
ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ РИСКОВ НАНОТЕХНОЛОГИЙ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В.Н. Крутько, Е.В. Пуцилло

Лаборатория системного анализа и информационных технологий
Институт системного анализа РАН
Проспект 60-летия Октября, 9, Москва, Россия, 117312

А.Я. Чижов

Экологический факультет
Российский университет дружбы народов
Подольское шоссе, 8/5, Москва, Россия, 113093

Уникальные свойства наноматериалов требуют пересмотра существующей методологии оценки рисков для здоровья населения. В данной статье проведен анализ применимости данной методологии к оценке влияния нанотехнологий и нанопродуктов на организм человека и сделан ряд предложений по ее модернизации.

Введение.

Последние годы гигантскими шагами идет прогресс развития нанотехнологий, «то есть технологий направленного получения и применения веществ и материалов в диапазоне размеров до 100 нм» [1], вовлекая все новые и новые предприятия, агентства и целые республики РФ (например, Чувашия до 2011 года планирует направить на развитие био- и нанотехнологий свыше 17 млрд рублей). Одним из главных направлений развития нанотехнологий считается разработка новых дешевых продуктов питания, лекарственных препаратов, предметов народного потребления, то есть всего, что является жизненно важным для человека. В связи с этим следует подчеркнуть, что многочисленные преимущества нанотехнологий не должны заслонять их возможные негативные влияния на здоровье населения.

Особое беспокойство вызывает то, что быстрая разработка и внедрение нанотехнологий происходит без фундаментального анализа их воздействия на организм человека и в отсутствие критериев оценки их безопасности.

Проблеме оценки безопасности нанотехнологий в России в последние годы посвящены Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 54 от 23.07.2007 «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы» и информационное письмо Роспотребнадзора № 0100/4502-07-02 от 02.05.2007 «О надзоре за производством и оборотом продукции, содержащей наноматериалы». В 1997 году вышло постановление об использовании методологии оценки риска в РФ, которая дает количественные критерии безопасности различных веществ и технологий [1].

Однако процесс оценки нанотехнологий затруднен из-за необычного поведения наноматериалов. Тем не менее, оценка риска должна проводиться на каж-

дом этапе разработки и внедрения нанотехнологий, нельзя допустить бесконтрольного использования потенциально опасных технологий.

В данной работе анализируется степень применимости методологии оценки риска и изменения, которые необходимо внести для ее адаптации к нанотехнологиям. Общепринятая методология оценки риска подробно описана в книге, опубликованной авторами настоящей статьи [2].

Анализ применимости традиционной методологии оценки рисков для наноматериалов. Вопрос о применимости методологии оценки рисков для наноматериалов был поставлен в работе [1]. «Для наноматериалов в связи с особенностями их строения и поведения данная методология может быть применима ограниченно (или неприменима) в связи со следующими причинами:

— токсикологические свойства наноматериалов являются результатом не только их химического состава, но и других особенностей, таких как размер, форма, состав, химическая реактивность и др.;

— токсичность наноматериалов не может быть оценена относительно массовой концентрации, так как определяющими свойствами могут быть величина площади или число наночастиц (наноматериалы могут быть токсичными, тогда как эквивалент в обычной форме в этой же концентрации безопасен);

— отсутствуют стандартизованные индикаторы нанотоксичности, учитывающие размер, форму, состав, химическую реактивность и др.;

— отсутствуют надежные данные об органах-мишенях действия конкретных наноматериалов;

— методы выявления, идентификации и количественного определения в объектах окружающей среды, пищевых продуктов и биосредах, которые могли бы достоверно отличить их от химических аналогов в макродисперсной форме, недостаточно разработаны;

— отсутствуют или недоступны новые базы данных и математические модели, опирающиеся на достижения биоинформатики и на экспериментальные данные по токсичности отдельных наноматериалов».

Можно еще добавить, что уникальные свойства каждого вида и потенциальная подвижность создаваемых наночастиц, наряду с отсутствием мобильных мониторов для их обнаружения, создают сложные проблемы для оценки наноматериалов в процессе всего их жизненного цикла.

Проанализируем теперь один из важнейших показателей, применяемых при оценке влияния на здоровье человека, а именно биологически эффективную дозу или, как ее еще называют, интегрированную дозу [2]. Она используется для подсчета количества загрязнителя (или метаболита), который реагирует с клеточными макромолекулами и влияет на изменение физиологических функций. Биологически эффективная доза учитывает сопротивление организма воздействию, которое подсчитывается путем приближенного вычисления параметра p . Если, например, вредное вещество легко выводится из организма, то эффективная доза будет минимальной, а для веществ, которые практически не выводятся из орга-

низма (к ним относятся многие нанопродукты), p будет приблизительно равно 1. Математически ее можно выразить так:

$$D = \int_0^t f(x)g(ab)p(as, rd, el, me)C(t)dt, \quad (1)$$

где $f(x)$ — частота контакта,
 $g(ab)$ — переменная, зависящая от органа или системы, находящихся под воздействием, и их биологической доступности, влияющей на степень абсорбции (ab);
 $p(as, rd, el, me)$ — переменная, зависящая: от природы ассимиляции загрязнителя (as), восстановления клеток или повреждения (rd), выделения (el) и метаболизма (me);
 $C(t)$ — концентрация загрязнителя.

Когда речь идет о воздействии агента на здоровье человека, то необходимо определить пути его проникновения в организм, учитывая, что воздействие может происходить по нескольким путям: через кожу, дыхание и т.д.

Величину дозы оценивают из измерений количества загрязнителя, метаболитов или других составляющих в клетках, тканях и жидкостях. Примерами индикаторов могут служить органические эфиры при дыхании, меченые элементы в крови и многочисленные метаболиты в моче. Переменные, использованные для $g(ab)$, требуют знания величин отложений в легких, абсорбции через эпидермальные слои кожи или другие пути экспозиции.

Подходит ли данная формула для подсчета дозы наночастиц или она должна быть модифицирована?

Для ответа на данный вопрос сначала рассмотрим, в чем уникальность наночастиц и как она сказывается на подсчете биологически эффективной дозы.

К настоящему времени уже получены научные данные о вредном влиянии продуктов нанотехнологий [3], некоторые из них приводятся в таблице 1.

Таблица 1

Примеры воздействий наночастиц на живой организм

№	Наночастицы	Вид и время воздействия	Реакция организма	Объект
1	Серебра, размером 19,8—64,9 нм, концентрации (частиц/см ³): 1,73 · 10 ⁴ 1,27 · 10 ⁵ 1,32 · 10 ⁶	Ингаляция 28 дней: 5 дней по 6 часов, далее перерыв 2 дня	Осаждаются в печени, проникают в обонятельную луковицу головного мозга, долго сохраняют токсические свойства. Увеличение в сыворотке крови: γ-глутамилтрансферазы, нейтро- и эозинофилов общего гемоглобина кальция и общего белка	Крысы ж. особи ж. особи оба пола
2	Нанокристаллы полупроводниковые, содержащие CdSe/ZnS, ультратонкие с диаметром 3,2 нм, фосфолипид-инкапсулированные, водный раствор с концентрацией 7 мг/м ³	Ингаляция интраназальная 3 часа ингалятором со скоростью потока 8 л/мин	Проникает через обонятельный тракт в головной мозг и центральную нервную систему. В период до 5 часов после воздействия обнаружены в селезенке, почках, легких. Увеличение массы и некроз гепатоцитов в печени. Повышение лактат- и гидроксibuтират-дегидрогеназы в сыворотке крови (25 нм)	Животные

Продолжение таблицы

№	Наночастицы	Вид и время воздействия	Реакция организма	Объект
3	Наночастицы TiO ₂ Размер 25 и 80 нм в дозе 5000 мг/кг Ультратонкие частицы TiO ₂ (0,8 мкм, 10 мг/м ³)	Однократное пероральное введение in vivo Ингаляция в течение 1 года	Стимулируют выработку свободных радикалов и обладают сильным окислительным эффектом. Накопление в селезенке, почках и легких, повышение сыровотке крови лактатдегидрогеназы и гидроксibuтиратдегидрогеназы (25 нм), увеличение массы печени и некроз гепатоцитов (80 нм). Снижение продолжительности жизни, снижение массы тела, повышение числа нейтрофилов и фагоцитов в бронхоальвеолярных смывах, воспалительные изменения, эпителиальная полиферация и фибропролиферативное повреждение легких	Крысы
4	Оксид цинка (71 нм), концентрация 10—14 мкг/мл	In vitro в течение 24 часов Электрофорез одиночных клеток в геле	Снижение жизнеспособности клеток. Оксидативный стресс определен по уровню глутатиона, малонового диальдегида и лактатдегидрогеназы. Повреждение ДНК	Культура клеток бронхоальвеолярной карциномы человека
5	Диоксид кремния, размер 15 и 46 нм, дозы 10 и 100 мкг/мл	In vitro в течение 48 часов	Дозозависимый цитотоксический эффект и оксидативный стресс	Культура клеток бронхоальвеолярной карциномы человека
6	Золото 1,5 нм в концентрации 10 ppт (частиц/млн) 0,8 нм в концентрации 400 ppт (частиц/млрд)	В течение 5 дней	Гибель эмбрионов Выраженный тератогенный эффект независимо от размера	Эмбрионы гиреллы полосатой
7	Алюминий 10 нм 10—100 мкг/мл 5 мг/кг	In vivo На 90-й день	Подавляется синтез м-РНК, вызывается пролиферация В альвеолярном пространстве легких агрегация частиц черного цвета на макрофагах, формирование гранулем в основном под эпителием бронхов, часть на бронхах в виде полипов. Гранулемы представляли собой конгломерат макрофагов с черными частицами, с небольшим количеством лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и др. воспалительных клеток	Животные
8	Углеродные нанотрубки, содержащие железо (26,9%). Доза 5 мг/кг	8—12 часов	Вялость, гипотермия, тремор при прикосновении, плиозрекция. Гранулемы в легочной ткани	Животные

Химический состав, размеры и форма — вот те основные параметры наночастиц, которые определяют их токсичность. Заметим, что при одинаковом химическом составе свойства наночастиц и их микроаналогов в корне отличаются, например, наночастицы золота и серебра (см. табл. 1) губительны для живого организма, в то время их микрочастицы имеют полезные свойства.

Из научной литературы известны следующие структурные особенности наночастиц. Естественно, что главной особенностью наночастиц являются их раз-

меры, которые хотя бы в одном направлении не должны превышать 100 нм. При этом мельчайшие наночастицы веретенообразной формы вызывают более разрушительные эффекты в организме, нежели подобные им частицы сферической формы. Физически это можно объяснить так. Веретенообразные наночастицы имеют большую удельную поверхность (отношение площади поверхности к массе S/m) и кривизну поверхности, которая меняет расположение электронов и создает дипольные моменты, увеличивающие активность наночастиц.

Существенным является также количество наночастиц, попавших в организм.

Перечисленные особенности должны быть отражены в вышеприведенной формуле (1) для биологически эффективной дозы. Для этого необходимо ввести дополнительную функцию (F), отражающую, обратнопропорциональную зависимость от величины частиц ($1/V$), а также прямо пропорциональную зависимость от удельной площади их поверхности (S/m).

В случае воздействия однородных наночастиц число частиц автоматически войдет в концентрацию ($C(t)$). В результате, для случая воздействия однородных наночастиц, формула (1) преобразуется следующим образом:

$$D = \int_0^t f(x)g(ab)p(as, rd, el, me)F(1/V, S/m)C(t)dt, \quad (2)$$

где F — отражает влияние размеров и формы наночастиц;
 V — объем;
 S — площадь поверхности;
 m — масса наночастиц.

Если действует поток неоднородных частиц, зависимость более сложная. Формула для дозы будет представлять собой многочлен:

$$D = \sum_i \int_0^t f_i(x)g_i(ab)p_i(as, rd, el, me)F_i(1/V, S/m)C_i(t)dt, \quad (3)$$

где i — номер совокупности частиц с данными структурными характеристиками.

При воздействии отчетливо прослеживается связь «доза—эффект», что дает возможность применить последующие шаги существующей методологии оценки риска.

Рассмотрим теперь, как вышеуказанные структурные особенности наночастиц влияют на их функциональные свойства, которые их отличают от свойств объемного материала.

В работе [4] отмечается, что, во-первых, наночастицы отличаются наличием двумерной метастабильной фазы, обладающей особыми структурными и энергетическими свойствами. Во-вторых, наиболее активные наноструктуры имеют неплоскую форму двумерных слоев, что сопровождается наведением дополнительного дипольного момента и появлением межмолекулярного сопряжения вдоль двумерных границ. В-третьих, появление протяженных плоскостей (особенно сферической и цилиндрической формы) электронного сопряжения возбуждает коллективные электронные и колебательные состояния и способствует делокализации электронов.

Нелокальные изменения состояния электрического поля, регулируемые периодической активацией ДНК клетки (А-В-конформации), лежат в основе периодических процессов транспорта электронов в системе «внешняя среда — биологический объект» и последующего запуска метаболизма клеток. Выявление закономерностей геомагнитного взаимодействия в системе «живой организм — окружающая среда» относится к приоритетной проблеме изучения гомеостаза живых организмов.

В нормальном состоянии человеческий организм благодаря соответствующей активности биорегуляторов (эритроцитов и лейкоцитов) поддерживает динамическое равновесие между некоторыми психическими и физиологическими функциями. Лейкоциты приняли на себя функцию передатчика электронов в метаболические цепи организма и «киллера» чужеродных тел. Эритроциты клеток крови человека являются наиболее эффективными энергетическими накопителями энергии (сверхтекучесть электронов). Наружная мембрана эритроцитов является первичным звеном цепей как специфического, так и неспецифического регулирования энергетического взаимодействия между внешней средой и организмом. Источником поступления электронов в мембрану эритроцитов является геомагнитное поле Земли, то есть внешняя среда — неспецифическая цепь питания организма. Основной же функцией электронов, точнее их «сгустков» — электромагнитных вихрей является формирование строго коррелированной полевой среды в организме.

При биологической оценке нанотехнологий необходимо учитывать коллективное поведение зарядов. Введение биоактивных наночастиц в организм (в том числе и при неконтактном действии через изменения в составе биологической жидкости) будет вызывать рассогласование резонансных состояний биосистем и влиять на их жизнеспособность.

В результате своих уникальных структурных и функциональных свойств наночастицы обладают более высокой токсичностью по сравнению с обычными микрочастицами. Они способны проникать в неизменном виде через клеточные барьеры, через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему, циркулировать и накапливаться в органах и тканях, вызывая выраженные патоморфологические поражения внутренних органов, а также обладают длительным периодом полувыведения. Кроме того, наночастицы не вызывают защитной иммунной реакции организма, они настолько малы, что организм «не видит» наночастиц.

Необходимо учитывать и возможное влияние продуктов нанотехнологий на генные структуры и механизмы синтеза белка, то есть риск не только для людей, подвергающихся в настоящее время воздействию этих продуктов, но и отдаленного влияния на потомство [5].

Классические органы — мишени для наночастиц зависят от пути поступления — легкие, печень, почки, головной мозг, желудочно-кишечный тракт.

Приведенные в таблице 1 данные и другие данные, опубликованные в научных журналах, о негативном воздействии на организм человека наноматериалов настораживают, но их недостаточно для принятия решения о возможности использования тех или иных нанотехнологий. Управленцы, принимающие реше-

ние, могут применить эти знания лишь после их обобщения, системного анализа, соответствующей обработки и выработки набора критериев. Комплексная оценка возможного вредного воздействия на здоровье позволит избежать необдуманного внедрения опасных технологий.

Заключение.

Проведенный в настоящей работе анализ показал, что для решения задач по оценке нанотехнологий на первом этапе можно использовать методологические подходы теории рисков, однако для этого необходимо определенная коррекция данной методологии.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Онищенко Г.Г., Арчаков А.И., Бессонов В.В. и др.* Методические подходы к оценке безопасности наноматериалов / Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды (Материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития РФ) / Под ред. Ю.А. Рахманина. — М., 2007. — С. 4—25.
- [2] *Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуццлло Е.В.* Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения. — М.: Эдиториал УРСС, 1999.
- [3] *Глушкова А.В., Радиков А.С., Рембовский В.Р.* Нанотехнологии и нанотоксикология — взгляд на проблему // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 4—8.
- [4] *Рахманин Ю.А., Стехин А.А., Яковлева Г.В.* Влияние квантовых состояний нанообъектов на биологические системы / Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий (нановолны, частицы, структуры, процессы, биообъекты) в экологии человека и гигиене окружающей среды (Материалы пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития РФ) / Под ред. Ю.А. Рахманина. — М., 2007. — С. 28—40.
- [5] *Курляндский Б.А.* О нанотехнологии и связанных с нею токсикологических проблемах // Токсикологический вестник. — 2007. — № 6. — С. 2—3.

PROBLEM OF NANOTECHNOLOGY RISK ASSESSMENT: METHODOLOGICAL ASPECTS

V.N. Krutko, E.V. Putsillo

¹The laboratory of the systems analysis and information technologies in medicine and ecology
The Institute for Systems Analysis of the Russian Academy of Sciences
Prospect 60-letya Otyabrya, 9, Moscow, Russia, 117312

A.Ya. Chizhov

Department of Ecology
Russian People's Friendship University
Podolskoye Shosse, 8/5, Moscow, Russia; 113093

Unique properties of nanomaterials demand revision of existing methodology for health population risk assessment. The authors analyze, if the methodology can be used for estimation of nanotechnology influence on human organism, and suggest its modernization.