



ВОЗДЕЙСТВИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА: КОНЦЕПЦИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

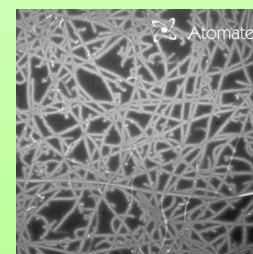
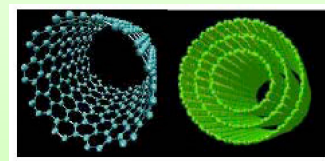
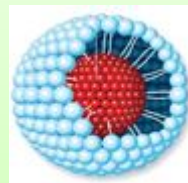


академик РАМН, профессор
В.А.Тутельян

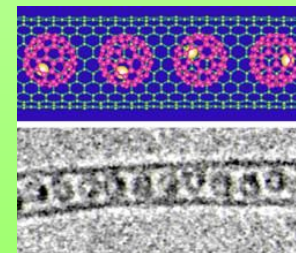
ИИИ питания РАМН
tutelyan@ion.ru

ОБЛАСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ

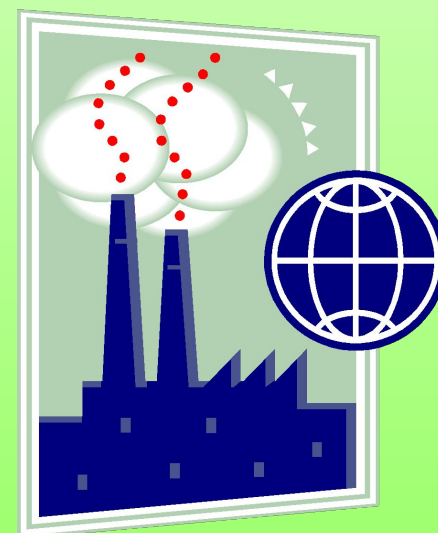
- Микроэлектроника
- Конструкционные материалы
- Химический катализ
- Лакокрасочная промышленность
- Моющие и косметические средства
- Медицина и фармацевтическая промышленность
- Товары народного потребления
- Пищевые производства
- и др...



Число известных наноматериалов, их производимые количества и область их использования постоянно расширяются



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

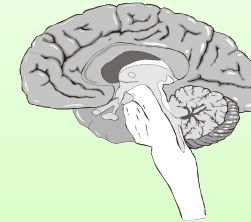


ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ

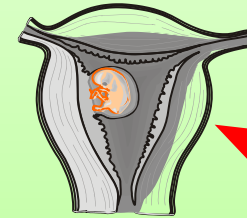
- **НЕБОЛЬШОЙ РАЗМЕР НАНОЧАСТИЦ**

- Это позволяет им проникать через клеточные мембраны и находиться внутри структуры ДНК или белка и, тем самым, изменять их функции.
- Наночастицы способны легко проникать через барьеры организма и накапливаться во внутренней среде

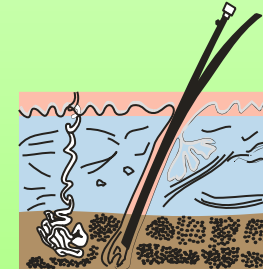
Проникновение через гематоэнцефалический барьер



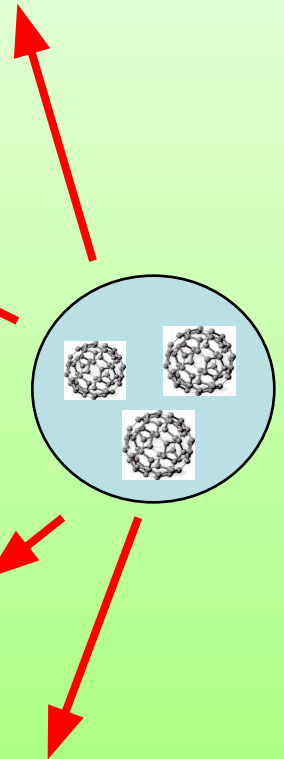
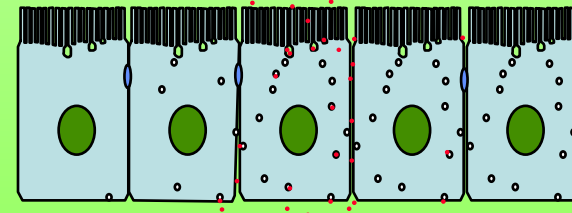
Трансплацентарный перенос



Проникновение через неповреждённую кожу



Проницаемость эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта



ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ

- **БОЛЬШАЯ УДЕЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ**
(эффект повышения химического потенциала веществ в ультрадисперсной форме приводит к аномальному увеличению растворимости и реакционной способности веществ в составе наноматериалов и, тем самым, приводит к увеличению токсичности)

$$\mu(r) = \mu_0 + \frac{2\sigma v}{r}$$

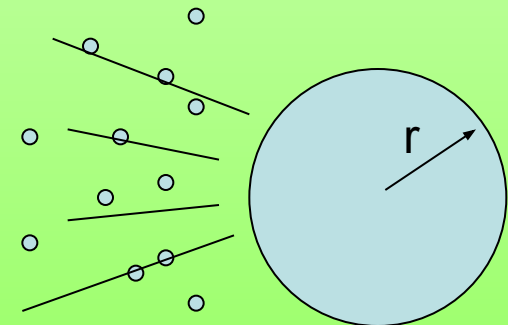
μ – хим. потенциал, Дж/моль

σ – межфазная свободная энергия, Дж/м²

r – радиус кривизны, м

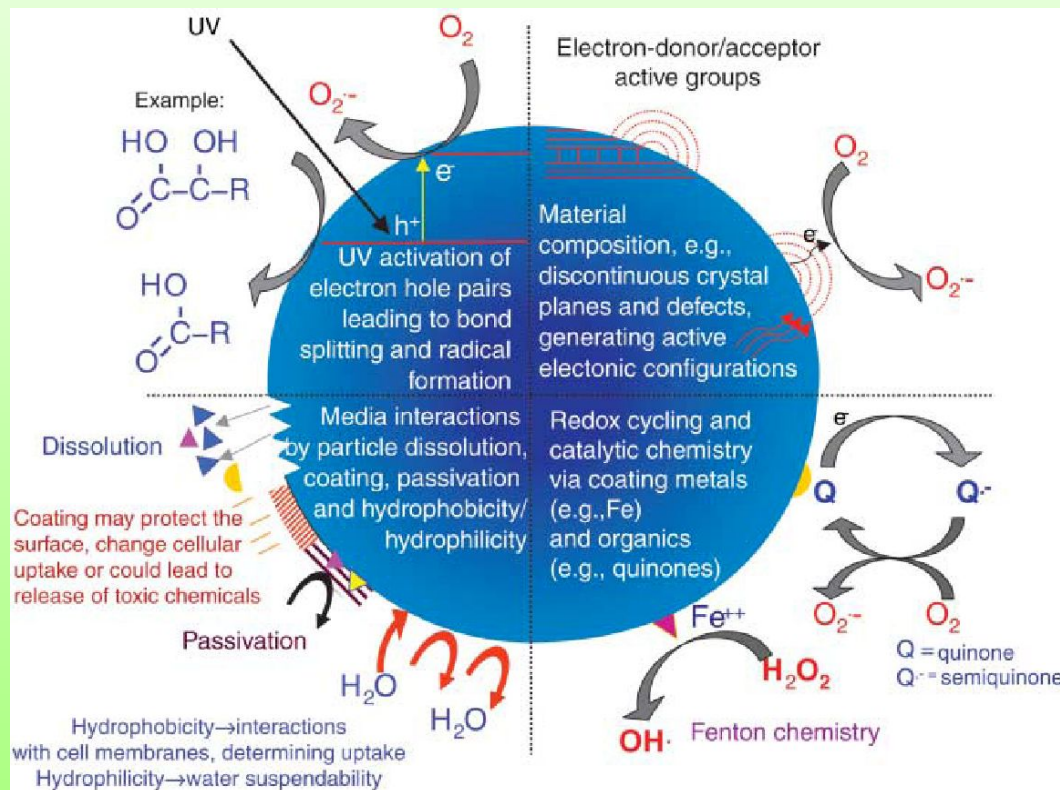
v – молярный объём вещества, моль/м³

«Уравнение Томсона-Кельвина»



ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ

- **ПОВЕРХНОСТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**
высокая реакционная способность наноматериалов приводит к увеличению продукции свободных радикалов, которые ведут к повреждению ДНК



ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ

- **ОБЛЕГЧЕНИЕ
ПРОНИКНОВЕНИЯ
ДРУГИХ
КОНТАМИНАНТОВ**

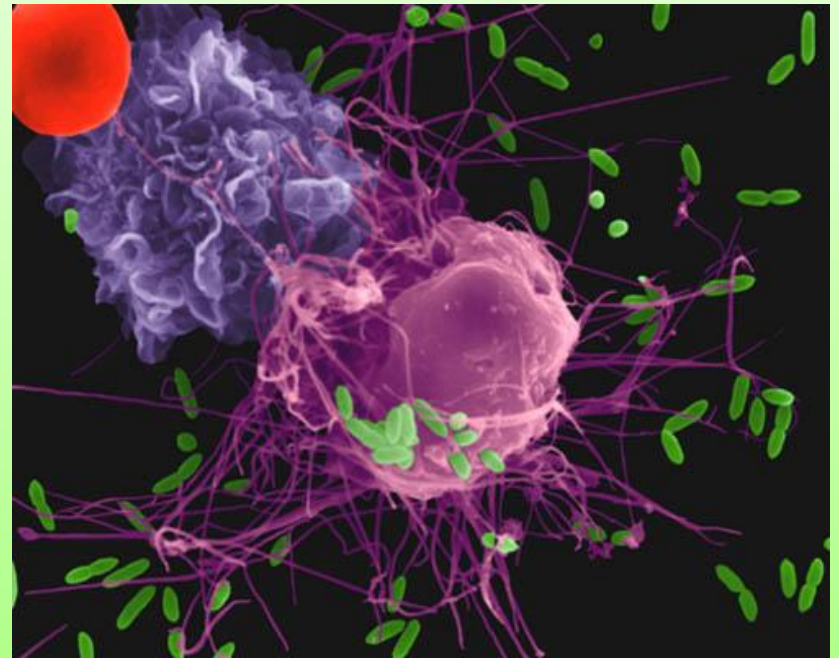
возможно, что наноматериалы адсорбировать отдельные контаминанты и транспортировать их внутрь клетки, что резко увеличивает токсичность последних



ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ

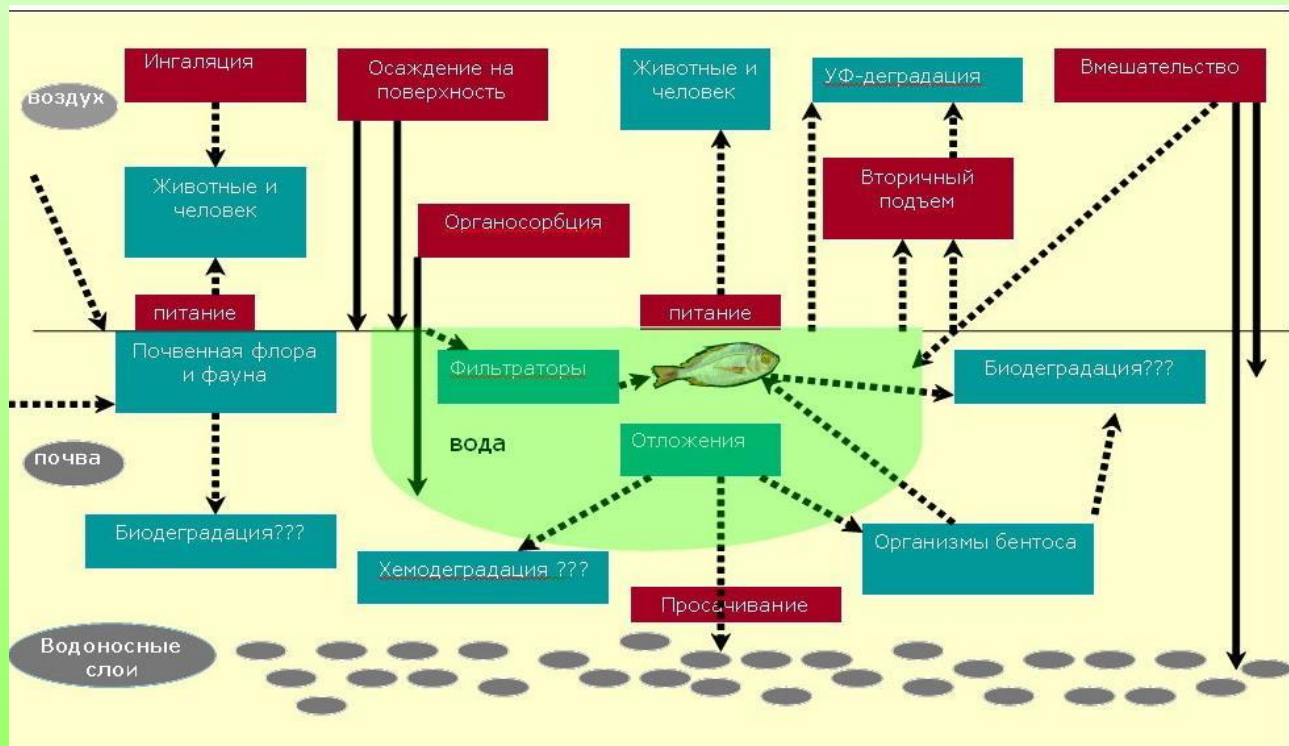
- **МЕТАБОЛИЗМ**

многие наночастицы с трудом распознаются и элиминируются клетками иммунной системы. Макрофаги «не видят» наночастицы размером менее 70 нм

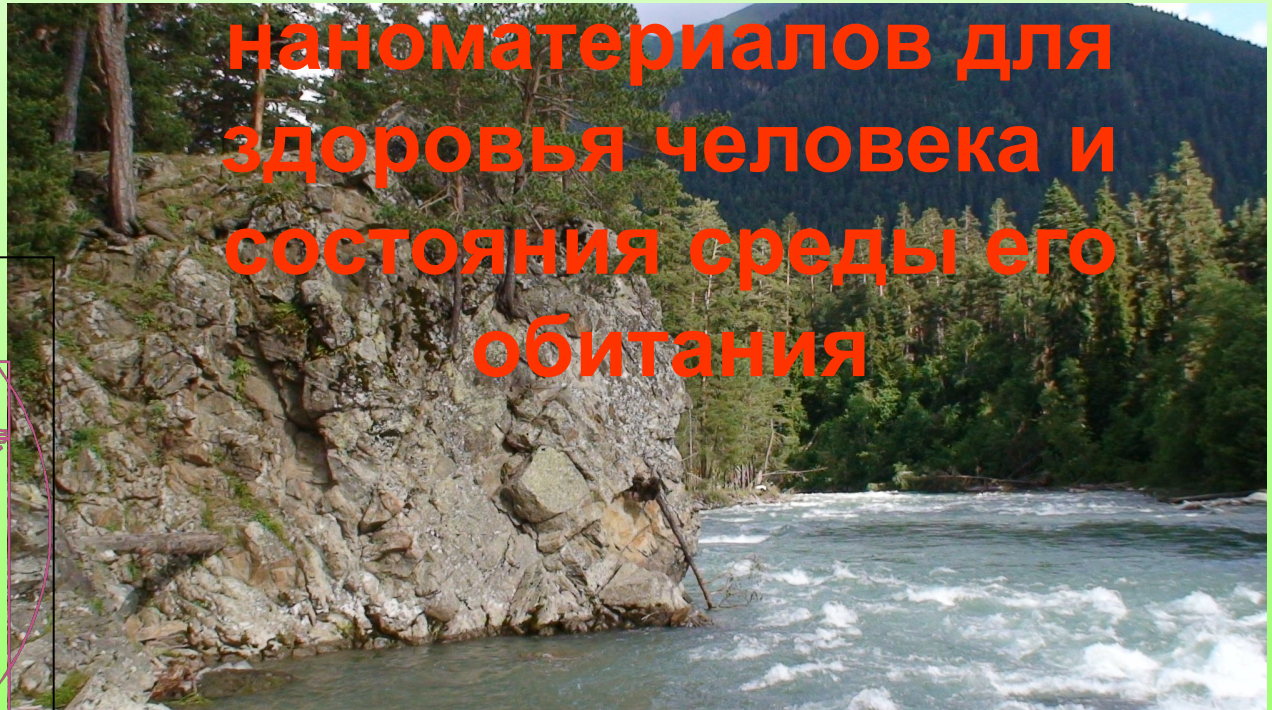
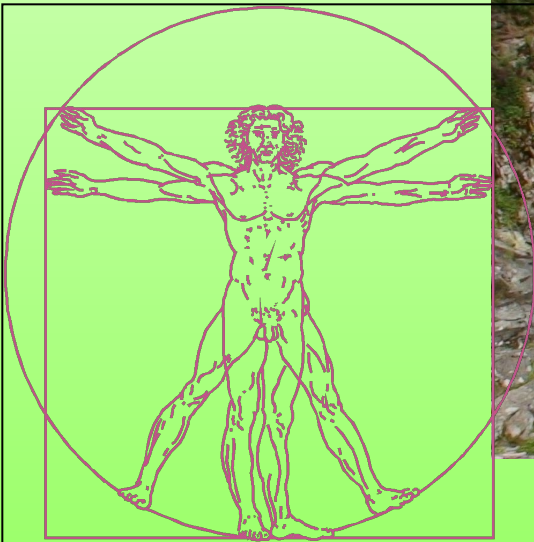
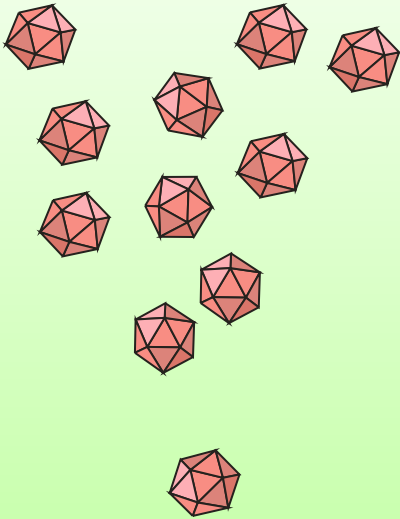


ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОМАТЕРИАЛОВ

- **НАКОПЛЕНИЕ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ**
(возможно, что наноматериалы не метаболизируются микроорганизмами и не подвергаются процессам детоксикации, что ведет к их накоплению в растительном, животном или микробном организме и, тем самым, увеличивается их поступление по пищевой цепи в организм человека)



**В настоящее время всё
большее внимание
уделяется проблеме
безопасности
нанотехнологий и
наноматериалов для
здоровья человека и
состояния среды его
обитания**



Проблема «нанобезопасности»: исторические прецеденты

- Полихлорированные бифенилы: широко использовались в качестве компонента промышленных диэлектрических жидкостей в электротехнике. В огромных количествах были выброшены во внешнюю среду
- Накапливаются в живых организмах; отличаются исключительно высокой устойчивостью к биодegradации;
- В настоящее время являются одним из главных глобальных контаминантов среды обитания (наряду с хлорорганическими пестицидами и радионуклидами)



Проблема «нанобезопасности»: исторические прецеденты

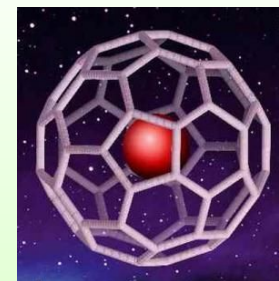
- Амфиболовый асбест («горный лён»): добывался в огромных количествах и широко использовался в технике в качестве огнеупорного материала
- Начиная с 1940-ых годов XX века доказана канцерогенность асбеста при ингаляционном поступлении
- В настоящее время использование асбеста в качестве строительного материала в большинстве развитых стран **ЗАПРЕЩЕНО** (Европейской комиссией была принята директива 1999/77/ЕС о запрете использования асбеста и асбестосодержащих материалов)



ИНЦИДЕНТ «MAGIC NANO» (Германия, 2006 год)

- Изменение рецептуры добавляемых в чистящий порошок для ванн наночастиц **диоксида кремния** привело к развитию **острой интоксикации** у 90 человек, применявших средство, вследствие чего вся его партия была отозвана с рынка фирмой производителем





Проблема безопасности
наноматериалов находится в
центре внимания
международных организаций и
национальных институтов



MANAGEMENT PLAN OF THE
EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY FOR 2007

Document providing the predelimited work of the Authority during 2007 both in relation to its annual and multi-annual work programmes

Done at Parma, on 23 January 2007

Dr Patrick Wall
Chair

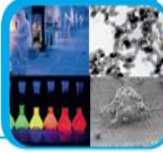
European Food Safety Authority (EFSA)
Largo N. Palli 5/a,
I-43100 Parma

Tel.: (+39) 0521 038 111 Address: Largo N. Palli 5/a, I-43100 Parma
Fax: (+39) 0521 038 110 info@efsa.europa.eu


vti Technologiezentrum

Technological Analysis

Industrial application of nanomaterials – chances and risks



With the support of the European Commission



Евросоюз: European food safety authority



Health & Consumer Protection
Directorate-General

Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks
SCENIHR

OPINION ON
THE APPROPRIATENESS OF THE RISK ASSESSMENT
METHODOLOGY IN ACCORDANCE WITH THE TECHNICAL
GUIDANCE DOCUMENTS FOR NEW AND EXISTING SUBSTANCES
FOR ASSESSING THE RISKS OF NANOMATERIALS



The SCENIHR adopted this opinion at the 19th plenary on 21-22 June 2007
after the public consultation

FDA U.S. Food and Drug Administration 

[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

Nanotechnology
 A Report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force
 July 25, 2007

[Printable Version PDF \(259 KB\)](#)

DATE: July 23, 2007

TO: Deputy Commissioner for Policy
 Associate Commissioner for Science

FROM: Commissioner of Food and Drugs

SUBJECT: Nanotechnology Task Force Report

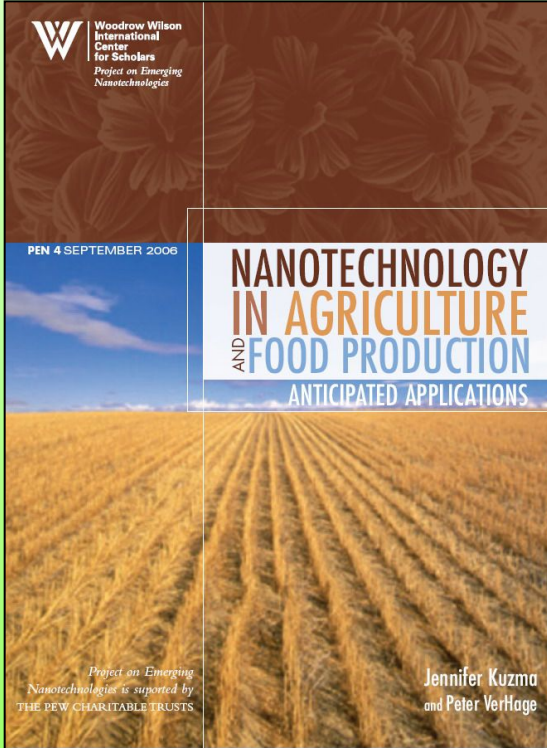
Thank you for submitting to me the Nanotechnology Task Force Report. Nanotechnology holds great promise for the development of new treatments and diagnostics. However, as with other emerging technologies, it poses questions regarding the adequacy and application of our regulatory authorities. I commend you and the rest of the Nanotechnology Task Force on your efforts in developing this report and its recommendations to improve the FDA's scientific knowledge of nanotechnology and to address the regulatory challenges that may be presented by products that use nanotechnology. I appreciate the fact-finding efforts that the Task Force undertook, such as holding the October 2006 public meeting and soliciting public comment, to understand the issues and provide me with informed recommendations.

I endorse the report and its recommendations. This includes the recommendations to issue additional guidance to provide greater predictability of the pathways to market and for ensuring the protection of public health. Please move forward with these recommendations, pursuant to FDA's good guidance practice (GGP) process (21 CFR § 10.115), as appropriate.


 Andrew C. von Eschenbach, M.D.

CWA

**Food and Drug
 administration**



W Woodrow Wilson International Center for Scholars
Project on Emerging Nanotechnologies

PEN 4 SEPTEMBER 2006

**NANOTECHNOLOGY
 IN AGRICULTURE
 AND FOOD PRODUCTION**
 ANTICIPATED APPLICATIONS

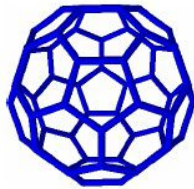
Project on Emerging Nanotechnologies is supported by THE PEW CHARITABLE TRUSTS

Jennifer Kuzma
 and Peter VerHage



EPA 100/B-07/001
February 2007

U.S. Environmental Protection Agency
Nanotechnology White Paper



Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency
by members of the Nanotechnology Workgroup,
a group of EPA's Science Policy Council

Science Policy Council
U.S. Environmental Protection Agency
Washington, DC 20460

США **Агентство по охране** **окружающей среды** **(EPA)**

 **International Center for Technology
Assessment**

660 Pennsylvania Ave., S.E., Suite 302, Washington, DC 20003
(202) 547-9359 fax (202) 547-9429 www.icta.org

**CITIZEN PETITION FOR RULEMAKING TO THE UNITED STATES
ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY**

Office of Pesticide Programs
Environmental Protection Agency
1200 Pennsylvania Ave., NW
Washington, D.C. 20460-0001

Office of Pesticide Programs
Environmental Protection Agency
One Potomac Yard
2777 S. Crystal Dr.
Arlington, VA 22202-401

)
)
THE INTERNATIONAL CENTER FOR
TECHNOLOGY ASSESSMENT,
)
)
)
660 Pennsylvania, Ave., S.E., Suite 302
)
Washington, DC 20003
)
)

et al.,)

Petitioners,)

Filed With:)

)
)
)
STEPHEN L. JOHNSON
)
in his official capacity as,
)
Administrator
)
Environmental Protection Agency
)
5630 Fishers Lane, Room 1061
)
Rockville, MD 20852
)

Docket Number _____

**PETITION FOR RULEMAKING REQUESTING EPA REGULATE NANO-SILVER
PRODUCTS AS PESTICIDES**

Unclassified

ENV/JM/MONO(2007)16



Organisation de Coopération et de Développement Economiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

06-Aug-2007

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

ENV/JM/MONO(2007)16
Unclassified

CURRENT DEVELOPMENTS/ ACTIVITIES ON THE SAFETY OF MANUFACTURED
NANOMATERIALS/ NANOTECHNOLOGIES

Tour de Table at the 2nd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials

Berlin, Germany, 25-27 April 2007

**Организация
экономического
сотрудничества и
развития (ОЕСД)**

В России с 2006 года значительное внимание исследованиям в области безопасности нанотехнологий и наноматериалов для здоровья человека и состояния среды обитания

Существующие разработки в данной области соответствуют международному уровню и по некоторым показателям его превосходят





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.rospotrebnadzor.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 nanoиндустрии, при этом в области фундаментальных исследований

О надзоре 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 организацией государственного санитарно-эпидемиологического надзора за производством и оборотом продукции с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы, установил.

В настоящее время в мире широко проводятся исследования и ведутся разработки по широкой номенклатуре развития nanoиндустрии. 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 науки и техники, немаловажным является и изучение вопросов потенциальной опасности использования наноматериалов и 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.



ГЛАВНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ САНИТАРНЫЙ ВРАЧ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПОСТАНОВЛЕНИЕ
31.10.2007 № 79

Об утверждении Концепции токсикологических исследований,
методологии оценки риска, методов идентификации и количественного
определения наноматериалов

В соответствии с Федеральным законом от 30.03.1999 52-ФЗ
«О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (Собрание
законодательства Российской Федерации, 1999, 14, ст. 1650; 2002, 1 (ч.1),
ст.1; 2003, 2, ст.167; 27 (ч.1), ст.2700; 2004, 35, ст.3607; 2005, 19, ст.1752;
2006, 1, ст.10; 2006, 52 (ч. 1), ст. 5498; 2007, 1 (ч. 1), ст. 21; 2007, 1 (1 ч.),
ст. 29; 2007, 27, ст. 3213, .2007, 46, ст. 5554)

ПОСТАНОВЛЯЮ:

1. Утвердить **Концепцию токсикологических исследований, методологии
оценки риска, методов идентификации и количественного определения
наноматериалов (Приложение) <....>**

Г.Г.Онищенко



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

П Р И К А З
Москва
12.10.2007
№ 280

**Об утверждении и внедрении методических рекомендаций
«Оценка безопасности наноматериалов»**

В соответствии с решением постоянно действующего совещания Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и безопасности от 03. 07.2007 № 9 «О надзоре за производством, использующим нанотехнологии и оборотом продукции содержащей наноматериалы

ПРИКАЗЫВАЮ:

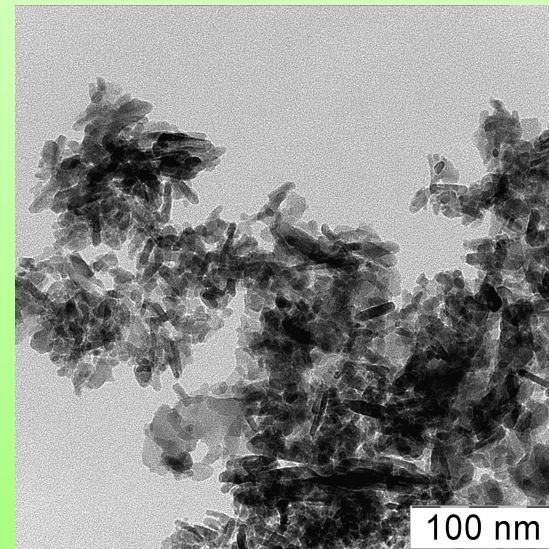
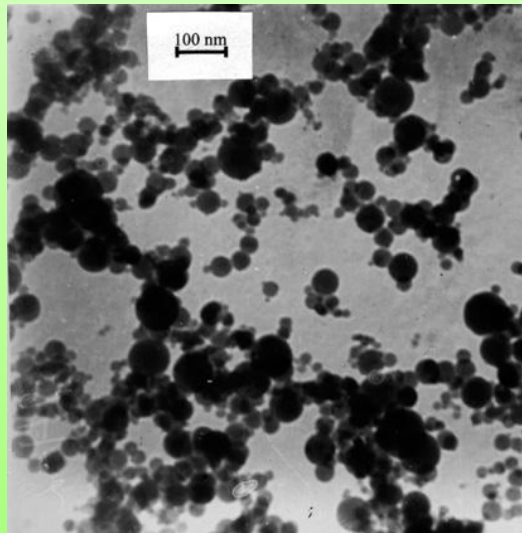
1. Утвердить методические рекомендации «Оценка безопасности наноматериалов» ([Приложение](#)).
2. Руководителям Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, главным врачам ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации»:
 - 2.1. Внедрить методические рекомендации в работу;
 - 2.2. Использовать методические рекомендации при проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы и государственной регистрации продукции, полученной с использованием нанотехнологии или содержащей наноматериалы
3. Контроль за исполнением приказа возложить на заместителя руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Л.П. Гульченко.
Руководитель Г. Г. Онищенко

Приложение УТВЕРЖДЕНЫ Приказом Роспотребнадзора от _____ № _____
Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ
Методические рекомендации
Издание официальное
Москва 2007

ОСОБЕННОСТЬ ОЦЕНКИ РИСКА ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ.

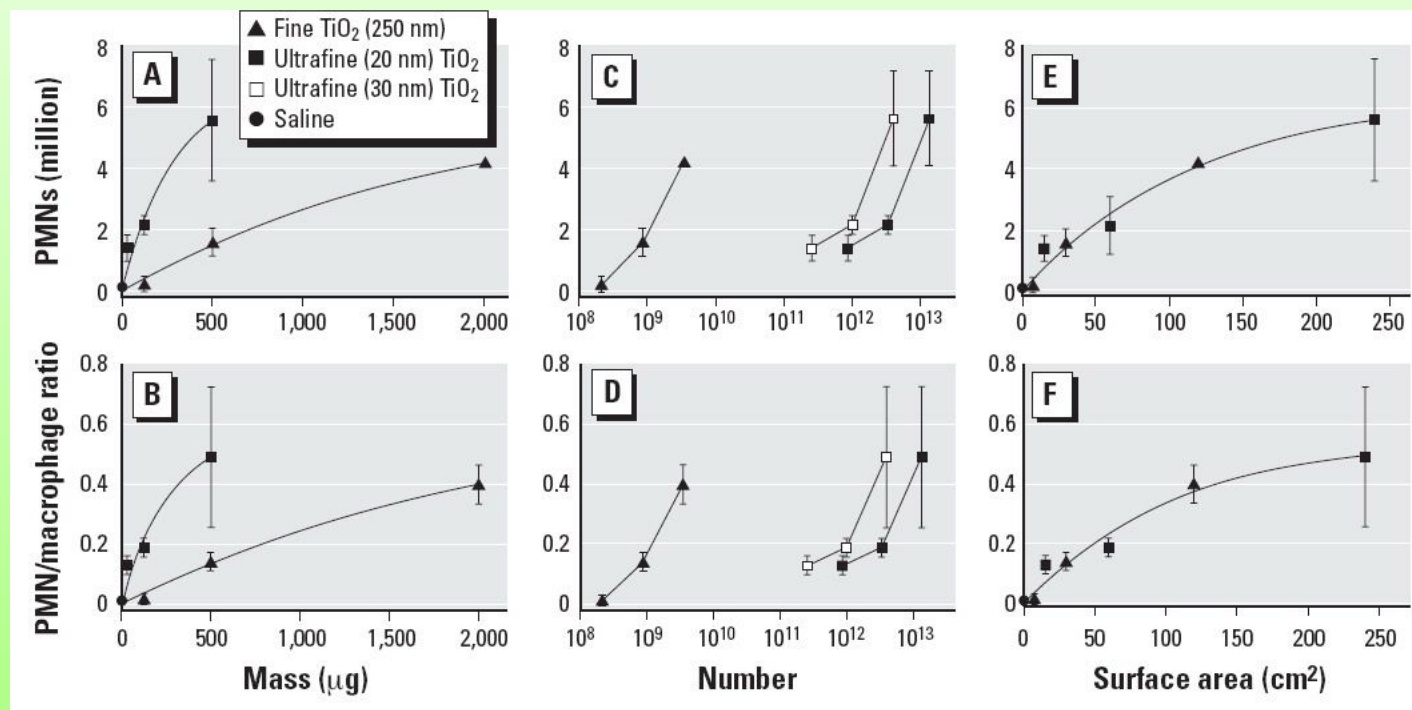
- Существующая в настоящее время методология оценки риска основывается на полной токсикологической оценке конкретного вещества или соединения, определении зависимости «доза-эффект», данных содержания вещества в объектах окружающей среды и пищевых продуктах, расчете нагрузки на население, что позволяет рассчитать как не канцерогенные, так и канцерогенные риски.
- Однако для наноматериалов, ввиду изложенной выше специфики их свойств, данная методология может быть неприменима (или применима ограниченно) вследствие следующих причин:

Токсичность наночастиц не может быть выведена по сравнению с аналогами в макродисперсной форме или в виде сплошных фаз, так как токсикологические свойства наноматериалов являются результатом не только их химического состава, но и разнообразия их других особенностей, таких как поверхностные характеристики, размер, форма, состав, химическая реактивность и др.



Различные формы наноразмерного
оксида алюминия

Имеющиеся токсикологические методологии основаны на определении токсичности вещества относительно массовой концентрации, что не приемлемо для наноматериалов, для которых одним из основных определяющих свойств будет величина площади поверхности или число наночастиц.

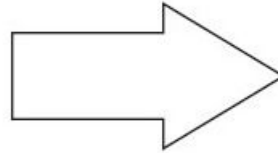
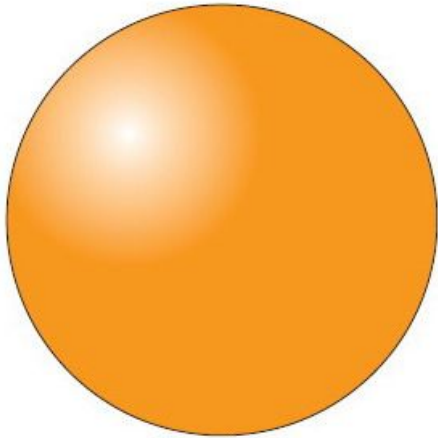


Воспалительная реакция клеток в бронхоальвеолярном лаваже крысы после ингаляции макроскопического (250 нм) и наноразмерного (20,30 нм) диоксида титана.

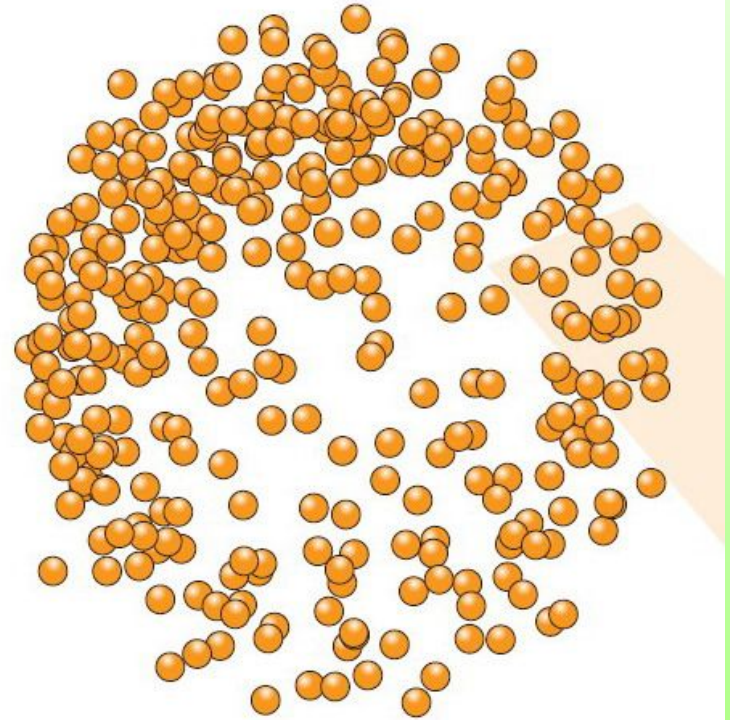
Вид зависимости при разных способах выражения дозы (на единицу массы, числа частиц и поверхности)

(no G. Oberdörster et al., 2007)

Bulk Material



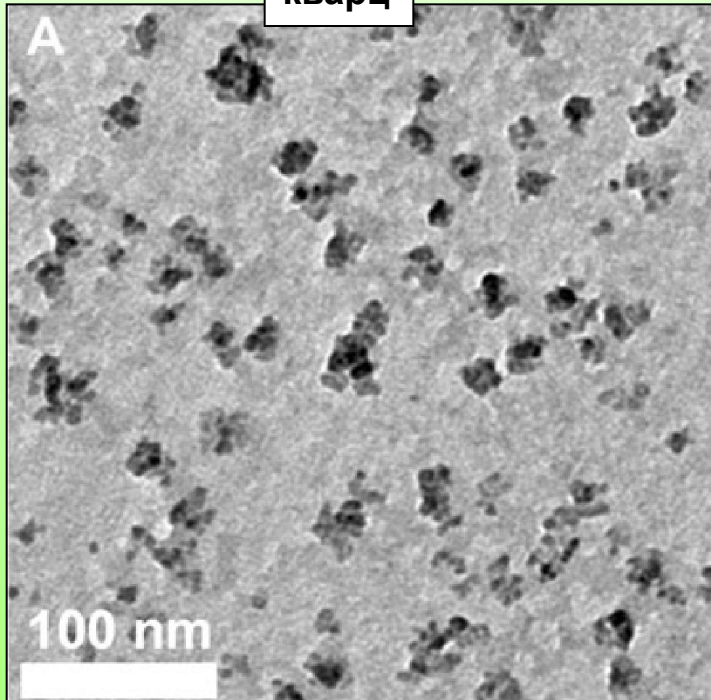
**Decreasing particle size
Increases exposed surface area**



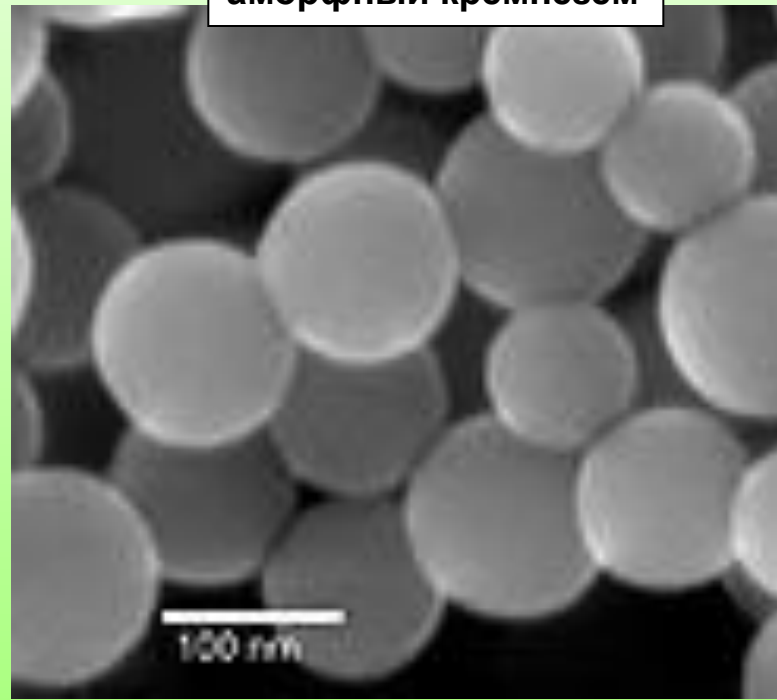
no Chambers et al., 2008

Отсутствуют стандартизованные индикаторы нанотоксичности, которые должны обязательно учитывать вклад таких характеристик, как поверхностные характеристики, размер, форма, состав, химическая реактивность составляющих их частиц.

кварц

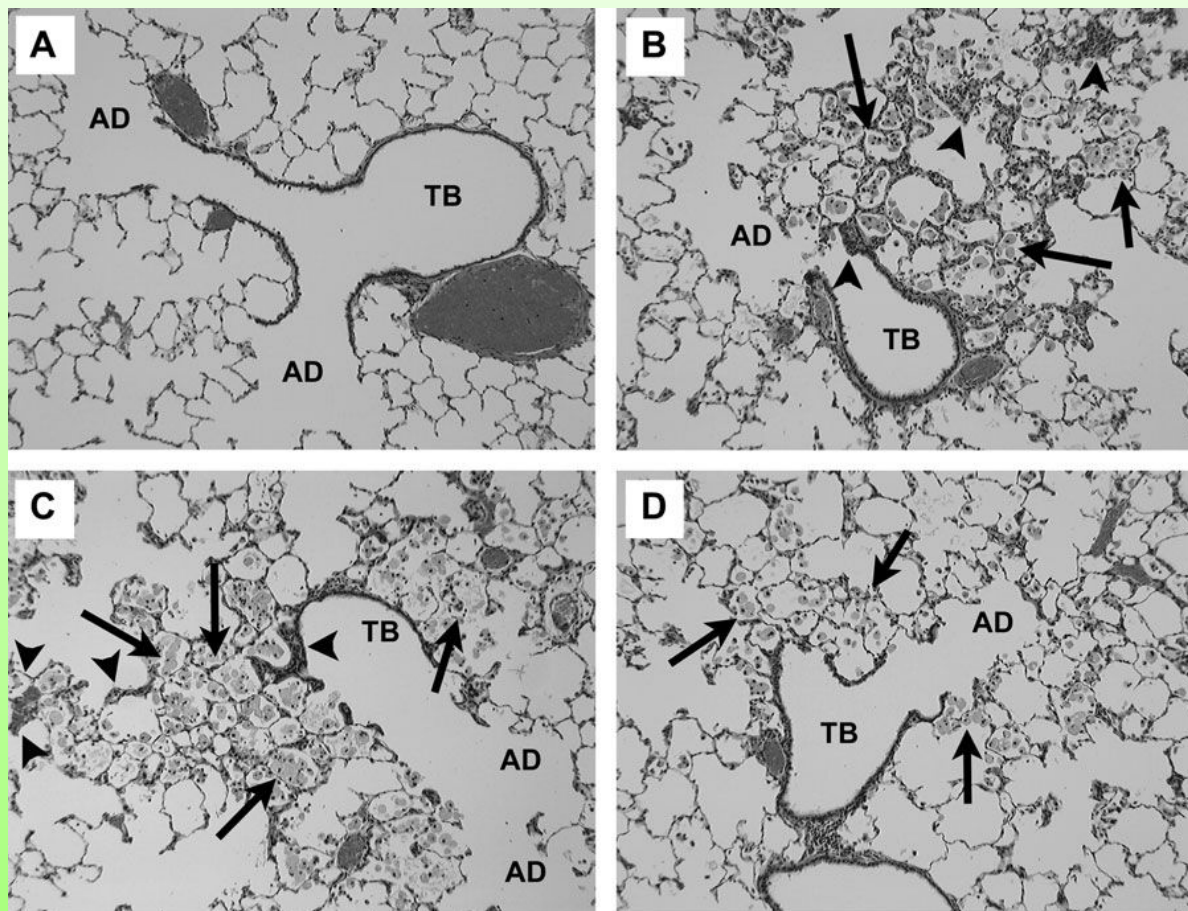


аморфный кремнезем



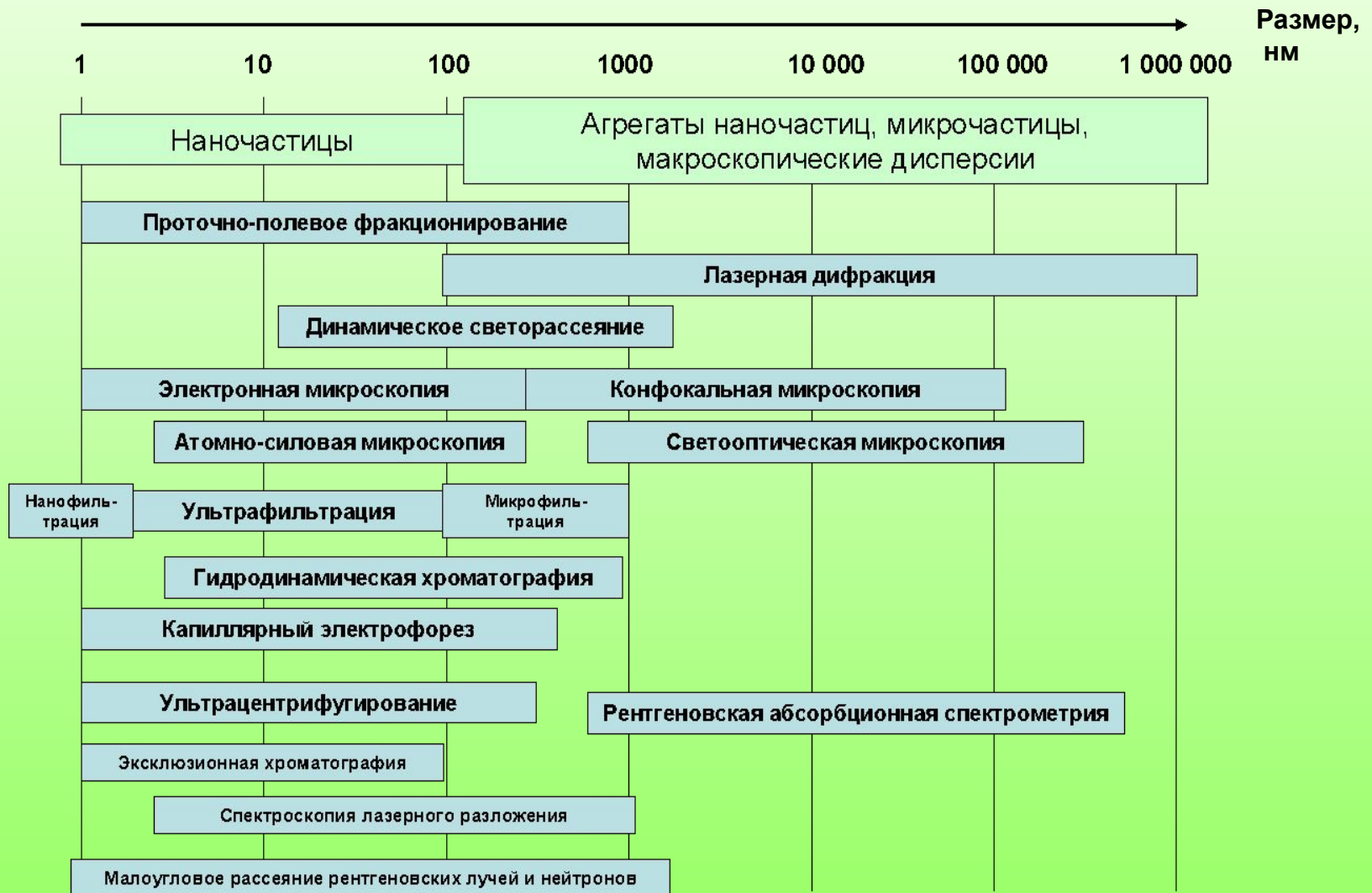
Электронные микрофотографии наночастиц кристаллического (кварц) и аморфного (кремнезём) диоксида кремния

Отсутствуют данные об органах-мишенях действия конкретных наноматериалов

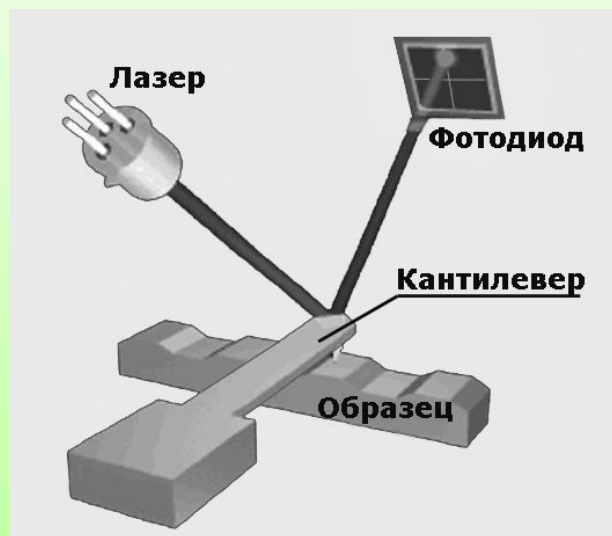


Альвеолы лёгких крысы в норме (A) и после ингаляционного воздействия наночастиц кварца (B-D) (no Warheit et al., 2006)

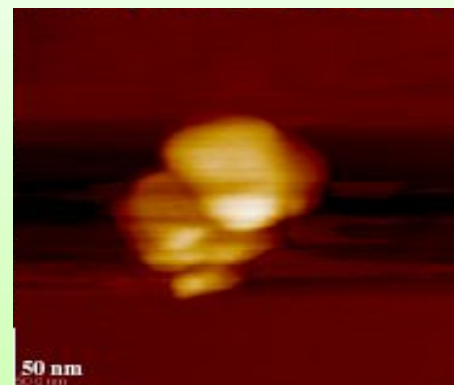
Методы выявления, идентификации и количественного определения наноматериалов в объектах окружающей среды, пищевых продуктах и биосредах, которые могли бы достоверно отличить их от химических аналогов в макродисперсной форме, недостаточно разработаны.



Атомно-силовая микроскопия

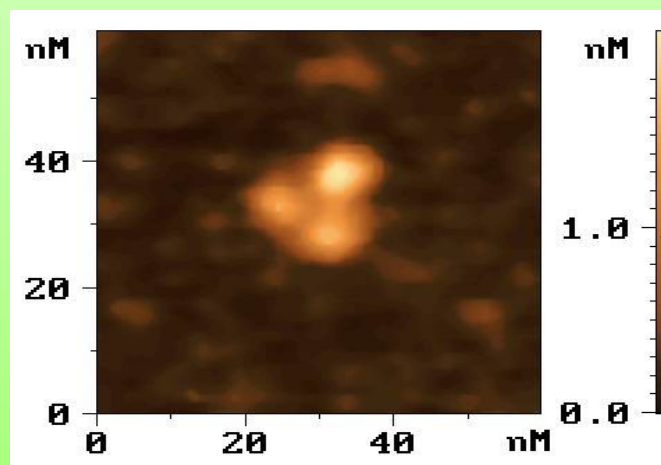


- Исследованию подвергаются частицы, фиксированные в тонком слое на жёсткой подложке (слюда, графит)
- Для проведения анализа в объёме многокомпонентной системы необходима разработка методов извлечения частиц из матрикса



масштаб:
высота над
подложкой
в нм

Наночастицы двуокиси титана

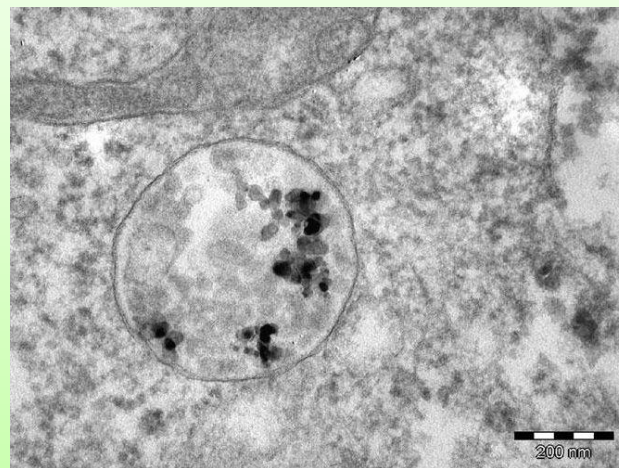


Изображение индивидуальной молекулы белка (иммуноглобулин G)

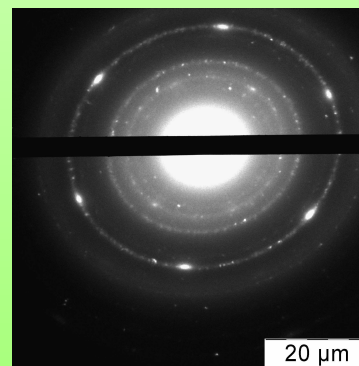
Электронная микроскопия



- Возможно выявление контрастных объектов (с электронной плотностью, значительно большей, чем у биологического матрикса)
- Исследование ведётся на ультратонких срезах, что снижает вероятность выявления частиц при их низком содержании в образце

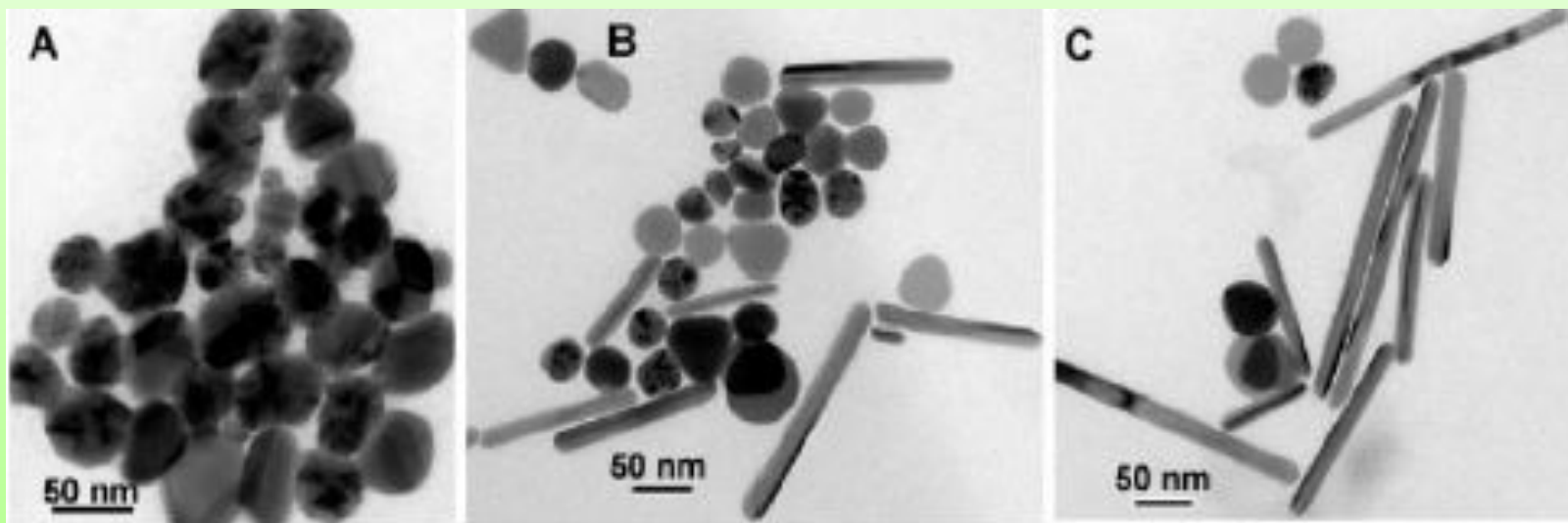


Наночастицы оксида алюминия в эндосомах клеток A 549



Картина дифракции электронов в выбранной области (идентификация кристаллической структуры)

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

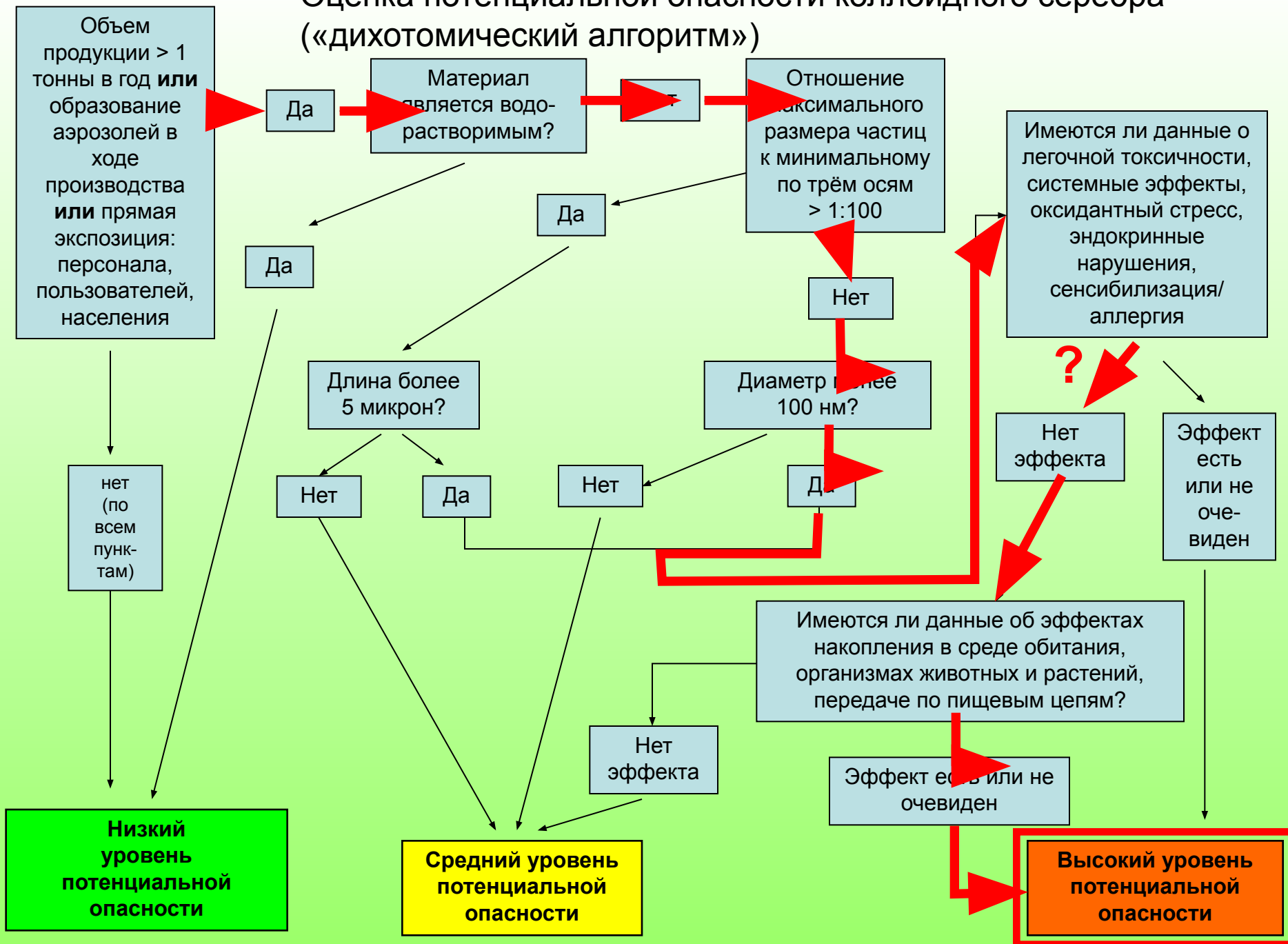


A-C: различные формы наночастиц коллоидного серебра



Водные дисперсии коллоидного серебра в различных концентрациях

Оценка потенциальной опасности коллоидного серебра («дихотомический алгоритм»)



Методические указания по токсиколого-гигиенической оценке безопасности наноматериалов

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации

1.2. ГИГИЕНА, ТОКСИКОЛОГИЯ, САНИТАРИЯ.

Токсиколого-гигиеническая оценка
безопасности наноматериалов

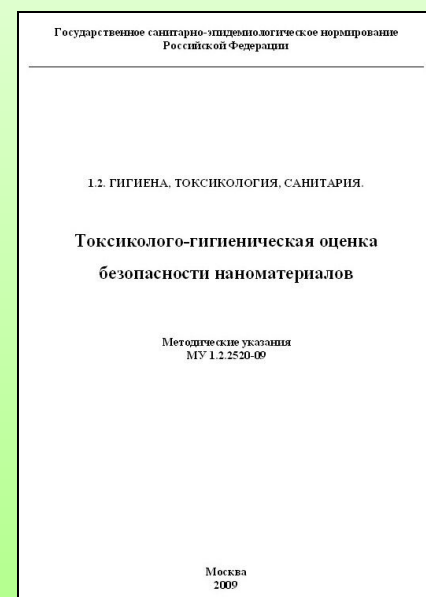
Методические указания
МУ 1.2.2520-09

Москва
2009

Утверждены Главным
государственным
санитарным врачом
Российской Федерации Г.Г.
Онищенко
5 июня 2009 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Область применения	4
2. Нормативные ссылки	5
3. Общие положения	6
4. Экспертный анализ и оценка данных, характеризующих заявленные свойства наноматериалов	12
5. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов	14
6. Схема проведения экспериментов по изучению общетоксического действия наноматериалов	16
7. Проведение исследований по изучению отдаленных эффектов действия наноматериалов	30
8. Иммунологические исследования и оценка потенциальной аллергенности наноматериалов	36



ГОСУДАРСТВЕННОЕ
САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

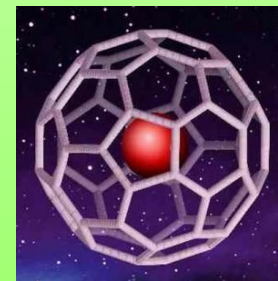
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ IN VITRO И В
МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ И IN VIVO

Методические указания
МУК 4.1. -09

|

Москва
2009

- Подготовлены и переданы на утверждение методические указания «Оценка безопасности наноматериалов in vitro и в модельных системах in vivo»



ГОСУДАРСТВЕННОЕ
САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

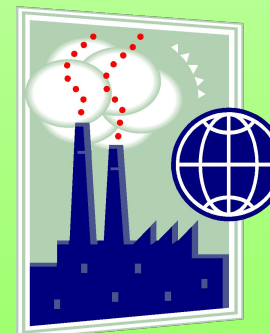
4.1. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ. ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ВИДОВ НАНОМАТЕРИАЛОВ В
ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ И
ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

Методические указания
МУК 4.1. -09

Москва
2009

- Подготовлены и переданы на утверждение Методические указания «Определение приоритетных видов наноматериалов в объектах окружающей среды, живых организмах и пищевых продуктах»



1.2. ГИГИЕНА, ТОКСИКОЛОГИЯ, САНИТАРИЯ.

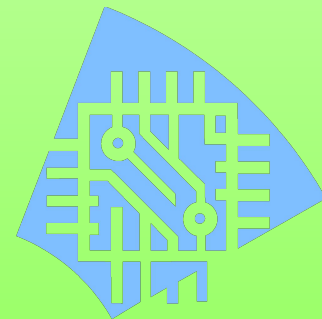
**Методические рекомендации по выявлению
наноматериалов, представляющих потенциальную
опасность для здоровья человека**

Методические рекомендации
МР 1.2.2522-09

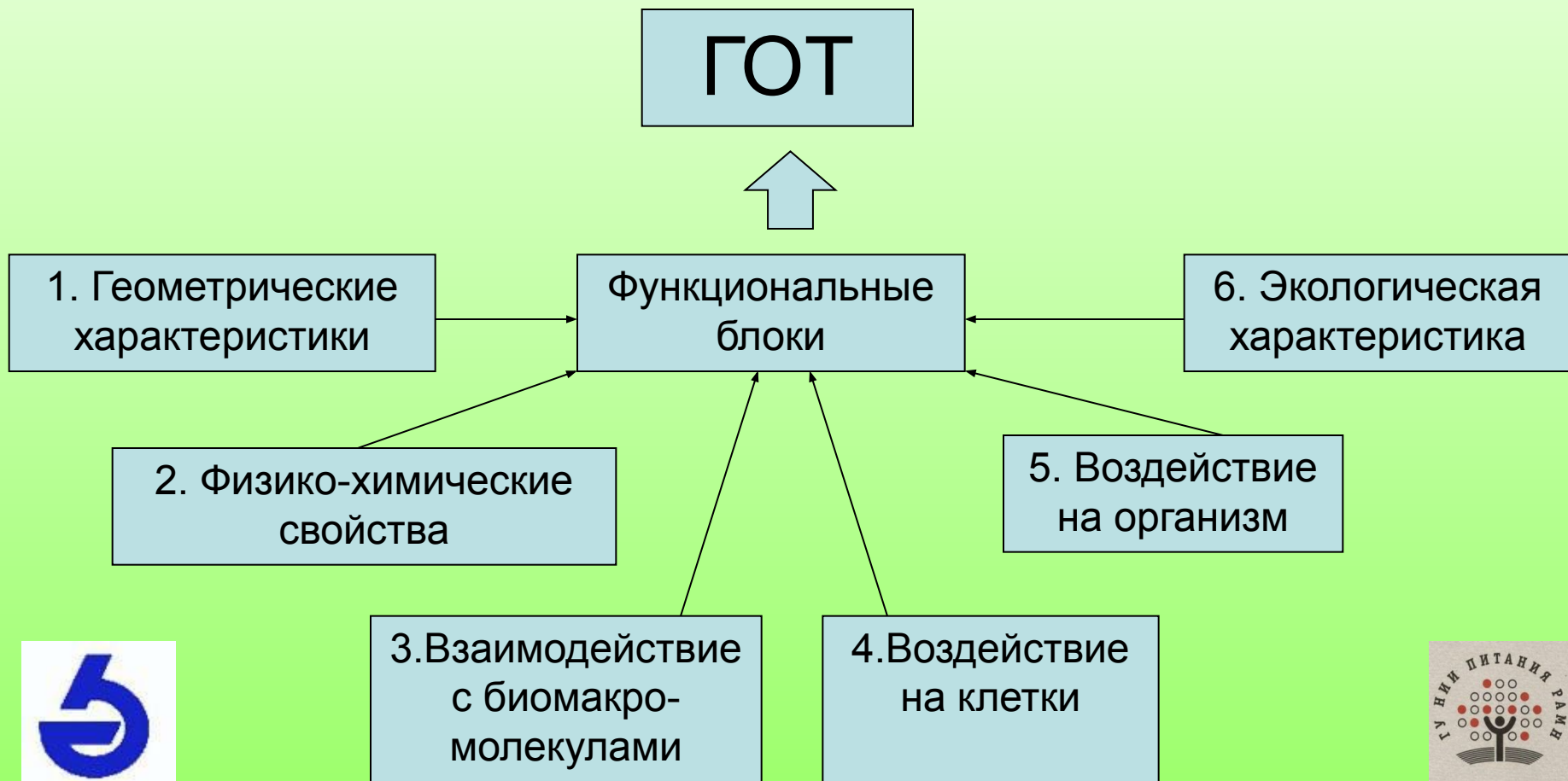
Издание официальное

Москва
2009

- *Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека, основанные на методе математического моделирования*
- Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко
1 июля 2009 г.



- В основу алгоритма оценки опасности наноматериалов для здоровья человека положена операционная модель «Генеральных определительных таблиц» (ГОТ).
- Принцип метода состоит в построении «Генеральной определительной таблицы», в которой учитываются все известные на настоящее время признаки, влияющие на потенциальную опасность наноматериала.



F_01 : форма

Общие хар | Физ-хим ха | Молек-био | Цитолог ха | Физиологи | Токсично | Экологиче | Источник

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАТЕРИАЛА

4 Наименование Дата

Класс Описание

Наличие микропримесей Химический состав микропримеси

Пространст структура Структура

Диаметр Распред по длине

Модификация поверхности

Модифицирующий агент Форма выпуска

Матрикс

Годовой объём производства в мире

Область использования

Запись: из 189

Рабочий интерфейс
базы данных «нано»

F_02 : форма

Критерии отбора Класс Форма частиц Печать

КАРТОЧКА НАНОМАТЕРИАЛА

Химический состав

Микропримеси Диаметр

Модификация поверхности, модифицирующий агент

Растворимость в воде, в биолог. средах

Фазовый состав Заряд

Гидрофобность Адсорбционная активность

Устойчивость к агрегированию Связывание с макромолекулами белка

Встраивание в биомембраны Связывание с макромолекулами РНК/ДНК

Захват клетками в культуре in vitro Проникновение через биомембраны

Способность проникновения через барьеры

Накопление в органах/тканях Орган/ткань

Влияние на мембранную проницаемость Гибель клеток в культуре

Нарушение продукции/активности Стимуляция апоптоза

Острая токсичность Репродуктивная токсичность

Хроническая токсичность изменение активности ферментных систем



Порядок расчёта

По каждому функциональному блоку № k рассчитывается частная потенциальная опасность по формуле:

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{\max} \varphi_i}$$

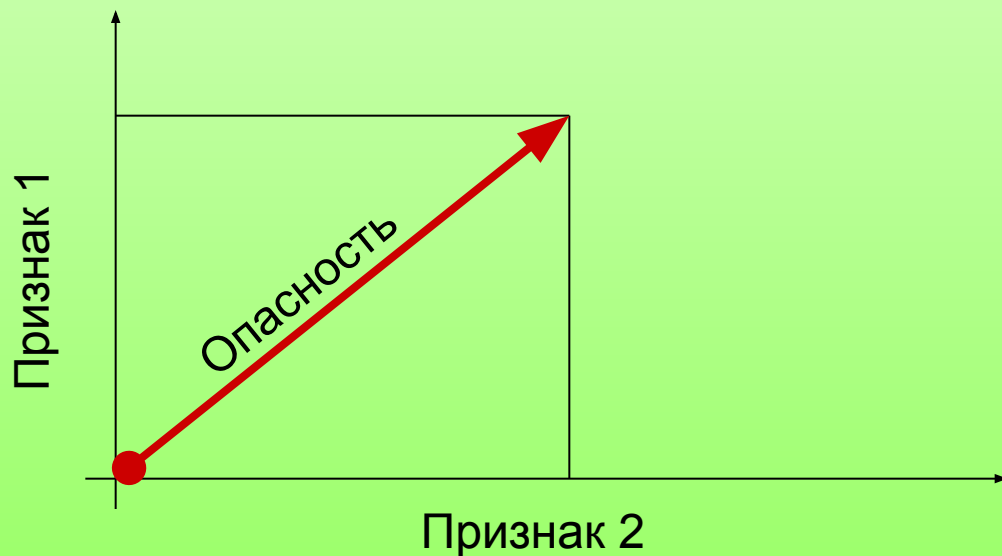
Где D_k - «частная» опасность наноматериала по функциональному блоку признаков № k, R_i - балльная оценка опасности по признаку № i в пределах блока; φ_i – значение «взвешивающей» функции для i-го признака, R_i^{\max} – максимально возможная в рамках ГОТ оценка данного признака (в представленном варианте ГОТ во всех случаях $R_i^{\max} = 4$)

Итоговая оценка опасности по шести функциональным блокам «ГОТ»

$$D = \sqrt{\sum_{K=1}^6 D_K^2}$$

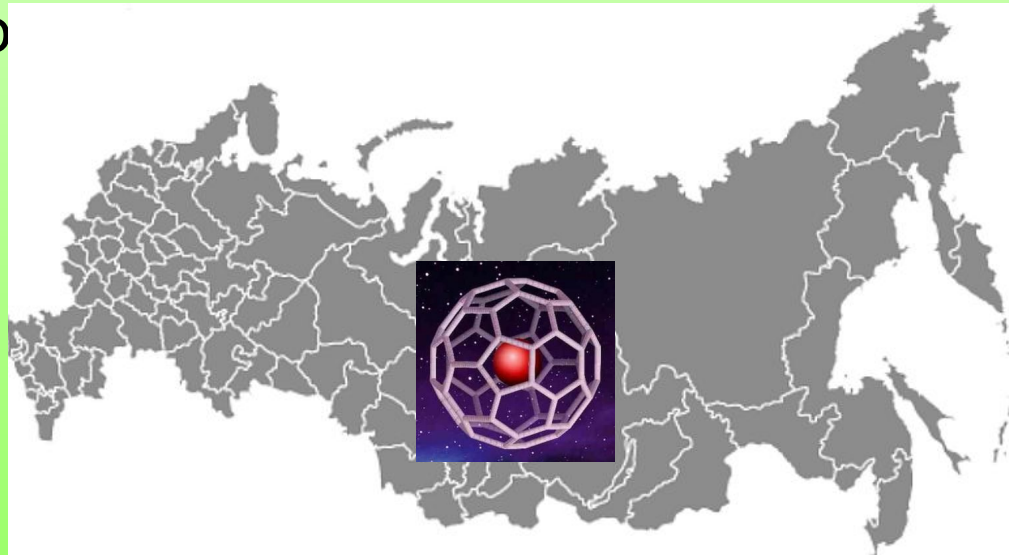
(длина вектора в 6-мерном пространстве)

Двумерная модель:



РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ БЕЗОПАСНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОСВОЕНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА, ОБРАЩЕНИЯ И УТИЛИЗАЦИИ НАНОМАТЕРИАЛОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- Осуществляется в рамках федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008-2010 го



ПОРЯДОК ОРГАНИЗАЦИИ НАДЗОРА И ПРОВЕДЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НАНОМАТЕРИАЛОВ




- Создание и организация ведения регистра наночастиц и наноматериалов в рамках «Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.
- Экспертное заключение Научно-технического Совета «Российская корпорация нанотехнологий», которое включает данные на каждый конкретный вид наноматериалов и нанотехнологий.
- Оценка безопасности и проведение токсикологических исследований.

Исследовательские учреждения Российской Федерации, принимающие участие в исследовательских программах по безопасности наноматериалов и нанотехнологий

- **НИИ медицины труда РАМН**
- **НИИ питания РАМН**
- **НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН**
- **НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Почетного академика Н.Ф. Гамалеи РАМН**
- **Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова**
- **Российская медицинская академия последипломного образования**
- **Федеральный медико-биологический центр им А.И. Бурназяна ФМБА России**
- **МГУ им. М.В.Ломоносова**
- **НИИ биохимии им. А.Н.Баха РАН**
- **Государственный научный центр – Институт медико-биологических проблем РАН**
- **Федеральный научный центр гигиены им.Ф.Ф.Эрисмана Роспотребнадзора**
- **Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора**
- **Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора**

Банк стандартизированных наноматериалов

№ п/п	32
1. Наименование	Наночастицы оксида железа (II, III)
1.1. Класс	2.1. Оксиды металлов и неметаллов
2. Организация-производитель или поставщик	Chemico II GmbH (Германия)
3. Физическое состояние	дисперсия в воде
4. Химический состав	Fe ₂ O ₃ , М.л. = 231.53, чистота 99%
5. Примеси	нет данных
6. Физические и химические свойства	
6.1 размер частиц	50 нм
6.2 форма частиц	сферическая
6.3 площадь поверхности	не определена
6.4 плотность	1.25 г/см ³
6.5 температура плавления:	0 °C
6.6 растворимость в воде	нерастворимы
6.7 концентрация	25 мг/мл
6.8 др.балки	нет
6.9 кинетическая активность	высокая
6.10 магнитные свойства	суперпарамагнитическая жидкость
7. Стабильность и химическая активность	Стабилен при правильном хранении не менее 2 лет
8. Правила обращения и хранения	4-8 °C, нельзя замораживать
9. Токсичность	Может вызывать раздражение кожи, глаз. Может вызывать рвоту, диарею, розовый цвет мочи, черный стул и поражение печени. Может вызывать повреждение почек
10. Подтвержденная специфическая биологическая активность	При внутривенном введении крысам распределяются по многим органам, включая легкие, почки, мозг, селезенка, печень, сердце. Проникают через гематоэнцефалический барьер. Вызывают окислительный стресс в указанных органах Лечение рака гипертермией при внутривенном введении наночастиц. Для гипертермии используется либо нагрев ультразвуком, либо электромагнитным излучением
11. Электронная микрофотография	

Представлены:

наночастицы металлов (серебро, золото, железо), наночастицы углерода (фуллерены, углеродные нанотрубки), наночастицы оксидов титана, алюминия, железа, кремния, церия, цинка, наночастицы полистирола, дендримеры, биополимеры, рекомбинантные вирусные частицы.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.

СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ



АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ I и II ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ:

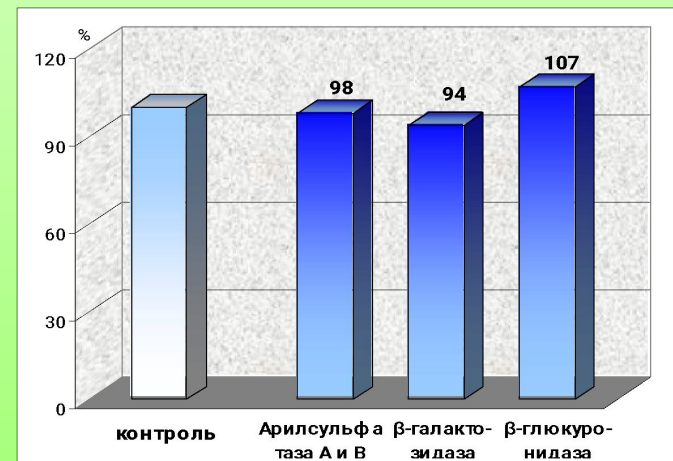
- семейство цитохромов P-450
- цитохром b5
- N-деметилирование амидопирина
- гидроксילирование бенз(а)пирена
- ацетилэстераза
- эпоксидгидролаза
- UDP-глюкуронилтрансфераза
- ХДНБ-глутатионтрансфераза

ОБЩАЯ И НЕСЕДИМЕНТРИРУЕМАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЛИЗОСОМ

- арилсульфатазы А и В
- β -галактозидаза
- β -глюкуронилидаза



ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ
ХРОМАТОГРАФИЯ



НЕСЕДИМЕНТРИРУЕМАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЛИЗОСОМ
ПЕЧЕНИ
КРЫС

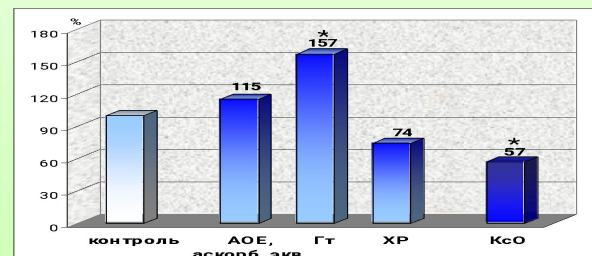
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.



СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ:

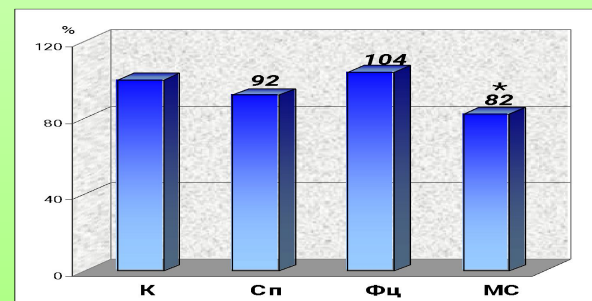
- глутатионпероксидаза
- глутатионредуктаза
- каталаза
- супероксиддисмутаза



ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОГО
СТАТУСА
ПЕЧЕНИ КРЫС

АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

- содержание промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в крови, печени, центральной нервной системы



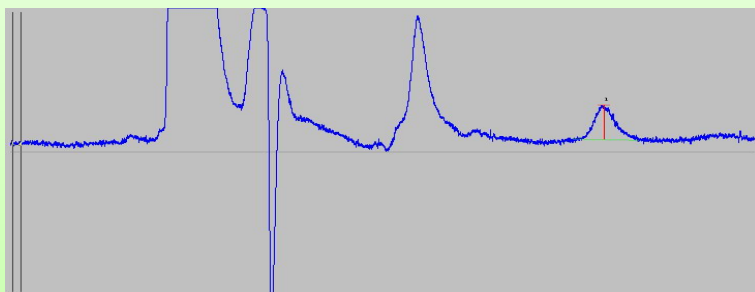
ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ
ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.

СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ



- **ВЛИЯНИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ**



ОПРЕДЕЛЕНИЕ 8-ОКСО-2-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА В ДНК ПЕЧЕНИ КРЫС



ВЭЖХ AGILENT 1100



ОПРЕДЕЛЕНИЕ 8-ОКСО-2-ДЕЗОКСИГУАНОЗИНА МОЧЕ
ЧЕЛОВЕКА

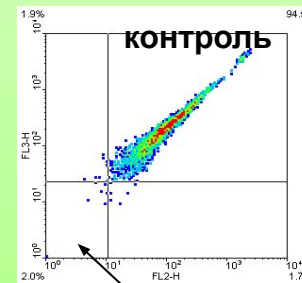
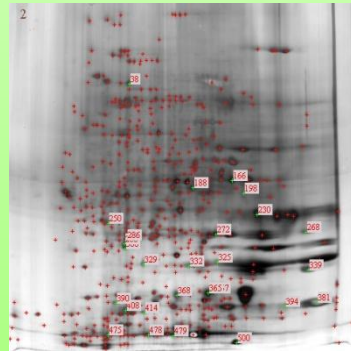
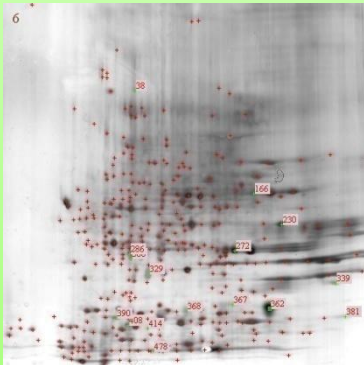
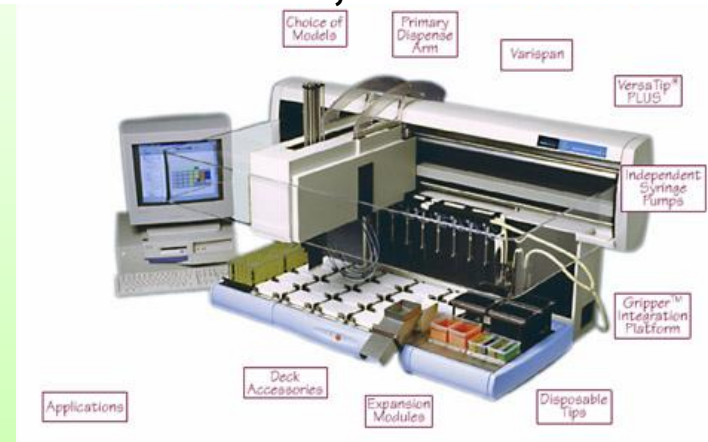


МАСС-ДЕТЕКТОР ДЛЯ
AGILENT 1100

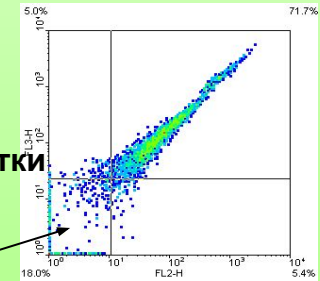
ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ

СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

ВЛИЯНИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ,
ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ И АПОПТОЗ

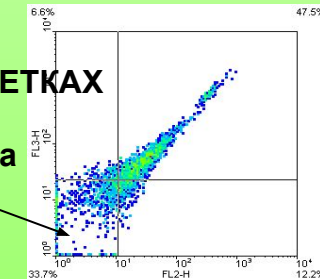


5-е сутки



ИНДУКЦИЯ АПОПТОЗА В КЛЕТКАХ

3 часа



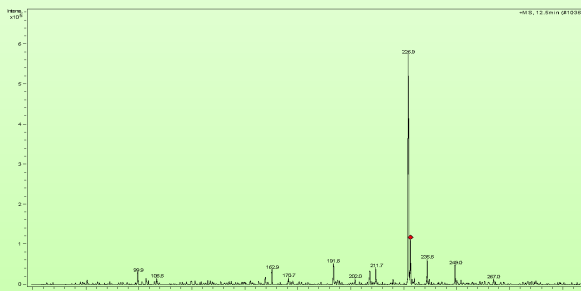
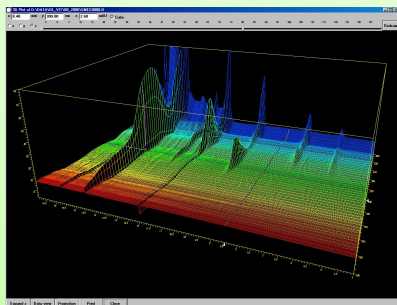
Протеомный профиль пищевых
продуктов

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.



СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

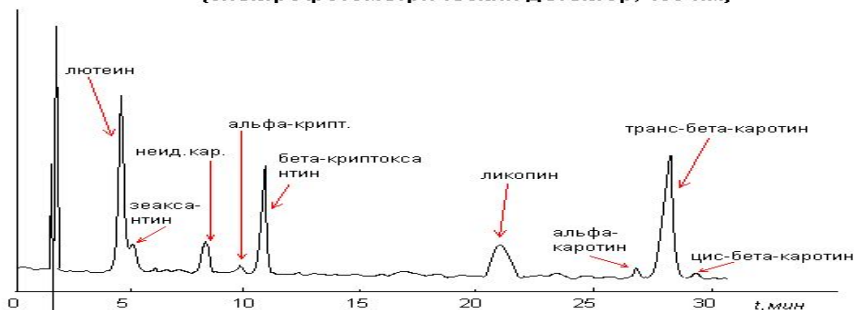
- ВЛИЯНИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА МЕТАБОЛОМНЫЙ ПРОФИЛЬ



ВЭЖХ AGILENT 1100

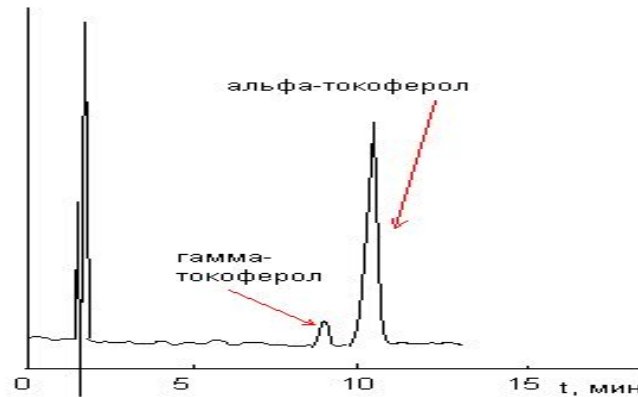
3D-ХРОМАТОГРАММА И МАСС-СПЕКТР ВЕЩЕСТВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ

Разделение каротиноидов (спектрофотометрический детектор, 450 нм)



РАЗДЕЛЕНИЕ КАРОТИНОИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Разделение альфа- и гамма-токоферолов (детектор флуориметрический)

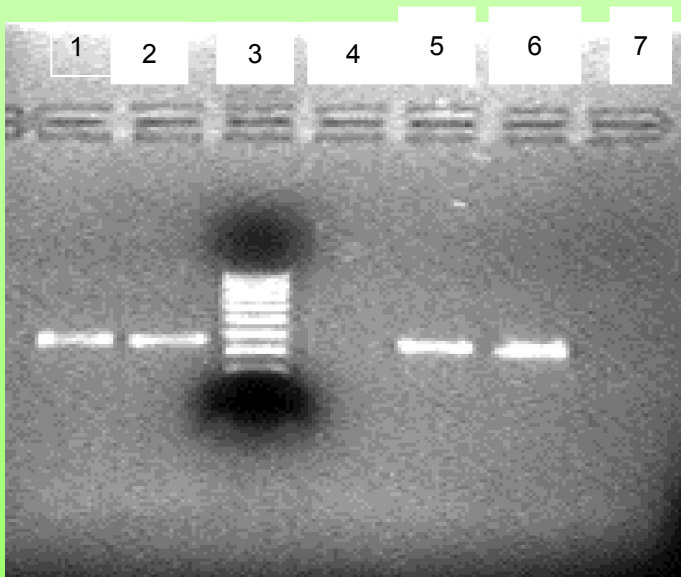


РАЗДЕЛЕНИЕ ТОКОФЕРОЛОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.

СИСТЕМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

- **ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПРИСУТСТВИИ НАНОМАТЕРИАЛОВ.**



ПЦР-анализ видоспецифичных генов пробиотических лактобацилл

- *L.rhamnosus* GG - 1, 2, 5, 6
- *Lactobacillus* spp. - 4,7
- маркер м.м. 470 bp - 3



Результатом проводимых исследований должно стать формирование единой системы обеспечения нанобезопасности в масштабах Российской Федерации.



Настоящая работа выполнена за счет средств Федерального бюджета, по государственному контракту с Федеральным агентством по науке и инновациям в рамках Федеральной целевой программы «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в Российской Федерации на 2008-2010 годы».

