

ОГЛЯДИ, ЛЕКЦІЇ

УДК 612.014.46:[546.57+546.56:66-911.38,002.2]

НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ, МЕТОДИ ОТРИМАННЯ, СФЕРИ ЗАСТОСУВАННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА ТОКСИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. М.****ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ**

Вступ. Сьогодні в світі, зокрема в Україні, проводяться інтенсивні дослідження з отримання наночастинок металів, впровадження їх у практичну діяльність, визначення потенційних ризиків та безпечності для здоров'я людини і довкілля.

Мета дослідження. Вивчення та узагальнення даних світової літератури, а також аналіз результатів власних досліджень щодо характеристики наночастинок металів, методів їх отримання, сфер застосування та токсичних властивостей.

Матеріали та методи дослідження. Аналітичний огляд наукових публікацій з використанням бази даних Portalnano, PubMed та Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського.

Результати. У статті викладено дані щодо методів отримання, сфер застосування наночастинок металів та їхніх властивостей (фізико-хімічних, токсичних).

Висновки. Сполуки металів у вигляді наночастинок мають інші фізико-хімічні властивості порівняно з їхніми мікро- та іонними формами. Їхня токсичність залежить від таких характеристик, як розмір, структура, площа поверхні, вид металу, спосіб отримання, а також біологічних моделей, на яких проводяться дослідження.

Ключові слова: наноматеріали, нанотоксичність, наночастинки металів, біобезпека

Вступ

Перше десятиліття XXI століття розпочалося стрімким розвитком нанотехнологій, спрямованих на одержання нових видів матеріалів, що складаються з наночастинок. Відповідно до загальноприйнятої термінології до наночастинок (НЧ) відносять частинки розмірами від 1 до 100 нанометрів (10^{-9} м). Наноматеріали (НМ) — це матеріали хоча б з одним зовнішнім розміром у нанощкалі, або які мають внутрішню чи поверхневу нанорозмірну структуру [1, 2].

Сьогодні країни з розвинутою економікою орієнтуються на розвиток і застосування нанотехнологій, як на перспективну галузь у сучасному інформаційному світі. Кожного року зростає обсяг фінансування на дослідження та розробки цієї галузі. Якщо в 2004 році на розвиток нанотехнологій було витрачено 8,8 млрд доларів, то до 2015 року очікується, що світовий ринок наноматеріалів і нанотехнологій перевищить 1 трлн доларів. За прогнозом консалтингової компанії Lux Research до 2014 року близько 15 % товарів, що виробляються у світі, будуть із наночастинок і наноматеріалів. Особливі надії на нанотехнології покладають фахівці в галузі мікроелектроніки та інформаційних технологій. Нанопродукцію вже використовують у енергетиці, хімічній і будівельній промисловості, виробництві косметики. Розпочато впровадження наноматеріалів

у медицину й фармакологію. Перспективним є також використання нанотехнологій і наноматеріалів у харчовій промисловості та охороні довкілля. Позитивні результати очікуються від застосування нанотехнологічних препаратів у сучасному сільському господарстві та ветеринарії [1–3].

На основі нанотехнологій ученими розроблені такі види наноматеріалів, як консолідовані НМ, нанопаівпровідники, нанополімери, нанобіоматеріали, фулерени й нанотрубки, наночастинки та нанопорошки, нанопористі матеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі), фармакологічні нанопрепарати [3].

Можливість осмислено конструювати нанооб'єкти, маніпулювати й керувати ними, відкриває двері в інший світ — загадковий і могутній, світ надміцних і надлегких матеріалів, мікроскопічних («наноскопічних») електронних пристроїв і роботів, медицини майбутнього й багатьох інших, де що фантастичних можливостей. Проте слід зауважити, що таке інтенсивне виробництво та використання НЧ і НМ викликає занепокоєння наукової спільноти та потребує вирішення низки економічних, медичних та екологічних проблем. Міжнародна організація зі стандартизації ISO (International Organisation for Standardisation) створила «Технічний комітет 229 — нанотехнології» (ISO/TC 229), метою якого є розробка міжнародних стандартів технології, номенклатури, метрології, спе-

цифікації, методології тестування, підготовка інструкцій для галузей охорони здоров'я та безпеки довкілля. Сьогодні вже представлена детальна класифікація наночастинок і наноматеріалів за їх розмірами, структурою, хімічним походженням, властивостями відносно до системи ISO [4].

Майже в усіх країнах світу проводяться інтенсивні дослідження з нанонауки та впровадження результатів нанотехнологій у практичну діяльність людини. У сучасній літературі відображені результати фундаментальних і прикладних медико-біологічних досліджень з визначення потенційних ризиків та безпечності наноматеріалів, сформувалися нові наукові розділи, а саме: наномедицина, нанофармакологія, нанотоксикологія [5]. В Україні також проводяться певні заходи для вирішення цієї важливої проблеми. Так, Кабінетом Міністрів України затверджено Державну науково-технічну програму «Нанотехнології і наноматеріали» на 2010–2014 роки. Головною метою Програми є визнання стратегічного значення розробок нанотехнологій і наноматеріалів, їхнє використання на державному рівні, подолання відставання країни в здійсненні наукового і методичного забезпечення координації досліджень, формування і розвиток технологічної бази. Одним з важливих завдань цієї програми є вивчення питання щодо потенційних ризиків шкідливого впливу нанотехнологій та наноматеріалів на людину й навколишнє природне середовище [6].

З огляду на зазначене, сьогодні в багатьох науково-дослідних установах не тільки синтезують наночастинок, а й проводять дослідження з визначення їхньої токсичності та біобезпечності [5, 7, 8]. Нагальні питання нанотоксикології і нанофармако-

логії вже двічі обговорювались на засіданні секції «Конструктивні та функціональні матеріали для медицини» Наукової ради з нових матеріалів при комітеті Міжнародної асоціації академії наук в Інституті електрозварювання імені Є. О. Патона НАН України (2012 р., 2013 р.).

У сучасній літературі представлені огляди, де надана класифікація наночастинок та наноматеріалів, способи їх отримання, фізико-хімічні властивості та особливості біологічної дії [2, 5, 8, 10].

Мета дослідження – вивчення та узагальнення даних світової й вітчизняної літератури стосовно наночастинок металів, методів їх отримання, застосування та характеристики властивостей.

Матеріали та методи дослідження

Аналітичний огляд наукових публікацій виконано з використанням реферативних баз даних: Portalnano [http://www.portalnano.ru], PubMed [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed], [http://www.nanomet.ru] та Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського [http://www.ibis-nbu.gov.ua] за останні 10 років.

Результати дослідження та їх обговорення

Способи отримання наночастинок металів

Наночастинок металів та утворювані ними нанокластери є одними з перших об'єктів нанотехнології, для отримання яких традиційно використовують фізичні та хімічні методи [10].

Сучасні технології отримання наночастинок металів поділяють на три групи (рисунок). До першої –

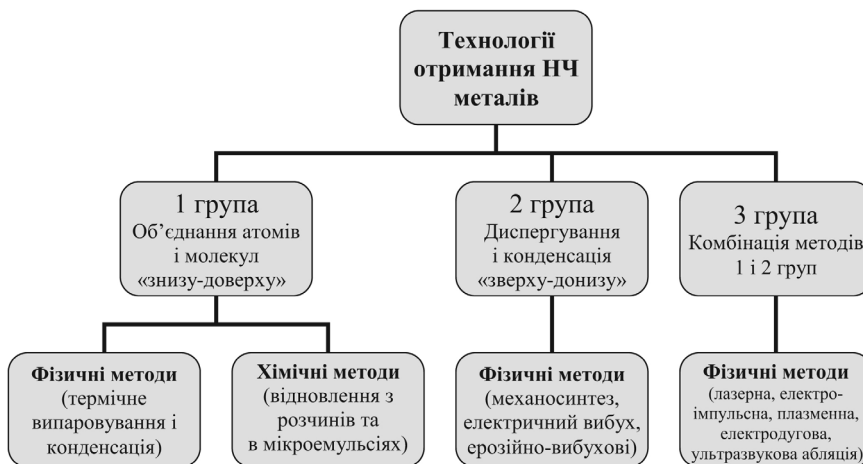


Рисунок. Класифікація технологій отримання наночастинок металів

віднесені технології, де НЧ утворюються в результаті об'єднання атомів і молекул («знизу — доверху»), до другої — у результаті диспергування матеріалів («зверху — донизу») і третя група об'єднує способи, що відносяться до 1 і 2 груп.

Перша група технологій базується на фізичних і хімічних методах отримання НЧ, друга й третя — на фізичних. Існує два загальних підходи щодо отримання НЧ металів фізичним методом — це диспергаційний і конденсаційний. Диспергаційний метод базується на подрібненні макроскопічних частинок до нанорозмірів. Конденсаційним способом НЧ утворюються при фазових переходах речовини. У свою чергу, конденсаційні методи поділяються на фізичні та хімічні. Фізичні методи, найбільш широко використовуються для одержання металевих ультрадисперсних частинок, по суті є диспергаційно-конденсаційними, оскільки першою стадією є диспергування металу до атомних розмірів (випаровування та створення пересичення), а потім конденсація. Аерозольний метод полягає у випаровуванні металу в розрідженій атмосфері інертного газу при зниженій температурі з наступною конденсацією парів. Розмір частинок визначається умовами конденсації (способом випаровування, тиском інертного газу-розріджувача) і може змінюватися від кількох до сотень нанометрів. Цим методом були отримані наночастинки Fe, Co, Ni, Cu, Ag, Au, Al, інших металів і їхніх сполук (оксидів, нітритів, сульфідів, хромвісних сплавів) [10, 12].

Фізичними способами одержання металевих НМ володіє лише незначна частина компаній-виробників, розташованих, в основному, у США, Великобританії, Німеччині, Росії, а також в Україні.

Що стосується хімічних способів, то більшість з них відома ще з часів становлення колоїдної хімії як самостійної наукової дисципліни. Доречно згадати, що колоїдний розчин золя золота з розміром частинок 20 нм був отриманий Майклом Фарадеєм ще в 1857 році. Цей розчин виявився настільки стійким, що його і зараз демонструють у Британському музеї. Найпростішим способом отримання НЧ металів є синтез за умови різних хімічних реакцій. Для одержання НЧ застосовують реакції відновлення, при яких як відновник використовують алюмо- і борогідриди, тетраборати, гіпофосфати та багато інших неорганічних і органічних сполук. Найчастіше нанорозмірні частинки солей і оксидів металів отримують у реакціях обміну й гідролізу. Як стабілізатори зазвичай використовують поверхнево активні речовини,

природні та синтетичні високомолекулярні сполуки. Наприклад, золь золота з розміром частинок 7 нм може бути отриманий відновленням хлориду золота боргідритом натрію з використанням як стабілізатора додекантіола [11, 12].

Серед технологічних методів синтезу водорозчинних сульфідів та селенідів металів (CdSe, CdS, ZnSe, ZnS, PbS), так званих «квантових точок», поширений метод хімічної конденсації, який базується на взаємодії розчинних комплексних сполук кадмію, цинку, свинцю з сірковмісними органічними і неорганічними сполуками, такими як тіосульфат натрію, сірководень, розчинні сульфіді лужних металів [13].

Слід відзначити, що з розвитком експериментальних досліджень удосконалюються не тільки традиційні способи, а й з'являються принципово нові, що дозволяють отримати НЧ, стабільні в часі та розподілені за розміром. Найперспективнішими сьогодні визнано абляційні нанотехнології (винесення речовини з поверхні твердого тіла під впливом випромінювання й потоку гарячого газу), головною особливістю яких є комбінування методів 1 і 2 груп. До цих методів відносяться: лазерна, електроімпульсна, плазменна, електродугова, електроіскрова, ультразвукова абляції. Слід відзначити, що в Україні, завдяки відкриттю нового фізичного явища і розробці на його основі цілої групи ерозійно-вибухових нанотехнологій отримані нові НМ, зокрема, за методом Каплуценка-Косінова колоїдні розчини НЧ металів; аквахелати та гідратовані НЧ біогенних металів; електрично нейтральні і електрично заряджені металеві НЧ в аморфному стані [12].

Сфери застосування наночастинок металів

За своїми властивостями існуючі сьогодні НЧ металів розподіляють на ті, що мають біоцидні, електричні, каталітичні та магнітні властивості. Специфічні властивості нанометалів відкривають широкі можливості для їхнього практичного застосування в багатьох галузях науки та промисловості, зокрема, при створенні нових ефективних каталізаторів для нафтохімічної промисловості, для виготовлення сучасних сенсорних систем, конструкційної кераміки і сорбентів, у медицині й фармакології для діагностики й лікування інфекційних та онкологічних захворювань, для отримання матеріалів з бактерицидними властивостями, у сільському господарстві для препаратів захисту і росту рослин та тварин, в охороні довкілля тощо [2] (табл. 1).

Таблиця 1

Найперспективніші сфери використання наночастинок металів

Виробництво (наночастинки металів)	Спосіб використання	Ефект
Виробництво лаків і фарб (срібло, мідь, цинк, кобальт)	Додавання НЧ металів у фарбу та нанесення на її компоненти	НЧ срібла надають фарбам антимікробні властивості, поєднання НЧ срібла та міді дозволяє отримувати фарби з вираженою протигрибковою активністю. НЧ цинку суттєво підвищують антикорозійні властивості покриттів і одночасно зменшують у них уміст цинку. НЧ кобальту суттєво збільшують швидкість висихання фарби
Виробництво гігієнічних і миючих засобів (срібло)	Готові водні розчини НЧ використовують як добавки в рідкі миючі засоби, мило, зубну пасту	Добавки НЧ срібла надають засобам бактерицидні властивості
Виробництво дезінфікуючих засобів (срібло)	Використовують водні розчини НЧ різних концентрацій	Добавки НЧ срібла надають засобам бактерицидні властивості, ефективні проти широкого спектра бактерій, забезпечують захист від поширення інфекцій
Легка промисловість (срібло)	Нанесення НЧ на матеріали або готові вироби	Добавки НЧ срібла надають матеріалам і виробам бактерицидні властивості
Виробництво продуктів органічного синтезу (срібло, мідь, цинк, кобальт, нікель)	Застосування НЧ металів як каталізаторів	НЧ металів знижують енергозатрати, суттєво підвищують якість пігментів, відбілювачів, добавок до палива й інших продуктів
Виробництво кондиціонерів (срібло)	Нанесення розчинів наночастинок срібла на металеві або інші складові частини кондиціонерів	НЧ срібла ефективно вбивають бактерію <i>Legionella pneumophila</i> , що активно розмножується в кондиціонерах і є збудником легіонельозу
Автомобільна промисловість, гальваніка (цинк, мідь, алюміній, кобальт, нікель)	Оцинковка металічних деталей, автохімія, автокосметика, присадки до технічних масел	Забезпечення високої антикорозійної активності та підвищення експлуатаційних властивостей автомобілей
Нафтова промисловість (срібло)	Нанесення розчину НЧ на силікагель	Забезпечення очищення нафти і нафтопродуктів від бактерій, запобігання біологічної корозії нафтопроводів, паливних баків та інших технічних ємностей
Сільське господарство (срібло, залізо, мідь, магній)	Обробка зерна НЧ срібла Додавання до кормів	Підвищення всхожості зерна, зниження заворювання рослин і тварин Підвищення продуктивності
Виробництво каучука (мідь)	Як каталізатор	Підвищення ефективності процесу та якості каучука
Продукція для медицини, біології, (срібло, золото)	Додавання НЧ срібла до розчинів або нанесення на тканини, полімерні плівки, шовні нитки	
НЧ золота – як препарат для зв'язування антитіл, мітка для клітинної біології	Підвищення бактерицидних властивостей, заживлення ран і пошкодженої шкіри. НЧ золота, можуть суттєво збільшити ефективність діагностичних тест систем	

Також НЧ металів можуть бути використані для отримання модифікованих рідинофазних і твердих матеріалів безпосередньо у вигляді міцелярного або водного розчинів. При модифікації

рідинофазних матеріалів міцелярні розчини та водні дисперсії можна вносити у вигляді добавки до різних композицій, створених на основі органічних розчинників і води, наприклад, до лако-

фарбних матеріалів або косметичних засобів. Для модифікації твердих матеріалів НЧ металів наносять шляхом адсорбції на різні тверді підкладки (скло, кераміка, тканини, вуглецеві матеріали, силікагель й ін.). Можливе також створення полімерних матеріалів шляхом введення НЧ металів у розчин на одній з проміжних стадій у процесі отримання полімеру [2, 11, 12].

Фізико-хімічні властивості наночастинок металів

Відомо, що НЧ займають проміжне положення між окремими атомами й молекулами, їм присутні принципово інші порівняно з макросвітом фізичні та хімічні властивості, специфіка яких визначається відповідними законами квантової фізики [2, 8]:

- велика питома поверхня;
- малі розміри та різноманітність форм;
- збільшення хімічного потенціалу речовини;
- висока адсорбційна активність;
- висока здатність до акумуляції.

Синтезовані фізичним чи хімічним способом НЧ металів також мають комплекс фізико-хімічних властивостей, які часто радикально відрізняються від тієї самої речовини у формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій. Унікальні фізико-хімічні властивості НЧ металів обумовлюють особливості їхньої біологічної дії. Так, висока адсорбційна активність наночастинок, що обумовлена збільшенням їхньої питомої поверхні, призводить до здатності поглинати на одиницю своєї маси у багато разів більше речовин, що адсорбуються, ніж макроскопічні дисперсії. Велика питома поверхня призводить до зростання адсорбційної ємності та можливої адсорбції на НЧ різноманітних контамінатів з полегшенням їхнього транспорту в клітини. Ультрамалі розміри НЧ металів обумовлюють підвищення біодоступності, подолання біобар'єрів (гемато-енцефалічного, гістогематичного, плацентарного), можливість зв'язування з нуклеїновими кислотами та білками, вбудовування в мембрани клітин, проникнення в органели зі зміною їхніх функцій. Підвищення хімічного потенціалу речовини спричиняє суттєві зміни розчинності, реакційної та каталітичної здатності НЧ металів з можливим збільшенням продукції вільних радикалів й активних форм кисню та подальшим пошкодженням біологічних структур. Висока здатність НЧ металів до акумуляції пов'язана з тим, що вони гідрофобні чи мають електричний заряд — це призводить до накопичення їх у рослинних і тваринних організмах, а також у мікро-

організмах з передачею по харчових ланцюжках, тим самим збільшуючи надходження до організму людини. Суттєві відмінності фізико-хімічних властивостей та поведінки НЧ металів створюють проблеми щодо прогнозування їхньої міграції в довкіллі, зокрема, накопиченні в об'єктах навколишнього середовища (вода, ґрунт, донні відкладення) та подальшого впливу на організм людини і тварин [8, 12].

Отже, особливі фізико-хімічні властивості, такі як, малий розмір, велика площа поверхні, заряд, структура, різноманітність форм не тільки відкривають нові перспективи для виготовлення нових матеріалів і застосування їх у різних галузях господарства, але й створюють нові ризики для людини та довкілля.

Оцінка токсичності та небезпечності наночастинок металів

Останніми роками проблема токсичності та біобезпеки вільних (незв'язаних) НЧ металів, їхніх колоїдних розчинів є однією з найважливіших в сучасній токсикології [7, 8, 10].

Вважається, що основними шляхами надходження НЧ, у тому числі й металів до людського організму є інгаляційний (з повітрям), пероральний (з їжею та водою), транскутанний (через шкіру). Потрапляючи з повітрям у вигляді аерозолі, частинки нанометрових розмірів легко проникають у внутрішньолегеневий простір, вільно поступають із легенів у кровотік, і, таким чином, можуть транспортуватися в різні системи й органи. Проте вони здатні більше осідати в носі, ротовій порожнині або легенях. НЧ металів здатні проходити крізь звичайні захисні бар'єри: шлунковий, плацентарний, гемато-енцефалітичний, а також можуть розповсюджуватися по ходу відростків нервових клітин, кровоносних і лімфатичних судин. При цьому НЧ вибірково накопичуються в різних типах клітин і в певних клітинних структурах, що і обумовлює їхній пошкоджуючий вплив [2, 7, 8].

Серед найбільш досліджених НЧ металів, які сьогодні широко використовують у фармакологічних препаратах, косметичних засобах, сільському господарстві, слід виділити НЧ золота, срібла, заліза, міді.

Антимікробні властивості колоїдного срібла відомі ще з XIX століття, однак тільки в останні десять років постало питання про його широке застосування. Доведено, що нанорозмірне срібло вбиває переважну більшість відомих патогенних бактерій та грибків і є більш активним, ніж сучасні антибіотики. Завдяки цим властивостям наносріб-

ло як дезінфектант використовується в медицині, ветеринарії, харчовій промисловості тощо [12, 14].

Сьогодні при визначенні токсичності препаратів наносрібла переважають досліди *in vitro* на культурах клітин. Так, вивчено вплив сферичних НЧ срібла діаметром 7–20 нм на культури клітин фібробластів та гепатоцитів мишей [15]. За даними цих досліджень цитотоксична дія НЧ срібла на клітини має місце вже при їх концентрації на рівні 30 мкг/мл для фібробластів та 225 мкг/мл для гепатоцитів. Відзначено, що цитотоксична дія НЧ срібла відбувається за рахунок проникнення їх всередину клітин з наступною генерацією оксидативного стресу, зниженням функції мітохондрій, стимуляцією апоптозу та некрозу клітин. Половинна інгібуюча концентрація (IC_{50}) наносрібла відносно фібробластів та гепатоцитів визначена на рівні 61 мкг/мл та 449 мкг/мл відповідно. Автори вказують на те, що НЧ срібла здатні проникати всередину клітин і за нижчих концентрацій (до 20 мкг/мл), однак антиоксидантна система забезпечує захист клітин від ушкодження.

В іншій роботі [16] досліджено токсичний вплив наносрібла розміром 5 нм на культуру клітин лінії HeLa S3. Встановлено, що життєздатність цих клітин різко падала при концентрації НЧ срібла 120 мкг/мл. Токсичні ефекти, які проявлялись апоптозом клітин, спостерігали при концентраціях наносрібла 60 мкг/мл. Дані цифри є приблизно в 5,4 разу більшими порівняно з розчином нітрату срібла, що свідчить про меншу токсичність срібла у формі НЧ. Дослідниками виявлено також, що наносрібло викликало індукцію експресії генів, що відповідають за генерацію оксидативного стресу, який є характерною ознакою токсичної дії важких металів.

Враховуючи високі біоцидні властивості НЧ срібла, зокрема, цитотоксичну дію відносно мікроорганізмів та культур клітин, виникає питання, чи не можуть вони ушкоджувати клітини людини і тварин за умови їхнього застосування? Експериментальні досліди на тваринах дозволили встановити, що токсичність НЧ срібла для мишей та щурів значно менша, ніж іонна форма (DL_{50} колоїдного розчину срібла та срібла нітрату становить 2820 та 125 мкг/кг відповідно) [17]. При дослідженні гострої токсичності на щурах Sprague Dawley гелю з НЧ срібла встановлено, що DL_{50} при нанесенні на шкіру становила понад 2000 мкг/кг, а DL_{50} при прийомі перорально – 1266 мкг/кг. Досліджено також, що дози наносрібла $1,32 \cdot 10^6$ частинок/см та 61 мкг/м³ є нешкідливими при вдиханні для щурів лінії Sprague

Dawley. За результатами виконаних досліджень, американськими спеціалістами з гігієни для срібно-го пилу встановлена ГДК у повітрі робочої зони на рівні 0,1 мкг/м³ ($2,16 \cdot 10^6$ частинок/см³) [18].

Іншим популярним металом, який широко використовує людина з давніх часів, є золото. У дослідженнях [19] встановлено, що ембріотоксичні властивості НЧ золота сильніше виявляються у частинок розміром 0,8 нм, ніж 1,5 нм, тоді як тератогенний ефект проявляється незалежно від їхнього розміру. У роботі [20] показано, що тип і спосіб модифікації поверхні НЧ золота впливає на розвиток токсичного ефекту в лабораторних умовах, зокрема на функціональну активність макрофагів. Досліджено також, що НЧ золота розміром 20, 30 і 45 нм за умови одноразового внутрішньовенного введення щурам не виявляли ДНК ушкоджувальної дії в клітинах печінки, нирок, кишковика та кісткового мозку, проте частинки 20 нм ушкоджували ДНК у клітинах селезінки [21].

Сьогодні також проведені широкомасштабні дослідження з вивчення біологічної дії нанопорошків заліза, які описані в монографії Л. В. Коваленко і Г. Е. Фолманіса [22]. Авторами було досліджено вплив НЧ заліза на організм мишей, щурів, великої рогатої худоби, птахів, риб, деякі рослинні об'єкти. Встановлено, що гостре пероральне введення мишам суспензії НЧ заліза в дозі 50, 100 і 500 (мкг/кг) не викликало будь-яких токсичних ефектів. Тільки дробове введення доз 1000, 2000 і 5000 (мкг/кг) призводило до розвитку запального процесу на слизовій шлунка і кишковика, а також порушення гемопоезу. Хронічний вплив НЧ заліза в дозах 20 і 40 (мкг/кг) протягом 90 днів на мишей не викликав значущих відхилень біохімічних та гематологічних показників від таких в контрольній групі. На основі отриманих результатів механізм токсичної дії НЧ заліза автори пов'язують зі стимуляцією оксидативного стресу, порушенням функцій мітохондрій і збільшенням проникності мембран клітин.

Іншими авторами показано [23], що однократне введення НЧ оксида заліза (Fe_2O_3) у концентрації 100 мкг/мл стимулювало дихальну функцію крові, змінювало геометричний профіль еритроцитів, індукувало конформаційну перебудову гемоглобіну. Слабка токсичність, біосумісність і магнітні властивості заліза дозволили створити на основі Fe_2O_3 маркер для онкодіагностики, стабілізований декстраном і цитратом натрію. Дослідження гострої токсичності на щурах і собаках показало, що НЧ оксиду заліза проявляли токсичну дію в дозах, що переви-

щують 400 мг/кг. При вивченні хронічної токсичності цього препарату виявлено збільшення активності ферментів АЛАТ і АсАТ у крові, асоційованих з цитоморфологічними змінами в печінці. Препарат не має генотоксичності. Проте було виявлено його тератогенний ефект і ембріотоксичність [23].

В іншій роботі [24] показано, що інгаляційний вплив НЧ оксиду заліза розмірами 22 і 280 нм на щурів лінії Sprague Dawley в дозах 0,8 і 20,0 (мг/кг) викликав індукцію активних форм кисню в клітинах, гіперемію, гіперплазію і фіброз тканини легень, а також порушення системи згортання крові.

У літературі наявні дані, які стосуються дослідження токсичності НЧ оксидів інших металів (ZnO, CuO, TiO₂) на бактеріях *Vibrio fischeri*, ракоподібних *Daphnia Magna* і *Thamnocephalus platyurus*. Отримані результати свідчать, що оксиди міді і цинку у вигляді НЧ виявляли схожу токсичність, з її посиленням при низьких значеннях рН. Додавання ЕДТА в інкубаційне середовище знижувало токсичний вплив НЧ обох металів. Дослідження впливу різних концентрацій суспензій мікрочастинок, наночастинок і іонів цинку на водній культурі дафній *Daphnia Magna* і бактерій *Vibrio fischeri* дозволило визначити наступні летальні концентрації (LC₅₀): 8,8; 3,2; 6,1 (мг/л) для дафній і 1,8; 1,9; 1,1 (мг/л) для бактерій [25].

Порівняльне вивчення токсичності наночастинок міді (23,5 нм), мікрочастинок (17 мікрон) і іонів (CuCl₂) на мишах при пероральному введенні дозволило розрахувати параметри гострої токсичності (DL₅₀), які становили відповідно: 413, 5000 і 110 (мг/кг). Органами-мішенями токсичного впливу НЧ міді виявилися печінка, селезінка, нирки [26].

Відмінності в токсичності нано- і мікрочастинок цинку також були показані на дорослих мишах. При цьому мікрочастинок цинку виявилися більш токсичними ніж НЧ, вони викликали анемію та порушення системи згортання крові, в обох випадках спостерігалось ураження ниркової функції [27]. За результатами порівняльної оцінки токсичності біогенних металів встановлено, що метали у формі НЧ були менш токсичними, ніж їхні іонні форми, зокрема мідь – у 7 разів, цинк – у 30 разів і залізо – у 40 разів (табл. 2).

Серед наночастинок металів, які широко вико-

ристовуються, як у чистому вигляді, так і в складі наноматеріалів, є оксид титану. Токсикологічні дослідження малих (250 нм) і ультрамалих (20 нм) частинок TiO₂ при інгаляційному введенні щурам показали, що частинки розміром 20 нм здатні накопичуватися в легенях, викликати запалення та фіброз, стимулювати утворення вільних радикалів та проявляти шкідливу дію відносно ДНК лімфоцитів і клітин мозку [28].

За умови перорального однократного введення НЧ TiO₂ встановлено, що частинки розміром 25 і 80 нм були більш токсичними, інтенсивніше проникали в легені, печінку, селезінку порівняно з тими, які мали більший розмір (250 нм) [29]. Авторами відзначено, що менші частинки виводились повільніше, оскільки вони не підлягали фагоцитозу і, таким чином, довше перебували в організмі (період напіввиведення з легень для НЧ TiO₂ розміром 25 і 250 нм склав від 117 до 541 днів). В іншій роботі [30] відзначено, що наночастинки TiO₂ мають кацерогенну дію, тоді як звичайний оксид титану є нетоксичною, індеферентною сполукою і широко використовується в ліках та косметиці. Авторами досліджено гостру і хронічну токсичність НЧ TiO₂ у мишей. Встановлено, що основним механізмом токсичної дії НЧ виявилася індукція активних форм кисню, реактивність залежала не лише від розмірів частинок, але й від того, якою структурою був представлений TiO₂, – кристалічною чи аморфною.

Досліджено також, що токсичні властивості мають НЧ алюмінію, які здатні пригнічувати синтез м-РНК, викликати проліферацію клітин, індукувати проатерогенне запалення, порушення функцій мітохондрій [31]. Є відомості про те, що НЧ оксиду ванадію розміром менше 30 нм у концентрації вище 10 мкг/мл мають сильні каталітичні властивості і здатні генерувати ОН-радикал, який надалі окиснює ліпіди [32].

Що стосується наночастинок важких металів, зокрема кадмію, то показано, що представлена у вигляді наночастинок сполука CdSe/ZnSe розміром 2–3 нм через 2 год за умови інгаляційного надходження здатна долати гемато-енцефалічний бар'єр і проникати в кору головного мозку піддо-

Таблиця 2

Параметри токсичності металів у формі наночастинок та іонів

Дози, мг/кг	Нано Fe	FeSO ₄ • 7 H ₂ O	Нано Zn	ZnSO ₄ • 7 H ₂ O	Нано Cu	CuSO ₄ • 7 H ₂ O
DL ₅₀	2200	60	700	25	45	6
DL ₁₀₀	3200	90	1200	45	60	10

слідних тварин [33]. При інкубації з бактеріями «квантові точки» стимулювали в них оксидативний стрес з утворення реактивних форм кисню [34].

Отже, на основі проведеного аналізу літератури, можна дійти висновку, що токсичність НЧ металів і їх сполук залежить від розміру, площі поверхні, заряду частинки, вихідного матеріалу, дози, шляху надходження, розчинності та терміну дії.

У лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», яка вже понад 40 років займається проблемою впливу важких металів на здоров'я людини, проводяться ґрунтовні дослідження з оцінки токсичності важких металів у формі наночастинок. Дослідження виконуються в модельних системах *in vitro* та *in vivo*.

За умов *in vitro* проведено оцінку біологічної активності цитратів металів (Fe, Cu, Zn, Mg), отриманих ерозійно-вибуховою нанотехнологією за методом Каплуненка-Косінова, з розміром частинок більше 200 нм. Досліджено їхній вплив на культури клітин людини Нер-G2 (гепатокарцинома), А-549 (недрібноклітинний рак легень), HaCat (нормальні кератиноцити) та білків сироватки крові людини (альбумін, імуноглобулін). Встановлено, що найбільшу цитотоксичну активність відносно культури клітин проявляли НЧ Cu та Zn, найменшу – Mg. Найбільша денатуруюча активність відносно білків плазми крові людини визначена для НЧ Fe, а найменша – НЧ Mg [35]. Отримані результати досліджень свідчать, що цитотоксична та денатуруюча активність одного й того самого металу була різною, що може вказувати на різні мішені їхньої токсичної дії.

Проведені *in vitro* та *in vivo* дослідження з визначення особливостей токсичної дії НЧ сульфиду свинцю (PbS) (середній розмір частинок 8, 30 і 65 нм), нітрату свинцю (> 400 нм), ацетату свинцю (> 3,3 мкм). Встановлено, що НЧ PbS незалежно від їх розміру порівняно з нітратом свинцю проявили більший токсичний ефект відносно культури клітин Нер-G2, А-549 та Colo-205 [36, 37]. Крім того, НЧ PbS меншого розміру викликали трансформацію клітин лінії BALB 3Т3, що може свідчити про генотоксичність та канцерогенність сполук свинцю в наноформі [37].

Встановлено також, що НЧ PbS за умов *in vitro* були більш активними відносно білків сироватки крові людини. Оцінка конформаційних змін білків системи згортання крові за дії мікро-і наночастинок свинцю дозволяє констатувати, що ступінь їх була

різною. Зміни тромбіну характеризували як найбільш виражені, а денатурацію фібриногену спостерігали на дещо нижчому рівні, тоді як зміни тромбопластину були найслабшими. Найвиразнішу денатуруючу дію виявляли НЧ PbS розміром 8 нм [38]. Проведений підгострий експеримент на щурах самця лінії Вістар показав, що найвиразніша токсична дія встановлена для PbS з НЧ більшого розміру (65 нм), а найменша для іонної форми (нітрат свинцю). У досліджах *in vivo* після 30 внутрішньо-очеревинних введень сполук свинцю щурам Вістар встановлені деякі особливості токсичності сполук свинцю залежно від розміру частинок (табл. 3).

Зокрема, встановлено, що введення сполук свинцю не залежно від розміру частинок викликало в щурів порушення синтезу гему, зміни клітинного складу периферичної крові. Гепатотоксична дія свинцю проявлялася збільшенням активності ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ) після 30 введень нітрату свинцю та в постекспозиційний період після введення PbS 30 нм, що вказує на токсичне ушкодження клітин печінки саме наночастинами [39]. Зниження рівня холестерину, тригліцеридів та β -ліпідів, особливо після введення PbS розміром 30 нм характеризує їхній більший токсичний вплив на паренхіматозні органи (печінку, нирки, підшлункову та щитоподібну залози). Показано, що при дії сполук свинцю у формі наночастинок та іонів відбувається підвищення рівня поліненасичених жирних кислот, зокрема, арахідонової, а також зниження рівня ненасичених жирних кислот. У постекспозиційному періоді у тварин, які отримували нітрат свинцю та сульфід свинцю з частинками більшого розміру відбувалась нормалізація рівня жирних кислот у гомогетаті тканини головного мозку, тоді як після введення НЧ PbS меншого розміру було виявлено дискоординацію процесів обміну ліпідів, зміни вмісту жирних кислот, що може бути обумовлено розвитком патологічного процесу в наслідок активації ПОЛ і порушення синтезу жирних кислот [40].

Таким чином, дані, отримані в *in vitro* та *in vivo* експериментах, дозволяють говорити про деякі особливі прояви токсичної дії сполук свинцю, які обумовлені механізмом пошкоджуючої дії самих наночастинок, а також іонів свинцю на морфологічну структуру внутрішніх органів, біохімічні процеси субклітинних, клітинних та регулюючих систем. Цитотоксична та біологічна активність досліджуваних сполук свинцю залежала від розміну частинок, сполуки та концентрації металу.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка токсичності різних сполук свинцю після внутрішньоочеревиного введення щурам самцям лінії Вістар

Показник, що досліджували	Після 30 введень			Через 30 днів постекспозиційного періоду		
	PbS (30 нм)	PbS (65 нм)	Pb(NO ₃) ₂ (> 400 нм)	PbS (30 нм)	PbS (65 нм)	Pb(NO ₃) ₂ (> 400 нм)
Гемоглобін	<	<	<	<	<	<
Цинкпротопорфірин	>	>	>	>	>	>
Лейкоцити			>			
Лімфоцити	>	>	>			
Активність АЛТ			>	>	<	>
Активність АСТ	<	<	>	>	>	
Активність ЛФ	>		>	>		>
Сечова кислота			>	>	>	
Холестерин	<	<	<	>		<
Тригліцериди	<		<	>	>	>
β-ліпіди	<	<	>	>	>	>
ТБК активні продукти ПОЛ	печінка > мозок >	печінка > мозок >		печінка > серце >	печінка > серце > мозок >	серце <
Активність СОД	серце < мозок <	мозок <	печінка < мозок < серце <	серце < мозок > печінка >	печінка >	серце <
Активність каталази	серце < мозок <	серце < мозок <	мозок < серце <	серце < мозок > печінка >	печінка < мозок <	серце < мозок <
Активність глутатіон-пероксидази	серце < мозок <	серце < мозок <	мозок <	серце > мозок >		
Фагоцитарна активність нейтрофілів	>	>	<		>	<
НСТ-тест	>	>	>	>	>	>
РБТЛ лімфоцитів	>	>		>		
Циркулюючі імунні комплекси	<	<	<	<	<	

Примітка. > – збільшення показника відносно контрольних даних; < – зменшення показника відносно контрольних даних.

Висновки

Аналіз наукової літератури та результатів власних досліджень дозволяють дійти наступних висновків:

1. Наночастинки металів, які отримують фізичним та хімічним методами, мають інші фізико-хімічні властивості порівняно з їхніми мікрота іонними формами. Токсичні властивості наночастинок металів значною мірою залежать від фізичної природи, способу отримання, розмірів, структури нанокластерів, а також біологічної моделі, на якій проводяться випробування.
2. Органи-мішені й механізми розвитку токсичного ефекту відрізняються для різних наночастинок металів. Вони здатні індукувати активні форми кисню, порушувати мембранні

структури, проникати через тканинні бар'єри, надходити в клітини і взаємодіяти з внутрішньоклітинними компонентами.

3. Питання дослідження токсичності наночастинок металів й інших наноматеріалів неоднозначне й багатогранне, вимагає комплексного підходу, розробки та впровадження стандартизованих методик для експериментів *in vivo* та *in vitro* з метою встановлення чітких критеріїв безпечності цих нових об'єктів для людини та довкілля. Особливо це відноситься до наночастинок есенціальних металів, які застосовуються в фармакології, медицині та сільському господарстві, що сприяє їхньому безпосередньому надходженню в організм людини.

Література

1. Балабанов В. И. Нанотехнологии / В. И. Балабанов // Наука будущего.– М.: Эксмо, 2009.– С. 215–220.
2. Чекман І. С. Наночастинки: властивості та перспективи застосування / І. С. Чекман // Укр. біохімічний журнал.– 2009.– Т. 81, № 1.– С. 122–129.
3. Нанотехнології в сучасному сільському господарстві / О. В. Ситар, Н. В. Новицька, Н. Ю. Таран [та ін.] // Фізика живого.– 2010.– Т. 18.– С. 113–116.
4. ISO/TS 11360:2010 Nanotechnologies – Methodology for the classification and categorization of nanomaterials.– Ed.2010–07–15.– ISO, 2010.– 32 p.
5. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв, І. М. Трахтенберг [та ін.] // Довкілля та здоров'я.– 2009.– № 1 (48).– С. 3–7.
6. Державна науково-технічна програма «Нанотехнології і наноматеріали» на 2010–2014 роки (Постанова Кабінету Міністрів України від 28 жовтня 2009 р. № 1231) / Офіційний вісник України.– 2009.– № 90.– 9 с.
7. Картель М. Т. Концепція методології ідентифікації та токсикологічних досліджень наноматеріалів і оцінки ризику для людського організму та довкілля при їх виробництві і застосуванні / М. Т. Картель, В. П. Терещенко // Межвед. сборник научн. трудов «Химия, физика и технология поверхности».– Киев, Наукова думка, 2008.– Выпуск 14.– С. 565–583.
8. Проданчук Н. Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований / Н. Г. Проданчук, Г. М. Балан // Современные проблемы токсикологии.– 2009.– № 3–4.– С. 4–18.
9. Павлиго Т. М. Класифікація наноматеріалів у системі міжнародної стандартизації / Т. М. Павлиго, Г. Г. Сердюк / Наноструктурное материаловедение.– 2010.– № 4.– С. 92–99.
10. Андрусишина И. Н. Наночастицы металлов: способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности / И. Н. Андрусишина // Современные проблемы токсикологии.– 2011.– № 3.– С. 5–14.
11. Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали / Волков С. В., Ковальчук С. П., Генко В. М., Решетняк О. В.– К.: Наукова думка, 2008.– 422 с.
12. Наноматеріали і нанотехнології в ветеринарній практиці / В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, Н. В. Косинов [и др.]: под редакцией В. Б. Борисевича, В. Г. Каплуненко.– К.: ВД «Авіцена», 2012.– 512 с.
13. Synthesis and characterization of white-emitting CdS quantum dots stabilized with polyethylenimine / Rayevska O. E., Grodzyuk G. Ya., Dzhagan V.M. [et al.] // J. Phys. Chem. C.– 2010.– V. 114, № 51.– P. 22478–22486.
14. Shahverdy A. R. Synthesis and effect of silver nanoparacles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus and Escherichia coli / Shahverdy A. R., Fakhimi Ali, Minaian Sara // Nano-medicine-Nanotechnology biology and medicine.– 2007.– V. 3 (2).– P.168–171.
15. An *in vitro* assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement / Alt V., Bechert Th., Steinruecke P. [et al.] // Biomaterials.– 2004.– V. 25 (18).– P. 4383–4391.
16. Braydich-Stolle L. Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells / L. Braydich-Stolle, S. Hussain, J. Schlager // Toxicological Sciences.– 2005.– V. 3, № 2.– P. 38–42.
17. Ji J. H. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / J. H. Ji // Inhalation Toxicology.– 2007.– V. 19 (10).– P. 857–871.
18. Wijnhoven S. W. P. Nano-silver - a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment / Susan W. P. Wijnhoven, Willie J. G. M. Peijnenburg; Carla A. Herberts [et al.] // Nanotoxicology.– 2009.– V. 3, Iss. 2.– P. 109–138.
19. Золотые наночастицы: синтез, свойства, биомедицинское применение / Дыкман Л. А., Богатырев В. А., Щеглов С. Ю., Хлебцов Н. Г.– М.: Наука, 2008.– 319 с.
20. Сулейманова Л. В. Морфологические изменения органов и тканей экспериментальных животных при воздействии наночастиц золота / Л. В. Сулейманова // Автореф. на соиск. к. мед. н. 14.0015.– Саратов, 2009.– 24 с.
21. Оцінка *in vivo* ДНК-ушкоджувальної дії наночастинок золота різного розміру / С. М. Дибкова, Л. С. Резніченко, Т. Г. Грузіна, З. Р. Ульберг // Біотехнологія.– 2010.– Т. 3, № 3.– С. 66–71.
22. Коваленко Л. В. Биологически активные нанопорошки железа /Л. В. Коваленко, Г. Э. Фолманис.– М.: Наука, 2006.– 124 с.
23. Канцельсон Б. А. Экспериментальные данные к оценке пульмонотоксичности и резорбтивной токсичности частиц магнетита (Fe₃O₄) нано- и микрометрового диапазона / Б. А. Канцельсон, Л. И. Привалова, С. В. Кузьмин [и др.] // Токсикологический вестник.– 2010.– № 2.– С.17–24.
24. Gao Lizeng. Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles / Lizeng Gao, Jie Zhuang, Leng Nie // Nanotechnol.– 2007.– V. 2, № 9.– P. 577–583.
25. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* / M. Heinlaan, A. Ivask, I. Blinov [et al.] // Chemosphere.– 2008.– V. 71 (7).– P. 1308–1316.
26. Chen Z. Acute toxicological affects of copper nanoparticles *in vivo* / Z. Chen, H. Meng, G. Hing // Toxicology Letters.– 2006.– V. 163.– P. 109–120.

27. Wang B. Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice / B. Wang // *Toxicology Letters*.– 2006.– V. 161 (2).– P. 115–123.

28. Kang S. J. Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes / S. J. Kang // *Environmental Molecules Mutagens*.– 2008.– V. 49 (5).– P. 399–405.

29. Wang J. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration / J. Wang, G. Zhou, C. Chen // *The journal of physical chemistry*.– 2007.– V. 168.– P. 176–185.

30. Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice / H. W. Chen, S. F. Su, C. T. Chien, W. H. Lin // *FASEB J.*– 2006.– № 20.– P. 2393–2395.

31. Chen L. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature / L. Chen // *J. Neuroimmune Pharmacology*.– 2008.– V. 3 (4).– P. 286–295.

32. Nanoparticulate vanadium oxide potentiated vanadium toxicity in human lung cells / W. Knirsch, K. Kern, C. Schleh, C. Adelhelm // *Environ. Scin. Technol.*– 2006.– V. 41 (1).– P. 331–336.

33. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors / R. A. Hardman // *Environ. Health Perspective*.– 2006.– V. 114 (2).– P. 165–172.

34. CdSe quantum dots induce superoxide stress in engineered biosensor bacteria / Wasana Senevirathna, Ruth Kiro, Rachel Rosen, [et al.] // *Nanotoxicology*.– 2009.– V. 3 (2).– P.98–108.

35. Korolenko T. Assessment of biological activity of Cu, Zn, Fe, Mg citrates, produced in nanotechnology by *in vitro* studies / T. Korolenko, N. Dmytrukha, M. Marchenko // *Book of abstracts Ukrainian-German symposium on physics and chemistry of nanostructures and on nanobiotechnology*.– Berezove, the Crimea, Ukraine. 6–10 September, 2010.– P. 257.

36. Дмитруха Н. М. Застосування методу культури клітин в токсикологічному експерименті / Н. М. Дмитруха, Т. К. Короленко, М. Л. Марченко // *Сучасні проблеми біоетики*.– К.: Академперіодика, 2009.– С. 166–171.

37. Марченко М. Л. Вивчення цитотоксичної дії наночастинок металів в культурі клітин людини в експериментах *in vitro* / М. Л. Марченко, Н. О. Безденежних, М. Фахмі // *Український журнал з проблем медицини праці*.– 2011.– № 1 (25).– С. 63–70.

38. Дослідження впливу мікро- і наночастинок свинцю на білки системи згортання крові в умовах *in vitro* / Губар І. В., Ільчук О. С., Куповська С. І., Осипенко К. П. // *Таврійський медико-біологічний вісник. Український науково-практичний журнал*.– 2012.– Т. 15, № 1(57).– С. 307–309.

39. Неинвазивный метод определения накопления железа в печени крыс со свинцовой интоксикацией / И. П. Лубянова, Л. М. Краснокутская, Н. Н. Дмитруха [и др.] // *Український журнал з проблем медицини праці*.– 2011.– № 3 (27).– С. 43–47.

40. Change of the content of fatty acids in brain tissues of animals after influence of nanoparticles of lead sulfide of different size / E. L. Apykhtina, L. M. Sokurenko, Yu. B. Chaikovskiy [et al.] // *Science and Education*. December 18 th-19th, 2012.– V. II.– P. 438–442.

References

1. Balabanov, V. I. 2009, *Nanotechnology, Science of future*. M.: Eksmo, pp. 215–220 (in Russian).

2. Chekman, I. S. 2009, «Nanoparticles: Properties and prospects of use», *Ukrainian biochemical journal*, Vol. 81, no. 1, pp. 122–129 (in Ukrainian).

3. Sitar O., Novitsky, N. V., Taran, N. Yu. et al., 2010, «Nanotechnology in modern agriculture», *Physics of living*, Vol. 18, pp. 113–116 (in Ukrainian).

4. ISO/TS 11360: 2010. *Nanotechnologies – Methodology for the classification and categorization of nanomaterials*, Ed. 2010–07–15. 32 p.

5. Chekman, I. S., Serduk, A. M., Kundiyev, Y. I., Trakhtenberg, I. M. et al. 2009, «Nanotoxicology: directions of research (Review)», *Environment and Health*, no. 1 (48), pp. 3–7 (in Ukrainian).

6. State scientific and technological program «Nanotechnologies and nanomaterials» for 2010–2014 (Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 28

October 2009, № 1231), 2009, *Official Herald of Ukraine*, no. 90, 9 p.

7. Kartel, M. T., Tereschenko, V. P. 2008, «The concept of the methodology of identification and toxicological studies and risk assessment of nanomaterials for human health and the environment in their production and use», *Chemistry, Physics and Technology surface*. Kiev: Naukova Dumka, Issue 14, pp. 565–583 (in Ukrainian).

8. Prodanchuk, N. G., Balan, G. M. 2009, «Nanotoxicology: Status and prospects of research», *Modern problems of toxicology*, no. 3–4, pp. 4–18 (in Russian).

9. Pavlyho, T. N., Serduk, G. G. 2010, «Classification of nanomaterials in international standardization», *Nanostructural science of materials*, no. 4, pp. 92–99 (in Ukrainian).

10. Andrusishina, I. N. 2011, «Metal nanoparticles: methods of detection, physical and chemical properties, methods of research and evaluation of toxicity», *Modern problems of toxicology*, no. 3, pp. 5–14 (in Russian).

11. Volkov, S. V., Kovalchuk, S. P., Henko, V. M., Reshetniak, O. V. 2008, Nanochemistry. Nanosystems. Nanomaterials. Kyiv: Naukova Dumka, 422 p. (in Ukrainian).
12. Borisevich, V. B., Kaplunenko, V. G., Kosinov, N. V. [et al.]. 2012, Nanomaterials and nanotechnology in veterinary practice. K.: Avitsena, 512 p.
13. Rayevska, O. E., Grodzyuk, G. Ya., Dzhagan, V. M., Stroyuk, O.L., Kuchmiy, S.vYa., Plyusnin, V. F., Grivin, V. P., Valakh, M. Ya. 2010, «Synthesis and characterization of white-emitting CdS quantum dots stabilized with polyethylenimine», J. Phys. Chem., V. 114, no. 51, pp. 22478–22486.
14. Shahverdy, A. R., Fakhimi, Ali, Minaian, Sara, 2007, «Synthesis and effect of silver nanoprecs on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus and Escherichia coli», Nanomedicine-Nanotechnology biology and medicine, Vol. 3 (2), pp. 168–171.
15. Alt, V., Bechert, Th., Steinrucke, P. et al. 2004, «An *in vitro* assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement», Biomaterials, Vol. 25 (18), pp. 4383–4391.
16. Braydich-Stolle, L., Hussain, S., Schlager, J. 2005, «Cytotoxicity of nanoparticles of silver in mammalian cells», Toxicological Sciences, Vol. 3, no. 2, pp.38–42.
17. Ji, J.H. 2007, «Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats», Inhalation Toxicology, Vol. 19, no. 10, pp. 857–871.
18. Susan, W. P. Wijnhoven, Willie, J. G. M. Peijnenburg; Carla A. Herberts et al. 2009, «Nano-silver – a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment», Nanotoxicology, Vol. 3, no. 2, pp.109–138.
19. Dykman, L. A., Bogatyrev, V. A., Goldfinches, S. Y. et al. 2008, Gold nanoparticles: synthesis, properties and biomedical use. Moscow: Nauka, 319 p. (in Russian).
20. Suleimanova, L. V. 2009, «Morphological changes of organs and tissues in experimental animals, exposed to nanoparticles of gold», Abstract. Thesis, dissert. cand. med.sci. 14.0015., Saratov, 24 p. (in Russian).
21. Dybkova, S. M., Reznichenko, L. S., Gruzina, T. F., Ulberh, Z. R. 2010, «Assesment *in vivo* DNA-damaging action of gold nanoparticles of different size», Biotechnology, Vol. 3, no. 3, pp.66–71 (in Ukrainian).
22. Kovalenko, L. V., Folmanis, G. E. 2006, Dietary iron nanopowders. Moscow: Nauka, 124 p. (in Russian).
23. Kazneselson, B. A., Privalova, L. I., Kuzmin, S. et al. 2010, «The experimental data for estimatation of pulmonotoxicological and resorptive toxicity of magnetite particles (Fe₃O₄) of nano-and micrometer size, Journal of Toxicology, no. 2, pp. 17–24 (in Russian).
24. Lizeng Gao, Jie Zhuang, Leng Nie 2007, «Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles», Nanotechnology, Vol. 2, no. 9, pp. 577–583.
25. Heinlaan, M., Ivask, A., Blinov, I. et al. 2008, «Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO₂ to bacteria Vibrio fischeri and crustaceans Daphnia magna and Thamnocephalus platyurus», Chemosphere, Vol. 71, no. 7, pp. 1308–1316.
26. Chen, Z., Meng, H., Hing, G. 2006, «Acute toxicological affects of copper nanoparticles *in vivo*», Toxicology Letters, Vol. 163, pp. 109–120.
27. Wang, B. 2006, «Acute toxicity of nano- and micro-scale zinc powder in healthy adult mice», Toxicology Letters, Vol. 161, no. 2, pp. 115–123.
28. Kang, S. J. 2008, «Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes», Environmental Molecules Mutagens, Vol. 49, no. 5, pp. 399–405.
29. Wang J., Zhou G., Chen C. 2007, «Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration», The journal of phisical chtmistry, Vol. 168, pp. 176–185.
30. Chen, H. W., Su, S. F., Chien, C. T., Lin, W. H. 2006, «Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice», FASEB J., no. 20, pp. 2393–2395.
31. Chen, L. 2008, «Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculare», J. Neuroimmune Pharmacology, Vol. 3, no. 4, pp. 286–295.
32. Knirsch, W., Kern, K., Schleh, C., Adelhelm, C. 2006, «Nanoparticulate vanadium oxide potentiated vanadium toxicity in human lung cells», Environ. Scin. Technol., Vol. 41, no. 1, pp. 331–336.
33. Hardman, R. 2006, «A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors», Environ. Health Perspective, Vol. 114, no. 2, pp. 165–172.
34. Wasana Senevirathna, Ruth Kiro, Rachel Rosen, et al. 2009, «CdSe quantum dots induce superoxide stress in engineered biosensor bacteria», Nanotoxicology, Vol. 3, no. 2, pp. 98–108.
35. Korolenko, T., Dmytrukha, N., Marchenko, M. 2010, «Assessment of biological activity of Cu, Zn, Fe, Mg citrates, produced in nanotechnology by *in vitro* studies», Book of abstracts of Ukrainian-German symposium on physics and chemistry of nanostructures and nanobiotechnology, Beregove, The Crimea, Ukraine, 6–10 September, 2010, pp. 257.
36. Dmytrukha, N. M., Korolenko, T. K., Marchenko, M. L. 2009, «Use of cell cultures in toxicological experiment», Modern problems of bioethics. Kyiv: Akadempriodika, pp. 166–171 (in Ukrainian).
37. Marchenko, M. L., Bezdyenezhnyh, N. A., Fahmy, M. 2011, «Study of cytotoxic metal nanoparticle in human

cell culture experiments *in vitro*», Ukrainian Journal of Occupational Health, no. 1 (25), pp. 63–70 (in Ukrainian).

38. Gubar, I. V., Ilchuk, O. S., Kupovska, S. I. et al. 2012, «The influence of lead micro- and nanoparticles on proteins in the system of blood coagulation *in vitro*», Tauride Medical and Biological Bulletin. Ukrainian scientific journal, Vol. 15, no. 1 (57), pp. 307–309 (in Ukrainian).

39. Lubyanova, I. P., Krasnokutskaya, L. M., Dmytrukha, N. N. et al. 2011, «A non-invasive method for

determining the accumulation of iron in the liver of rats with lead intoxication», Ukrainian Journal of Occupational Health, no. 3 (27), pp. 43–47 (in Russian).

40. Apykhtina, E. L., Sokurenko, L. M., Chaikovskiy, Yu. B. et al. 2012, «Change of the content of fatty acids in brain tissues of animals after influence of nanoparticles of lead sulfide of different size», Science and Education, December 18 th-19th 2012, Vol. II, pp. 438–442.

Трахтенберг І. М., Дмитруха Н. Н.

НАНОЧАСТИЦЫ МЕТАЛЛОВ, МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, СФЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев

Вступление. Сегодня в мире, в частности в Украине, проводятся интенсивные исследования по получению наночастиц металлов, внедрению их в практическую деятельность, определению потенциальных рисков и безопасности для здоровья человека и окружающей среды.

Цель исследования. Изучение и обобщение данных мировой литературы, а также собственных исследований, касающихся характеристики наночастиц металлов, методов их получения, сфер применения и токсических свойств.

Материалы и методы. Аналитический обзор научных публикаций с использованием базы данных Portalnano, PubMed и Национальной библиотеки Украины имени В. И. Вернадского.

Результаты. В статье представлены данные, касающиеся методов получения и сфер применения наночастиц металлов, характеристики их свойств (физико-химические, токсические).

Выводы. Соединения металлов в виде наночастиц обладают физико-химическими свойствами, которые отличаются от таковых в микро- и ионной форме. Их токсичность зависит от таких характеристик, как размер, структура, площадь поверхности, вид металла, способ получения, а также биологических моделей, на которых проводятся исследования.

Ключевые слова: наноматериалы, нанотоксикология, наночастицы металлов, биобезопасность

Trakhtenberg I. M., Dmytrukha N. M.

NANOPARTICLES OF METALS, METHODS OF DEFINITION, SPHERES OF USE, PHYSICO-CHEMICAL AND TOXIC PROPERTIES

SI «Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine», Kyiv

Background. Intensive studies on nanoscience and on implementation of the results of nanotechnologies into practice of human activity are conducted all over the world, including Ukraine.

Purpose. To study and generate the data of the world literature, covering also personal investigations, regarding the general characteristics of nanoparticles of metals, toxic properties and spheres of use.

Methods. An analytical review of scientific publications, using the databases of Portalnano, PubMed and Vernadsky National library of Ukraine, generation of the data.

Results. The characteristics of nanoparticles of metals is given, covering, also, methods of their definition, spheres of use and properties.

Conclusion. Metal compounds in the form of nanoparticles have physical, chemical properties and can cause toxic effects in comparison with their micro- and ionic forms. Their toxicity depends on such characteristics, as size, structure, square of the surface, type of the metal, method of definition and a biological model, which is used in the study.

Key words: nanomaterials, nanotoxicology, metals nanoparticles, biosafety

Надійшла: 04.11.2013 р.

Контактна особа: Дмитруха Наталія Миколаївна, доктор біологічних наук, провідний науковий співробітник, лабораторія промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033 Тел.: +38 044 289 51 85.