

УДК(542.2:546.3-168):615.9

## ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ТОКСИЧНОЇ ДІЇ НАНОМАТЕРІАЛІВ – ДО ПРОБЛЕМИ ОЦІНКИ ЇХНЬОГО НЕБЕЗПЕЧНОГО ВПЛИВУ НА ЖИВІ ОРГАНІЗМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Н.С. Леоненко, кандидат біол. наук, О.В. Демецька, кандидат біол.наук,  
О.Б. Леоненко, доктор біол.наук*

*ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ*

*РЕЗЮМЕ.* В огляді проаналізовані наукові дані щодо особливостей потенційної небезпеки наноматеріалів, обумовлених фізико-хімічними властивостями, способами їхньої стабілізації та модифікації, біологічними моделями для дослідження, а також транслокацією їх як у навколишньому середовищі, так і в живих організмах. Акцентується увага на чисельності інтерфейсів «нано-біо», що вимагає розробки унікальних підходів до оцінки токсичності та обґрунтування безпечного застосування наноматеріалів.

*Ключові слова:* наноматеріали, властивості, токсична дія.

Людство покладає надію на розвиток нанотехнологій – технологій направлено виробництва та використання матеріалів та виробів на основі наночастинок у діапазоні розмірів менше 100 нанометрів, що призведе до покращення та появи нових споживчих якостей та властивостей продукції, які багаторазово перевищать існуючий рівень. За прогнозами кількості і різноманітності наноматеріалів (НМ) буде стрімко зростати, а використання нанотехнологій і НМ стане одним з найперспективніших напрямків науки і техніки у XXI сторіччі. Найближчим часом слід очікувати різкого збільшення обсягів виробництва в усьому світі ряду пріоритетних наноматеріалів, зокрема таких як наночастинок оксидів кремнію, титану, цинку, заліза, церію, алюмінію, металеві наночастинок заліза, міді, кобальту, нікелю, алюмінію, срібла, золота, вуглецеві нанотрубки, фулерени, наночастинок біополімерів і рекомбінантних вірусів. Це неминує призведе до надходження значних кількостей наноматеріалів у довкілля, їх накопичення в компонентах біоти і абіотичних середовищах з подальшою можливою передачею людині [1]. При цьому в усьому світі, незважаючи на колосальні дослідження, відсутня однозначна відповідь з приводу небезпеки наночастинок, оскільки немає повного розуміння їхніх фізико-хімічних властивостей, впливу на організм і віддалених наслідків цього впливу. Для абсолютної більшості наноматеріалів неповністю з'ясовані механізми надходження в організм, біосумісності, біотрансформації, транслокації в органах і тканинах, елімінації, особливо важливо, їх токсичності [2]. Тому, враховуючи можливість тісного контакту людини з продуктами нанотехнологій у виробництві та побуті, вивчення токсичності та небезпечності нанопро-

дукції для людини залишається одним з найважливіших завдань.

За походженням розрізняють наноструктури природні та штучні. Наночастинок існують на Землі стільки ж як існує сама планета. Вони є результатом природних процесів: виверження вулканів, вітрів, пожеж, соляних випаровувань. До природних наночастинок відносять віруси малих розмірів. Багато біологічних молекул мають нанорозмірні величини, наприклад: лінійні розміри інсуліну близько 2,2 нм, гемоглобіну та фібрoneктину – від 4,5 до 7,0 нм, ліпопротеїнів – близько 20 нм, фібриногену – від 5 до 70 нм, молекули ДНК- 2,5 нм (діаметр), але їхні властивості (функції) визначаються в основному структурою, але не розмірністю.

Скоріше за все, в природі існує раціональна функціоналізація і перетрансляція наночастинок у рослини, воду як мікроелементи, що так необхідні людині та й іншим живим істотам [1]. Таким чином здійснюється кругообіг утворення та витрачання наночастинок у природі. Разом з тим, розвиток промисловості призводить до того, що в довкіллі різко зростає і продовжує зростати кількість наночастинок антропогенного походження. Унікальні фізико-хімічні властивості, які набувають речовини та сполуки традиційного хімічного складу у формі штучних наночастинок (у тому числі особливі спектральні, електричні, магнітні, хімічні, біологічні характеристики), відкривають широкі перспективи в цілеспрямованому отриманні матеріалів з новими властивостями, роблять їх не тільки привабливими для промисловості та медицини, а й потенційно небезпечними для навколишнього середовища і живих організмів [1]. Наночастинок вже знайшли численні застосування – їх використовують

у промисловості для створення сплавів, керамік і композитів з покращеними властивостями, мастильних та абразивних матеріалів, покриттів і захисних плівок, в медицині – для доставки ліків і діагностики ушкоджень. На їх основі виготовляють сорбенти з потужними адсорбційними властивостями і фільтри для очищення рідин на основі наноструктурованих мембран.

Зменшення розміру часток речовини до десятка нанометрів і менше призводить до того, що властивості її починають визначатися не тільки і не стільки хімічним складом, скільки розміром. Відомо, що зменшення розміру часток деяких сполук до декількох нанометрів може змінювати колір, провідність, механічні та інші властивості речовини. Нанометровий діапазон розмірів потребує розробки нових підходів до вивчення властивостей речовин, а можливість програмованого переведення наночасток в мікро- і макрооб'єкти є абсолютно новою галуззю інженерного підходу до створення малодфектних мікроструктур і «мікротехнологій». Саме це і розглядається як альтернатива традиційним підходам виготовлення продукції в складних технологічних процесах. Отже, досягнення нанотехнології називають передвісником нової промислової революції XXI століття і одним з основних пріоритетів у суспільстві.

Інтенсивний розвиток нанотехнологій потребує з'ясування механізмів впливу, оцінки токсичності та небезпечності їх продукції на живі організми, в тому числі і людину. Вже понад 10 років у всьому світі проводяться найрізноманітніші та широкомаштабні дослідження наночастинок та наноматеріалів, результатом яких є висновок: токсичність продукції, що вивчалась, залежить не від маси, а обумовлюється електростатичними властивостями її та може бути віднесена до площі поверхні чи розміру наночастинок. Разом з тим, чим більше проводиться досліджень, тим частіше наголошується, що одержані дані про небезпечну дію наночастинок та наноматеріалів неоднозначні, а часом протилежні. Причиною цього може бути нестабільність фізико-хімічних властивостей наночастинок, різноманітність способів синтезу, стабілізації, функціоналізації їх та подальшої взаємодії в живих системах з різними біосубстрами – так званими інтерфейсами «нано-біо».

Отже, досі питання, які фактори визначають і впливають на небезпечні властивості наночастинок, залишається відкритим. Зміна тих чи інших характеристик наноматеріалів (розмір, площа питомої поверхні, що припадає на одиницю маси частинки речовини і т.п.) може призвести до виникнення абсолютно різ-

них ефектів і ризиків [1]. З іншого боку, число потенційних комбінацій різних властивостей матеріалів робить індивідуальну оцінку ризиків, пов'язаних з наноматеріалами, настільки складною і трудомісткою, що її практичне застосування стає неможливим. Так, наприклад, було висловлено припущення, що число потенційних комбінацій одностінних вуглецевих нанотрубок може доходити до 50 000 в залежності від їх структурного типу, довжини, поверхневого покриття, а також процесів їх виготовлення і очищення. Кожен з цих видів вуглецевих нанотрубок має свої особливі хімічні, фізичні та біологічні властивості, які можуть визначати ступінь їх загальної небезпечності [3]. Математики підраховували кількість варіантів зв'язків між біологічними ефектами і станом наночастинок та дійшли висновків: їх може бути десятки, а то й сотні тисяч і до безкінечності. Причому ефекти можуть бути непередбачуваними.

Наночасткам і наноматеріалам притаманні комплекси фізичних, хімічних властивостей і біологічна дія. Вони часто радикально відрізняються від властивостей цих же речовин у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій. Існуючі підходи оцінки ризику (небезпеки) для звичайних речовин або сполук, які базуються на їхній повній токсикологічній оцінці, визначенні залежності "доза-ефект", даних вмісту речовини в об'єктах довкілля та харчових продуктах, розрахунку навантаження на населення, непридатні або можуть бути використані обмежено [4].

Все перераховане свідчить про те, що наноматеріали, які мають інші фізико-хімічні властивості і біологічну дію в порівнянні з традиційними аналогами, слід віднести до нових видів матеріалів і продукції, характеристика потенційного ризику яких для здоров'я і життя людини є обов'язковою та потребує розробки оригінальних підходів до оцінки їх небезпечного впливу на людину.

Синтетичні наноструктури створюються на основі сучасних технологічних процесів – у тому числі конденсації з газової фази, осадження з колоїдного розчину та дезінтеграції твердої речовини [5]. Термін наночастка або нанорозмірна частинка увійшов у науковий лексикон приблизно 20 років тому, проте критерій нанорозмірності досі є предметом багатьох наукових дискусій.

Наночастка визначається як квазі-нульмірний нанооб'єкт, у якого всі характерні лінійні розміри мають один порядок величини. Як правило, наночастинки мають сфероїдальну форму. Якщо в наночастці спостерігається виражене впорядковане розташування атомів (або іонів), то такі наночастинки називають

нанокристалітами. Наночастки з вираженою дискретністю (переривчастістю) системи рівнів енергії часто називають «квантовими точками» або «штучними атомами». Найчастіше вони мають склад типових напівпровідникових матеріалів.

Виходячи з «молекулярного» підходу, наночастинки визначаються як гігантські псевдомолекули, що мають складну внутрішню будову, у багатьох випадках ядро і оболонку, часто зовнішні функціональні групи тощо. Їхні унікальні магнітні властивості проявляються при розмірах 2-30 нм. Обмеження за розмірами пов'язане з тим, що наночастки, будучи частиною цілого, при досягненні деяких розмірів починають різко відрізнятися від цілого, яке їх породило. Представлені в літературі оцінки показують, що істотні відмінності проявляються, як правило, при розмірах часток нижче, приблизно, 30 нм.

Синтезовані наночастинки — це штучно створені мікроскопічні утворення розміром хоча б в одному вимірі не більше 100 нанометрів (нанометр — одна мільярдна частка метра —  $1 \times 10^{-9}$  м). Це можуть бути ліпосоми (жирові краплі), емульсії, полімерні, керамічні, металеві та вуглецеві частинки. Їх усе частіше використовують у промисловості, медицині, косметичці, побуті.

Зменшення частинок до нанометрових розмірів призводить до прояву в них так званих «квантових розмірних ефектів», коли змінюються фізико-хімічні властивості та проявляється каталітична активність там, де більші частки неактивні.

Однією з головних причин зміни фізичних і хімічних властивостей малих частинок із зменшенням їхніх розмірів є зростання відносної частки «поверхневих» атомів, що знаходяться в інших умовах (наприклад, координаційне число, симетрія локального оточення), ніж атоми всередині об'ємної фази. З енергетичної точки зору зменшення розмірів частинки призводить до зростання ролі поверхневої енергії. Вищезазначені унікальні фізичні властивості наночастинок, що виникають за рахунок поверхневих або квантово-розмірних ефектів, є об'єктом інтенсивних досліджень.

Останнім часом визначення наночастинок пов'язують не стільки з їх розміром, як з проявом у них нових властивостей, відмінних від таких в об'ємній фазі. При переході речовини від макророзмірів до розмірів, всього на один-два порядки більше молекулярних, різко змінюються її властивості — зі збільшенням питомої поверхневої енергії змінюється її поверхневий натяг, температура плавлення і температури структурних переходів, може змінитися сама структура, її електронні характеристики,

тобто весь спектр фізико-хімічних властивостей стає іншим, ніж для речовин в макростані. Тому критерієм приналежності частинки тієї чи іншої речовини до класу наночастинок правильно вважати зіставлення її розміру з кореляційним радіусом того чи іншого фізичного явища (наприклад, з довжиною вільного пробігу електронів або фотонів, довжиною когерентності в надпровіднику, розмірами магнітного домена або зародка твердої фази).

Відповідно до Технічного звіту ISO/TR 11360: 010 [5,6] пропонується 4 види класифікації наноматеріалів (за розміром, за структурою і типом, за хімічною природою та за властивостями). НМ можуть бути тривимірними (фулерени, нанокристали), двовимірними (нанотрубки), одновимірними (наноплівки). НМ можуть різко відрізнятися, як за технологією виготовлення, так і за функціональними ознаками. Формальними ознаками наночастинок є сфероїдальна форма і розмір від 1 до 100 нм. У зв'язку з цим, до групи наночастинок відносять дуже різноманітні за хімічною будовою та фізичними властивостями види частинок (вуглецеві наночастинки, кремнеземні наночастинки, дендримери, ліпосоми, полімерні міцели, полімерні біодеградуєчі наночастинки, квантові точки, металеві наночастинки, суперпарамагнітні частинки, перфторвуглецеві наночастинки) [7].

Принципово можливий розподіл наночастинок на органічні (наприклад, фулерени, дендримери) і неорганічні (металеві та кварцеві наночастинки) [7].

Згідно з міжнародною конвенцією IUPAC, граничний (максимальний) розмір наночастинок відповідає 100 нм, хоча ця величина є чисто умовною і необхідна тільки для формальної класифікації. Розрізняють два типи наночастинок: нанокластери або нанокристали і власне наночастинки. До першого типу відносять частинки впорядкованої будови (часто центросиметричні) розміром 1-5 нм, що містять до 1000 атомів, до другого — власне, наночастинки розміром 5-100 нм, що складаються з  $10^3$ - $10^8$  атомів. Ниткоподібні та пластинчасті частинки можуть містити набагато більшу кількість атомів і мати один або навіть два лінійних розміри, що перевищують граничне значення, але їх властивості в певному напрямку залишаються характерними для речовини в нанокристалічному стані. Якщо наночастка має складну форму і будову, то в якості визначальних розглядають не лінійний розмір частинки в цілому, а розмір її структурного елементу. Такі частинки, як правило, називають наноструктурами, причому їх лінійні розміри можуть значно перевищувати 100 нм.



За відмінностями щодо лінійних розмірів наночастинки поділяються на нуль-, одно-, дво- і тривимірні (відповідно, 0D-, 1D-, 2D- і 3D-наночастинки) [8]. До нульмірних наноструктур відносять вільні і стабілізовані кластери, фулерени і ендофулерени, квантові точки. Клас одновимірних наноструктур представлений набагато більшою різноманітністю наноб'єктів: це наностержні, нановолокна (віскери), нанотрубки і нанострічки. Серед двовимірних наноструктур виділяють тонкі плівки товщиною до сотень нанометрів, гетероструктури, нанопластили, адсорбційні і самозбірні моношари, а також двовимірні масиви об'єктів, розміри яких знаходяться у нанометровому діапазоні. До класу тривимірних наноструктур відносять як самі наночастинки і наночастинки в оболонці, так і наноккомпозити і тривимірні самоорганізовані масиви наноб'єктів. При цьому самі композити можуть включати нуль-, одно- і двовимірні об'єкти, тобто являти собою масиви квантових точок, волокон, багатошарові плівки чи сполуки, а також різні комбінації цих типів наноструктур. На нанорівні виявилось можливим існування структур проміжної розмірності, так званих фракталів і дендримерів, які раніше розглядалися лише в якості математичних моделей. Потенційні можливості нанорозмірних частинок речовини базуються на розходженні енергетичного стану атомів на поверхні наночастинки і в об'ємі речовини. Зовнішні атоми мають вільні валентні зв'язки, які у внутрішніх атомів спрямовані на взаємодію з сусідніми атомами. У разі рідини вільні валентності зовнішніх атомів створюють поверхневий натяг. У разі твердого тіла наявність поверхневої енергії менш помітна. Вона не має наочного підтвердження і в повсякденному житті практично не враховується.

При зменшенні нанорозмірного інтервалу частинок до величини так званого критичного розміру ( $D_{кр}$ ) вплив внутрішніх атомів частинок на властивості речовини може зрівноважуватися із впливом вільних валентностей зовнішніх атомів. При розмірі частинок менше  $D_{кр}$  починає переважати вплив зовнішніх атомів, властивості речовини різко змінюються. Починають проявлятися закони квантової механіки.

Виділяють наступні фізико-хімічні особливості поведінки речовин в нанорозмірному стані, які обумовлюють зміни хімічних і токсикологічних властивостей макростанів [9]. По-перше, це збільшення розчинності і реакційної здатності речовин на поверхнях високою кривизни, що добре відомо з класичної колоїдної хімії. Для макрочасток (розмірами порядку мікрона і більше) даний ефект незначний – не

більше часток відсотка. Але величезна кривизна поверхні наночастинок і зміна топології зв'язку атомів на поверхні призводить до різкої зміни їхніх хімічних і токсикологічних властивостей. Класичним прикладом цього є сірчано-кислий барій –  $BaSO_4$ , який, будучи представлений кристалами розміром в десятки і сотні мікрон, практично абсолютно не розчиняється у воді, біологічно інертний, нетоксичний і використовується в медицині як рентгеноконтрастна речовина – «барієва каша». Але, якщо подрібнити цю сіль до розміру наночастинок, то розчинність барію, який входить до її складу, різко зростає, а при попаданні таких наночастинок всередину організму можливе отруєння цим токсичним металом.

По-друге, це дуже висока питома (в розрахунку на одиницю маси) поверхня наноматеріалів, що збільшує їхню адсорбційну ємність, хімічну реакційну здатність і каталітичні властивості. Це може призводити до збільшення продукції вільних радикалів і активних форм кисню і далі до пошкодження біологічних структур – ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, зокрема ДНК. Саме таким, за сучасними даними, є механізм токсичної дії наночасток кварцу, двоокису титану, окислів алюмінію, церію, заліза.

По-третє, передбачається, що наночастинки внаслідок своїх невеликих розмірів можуть вбудовуватися в мембрани, проникати в клітинні органели і тим самим змінювати їх і впливати на нуклеїнові кислоти (викликаючи, зокрема утворення аддуктів ДНК), білки.

По-четверте, через свою високорозвинену поверхню наночастинки можуть сорбувати органічні та неорганічні сполуки, здатні поглинати на одиницю своєї маси у багато разів більше адсорбованих речовин (іонів важких металів, отрутохімікатів, радіонуклідів), ніж аналогічні макроскопічні дисперсії, тому можуть бути носіями великого числа токсинів. У результаті стає можливим посилення транспорту всередину клітини разом з наночастинками цих отрут, що різко посилює їхню і без того високу токсичність (так званий ефект «троянського коня») [1].

По-п'яте, через малий розмір наночастинки можуть не розпізнаватися захисними системами організму, вони не піддаються біотрансформації і не виводяться з організму. Це може призводити до накопичення наноматеріалів у рослинних, тваринних організмах, а також мікроорганізмах, передачі по харчовому ланцюгу, що таким чином збільшує їхнє надходження до організму людини.

Багато з названих ефектів нині виявлено експериментально, тобто їх існування фактично науково доведено.



Вважається, що потенційна небезпека наноматеріалів для здоров'я людини визначається основними їхніми фізико-хімічними характеристиками, зокрема розчинністю у воді та біологічних рідинах, зарядом частинки, адсорбційною ємністю, стійкістю до агрегації, гідрофобністю, адгезією до поверхонь, здатністю генерації вільних радикалів [10]. Величина значимості цих характеристик різна і може бути високою, суттєвою, менш суттєвою, відносно невеликою і незначною.

Високозначимими факторами, що визначають токсичність НЧ, є розчинність наноматеріалів у воді та заряд частинки. Так, наночастинки, утворені водорозчинними речовинами, при попаданні у водне оточення швидко дисоціюють з утворенням молекулярних або іонних розчинів, токсичні властивості яких надалі визначаються тільки хімічним складом складових їх компонентів. Інакше кажучи, розчинні наночастинки, як правило, не відрізняються за своїми токсикологічними властивостями від їх хімічних аналогів традиційної дисперсності. Навпаки, частки речовин, що нерозчинні у воді, здатні перебувати тривалий час у вільному стані в біологічному оточенні, викликаючи біологічні ефекти, що визначаються їхніми поверхневими характеристиками [10].

За даними літератури, найбільш небезпечними для здоров'я людини є позитивно заряджені частинки, що мають високу спорідненість до макромолекул ДНК, і як наслідок – потенціал генотоксичного і мутагенного впливу. Негативно зарядженим частинкам непритаманні такі властивості. Але для них характерна підвищена здатність проникнення через тканинні бар'єри. Менш за все небезпечні біологічні ефекти слід очікувати у нейтральних наночастинок [10].

Здатність генерувати вільні радикали є істотним чинником, що визначає токсикологічні властивості наночастинок. За сучасними даними основна частина процесів ушкоджуючої дії наноматеріалів як на клітини в культурі, так і на органи і тканини в організмі опосередковуються механізмами вільнорадикального перекисного окислення, ініційованими реакційноздатними формами кисню, що утворюються на поверхні наночастинок у процесах гетерогенного хімічного каталізу. Зважаючи на це, виявлення у наночастинок подібних каталітичних властивостей має високу значимість при оцінці їхньої потенційної небезпеки [10].

Відносно менш істотним фактором потенційної небезпеки наноматеріалів є розчинність у біологічних рідинах, оскільки водонерозчинні наночастинки, як правило, не дисоціюють у біологічному оточенні (плазма крові, міжклітинна рідина, цитозоль). Виняток становлять

високогідрофобні водонерозчинні матеріали на основі вуглецю (нанотрубки, фулерени), для яких можливо в ряді випадків підвищення розчинності в біологічних середовищах за рахунок ефекту сольобілізації в білкових розчинах [10].

Значимість потенційної небезпеки адсорбційної ємності та стійкості до агрегації для здоров'я людини відносно невеликі. Адсорбційна ємність у даний час оцінена для незначної кількості наноматеріалів. Її значення може полягати в підвищенні ймовірності транспорту (перенесення) на наночастинках сторонніх домішок токсикантів із зовнішнього середовища у внутрішнє середовище організму. Значення даного показника для оцінки потенційної небезпеки даного наноматеріалу, як такого, відносно невелике, оскільки для його прояву необхідною додатковою умовою є присутність стороннього токсиканту.

Стійкість до агрегації також є чинником, що впливає на токсичність наночастинок. За деякими даними, в результаті злипання агрегаційно-нестійких наночастинок їх токсичність знижується. Але є відомості, що ряд наноматеріалів у формі фрактальних агрегатів зберігають токсичність, яка виявляється значно більшою у порівнянні з суцільними макрочастками того ж розміру і маси.

Гідрофобність і адгезія наночастинок до поверхні для загальної оцінки токсичності незначні. Гідрофобність наночастинок є чинником, що підсилює їхню взаємодію з мембранами, спрощуючи проникнення в клітини і сповільнює кліренс частинок з організму. Разом з тим, є велика кількість даних про те, що найбільш токсичними можуть бути гідрофільні наночастинки. Адгезія наночастинок до поверхні може посилювати їхнє проникнення через тканинні бар'єри, зокрема через епітеліальний бар'єр кишки за механізмом ендоцитозу. Однак даних, що свідчать про зв'язок адгезії частинок з їхньою токсичністю, не отримано [10].

В останні роки великі зусилля дослідників спрямовані на отримання наночастинок заздалегідь заданих форми і розміру, а отже, таких що мають певні фізико-хімічні властивості. Описано безліч різних підходів синтезу, кожен з яких має свої переваги, але й не позбавлений певних недоліків. Сьогодні всі методи отримання наноматеріалів поділяють на дві великі групи за типом формування наноструктур: методи «знизу-вгору» («Bottom-up») характеризуються зростанням наночастинок або складанням наночастинок з окремих атомів; а методи «зверху-вниз» («Top-down») засновані на подрібненні частинок до нанорозмірів. Всі методи «знизу вгору» можна розділити на два великі класи - 1) осадження наночастинок з

газової фази і 2) утворення наночастинок у колоїдному розчині. Конкретні ж процедури одержання наночастинок найрізноманітніші як за використанням хімічних інгредієнтів, так і умовами проведення синтезу.

Хімічні методи отримання наночастинок і ультрадисперсних систем відомі досить давно. Так, колоїдний розчин золю золота (червоного) з розміром частинок 20 нм був одержаний в 1857р. М. Фарадеєм [11].

Треба зазначити, що наночастинок нестійкі через властивості своєї електростатичної поверхні. Тому в процесі синтезу їх стабілізують та функціоналізують. А в подальшому за потреби модифікують. Для цього використовують найрізноманітніші сполуки та способи.

Наночастки металів та їх окислів, отримані в інертній атмосфері, потрапляючи в реальне середовище функціонування, починають інтенсивно реагувати з навколишнім середовищем, що призводить до їхнього окиснення і агломерації. При цьому змінюються і навіть губляться їхні унікальні властивості. В даний час розробляються різні фізичні та хімічні методи, за якими здійснюються процеси одночасного формування наночастинок, їхня стабілізація за допомогою міцел, емульсій, полімерів і металоїдів. У цих умовах молекули стабілізатора взаємодіють з поверхнею металевих наночастинок, утворюючи захисне покриття, і перешкоджають їх агрегації, окисненню, агломерації і перебігу інших небажаних хімічних реакцій. Стабілізація одночасно дозволяє утримувати наночастинок в розчині [9]. Для стабілізації використовуються ПАВ, різні тіоли, аміни, фосфіни, фосфіноксиди та інші речовини, що містять атом з неподіленою парою електронів. Перспективним методом стабілізації магнітних наночастинок вважається покриття їх тонким шаром немагнітного металу, наприклад золота. Утворення захисної оболонки на кожній наночастиці (капсулювання) є поширеним методом захисту і стабілізації наночастинок, що також робить їх стійкими до окислення, корозії та агрегації.

Особлива увага останнім часом приділяється створенню тонких полімерних покриттів на поверхні кожної магнітної наночастинок, особливо з використанням біосумісних полімерів і полімерів, що легко біологічно руйнуються. Стійкими стають емульсії, поверхня крапель в яких покрита адсорбційним шаром стабілізатора не менше, ніж на 60%. Гранично стійкими утворюються емульсії при повному насиченні адсорбційного шару і механічній міцності адсорбційної плівки або шару стабілізатора. В наших дослідженнях 85-98% різних за величиною (від 2 до 20 нанометрів) наночастинок сульфиду свинцю після їх синтезу за умови

однакової концентрації стабілізатора желатину (0,3%) трансформувались до максимальних розмірів 93-102 нм.

Роль сурфактантів полягає також у запобіганні агломерації наночастинок, забезпеченні диспергованості їх у потрібному розчиннику і оберіганні від небажаної хімічної взаємодії з навколишнім середовищем (окиснення киснем повітря у разі металевих наночастинок).

Необхідно відзначити, що синтезовані нанокристали можуть бути покриті шаром гідрофобних лігандів і розчинені тільки в органічних розчинниках (хлороформ, толуол, гептан і т.п.). Їхнє використання в біологічних середовищах вимагає зміни властивостей поверхні, формування на поверхні частинок гідрофільних груп, через які до них могли б далі приєднуватися біологічні молекули. Для цього проводять модифікацію наночастинок шляхом гідрофілізації (солюбілізації) поверхні за рахунок сполук, що містять гідрофільні групи, наприклад меркаптокислоти [12].

Застосування наночастинок для аналітичних цілей в біосенсоріці та геноміці, візуалізації клітинних структур, спрямованої доставки лікарських засобів, посилення імунної відповіді і фототермоліза ракових клітин базується на комбінації молекулярного біологічного «розпізнавання» (молекула-зонд + молекула-мішень) та унікальних оптичних властивостей цих наночастинок при порушенні локалізованих плазмонів.

Для цього використовуються металеві наночастинок, до поверхні яких прикріплені індикаторні біомакромолекули (наприклад, одониткові олігонуклеотиди, антитіла і т.п.). Такі наноструктури називають біокон'югатами або просто кон'югатами, а процедуру прикріплення біомакромолекул до поверхні наночастинок називають «функціоналізацією». Таким чином, молекула-зонд кон'югату використовується для унікального зв'язування з мішенню, а металеве ядро — для візуалізації взаємодії за допомогою резонансного розсіювання світла в темнопольовій мікроскопії як контрастуючий агент в оптичній когерентній томографії, або для теплової фотодеструкції ракових клітин за рахунок різкого нагріву наночастинок лазерними імпульсами [13].

Фактично на виході синтезу одержують не окремі наночастинок, а структури наноматеріалів, які діляться на компактні матеріали і нанодисперсії. До перших відносяться так звані «наноструктуровані» матеріали, тобто ізотропні за макроскладом матеріали, з елементами, що повторюються, структури яких є угрупованнями (областями), що мають розміри кількох нанометрів, іноді десятки нанометрів і більше [6]. Іншими словами, нанострукту-

ровані матеріали складаються з безпосередньо контактуючих між собою наночастинок. На відміну від цього, нанодисперсії складаються з середовища диспергування (вакуум, газ, рідина або тверде тіло), в якому розподілені ізольовані один від одного наночастинок. Відстань між наночастинками в нанодисперсіях може змінюватися в досить широких межах – від десятків нанометрів до часток нанометра; в останньому випадку – це нанопорошки, де наночастинок розділені тонкими (часто – моноатомними) шарами з легких атомів, що запобігають їх агломерації [1].

Таким чином, наноматеріали – це не один "універсальний" матеріал, це обширний клас безлічі різних матеріалів, який об'єднує їхні різні сімейства з практично різними властивостями. Помилкою є і те, що наноматеріали вважаються просто дуже дрібними "нано" частинками. Насправді, багато наноматеріалів є не окремими частинками, вони можуть являти собою складні мікро- і макрооб'єкти, які наноструктуровані на поверхні або в об'ємі. Такі наноструктури можна розглядати як якості особливого стану речовини, а також як властивості матеріалів, утворених за участю структурних елементів з нанорозмірів, не ідентичні властивостям звичайної речовини.

Надходження наночастинок до організму людини не відрізняється від надходження інших забруднень і відбувається через дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт, шкіру і слизові оболонки. Завдяки своїм дуже малим розмірам наночастинок можуть проникати через біологічні мембрани і потрапляти в клітини, тканини, органи легше, ніж більші частки.

Надходячи до організму, наночастинок здатні пошкоджувати біомембрани, порушувати функції біомолекул, зокрема молекул генетичного апарату клітини і клітинних органел, дискоординувати регуляторні процеси і призводити до загибелі клітини. Механізм впливу наночастинок на живі структури може бути обумовлений утворенням в їхній присутності вільних радикалів, залежить від поверхневих властивостей наночастинок, а також утворення комплексів з білками, нуклеїновими кислотами [10].

Як свідчать дані літератури, наночастинок проникають крізь клітини епітелію, поширюються по ходу відростків нервових клітин, кровоносних і лімфатичних судин. При цьому вони вибірково накопичуються в різних типах клітин і в певних клітинних структурах. Настільки висока проникаюча здатність не тільки робить наночастинок найціннішим лікарським компонентом, але й підвищує їхню потенційну небезпеку для здоров'я людини. Але про вплив наночастинок на людський

організм поки відомо досить мало.

При вдиханні наночастинок можуть осідати в носоглотці, трахеобронхіальній ділянці та в альвеолах. Є захисні механізми, які звільняють дихальні шляхи від сторонніх частинок [3]. Встановлено: найбільш доступні для наночастинок легені. Повітряні шляхи добре захищені від проникнення великих часток завдяки активному епітелію і слизовому шару на його поверхні [14]. У ході розподілу в дихальній системі наночастинок і частки більшого розміру поведуться не однаково. Основний механізм розподілу наночастинок – дифузія. Електростатичне осадження має місце тільки в тому випадку, якщо наночастинок несуть істотний електричний заряд. Наночастинок ряду речовин, наприклад вуглецю (сажа), деяких металів, двоокису титану внаслідок своїх малих розмірів глибоко проникають у легені з повітрям, фіксуються в альвеолах. При цьому через 2-4 години, використовуючи як транспорт потік крові, лімфатичну і нервову систему, вони проникають у різні внутрішні органи, долаючи навіть такі надійні системи захисту організму, як гематоенцефалічний, плацентарний бар'єри, які не пропускають через них переважну кількість ксенобіотиків [14, 15].

Згідно з даними літератури, проникнення наночастинок після інгаляції в кровеносне русло і переміщення їх в інші органи-мішені відбувається різними шляхами і механізмами. Швидкість цього процесу може відрізнитися для наночастинок різних розмірів і хімічного складу. Але в деяких випадках цей процес може здійснюватися дуже швидко. Наприклад, частинки вуглецю, що інгалуються, розміром менше 100 нм вже через одну хвилину після експозиції виявляли в крові експериментальної тварини. Транслокація твердих частинок у дихальних шляхах може відбуватися за допомогою аксонів нейронів, а через епітеліальні та ендотеліальні мембрани визначається розміром частинок, фізико-хімічними властивостями поверхні і, можливо, зарядом.

Найбільш важливий механізм видалення твердих частинок при інгаляції забезпечується альвеолярними макрофагами шляхом фагоцитозу. Але, в експериментах на щурах було показано, що лише 20% полістирольних наночастинок виявлено в макрофагах, тоді як для частинок діаметром 0,5; 3 і 10 мкм цей показник був на рівні 80%.

Досягнувши міжклітинного простору в легенях, наночастинок потрапляють до кровоносної та лімфатичної систем. При інтратрахеальному введенні щурам наночастинок золота виявлено, що через 30 хвилин значна частина їх акумулювалася в тромбоцитах легеневих капілярів.



У назальній і трахеобронхіальній частині дихальних шляхів перебувають чутливі закінчення нюхового і трійчастого нервів. Нюховий нерв може бути шляхом надходження наночастинок в ЦНС людини. Є також додаткові шляхи – через трійчастий нерв, закінчення чутливих нервів, що знаходяться в трахеї і бронхах, як показано в експериментах при інтраназальній інстиляції наночастинок.

Таким чином, особливістю, характерною саме для частинок нанодіапазону, є можливість їх проникнення до організму людини по нервових волокнах, що йдуть від епітелію носової порожнини. Крім транснейронального проникнення в ЦНС, наночастинок легко долають гематоенцефалічний бар'єр.

Інший потенційно важливий шлях надходження наночастинок до організму – через шкіру. Можливі три способи проникнення наночастинок через шкіру: між клітинами, через клітини і через волосяні фолікули [16]. Проникнення в організм людини через шкірні покриви для наночастинок полегшується тонкістю верхнього шару шкіри – епідермісу. Шар, що лежить під ним (дерма) дуже багатий макрофагами крові і тканин, лімфатичними вузлами, дендритними клітинами, в ньому знаходяться закінчення сенсорних нервів різних типів. Всі ці структури дермального шару здатні поглинати і поширювати нанооб'єкти за межі їхньої первісної аплікації. Неушкоджена шкіра в місцях згину, наприклад в області зап'ястка, може ставати проникною для наночастинок. Будь-які незначні механічні пошкодження шкіри підсилюють цей ефект. Ультрафіолетове опромінення шкіри значно підвищує її проникність для наночастинок. Мабуть, у найближчі роки будуть виявлені й інші сюрпризи подібного роду, оскільки вивчення проблеми надходження до організму людини об'єктів нанорозміру інтенсивно поглиблюється.

Встановлено, що наночастинок, що надійшли в дерму, локалізуються згодом за допомогою макрофагів шкіри і клітин нервових волокон у регіонарних лімфовузлах. Це ставить питання про потенційні зміни імунної відповіді на наночастинок після взаємодії макрофагів і дендритичних клітин, що містять наночастинок, з Т-лімфоцитами.

У шлунково-кишковий тракт наночастинок можуть надходити з системами доставки ліків, водою, їжею або ж ковтанні при видаленні з дихальної системи мукоциліарним епітелієм. Згідно з численними дослідженнями, наночастинок при попаданні в шлунково-кишковий тракт швидко виводяться з організму. Разом з тим є свідчення, що наночастинок, які потрапили в кишечник, здатні проникати через його

слизову та розповсюджуватись по організму. Можливо, що наночастинок можуть екскретуватись із сечею, через жовч, кишечник, а також з повітрям, що видихається. Відносно їх виділення з потом і молоком дані поки що відсутні.

Слід брати до уваги той факт, що механізми захисту, специфічні для того чи іншого шляху надходження, здатні захистити організм від шкідливих хімічних речовин, не завжди спроможні відносно наночастинок.

Незалежно від шляху надходження після потрапляння в кровеносну систему наночастинок з кров'ю розносяться по всьому організму і можуть накопичуватись в кістковому мозку, центральній і периферичній нервовій системах, органах шлунково-кишкового тракту, легенях, печінці, нирках, лімфатичних вузлах, мати тривалий період напіввиведення [15].

Наночастинок діаметром більше 40 нм за розміром співставні з великими протеїнами, які можуть формувати з ними різні комплекси в залежності від властивостей поверхні. Як наслідок, комплекси можуть мати іншу біокинетику, активність і навіть функцію. Якщо частка не розпадається, а її розмір понад 5 нм, вона не виводиться через нирки і, таким чином, може викликати більш виражені ушкоджуючі ефекти в організмі. Вивільнення медіаторів запалення внаслідок накопичення наночастинок в легенях може стати причиною гіперкоагуляції крові і збільшити кардіоваскулярний ризик. Розвиток атеросклерозу також пов'язують з впливом наночастинок.

Наночастинок, потрапивши в кров, лімфу або будь-яку іншу біологічну рідину, покриваються шаром білків, які весь час знаходяться в розчині та адсорбуються на поверхні частинок. Внаслідок цього модифікуються як властивості самих частинок, так і білків. Основні білки, що прикріплюються до наночастинок, це альбумін, імуноглобуліни, фактори комплементу, фібриноген та аполіпопротеїни. Також встановлено, що білки та інші органічні речовини збільшують розчинність наночастинок (наприклад, оксиду цинку, міді) [17].

Наступний етап взаємодії наночастинок металів з клітинами – це безпосередній контакт з їхніми біологічними мембранами, який нерідко закінчується захопленням перших всередину клітини за допомогою ряду механізмів.

Механізми взаємодії НЧ з біомембранами залежать від активності їхньої поверхні. Так, встановлено, що незаряджені ("гідрофобні") дендримери абсорбуються ліпідним бішаром, тоді як заряджені – спричиняють виникнення отворів у мембрані. Дендримери з кінцевими первинними аміногрупами в нейтральному середовищі протонуються, утворюючи катіонний полімер. Такі структури можуть вступати в





електростатичну взаємодію з біомембраною, в результаті чого в останній утворюються отвори діаметром 15-40 нм, порушується її цілісність. Встановлено, що чим більшу кількість первинних аміногруп містить дендример, тим вища густина заряду його поверхні, а отже – сильніший руйнівний вплив на біомембрану [18].

Опосередкований механічний вплив на проникність мембрани доповнюється біохімічним механізмом ушкодження – НЧ здатні спричинювати запуск процесів перекисного окиснення ліпідів та білків.

Важливу роль у взаємодії з біомембраною, поряд з гідрофобним ефектом, відіграє розмір частинок. Згідно з отриманими результатами частинки розміром менше 1,2 нм не впливали на структуру мембрани. НЧ розміром 1,2-22 нм утворювали пори в бішарі.

Також виявилось, що вплив НЧ на мембрану залежить від кривизни поверхні нанооб'єктів. Існує критичний розмір частинок, що дорівнює 22 нм для мембрани товщиною 5 нм, при перевищенні якого співвідношення енергії адгезії та пружної деформації ліпідного бішару зумовлює "обгортання" НЧ мембраною.

Існують мінімальний радіус частинки, при якому вона може бути захоплена всередину клітини, і «оптимальний» радіус, при якому захоплення відбувається з максимальною ефективністю. Для сферичних і циліндричних частинок такі оптимальні розміри дорівнюють 15 и 30 нм відповідно. Шляхи та взаємодії наночастинок після того, як вони потраплять всередину клітини, вивчені поки що досить слабо, хоча саме це і становить величезний інтерес в сенсі спрямованої доставки ліків в клітину. Не дуже зрозуміло також, як клітина виробляє конкретний шлях захоплення наночастинок: це може бути фагоцитоз, піноцитоз або ендоцитоз. Причому цей вибір залежить як від клітини, так і від параметрів частинки [17].

При адсорбції на поверхні чи проникненні у мембрану НЧ можуть змінювати її поверхневий натяг та інші властивості, що, у свою чергу, може вплинути на функції біомембрани, наприклад на поділ клітин.

Наночастки демонструють відмінні від частинок такого ж хімічного складу, але більшого розміру, фізико-хімічні і токсикологічні властивості, причому останні істотно залежать не тільки від розміру, адгезивних, каталітичних і електричних особливостей, їх поверхні, ступеня агрегації, а й від чисто геометричних характеристик [19]. Наночастки дендритної і веретеноподібної форми мають вищу цитотоксичність, ніж частинки сферичної форми [5].

Передбачається, що реалізація токсичності наноматеріалів забезпечується переважно наступними властивостями і механізмами [20].

1. Фізичною спорідненістю до біологічних структур, наприклад за допомогою електро-статичної або гідрофобної взаємодії;
2. Каталітичними властивостями з активацією окисно-відновних реакцій за рахунок індукції молекул кисню з утворенням суперактивних частинок – радикалів різної природи, сильних окислювачів (пероксидний радикал, синглетний кисень), здатних порушувати процеси життєдіяльності клітини, впливаючи на ДНК, РНК та інші біологічні структури клітини.
3. Розпадом наночастинок з утворенням токсичних сполук.

Потрапляючи всередину клітини, наночастинки можуть порушувати функціонування їх, викликати шкідливі окислювально-відновні реакції, що призводять навіть до руйнування клітин.

На підставі аналізу результатів експериментальних токсикологічних досліджень наночастинок і нанооб'єктів виділяють ряд залежностей біологічних ефектів, у тому числі [21]:

- токсичність залежить від концентрації наночастинок в організмі і площі їх поверхні, а не від маси;
- токсичність залежить від фізико-хімічних властивостей наночастинок;
- на токсичність впливає форма наночастинок;
- токсичність залежить від наносистеми, в яку включені наночастинки;
- токсичність наночастинок вища за токсичність мікрочастинок і макростанів;
- наночастинки шкідливі не тільки для людини, але й для тварин і рослин;
- практично немає даних про вплив наночастинок і нанооб'єктів на людину і на екосистеми як цілого, або на популяцію як частини екосистеми.

Наноматеріали чинять нейротоксичну дію, у тому числі, мабуть, за рахунок проходження через гематоенцефалічний бар'єр, викликаючи оксидативний стрес в клітинах мозку. Механізм кардіотоксичності та гепатотоксичності наноматеріалів також визначається розвитком оксидативного стресу і запальної реакції, що призводить до апоптозу і некрозу клітин. Є окремі відомості, що наночастинки можуть посилювати відповіді на алергени [4].

Щодо впливу наноматеріалів на гормональний та імунний статус, а також прояв генотоксичності, тератогенності, ембріотоксичності, мутагенності, канцерогенності однозначні достовірні дані в літературі відсутні [4] або неоднозначні. Але, спираючись на накопичені до цього моменту знання про властивості різних НЧ, припускають можливість таких видів шкідливої дії на організм людини.



Токсичність наноматеріалів, згідно з наявними літературними даними, обумовлена в першу чергу, інтенсифікацією оксидативного стресу і пошкодженням ДНК, що може призводити до розвитку запальної реакції, апоптозу і некрозу. Участь наночастинок у процесі утворення кисневих радикалів залежить від поверхневих властивостей наночастинок (фотохімічних, електричного поля, щільності заряду і електронної провідності). Наслідком збільшення рівня вільних радикалів є руйнування макромолекул (наприклад, фосфоліпідів, нуклеїнових кислот і білків), порушення клітинних процесів (наприклад, отримання енергії в мітохондріях).

Не можна виключати і наявності інших механізмів токсичності наноматеріалів, пов'язаних, зокрема з їхньою шкідливою дією на клітинні мембрани і органели, посиленням транспорту потенційно токсичних компонентів через бар'єри організму, а також можливої генотоксичності та алергізуючої дії [4].

Так, з наноматеріалами в клітину можуть надходити домішки важких металів. Прикладом можуть бути квантові точки CdTe, при попаданні яких в організм виділяються іони кадмію, а також вуглецеві нанотрубки, що не очищені в процесі отримання від домішок заліза. Накопичення важких металів в організмі людини призводить до функціональних розладів нервової системи (Mn, Pb), порушення функцій печінки і нирок (Pb, Cu, Cd), виразки і перфорації носової перегородки (Mn, Pb, Fe, Cu), анемії, остеопорозу (Pb, Cu, Cd), ракових захворювань (Cu, Ni, As, Cd), а також може підвищувати артеріальний тиск (Cd).

Механічне руйнування фізичних бар'єрів клітини і клітинних мембран у різних клітинах (*Escherichia coli*, *Pseudomonas putida*, *Vibrio fischeri* та ін.) з подальшою активацією макрофагів і нейтрофілів у тканинах і розвитком запалення відзначали багато авторів за дії наночастинок Ag, фулерену C<sub>60</sub>, SiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, ZnO, CuO, вуглецевих нанотрубок.

Наноматеріали також можуть чинити каталітичну або гальмівну дію на біохімічні процеси. Відомо, що за рахунок великої площі поверхні збільшується реакційна здатність каталізаторів у біохімічних реакціях. Наприклад, поглинання кадмію коропами збільшується в 2,5 рази, якщо одночасно до солі кадмію додати наночастинок TiO<sub>2</sub>. Присутність вуглецевих нанотрубок пригнічує процеси проліферації та інгібує виділення жирів з клітин.

Надзвичайно малі розміри (10<sup>-9</sup>м) штучних наноматеріалів можуть і надають їм нові потенційно і реально корисні фізичні, хімічні та біологічні (у тому числі лікувальні) власти-

вості. У той же час, як наслідок цього, висока реакційна здатність, рухливість, фотоактивність та інші властивості можуть сприяти їхній підвищеній токсичності. Потенційну токсичність наноматеріалів не представляється можливим з теоретичної точки зору передбачити, виходячи з токсичності об'ємних матеріалів такої ж хімічної природи. Згідно з даними літератури, у наноматеріалів вона практично завжди більша, особливо при довготривалому надходженні до організму. Сукупність вищенаведених факторів свідчить про те, що НМ притаманні зовсім інші, в тому числі і більш токсичні властивості, ніж їх аналогам у макроформі [5].

Значущою є здатність НЧ проникати через гематоенцефалічний бар'єр, епітеліальний бар'єр слизової оболонки кишки, надходження в лімфу і плацентарний бар'єр [21]. Так, при інтраназальному введенні мишам НЧ цинку оксиду зазначалося їхнє надходження в мозок через нюхові нерви.

Необхідно відзначити, що дані про токсичність наноматеріалів вельми неоднозначні, а то й суперечливі. Наприклад, наночастинок оксиду цинку, міді та срібла мають більшу токсичність, ніж наночастинок інших металів і оксидів металів подібних розмірів. Наявність в середовищі вуглецевих наночастинок може призводити до зниження фертильності, фізіологічних змін, порушень поведінки і підвищеної смертності водних безхребетних [1].

Встановлено, що наночастинок срібла спричиняли морфологічні аномалії у личинок популярної акваріумної рибки даніо-реріо, причому типи аномалій були пов'язані з концентрацією наночастинок. Високі концентрації збільшували смертність личинок даніо-реріо. Інший вплив чинили наночастинок діоксиду титану. Не приводячи до загибелі райдужної форелі, вони викликали патологію внутрішніх органів, біохімічні та гістологічні зміни в зябрах. А наночастинок гідратованого діоксиду олова взагалі не викликали гострої токсичності та генотоксичності у риб.

Практично більшість результатів з оцінки токсичності наноматеріалів отримані при одноразовому чи короткочасному введенні їх лабораторним тваринам. При цьому встановлено, що багато з досліджуваних матеріалів не мали гострої токсичності. А ось ефекти хронічного впливу наночастинок до теперішнього часу вивчені не достатньо, хоча саме вони можуть виявитися значущими, особливо для особин з довгим життєвим циклом, в тому числі й для людей. Майже нічого не відомо про накопичення наноматеріалів у різних органах і тканинах, особливо при хронічному надходженні до організму [1].



Також дуже мало відомостей про модифікації наноматеріалів у довкіллі, у тому числі біомодифікації (тобто зміні їх властивостей під впливом живих організмів) і відповідно вплив модифікованих наночастинок на біоту. Крім того, не можна виключити можливість трансформації самих наночастинок при міграції їх в організмі.

До основних проблем токсичності наноматеріалів відносять такі. По-перше, токсичність наночастинок не може бути похідною токсичності аналогів в макродисперсній фазі або у формі суцільної фази, а по-друге, наявні токсикологічні методології засновані на визначенні токсичності речовини щодо масової концентрації, не прийнятні для наноматеріалів, для яких лімітуючою може бути величина площі поверхні або число наночастинок, але не масова концентрація. Крім того, токсикологічні властивості наноматеріалів є результатом не тільки їхнього хімічного складу, а й різноманітності інших особливостей, таких, як поверхневі характеристики, розмір, форма, склад, хімічна реактивність та ін.

Відомо також, що потрапляючи в живі організми, НЧ завдяки своїй хімічній активності здатні утворювати комплекси з різними органічними речовинами (білками, фосфоліпідами, ДНК, вітамінами). Крім того, в організм проникають не тільки наночастинок, а й зв'язані з ними сорбовані різні органічні сполуки [1]. Є припущення, що наночастинок, потрапляючи в організм тварин, можуть переміщатися по харчовому тракту і концентруватися в консументах вищих порядків. Це, в свою чергу, може позначатися на вираженості токсичних ефектів в організмі, що знаходяться на різних трофічних рівнях. Однак залишається відкритим питання, якими ділянками харчового тракту більше акумулюються наноматеріали [1].

Підвищення стійкості наночастинок і відповідно зменшення їхньої токсичності, досягається застосуванням різноманітних стабілізаторів наночастинок, в якості яких, спочатку, використовували як матриці інертні гази при низьких температурах, так і низькомолекулярні органічні речовини (карбонові кислоти, спирти, аміди, парафіни та ін.). В останні роки для цих цілей все частіше стали застосовувати синтетичні полімери (поліетилен, поліпропілен, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон та інші) [23].

Проблема нанотоксичності може посилюватися через те, що токсичність нанооб'єктів не є простою перетрансляцією від токсичності масивних матеріалів тієї ж хімічної будови до наномасштабів. Наночастки за своєю природою проявляють інші фізико-хімічні властиво-

сті, які залежать не тільки від розміру, але й від квантово-механічних, адгезивних, каталітичних, оптичних, електричних властивостей, а також їхньої геометрії. Більш того, хімічні речовини, що не виявляють токсичності у звичайній ненанорозмірній формі, можуть проявляти її у формі наночастинок. Типовий приклад – вуглець в звичайній формі інертний, але проявляє токсичність у формі наночастинок – фулерену, вуглецевих нанотрубок. Подібна метаморфоза відбувається з оксидами металів (титан).

Інший важливий у практичному значенні приклад – квантові точки, що представляють собою ультрамалі (менше трьох нанометрів) «квантові кристали» бінарних сполук металів II групи (кадмій, цинк) з неметалами VI групи (селен, телур) періодичної системи Менделєєва. У формі макроскопічних дисперсій селенід і телурид кадмію практично абсолютно нерозчинні у воді і тому нетоксичні. Однак квантові точки цих металів, потрапляючи в «біологічне оточення», чинять токсичну дію, в тому числі і за рахунок виділення в розчин іонів речовин, що входять до їх складу, чим і визначається їх токсичність, що виявлено експериментально.

Різнманітність способів синтезу, стабілізації та функціоналізації наночастинок та подальших інтерфейсів «нано-біо» позначається на їх фізико-хімічних властивостях та на реакціях в організмі, про що свідчать розходження результатів досліджень та потреби розробки оригінальних підходів до оцінки їхнього небезпечного впливу на людину.

На відміну від досить добре вивчених колоїдною хімією «звичайних» поверхонь розділу речовин та рідин, відповідний інтерфейс у разі наночастинок у біологічному оточенні являє собою істотно нестаціонарну систему [23]. Тут вже не діють формули для розрахунку заряду, ізоелектричної точки, середнього розміру агрегатів та інших величин, отримані для випадку рівноваги. Принципова нестаціонарність і негомогенність інтерфейсу нано-біо обумовлюється складною структурою білково-вуглеводно-ліпідного матриксу мембрани і клітинної секреції та потоків тканинних рідин, що постійно змінюються, та складом навколишнього середовища. Ці зміни можуть спричинити модифікацію властивостей поверхні наночастинок, а наночастка, у свою чергу, може вплинути на хімічний склад середовища, частково розчиняючись в ній або каталізуючи різні окислювальні процеси і генерацію активних форм кисню.

У результаті ми маємо справу з практично нескінченним числом різновидів «інтерфейс-

сів» між наночастинками і біологічними об'єктами. Вивчити окремо для кожного типу частинок особливості взаємодії з біологічними системами абсолютно неможливо, отже, більш глибоке розуміння механізмів цих взаємодій необхідне для успішного дизайну наноматеріалів майбутнього.

Ще однією важливою особливістю біологічного оточення наночастинок є те, що вони, потрапивши в кров, лімфу, шлунковий сік або будь-яку іншу біологічну рідину, покриваються свого роду «короною» – шаром білків, що весь час знаходяться в розчині і адсорбуються на поверхні частинок. Як наслідок взаємного впливу і властивості частинок змінюються під дією «крони», і самі білки, з якими частка вступає в контакт, можуть піддаватися модифікаціям. Процес зв'язування також впливає на поведінку частинки всередині організму. Амінокислоти і білки, що покривають поверхню наночастинок, утворюють «кору» навколо частинки і змінюють поверхневі властивості, а саме вони відповідальні за ефективність дії наночастинок. Модифікація поверхні потенційно може зменшувати або навпаки збільшувати токсичність частинок і їх здатність ефективно нести ліки в потрібні клітини.

Встановлено, що на токсичність наночастинок впливають різні механіко-фізичні параметри, а саме зміна розміру, вплив модифікації поверхні наночастинок, постпокриття наночастинок вже при контакті з біооб'єктами. Окрім того, ступінь токсичності наночастинок може залежати від клітинної лінії, що використовується в експерименті [17].

Незважаючи на те, що в даний час накопичено значний експериментальний матеріал щодо токсичності деяких НМ для живих організмів, більшість досліджень виконано за допомогою різноманітних методик і тест-систем, причому отримані при цьому результати можуть бути неспівставні. Разом з тим, на сьогоднішній день не досліджений цілий аспект тривалого перебування наноматеріалів в організмі людини. Немає даних про взаємодію між собою різних нанопродуктів. Залишається відкритим питання про трансформацію і міграцію наночастинок у довкілля.

У цілому, про вплив наночастинок на живі організми відомо, що вони завдяки невеликим розмірам і фізико-хімічним властивостям здатні долати тканинні бар'єри, проникати в клітини всіх органів і тканин. У подальшому наночастинки можуть надходити до структур клітин, у тому числі в ядро, змінювати ДНК, можуть викликати генетичні порушення, пошкоджувати біомембрани, функції біомоле-

кул, утворювати сполуки з білками. Акумуляуючись в клітинах органів і тканин, наночастинки здатні викликати порушення в роботі ядра, мітохондрій та інших органел і навіть призводити до загибелі клітин. Проведені дослідження підтверджують залежність між виникненням серйозних захворювань (включаючи ракові, кардіоваскулярні, нейродегенеративні) і тривалим впливом наночастинок на організм. Швидше за все, немає механізмів активної їх детоксикації. Найнебезпечнішими вважаються наночастинки зі складною конфігурацією, наприклад нові форми вуглецю, так звані нанотрубки і фулєрени.

Механізм розвитку токсичності наночастинок обумовлюється, переважно, окислювальним стресом, порушенням мембранних структур та їх функцій з подальшим збільшенням проникності біомембран для інших токсикантів, розвитком запального процесу [25]. Наноматеріали здатні взаємодіяти з внутрішньоклітинними компонентами [15].

Таким чином, токсичні ефекти наноматеріалів залежать від багатьох вихідних станів як самих НЧ (від їх розмірів та структурної організації, від фізичної природи, способу отримання та способу модифікації поверхні), так і від біологічної моделі, на якій проводяться випробування [26, 27], і наступних інтерфейсів «нано-біо» після проникнення в тканини і кров, тому вони не передбачувані, а організовані і механізми розвитку токсичного ефекту можуть бути різноманітними.

Проблеми токсикології та безпеки наноматеріалів, що випускаються і використовуються, сьогодні в світі виходять на одне з перших місць за важливістю, їх складністю та відповідно за числом робіт у цій галузі. Загальноприйняті підходи дослідження токсичності матеріалів і ліків, швидше за все, є непридатними для оцінки потенційних ризиків, пов'язаних з нанорозмірами, на що вказують багато дослідників [28], а оцінка небезпеки впливу наночастинок і наноматеріалів на організм людини потребує розробки оригінальних, можливо, унікальних підходів обов'язково з урахуванням не тільки розміру, форми, а й способів стабілізації та модифікації, а також змін їх у процесі транслокації як у навколишньому середовищі так і в організмі людини. Основою для оцінки безпеки наночастинок техногенної природи можуть стати експерименти *in vitro*, використання яких схвалено Європейським центром валідації альтернативних методів ЄС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Крысанов Е.Ю. Наночастицы в живой природе, что нам об этом известно? / Е.Ю. Крысанов, Д.С. Павлов, Т.Б. Демидова, Ю.Ю. Дгебуадзе // Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4, №7–8. – С.24–25.
2. Каркищенко Н.Н. Нанобезопасность: новые подходы к оценке рисков и токсичности наноматериалов / Н.Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2009. – №1. – С. 5–27.
3. Нанотехнологии и здоровье населения: научные данные и управление рисками. Отчет о совещании экспертов ВОЗ 10-11 декабря 2012 г., Бонн, Германия.
4. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. N 79 "Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов". Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов, г. Москва, Регистрационный № 10528.
5. Гуськова О. А. Сравнительная оценка эффективности экспресс-методов исследования токсических свойств наноматериалов: диссертация кандидата мед. наук. / О.А. Гуськова. – Москва. – 2014. – 145 с.
6. Технический отчет ISO / TR 11360:2010 "Nanotechnologies – Methodology for classification and categorization of nanomaterials". – 25 с.
7. Гусев А. И. Нанокристаллические материалы / А.И. Гусев, А.А. Рампель. – М: Физматлит, 2001. – 126 с.
8. Третьяков Ю.Д. Функциональные наноматериалы и высококачественные вещества / Ю.Д. Третьяков, Е.А. Гудилин // Перспективные материалы. – 2008. – Спец. Вып. (6), ч.1. – С.1–5.
9. Губин С.П. Магнитные наночастицы: методы получения, строение, свойства / С.П. Губин, Ю.А. Кокшаров, Г.Б. Хомутов, Г.Ю. Юрков // Успехи химии. – 2005. – Т. 74. – № 6. – С. 539–574.
10. Методические рекомендации МР 1.2.2522-09 "Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека". – 2009. – 25 с.
11. Балабанов В. И. Нанотехнологии. Наука будущего / И.В. Балабанов // М.: Эксмо. – 2009. – 256 с.
12. Алампиева Е. «Модификация поверхности наночастиц меркаптокислотами с различной длиной углеводородного радикала» / Е. Алампиева // Курсовая работа. – «Дубна», Аннотация. – 2009. – 25 с.
13. Optical amplification of photothermal therapy with gold nanoparticles and nanoclusters / V.N. Khebtsov, V.P. Zharov, A.G. Melnikov [et al.] // Nanotechnology. – 2006. – Vol. 17, – № 20. – P. 5267–5179.
14. Ерофеев Н. П. Наноструктуры: физическая сущность и варианты применения в медицине / Н.П. Ерофеев, Г.Г. Зегря, Д.Б. Вчерашний // Успехи химии. – 2011. – № 8. – С. 48–53.
15. Donaldson K. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles / K. Donaldson, V.Stone // Ann Ist. Super Sanita. – 2003. – №39 (3). – P. 405–410.
16. Супотницкий М.В. Токсичность наночастиц / М.В. Супотницкий, Д.Л. Поклонский, С.А. Паньгина // Актуальные проблемы биологической защиты войск и населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию филиала ФГУ. – Екатеринбург, 2009. – С.41–44.
17. Оценка взаимодействия наночастиц серебра с перевиваемыми клетками МДБК / П.А. Красочко, С.А. Чижик, А.Л. Худолей [и др.] // Ветеринарная биотехнология. – 2012. – №21. – С. 261–265.
18. Interaction of Poly(amidoamine) Dendrimers with Supported Lipid Bilayers and Cells: Hole Formation and the Relation to Transport / S.Hong, A.U. Bielinska, A. Mecke [et al.] // Bioconjugate Chemistry. – 2004. – Vol. 15. – Iss. 4. – P. 774–782.
19. Oberdorster E. Manufactured nanomaterial (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass / E. Oberdorster // Environ. Health Perspect. – 2004. – Vol. 112(10). – P. 1058-1062 (DOI:10.1289/ehp.7021, available at <http://dx.doi.org/>).
20. Исламов Р.А. Токсикологические и фармакологические аспекты исследований наноматериалов и наноконструктов / Р.А. Исламов, А.К. Нерсесян // Сб. материалов Международной науч.-практической конф., посвященной 50-летию Науч.-исслед. ин-та проблем биол. безопасности. – Алматы, 2008. – С. 128–130.
21. Баранов Д.А. Магнитные наночастицы: Достижения и проблемы химического синтеза. Наносистемы / Д.А. Баранов, С.П. Губин // Успехи химии. – 2009, №6. – С.539–574.
22. Schroeder U. Efficacy of oral dalargin-loaded nanoparticle delivery across the blood-brain barrier / U. Schroeder, P. Sommerfeld, V.A. Sabel // Peptides. – 1998. – 19(4). – 777–80.
23. Помогайло А.Д. Наночастицы металлов в полимерах / А.Д. Помогайло, А.С. Розенберг, И.Е. Уфлянд. – М.: Химия, 2000. – 672 с.
24. Пуцилло Е.В. Системный подход к оценке влияния нанотехнологий на здоровье нации / Е.В. Пуцилло // Доклад на XII Международной научной конференции «Модернизация России: ключевые проблемы и решения. – 15-16 декабря 2011. – 14 с.
25. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? / J. Jiang, G. Oberdorster, A. Elder [et al.] // Nanotoxicology. – 2008. – Vol. 2. – Iss. 1. – P. 33–42.
26. Lewinski N. Cytotoxicity of Nanoparticles / N. Lewinski, V. Colvin, R. Drezek // Small-journal. – 2008. – №1. – P. 26–49.
27. Наноматериалы: Стан современных исследований та використання в біології, медицині та ветеринарії. Огляд літератури / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, В.В. Крутенко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип.3. – Том. 2. – С.29–32.
28. Хлебцов Н. Г. Биораспределение и токсичность золотых наночастиц / Н.Г. Хлебцов, Л.А. Дыкман // Российские Нанотехнологии. – 2011. – Т. 6. – № 1–2. – С.39–59.

**СОБЕННОСТИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ – К ПРОБЛЕМЕ ИХ ОЦЕНКИ ОПАСНОГО ВЛИЯНИЯ НА ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Н.С. Леоненко, О.В. Демецька, О.Б. Леоненко

**РЕЗЮМЕ.** В статье проанализированы научные данные относительно особенностей потенциальной опасности наноматериалов, обусловленных физико-химическими свойствами, способами стабилизации и модификации их, биологическими моделями для исследований, а также транслокацией их как в окружающей среде, так и в живых организмах. Акцентируется внимание на большом количестве интерфейсов «нано-био», что требует разработки уникальных подходов к оценке токсичности и обоснования безопасного применения наноматериалов. Ключевые слова: наноматериалы, свойства, токсическое действие.

**FEATURES OF THE PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS AND THE TOXIC EFFECT OF NANOMATERIALS. TO THE PROBLEM OF ASSESSMENT OF HAZARDOUS EFFECTS ON LIVING ORGANISMS (REVIEW)**

N. Leonenko, O. Demetska, O. Leonenko

**SUMMARY.** The article analyzes the scientific data concerning the characteristics of the potential dangers of nanomaterials due to their physico-chemical properties, methods of stabilization and modification, biological models for studies as well as their translocation in the environment and in living organisms. The attention is focused on a large number of interfaces "nano-bio", which requires the development of a unique approach to the evaluation of toxicity and studies of safe use of nanomaterials.

Key words: nanomaterials, properties, toxic effect.

Надійшла до редакції 11.02.2016 р.