотрубок, нанопроводов до квантовых точек и квантовых кораллов. Частицы размерами от 1 до 100 нанометров (1 нм = 10^{-9} м) обычно называют "наночастицами". В последние два десятилетия во всем мире быстрыми темпами развиваются технологии направленного получения и использования НЧ преимущественно металлов [1-4].

Однако хорошо известно, что человечество издавна подвергалось воздействию НЧ. Есте-

ственными источниками НЧ могут быть действующие вулканы, лесные пожары, выветривание горных пород, микрослой органической поверхности [1-3,5,12,21]. НЧ являются катализаторами для образования крупных кристаллов полезных ископаемых и силикатов. [6-8]. Широко распространены НЧ и во многих биологических объектах. Например, высокоупорядоченные одномерные ансамбли магнитных НЧ железа присутствуют в бактериях рода *Magnetotactic spirillum*, обеспечивая последним ориентацию в магнитном поле Земли. Истинными мастерами нанотехнологий являются моллюски, морские ежи, звезды и диатомовые водоросли. Так, морская звезда *Ophiocoma wendtii* снабжена совершенной системой микролинз для оптического зрения. Линзы кристаллизуются таким образом, что кальцит перестает создавать двойное изображение (ночью). Присутствие в линзе магния предотвращает сферическую абберацию линз. Эта звезда пользуется нанотехнологиями, которые прославили Карла Цейса. Диатомовые водоросли содержат кремневую кислоту, которая благодаря белкам "полиаминам" создает частицы диоксида кремния размерами 50-900 нм, образуя диатомит. В 1867 г. А.Нобель обна-

ружил, что отложения этих водорослей поглощают нитроглицерин. Так был создан динамит, прославивший шведского ученого [8-10].

Повышенный интерес исследователей к нанообъектам вызван обнаружением у них необычных физических и химических свойств, особенностями биологического действия, которые часто радикально отличаются от свойств этого же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. Сегодня наиболее изучены возможности использования НЧ металлов в промышленности: при создании новых катализаторов для нужд нефтехимической промышленности (среди них наиболее перспективны НЧ марганца, алюминия, титана), для создания нового поколения сенсорной и конструкционной керамики, сорбентов (НЧ алюминия), при производстве прозрачных проводящих покрытий (НЧ серебра) [1-3]. Главным наноксидом продолжает оставаться оксид титана (TiO_2). Здания со стенами, покрытыми оксидом титана обладают свойствами очищения (так называемый "эффект лотоса" — эффект крайне низкой смачиваемости поверхности) [10]. Популярными материалами также являются оксид кремния (SiO_2) и оксид цинка (ZnO) [8,9]. Последний состав широко используется в промышленности при нанесении композиционных покрытий с применением кластерных наноалмазов детонационного синтеза [9,10]. Хорошие перспективы открываются и для применения НЧ металлов также в биологии и медицине. Возможно применение НЧ для диагностики и лечения различных (в том числе онкологических) заболеваний, а также в иммунохимических методах [11-14]. Показано, в частности, что НЧ серебра

могут использоваться для получения различных материалов с бактерицидными свойствами [12-14], а НЧ золота — для повышения эффективности и уменьшения побочных эффектов в радиотерапии опухолей [15,16]. Основные сферы приложения НЧ металлов представлены на рисунке 1. Можно выделить 4 основные группы приложения НЧ: биоцидные, каталитические, электрические и магнитные свойства.

Способы получения НЧ металлов сегодня продолжают интенсивно развиваться. В настоящее время известны два основных способа получения наноразмерных частиц [8,15,22]: 1) физический, который включает термическое испарение НЧ при обработке плазмой, лазером, электрической дугой и т.д., конденсацию исходного материала в вакууме, механохимическое диспергирование, электроэрозию, литографию; 2) химический, заключающийся в получении НЧ металлов методами: термического или радиационного восстановления металлсодержащих соединений, разложения при воздействии УФ, УЗ, температуры или синтеза в обратных мицеллах, на границе раздела фаз или золь-гель метод.

Физические способы получения НЧ, заключающиеся в интенсивном тепловом или силовом воздействии на исходный материал, представляются наиболее перспективными, поскольку определяют получение НЧ с повышенным уровнем свободной энергии и более чисты по химическому составу.

Методы химического синтеза НЧ представляют собой подходы неорганического, металлоорганического и органического синтеза с процессами гетерогенного фазообразования в



Рис. 1. Свойства НЧ металлов и сферы их использования

коллоидных или подобных системах. Среди новых методов — метод биохимического синтеза [23]. Он позволяет получать НЧ различных металлов в обратных мицеллах. Особенностью метода является использование нетрадиционных восстановителей — растительных пигментов из группы флавоноидов; это обеспечивает ряд преимуществ, важных для практического применения наночастиц металлов.

С точки зрения возможностей промышленного производства наноматериалов на Украине наиболее развитыми сегодня являются нанотехнологии, которые базируются на электронно-импульсных и плазменных технологиях [1-2,13-15]. Химические методы имеют меньшее практическое применение, в основном это исследовательские разработки научных лабораторий [13,22].

Структура НЧ металлов в значительной мере определяется методом их получения. По пространственному строению известно 3 основных класса НЧ: трёхмерные частицы, получаемые взрывом проводников, плазменным синтезом, восстановлением тонких плёнок и т. д.; двумерные объекты — плёнки, получаемые методами молекулярного наслаивания, методом ионного наслаивания и т. д.; одномерные объекты — висеры, нанотрубки, нановолокна, эти объекты получают методом молекулярного наслаивания, введением веществ в цилиндрические микропоры и т. д. Также существуют наноконпозиты — материалы, полученные введением НЧ в какие-либо матрицы. Наночастицы металлов бывают самой разной формы. В большинстве случаев они имеют

кристаллическое строение, но бывают и аморфные частицы. По размерам НЧ металлов стоят между молекулами фосфолипидов, входящих в состав клеточных мембран, и клетками. Интересно отметить, что имеется явное сходство между пространственным строением наночастиц и некоторых вирусов. Например, многие фаги (вирусы бактерий), вирусы раковых опухолей, некоторые аденовирусы, вирусы герпеса, ветряной оспы и ряд других представляют собой икосаэдры. Аналогичную структуру имеют и некоторые НЧ металлов — золота и серебра [10,11,14,23]. Формы НЧ металлов на примере НЧ Co_nNi_n представлены на рисунке 2.

К сожалению, большинство известных на сегодняшний день методов позволяют получать НЧ с широким распределением по размерам и форме. Тщательный контроль параметров реакции, таких как время, температура процесса, скорость перемешивания, концентрация реагентов и стабилизирующих добавок позволяют сузить распределение по размерам получающихся НЧ, но не всегда до нужных размеров.

Поэтому методы получения НЧ нельзя отделять от методов их стабилизации. Один из наиболее перспективных методов получения наноматериалов со стабильными свойствами является введение наночастиц в матрицы различных типов. Для этих целей часто используются неорганические или органические матрицы: цеолиты и молекулярные сита, стекло, ксерогель, силикагель, ионообменные смолы, органические полимеры (декстран, полиэти-

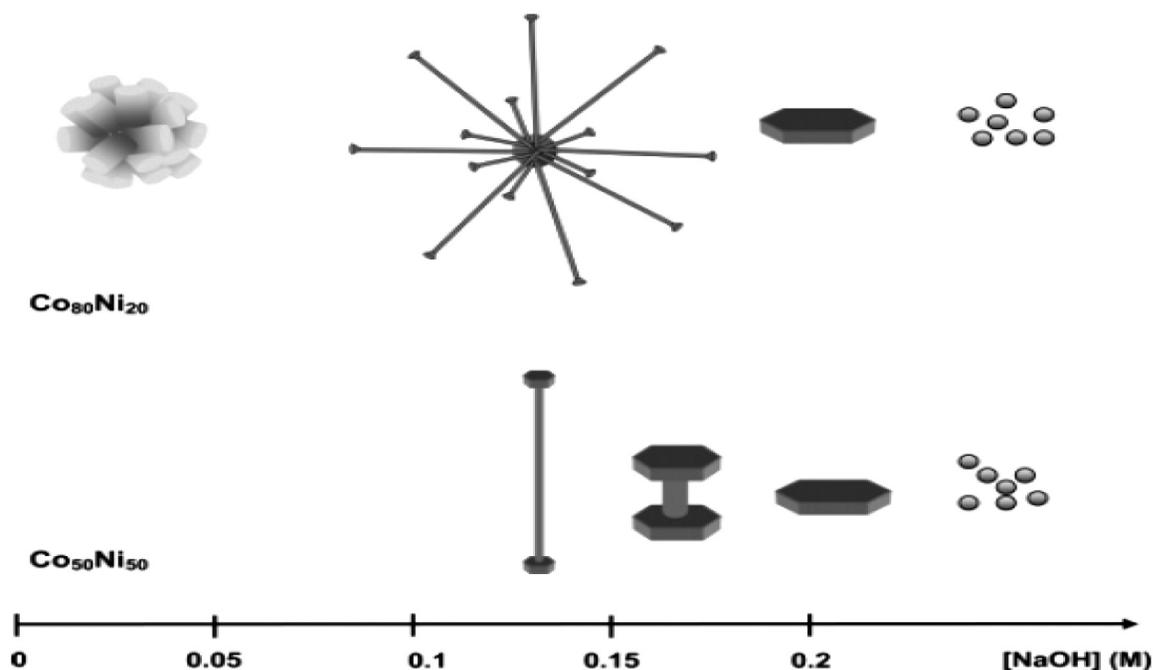


Рис.2. Возможные формы НЧ металлов в зависимости от способа получения (Баранов Д.А., Губин С.П., 2009)

ленгликоль, поливинилпиролон, полиакриловая или олеиновая кислота, политетрафторэтилен, диметилсульфоксид, а также биологические молекулы — белки, РНК, ДНК, рибосомы и др.) [8-9,11,13-15,23-24,35]

Модели строения наночастиц. Доказательства существования НЧ долгое время основывались на результатах теоретического анализа необычного поведения физических характеристик различных материалов, таких, например, как ферромагнитные порошки железа, магнитные суспензии железа в ртути, коллоидные и твердые растворы (например, Cu_nCo_n).

Сегодня уже известно, что НЧ состоят из ядра и оболочки. Оболочка НЧ всегда содержит лёгкие атомы (O, C, B, S и др.). Подсчитано [8,9,12], что НЧ металла диаметром 10 нм содержит 103-104 атома металла (для сравнения диаметр атома натрия — 0,15 нм, атома кислорода — 0,3 нм). Установлено, что для частиц наноразмеров в диапазоне 1-30 нм не существует инертной среды — в любой среде, на поверхности отдельно взятой НЧ всегда имеются продукты взаимодействия со средой, оказывающие существенное влияние на свойства НЧ. Это особенно важно для магнитных НЧ, поскольку продукты поверхностного окисления могут иметь иные характеристики, чем ядро частицы [8-9].

В литературе обсуждаются несколько моделей строения сложных по составу НЧ. Так, в работе [8-9] изучено строение железосодержащих НЧ в матрице сополимера этилена и тетрафторэтилена (ФТ-40). Показано, что в состав частиц входят Fe, карбид и фторид железа. Для объяснения наблюдаемых результатов авторы предложили так называемую "луковичную" модель строения НЧ, где ядро (атомы Fe) покрыто оболочками из фторида и карбида железа. В других работах [9-10] описана и "кластерная" модель, которая позволяет объяснить ряд особенностей строения поверхностного слоя НЧ, где кристаллическая решетка металла "разбавляется" лёгкими атомами (O, C) по схеме, хорошо известной в кластерной химии.

Возможна иммобилизация на поверхности магнитных НЧ "биохимических" молекул: аминокислот, ДНК, простейших пептидов, полисахаридов липидов. Это представляет определённый интерес как путь создания магнитных маркеров для биологических и медицинских экспериментов. Типичный пример приведён в работе [8], в которой описан 7-ми стадийный синтез, результатом которого явилось образование на поверхности НЧ $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (размер $\sim 20\text{нм}$) длинной органической цепочки, содержащей на конце реакционно-способные альдегидные группы; их взаимодействие с

аминогруппами энзима привело к созданию устойчивого комплекса магнитная НЧ ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) — энзим (липаза *Candida rugosa*).

Столь же успешны и так называемые "химические" методы образования оболочки на поверхности магнитных НЧ [9]. Так, к водной суспензии НЧ Fe_2O_3 добавляют раствор тетраэтоксисилана в спирте; после 24-х часового перемешивания при 50°C получают НЧ (4-5 нм) Fe_2O_3 , каждая из которых покрыта оболочкой аморфного SiO_2 ; показано, что после нагревания при 250°C в атмосфере O_2 частицы сохраняют свой состав, размеры и форму.

Проведение гидролиза алколюатов Si, Ti, Zr в присутствии НЧ становится общим методом создания оболочки на их поверхности из оксидов перечисленных элементов; в отдельных случаях можно проводить синтез НЧ одновременно с гидролизом путем образования НЧ (20-30 нм) $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, покрытых слоем SiO_2 примерно тех же размеров [8-9].

Согласно данным исследователей (США, Финляндии и Швеции), "сердцевина" НЧ золота [10] защищена оболочкой из атомов серы, которые взаимодействуют с внешними атомами золота. Такая структура НЧ, состоит из 102 атомов золота. Вычисления показали, что по своей структуре такая частица напоминает "суператом". Ядро такого "суператома", состоящего из 79 атомов золота, имеет вид усеченного десятигранника, образованного двумя пирамидами, в основании которых лежат пятигранники. Вершины этих пирамид "срезаны". Расположенные вокруг ядра 23 атома золота образуют связи с атомами серы. Стабильность такой НЧ определяется тем, что каждый из атомов золота внешнего слоя связан химической связью с атомом серы, в результате чего у НЧ не остается "свободных" электронов, которые могут реагировать с окружающими ее атомами или молекулами (если речь не идет о термоядерном синтезе, все химические реакции определяются именно взаимодействием электронов).

Методы исследования НЧ. Современная технология столкнулась с проблемой, связанной с возникновением аномальных свойств материалов при переходе от макрообъектов к наноразмерным. Возможность исследовать материю на наноуровне появилась благодаря сканирующей туннельной микроскопии, атомно-силовой микроскопии. Сегодня не существует единственного метода, способного решить все структурные проблемы, существующие в этой области; как правило, используют комплекс методов, чаще всего — AFM, XRD, EC-MC SEM, ICP-MS, SEC и ряд других [20,26,36], позволяющих оценить физические свойства и размеры НЧ и их химический состав (табл. 1).

Методы определения и оценка характеристик НЧ

Метод	Диапазон размеров (нм)	Предел определения	Характеристика НЧ
AFM (АСМ- атомно-силовая микроскопия)	0,5 > 1000	Мкг-мг	Диаметр, площадь, состояние агрегации
Центрифугирование	10- 1000	Предел определения	разделение
Диализ	0,5-100	Предел определения	растворение
DLS (ДСР-динамическое светорассеяние)	3 до >1000	Мг	Состояние агрегации
Электрофорез	3 до >1000	Мг	z- потенциал, электрофоретическая подвижность
ЕМ-EELS/-EDX (дифракционная рентгеновская спектроскопия)	Анализ размера \approx 1 нм	Мг в одной частице	размер
ESEM (ЕСЕМ-силовая сканирующая микроскопия)	40 до >1 000	Мкг-мг	Состояние агрегации
ES-MS (ЕС-МС-хроматография)	<3	мкг	масса
FFF (ПТФ-проточная хроматография)	Flow FFF 1-1000 Sed FFF 50-1000	Предел определения мг	Диаметр, объем популяции
HDC (ГДХ-гидродинамическая хроматография)	5-1200	Предел определения	Гидрофобные свойства, масса
ICP-MS (МС-ИСП-масс-спектрометрия), ICP-OES (АЕС-ИСП-атомно-эмиссионная спектроскопия)	Зависит от фракции частиц	нг-мкг	Элементный состав
LIBD (РЛД-разрушающее лазерное детектирование)	5 to >1000	нг	Химия поверхности, размеры
Микрофилтрация	100 to >1000	Предел определения	Разделение по размерам
SEC (PX-размерная хроматография)	0,5-10	Предел определения	Гидрофобные свойства
SEM (СЕМ-сканирующая электронная микроскопия)	10 to >1000	Мкг-мг	диаметр
SLS (ССР-спектроскопия статического светорассеяния)	50 to >1000		Размеры
ТЕМ/HR-ТЕМ (ТЕМ/ВР-ТЕМ-микроскопия)	1 to >1000	Мкг-мг	Диаметр, площадь, объем
ТЕМ -SAED (ТЭМ с ВПД-микроскопия с выбранной площадью дифракции)	1 нм		Кристаллическая структура
Спектрометрия		Мкг-мг	Растворение, состав поверхности
Турбидиметрия/нефелометрия	50 to >1000	Мкг-мг	Химия поверхности
Ультрафилтрация	1-30	Предел определения	Разделение частиц по размерам
WetSEM (Влажная СЭМ)	50 to >1000	мг	Диаметр, площадь в растворе
XRD (РД-рентгеновская дифракция)	0,5to> 1000	Сухой порошок	Кристаллическая структура

Наиболее распространённым методом определения размеров НЧ служит **просвечивающая электронная микроскопия (ТЕМ)**. Сведения о составе НЧ часто извлекают из электроннограмм. [8-9].

Преимущество метода **EXAFS** заключается в его избирательности, которая позволяет получать кривую радиального распределения атомов для локального окружения, выбранного химического элемента в образце. Метод даёт значения межатомных расстояний (r) и координационных чисел (z), которые затем могут быть сравнены с рассчитанными из известных структурных данных для определённой фазы.

Массбауэровская спектроскопия — метод широко используется для определения строения магнитных НЧ [9]. Другие физические методы исследования строения НЧ используются эпизодически. Как правило, в большинстве работ применяется комплекс методов, позволяющих достаточно надёжно установить физико-химические особенности НЧ.

Имеющиеся в настоящее время во многих лабораториях просвечивающие **электронные микроскопы высокого разрешения (HRTEM)** позволяют получать реальную картину строения как ядра, так и оболочки НЧ, а в отдельных случаях — даже определять их состав [26]. Метод, названный флуктуационно-поляризационной микроскопией, позволяет оценить степень оптической анизотропии поглощения, образующих плёнку НЧ, связанную с их формой. Предложенный метод является неразрушающим и позволяет определять анизотропию частиц намного меньших длины волны зондирующего излучения. Метод может быть использован для определения и оценки НЧ, а также степени шероховатости поверхностей. Кроме того, он может быть реализован с помощью стандартных оптических инструментов.

Для исследования физико-химических характеристик НЧ металлов применяются такие **хроматографические методы**: адсорбционная хроматография, ситовая (эксклюзионная) хроматография, гидродинамическая хроматография, газовая хроматография [25]. Так, методом жидкостной хроматографии изучены мицеллярные растворы НЧ Ag, Fe, Ni, Pd. Методом хроматографии изучена кинетика формирования НЧ Ni. Показано, что мицеллярные НЧ имеют неполярную поверхность, которая разрушается при контакте с полярным адсорбентом. Изучен процесс взаимодействия НЧ с полярным адсорбентом. В результате получается композиционный материал с обращенной фазой [22]. Методом ситовой хроматографии определён размер мицеллярных НЧ. Показано, что размеры пустых мицелл, а также мицелл, содержащих соль, и мицеллярных НЧ

близки по значению. На основании этого выдвинута гипотеза об их структуре. Изучена устойчивость мицеллярных НЧ к высушиванию, хранению и смене растворителя [25]. Кроме того, с помощью метода жидкостной хроматографии можно судить о химии поверхности НЧ, о форме, в которой они находятся в растворе, об их взаимодействии с различными сорбентами, а также позволяет изучать процесс взаимодействия НЧ с матрицей.

Прямым надёжным и удобным методом изучения электрических параметров НЧ является **электрофорез**, в том числе капиллярный [25-27]. Благодаря ему определяются электрофоретическая подвижность НЧ любой природы, их распределение по размерам и зарядам, анализируется изменения химического состава систем при их взаимодействии с НЧ. Определение размеров НЧ проводят методами спектроскопии, например, лазерно-корреляционной (10 нм-250 мкм в жидкости). Весьма эффективны и оптические методы изучения коллоидных растворов НЧ.

Физико-химические свойства. Интерес исследователей к наночастицам обусловлен появлением так называемых "квантовых размерных эффектов" [1,8]. Эффекты вызваны тем, что с уменьшением размера и переходом от макроскопического тела к масштабам нескольких сот или нескольких тысяч атомов, плотность состояний в валентной зоне и в зоне проводимости резко изменяется, что отражается на физико-химических свойствах, обусловленных поведением электронов. Сегодня искусственно созданные НЧ часто выделяют в отдельную, промежуточную область, и нередко называют "искусственными атомами" [9].

Другим главным фактором, оказывающим влияние на физические и химические свойства малых частиц по мере уменьшения их размеров, является возрастание в них относительной доли "поверхностных" атомов, находящихся в иных условиях (координационное число, симметрия локального окружения и т.п.), чем атомы объёмной фазы. Так как свойства поверхностных и внутренних оболочек НЧ различаются, это не позволяет считать их однородными. Глубина взаимодействия таких частиц с окружающей средой определяется двумя основными факторами: поверхностной энергией и природой химического вещества НЧ.

Эта специфика наноматериалов определяется известными законами квантовой физики. В наноразмерном состоянии можно выделить следующие физико-химические особенности поведения веществ [9,10-12,17]:

- увеличение химического потенциала веществ на межфазной границе высокой кривизны. Большая кривизна поверхности НЧ и изме-

- нение топологии связи атомов на поверхности приводит к изменению их химических потенциалов. Вследствие этого существенно изменяется растворимость, реакционная и каталитическая способность НЧ и их компонентов;
- большая удельная поверхность наноматериалов. Очень высокая удельная поверхность (в расчете на единицу массы) наноматериалов увеличивает их адсорбционную емкость, химическую реакционную способность и каталитические свойства. Это может приводить, в частности, к увеличению продукции свободных радикалов и активных форм кислорода и далее к повреждению биологических структур (липиды, белки, нуклеиновые кислоты, в частности, ДНК);
 - небольшие размеры и разнообразие форм наночастиц. НЧ вследствие своих небольших размеров могут связываться с нуклеиновыми кислотами (вызывая, в частности, образование аддуктов ДНК), белками, встраиваться в мембраны, проникать в клеточные органеллы и тем самым изменять функции биоструктур;
 - высокая адсорбционная активность. Из-за своей высокоразвитой поверхности наночастицы обладают свойствами высокоэффективных адсорбентов, то есть способны поглощать на единицу своей массы во много раз больше адсорбируемых веществ, чем макроскопические дисперсии. Возможна также адсорбция на наночастицах различных загрязнителей и облегчение их транспорта внутрь клетки, что резко увеличивает токсичность последних. Многие наноматериалы обладают гидрофобными свойствами или являются электрически заряженными, что усиливает как процессы адсорбции на них различных токсикантов, так и их способность проникать через барьеры организма;
 - высокая способность к аккумуляции. Возможно, что из-за малого размера наночастицы могут не распознаваться защитными системами организма, они не подвергаются биотрансформации и не выводятся из организма. Это ведет к накоплению НЧ в растительных и животных организмах, а также увеличивает их поступление в организм человека.
 - способность к агрегации. Первичные частицы могут быть в различной степени агрегированы и агломерированы, при этом, чем меньше средний размер первичных частиц, тем сильнее выражен эффект образования агрегатов и агломератов.
- Известные к настоящему времени биологические эффекты НЧ металлов можно разделить на две большие группы: (1) биоцидное действие (то есть способность убивать живые

организмы), зарегистрированное в основном в экспериментах на микроорганизмах, и (2) изменение функций живых организмов, проявляющееся на биологических объектах разных уровней организации, включая человека. Изменение функций под действием НЧ может быть как положительным, так и отрицательным. Иначе говоря, НЧ металлов могут оказывать как лечебный эффект, так и вызывать появление различных патологий. Возможности применения НЧ для диагностики и лечения различных заболеваний ныне активно изучаются и разрабатываются в новом направлении экспериментальной медицины, однако развитие любой новой технологии должно оцениваться с позиций безопасности. На сегодняшний день в мировой литературе уже накоплено много информации о том, что НЧ металлов могут вызывать серьезную патологию в живых организмах — "нанопатологию" [5-7,13,17-23]. Анализ данных литературы показал, что проводится токсикологическая оценка отдельных НЧ металлов на клетках (*in vitro*) [15,37,38,40], целостных организмах (*in vivo*) [16,24,28,29,31,33] и приведены пока единичные данные о их влиянии на окружающую среду [2,7,13,28,34]. Показано, что токсичность наноматериалов зависит не только от физической природы, способа получения, размеров, структуры НЧ металлов, но и от биологической модели, на которой проводятся испытания.

Исследования токсичности НЧ металлов.

Совокупность изложенных факторов свидетельствует о том, что НЧ металлов обладают совершенно иными физико-химическими свойствами, а следовательно иным биологическим действием на живые организмы. Поэтому оценка потенциального риска для здоровья человека и состояния среды обитания во всех случаях является обязательной.

Известно, что НЧ металлов могут проникать в организм человека различными путями: через слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительного тракта, трансдермально (например, при использовании косметических средств), через кровотоки в составе вакцин и сывороток и т.д. Опасность распространения нанопатологий, хотя еще и не вполне осознана, но, несомненно велика уже сегодня, и, очевидно, будет нарастать в будущем. Выяснение причин патологического действия НЧ и разработка способов борьбы с заболеваниями, вызванными проникновением в организм НЧ, становятся сейчас предметом нового направления в экспериментальной медицине [5,6,14,17,28].

Среди всех металлических наноматериалов особо следует выделить НЧ золота и серебра. Коллоидное золото и серебро известно еще с

древности и использовалось в лечебных целях. Было доказано [15], что типы и способы модификации поверхности НЧ золота оказывают воздействие на развитие токсического эффекта, а также на функциональную активность клеток, например, макрофагов. Изучение токсичности НЧ золота на эмбрионах показало, что эмбриотоксические свойства сильнее проявляются у НЧ золота размером 0,8 нм, чем 1,5 нм.

В опытах на белых крысах показано [16], что НЧ золота сферической формы со средним размером частиц 5 нм и концентрации 57 мг/л при длительном пероральном поступлении в организм приводят к нарушению генеративной функции самцов белых крыс. Выявлена способность НЧ золота проникать через плацентарный барьер и накапливаться в ткани ретикулоэндотелиальной системы взрослых самок. Негативные последствия пренатального воздействия НЧ золота реализуются в виде девиаций постнатального развития потомства.

Известно, что наноструктурированные биоконпозиты серебра обладают высокой антимикробной активностью. Доказано, что НЧ серебра обеззараживают более 100 видов опасных бактерий, вирусов и грибов [7,13,34]. В то же время выявлено, что НЧ серебра в концентрации 5–50 мг/л и размерами 10–15 нм обладают сильной цитотоксической активностью по отношению к гепатоцитам крыс [40]. Механизм развития токсичности связан с окислительным стрессом, нарушением функций митохондрий и увеличением проницаемости мембраны. Однако ингаляционное воздействие НЧ серебра на крыс в концентрации $1,73 \cdot 10^4$ — $1,23 \cdot 10^6$ частиц/см³ и размером 5–50 нм в течение 28 дней не выявило значимых изменений в массе тела и больших отклонений от контрольной группы биохимических показателей периферической крови. Токсичность НЧ серебра зависит от используемых клеточных линий [2,18,28]. Особая токсичность НЧ серебра в концентрации 10 мг/л выявлена при 48- часовой инкубации сперматогонимальных клеток 6-ти дневных мышей [18].

Исследования токсичности НЧ кадмия, хрома, меди, никеля и цинка на водной культуре дафний (*Daphnia magna*) показали, что медь и цинк проявляют похожую токсичность, которая усиливается при малых значениях рН. Проявление токсических свойств других металлов также зависело от рН среды [2,28]. Воздействие различных концентраций суспензий микрочастиц, НЧ и ионов цинка на водные культуры дафний и бактерий выявило летальные концентрации — 8,8, 3,2 и 6,1 мг/л для дафний и 1,8, 1,9 и 1,1 мг/л для бактерий, соответственно.

Показано, что полупроводниковые нанокристаллы (квантовые точки), содержащие

Cd/Se/ZnS в виде НЧ размером 2–50 нм в концентрации 62,5 мг/л в течение 8-часовой инкубации гепатоцитов крыс проявляли цитотоксические свойства на фоне нарастания окислительного стресса, апоптоза. Отмечается, что цитотоксичность НЧ Cd/Se/ZnS зависела от используемой дисперсионной среды, в которой инкубировались сами НЧ, менее токсичны были НЧ в сыворточном бычем альбумине или фосфотидилхолине и более токсичные свойства проявляли НЧ Cd/Se/ZnS при внесении их в меркаптодекановую кислоту [37].

Различия в токсичности НЧ и микрочастиц цинка также были показаны на взрослых мышах. При этом микрочастицы цинка оказались токсичнее, чем НЧ. В обоих случаях наблюдалось поражение почечной функции, анемия и нарушение системы свертывания крови [28]. В другом исследовании [30] показано биотическое действие НЧ цинка размерами частиц 50–100 нм в концентрации 0,05–100 мг/кг при подкожном однократном введении, а доза 450 мг/кг — лежит в зоне токсического воздействия. При этом сравнение токсичности НЧ цинка и сульфата показало в 28 раз меньшую токсичность НЧ цинка, чем сульфата цинка.

Исследования цитотоксичности НЧ SiO₂ в форме нанопроволоки и наночастиц (*in vitro*) на двух линиях эпителиальных клеток человека показали, что концентрация 190 мг/л является предельной. Более высокие концентрации вызывали разрушение мембраны и некроз клеток. Использование культуры клеток бронхоальвеолярной карциномы человека показали цитотоксический эффект НЧ SiO₂ размерами 15 и 46 нм и НЧ SiO₂ на основе полистирола (30, 100 и 300 нм), при пероральном введении они способны проникать в печень и селезенку [28–29].

Наиболее широко используемым в настоящее время как в чистом виде, так и в составе наноматериалов является TiO₂. Токсикологические исследования тонких (250 нм) и ультратонких (20 нм) НЧ TiO₂ при ингаляционном введении крысам показали, что частицы размером 20 нм способны накапливаться в лимфоидных тканях, обладают повреждающим действием по отношению к ДНК лимфоцитов и клеток мозга. Основным механизмом токсического действия НЧ TiO₂ является индукция активных форм кислорода, причем реактивность зависит не только от размеров НЧ, но и от того, какой структурой представлен TiO₂ [2,28].

Сильными токсическими свойствами обладают и НЧ Al₂O₃. Размеры частиц 30–103 нм способны подавлять синтез м-РНК, вызывать пролиферацию клеток, индуцировать проатерогенное воспаление, нарушение функций митохондрий и т.д. [2,28,33].

НЧ V_2O_5 размером менее 30 нм в концентрации выше 10 мг/л обладают сильными каталитическими свойствами и способны генерировать OH^- — радикалы, которые в дальнейшем окисляют липиды [28-29].

НЧ магнетита (Fe_2O_3) все шире используются в медицине в качестве избирательных носителей для доставки лекарств к органам и маркерам, управляемых внешним магнитным полем. В тоже время в производственных условиях и при загрязнении атмосферы ультратонкими аэрозолями, в состав которых входит ультрадисперсное железо, оно может обладать более выраженной биологической агрессивностью. Поэтому проводятся многочисленные исследования по оценке токсичности НЧ Fe на живые организмы — мышей, крыс, крупный рогатый скот, птиц, рыб [24,25,31]. Так, острое пероральное введение мышам суспензии НЧ железа в дозе 50, 100 и 500 мкг/кг не вызывало каких-либо токсических эффектов. Только дробное введение доз 1000, 2000 и 5000 мкг/кг приводило к развитию воспалительного процесса на слизистой желудка и кишечника, а также сдвигов в гемопоэзе. Хроническое воздействие НЧ железа в дозах 20 и 40 мкг/кг в течение 90 дней не приводило к значимым отклонениям от биохимических и гематологических показателей контрольной группы. Кроме того, было показано, что дозы 2 — 6 мкг/кг стимулируют рост животных, бактерицидную активность сыворотки крови и увеличение общего белка в крови.

Исследования острой токсичности на крысах и собаках показало, что НЧ Fe_2O_3 оказывают это воздействие в дозах, превышающих 400мг/кг. Изучение хронической токсичности выявило увеличение активности АЛТ и АСТ в крови, ассоциированных с цитоморфологическими изменениями в печени. Однако были обнаружены некоторые тератогенные эффекты и показана эмбриотоксичность. Ингаляционное воздействие НЧ оксида железа разме-

рами 22 и 280 нм на крыс в дозах 0,8 и 20 мг/кг вызывало индукцию активных форм кислорода в клетках, гиперемии, гиперплазию и фиброз тканей легких. Также было выявлено нарушение системы свертывания крови [24].

Проведена сравнительная оценка токсичности НЧ Fe_2O_3 нанометрового (10-50 нм) и микрометрового (1 мкм) диапазона в дозах 500 мг/кг при 15-кратном внутрибрюшинном введении крысам [31]. Показано, что НЧ Fe_2O_3 размером 10 нм и 50 нм приводили к накоплению металла в печени и селезенке крыс выше, чем при введении частиц микрометрового диапазона. Найдено, что при равных массовых дозах НЧ обладают более выраженной токсичностью, чем частицы микрометрового диапазона.

Изучение токсичности НЧ меди (23,5 нм), микрочастиц меди (17 микрон) и ионов ($CuCl_2$) на мышах при пероральном введении позволило рассчитать параметры острой токсичности: 413, 5000 и 110 мг/кг. Органами-мишенями токсического воздействия оказались печень, селезенка, почки. При этом масса тела животных не изменялась [24,28].

Изложенное выше, показывает насколько уникальны по своим физико-химическим свойствам НЧ, даже если они состоят из одного и того же химического вещества.

Используемые в комплексе инструментальные методы позволяют дать оценку физических и химических характеристик НЧ металлов в твердой, аморфной или жидкой фазе. Последнее немаловажно для оценки их биологического действия.

Токсичность НЧ металлов напрямую связана с их размерами, а значит, с крайне высокой удельной площадью, которая обуславливает высокую химическую активность и высокую способность к проникновению в организм, таким образом, чем меньше размер материала, тем больше его удельная площадь и тем больше степень токсичности материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фостер Л. Нанотехнологии, наука, инновации и возможности / Л.Фостер; — пер. с англ. — М.: Техносфера, 2008. — 352 с.
2. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию / Н. Кобаяси — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. с.134.
3. Сергеев Г.Б. Нанохимия / Г.Б. Сергеев — 2-е изд. — М.: МГУ, 2007. — 148с.
4. Данилов А. Дуализм наночастиц / А.Данилов // Журнал "Российские нанотехнологии". — 2009, Т.41, №5. — с.20 — 21.
5. Проданчук Н.Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований/ Н.Г. Проданчук, Г.М. Балан //Современные проблемы токсикологии — 2009, №3 — 4. — С.4 — 18.
6. Демецкая А.В. Частицы нанодиапазона: возможный вклад в развитие профессионально обусловленной патологии / А.В. Демецкая, Т.К.Кучерук, В.А.Мовчан. //Український журнал з проблем медицини праці. — 2006, №1. — С.62 — 67.
7. Нанотоксикологія: напрямки досліджень/ І.С.Чекман, А.М.Сердюк, Ю.І. Кундієв [и др.] //Довкілля та здоров'я. — 2009, №7. — С.3 — 7.
8. Магнітні наночастиці, методи отримання, будова, властивості /С.П. Губін, Ю.А. Кокшаров, Г.Б.Хомутов, Г.Ю. Юрков //Научна сесія МІФІ. — 2007,Т.9. — С.210 — 395.
9. Баранов Д.А. Магнітні наночастиці: досягнення і проблеми хімічного синтезу/ Д.А.Баранов, С.П. Губін //Успехи хімії. — 2009, №6. — С.539 — 574.
10. Шуленбург М. Нанотехнологии. Новинки завтрашнего дня / М. Шуленбург. — Люксембург: Служба по официальным изданиям ЕС, 2006.-60с.
11. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization,

- vectorization, physicochemical characterizations and biological applications/ S. Laurent, D. Forge, M. Port [et al.] //Chem. rev., 2008. — Vol.108. — P. 2064 — 2110.
12. Silva G.A. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine/ G.A. Silva //Surg. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 216 — 220.
 13. Наносеребро: технологии получения, фармакологические свойства, показания к применению/ И.С.Чекман, Б.А. Мовчан, М.И. Загородный [и др.] //Препарати і технології. — 2008, №5(51). — С.32—40.
 14. Дизайн наноразмерных биоконструкций серебра для создания новых антимикробных средств/ Г.П.Александрова, Л.А.Грищенко, Т.В. Фадеева [и др.] //Второй Санкт-Петербургский международный экологический форум "Окружающая среда и здоровье человека". — 2008. — С.6.
 15. Борисевич В.Б. Нанотехнологія у ветеринарній медицині (впровадження інноваційних технологій) / [під ред. В.Б.Борисевич, Б.В.Борисевич, В.Г.Каплуненко]. — К.:ТОВ Наноматеріали і нанотехнології. — 2009. — 232 с.
 16. Токсиколого-гигиенические аспекты проблемы безопасности производства продукции на основе наночастиц золота / Б.Н.Филатов, Л.П.Точилкина, Л.Ю.Бочарова [и др.]// Токсикологический вестник. — 2010, №3. — С.30 — 33.
 17. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов. //МУ1.2.2520 — 09. — М, 2009. — 43 с.
 18. Braydich-Stolle L., Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells/ L. Braydich-Stolle, S. Hussain, J. Schlager // Toxicological Sciences. — 2005. — Vol.3, №2. — P.38 — 42.
 19. Silver nanoparticles: synthesis, dissolution and toxicity/ J. Diendorf, S. Kittler, C. Greulich [et al.] // Ukrainian-German Symposium on physics and chemistry of nanostructures and on nanobiotechnology, Book abstract, Crimea, 2010.- P.20.
 20. Hasselov M. Nanoparticles and characterization methodologies in environmental risk assessment of engineering nanoparticles/ M. Hasselov, J.W. Readmen, J.F. Ranville, K. Tiede //Ecotoxicology. — 2008, №14. -P.344 — 361.
 21. Oberdorster G. Nanotoxicology: a emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles/ G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster //Env. health perspective. — 2005. — Vol. 113. — P. 823 — 839.
 22. Получение и применение наночастиц, содержащих медь и серебро/ К.Г. Лопатько, Е.Г., Афандиянц, Я.В. Зауличный [и др.] //Труды института проблем материаловедения им. И.Н.Францевича. — 2010, №1 — С.232 — 243.
 23. Егорова Е.М. Наночастицы металлов в растворах: биохимический синтез, свойства и применение /Е.М.Егорова // Нанотехнологии. — 2004, №1. — С.15 — 27.
 24. Коваленко Л.В. Биологически активные нанопорошки железа/Л.В. Коваленко, Г.Э. Фолманис — М.: Наука, 2006. — 124с.
 25. Волков А.А. Жидкостная хроматография мицеллярных растворов наночастиц металлов /А.А.Волков: автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата химических наук, специальность 05.11.11 — хроматография и хроматографические приборы — М, 2011. — 27 с.
 26. Christian P. Nanoparticles: structure, properties, preparation and behavior in environmental media/ P. Christian, V. Kammer, P. Balousha [et al.] //Ecotoxicology, 2008. — v.17. — P.326 — 343.
 27. Поповецкий П.С. Простой фотометрический метод определения электрофоретической подвижности наночастиц в средах с низкой диэлектрической проницаемостью/ П. С. Поповецкий // 2009 Электронный ресурс: <http://www.google.ua/rusnanotech09.rusnanotechforum.ru>>Public/Largedocs
 28. Онищенко Г.Г. Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов /Г.Г. Онищенко, Б.Г.Битко, В.И.Покровский, А.И.Потапов [2007 Электронный ресурс]: <http://www.nanonewsnet.ru/blog/nikst/kontseptsiya-toksikologicheskikh-issledovani-nanomaterialov>.
 29. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение/ [Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев, С.Ю. Щеглов, Н.Г. Хлебцов] — М.: Наука, 2008. — 319с.
 30. Глушенко Н.Н. Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства/ Н.Н. Глушенко, А.В. Скальный // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2010. — №3, (21). — С.118 — 121.
 31. Экспериментальные данные к оценке пульмотоксичности и резорбтивной токсичности частиц магнетита (Fe₃O₄) нано- и микрометрового диапазона/ Б.А. Канцельсон, Л.И. Привалова, С.В. Кузьмин, [и др.] // Токсикологический вестник. — 2010, №2. — С.17 — 24.
 32. Manhong L. An investigation of the interaction between polyvinylpyrrolidone and metal cations/ L. Manhong, Y. Xiaoping, L. Hanfan, Y. Weiyong // Reactive and functional polymers. — 2000. — v.44 (1). — P.55 — 64.
 33. Song H.M. Elastomeric nanoparticle composites covalently bound to Al₂O₃/GaAs surfaces/ H.M Song., P.D. Ye, A. Ivanisevic //Langmir. — 2007, №23. — P. 9472 — 9480.
 34. Bellantone M. Broad-spectrum bactericidal activity of Ag₂O-doped bioactive glass/ M. Bellantone, H.D. Williams, L. Hench //Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2002. — Vol. 46, (6). — P.1940 — 1945.
 35. Method determining nanoparticle core weight/ F. Reynolds, T.O'Loughlin, R. Weissleder, L. Josephson //Anal chem. — 2005. — Vol.77. — P.814 — 817.
 36. Kanno S. A murine scavenger receptor MARCO recognizes polystyrene nanoparticles/ S. Kanno, A. Furuyama, S. Hirano //Toxicol.science. — 2007. — Vol. 97, (2). — P. 398 — 406.
 37. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors/ R. Hardman //Env.health perspective/ — 2006. — 114, (2). — P.165 — 172.
 38. Huo Q. A perspective on biconjugated nanoparticles and quantum dots/ Q. Huo //Colloids and surfaces. — 2007, 59. — P. 1 — 10.
 39. Chen J.Ch. One-dimensional nanostructures of metals: large-scale synthesis and some potential applications/ J.Ch. Chen, B.J. Wiley, Xia Yu. //Langmir. — 2007, 23. — P. 4120 — 4129.
 40. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells/ S.M.Hussan, K.L.Hess, J.M.Greearhart, K.T.Geiss, J.J.Schlager //Toxicology in vitro. — 2005, №19. — P.975 — 983.

Надійшла до редакції 29.04.2011р.