

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И РИСКА НАНОМАТЕРИАЛОВ

С.А.Хотимченко, И.В.Гмошинский*,
А.А.Казак**, В.А.Тутельян**



*ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва
**Управление Федеральной службы в сфере
защиты прав потребителей и благополучия
человека по Республике Башкортостан, Уфа

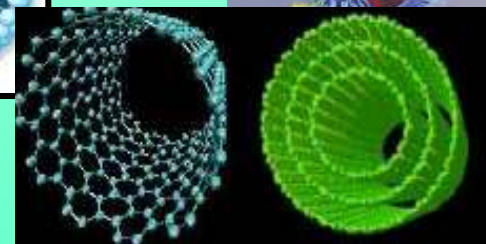
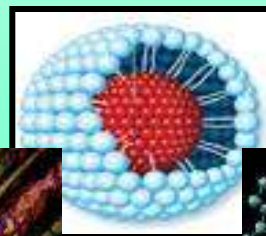
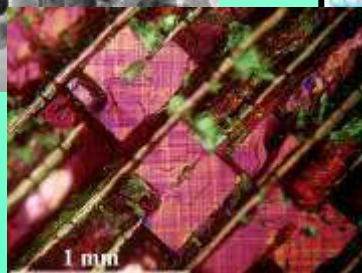
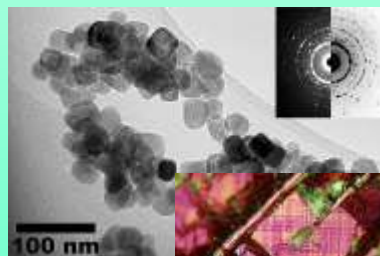


www.ion.ru
gmosh@ion.ru

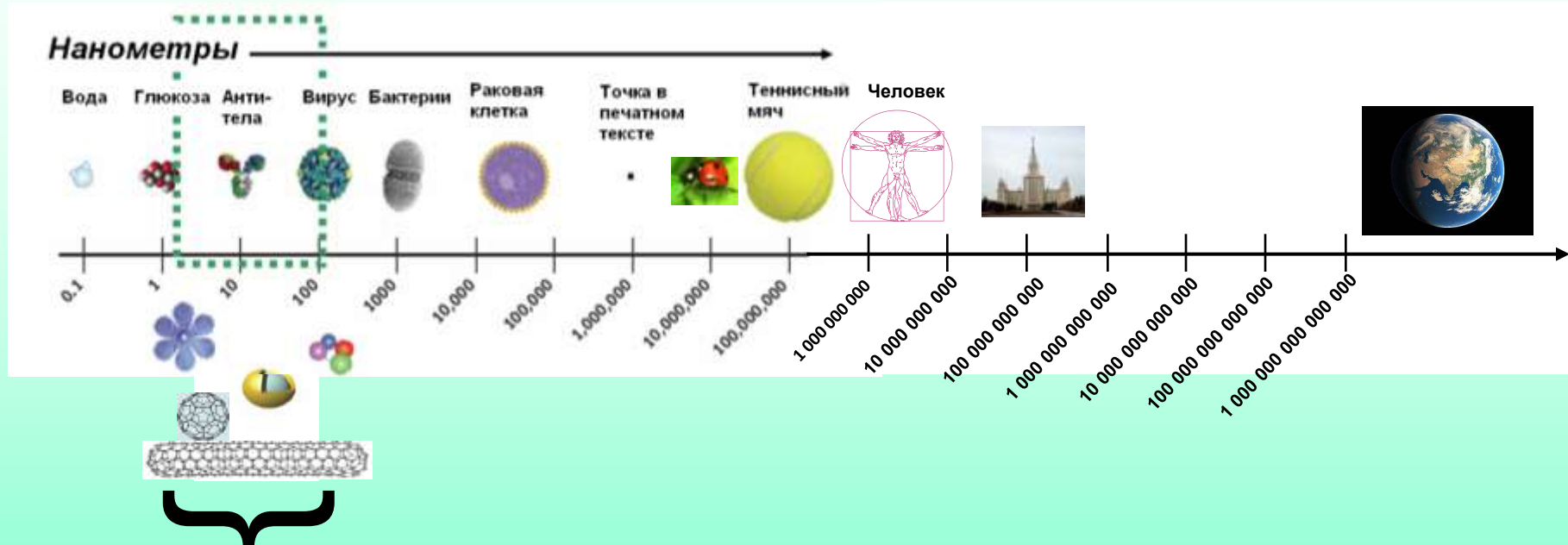
Наноматериалы:

объемные материалы и пленки, макроскопические свойства которых определяются химическим составом, строением, размерами и /или взаимным расположением наноразмерных (**в интервале размеров 1-100 нм**) структур .

(Словарь РОСНАНО, 2010 г.; <http://thesaurus.rusnano.com/>)

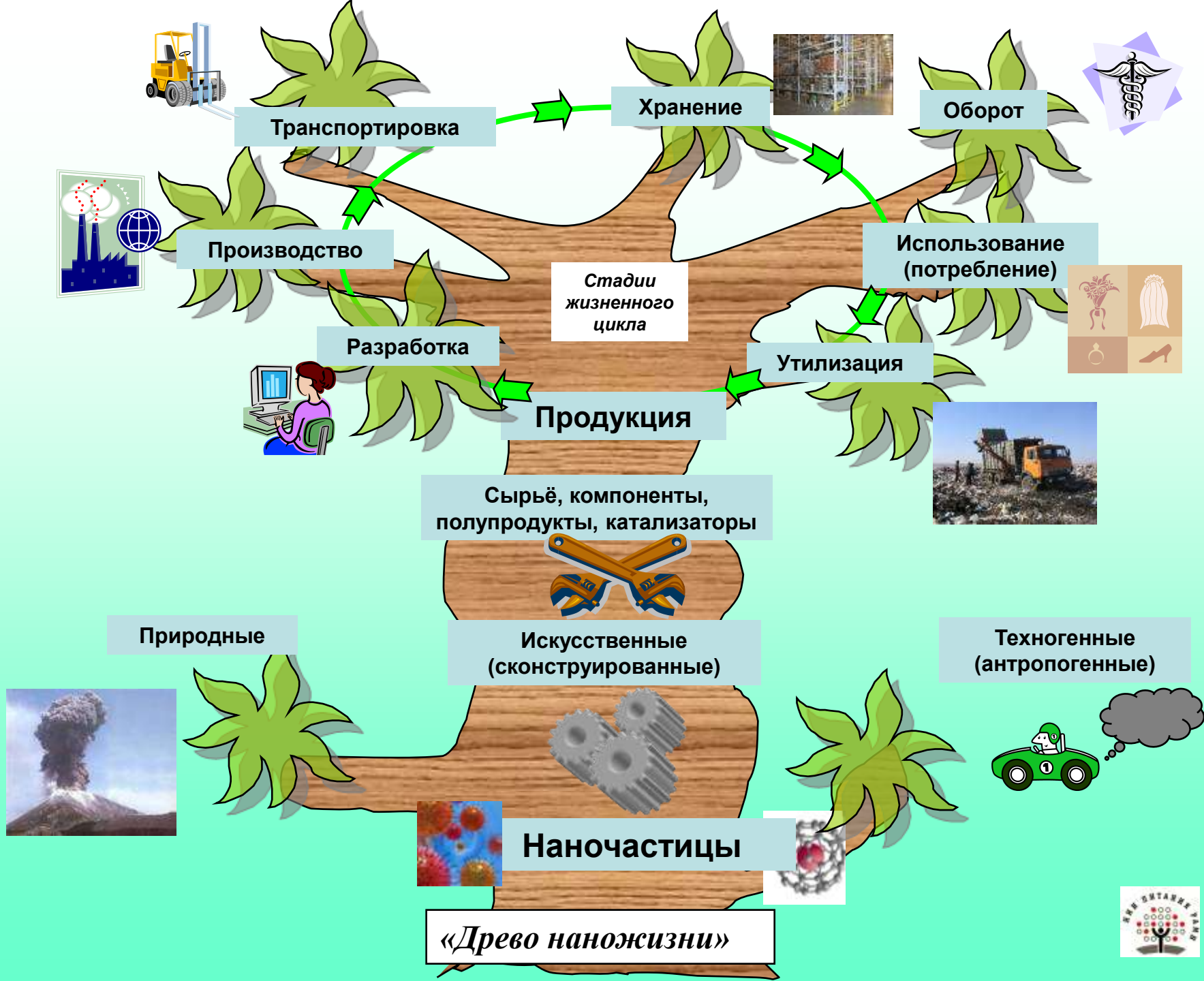


Масштаб объектов в нанодиапазоне (логарифмический масштаб)



**Диапазон размеров
нанобъектов и
наноматериалов (1-100 нм)**

$1 \text{ нм (нанометр)} = 1/1\,000\,000\,000 \text{ метра}$



ПРИЧИНЫ РИСКОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НАНОМАТЕРИАЛОВ



- **НЕБОЛЬШОЙ РАЗМЕР НАНОЧАСТИЦ** (способны легко проникать через барьеры организма и накапливаться во внутренней среде)
- **БОЛЬШАЯ УДЕЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ** (повышение растворимости и реакционной способности)
- **ОБЛЕГЧЕНИЕ ПРОНИКНОВЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ** (эффект «Троянского коня»)
- **УСТОЙЧИВОСТЬ НАНОЧАСТИЦ К МЕТАБОЛИЗМУ И БИОДЕГРАДАЦИИ**
- **НАКОПЛЕНИЕ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ПЕРЕДАЧА ПО ТРОФИЧЕСКИМ ЦЕПЯМ В БИОСФЕРЕ**

С учётом того, что в перспективе ожидается тесный контакт человека с наноматериалами, изучение вопросов потенциальных рисков их использования представляется первостепенной задачей.





МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ
**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО
НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ
ЧЕЛОВЕКА**

(РОСПОТРЕБНАДЗОР)

127994, г. Москва, Вадковский пер.,
д. 18, строение 5,7
Тел: (499) 973-18-02 Факс: (499) 973-
18-02
E-mail: depart@gsen.ru
<http://www.rosпотребнадзор.ru/>
ОКПО: 00083339 ОГРН: 10477961512
ИНН: 7707515984 КПП: 770701001
02.05.2007 № 0100/4502-07-32

Руководителям управлений
Роспотребнадзора по субъектам
Российской Федерации и
железнодорожному транспорту

Главным врачам ФГУЗ «Центр
гигиены и эпидемиологии» в
субъектах Российской
Федерации
и железнодорожному
транспорту

Директорам научно-
исследовательских
институтов (по списку)

**О надзоре за производством и оборотом
продукции, содержащей наноматериалы**

В настоящее время в мире широко проводятся исследования и ведутся разработки по широкой номенклатуре развития наноиндустрии, при этом в области фундаментальных исследований



НАДЗОР ЗА ПРОДУКЦИЕЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ НАНОМАТЕРИАЛЫ



ГЛАВНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ САНИТАРНЫЙ ВРАЧ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

23.07.2007

№ 54

О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы

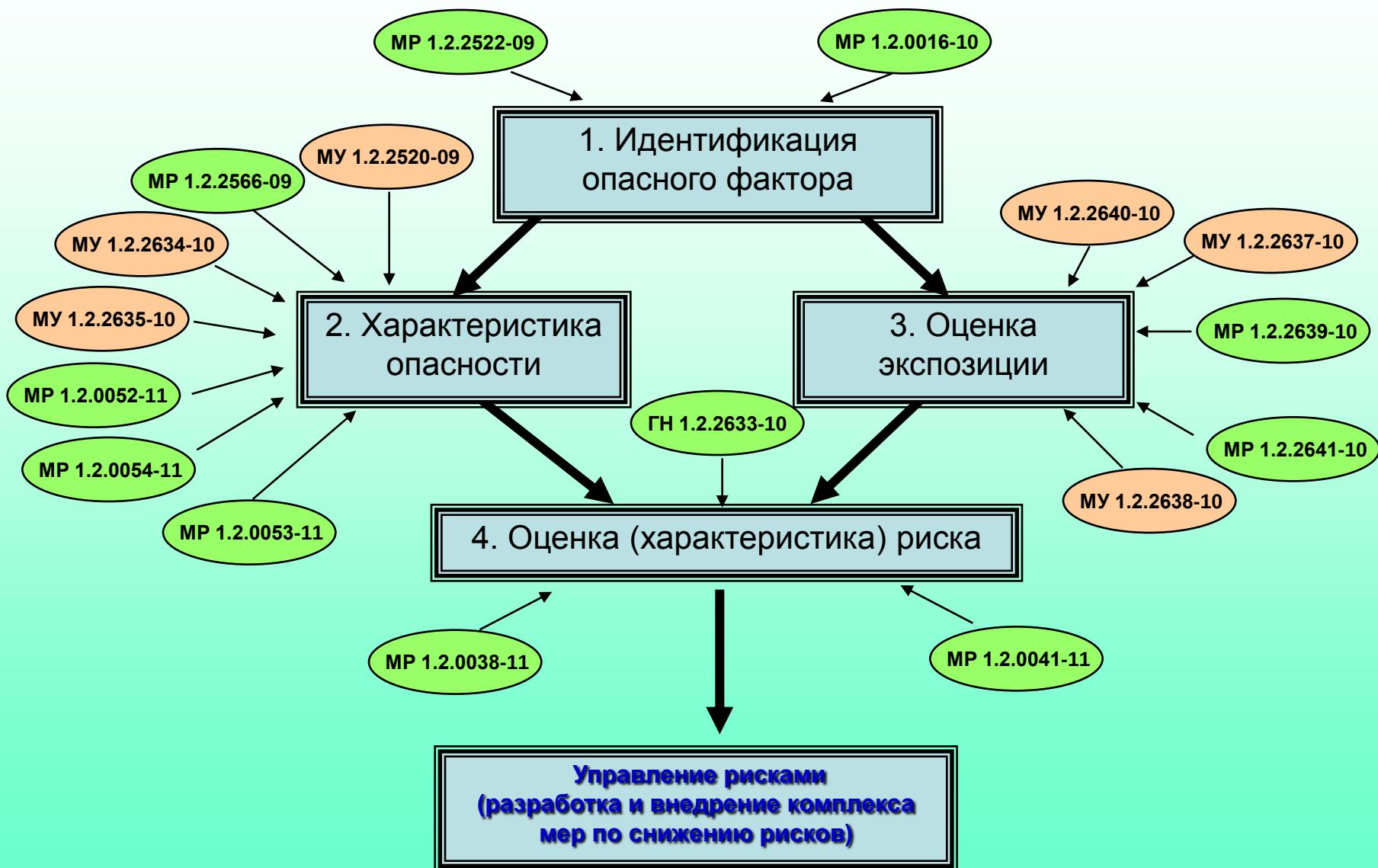
Я, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации Г.Г. Онищенко, проанализировав положение дел организаций государственного санитарно-эпидемиологического надзора за производством и оборотом продукции, содержащей нанотехнологий и содержащей наноматериалы, установил.

В настоящее время в мире широко проводятся исследования и ведутся разработки по широкой номенклатуре развития наноиндустрии. Практическое использование нанотехнологий являющихся технологиями целенаправленного получения частиц материалов нанометрового размера - до 100 нм в одном измерении с заданными структурой и свойствами представляется перспективным и планируется во многих отраслях хозяйственной деятельности - промышленности, сельском хозяйстве, медицине и др.

Наряду с тем, что использование нанотехнологий бесспорно является одним из самых перспективных направлений научной техники, немаловажным является и изучение вопросов потенциальной опасности использования наноматериалов нанотехнологий, а также разработка критериев их безопасности для здоровья человека.

В ряде стран Европейского Союза и США уже начаты работы по разработке нормативной и методической базы направленной на оценку безопасности производства и использования продуктов нанотехнологий.

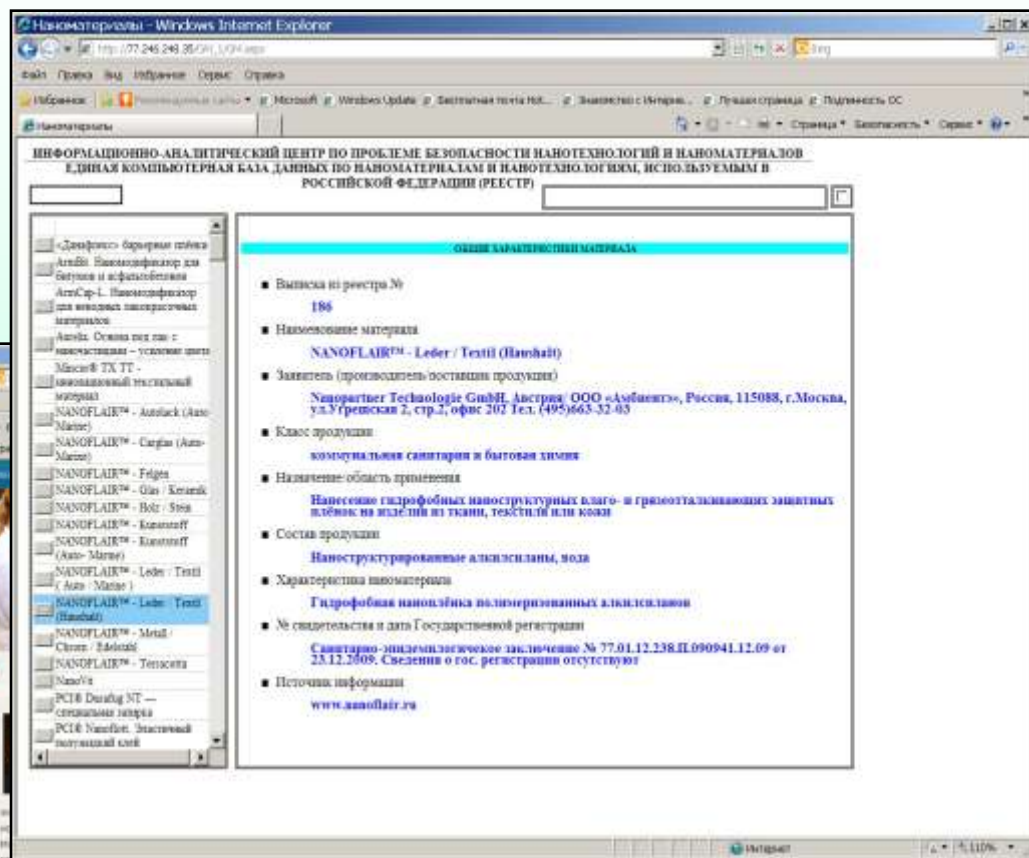
ОСНОВНОЕ НОРМАТИВНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОЦЕНКИ РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НЧ/НМ



ЕДИНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ БАЗА ДАННЫХ ПО НАНОМАТЕРИАЛАМ И НАНОТЕХНОЛОГИЯМ, ИСПОЛЬЗУЕМЫМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РЕЕСТР)

Нормативные ссылки:

1. Приказ Роспотребнадзора № 340 от 30.11.2007 года (п.п.12,17,22)
2. Письмо руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 01/18300-0-32 от 30.12.2010



Размещение на
сайте
www.ion.ru

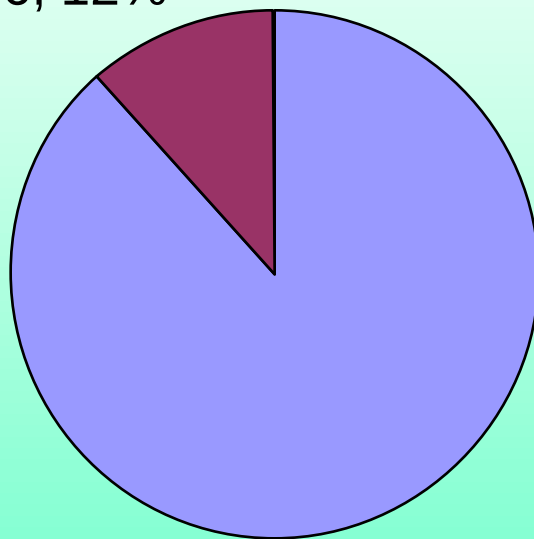
Рабочий
интерфейс



Структура ассортимента продукции, содержащей наноматериалы, в базе данных

✓ Всего 648 видов продукции

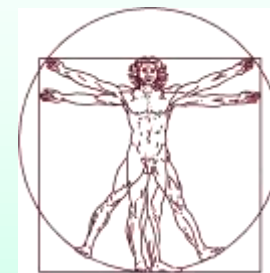
76; 12%



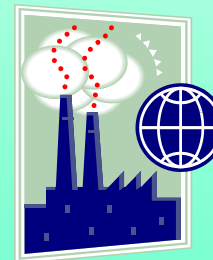
572; 88%

■ Потребительская продукция

■ Не потребительская продукция (промышленное сырьё, полупродукты, комплектующие)

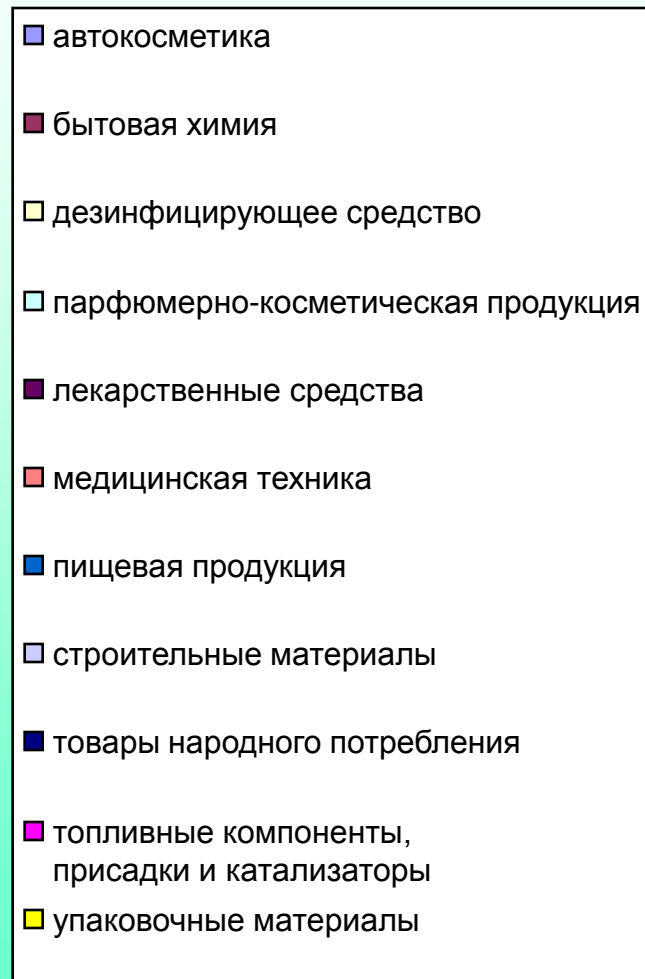
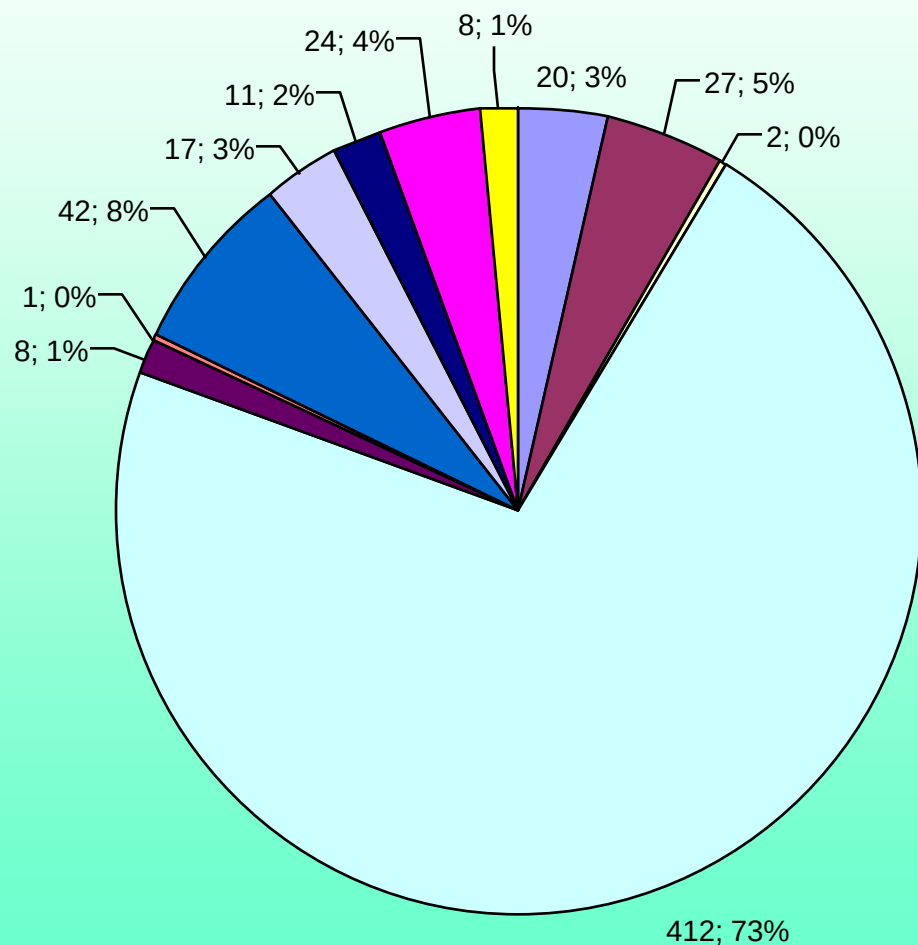


Непосредственно
воздействуют на
потребителя

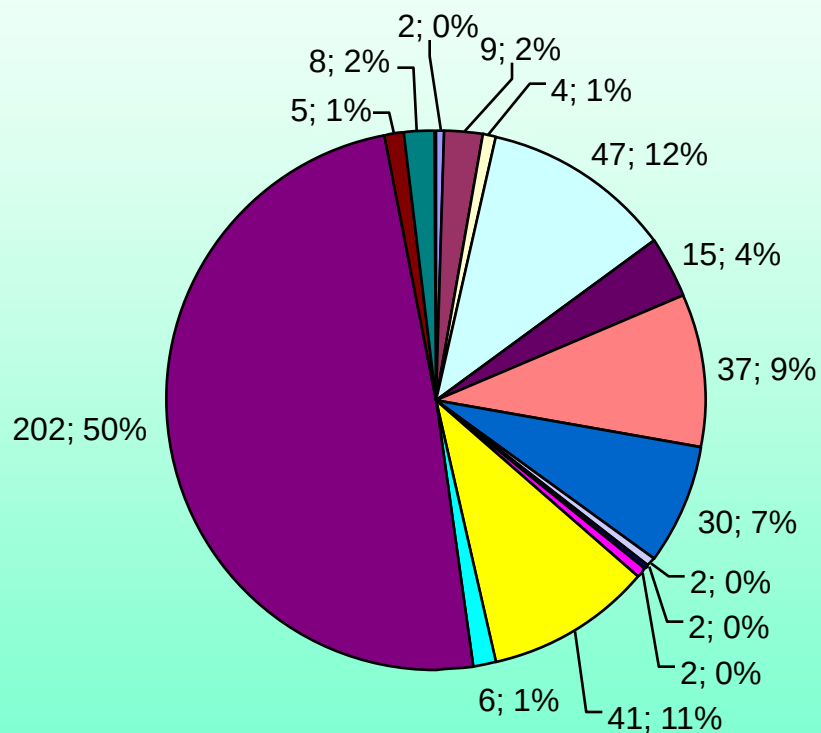


Воздействуют
через объекты
окружающей
среды

Распределение потребительской продукции наноиндустрии по функциональному назначению



Распределение косметической продукции наноиндустрии по функциональному назначению



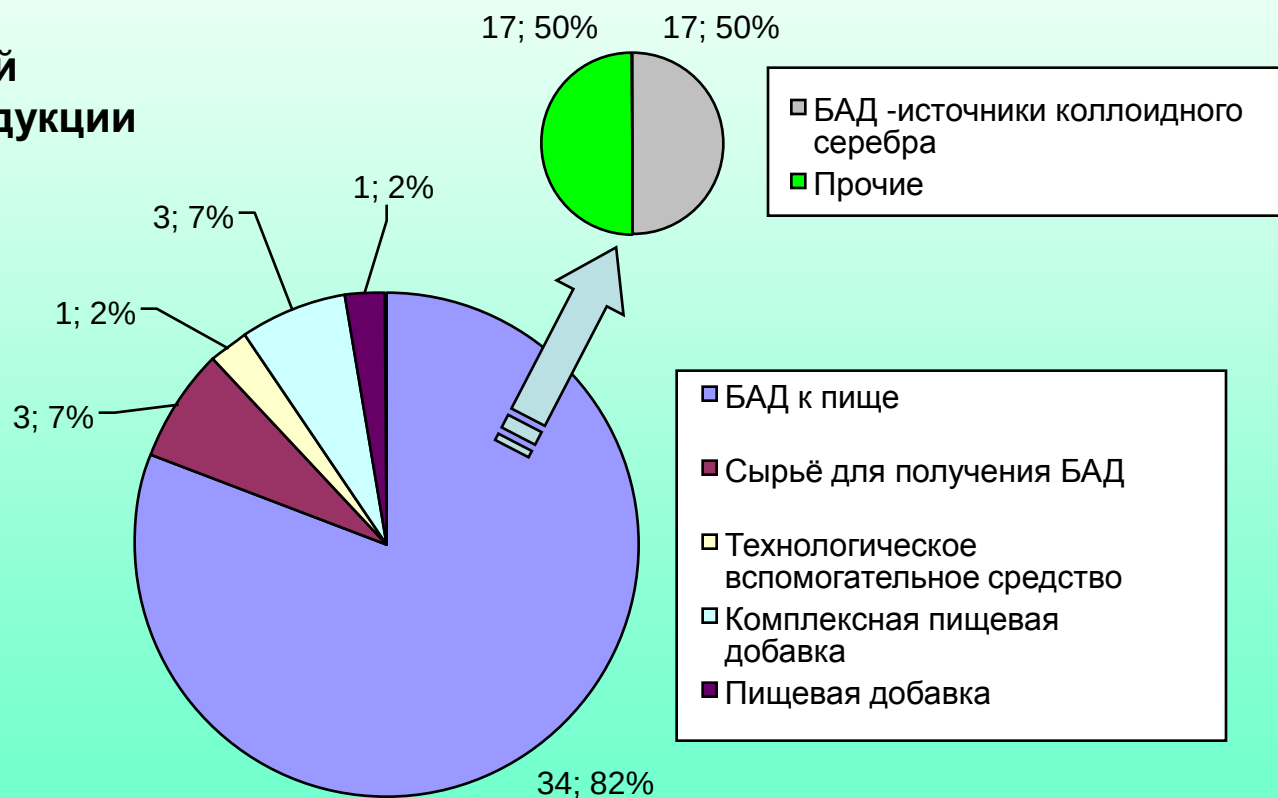
- Губная помада
- Декоративная косметика
- Духи
- Душистая вода
- Зубная паста
- Косметика декоративная
- Лак для ногтей
- Пудра
- Средство дезодорирующее
- Средство для укладки волос
- Средство красящее
- Средство по уходу за волосами
- **Средство по уходу за кожей**
- Шампунь
- Прочие средства

Согласно Техническому регламенту Таможенного Союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевых продуктов» пищевая продукция, содержащая наноматериалы и продукты нанотехнологий, подлежит **государственной регистрации** в качестве «пищевой продукции нового вида» (статьи 4,27-29)

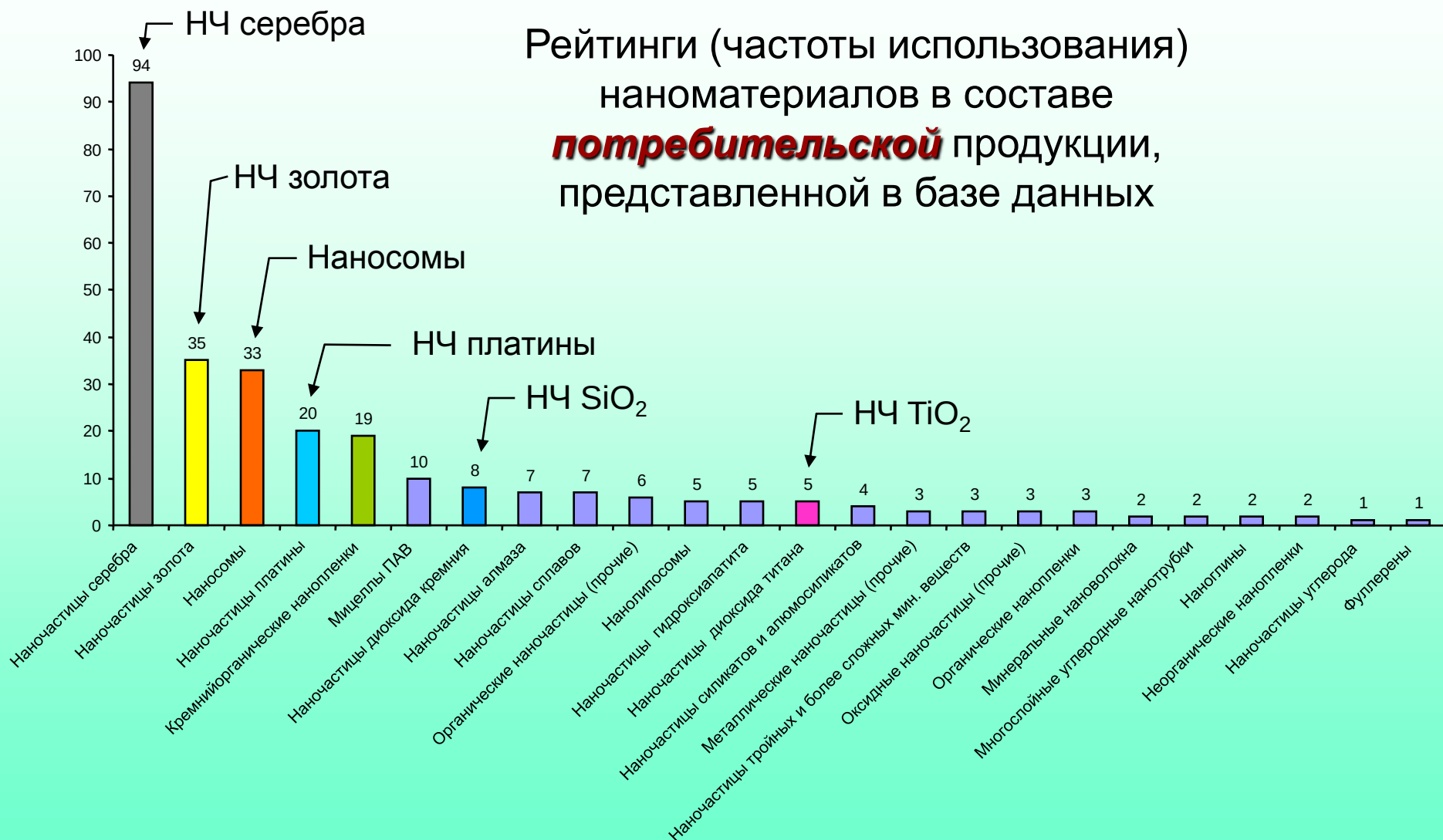


Структура ассортимента нанотехнологической продукции пищевого назначения (по состоянию на 2013 год)

✓ Всего **50**
наименований
пищевой продукции



Рейтинги (частоты использования)
наноматериалов в составе
потребительской продукции,
представленной в базе данных

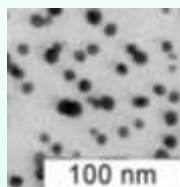


Приоритетные наноматериалы - объекты токсиколого-гигиенической оценки безопасности

ЧТО?

ПОЧЕМУ?

Наночастицы
СЕРЕБРА



В настоящее время -
косметические средства,
БАД к пище, **в перспективе** -
— консерванты и
технологические
вспомогательные средства

Наночастицы
диоксида кремния
(SiO_2)



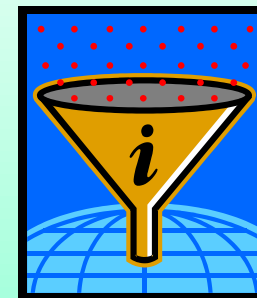
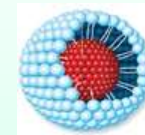
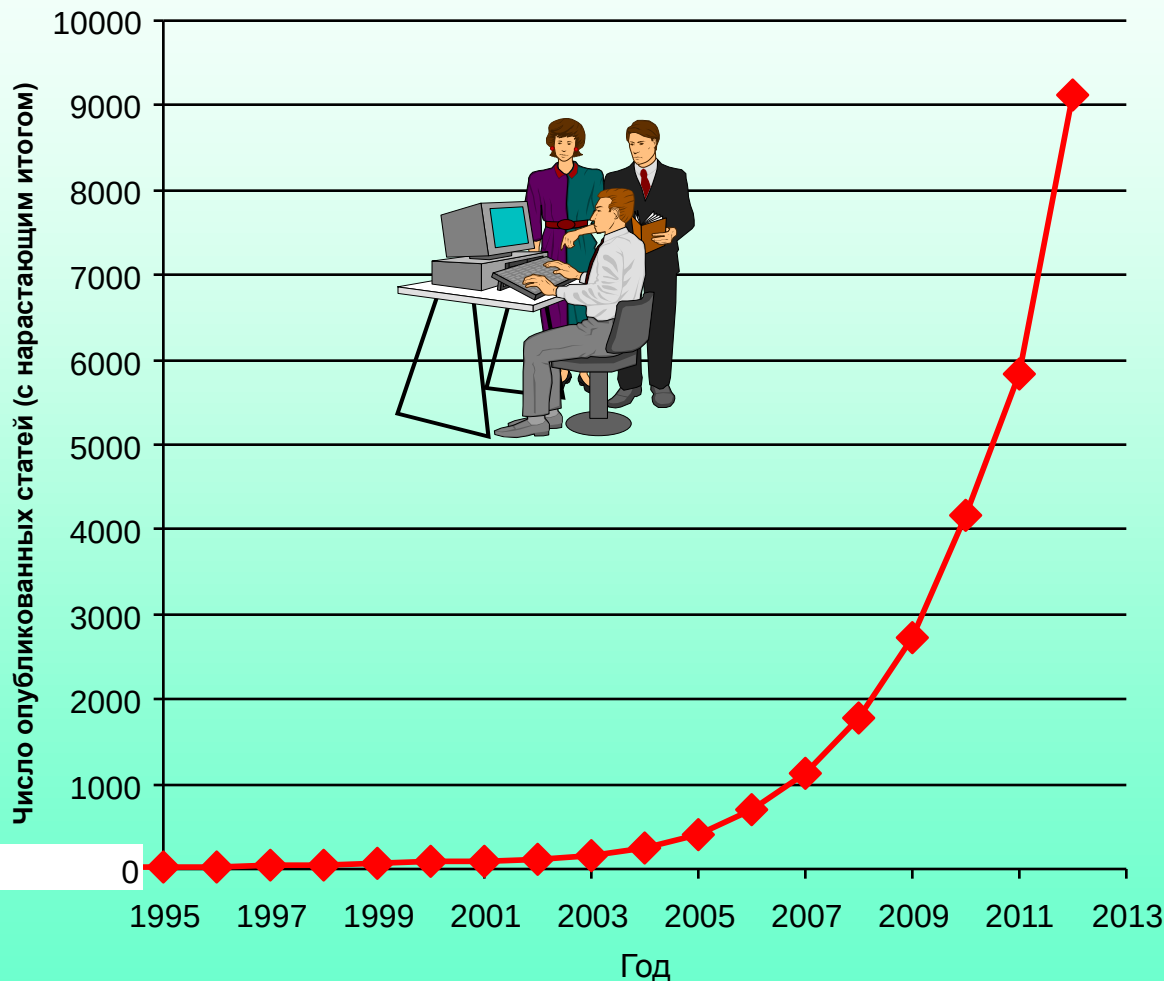
Широко используются **в настоящее время** в качестве
пищевой добавки (E551) в
десятках наименований
пищевых продуктов и БАД

Фуллерен C_{60} и его
производные



В перспективе —
использование в качестве
пищевой добавки-
антиоксиданта и пищевого
ингредиента

Рост числа научных публикаций по вопросам НАНОТОКСИКОЛОГИИ

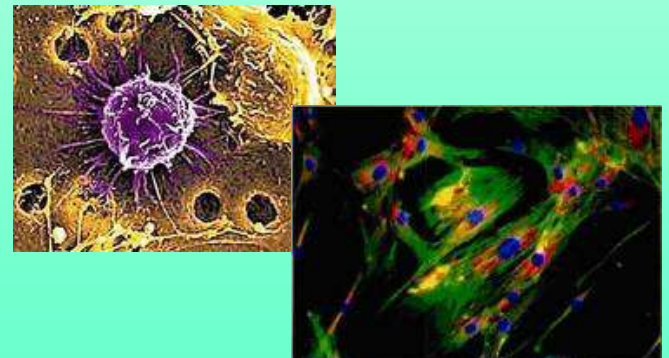


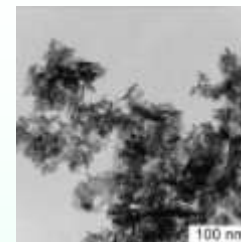
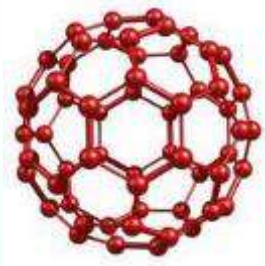
По данным
www.ncbi.nlm.nih.gov
(PubMed)

**(всего > 9200 статей в
базе данных)**

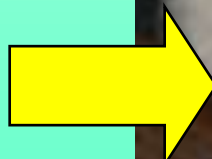
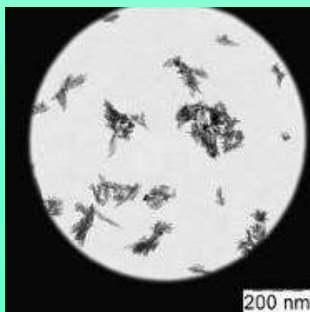
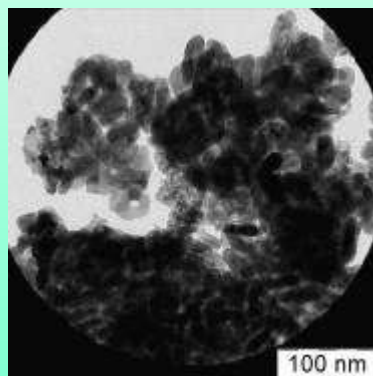
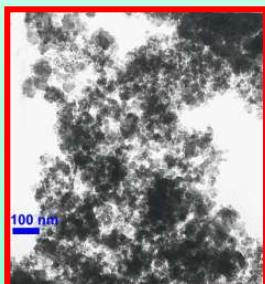


- Распределение числа публикаций по видам исследованных наноматериалов не коррелирует с объёмами их производства в мире и практической значимостью.
- В мета-исследованиях отмечается значительное преобладание в числе работ, выполненных *in vitro* на моделях культур клеток (Chang X., Zhang Y., Tang M., Wang B. //Nanoscale Res.Lett.- 2013.- Vol.8, N 1.- P.51)
- **Тестирование безопасности наноматериалов *in vitro* на культурах клеток НЕ ЯВЛЯЕТСЯ адекватной альтернативой (невозможно установить и корректно интерпретировать данные, позволяющие построить зависимость «доза-ответ»)**
- Такие исследования могут использоваться только как скрининговые.





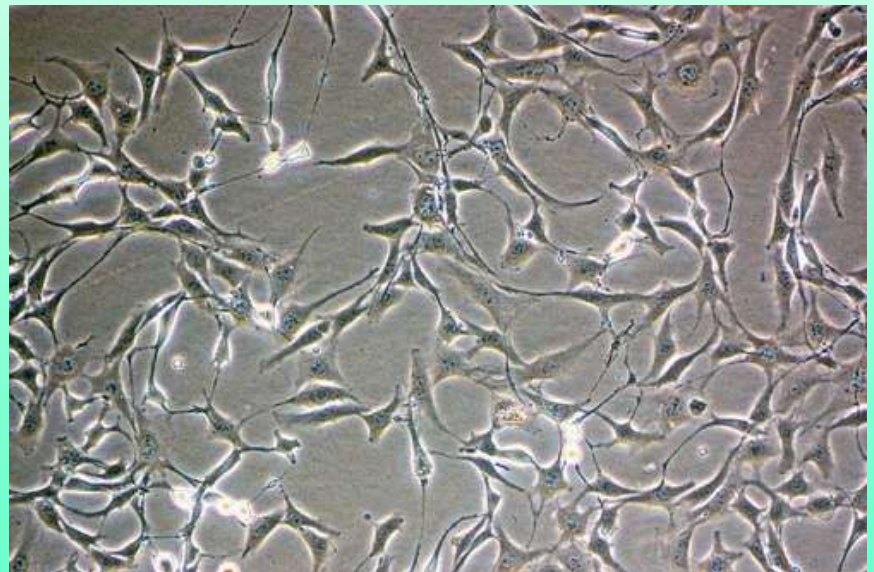
По состоянию на 2013 г. острая и подострая токсичность в экспериментах *in vivo* изучена для ~12 наноматериалов



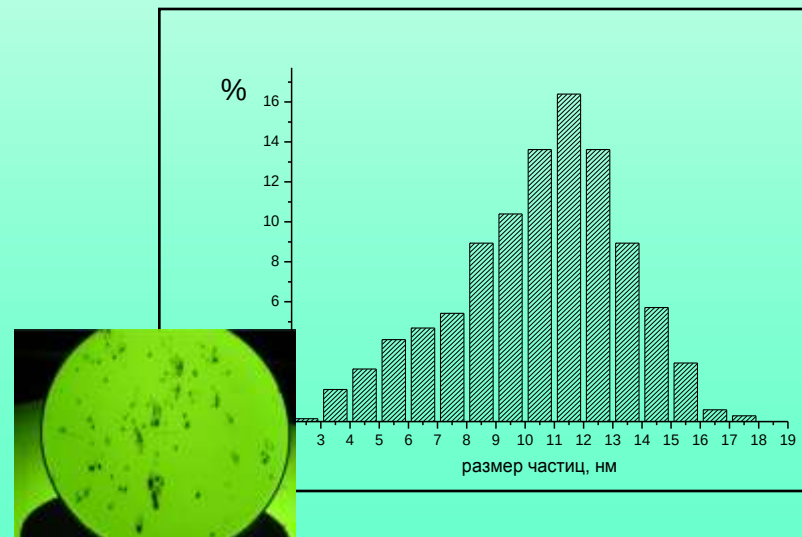
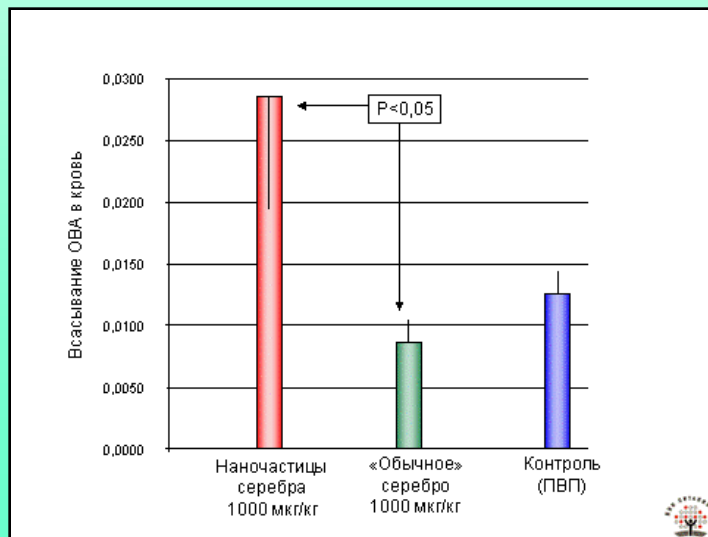
- Тестирование токсичности НАНОСЕРЕБРА *in vitro*:
цитотоксические эффекты наблюдаются при содержании
наночастиц в культуре клеток **не менее 3 мкг/г**



- Неясно, может ли такая концентрация может
достигаться *in vivo* в реальных условиях
экспозиции



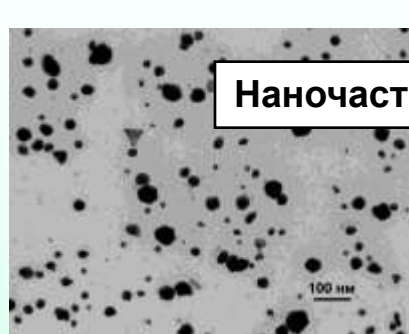
- В экспериментах длительностью 28 дней у 2 препаратов наночастиц металлического серебра с различными размерами частиц в дозе вплоть до 100 мкг/кг массы тела **вредных эффектов выявлено не было.**
- При дозе наночастиц 1000 мкг/кг/день **выявлено неблагоприятное воздействие** наночастиц серебра на показатели состояния организма животных (повышение всасывания макромолекул, активность АСТ сыворотки крови, снижение уровня глюкозы натошак).





Применение нейтронно-активационного анализа (НАА) при изучении биораспределения наночастиц серебра

©Ю.П.Бузулуков, В.Ф.Демин, В.А.Демин, 2012



Введение животным (14-28 дней)



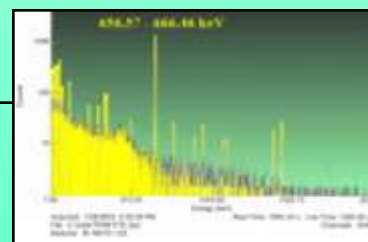
Отбор проб



Нейтронная активация



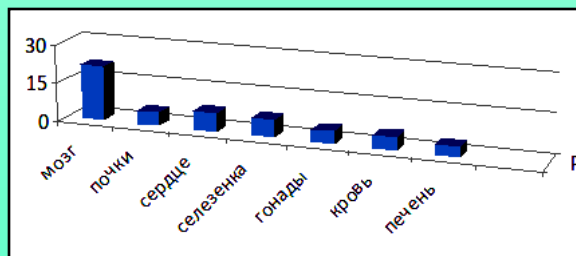
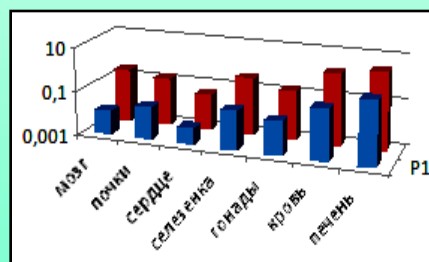
Многоканальная γ -спектрометрия



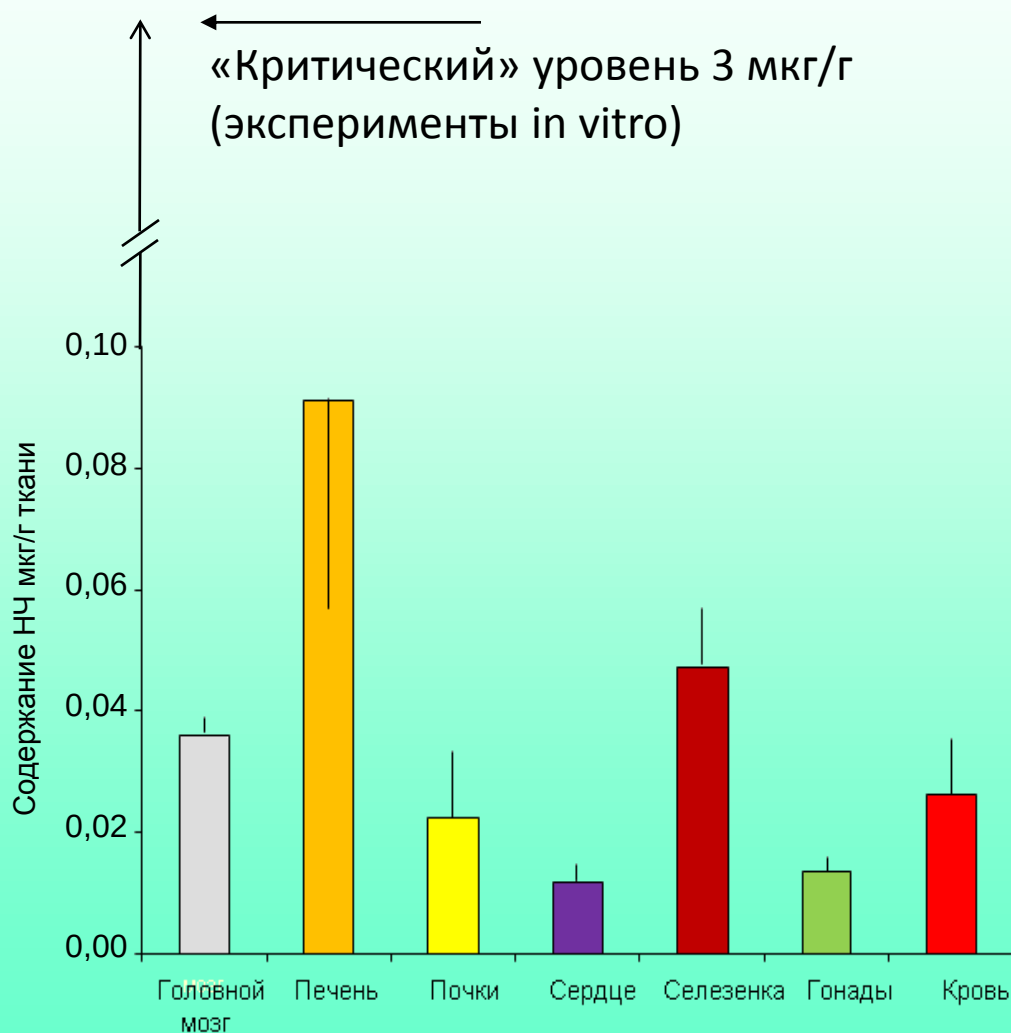
Преимущества:

- Высокая чувствительность
- Возможность одновременного анализа НЧ и оценки статуса эссенциальных и токсичных микроэлементов (Fe, Zn, Cu, Se и др.)

Оценка распределения по органам и тканям, бионакопления, ретенции



Оценка бионакопления НЧ серебра в 28-дневном подостром эксперименте (по данным нейтронно-активационного анализа)

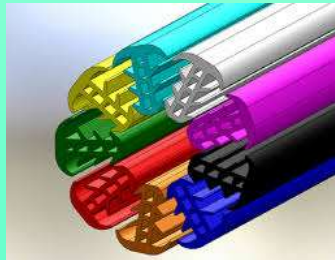


Исследования токсичности НЧ серебра должны быть продолжены в более широком интервале их размеров, при различном химизме поверхности и с учетом возможной кумуляции НМ в органах и тканях

Применение наноструктурного диоксида кремния



Наполнитель в
пластмассах,
полимерах,
лакокрасочной
продукции



Вспомогательное вещество
в фармацевтике



Пищевая
добавка



В том числе в БАД...



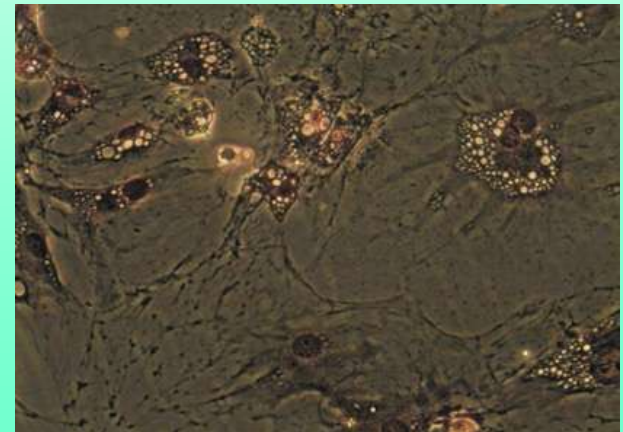
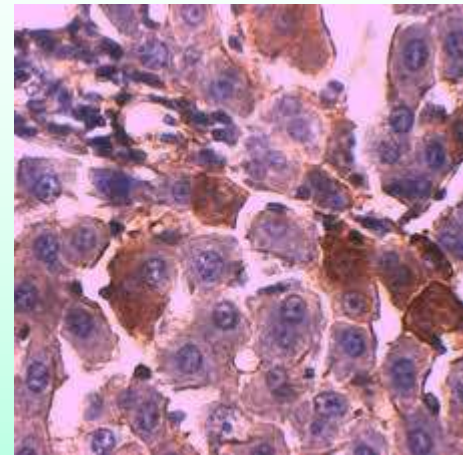


❑ Международная спецификация Codex Alimentarius на пищевую добавку E551 (диоксид кремния) не содержит информации о разрешенном размере её частиц

❑ По-видимому, в большом числе случаев диоксид кремния, применяемый в настоящее время в пищевой промышленности, является НАНОМАТЕРИАЛОМ

Наночастицы аморфного SiO_2 : данные in vitro

- ❑ Вызывают каталитическую генерацию свободнорадикальных соединений, в бесклеточной системе, в культуре кератиноцитов и альвеолярных эпителиоцитов человека.
- ❑ Цитотоксичны для клеток линии EAHY926 (клетки эндотелия кровеносных сосудов человека) в культуре.
- ❑ В культуре стволовых клеток эмбриона мыши подавляют дифференцировку в нормальные кардиомиоциты.
- ❑ Вызывают апоптоз и изменения в экспрессии p53, Bax и Bcl-2 в нормальных клетках печени линии L-02.



ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

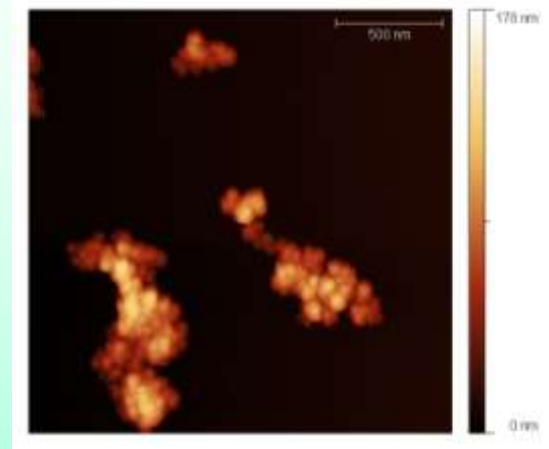
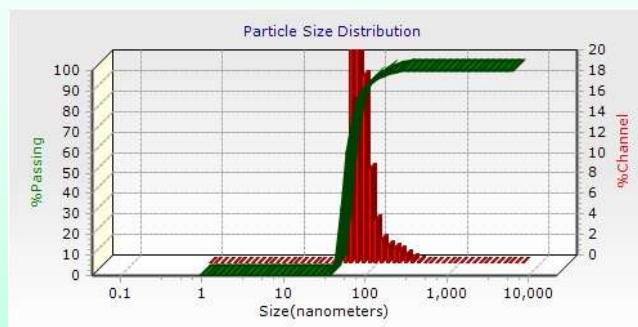
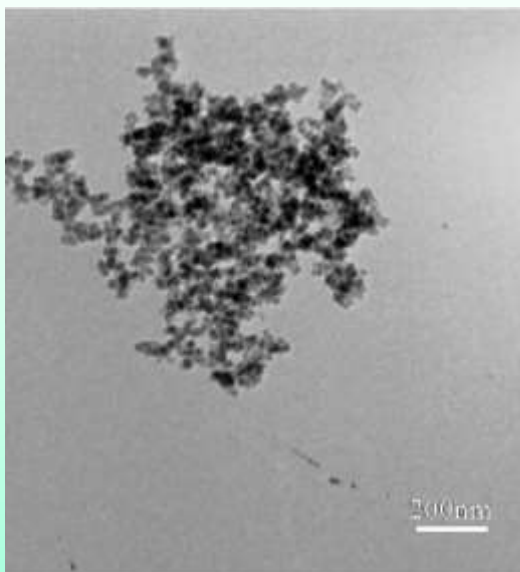
ИНЦИДЕНТ «MAGIC NANO» (Германия, 2006 год)

- Изменение рецептуры добавляемых в чистящий порошок для ванн **наночастиц силики** привело к развитию **острой интоксикации** у 70 человек, применявших средство, вследствие чего вся его партия была отозвана с рынка фирмой производителем

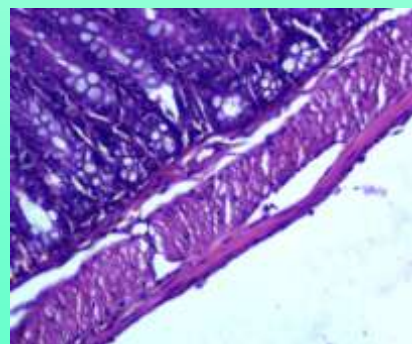
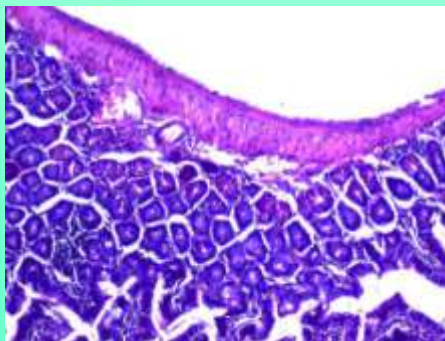




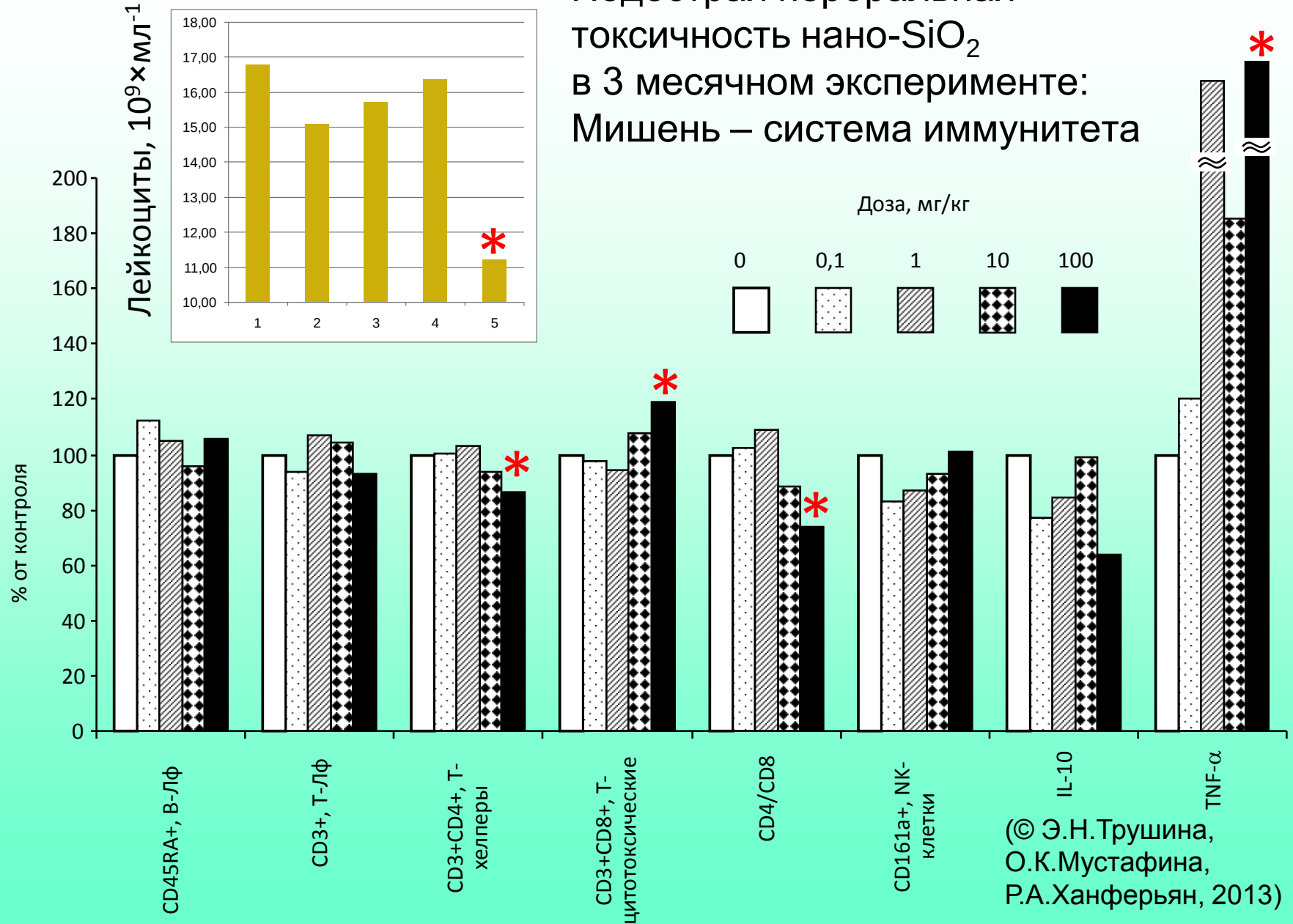
Острая пероральная токсичность нано-SiO₂: LD₅₀>5000 мг/кг (вещество малоопасное)



Данные морфологических исследований in vivo
(© Н.В.Зайцева, М.А.Землянова, В.Н.Звездин и др., 2013)



Подострая пероральная
токсичность нано-SiO₂
в 3 месячном эксперименте:
Мишень – система иммунитета





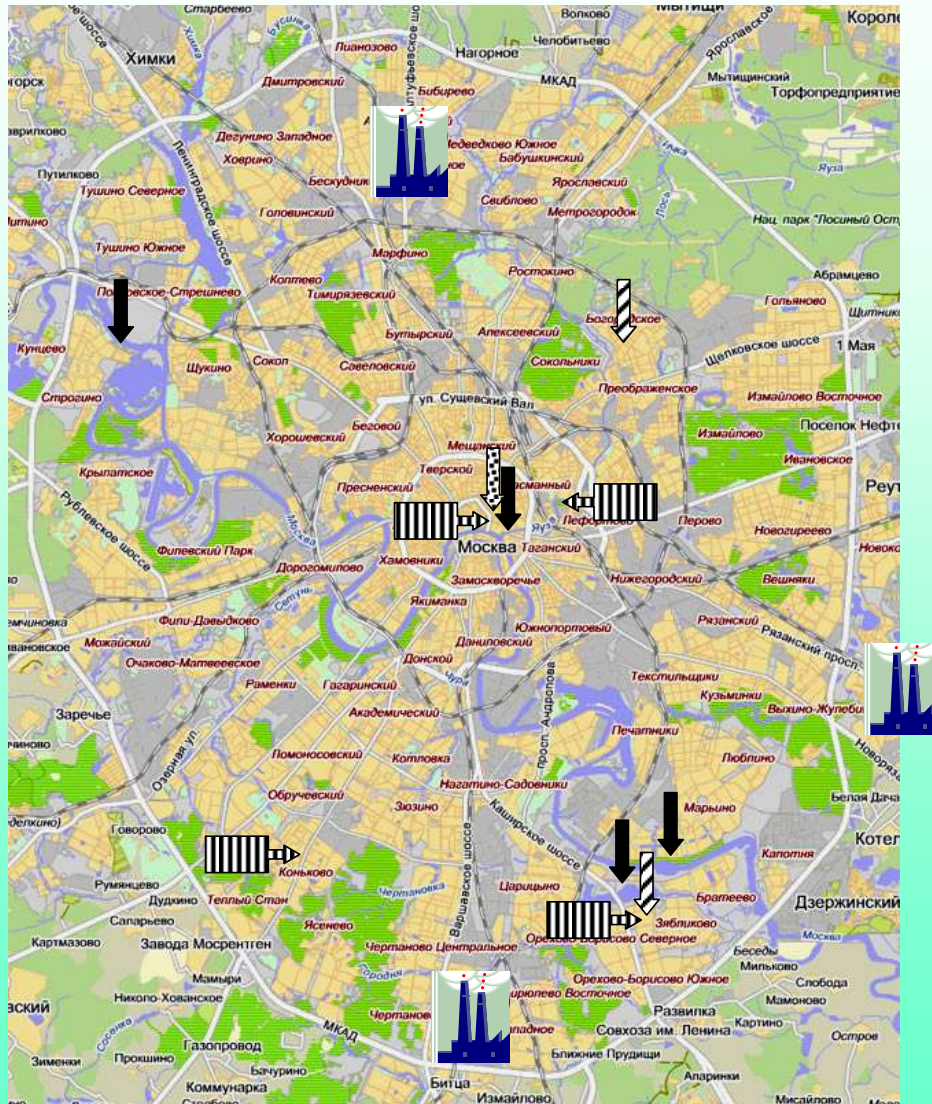
С учётом выявленных неблагоприятных эффектов в 3-месячном подостром эксперименте (**влияние на Т-клеточное звено иммунитета**) безопасная доза наноструктурного диоксида кремния типа «Аэросил» при пероральном поступлении **находится в интервале 10-100 мг/кг массы тела в день**

ОГРАНИЧЕНИЯ СУЩЕСТВУЮЩИХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА НАНОМАТЕРИАЛОВ

ТЭМ	Полуколичественный характер результатов. Недостаточная чувствительность.
МС-ИСП	Неспецифичен для наночастиц (дает информацию только о химическом составе). Пригоден только для целей скрининга наноматериалов.
ПЦР, ИФА	Узкая специфичность (пригодны только для отдельных видов биогенных наноматериалов).
Хроматографические методы, УЦ	Трудности пробоподготовки. Возможность артефактов.
АСМ	Не разработана для сложных природных матриц.
ДЛС и др. спектральные методы	Применимы только в оптически прозрачных средах.

Универсальный метод выявления и количественного анализа наночастиц и наноматериалов в составе сложных биологических матриц (ткани животных и растений, с/х сырьё, пищевые продукты и др.) в настоящее время НЕ РАЗРАБОТАН

Перечень контрольных точек для определения наночастиц серебра в составе объектов окружающей среды на территории г.Москвы



Отбор проб:



Водопроводной воды



Воды открытых водоёмов



Атмосферных осадков

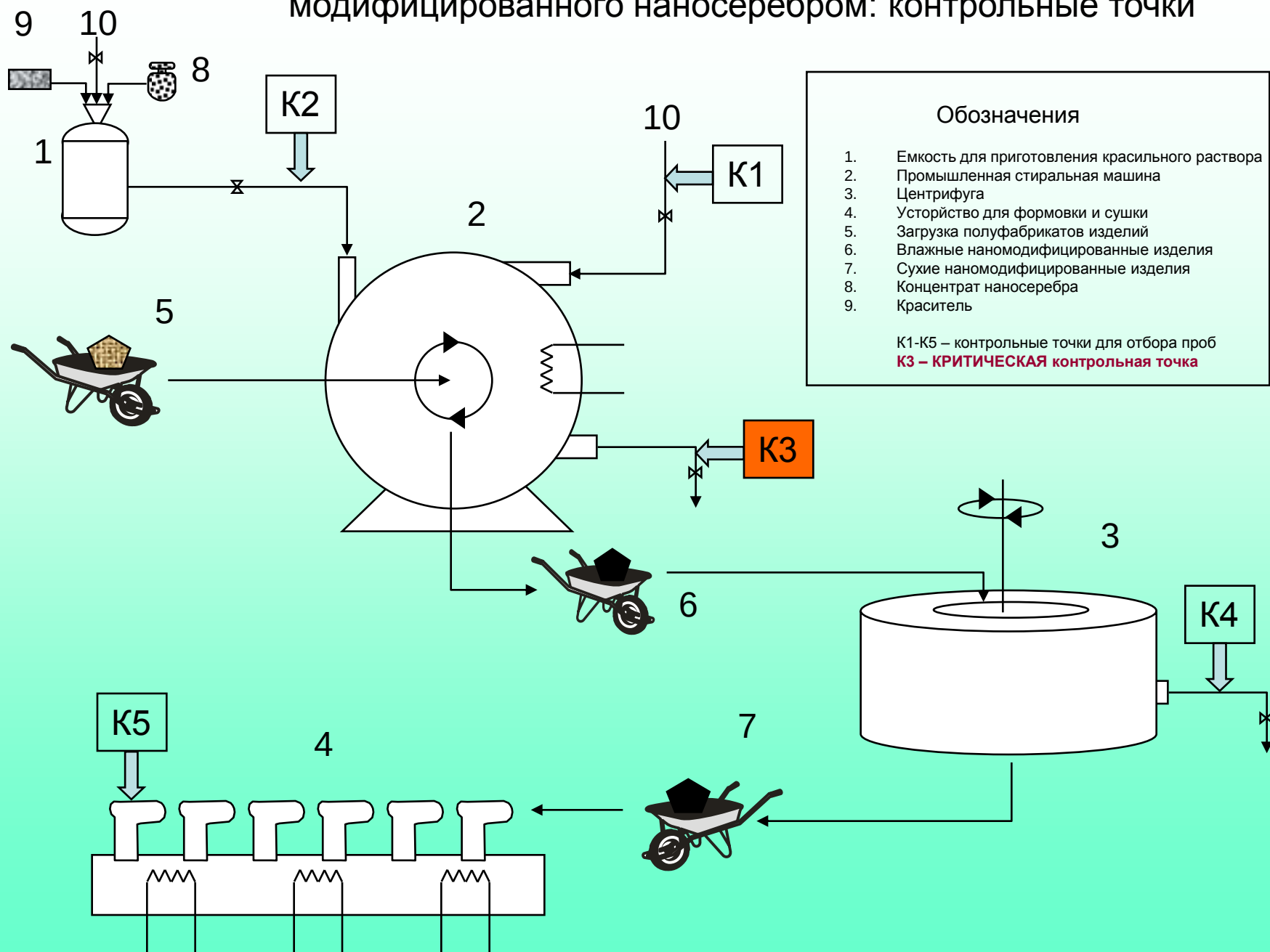


Растительности



Мусоросжигающие заводы

Технологическая схема производства текстиля, модифицированного наносеребром: контрольные точки



Характеристика риска развития неканцерогенных эффектов для НЧ/НМ на основе расчета коэффициентов опасности

- $HQ = Ed/RfD$
или
- $HQ = Ea/RfD$
или
- $HQ = Ec/RfC$

где:

HQ - коэффициент опасности;

D - средняя доза НЧ/НМ, ед/кг/сут

RfD - референтная (безопасная) доза, мг/кг;

RfC - референтная (безопасная) концентрация, мг/м³;

Ed , Ea и Ec – показатели экспозиции

- Индекс опасности для условий одновременного поступления нескольких НЧ/НМ

$$NI = \sum_{i=1}^N HQ_i$$

- суммарный индекс опасности при многосредовом и многомаршрутном воздействии

$$THI = \sum_{j=1}^M NI_j$$



Характеристика канцерогенных рисков НЧ/НМ на основе анализа медико-демографической информации

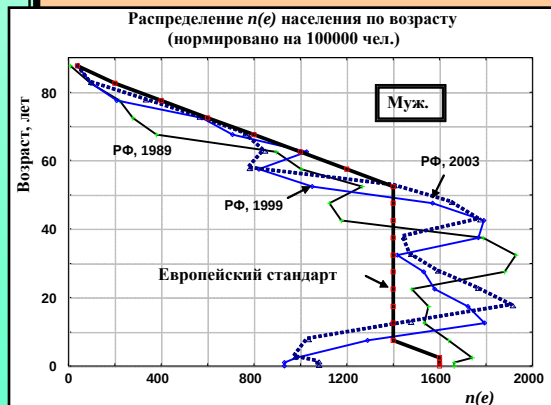
Специальный показатель риска $\mathcal{R}$ (для сравнения и нормирования риска):

Ущерб здоровью человека в потерянных годах жизни, отнесенный к годовой экспозиции (годовой дозе, году пребывания под риском и т.п.):

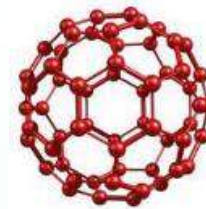
$\mathcal{R}$ = годовая «доза» (экспозиция) * ущерб от единицы «дозы» (экспозиции)

Размерность $\mathcal{R}$: [год (потеря) /год]

*Условно безразмерная величина:
потерянная доля года*



Заключение



Результаты оценки риска НЧ и НМ следует принимать во внимание при разработке системы принятия решений, направленных на снижение уровней риска НЧ и НМ для популяции путем контроля производства, оборота и использования продукции наноиндустрии, что объединяется общим термином «управление рисками»

Авторы доклада благодарят сотрудников ФГБУ «НИИ питания»

Трушину Э.Н., Мустафину О.К., Ханферьяна Р.А.,

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» ***Зайцеву Н.В., Землянову М.А., Звездина В.Н., Довбыш А.А.,***

ИНБИ им. А.Н.Баха ***Дзантиева Б.Б., Жердева А.В., Сафенкову И.В.,***

НИЦ «Курчатовский институт» ***Дёмина В.А., Дёмина В.Ф., Бузулукова Ю.П., Анциферову А.А.,***

материалы исследований которых были использованы в докладе