

NANOMATERIALS AND NANOPARTICLES: STRUCTURE, PHYSICO-CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES, IMPACT ON THE ORGANISM OF THE WORKERS

Yavorovsky O.P., Tkachyshyn V.S., Arustamian O.M., Kostuchenko A.M., Soloha N.V.

НАНОЧАСТКИ І НАНОМАТЕРІАЛИ: БУДОВА, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ПРАЦІВНИКІВ

XXI

**¹ЯВОРОВСЬКИЙ О.П.,
¹ТКАЧИШИН В.С.,
¹АРУСТАМЯН О.М.,
²КОСТЮЧЕНКО А.М.,
¹СОЛОХА Н.В.**

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

²ДП „Спеціалізована медико-санітарна частина № 18 МОЗ України”

УДК 613.63-541.182.024-03:57.013

Ключові слова: наноматеріали, наночастки, титанат барію, вплив на організм.

століття — час нанотехнологій, наномедицини, нанобіології, нанофармакології. Наноматеріали (НМ) застосовують майже в усіх галузях науки і техніки: від косметики і медицини до космосу, авіації, військової промисловості та електроніки [27]. Обсяги їх випуску збільшуються з року в рік. Відповідно, також збільшується і кількість працівників, які контактують з НМ у виробничих умовах. У міжнародній базі Nanowork зареєстровано понад 2000 найменувань таких об'єктів. З урахуванням широкого за масштабами й значного за обсягами використання багатьма країнами світу у різних сферах виробництва й побуту людини НМ набувають характеру нового глобального антропогенного чинника, який може характеризуватись потенційною небезпечкою як для здоров'я населення, так і для стану екологічних систем.

За приблизними оцінками, нині існують понад 800 різних продуктів, виготовлених на основі нанотехнологій. Продаж НМ на світовому ринку постійно зростає. Так, 2007 року загалом у світі він оцінювався у 147 млрд. дол. США, а до 2015 р. передбачається зростання цього показника до 3,1 трлн. дол. [17].

Термін «нанотехнологія» вперше був запропонований японським

вченим Норіо Танігучі у 1974 році. На сучасному етапі нанотехнології розглядаються як галузь науки і техніки, що розвивається дуже стрімко і у майбутньому широко застосовуватимуться у найрізноманітніших сферах життя людства.

Існує декілька досить ґрунтовних класифікацій, за якими НМ можна класифікувати за багатьма параметрами. Відповідно до рекомендації VII Міжнародної конференції з нанотехнологій (Wiesbaden, 2004) виділяють такі типи НМ: квантові точки (нанопори), наночастки (НЧ), нанотрубки і нановолокна, наноструктуровані поверхні та плівки, нанокристали і нанокластери [17-18]. Таким чином, НЧ — органічні та неорганічні структури, що мають розмір менше ста нанометрів. Нано означає одна мільярдна (10^{-9}) метра (з грецької *nanos* — карлик, гномик; частинка — окрема одиниця, яка відокремлюється від цілого). Нанорозмірами є величини від 1 до 100 нанометрів, мікророзмірами — від 100 до 1000 нанометрів, а понад 1000 нанометрів — це макророзміри.

За номенклатурою Міжнародного союзу теоретичної та прикладної хімії (International Union of Pure and Applied Chemistry — IUPAC) наночастки (НЧ) визначаються як об'єкти розміром до 100 нм, хоча б за одним із своїх вимірів [26].

НАНОЧАСТИЦЫ И НАНОМАТЕРИАЛЫ: СТРОЕНИЕ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОРГАНИЗМ РАБОТАЮЩИХ
Яворовский А.П., Ткачишин В.С., Арустамян О.М., Костюченко А.Н., Солоха Н.В.

Широкое применение наноматериалов во всех областях науки и техники увеличивается из года в год. Использование наночастиц в различных сферах производства характеризуется потенциальной опасностью для здоровья работающих с этими соединениями. Исследование применения наночастиц в промышленности и медицине значительно опережает исследование их токсикологических свойств. Именно поэтому изучение строения, физико-химических и токсикологических свойств, а также воздействия на организм работающего с наноматериалами контингента является очень важным аспектом для современной медицины. Одними

из известных представителей наночастиц, активно применяющимися в различных сферах производства, являются наночастицы титаната бария. Токсичность титаната бария на современном этапе изучена недостаточно. Состояние здоровья работников, занятых в производстве нанокристаллического порошка титаната бария, характеризуется по результатам периодических медицинских осмотров более высокой распространенностью болезней дыхательной, мочеполовой систем и системы кровообращения, а в динамике — болезней органов пищеварения. Итак, существует насущная необходимость изучать потенциальные токсикологические риски, чтобы свести их к минимуму для защиты здоровья людей и окружающей среды, а также для обеспечения надежного развития нанотехнологической индустрии в долгосрочной перспективе.
Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, титанат бария, воздействие на организм.

© Яворовський О.П., Ткачишин В.С., Арустамян О.М., Костюченко А.М., Солоха Н.В. СТАТТЯ, 2016.

За хімічним походженням виділяють такі НЧ: неорганічні — кераміка (CuO), метали (Fe, Mg, Ag, Au), сплави (Cu-Ta, Cu-V, Cu-W); органічні — полімери, біологічні наноструктури (ліпосоми, целосоми), вуглецеві НМ (фулерени, нанотрубки); неорганічно-органічні — метал-органічні (PbS, CdS, ZnS), метал-полімерні структури. За типом структур можна охарактеризувати понад 10 видів НМ. Найбільш поширені з них — фулерени та нанотрубки, нанополімери (білкові кон'югати, наносфери, дендримери), нанопорошки (TiO₂, Ta₂O₅, Al), нанопори (SiC), супрамолекулярні структури [22]. Також класифікують НМ за формою кристалів, з яких вони складаються (шарові, волокнисті, рівноважні), хімічним складом і розподілом фаз у кристалах (однофазні, статичні багатofазні з ідентичними та неідентичними поверхнями розподілу, матричні багатofазні). Найбільш складною, проте дуже важливою, є класифікація нанооб'єктів за геометричними розмірами, оскільки геометрія значно впливає на їхні фізичні, хімічні, біологічні властивості. Ця класифікація ґрунтується на кількості вимірів, в яких об'єкт має макроскопічні чи наноскопічні розміри [20]. Загалом можна розподілити НМ на 3 групи. Перша — тривимірні об'єкти — усі три виміри (довжина, ширина, висота) < 100 нм. До цієї групи належать фулерени, квантові точки, колоїдні розчини, мікроемульсії. НЧ, поперечні розміри яких < 100 нм, а довжина порівняно велика, належать до групи 2-вимірних об'єктів (нанотрубки, нанопори, нанокапіляри). Наноплівки та наночастиці мають досить велику площу, проте їхня товщина завжди < 100 нм, тому вони належать до одновимірних об'єктів [1, 3].

Дослідження щодо застосування НЧ у промисловості та медицині значно випереджають дослідження їхніх токсикологічних властивостей [14]. На сучасному етапі є лише поодинокі роботи, що стосуються впливу НЧ на організм людини.

Експериментальні дані досліджень, проведених на тваринах і культурах клітин, а також клінічні спостереження за пацієнтами, що контактують

з НМ, підтвердили гіпотези про більш високу токсичність НЧ порівняно з мікрочастинками тієї ж речовини [11]. Ризик токсичного впливу НЧ на організм людини зростає зі зменшенням їхнього розміру. За рахунок цього вони здатні проникати у незміненому вигляді через клітинні бар'єри [22, 24], насамперед через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патоморфологічні зміни у внутрішніх органах. Вони також мають тривалий період напіввиведення. Аналіз даних літератури свідчить, що НЧ проявляють вищу фармакологічну активність, але й більш виражену токсичність порівняно зі звичайними мікрочастинками [5]. Донині питанням безпеки НЧ приділялося недостатньо уваги. Найбільш маловивчений, проте досить небезпечний вплив невисоких доз НЧ на клітинному рівні.

Негативний вплив НЧ на організм людини реалізується через виникнення оксидативного стресу і запалення, пошкодження геному клітини. Клітинна відповідь на ці патологічні процеси може проявлятися у вигляді апоптозу, ушкодження ДНК, генних та хромосомних мутацій [1, 4].

Ключовим механізмом негативного впливу НЧ на організм людини є індукція у клітинах оксидативного стресу. У результаті перекисного окислення у клітинах підвищується вміст активних форм кисню та знижується вміст антиоксидантів. Неспроможність антиоксидантних систем нейтралізувати перекисні сполуки призводить до розвитку оксидативного стресу. Чим менші за розміром НЧ, тим більший оксидативний стрес вони можуть спричинити. Перекисні сполуки активно пошкоджують ДНК клітини, порушують метаболізм клітин, можуть викликати перекисне окиснення ліпідів у клітинах і денатурацію білків [26].

НЧ можуть викликати процеси запалення в органах і тканинах шляхом потенціювання виділення інтерлейкінів із клітин-мішеней.

Важливою проблемою нанотоксикології є вплив НЧ на геном та ДНК, що стало предметом вивчення нової галузі

медицини — наногенотоксикології [2, 7]. Цитотоксичний та генотоксичний ефекти реалізуються ураженням ДНК клітини перекисними сполуками і цитокінами. Даний процес може супроводжуватися загибеллю клітини або канцерогенезом. Крім того, самі по собі НЧ можуть призводити безпосередньо до ушкодження ДНК, оскільки вони мають здатність глибоко проникати у клітину аж у саме ядро. Механізм пошкодження ДНК може бути й опосередкованим, коли НЧ взаємодіють не з ДНК, а з білками клітини, які задіяні у процесах поділу клітин [9].

Одними з перших об'єктів з унікальними властивостями, які відомі з давніх часів, є металеві НЧ і нанокластери. Серед усіх металевих НМ слід виділити НЧ золота, заліза, титанат барію, міді та срібла [3]. Однією із найбільш цікавих сполук у даному напрямку є титанат барію.

Титанат барію — неорганічна хімічна сполука з формулою BaTiO₃, сегнетоелектрик. Сегнетоелектричні властивості титанату барію відкрив 1944 року уродженець Білої Церкви Вул Бенціон Мойсейович.

Монокристали титанату барію мають такі фізико-хімічні властивості: молекулярна формула — BaTiO₃; молярна маса — 233,192 г/моль; зовнішній вигляд — білі кристали; без запаху; густина — 6,02 г/см³, твердий; температура плавлення — 1625°C; розчинність — нерозчинний у воді, слабо розчинний у розведених мінеральних кислотах; розчиняється у концентрованій сірчаній та плавиковій кислотах.

Кристалічна структура тетрагональна, tP5. Титанат барію має п'ять термодинамічних фаз залежно від температури: гексагональну, кубічну, тетрагональну, орторомбічну й тригональну. Усі фази, крім кубічної, мають сегнетоелектричні властивості. Високотемпературна кубічна фаза — найпростіша: вона складається з октаедричних центрів TiO₆, що визначають куб, у вершинах якого перебуває Ti, а ребра мають вигляд Ti-O-Ti. Ba²⁺ розташовані у центрах куба і мають номінальне координаційне число 12. За нижчих температур титанат барію переходить

**NANOMATERIALS AND NANOPARTICLES:
STRUCTURE, PHYSICO-CHEMICAL
AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES,
IMPACT ON THE ORGANISM OF THE WORKERS**
**Yavorovsky O.P., Tkachyshyn V.S.,
Arustamian O.M., Kostuchenko A.M., Soloha N.V.**

A wide application of nanomaterials in all fields of science and technology is increasing from year to year. The use of nanoparticles in different spheres of production is characterized by a potential danger for the health of the persons working with these compounds. Study of the use of nanoparticles in medicine and industry is far ahead of the research of their toxicological properties. That is why the study of structure, physico-chemical and toxicological properties and effects on the organism of the personnel, working with nanomaterials, is an important aspect

for modern medicine. Nanoparticles of barium titanate are one of the known representatives of nanoparticles, actively used in different spheres of production. At present stage a toxicity of barium titanate has been studied insufficiently. By the results of periodic medical examinations, the state of health of the workers, employed in the production of barium titanate nanocrystalline powder, is characterized by a higher prevalence of the diseases of respiratory, circulatory, genitourinary systems, and in dynamics — digestion organ diseases. So there is an urgent need to study the potential toxicological risks to minimize them in order to protect the human health and the environment and to ensure a safe development of nanotechnologic industry in long-term prospect.

Keywords: nanomaterials, nanoparticles, barium titanate, impact on the organism.

дять у фази з нижчою симетрією, при цьому Ba^{2+} зміщується із центра куба. Саме ці зміщення й визначають незвичайні властивості речовини [23, 25].

Титанат барію можна отримати, нагріваючи карбонат барію разом з діоксидом титану. Реакція відбувається через спікання у рідкій фазі. Монокристали вирощують за температури 1100°C із розплаву хлориду калію. Для легування додають домішки.

В Україні одержання НМ здійснюється з застосуванням передових технологій. Так, в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича розроблено технологію термічного синтезу нанокристалічного порошку титанату барію у неізотермічних умовах [7, 8].

Як діелектрик з високою діелектричною проникністю титанат барію використовують у конденсаторах, мікрофонах та інших перетворювачах. Спонтанна поляризація титанату барію становить за кімнатної температури приблизно 0,15 Кл/м². Точка Кюрі — 120°C. У якості п'єзоелектрика його замінив цирконат титанат свинцю, відомий як PZT. Полікристалічний титанат барію має додатний температурний коефіцієнт, що робить його придатним для термісторів та електричних об'єктів з терморегулюванням [8].

Ще одна галузь застосування титанату барію — нелінійна оптика. Він може використовуватися у видимій та близькій ультрафіолетовій області спектру. Титанат барію дозволяє використовувати його для чотирихвильового змішування. Для підвищення фоторефракції його легують іншими елементами, наприклад залізом. Тонкі плівки титанату барію мають

властивості електрооптичної модуляції на частотах понад 40 ГГц [6, 10].

Кристалічний титанат барію широко використовується в електроніці, електротехніці, зокрема для створення конденсаторів високої ємності, завдяки високій діелектричній проникності. Такі конденсатори дозволяють зберігати вдвічі більше електричної енергії, ніж їхні попередники. Особливо це важливо у розробці потужних батарей для мобільних телефонів.

Його сегнетоелектричні властивості можна також використовувати для створення матеріалів з технологічно керованими електрофізичними характеристиками. Найоптимальніших параметрів можна досягти завдяки поєднанню сегнетоелектричних властивостей титанату барію та електрофізичних і механічних властивостей полімеру. Полівініліденфторид має високі показники діелектричної проникності, механічну міцність та термічну стійкість. У кулеподібних структурах у ньому можлива реалізація п'єзоелектричного ефекту. Результати дослідження полімерних композитів, наповнених високодисперсним титанатом барію, виявили залежність його електрофізичних властивостей від багатьох факторів, зокрема розміру частинок титанату барію, їхнього вмісту, температури та частоти електромагнітного випромінювання [12].

Токсичність НЧ титанату барію на сучасному етапі вивчена недостатньо. Покладено тільки початок вивченню умов праці при виробництві та їх застосуванні. Ще не встановлені гранично допустимі концентрації НЧ титанату барію у повітрі робочої зони. Невирі-

шеною на даний час гігієнічною проблемою є визначення експозиції НЧ титанату барію на робочих місцях. Існують відомості про нормований у повітрі робочої зони діоксид титану [7, 9].

Під час проведення експериментальних досліджень на щурах з вивчення токсичної дії на легені НЧ $BaTiO_3$ з розмірами 5, 21 і 50 нм у дозах 5 та 50 мг/кг було встановлено, що ступінь токсичності НЧ $BaTiO_3$ залежить не лише від концентрації, але й від розміру інстильованих частинок. За даними літератури, НЧ $BaTiO_3$ в експерименті на щурах викликали канцерогенний ефект.

У деяких наукових роботах є дані, що пероральне однократне уведення НЧ $BaTiO_3$ розміром 25 і 80 нм характеризувалося більш вираженою нефротоксичністю та інтенсивним проникненням у нирки порівняно з грубодисперсними [10, 13]. Відомо, що токсичність НЧ 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. Токсичність однорозмірних НЧ може залежати від поверхневого заряду, маси, концентрації та навіть відрізнятись в умовах клітинних ліній, що використовують в експерименті.

Деякі автори стверджують [21], що титанат барію може потрапляти до організму людини трьома основними шляхами: через дихальну систему, шлунково-кишковий тракт та шкіру. Є дані, що крім погіршення симптомів респіраторних вірусних інфекцій, бронхіальної астми та хронічних обструктивних захворювань легень такі частинки можуть

провокувати перебіг також стійких запальних процесів з результируючими негативними морфологічними фіброзуючими і склеротичними змінами. Також при впливі на організм чітко простежується зв'язок доза — ефект.

У результаті наукових досліджень і власних клінічних обстежень осіб, що працюють з НЧ титанату барію було встановлено наявність патологічних змін в організмі [13-15].

□ Значна частота поширеності серед них осіб з захворюваннями органів дихання та опорно-рухового апарату. Цілком імовірним є вплив НЧ титанату барію на суглоби, що проявляється високою частотою патологічних процесів опорно-рухового апарату, передусім артрозів.

Для осіб з загальносоматичними захворюваннями органів дихання, що працюють з НЧ, є характерне ускладнення перебігу цих захворювань, часті рецидиви і загострення з розвитком хронічних обструктивних захворювань легень. Клінічна симптоматика і анамнестичні дані щодо патології бронхо-легеневої системи супроводжувалися об'єктивними змінами в органах дихання у цих осіб. При аускультатії вислуховується жорстке дихання.

□ Ураження органів дихання підтверджується достовірним збільшенням розміру порожнини правого шлуночка у діастолу за даними ультразвукового дослідження серця — ехокардіографії (ЕХОКГ) у цієї категорії осіб порівняно з іншими групами обстежених.

□ Отримані результати обробки електроенцефалографії (ЕЕГ) свідчать про наявність в осіб, що працюють з НЧ титанату барію, функціональних порушень діяльності головного мозку. Графіка ЕЕГ у них швидко не відновлюється до вихідної

у період відпочинку. Тривалий час зберігається церебральний ангіоспазм. Загалом це свідчить про наявність астеничного синдрому. У даному випадку превалюють субкомпенсаторні зміни на ЕЕГ.

Зважаючи на вищевикладене, при проведенні медичних оглядів в осіб, що працюють з НЧ титанату барію, слід проводити у комплексі методів обстеження ЕХОКГ і ЕЕГ, а під час опитування цілеспрямовано звертати увагу на скарги з боку органів дихання і опорно-рухового апарату. За наявності відповідних проявів ураження, слід відправляти пацієнтів до пульмонолога або ортопедатравматолога для поглибленого дообстеження. Встановлення діагнозу патологічного процесу цими спеціалістами є підставою для динамічного диспансерного спостереження і проведення курсів лікування згідно з діагнозом.

При проведенні ЕХОКГ слід звертати особливу увагу на розміри порожнини правого шлуночка у діастолу і ознаки його гіпертрофії.

Реєстрацію ЕЕГ слід проводити у вигляді фонового запису, а також при проведенні функціональних проб з низькочастотною фото-, фоностимуляцією та гіпервентиляцією. Слід також оцінювати динаміку показників ЕЕГ під час відпочинку (швидкість відновлення графіки ЕЕГ до вихідних значень).

Стан здоров'я працівників, зайнятих у виробництві нанокристалічного порошку титанату барію, характеризується за результатами періодичних медичних оглядів більш високою поширеністю хвороб систем дихання, кровообігу і сечостатевої системи, а у динаміці — хвороб органів травлення.

Отже, інгаляційний шлях може бути причиною проникнення титанату барію до інших органів та систем. Через запальні процеси та його малі розміри він здатен переміщуватися з легеневої тканини через систему кровообігу (позафагоцитарний шлях) у серцево-судинну систему, печінку, інші паренхіматозні органи, минаючи гематоенцефалічний бар'єр, а також за допомогою аксонального транспорту проникати у цент-

ральну нервову систему. Через дихання повітрям, забрудненим титанатом барію, може зростати ризик кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань [17].

У разі потрапляння через шлунково-кишковий тракт можливі два шляхи транспорту титанату барію — активний і пасивний. Ця НЧ здатна зв'язувати у рідинах важкі метали, пестициди, малорозчинні отрути та доставляти їх до організму. З тонкого кишечника титанат барію потрапляє у кров (минаючи епітеліальний бар'єр або за механізмом ендоцитозу) [19]. Крім цього, шляхом утворення вільних радикалів і активних форм кисню титанат барію може викликати перекисне окиснення ліпідів у клітинах, денатурацію білків і ушкодження нуклеїнових кислот. Це призводить до зниження життєздатності клітин з подальшими фізіологічними, біохімічними, морфологічними (ультраструктурними, гістохімічними) змінами. Через шкіру титанат барію може проникати до організму із повітря, води, матеріалів, з яких виготовлені предмети побуту. Він має місцеву резорбтивну дію на покриви і таким чином потрапляє до кровеносної та лімфатичної систем. Також через високу здатність зв'язування він може захищати токсичні речовини від дії ферментів шкіри [16].

Якщо на рівні органів вплив низьки НЧ можна помітити майже одразу, то клітинний рівень ушкодження може мати безсимптомний характер. Завдання вчених — розпізнати появу ушкоджень на ранніх стадіях і запобігти патології організму в цілому [5].

У результаті розвитку такої науки, як наногенотоксикологія, був досліджений вплив НЧ на клітину. Титанат барію здатен впливати на метаболізм живої клітини, порушуючи його природний перебіг, у тому числі за рахунок утворення вільних радикалів. Крім того, є дані про властивість його проникати у мітохондрії та блокувати мітохондріальну дихальну активність. В експериментах на ізольованих клітинах доведено, що НЧ (у тому числі і титанат барію) здатні викликати ушкодження ДНК, блокувати активність рибосом [15, 17].

Однак більшою мірою всі ці дослідження стосуються цитотоксичності титанату барію у високих концентраціях, коли не реєструються ті незначні зміни, яких недостатньо для загибелі клітин, але через які організм зазнає певних ризиків. Найважливішим у цьому аспекті є ушкодження ДНК, оскільки відомо, що класичні генотоксичні агенти можуть бути факторами канцерогенезу. Генотоксикологія, тобто дослідження генетичних ушкоджень внаслідок дії тих чи інших речовин, є ключовою ланкою визначення ризику нових фармацевтичних агентів чи хімічних речовин. Ці дані дуже важливі, оскільки ушкодження ДНК можуть ініціювати злякисне переродження клітин (явища канцерогенезу), а у разі змін ДНК у статевих клітинах виникає небезпека для здоров'я нащадків [20, 21]. Таким чином, тестування на генотоксичність, а також оцінка канцерогенного чи мутагенного потенціалу нових речовин є важливою складовою клінічного аналізу безпеки нових лікарських засобів.

На клітинному рівні існують різні шляхи можливого надходження титанату барію до клітини, а потім і до ядра, включаючи дифузію через мембрану (для частинок надмалих розмірів), транспорт за участі комплексів, які утворюють пори в ядерній мембрані. ВаТіО₃ може також вступати у контакт з ДНК під час мітозу, коли цілість ядерної мембрани порушується, поки не утворяться дочірні клітини. Потрапляючи безпосередньо до ядра клітини, ця НЧ може взаємодіяти з молекулою ДНК або з ядерними білками, що призводить до фізичного ушкодження генетичного матеріалу, спричиняючи агрегацію ядерних білків, внаслідок чого інгібуються процеси реплікації і транскрипції ДНК та проліферації клітин [23, 25]. Квантові мітки здатні проникати всередину ядра клітини через комплекси, які утворюють ядерні пори. Вони взаємодіють з гістоновими білками, хоча генетичні наслідки такої взаємодії поки не були досліджені.

Ушкодження ДНК може бути й опосередкованим, коли титанат барію взаємодіє не з ДНК, а з білками клітини, які задіяні у

процесах поділу клітин. Ці НЧ можуть також індукувати інші реакції у клітинах (оксидативний стрес, запалення, порушення у ланцюгу внутрішньоклітинної передачі сигналу), які, у свою чергу, викликають генотоксичні ефекти [18].

Наукові дослідження свідчать про те, що титанат барію може спричиняти запальну відповідь, пов'язану з малими розмірами і великою поверхнею таких матеріалів [16, 23]. Встановлено, що виділення медіаторів запалення — інтерлейкінів — зростає у мишей під впливом його дії. Також у мишей спостерігалася значна нейтрофілія, з часом розвивалася запалення легень. Ультрадисперсні частинки ВаТіО₃ викликають значнішу запальну відповідь у легенях після інтратрахеального потрапляння порівняно з більшими частинками.

Таким чином, деякі НМ мають потенціал до індукції оксидативного ушкодження ДНК внаслідок надлишкової продукції активних форм кисню і хронічної запальної відповіді.

Ключовим механізмом, який, на думку багатьох дослідників [21, 24, 27], є відповідальним за генотоксичні ефекти ВаТіО₃, є індукція у клітинах оксидативного стресу, під яким розуміють порушення гомеостазу у клітині внаслідок підвищення вмісту активних форм кисню та зниження вмісту антиоксидантів. Активні форми кисню — це молекули з високою реакційною здатністю, які можуть порушувати гомеостаз внутрішньоклітинного середовища, реагуючи з макромолекулами, такими як ДНК, білки, ліпіди. Індуковані цими сполуками ушкодження ДНК містять одна та дволанцюгові розриви, модифікації основ (наприклад формування 8-гідроксидезоксигуанозинових похідних), формування поперечних зшивок ДНК. У разі, якщо такі ушкодження не підлягають репарації, виникає потенційна загроза ініціації та промоції канцерогенезу [16].

Іони титану, які вивільняються із ВаТіО₃, потенційно можуть перетворювати деякі внутрішньоклітинні продукти метаболізму кисню, такі як пероксид водню та супероксид-аніони, на гідроксильні радикали •ОН, які є одними з основних форм

кисню, що пошкоджують ДНК. Ва (II) може також сприяти утворенню пероксиду водню із молекулярного кисню, який може проникати через мембрани клітини та ядра шляхом дифузії і також пошкоджувати клітинні елементи з подальшим утворенням вільного радикалу •ОН [10]. Це, у свою чергу, може ініціювати зшивки між тиміном ДНК і тирозином гістонов у хроматині. Вільні іони титану сприяють модифікаціям пуринів та піримідинів, що спричинені гідроксид-радикалом. Не лише склад НЧ (наявність перехідних металів), а також і значна площа поверхні НЧ можуть бути фактором сприяння утворенню активних форм кисню. Чим менші за розміром НЧ, тим більший оксидативний стрес вони можуть спричинити.

Оксидативний стрес також активує специфічні шляхи внутрішньоклітинної передачі сигналу, включаючи мітоген-активовану протеїнкіназу та ядерний фактор «каппа бі». Нуклеарний (ядерний) фактор «каппа-бі» (каппа В, NF-κB) є одним з головних транскрипційних факторів, що відповідають за адаптивні реакції клітин. NF-κB відіграє важливу роль у процесі розвитку клітинної проліферації, апоптозу, запальної та аутоімунної реакції, оскільки він регулює експресію генів, залучених у ці процеси [27]. Якщо наявне виснаження антиоксидантного захисту з подальшим вивільненням цитокінів і розвитком запалення, то утворюються активні форми кисню із клітин запалення (наприклад нейтрофільних гранулоцитів) [11]. Утворюється порочне коло подій, що є важливим патогенетичним наслідком токсичної дії титанату барію [9].

Дослідження вказують на те, що ключовою ефекторною



молекулою, що активується у відповідь на пошкодження ДНК, є ген пухлинної супресії р53, який називають «охоронцем генома». Він відповідає за зупинку клітинного циклу й активацію транскрипції генів, продукти яких беруть участь у репарації ДНК [9]. У разі значного пошкодження ДНК, яке не підлягає репарації, р53 запускає процес апоптозу для знищення ушкоджених клітин на користь організму у цілому. В одному з досліджень показано, що НЧ ВаТіО₃ можуть спричинити накопичення р53 у лімфоцитах у відповідь на пошкодження ДНК. У цьому ж дослідженні показано збільшення фосфорилування кіназ контрольних точок циклу СНК₁ та СНК₂ відповідно, за серином 345 та треоніном 68.

Після впливу НЧ відбуваються також зміни експресії інших генів, які активуються у відповідь на пошкодження ДНК. НЧ

ВаТіО₃ можуть безпосередньо чи опосередковано взаємодіяти з регуляторами цілісності генома, що потенційно призводить до подальшої генетичної дестабілізації. Іншим фактором, який впливає на репарацію, асоційовану з пошкодженням ДНК, є вивільнення іонів титану із НЧ ВаТіО₃ [5]. Механізми репарації ДНК є центральними у запобіганні генетичному ушкодженню, яке може зафіксуватись як постійна мутація. При порушенні цих захисних механізмів можуть виникнути зміни, що передаються дочірнім клітинам. Це збільшує ризик трансформації клітин та канцерогенезу [11].

На основі вищевикладеного матеріалу можна створити схему щодо впливу НЧ на організм працівників, задіяних в їх виробництві.

Нині НМ (розміри яких перебувають у межах від 1 до 100 нм) чинять переважно несприятливу дію на клітини живих організмів. Однак в умовах виробництва не використовуються індивідуальні чи загальні засоби захисту, які б запобігали потраплянню НЧ до організму [6].

Специфічним і потенційно небезпечним чинником технології одержання нанокристалічного порошку титанату барію методом термічного синтезу є можливість надходження НЧ розміром 50-100 нм у

повітря робочої зони та утворення агломератів з ним понад 100 нм. Існує небезпека забруднення атмосферного повітря НЧ титанату барію внаслідок викидання в атмосферу системою витяжної вентиляції повітрягазоаерозольної суміші, що утворюється у процесі термічного синтезу нанокристалічного порошку титанату барію, з пиловими частинками розміром від 50 нм. Для запобігання цьому повітря, що видаляється з печі обертання перед викиданням в атмосферу, необхідно очищувати від НЧ [4].

Для профілактики можливого негативного впливу пилу, який містить нанокристалічний порошок титанату барію, на працівників необхідне проведення токсикологічних і гігієнічних досліджень з обґрунтування величини його ГДК для повітря робочої зони. Необхідна розробка методів очищення від НЧ повітря, яке виводиться із виробничого обладнання системою витяжної вентиляції [7, 8].

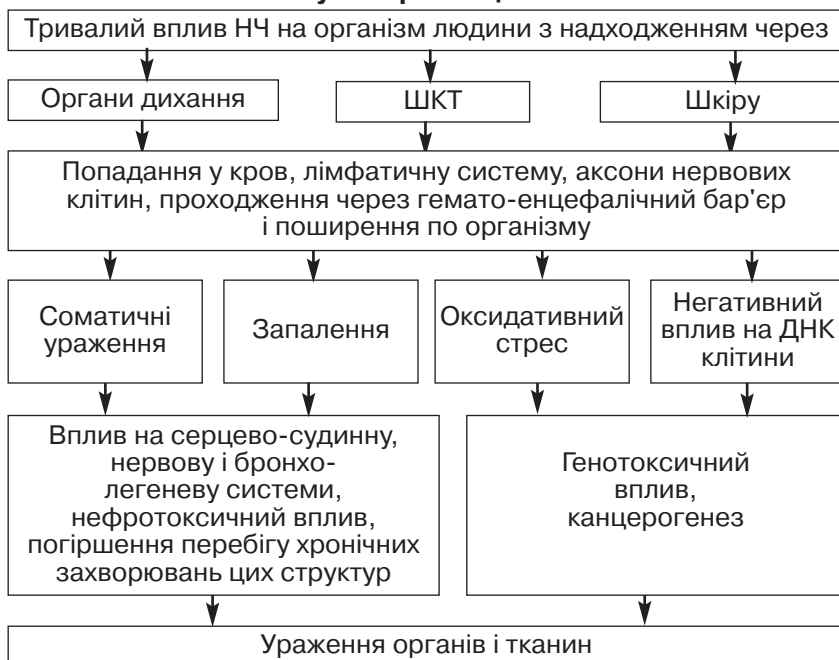
Усе це зумовлює необхідність і доцільність проведення експериментальних досліджень токсичних властивостей порошку титанату барію, який надходить у повітря робочої зони у вигляді м'яких агломератів НЧ, та наукового обґрунтування гігієнічного нормативу його у повітрі робочої зони [1].

Найперспективнішими напрямками нанофармакології є застосування нанопрепаратів як субстанції для нових лікарських засобів, переносників лікарських засобів, а також в утворенні комплексів із вже існуючими медикаментами для «адресної доставки» і, як наслідок, швидшої, більш інтенсивної та тривалішої дії. Та якщо питання прикладної нанофармакології досліджуються протягом 20 років і досить широко описані, то пошукові роботи за допомогою методів нанотоксикології — на самому початку свого розвитку і є найбільш цікавими та перспективними на сьогодні [9, 11].

Галузь нанотоксикології потребує комплексного підходу. Однією з головних проблем є те, що поки немає фахівців, які б могли називатися нанотоксикологами. Також не розроблено чітких стандартизованих

Схема впливу НЧ на організм працівників, задіяних у їх виробництві

Таблиця



методик для експериментальних досліджень, не встановлено критеріїв безпеки та допустимих меж впливу НМ. Таким чином, існує нагальна потреба усвідомити потенційні токсикологічні ризики чи запобігти їм та звести до мінімуму з метою захисту здоров'я людей і довкілля, а також для забезпечення надійного розвитку нанотехнологічної індустрії у довгостроковій перспективі [13, 14].

Для зниження негативного впливу НЧ на організм працівників, що з ними контактують, слід користуватися засобами захисту органів дихання (масками, респіраторами), проводити профілактичні заходи попередження розвитку ангіоспастичних процесів і астеновегетативного синдрому (раціональний режим праці і відпочинку, мікропаузи у роботі, лікувальна гімнастика, курси вітамінопрофілактики, санаторно-курортне лікування у санаторіях неврологічного профілю, засоби немедикаментозного і медикаментозного впливу за необхідності).

ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез и спекание нанокристаллического порошка титаната бария в неизометрических условиях. V. Неизометрическое спекание порошков титаната бария различной дисперсности / А.И. Быков, А.В. Полотай, А.В. Рагуля, В.В. Скороход // Порошковая металлургия. — 2000. — № 7/8. — С. 88-98.

2. Васильків О.О. Синтез і спекание кристаллического порошка титаната бария в неизометрических условиях. III. Хроматографический анализ газообразных продуктов разложения титанил-оксалата бария / О.О. Васильків, О.В. Рагуля, В.В. Скороход // Порошковая металлургия. — 1997. — № 5/6. — С. 53-59.

3. Власик Л.І. До питання оцінки нефротоксичності наночастинок та наноматеріалів / Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук // Буковинський мед. вісник. — 2012. — Т. 16, № 3 (63), ч. 2. — С. 10-15.

4. Глушкова А.В. Нанотехнологии и нанотоксикология — взгляд на проблему / А.В. Глушкова, А.С. Радилев, В.Р. Рембовский // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 4-8.

5. До проблеми регламентації наноматеріалів / О.В. Демицька, О.Б. Леоненко, Т.Ю. Ткаченко та ін. // Сучасні проблеми токсикології. — 2012. — № 1. — С. 51-58.

6. Измеров Н.Ф. Гигиена труда / Н.Ф. Измеров, В.Ф. Кирилов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 583 с.

7. Москаленко В.Ф. Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічної безпеки нанотехнологій, наночастинок та наноматеріалів (аналітичний огляд) / В.Ф. Москаленко, О.П. Яворовський // Науковий вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. — 2009. — № 3. — С. 25-35.

8. Онищенко Г.Г. Вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в условиях расширения использования наноматериалов и нанотехнологий / Г.Г. Онищенко // Международный форум по нанотехнологиям. — Москва, 2008. — С. 34-36.

9. Методические подходы к оценке безопасности наноматериалов / Онищенко Г.Г., Арчаков А.И., Бессонов В.В и др. // Гиг. и сан. — 2007. — № 6. — С. 3-10.

10. Рагуля А.В. Синтез и спекание нанокристаллического порошка титаната бария в неизометрических условиях.

1. Управление дисперсностью титаната бария в процессе его синтеза из титанил-оксалата бария / А.В. Рагуля, О.О. Васильків, В.В. Скороход // Порошковая металлургия. — 1997. — № 3/4. — С. 59-65.

11. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О.О. Савенкова, В.Ф. Шаторна, І.С. Чекман та ін. // Вісник ЛНУ ім. Т. Шевченка. — 2011. — № 18 (229). — С. 151-158.

12. Трахтенберг І.М. Біоетичні аспекти впровадження наноматеріалів / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.Л. Апихтіна // Сьогодні і біоетика : зб. доп. IV Нац. конгресу з біоетики. — К. : Авіценна, 2011. — С. 187-196.

13. Стан здоров'я працівників, зайнятих виробництвом наночастинок титанату барію / О.П. Яворовський, В.С. Ткачшин, В.М. Шевцова В.М. та ін. // Довкілля та здоров'я. — 2013. — № 4. — С. 57-61.

14. Гігієнічні проблеми оцін-

ки ризиків для людини та довкілля від сучасних нанотехнологій та наноматеріалів / О.П. Яворовський, В.М. Шевцова, О.Г. Мінченко та ін. // Гігієнічна наука та практика: сучасні реалії : матер. XV з'їзду гігієністів України. — Львів, 2012. — С. 439-440.

15. Физиолого-гигиеническая характеристика технологического процесса непрерывного термического синтеза нанокристаллического порошка титаната бария в неизотермических условиях / А.П. Яворовский, М.И. Веремей, В.М. Шевцова и др. // Укр. журн. з проблем праці. — 2011. — № 1. — С. 28.

16. Balbus J.M. Meeting Report: Hazard Assessment for Nanoparticles — Report from an Interdisciplinary Workshop / J.M. Balbus, A.D. Maynard, V.L. Colvin // Environ. Health Persp. — 2007. — Vol. 115, № 11. — P. 1664-1669.

17. Study of dielectric property on BaTiO₃/BADSy composite / Fen-Chao, Guozheng Liang, Weifeng Kong, Xuan Zhang // Materials Chemistry and Physics. — 2008. — Vol. 108 (2-3). — P. 306-311.

18. Pant H.C. Study of dielectric properties of barium titanate — polymer composites / H.C. Pant, M.K. Patra, Aditya Verma // Acta Materialia. — 2006. — P. 3163-3169.

19. Ramajo L. Dielectric response and relaxation phenomena in composites of epoxy resin with BaTiO₃ particles / L. Ramajo, M. Reboredo, M. Castro // J. Composites: Part A. — 2005. — P. 1267-1274.

20. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles / E. Bermudez, J. Mangum, B. Wong et al. // Toxicol Sci. — 2004. — Vol. 77. — P. 347-357.

21. Study on epoxy/ BaTiO₃

composite embedded capacitor films (ECFs) for organic substrate application / Sung-Dong Cho, Joo-Yeon Lee, Jin-Gul Hyun, Kyung-Wook Paik // *J. Materials Science and Engineering*. — 2004. — Vol. 10 (3). — P. 233-239.

22. Tang Pingsheng. Electrooptic modulation up to 40 GHz in a barium titanate thin film waveguide modulator / Tang Pingsheng // *Optics Express*. — 2004. — Vol. 12. — P. 24-28.

23. Electromagnetic characteristics of barium titanate, epoxide resin composites in X and Ku bands / Xiaodong Chen, Guiqin Wang, Yuping Duan, Shunhua Liu // *Journal of Alloys and Compound*. — 2008. — Vol. 453 (1-2). — P. 433-436.

24. Study on microstructure and dielectric property of the BaTiO₃/epoxy resin composites / Zhi-Min Dang, Yan-Fei Yu, Hai-Ping Xu, Jinbo Bai // *Composites Science and Technology*. — 2008. — Vol. 68 (1). — P. 171-177.

25. Scheynius A. Nanoparticles and our immune system / A. Scheynius // *News Letter*. — 2008. — № 2. — P. 1-2.

26. Stokenhuber M. Preparation of barium titanates from oxalates / M. Stokenhuber, H. Mayer, J.A. Lercher // *Ibid.* — 1993. — № 5. — P. 1185-1190.

27. Hext P.M. Titanium dioxide: inhalation toxicology and epidemiology / P.M. Hext, J.A. Tomenson, P. Thompson // *Ann. Occup. Hyg.* — 2005. — № 49 (6). — P. 461-472.

REFERENCES

1. Bykov A.I., Polotai A.V., Ragulia A.V., Skorokhod V.V. Poroshkovaia metallurgiiia. 2000 ; 7/8 : 88-98 (in Russian).

2. Vasykiv O.O., Ragulia O.V., Skorokhod V.V. Poroshkovaia metallurgiiia. 1997 ; 5/6 : 53-59 (in Russian).

3. Vlasyk L.I., Andriichuk N.Y. Bukovynskiy medychnyi visnyk. 2012 ; 16 (3 — P. 2) : 10-15 (in Ukrainian).

4. Glushkova A.V., Radilov A.S., Rembovskii V.R. Toksikologicheskii vestnik. 2007 ; 6 : 4-8 (in Russian).

5. Demetska O.V., Leonenko O.B., Tkachenko T.Yu., Leonenko N.S. Suchasni problemy toksykolohii. 2012 ; 1 : 51-58 (in Ukrainian).

6. Izmerov N.F., Kirilov V.F. Gigiena truda [Hygiene of Labor]. Moscow : GEOTAR-Media ; 2008 : 583 p. (in Russian).

7. Moskalenko V.F., Yavorovsky O.P. Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia. 2009 ; 3 : 25-35 (in Ukrainian).

8. Onishchenko G.G. Voprosy obespecheniia sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchia naseleniia v usloviakh rasshireniia ispolzovaniia nanomaterialov i nanotekhnologii [Issues of the Provision with Sanitary-Epidemiological Well-Being of the Population under Conditions of the Broadening of Nanomaterial and Nanotechnology Application]. In : Mezhdunarodnyi forum po nanotekhnologiiam [International Forum for Nanotechnologies]. Moscow ; 2008 : 34-36 (in Russian).

9. Onishchenko G.G., Archakov A.I., Bessonov V.V., Bokitko B.G., Gintsburg A.L., Gmoshinskii I.V., Grigoriev A.I. et al. Gigiena i sanitariia. 2007 ; 6 : 3-10 (in Russian).

10. Ragulia A.V., Vasilkiv O.O., Skorokhod V.V. Poroshkovaia metallurgiiia. 1997 ; 3/4 : 59-65 (in Russian).

11. Savenkova O.O., Shatorna V.F., Chekman I.S., Gruzina T.H., Gorelov O.M. Visnyk Lvivskoho natsionalnoho universytetu im. T. Shevchenka. 2011 ; 18 (229) : 151-158 (in Ukrainian).

12. Trakhtenberg I.M., Dmytrukha N.M., Apykhtina O.L. Bioetychni aspekty vprovadzhennia nanomaterialiv [Bioethical Aspects of the Implementation of Nanomaterials]. In : Sohodennia i bioetyka : zbirnyk dopovidei IV Natsionalnoho konhresu z bioetyky [The Present and Bioethics : Collection of the Reports, IV National Bioethics Congress]. Kyiv : Avitsena ; 2011 : 187-196 (in Ukrainian).

13. Yavorovsky O.P., Tkachyshyn V.S., Shevtsova V.M., Zinchenko T.O., Solokha N.V., Rahulia A.V., Tkachyshyna N.Yu., Yarmenchuk I.A., Harbuza H.I. Dovkillia ta zdorovia. 2013 ; 4 : 57-61 (in Ukrainian).

14. Yavorovsky O.P., Shevtsova V.M., Minchenko O.H., Zinchenko T.O., Veremei M.I., Tkachyshyn V.S., Rahulia A.V., Yarmenchuk I.A., Harbuza H.I., Zahorodnii V.V. Hihienichni problemy otsinky ryzykiv dlia liudyny ta dovkillia vid suchasnykh nanotekhnologii ta nanomaterialiv [Hygienic Problems of the Assessment of the Risks from Modern Nanotechnology and Nanomaterials for Man and Environment]. In : Hihienichna nauka ta praktyka: suchasni realii: Materialy XV zizdu hihienistiv Ukrainy [Hygienic Science and Practice: Modern Realities: Materials of XV Congress of the Hygienists of Ukraine]. Lviv ; 2012 : 439-440 (in Ukrainian).

15. Yavorovsky A.P., Veremei M.I., Shevtsova V.M., Bobyr V.V., Zinchenko T.O., Polo-tai V.V., Ragulia A.V. Ukrainskiy zhurnal z problem pratsi. 2011 ; 1 : 28 (in Russian).

16. Balbus J.M., Maynard A.D., Colvin V.L. Environ. Health Persp. 2007 ; 115(11) : 1664-1669.

17. Fen-Chao, Guozheng Liang, Weifeng Kong, Xuan Zhang Materials Chemistry and Physics. 2008 ; 108 (2-3) : 306-311.

18. Pant H.C., Patra M.K., Aditya Verma Acta Materialia. 2006 : 3163-3169.

19. Ramajo L., Reboredo M., Castro M. J. Composites: Part A. 2005 : 1267-1274.

20. Bermudez E., Mangum J., Wong B., Asgharian B., Hext P.M., Warheit D.B., Everitt J.I. Toxicol Sci. 2004 ; 77(2) : 347-357.

21. Sung-Dong Cho, Joo-Yeon Lee, Jin-Gul Hyun, Kyung-Wook Paik J. Materials Science and Engineering. 2004 ; 10(3) : 233-239.

22. Tang Pingsheng. Optics Express. 2004 ; 12 : 24-28.

23. Xiaodong Chen, Guiqin Wang, Yuping Duan, Shunhua Liu Journal of Alloys and Compound. 2008 ; 453 (1-2) : 433-436.

24. Zhi-Min Dang, Yan-Fei Yu, Hai-Ping Xu, Jinbo Bai Composites Science and Technology. 2008 ; 68(1) : 171-177.

25. Scheynius A. News Letter. 2008 ; 2 : 1-2.

26. Stokenhuber M., Mayer H., Lercher J.A. *Ibid.* 1993 ; 5 : 1185-1190.

27. Hext P.M., Tomenson J.A., Thompson P. Ann. Occup. Hyg. 2005 ; 49 (6) : 461-472.

Надійшла до редакції 01.02.2016