

*Т. М. Бойчук  
Н. Й. Андрійчук  
Л. І. Власик*

## ДО ПРОБЛЕМИ ОЦІНКИ ТОКСИЧНОСТІ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** нанотехнології,  
наноматеріали, нанотоксичність,  
наносрібло, токсикологічні дослід-  
ження.

**Резюме.** В оглядовій статті проаналізовані та узагальнені наукові публікації щодо оцінки потенційних ризиків наночастинок срібла (НЧС). Акцентовано увагу на фізико-хімічних особливостях поведінки НЧС та проблемах, які виникають при розробленні підходів до оцінки впливу наноматеріалів на здоров'я. Зроблено висновок про гостру необхідність створення стандартизованих протоколів та критеріїв оцінки шкідливого впливу НЧС на організм.

### Вступ

Останніми роками спостерігається стрімкий розвиток нової галузі науки – нанотехнології, яка займається синтезом дуже малих частинок (на рівні –  $10^{-9}$  м) різних речовин, матеріалів і виробів із них, а також вивчає їхні властивості на атомарному і молекулярному рівнях [2, 9, 17, 19, 54]. Під терміном «нанотехнологія» розуміють сукупність методів і прийомів, що забезпечують можливість під контролем спрямовано створювати і модифікувати об'єкти, які включають компоненти розміром 1–100 нм і які мають принципово нові якості, що дозволяють поліпшувати експлуатаційні та споживчі характеристики й властивості отриманих продуктів [12]. Однією з основних причин інтересу науковців до застосування наноматеріалів (НМ) є унікальні властивості, пов'язані з їх структурою: наноматеріали являють собою складні об'єкти, наноструктуровані на поверхні або в об'ємі й можуть розглядатись як особливий стан речовини, оскільки нанорозмірні частинки володіють надмірною в порівнянні з монолітними матеріалами енергією. Це пов'язано, в основному, з підвищеною кількістю атомів, що знаходяться в приповерхневих шарах та мають зв'язки, що не компенсуються на поверхні та порушену симетрію в розподілі сил, які діють на них. У результаті спостерігається висока активність наночастинок (НЧ) при взаємодії з навколишнім середовищем. Наприклад, прискорення процесів адсорбції, іонного й атомного обміну, контактної взаємодії із структурними елементами [1, 54]. Можливість досліджувати матерію на нанорівні з'явилася завдяки тунельній мікроскопії, атомно-силовій мікроскопії. Сучасна технологія стикається з проблемою, пов'язаною з виникненням аномальних властивостей матеріалів при переході від макрооб'єктів до нанорозмірних [16, 19].

Наночастинки і наноматеріали володіють комплексом фізичних, хімічних властивостей і біологічною дією, які часто радикально відрізняються від властивостей тієї ж речовини в формі суцільних фаз або макроскопічних дисперсій [20, 39, 44]. Ця специфіка наноматеріалів визначається законами квантової фізики (рис. 1).

Таким чином, наноматеріали необхідно відносити до нових матеріалів і продукції, характеристика потенційного ризику яких для здоров'я людини та стану середовища існування у всіх випадках є обов'язковою [20, 22, 23].

Серед наноматеріалів особливу увагу привертають наночастинки срібла (НЧС). Їх виготовляють у вигляді водних або органічних колоїдних дисперсій, стабілізованих поверхнево-активними речовинами [25]. Чисельні підходи синтезу розвиваються для отримання НЧС різних форм та розмірів, наприклад: лазерна абляція, гамма іррадіація, електронна іррадіація, хімічна редукція органічними та неорганічними агентами, фотохімічні методи, мікрохвильове процесування, термічна декомпенсація тощо [48]. НЧС синтезують різних форм: наносфери, нанопризми та нанодротинки. Наносрібло застосовують для надання антимікробних, антисептичних властивостей різним поверхням і матеріалам, зокрема предметам побутового вжитку (посуд, постіль, підгузки, матраци, лако-фарбові засоби, системи кондиціонування повітря, пральні машини), косметичним засобам (креми, шампуні, фарба для волосся), системам очистки питної води та води в басейнах, упаковкам для харчових продуктів, шовним та перев'язувальним матеріалам у медицині [15, 41, 43, 48]. НЧС мають надзвичайно велику питому площу поверхні, що збільшує площу контакту срібла з бактеріями або вірусами, значно покращуючи його бактерицидну дію [14]. Це дозво-

ляє в сотні разів знизити концентрацію срібла із збереженням всіх його бактерицидних властивостей [13]. У літературі наведені приклади успішного застосування нанопрепаратів срібла при лікуванні хворих на остеомієліт, в комплексному лікуванні бактеріального вагінозу, опікових та гнійних ран, хронічних запальних захворювань органів малого тазу, а також у травматології, онкології, ветеринарії тощо [11, 35, 46].

НЧС зазвичай менші 100 нм та включають в себе 20-15000 атомів срібла. У нанорозмірі срібло володіє особливими фізичними, хімічними та біологічними властивостями [32]. Враховуючи маленькі розміри, загальна площа НЧС максимально збільшена, відповідно збільшуючи активність срібла в співвідношенні до ваги [49]. Структуроване срібло та його частинки можуть вивільняти іони срібла ( $\text{Ag}^+$ ) – у результаті окислення або інших процесів – токсичні для бактерій, вірусів, грибів та водоростей. Іони срібла кріпляться до поверхні клітинної оболонки та порушують властиві їй функції [16, 21]. Проникаючи в клітину іони срібла руйнують її шляхом взаємодії із сірко- та фосфоромісними включеннями (протеїнами). У клітині НЧС продовжують вивільняти іони срібла, які експонують свій власний антибактеріальний ефект [40]. Специфічна дія срібла залежить від клітинної структури, а не від виду інфекції, на відміну від антибіотиків. Будь-яка клітина без хімічно стійкої стінки (бактерії, позаклітинні віруси) піддається впливу срібла за рахунок взаємодії із пептидогліканами [3].

Аналіз даних літератури свідчить, що наночастки срібла, порівняно зі звичайними мікрочастками, володіють не тільки більш вираженою фармакологічною активністю і токсичністю, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, через гематоенцефалічний бар'єр у центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патоморфологічні зміни у внутрішніх органах, а також мають тривалий період напіввиведення. При впливі наночастинок срібла на організм чітко простежується зв'язок «доза – ефект» [10, 24]. Токсичність наночастинок залежить від їх розмірів (чим менше частинка, тим більше відношення її площі поверхні до об'єму та

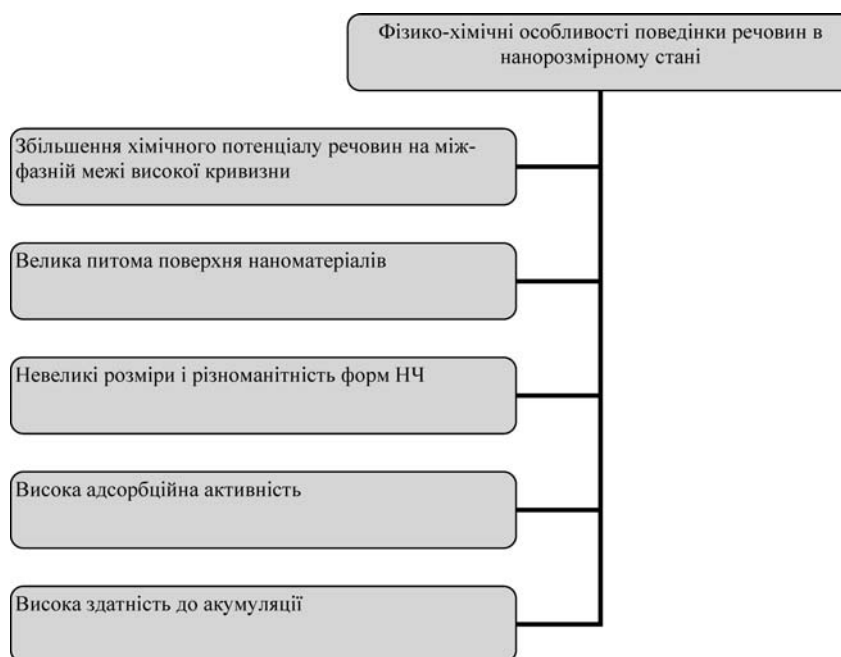


Рис.1. Фізико-хімічні особливості поведінки речовин в нанорозмірному стані

вище її хімічна реактивність і біологічна дія і форми [11]. Так, дрібні наночастини веретеноподібної форми викликають більш руйнівні ефекти в організмі, ніж подібні їм частки сферичної форми. Інформація про токсичні властивості НЧС нанопризм та нанодротинок в літературі поки що відсутні. Крім того, не існує єдиної думки щодо методичних підходів до оцінки токсичності НМ.

#### Мета дослідження

Провести аналіз доступних джерел літератури щодо методичних підходів до оцінки токсичності наносрібла.

Дослідження нанотоксичності срібла *in vivo*.

У літературі описані дослідження гострої, підгострої та субхронічної токсичності наносрібла сферичної форми різних розмірів, введеного шурам, мишам або морським свинкам ін'єкційно, внутрішньошлунково, внутрішньоочередивно, трансдермально та інгаляційно [26, 30, 36, 42].

Гостру інгаляційну токсичність НЧС досліджували вчені Південної Кореї на шурах Sprague-Dawley. Протягом чотирьох годин в інгаляційних камерах три групи тварин експонували наносріблом розміром 18-20 нм наступних концентрацій:  $0,94 \times 10^6$  част./ $\text{cm}^3$  (76 мг/ $\text{m}^3$ ),  $1,64 \times 10^6$  част./ $\text{cm}^3$  (135 мг/ $\text{m}^3$ ), та  $3,08 \times 10^6$  част./ $\text{cm}^3$  (750 мг/ $\text{m}^3$ ). У результаті 2-тижневого спостереження не виявлено змін у поведінці та масі тіла щурів, не зафіксовано особливих порушень з боку легених функцій, жодна тварина не загинула. Отже,  $\text{LC}_{50}$  для НЧС вище ніж  $3,08 \times 10^6$  част./ $\text{cm}^3$  (750 мг/ $\text{m}^3$ ) [28].

Привертають увагу дослідження інгаляційної токсичності НЧС німецьких вчених. Самки щурів Fisher підлягали одноразовому шестигодинному

впливу НЧС сферичної форми,  $3 \times 10^6$  част./см<sup>3</sup> розміром 15 нм. На 0-й, 1-й, 4-й та 7-й дні виявлена висока концентрація НЧС у легенях та крові, а також у назальній порожнині та легеневих лімфатичних вузлах, низька концентрація НЧС в печінці, селезінці, нирках, мозку і серці. Спостерігалось швидке зменшення концентрації НЧС у легенях (залишок до 4 % на 7 добу) та інших органах [45].

Інгаляційна токсичність НЧС досліджена на щурах лінії Вістар науковцями НМУ ім. О. О. Богомольця. НЧС у матриці NaCl сферичної форми розміром 28-30 нм вводили тваринам інтратрахеально в кількості 0,05 мг/кг маси тіла одноразово, у результаті чого спостерігали розвиток структурних змін в альвеолярному відділі легень, дистрофічно-деструктивні та запальні процеси в респіраторному відділі, характер яких змінювався в динаміці експерименту [18]. Крім цього виявлено порушення експресії генів *Per1*, *Clock*, *BMal1* [6], *mPINK SNARK* та *казеїнкінази-1* епсилон у печінці, легенях, сім'янику, нирках та міокарді [4], а також *6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази-4* (PFКФВ-4) та *гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази* (GAPDH) у головному мозку, та експресії гена *казеїнкінази-1ε* та циркадіанного гена *Per2* у різних органах щурів, що може призводити до порушення сигнальних каскадів у клітинах та розвитку патологічних станів у різних органах щурів [7].

У Південній Кореї дослідники проводили 28-денний та 90-денний експеримент для визначення інгаляційної токсичності НЧС на щурах Sprague-Dawley обох статей. У підгострому експерименті три групи тварин дихали забрудненим НЧС повітрям протягом 6 годин на добу, 5 днів на тиждень, 4 тижні. Обрані 3 дози –  $1,73 \times 10^4$  част./см<sup>3</sup>,  $1,27 \times 10^5$  част./см<sup>3</sup> та  $1,32 \times 10^6$  част./см<sup>3</sup>, розмір НЧС 12-15 нм. У результаті експерименту не виявлено особливих дозозалежних гематологічних чи гістопатологічних змін у щурів. Так, отримані дані вказують, що концентрація НЧС у повітрі, яка відповідає встановленій АСГІН (Американська конференція урядових та промислових гігієністів) ГДК срібного пилу – 0,1 мг/м<sup>3</sup>, не справляє помітних ефектів на здоров'я тварин. У субхронічному експерименті використовували НЧС розміром 18 нм, в наступних дозах –  $0,7 \times 10^6$  част./см<sup>3</sup>,  $1,4 \times 10^6$  част./см<sup>3</sup> та  $2,9 \times 10^6$  част./см<sup>3</sup>. Особливих дозозалежних змін поведінки, маси тіла та біохімічних показників не виявлено. При дослідженні розподілу НЧС у внутрішніх органах тварин спостерігали дозозалежну концентрацію наносрібла в крові, шлунку, мозку, печінці, нирках, легенях та яєчках. Гістопатологічне дослідження легень вказує на незначні по-

шкодження з хронічними альвеолярними запаленнями, периваскулярним інфільтратом та накопиченням альвеолярних макрофагів. Виявлено статевозалежне накопичення наносрібла в нирках (у самок концентрація в 3-4 рази вища) та гіперплазію епітелію жовчних шляхів (частіше у щурів жіночої статі). Крім цього, у самок спостерігалися поодинокі гепатоцелюлярні некрози із підвищеною кількістю еозинофілів та конденсованими звуженими ядрами. Основними органами-мішенями пролонгованої дії НЧС визначені легені та печінка [34, 37, 38, 50, 55].

Оцінку гострої токсичності НЧС при внутрішньошлунковому введенні 5 мг/кг НЧС, діаметром 2-10 нм, білим мишам проводили в Бангкокському університеті в Таїланді. У результаті експерименту жодна тварина не загинула, змін із боку маси тіла, поведінкових реакцій не виявлено. Гематологічні, біохімічні та гістопатологічні дослідження вказують на відсутність особливих порушень. Встановлено, що LD<sub>50</sub> колоїдного наносрібла вище 5 мг/кг. Крім цього, досліджено гостру подразнюючу дію НЧС на слизову оболонку ока та шкіру морських свинок. Загибелі тварин та ознак інтоксикації не спостерігалось протягом 72 годин після закапування колоїдного розчину НЧС в дозах 1,50 ppm, 2 ppm та 5 ppm (частинок на мільйон), хоча короточасне подразнення кон'юктиви відмічено в деяких тварин в ранньому 24-годинному обсерваційному періоді після введення 5 ppm. Після 24-годинної нашкірної експозиції НЧС у концентраціях 50 та 100 ppm жодна тварина не загинула, ознак penetрації та інфільтрації наносрібла не виявлено [29].

Гостру токсичність НЧС досліджували вчені Південної Кореї. семитижневим мишам одноразово внутрішньошлунково вводили 2,5 г наносрібла (розчин AgNO<sub>3</sub> та NaBH<sub>4</sub>), розмір НЧС 13 нм, через три доби проводили гістопатологічне дослідження печінки. Виявлено фокальну інфільтрацію порталних трактів печінки, неспецифічні фокальні геморагії в серці, фокальну інфільтрацію лімфоцитів у кишечнику, неспецифічну медулярну гіперемію селезінки [33].

Оцінку гострої токсичності НЧС у стабілізованих розчинах та в композиційній системі на основі високодисперсного кремнезему проводили в ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Марзєєва АМН України». Білим безпородим мишам та щурам внутрішньошлунково вводили 0, 0,016 % та 0,0324 % розчин срібла в максимально можливих об'ємах (1 см<sup>3</sup> та 5 см<sup>3</sup> відповідно), в результаті чого жодна тварина не загинула [2].

Генотоксичність та статевозалежний розподіл НЧС у тканинах вивчали на щурах Sprague-

Dawley у 28-денному експерименті. НЧС розміром 60 нм вводили трьом групам тварин у дозах 30, 300, 1000 мг/кг оральним шляхом. Виявлені дозозалежні пошкодження печінки, які проявлялися змінами показників активності лужної фосфатази та холестеролу, при введенні понад 300 мг/кг наносрібла. Дозозалежну кумуляцію срібла спостерігали в тканинах внутрішніх органів щурів, як і при інгаляційному надходженні НЧС. Відзначена статевозалежна відмінність у розподілі НЧС у нирках, а саме концентрація НЧС вдвічі більша в нирках щурів жіночої статі, аніж у самців. Не виявлено генотоксичності при дослідженні кісткового мозку тварин обох статей. Встановлено показники LOAEL та NOAEL для 28-денного експерименту з оральним шляхом введення НЧС – 300 та 30 мг/кг відповідно [56]. Субхронічну токсичність наносрібла розміром 56 нм досліджено на щурах Fisher обох статей під час 90-денного експерименту. Трьом групам тварин вводили наступні дози НЧС - 30, 125 та 500 мг/кг. Відзначено незначне зменшення маси тіла щурів чоловічої статі ( $P < 0,05$ ) після 4-го тижня експерименту без особливих змін із боку поведінкових реакцій. При введенні дози понад 125 мг/кг спостерігали незначне порушення функцій печінки, за рахунок змін показників активності лужної фосфатази та холестеролу, як і в попередньому дослідженні. Гістопатологічні дослідження вказували на високий відсоток гіперплазії жовчних проток із наявністю некрозів, фіброзів та пігментацій. Виявлений дозозалежний розподіл НЧС у внутрішніх органах тварин та відзначена статевозалежна відмінність у розподілі НЧС у нирках, а саме концентрація НЧС вдвічі більша в нирках щурів жіночої статі, аніж у самців. Встановлено показники LOAEL та NOAEL для 90-денного експерименту з оральним шляхом введення НЧС – 125 та 30 мг/кг відповідно [51].

Кінетику тканинного розподілу НЧС різного розміру (20, 80, 110 нм) при однократному та повторному (1р/добу протягом 5 днів) в/в введенні самцям щурів лінії Wistar досліджували вчені Нідерландів. Наносрібло розміром 20 нм сконцентровувалося здебільшого в печінці, з наступною концентрацією в нирках та селезінці, у той час коли більші наночастинки депонувалися переважно в селезінці, пізніше – в печінці та легенях. В інших досліджуваних органах, а саме мозку, серці та яечках, особливих розмірозалежних відмінностей не виявлено. Повторна експозиція НЧС свідчить про кумуляцію срібла в печінці, легенях та селезінці, вказуючи на потенційні органи-мішені при багатократному введенні [52].

Дослідження гострої токсичності при нашкірному нанесенні 1000 і 10000 мкг/мл НЧС

самцям гвінейських свинок та субхронічної токсичності в трьох дозах 100, 1000 та 10000 мкг/мл проводили вчені Ірану. Особливих змін із боку маси тіла чи візуальних макроскопічних змін не виявлено, гістопатологічне дослідження вказує на дозозалежні зміни з боку шкіри, печінки та селезінки тварин у результаті гострого експерименту. У ході субхронічного експерименту спостерігали запальні процеси шарів шкіри, знижену щільність епідермісу та сосочкового шару дерми, збільшення кількості клітин Лангерганса; гістопатологічно виражений гепато- та спленотоксичний ефект [27].

Механізм впливу НЧС на гіпокампульну синаптичну пластичність та просторову пізнавальну здатність щурів описаний у роботі китайських науковців. Протягом 14 днів один раз на дві доби двом групам щурів вводили НЧС розміром 50-100 нм у вигляді назальних крапель у дозах 3 мг/кг та 30 мг/кг відповідно. Виявлено погіршення пам'яті та пошкодження синаптичної пластичності, гіпокампульної функції, у тому числі оксидативний стрес, дефекти ДНК та апоптоз у нейронах [53].

Привертають увагу дослідження іранських вчених впливу НЧС на кишечник та печінку курчат бройлера. Для експерименту були обрані три дози – 300, 600, 900 ppm (частинок на мільйон). У загальному особливих змін із боку клітин печінки не виявлено для вказаних концентрацій. Спостерігали дозозалежне зростання коефіцієнту абсорбції та конверсії внаслідок збільшення висоти щіткової облямівки, що абсорбує нутрієнти в кишечнику [31].

У науковому огляді вітчизняних вчених [24] наводиться приклад виникнення тотальної алопеції та повної відсутності нігтьових пластинок у робітників, які упродовж 6-20 років займалися переплавою срібла чи платини. Автори не виключають, що розвиток алопеції виникав унаслідок дії НЧС і платини, які утворювалися при високотемпературних процесах, на стовбурові клітини волосяних фолікулів [24].

Незважаючи на зростаюче застосування НЧС в народному господарстві, гігієнічних нормативів для них не встановлено в жодній країні світу. Однак окремі кроки в цьому напрямку вже зроблено. Так, у Великобританії запропоновано застосовувати коефіцієнти безпеки для розрахунку тимчасових гранично припустимих рівнів впливу НЧ на працюючих. Робоча група із наноматеріалів Організації економічного співробітництва та розвитку (Organisation for Economic Cooperation and Development, OECD) погодила перелік пріоритетних наноматеріалів. Для наносрібла наведено кількісну концентрацію частинок, яка необхідна для досягнення масової концентрації в 0,1 мг/

м<sup>3</sup> при таких розмірах частинок: 20, 50, 100, 200 нм (2 275 809 част./см<sup>3</sup>, 145 652 част./см<sup>3</sup>, 18 206 част./см<sup>3</sup>, 2 276 част./см<sup>3</sup> відповідно). Важливо, що рекомендовані контрольні рівні створені для зменшення експозиції, але не підтверджені токсикологічними дослідженнями. Таким чином, навіть там, де експозиція не перевищує даних рекомендованих меж, залишається ризик для здоров'я працюючих [5]. У Російській Федерації з 2009 року впроваджені “Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека”, які містять схему стандартизованого протоколу та вимоги до звіту про проведення дослідження. Детально описані підходи до оцінки фізико-хімічних та молекулярно-біологічних характеристик НЧ, розроблені алгоритми для оцінки потенційної небезпечності наноматеріалів. Крім цього, наведені приклади оцінки потенційної небезпеки НЧС. Однак даний алгоритм не враховує форму та питому площу поверхні НЧС [20, 22, 23].

### Висновки

Таким чином, підсумовуючи дані літератури, слід зазначити, що стрімкий розвиток нанотехнологій вимагає настільки ж швидкої розробки підходів до оцінки токсичності НМ. Але питання вивчення безпеки нанотехнологій і наноматеріалів поки що перебувають на стадії розробки норм, вимог, методологій та стандартів. Щодо загальних питань екологічної безпеки нанотехнологій, відчутний дефіцит інформації. Наукові дослідження, присвячені впливу НМ на здоров'я людини, тварин, рослин і екологічну стійкість довкілля, не охоплюють великої кількості використовуваних або перспективних їх видів, різноманітності факторів можливого впливу на здоров'я. І, хоча, у деяких публікаціях йдеться про те, що не всі наночастинки шкідливі для живих організмів, у науковій літературі з кожним роком накопичується інформація, яка свідчить про наявність потенційної та реальної небезпеки наноматеріалів для живих організмів. Вже доведено, що токсичність вивчених наноматеріалів залежить від форми, розміру, вихідного матеріалу, площі поверхні, заряду, дози, шляху надходження, концентрації в органі-мішені, розчинності і тривалості дії. Відомо також, що НЧ потрапляють до організму людини через дихальні шляхи, але можуть проникати й через шлунково-кишковий тракт або через шкіру й циркулюють у кровеносних та лімфатичних судинах, проявляючи тропність до певних тканин [12].

Аналіз літератури свідчить про наявність інформації щодо токсичних властивостей НЧС лише сферичної форми. Водночас бракує інформації про токсичні властивості нанопризм (нанотрикутники, нанодекаедри, нанооктаедри і т.д.).

На цьому фоні токсикологічний аспект застосування наносрібла в народному господарстві є недостатньо вивченим, залишаючи досліднику більше запитань, ніж відповідей [8].

Варто відмітити, що на сьогоднішній день у провідних країнах світу активно ведуться пошуки шляхів адаптації існую-



Рис.2. Проблеми, які виникають при розробці підходів для оцінки впливу наноматеріалів на організм

чих традиційних підходів до оцінки ризику нових нанорозмірних матеріалів та речовин. У першу чергу потрібно зазначити, що для оцінки та керування ризиком необхідна набагато більша база експериментальних даних, ніж та, що наразі накопичена з цієї проблеми (рис.2) [5].

Таким чином, актуальним завданням при прогнозуванні ризику для здоров'я від НЧС є удосконалення традиційних та розроблення нових підходів до проведення попередніх токсикологічних досліджень наноматеріалів на етапі початку їх виробництва, побутового чи промислового застосування. Необхідно відзначити нагальність досліджень токсичності і небезпечності НЧС різної форми та розмірів при всіх шляхах потрапляння в організм, враховуючи їх фізико-хімічні та медико-біологічні властивості.

### Перспективи подальших досліджень

На часі розрахунки ризиків, гігієнічне нормування НЧС у повітрі робочої зони та об'єктах навколишнього середовища, стандартизація методів визначення НЧ на виробництві та довкіллі.

**Література.** 1. Антимікробний вплив препаратів наночастинок металів на мікрофлору харчових продуктів / В.В. Олішевський, А.І. Маринін, Ю.О. Дашковський // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2011. - № 1. С. 46–52. 2. Антимікробні та токсичні властивості наночастинок срібла у стабілізованих розчинах та у композиційній системі на основі високодисперсного кремнезему / А.М.Сердюк, В.Ф.Бабій, Г.І.Корчак та інш. // *Environment and Health*. – 2010. – № 4. – С. 3–7. 3. Бондаренко Ю. Г. Медико-екологічна оцінка використання нанотехнологій в різних галузях народного господарства / Ю. Г. Бондаренко, І. В. Хоменко // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2011. – № 2 (24). – С. – 139–143. 4. Вплив наночастинок срібла на експресію SNF1/AMP-активуючої протеїнкінази та кazeїнкінази-1ε-спілон у різних органах щурів / Д. О. Мінченко, І. В. Божко, Т. О. Зінченко та інш. // *Фізика живого*. – 2010. – Т. 18, №1. – С. 118–124. 5. До проблеми регламентації наноматеріалів / О.В. Демецька, О.Б. Леоненко, Т.Ю. Ткаченко та ін. // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2012. - № 1. – С. 52–56. 6. Зміни у рівні експресії циркадіальних генів PER1, CLOCK I BMAL1 у печінці, легені, сім'янику, нирці та серці щурів за дії на організм наночастинок срібла / Д. О. Мінченко, І. В. Божко, Т. О. Зінченко та інш. // *Біологічні Студії / Studia Biologica*. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 5–14. 7. Експресія кazeїнкінази-1ε та Per2 у печінці, легенях, нирках, сім'яниках та міокарді при дії на організм щурів наночастинок срібла / О. П. Яворовський, О. Г. Мінченко, Д. О. Мінченко та інш. // *Ж. Акад. мед. наук України*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 160–167. 8. Медичне застосування наночастинок срібла: токсикологічний аспект / І. С. Чекман, А. О. Прискока, В. Ф. Бабій та інш. // *Современные проблемы токсикологии*. – 2010. – № 4. – С. 10–13. 9. Михайленко В. М. Нанотехнології – перспективи застосування та ризики для здоров'я людини / В. М. Михайленко, П. М. Михайленко, Л. О. Слейко // *Онкологія*. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 0–6. 10. Москаленко В. Ф. Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічної безпеки нанотехнологій, наночастинок та наноматеріалів (аналітичний огляд) / В. Ф. Москаленко, О. П. Яворовський // *Науковий вісн. Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. – 2009. – № 3. – С. – 25–35. 11. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О. О. Савенкова, В. Ф. Шаторна, І. С. Чекман та ін. // *Вісн. ЛНУ ім. Т. Шевченка*. – 2011. - № 18 (229). – С. 151–158. 12. Перспективи впровадження нанотехнологій і наноматеріалів у харчовій промисловості, їх гігієнічна оцінка та актуальні завдання наногігієни хар-

чування / М. Г. Проданчук, В. І. Слободкін, А. Є. Подрушняк та інш. // *Проблеми харчування*. – 2010. № 3–4. – С. – 5–14. 13. Рибачук А. В. Протимікробні властивості наносрібла / А. В. Рибачук, І. С. Чекман // *Укр. науково-медичний молодіжний ж.* – 2009. – № 2. – С. – 32–36. 14. Савенкова О. О. Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О. О. Савенкова, В. Ф. Шаторна, І. С. Чекман та інш. // *Вісн. ЛНУ імені Тараса Шевченка*. – 2011. - № 18 – С. 151–159. 15. Чекман І. С. Нанобіотехнології: клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман, А. В. Рибачук // *Ліки України. Діабет і серце*. – 2010. – № 1. – С. 88–92. 16. Чекман І. С. Наногенотоксикологія: вплив наночастинок на клітину / І. С. Чекман, М. О. Говоруха, А. М. Дорошенко // *Укр. мед. часопис*. – 2011. № 1 (81). – С. 30–35. 17. Чекман І. С. Наночастинок: Властивості та перспективи застосування / І. С. Чекман // *Укр. біохімічний ж.* – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 122–129. 18. Яворовський О. П. Ультраструктурні зміни респіраторного відділу легень щурів на ранніх етапах після введення наносрібла / О. П. Яворовський, Т. О. Зінченко, Т. П. Куфтирева // *Ж. Акад. мед. наук України*. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 474–482. 19. Андрусишина І. Н. Наночастинок металів: способи отримання, фізико-хімічні властивості, методи дослідження та оцінка токсичності / І. Н. Андрусишина // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2011. - № 3. – С. 5–14. 20. Методичні рекомендації МР 1.2.2522-09 “Методичні рекомендації по виявленню наноматеріалів, представляючих потенційну небезпечність для здоров'я людини” (Введені в дію з 2 липня 2009 г.). Федеральна служба по надзору в сфері захисту прав споживачів і благополуччя людини. – Москва, 2009. – 28 с. 21. Наносеребро: технології отримання, фармакологічні властивості, показання та застосування / І. С. Чекман, Б. А. Мовчан, М. І. Загородний та інш. // *Препарати і технології*. – 2008. – № 5 (51). – С. 32–34. 22. Оцінка безпеки наноматеріалів. Методичні рекомендації. Москва, 2007. – 41 с. 23. Приказ Федеральної служби по надзору в сфері захисту прав споживачів Російської Федерації от 03.07.2007 № 280 «О надзорі за виробництвом, використовуючим нанотехнології і оборотом продукції, що містить наноматеріали». 24. Проданчук Н.Г. Нанотоксикологія: стан і перспективи досліджень / Н. Г. Проданчук, Г.М. Балан // *Современные проблемы токсикологии*. – 2009. - № 3-4. – С. 4-20. 25. Токсикологічна характеристика металічного срібла в експерименті на лабораторних тваринах [Електронний ресурс] / С.А.Хотимченко, І.В. Гмошинський // *Тезиси II Форуму по нанотехнологіям “Rusnanotech-2008”*: <http://rusnanotech08.ru...pdf>. 26. A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity / H. J. Johnston, G. Hutchison, F. M. Christensen [et al.] // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2010. – Vol. 40 (4). – P. 328–346. 27. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig / M. Korani, S. M. Rezayat, K. Gilani [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2011. Vol. 6. – P. 855–862. 28. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles / J. H. Sung, J. H. Ji, K. S. Song [et al.] // *Toxicology and Industrial Health*. – 2011. – Vol. 27 (2). – P. 149–154. 29. An evaluation of acute toxicity of colloidal silver nanoparticles / P. Maneewattanapinyo, W. Banlunara, C. Thammacharoen [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 2011. - Vol. 73 (11). – P. 1417–13. 30. Ahamed M. Silver nanoparticles applications and human health / M. Ahamed, M. S. AlSalhi, M. K. J. Siddiqui // *Clinica Chimica Acta*. – 2010. - Vol. 411. – P. 1841–1848. 31. Ahmadi J. Pathological study of intestine and liver in broiler chickens after treatment with different levels of silver nanoparticles / J. Ahmadi, M. Irani and M. Choobchian // *World Applied Sciences Journal*. – 2009. – Vol. 7 (Supplement 1). P. 28–32. 32. Chen X. Nanosilver: A nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluesener // *Toxicology Letters*. – 2008. – No 176. – P. 1–12. 33. Comparison of acute responses of mice livers to short-term exposure to nano-sized or micro-sized silver particles / Kyungeun Cha, Hye-Won Hong, Yeon-Gil Choi [et al.] // *Biotechnol Lett*. – 2008. – Vol. 30. – P. 1893–1899. 34. Effects of repeated silver nanoparticles exposure on the histological structure and mucins of nasal respiratory mucosa in rats / J. Hyuna, B. S. Leeb, H. Y. Ryu [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2008. – Vol. 182. – P. 24–28. 35. Fung M. C. Silver Products for Medical Indications: Risk-Benefit Assessment / Man C.

- Fung, Debra L. Bowen // *Clinical Toxicology*. – 1996. - Vol. 34(1). – P. 119-126. 36. Hussain S. M. Safety evaluation of silver nanoparticles: inhalation model for chronic exposure / S. M. Hussain, J. J. Schlager // *Toxicological Sciences*. - 2009. – Vol. 108 (2). – P. 223–224. 37. In vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure / J. S. Kim, J. H. Sung, J. H. Ji // *Safety and Health at Work*. – 2011. – Vol. 2. – P. 34–38. 38. Lung Function Changes in Sprague-Dawley Rats After Prolonged Inhalation Exposure to Silver Nanoparticles / J. H. Sung, J. H. Ji, J. U. Yun [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 567–574. 39. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment / A. M. Schrand, M. F. Rahman, S. M. Hussain [et al.] // *Wires Nanomedicine and Nanobiotechnology*. – 2010. - Vol. 2. – P. 544–568. 40. Nanosilver / R. Fries, S. Greller, M. Simky [et al.] // *Nano Trust Dossiers*. – 2010. - No. 010. – P. 1–7. 41. Nanosilver – a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment / S. W. P. Wijnhoven, W. J. G. M. Peijnenburg, C. A. Herberths [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2009. – Vol. 3 (2). – P. 109–138. 42. Nanosilver induces minimal lung toxicity or inflammation in a subacute murine inhalation model / L. V. Stebounova, A. Adamcakova-Dodd, J. S. Kim [et al.] // *Particle and Fibre Toxicology*. – 2011. - No 8. – P. 1–12. 43. Nowak B. 120 years of nanosilver history: implications for policy makers / B. Nowak, H. F. Krug, M. Height // *Environmental science & technology*. – 2011. – Vol. 45. – P. 1177–1183. 44. Panyala N. R. Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health? / N. R. Panyala, E. M. Pena-Mendez, J. Hazel // *Journal of Applied Biomedicine*. - 2008. - No 6. – P. 117–129. 45. Pulmonary and Systemic Distribution of Inhaled Ultrane Silver Particles in Rats / S. Takenaka, E. Karg, C. Roth [et al.] // *Environmental Health Perspectives*. - 2001. – Vol. 109 (4). – P. 547–551. 46. Rani A. Antiproliferative activity of silver nanoparticles / A. Rani, P. Hande, S. Valiyaveetil // *BMC Cell Biology*. – 2009. – Vol. 10 (65). – P. 1–14. 47. Samberg M. E. Antibacterial efficacy of silver nanoparticles of different sizes, surface conditions and synthesis methods / M. E. Samberg, P. E. Orndorff, N. A. Monteiro-Riviere // *Nanotoxicology*. – 2011. – Vol. 5 (2). P. - 244–253. 48. Silver nanoparticles. / R.R. Khaydarov, R.A. Khaydarov, Y. Estrin [et al.] // *Nanomaterials: Risks and Benefits*. – 2009. – P. 287–297. 49. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities / Chun-Nam Lok, Chi-Ming Ho, Rong Chen [et al.] // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2007. - Vol. 12. – P. 527–534. 50. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / J. H. Jung, J. H. Ji, J. D. Park [et al.] // *Toxicological Science*. – 2009. – Vol. 108 (2). – P. 452–461. 51. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles / Y. S. Kim, M. Y. Song, J. D. Park [et al.] // *Particle and Fiber Toxicology*. – 2010. – Vol. 7 (20). – P. 1–12. 52. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes / D. P. K. Lankveld, A. G. Oomen, P. Krystek [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. - No 31. – P. 8350–8361. 53. The possible mechanism of silver nanoparticle impact on hippocampal synaptic plasticity and spatial cognition in rats / Y. Liua, W. Guana, G. Ren [et al.] // *Toxicology Letters*. – 2012. – Vol. 209. – P. 227–231. 54. Toxicity Evaluation for Safe Use of Nanomaterials: Recent Achievements and Technical Challenges / S. M. Hussain, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand [et al.] // *Advanced Materials*. – 2009. - No 21. – P. 1549–1559. 55. Twenty-Eight-Day Inhalation Toxicity Study of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats / Jun Ho Ji, Jae Hee Jung, Sang Soo Kim [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2007. - No. 19. – P. 857–871. 56. Twenty-Eight-Day Oral Toxicity, Genotoxicity, and Gender-Related Tissue Distribution of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats / Y. S. Kim, J. S. Kim, H. S. Cho [et al.] // *Inhalation Toxicology*. – 2008. – Vol. 20. – P. 575–583.

## К ОЦЕНКЕ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

*Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрійчук, Л. І. Власик*

**Резюме.** В обзорной статье проведен анализ и обобщение научных публикаций относительно оценки потенциального риска наночастиц серебра (НЧС). Акцентируется внимание на физико-химических особенностях поведения НЧС и проблемах, которые возникают при разработке подходов к оценке влияния наноматериалов на здоровье. Сделано заключение относительно острой необходимости создания стандартизированных протоколов и критериев оценки вредного воздействия НЧС на организм.

**Ключевые слова:** нанотехнологии, наноматериалы, нанотоксичность, наносеребро, токсикологические исследования.

## TO AN EVALUATION OF TOXICITY OF SILVER NANOPARTICLES

*T.M. Boichuk, N. Jo. Andriichuk, L. I. Vlasik*

**Abstract.** An analysis and a generalization of scientific publications concerning an evaluation of a potential risks of silver nanoparticles (SNP) has been carried out in the article. Attention is accentuated on the physico-chemical peculiarities of SNP behavior and problems arising when elaborating approaches to an evaluation of the influence of nanomaterials upon health. A conclusion has been drawn in relation to acute need of creating standardized reports and criteria for the evaluation of the SNP harmful influence on the organism.

**Key words:** nanotechnologies, nanomaterials, nanotoxicity, nanosilver, toxicological research.

*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)*

*Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol. 11, №4 (40). - P. 151-157.*

*Надійшла до редакції 07.02.2012*

*Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький*

*© Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрійчук, Л. І. Власик, 2012*