

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА ИСКУССТВЕННЫХ НАНОЧАСТИЦ, ПРОИЗВОДИМЫХ В ПРОМЫШЛЕННЫХ МАСШТАБАХ

*Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи, г. Москва, Российская Федерация*

Широкое использование продукции современных нанотехнологий в потребительской продукции, медицине, сельском хозяйстве, строительной индустрии и других отраслях связано с потенциальными рисками для здоровья человека, обусловленных токсическими свойствами наночастиц (НЧ) и наноматериалов. Эти свойства могут существенно отличаться у НЧ и веществ того же химического состава, не имеющих структуры в нанодиапазоне (ориентировочно 1-100 нм), что позволяет говорить для широкого свойства таких объектов об особом виде «нанотоксичности» [1]. В России в настоящее время сформирована и используется единая методология выявления, идентификации, токсиколого-гигиенических исследований и оценки риска НЧ и наноматериалов, базирующаяся на основе более 50 нормативно-методических документов, утвержденных Роспотребнадзором. В соответствии с этими подходами возможные риски искусственно производимых НЧ и других нанообъектов (наноглины, нанотрубки, нановолокна, фуллерены и другие) определяются их физико-химическими свойствами (размер частиц, растворимость, заряд, гидрофобность и другое), способностью проникать в клетки и через биологические барьеры, специфическими (зависящими от размера частиц) токсическими свойствами, масштабами промышленного производства, имеющимися сценариями экспонирования человека через потребительскую продукцию, отходы производства и различные объекты окружающей среды. Учитывая перечисленные критерии, следует остановиться на следующих искусственных наноматериалах, производимых современной промышленностью, для которых оценка рисков представляется наиболее актуальной: НЧ металлов (в первую очередь, металлического серебра), НЧ оксида кремния, углеродные нанотрубки.

Области применения НЧ серебра (Ag) включают медицинские препараты, перевязочные материалы, дезинфицирующие средства, лакокрасочную продукцию, текстиль, фильтры для воды, упаковочные материалы, косметическую продукцию, биологически активные добавки к пище. В Российской Федерации по состоянию на 2015 год зарегистрировано более 120 наименований потребительской продукции, содержащей НЧ Ag. Помимо непосредственного воздействия в соста-

ве продукции, НЧ Ag могут экспонировать население через различные объекты окружающей среды. При сжигании на мусороперерабатывающих предприятиях отходов продукции, содержащей эти НЧ, они накапливаются в золе и шлаках влажной воздухоочистки, могут поступать с ними в окружающую среду, оказывая влияние на рост растений, развитие почвенных и водных макро- микроорганизмов и передаваться с пищевыми цепями к человеку. Поступающие с пищей и водой в желудочно-кишечный тракт НЧ Ag могут всасываться (биодоступность по данным радиоизотопных исследований составляет около 1-3%) и накапливаться в органах и тканях (в наибольшей степени в печени и селезенке), проникать через гемато-энцефалический барьер в мозг и персистировать там длительное время.

Имеющиеся в литературе данные о токсическом действии НЧ серебра при многократном пероральном введении лабораторным животным свидетельствуют, в основном, об их низкой токсичности [2]. Van der Zande и др. (2012) не выявили признаков токсичности для крыс НЧ Ag, в дозе 90 мг/кг массы тела (м.т.) по Ag. В работе Kim Y.S и др. (2008) отмечалось наличие токсического действия НЧ Ag на печень крыс только в дозах, превышающих 125 мг/кг м.т. В ряде других работ при многократном внутрижелудочном введении НЧ Ag в дозах 1 мг/кг м.т. и более отмечали гистопатологические изменения в печени и почках, снижение уровня глюкозы натощак, повышение макромолекулярной проницаемости кишки, ингибирование развития симбиотической кишечной микрофлоры, увеличение экспрессии IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, IL-12 и TGF- β . По данным математического моделирования биокинетики НЧ Ag их опасная (цитотоксическая) концентрация в органах и тканях достигается при пероральном поступлении в дозах от 5 до 10 мг/кг м.т. [3]. В цикле совместных исследований, проведенных ФГБНУ «НИИ питания» и ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора была изучена пероральная токсичность НЧ Ag для крыс и мышей в 92-дневном эксперименте. На основе полученных данных был сделан вывод, что значимые признаки токсичности отмечаются, начиная с дозы 1 мг/кг массы тела, и максимальная недействующая доза (NOAEL) может быть оценена величиной 0,1 мг/кг массы тела. При переходе на человека, с учётом введения двух последовательных 10-кратных коэффициентов запаса, безопасная доза НЧ, в расчёте на серебро, должна составить 0,001 мг/кг, что соответствует для человека с массой тела 70 кг дозе 70 мкг в день по Ag [4]. Следует отметить, что данная оценка совпадает с принятым в настоящее время в России верхним допустимым уровнем потребления Ag с пищей.

Аморфный пирогенный диоксид кремния (SiO_2) («аэросил») с удельной площадью поверхности 300 м²/г и более, представленный НЧ, широко используется в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки E551. Согласно ТР ТС 029/2012 допускается использование E551 в составе ряда пищевых продуктов (включая детское питание) и БАД к пище. В спецификации JECFA на данную пищевую добавку отсутствует информация о размере её частиц, что позволяет производителям не декларировать этот компонент как наносодержащий. Годовой объём производства в мире наноструктурного SiO_2 составляет порядка 25000 тонн, то есть около 40% всего выпуска нанопорошков. Имеющиеся в литературе данные о токсичности НЧ SiO_2 in vivo немногочисленны и частично противоречивы.

В совместных исследованиях ФГБНУ «НИИ питания» и ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора была исследована подострая пероральная токсичность для крыс и мышей производимого промышленностью наноструктурного SiO_2 (с размером НЧ 20-60 нм) в эксперименте продолжительностью до 92 сут. Как показали результаты исследований [5], у животных, получавших НЧ SiO_2 , отмечалась выраженная лейкопения, достоверное снижение доли Т-хелперов и возрастание доли цитотоксических лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), дисбаланс цитокинов, проявлявшийся в достоверном многократном возрастании уровня TNF- α , и выраженном снижении IL-10. Отмечены изменения морфологии подвздошной кишки, состоящие в массивной лимфо-макрофагальной и эозинофильной инфильтрации ворсинок, без видимого нарушения структуры их эпителиального пласта (Н. В. Зайцева и др., 2015). Пороговая доза токсического воздействия НЧ SiO_2 при 92-суточной пероральной экспозиции у крыс составила 100 мг/кг массы тела в сутки, а максимальная недействующая доза – не более 1 мг/кг м.т. Полученные результаты создают основания для пересмотра нормативов содержания наноструктурного диоксида кремния в пищевой продукции.

Одностенные и многостенные углеродные нанотрубки (УНТ) являются крупнотоннажным продуктом нанотехнологического синтеза; их годовое производство в мире в 2015 г. составило от 3700 до 5700 тонн и может достичь 10500-12000 тонн в 2020 г. Ряд инновационных предприятий, специализирующихся по промышленному производству УНТ, функционируют в России. Ингаляционный путь поступления УНТ в организм человека рассматривается в качестве приоритетного, что связано с их значительной способностью к образованию аэрозолей на разных стадиях их «жизненного цикла». По данным большого числа исследований ингаляционной токсичности многостенных УНТ *in vivo*, их пороговая токсическая концентрация в атмосферном воздухе составляет 1-5 мг/м³, а максимальная недействующая концентрация, по-видимому, не превышает 0,1 мг/м³. Полученные данные позволили US NIOSH и ряду международных организаций рекомендовать, с учетом двух последовательных 10-кратных коэффициентов запаса, безопасный уровень многостенных УНТ в воздухе рабочей зоны в размере 1 мкг/м³. Проведенные недавно исследования (Л. М. Фатхутдинова, А. Shwedova и др., 2015, 2016) показали, что в условиях реального производства УНТ данный норматив может быть значительно превышен.

Сценарии перорального поступления УНТ рассматриваются в сравнении с ингаляцией значительно реже, что связано с большими методическими проблемами при изучении пероральной токсичности ввиду практически полной нерастворимости УНТ в воде. Тем не менее, есть основания считать, что УНТ и препараты на их основе, которые предлагается использовать в сельском хозяйстве в качестве пестицидов, регуляторов численности грызунов и стимуляторов роста растений (А. А. Гусев и др., 2014, 2015), могут поступать к человеку с пищей в составе различных видов сельскохозяйственной продукции. В настоящее время в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» разработан метод введения различных доз многослойных углеродных нанотрубок лабораторным животным

в экспериментах большой длительности (до 3 месяцев) и проводятся исследования их подострой пероральной токсичности с помощью комплекса как традиционных для нанотоксикологии показателей, так и современных протеомных маркеров токсического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Oberdörster, G.* Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles / G. Oberdörster, E. Oberdörster, J. Oberdörster // *Environ Health Perspect.* 2005. Vol. 113, № 7. P. 823–839.

2. *Shipelin, V. A.* Risk assessment of silver nanoparticles [Electronic resource] / V. A. Shipelin, I.V. Gmoshinski, S. A. Khotimchenko // *IOP Conf. Ser. : Mater. Sci. Eng.* 2015. Vol. 98. Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1088/1757-899X/98/1/012010>. Date of access: 06.10.2016.

3. *Modeling* interorgan distribution and bioaccumulation of engineered nanoparticles (using the example of silver nanoparticles) / V. A. Demin [et al.] // *Nanotechnologies in Russia.* 2015. Vol. 10, № 3/4. P. 288-296.

4. *Токсикологическая* оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. IV. Влияние на микробиоту, иммунологические показатели / А. А. Шумакова [и др.] // *Вопр. питания.* 2016. Т. 85, № 3. С. 27–35.

5. *Токсикологическая* оценка наноструктурного диоксида кремния. IV. Иммунологические и аллергологические показатели у животных, sensibilized пищевым аллергеном, и заключительное обсуждение / А. А. Шумакова [и др.] // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 5. С. 102–111.