Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

1.2. ГИГИЕНА, ТОКСИКОЛОГИЯ, САНИТАРИЯ

Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

Методические рекомендации
МР 1.2.2522—09

gost.e-ecolog.ru

ББК 51.2
В92

В92 **Выявление** наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека: Методические рекомендации.—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.—35 с.

ISBN 978—5—7508—0787—1

1. Разработаны Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Г. Г. Онищенко), НИИ питания РАМН (В. А. Тутельян, И. В. Гмошинский, С. А. Хотимченко, М. М. Гаппаров, И. В. Аксёнов, Н. А. Михайлов, О. И. Передеряев, В. М. Верников, Е. А. Арианова), НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Почетного академика Н. Ф. Гамалеи РАМН (А. Л. Гинцбург, Б. С. Народицкий, М. М. Шмаров, Д. Ю. Логунов, И. Л. Тутыхина, О. В. Зубкова, Д. Н. Щербинин, А. И. Тухватулин).

2. Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г. Г. Онищенко 01 июля 2009 г.

3. Введены в действие с 02 июля 2009 г.

4. Введены впервые.

ББК 51.2

ISBN 978—5—7508—0787—1

© Роспотребнадзор, 2009
© Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009

Содержание

1. Введение 4
2. Область применения 6
3. Нормативные ссылки 6
4. Методы выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека 7
4.1. Общие положения 7
4.2. Основные принципы выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека 8
4.3. Система обеспечения качества прогнозно-аналитических оценок безопасности наноматериалов 9
4.4. Требования к используемым информационным ресурсам 10
4.5. Протокол исследования 12
4.6. Записи результатов исследования 12
4.7. Требования к отчету о проведенных исследованиях 13
4.8. Меры конфиденциальности 13
4.9. Порядок анализа информации, содержащейся в источниках 13
4.9.1. Физические характеристики 14
4.9.2. Физико-химические характеристики 14
4.9.3. Молекулярно-биологические характеристики 16
4.9.4. Цитологические характеристики 17
4.9.5. Токсикологическая характеристика 18
4.9.6. Экологическая характеристика 19
5. Алгоритм выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека 20
5.1. Метод математического моделирования 21
5.2. Примеры выявления потенциальной опасности наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека 28
5.2.1. Однослойные углеродные нанотрубки 28
5.2.2. Наночастицы металлического серебра 31
Приложение 1. Аннотированный список интернет ресурсов, рекомендуемых при поиске источников для выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека 34

УТВЕРЖДАЮ
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека,
Главный государственный санитарный
врач Российской Федерации
Г. Г. Онищенко
1 июля 2009 г.
Дата введения: 2 июля 2009 г.

1.2. ГИГИЕНА, ТОКСИКОЛОГИЯ, САНИТАРИЯ

Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

Методические рекомендации МР 1.2.2522—09

1. Введение

В настоящее время во всем мире быстрыми темпами развиваются нанотехнологии – технологии направленного получения и использования веществ и материалов в диапазоне размеров менее 100 нанометров. Наночастицы и наноматериалы обладают комплексом физических, химических свойств и биологическим действием, которые часто радикально отличаются от свойств этого же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. В наноразмерном состоянии можно выделить следующие физико-химические особенности поведения веществ: увеличение химического потенциала веществ на межфазной границе высокой кривизны (большая кривизна поверхности наночастиц и изменение топологии связи атомов на поверхности приводит к изменению их химических потенциалов, вследствие этого существенно изменяется растворимость, реакционная и каталитическая способность наночастиц и их компонентов); большая удельная поверхность наноматериалов, что увеличивает их адсорбционную емкость, химическую реакционную способность и каталитические свойства и приводит к увеличению продукции свободных радикалов и активных форм кислорода и повреждению биологических структур); небольшие размеры и разнообразие форм на-

ночастиц (наночастицы, вследствие своих небольших размеров, могут связываться с нуклеиновыми кислотами, белками, встраиваться в мембраны, проникать в клеточные органеллы и тем самым изменять функции биоструктур); высокая адсорбционная активность (в связи с высокоразвитой поверхностью наночастицы обладают свойствами высокоэффективных адсорбентов и способны поглощать на единицу своей массы во много раз больше адсорбируемых веществ, чем макроскопические дисперсии); высокая способность к аккумуляции.

Всё перечисленное свидетельствует о том, что наноматериалы, обладая иными физико-химическими свойствами и биологическим действием по сравнению с традиционными аналогами, следует отнести к новым видам материалов и продукции, характеристика потенциального риска которых для здоровья и жизни человека является обязательной.

В настоящее время для подавляющего числа наноматериалов токсиколого-гигиеническая характеристика либо вообще отсутствует, либо представлена ограниченным числом тестов, методология и результаты которых часто взаимно несопоставимы. Между тем токсиколого-гигиеническая характеристика наноматериалов должна основываться на большом количестве исследований *in vitro и in vivo*, включая длительные эксперименты на животных. При этом количество промышленно производимых наноматериалов ежегодно существенно увеличивается, что указывает на практическую невозможность охарактеризовать в ближайшее время безопасность всех важнейших наноматериалов, поскольку для этого потребовалось бы привлечение неприемлемо огромных трудозатрат и материальных ресурсов.

В связи с этим в настоящее время разрабатываются шкалы приоритетов опасности, т. е. методические подходы (алгоритмы), позволяющие на основе уже имеющейся научной информации о свойствах наночастиц и их биологическом действии прогнозировать потенциальную степень их опасности для здоровья человека. На основании этого математического прогнозирования возможно проводить ранжирование наноматериалов по степени опасности: для объектов с низкой степенью опасности целесообразно проведение только отдельных, критически важных тестовых исследований, для наночастиц, характеризуемых средней степенью опасности, круг планируемых исследований должен быть существенно расширен и, наконец, для наноматериалов с высокой степенью потенциальной опасности, токсиколого-гигиеническая характеристика должна осуществляться в полном объёме.

2. Область применения

2.1. Методические рекомендации устанавливают требования к выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека, путём прогнозирования их потенциально неблагоприятных биологических эффектов на основе анализа имеющихся данных о физических, физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, токсикологических и экологических характеристиках наночастиц и наноматериалов.

2.2. Методические рекомендации разработаны с целью обеспечения единого, научно-обоснованного подхода к выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека на этапах разработки, производства, перевозки, хранения, реализации и утилизации наноматериалов для перспективы разработки соответствующих стандартов безопасности.

2.3. Методические рекомендации предназначены для специалистов органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также для специалистов научно-исследовательских учреждений гигиенического и эпидемиологического профиля, медицинских учебных заведений и иных организаций, проводящих работы по оценке безопасности наноматериалов.

2.4. При наличии в наноматериалах радиоактивных веществ дополнительно проводится оценка на соответствие требованиям радиационной безопасности, которые не рассматриваются в данных методических рекомендациях.

3. Нормативные ссылки

3.1. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

3.2. Федеральный закон от 02 января 2000 г. № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов».

3.3. Федеральный закон от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании».

3.4. Федеральный закон от 10.01.2002 г. № 7-ФЗ «Об охране окружающей среды».

3.5. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2000 г. № 987 «О государственном надзоре и контроле в области обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов».

3.6. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2000 г. № 988 «О государственной регистрации новых пищевых продуктов, материалов и изделий».

3.7. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 мая 2002 г. № 320 «О подписании Российской Федерации Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях».

3.8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 23 июля 2007 г. № 54 «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы».

3.9. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31 октября 2007 г. № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов».

3.10. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 19.07.2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок».

3.11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении Правил лабораторной практики» (Зарегистрирован Минюстом России 25.06.2003 № 4809).

3.12. МУ 1.2.2520—09 «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов».

4. Методы выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

4.1. Общие положения

Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека, представляет собой прогнозно-аналитическую процедуру, включающую сбор научной, научно-технической, методической, нормативной информации о свойствах и биологических эффектах наночастиц и наноматериалов, оценку достоверности собранных данных, математическое моделирование на основе полученной информации возможных вредных последствий от экспонирования наноматериалами организма человека, принятие решения на проведение токсиколого-гигиенических исследований и их планирование.

Под прогнозно-аналитической процедурой понимается алгоритм обработки информации, содержащейся в источниках научных данных о наноматериалах и нанотехнологической продукции, позволяющей с высокой степенью достоверности предсказать возможность появления у этих объектов свойств, потенциально опасных для здоровья и жизни человека и среды его обитания.

Информация о свойствах наноматериалов включает в себя данные о физической, физико-химической, молекулярно-биологической, цитологической, физиологической, токсикологической и экологической характеристике наноматериалов, полученные с использованием адекватных методов исследования и подтверждённые в соответствии с принятыми в соответствующих областях исследования критериями достоверности.

Проведение работ по прогнозно-аналитической оценке наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека, может осуществляться организациями любой организационно-правовой формы собственности, имеющими необходимую материально-техническую базу, квалифицированных специалистов, и проводящими исследования безопасности наноматериалов и нанотехнологий.

Порядок проведения санитарно-эпидемиологических экспертиз, обследований, исследований, испытаний, токсикологических, гигиенических и иных видов оценок наноматериалов и продукции, необходимость которых обосновывается результатами прогнозно-аналитической оценки потенциальной опасности наноматериалов в соответствии с настоящими рекомендациями, определяется Приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 19.07.2007 г. № 224 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок».

4.2. Основные принципы выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

Целью проведения комплекса прогнозно-аналитических оценок наноматериалов является получение научными методами максимально достоверных оценок возможного неблагоприятного воздействия наноматериалов на здоровье человека путём анализа существующей научной информации о свойствах наноматериалов в целях обоснования объёмов необходимых экспериментальных токсиколого-гигиенических исследований.

Прогнозно-аналитические оценки проводятся по утвержденному плану с ведением протокола и составлением отчета, в который заносятся результаты проведенного информационного анализа.

Сбор, обработка и хранение информации, полученной в ходе исследования наноматериалов, должны обеспечивать точное и обоснованное представление о безопасности наноматериалов для здоровья человека и объективность данных, полученных в ходе исследования.

Организация, проводящая прогнозно-аналитические исследования в области наноматериалов, должна быть укомплектована персоналом, имеющим необходимое образование, подготовку, квалификацию и опыт работы в данном направлении.

Руководитель организации утверждает протокол, назначает руководителя исследования и ответственных лиц из числа сотрудников, не участвующих в исследовании, для осуществления независимого контроля качества проведения исследования, обеспечивает своевременное повышение квалификации и подготовку персонала.

Персонал, принимающий участие в проведении исследования, знакомится с протоколом, информацией о порядке проведения исследования, а также с функциями и обязанностями лиц, участвующих в исследовании.

Руководитель исследования организует, осуществляет и контролирует: проведение исследования, выполнение протокола исследования и поправок к нему, обеспечение доступа персонала к материалам исследования, соблюдение правил проведения исследований, обеспечивающих их качество и объективность, конфиденциальность полученных результатов, ответственных исполнителей.

Ответственные исполнители обеспечивают подготовку и проведение ключевых этапов исследования, включая обучение персонала; контроль качества и полноты собираемой научной информации; документирование получаемых данных; соответствие процедур прогнозно-аналитических оценок требованиям настоящих рекомендаций, ведение учета непредвиденных обстоятельств и принятие мер по их устранению, представление результатов исследования в виде отчета.

4.3. Система обеспечения качества прогнозно-аналитических оценок безопасности наноматериалов

Качество проведения исследований обеспечивается контролем со стороны руководителя исследования и систематической проверкой документации и деятельности, относящейся к исследованию, проводимой

с целью подтверждения факта осуществления указанной деятельности и оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных требованиям действующего законодательства, настоящих рекомендаций, утверждённому протоколу исследования.

Контроль за качеством проведения прогнозно-аналитических оценок наноматериалов включает в себя оформление перечня исследований, проводимых в организации, с указанием для каждого исследования руководителя и заказчика, названия исследуемого наноматериала, описания используемых информационных ресурсов и алгоритма, применяемого при их анализе, даты начала и состояния каждого исследования на текущий момент времени; мониторинг текущих исследований; отчет о проведенных проверках и рекомендации по устранению недостатков.

Для осуществления контроля качества руководитель организации, проводящей исследования, назначает лиц, ответственных за мониторинг исследования, из числа сотрудников, не участвующих в исследовании.

По результатам проведения прогнозно-аналитического исследования оформляется отчет (заключение) о проведенном исследовании.

4.4. Требования к используемым информационным ресурсам

В качестве источников, признаваемых пригодными для проведения прогнозно-аналитических оценок потенциальной опасности наноматериалов и нанотехнологической продукции, признаются следующие:

• результаты научных экспериментальных работ, выполненные в соответствии с требованиями хорошей лабораторной практики с использованием современных, адекватных целям и задачам исследования методов, содержащие детализированное описание изучаемого наноматериала, применяемых экспериментальных моделей, лабораторных животных, реактивов и оборудования. Данные экспериментов должны быть в обязательном порядке обработаны методами математической статистики. В отношении результатов исследований, представленных в источниках, не должна иметься информация, удостоверяющая их недостоверность или методическую несостоятельность. Во всех остальных случаях при расхождении или несоответствии данных, содержащихся в разных источниках, приоритет придаётся источнику с более поздней датой публикации;

• публикации в трудах международных и национальных конгрессов, съездов, конференций и симпозиумов, содержащие существенную информацию о свойствах наноматериалов, потенциально опасных для здоровья человека;

• монографии, обзорно-аналитические статьи и мета-анализы научных данных, опубликованные в ведущих издательствах, научных журналах и на интернет-сайтах, специализирующихся на вопросах нанотоксикологии и безопасности наноматериалов;

• патенты и патентные приложения Российской Федерации, США, Европейского Союза, Великобритании, Японии и других стран, содержащие сведения о физико-химических свойствах и биологических эффектах нанотехнологической продукции;

• нормативные и нормативно-методические документы Российской Федерации и других стран, регламентирующие безопасное использование и методы контроля наноматериалов и нанотехнологической продукции.

Источники, отобранные для проведения прогнозно-аналитической оценки, оформляются в виде списка литературных источников.

Обязательным требованием к списку источников, использованных при проведении прогнозно-аналитической оценки наноматериалов, является наличие их библиографического описания, включающее:

• перечень авторов (всех при их полном числе до 4 включительно или не менее 3 при общем числе 5 и более) с указанием фамилий и инициалов;

• полное название источника на языке оригинала;

• для научных статей: полное или сокращённое в соответствии с принятыми международными стандартами название журнала, год издания, том, номер (при необходимости номер приложения или части), номера страниц начала и конца публикации. В исключительных случаях при использовании Интернет-ресурсов, публикующих препринты ранее не опубликованных статей, можно указать название журнала, год, пометку «в печати» с обязательной ссылкой на интернет-ресурс;

• для монографий и трудов международных и национальных форумов: место издания (город), издатель/издательство, год издания, цитируемые страницы или общее число страниц в публикации;

• для патентов и патентных приложений: авторы работы, полное название на языке оригинала, номер патента или патентного приложения, год опубликования, классы по международной классификации;

• для нормативно-методических документов: полное наименование источника на языке оригинала, место издания (страна, город), издатель, год издания, ссылка на дату и номер документа об утверждении.

4.5. Протокол исследования

Выявление наноматериалов, представляющих опасность для здоровья человека, должно проводиться в соответствии с протоколом, в котором указаны цели прогнозно-аналитического исследования, применяемые информационные ресурсы и модели (методы), используемые для достижения этих целей. Протокол исследования должен быть утвержден руководителем организации, проводящей исследования.

Протокол включает в себя:

- цель исследования;
- задача исследования;
- список применяемых источников с их полным библиографическим описанием;
- перечень показателей, характеризующих степень опасности наноматериала для здоровья человека;
- математическая модель, применяемая при прогнозно-аналитической оценке;
- порядок составления отчета.

Вносимые изменения в протокол исследования записываются (с указанием причин), датируются в приложении, пронумеровываются, подписываются ответственным исполнителем и утверждаются руководителем исследования.

4.6. Записи результатов исследования

В организации, проводящей исследования безопасности наноматериалов, должны сохраняться все исходные данные, результаты информационного поиска и анализа, вычислений и преобразования данных, отчеты (в т. ч. промежуточные), а также другие материалы и документы, имеющие непосредственное отношение к данному исследованию.

Данные и первичная документация по проводимому исследованию должны иметь индивидуальный шифр, позволяющий однозначно идентифицировать наименование наноматериала, использованные информационные ресурсы, прогнозно-аналитическую модель, список сотрудников организации, принимавших участие в проведении исследования.

Первичные данные, полученные в ходе исследования, должны быть зарегистрированы, подписаны сотрудниками, проводящими исследования и датированы. Не допускается их уничтожение, подмена или перезапись. Данные на электронных носителях обязательно дублируются в бумажном варианте.

Исправления первичных данных оформляются в виде дополнений, которые подписываются и датируются ответственными исполнителями с указанием причин ошибок, и утверждаются руководителем организации.

Материалы исследования должны позволять восстановить ход исследования. После проведения исследования материалы передаются в архив. Условия архива должны обеспечивать безопасное и конфиденциальное хранение всех материалов исследования в течение не менее трёх лет с момента сдачи материалов заказчику исследования.

4.7. Требования к отчету о проведенных исследованиях

По окончании исследований оформляется отчет, в котором должны быть представлены:

- название, адрес организации, даты начала и завершения исследований, цель и задачи исследования;
- список информационных ресурсов с их полным библиографическим описанием;
- описание исследуемого наноматериала, включая выявленные на основе анализа информационных источников сведения о физических, физико-химических, молекулярно-биологических, биохимических, цитологических, токсикологических, экологических характеристиках;
- описание прогнозно-аналитической модели, применяемой для выявления потенциальной опасности наноматериала;
- результаты прогнозно-аналитической оценки и характеристика её достоверности (полноты);
- обсуждение результатов;
- выводы и рекомендации по результатам проведенного исследования.

4.8. Меры конфиденциальности

Юридические и физические лица, участвующие в проведении исследований, обязаны соблюдать конфиденциальность в отношении любых данных, полученных в ходе исследований, в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

4.9. Порядок анализа информации, содержащейся в источниках

Информация о свойствах наноматериалов, содержащаяся в используемых источниках, классифицируется, систематизируется и анализируется в следующей последовательности функциональных блоков в соответствии с их значимостью.

4.9.1. Физические характеристики

Физическими характеристиками, влияющими на опасность наноматериалов и наночастиц для здоровья человека, являются их размер и форма.

Под **размером** частиц понимается минимальный по одному из трёх измерений размер объекта. Например, для сферических частиц размер соответствует их диаметру, для эллипсоидальных – меньшей из осей эллипсоида, для волокнистых и трубчатых – диаметр волокна/трубки; для плёнок и фрактальных образований – толщина слоя. Размер является существенным показателем, поскольку с уменьшением размера частиц при одной и той же массовой концентрации материала в единице объёма число частиц возрастает обратно пропорционально третьей степени размера, а общая площадь поверхности – обратно пропорционально квадрату размера. Тем самым увеличивается риск вредного воздействия частиц на живые системы, поскольку основные механизмы повреждающего действия наночастиц на живые системы связаны с процессами, протекающими на межфазных границах.

Форма наночастиц определяется отношением максимального из размеров частиц по одному из трёх измерений к минимальному (так называемым формфактором). Формфактор может варьировать от 1 (для частиц сферической формы) до 1 000 и более в случае нановолокон и нанотрубок неопределённо большой длины. Показатель формы является существенным, поскольку по данным экспериментальных исследований нановолокна и нанотрубки с высоким значением формфактора *значительно слабее элиминируются клетками иммунной системы из* нормальных тканей по сравнению с частицами, форма которых близка к сферической. Ввиду этого возрастает время контакта частицы с тканью и, соответственно, вероятность её токсического действия.

4.9.2. Физико-химические характеристики

В числе основных физико-химических характеристик, определяющих потенциальную опасность для здоровья человека, рассматриваются растворимость в воде и биологических жидкостях, заряд частицы, адсорбционная ёмкость, устойчивость к агрегации, гидрофобность, адгезия к поверхностям, способность генерации свободных радикалов.

Растворимость наноматериалов в воде является высоко значимым фактором, определяющим их токсичность. Наночастицы, образованные водорастворимыми веществами, при попадании в водное окру-

жение быстро диссоциируют с образованием молекулярных или ионных растворов, токсические свойства которых в дальнейшем определяются только химическим составом составляющих их компонентов. Иначе говоря, растворимые наночастицы, как правило, не отличаются по своим токсикологическим свойствам от их химических аналогов традиционной дисперсности. Напротив, частицы веществ, не растворимых в воде, способны находиться длительное время в свободном состоянии в биологическом окружении, вызывая биологические эффекты, определяемые их поверхностными характеристиками.

Растворимость в биологических жидкостях является относительно менее существенным фактором, т. к. водонерастворимые наночастицы, как правило, не диссоциируют и в биологическом окружении (плазма крови, межклеточная жидкость, цитозоль). Исключение составляют высокогидрофобные водонерастворимые материалы на основе углерода (нанотрубки, фуллерены), для которых возможно в ряде случаев повышение растворимости в биологических средах за счёт эффекта солюбилизации в белковых растворах.

Заряд частиц является высоко значимым фактором. По данным литературы, наибольшую опасность представляют положительно заряженные частицы, обладающие высоким сродством к макромолекулам ДНК, и, следовательно, потенциалом генотоксического и мутагенного воздействия. Отрицательно заряженные частицы не обладают такими свойствами, однако для них характерна повышенная способность проникновения через тканевые барьеры (кожный, кишечный, гематоэнцефалический). В наименьшей степени опасные биологические эффекты следует ожидать у нейтральных наночастиц.

Адсорбционная ёмкость в настоящее время оценена для относительно небольшого числа наноматериалов. Её значение может состоять в повышении вероятности транспорта (переноса) на наночастицах посторонних примесей токсикантов из внешней среды во внутреннюю среду организма. Значение данного показателя для оценки потенциальной опасности данного наноматериала как такового относительно невелико, поскольку для его проявления необходимым дополнительным условием является присутствие постороннего токсиканта.

Устойчивость к агрегации является фактором, влияющим на токсичность наночастиц. По некоторым данным, в результате слипания агрегационно-неустойчивых наночастиц их токсичность снижается. Однако имеются сведения, что ряд наноматериалов в форме фрактальных агрегатов сохраняет токсичность, которая оказывается значительно

большей по сравнению с сплошными макрочастицами того же размера и массы. Ввиду этого значимость оценки данного фактора для общей характеристики опасности относительно невелика.

Гидрофобность наночастиц является фактором, усиливающим их взаимодействие с мембранами, упрощающим проникновение в клетки и замедляющим клиренс частиц из организма. Вместе с тем имеется большое число данных о том, что наиболее токсичными могут быть гидрофильные наночастицы. В свете этого значимость показателя гидрофобности для общей оценки токсичности незначительна.

Адгезия наночастиц к поверхности может усиливать их проникновение через тканевые барьеры, в частности, через эпителиальный барьер кишки по механизму эндоцитоза. Однако данных, свидетельствующих о связи адгезии частиц с их токсичностью, не получено. Таким образом, значимость этого фактора для оценки опасности незначительна.

Способность генерировать свободные радикалы является существенным фактором, определяющим токсические свойства наночастиц. По современным данным, основная часть процессов повреждающего действия наноматериалов как на клетки в культуре, так и на органы и ткани в организме опосредуется механизмами свободнорадикального перекисного окисления, инициируемыми реакционноспособными формами кислорода, образующимися на поверхности наночастиц в процессах гетерогенного химического катализа. Ввиду этого выявление у наночастиц подобных каталитических свойств имеет высокую значимость при выявлении их потенциальной опасности.

4.9.3. Молекулярно-биологические характеристики

В данном функциональном блоке объединяются свойства наночастиц, состоящие в их способности взаимодействовать с биологическими макромолекулами и надмолекулярными структурами.

Взаимодействие с ДНК является наиболее существенным признаком, т. к. оно определяет возможное проявление наноматериалом генотоксических и мутагенных свойств.

Взаимодействие с клеточными мембранами может быть фактором, ускоряющим проникновение наночастиц в клетку. Однако согласно имеющимся в литературе данным, быстро проникающие в клетку наночастицы могут обладать как высокой, так и незначительной цитотоксичностью. Ввиду этого значимость данного фактора при выявлении опасности наночастиц относительно невелика.

Взаимодействие с белками может быть причиной изменения под действием наночастиц ферментативной активности и метаболомного профиля клеток и тканей. Значение этого фактора для опасности наноматериалов незначительно ввиду быстропротекающих процессов элиминации и обновления поврежденных клеточных и тканевых белков под действием защитных систем (система лизосом на уровне клетки и ретикуло-эндотелиальная система на уровне организма).

4.9.4. Цитологические характеристики

Взаимодействие наночастиц и наноматериалов с клетками в культуре составляет важную группу факторов, которую необходимо учитывать при оценке потенциальной опасности наноматериалов для здоровья. В составе рассматриваемого функционального блока следующие показатели.

Наличие трансформирующей активности, т. е. способности наноматериалов вызывать злокачественную трансформацию (малигнизацию) клеток в культуре, является высоко значимым фактором.

Цитотоксичность, т. е. способность наноматериалов вызывать гибель клеток (по механизмам некроза или апоптоза) или приводить к появлению в них более или менее стойких морфологических изменений, является высоко значимым фактором. По степени выявления цитотоксичности наиболее значимыми являются данные о развитии летальных изменений в нормальных (нетрансформированных) клетках, далее, в порядке убывания, стойких не летальных изменений в нормальных клетках, летальных изменений в опухолевых клетках, обратимых морфологических изменений в клетках различных типов.

Способность к накоплению в клетках без видимого изменения их структуры, часто отмечаемая для различных видов наноматериалов, может быть существенна при выявлении их опасности для организма в целом, однако значимость этого признака менее существенна в сравнении с прямой цитотоксичностью и трансформирующей способностью.

Влияние на протеомный и метаболомный профиль указывает на способность наночастиц оказывать влияние на процессы экспрессии генов, биосинтеза белка и процессы обмена веществ. Поскольку данные изменения, фиксируемые на уровне клетки, при переносе на уровень организма могут рассматриваться как имеющие адаптивный характер, значимость этого признака в общей оценке опасности относительно невелика.

4.9.5. Токсикологическая характеристика

Данный функциональный блок включает следующие признаки.

Острая токсичность. Наличие у наноматериала острой токсичности при введении в организм животных является высоко значимым признаком, определяющим его опасность.

Хроническая токсичность. Это также высоко значимый признак. В зависимости от использованной модели при оценке хронической токсичности, по мере удаления в эволюционном плане соответствующих тест систем от человека, градациями выраженности признака (в порядке убывания) являются: токсичность для теплокровных позвоночных (млекопитающие, птицы), токсичность для холоднокровных позвоночных (рыбы, амфибии), токсичность для беспозвоночных, токсичность для растений и микроорганизмов.

Специфические и отдалённые эффекты токсичности. Наличие у наноматериала канцерогенного, или мутагенного, или эмбриотоксического, или тератогенного, или гонадотоксического, или аллергенного, или иммунотоксического действия, или любой комбинации этих эффектов является признаком, высоко значимым для оценки опасности.

Накопление в органах и тканях. В результате накопления и задержки наноматериала в органах и тканях возрастает время контакта наночастиц с клетками, что потенциально способно приводить к увеличению вероятности токсического действия. Однако для некоторых практически важных наноматериалов этот эффект далеко не всегда сопровождается негативными последствиями, поэтому значимость этого признака меньше в сравнении с тремя предыдущими.

Усиление проницаемости барьеров организма для токсикантов. Данный признак определяется сочетанием у наноматериала свойств проникать через барьеры организма и высокой адсорбционной активности. Поскольку необходимым условием проявления признака является наличие, в дополнение к наноматериалу как таковому, токсических веществ традиционной степени дисперсности, значимость данного фактора для характеристики специфики токсического действия наноматериалов относительно невелика.

Проникновение через барьеры организма. Для ряда видов наночастиц показано их проникновение через барьер желудочно-кишечного тракта, кожные покровы, через легкие и гемато-энцефалический барьер. Однако прямой корреляции данного фактора с наличием у наноматериала опасных (токсических) свойств не выявлено. Кроме того, точно не установлено в какой мере парацеллюлярное проникновение корпуску-

лярных материалов через эпителиальные барьеры является нормальным физиологическим процессом, связанным с адаптационными реакциями организма. Вследствие этого значимость данного фактора для характеристики специфики токсического действия наноматериалов невелика.

4.9.6. Экологическая характеристика

В данный функциональный блок включены параметры, определяющие вероятность экспонирования человека наноматериалами, и пути их распространения в окружающей среде.

Мировой объем производства. Это высоко значимый фактор, определяющий экспонирование человека наноматериалами и, следовательно, вносящий существенный вклад в оценку их потенциальной опасности. Действительно, для наноматериалов, представляющих собой уже в настоящее время крупнотоннажные химические продукты (наноразмерные диоксиды титана и кремния, серебро, фуллерены), вероятность экспонирования человека как вследствие непосредственного контакта с продукцией, так и в результате миграции наночастиц в биосфере, достаточно велика. С другой стороны, для некоторых видов квантовых точек, производимых в индикаторных количествах и находящих крайне ограниченное применение в некоторых отраслях научных исследований, круг экспонируемых лиц ограничивается лабораторным персоналом, применяющим данный наноматериал в своей профессиональной деятельности.

Возможность прямого экспонирования людей наноматериалами. Значимость этого фактора также первостепенна. Градациями его выраженности в порядке убывания являются: 1) население в масштабе страны; 2) потребители нанотехнологической продукции (товаров народного потребления, вырабатываемых с использованием наноматериалов); 3) персонал массовых нанотехнологических производств; 4) персонал научных и производственных лабораторий, занятый разработками нанопродукции или её использованием в исследовательских целях.

Данные о накоплении в организмах. Ввиду того, что путь поступления наноматериалов в организм человека по пищевым цепям (с сельскохозяйственной продукцией, контаминированной наноматериалами) является опосредованным, значимость этого признака относительно ниже по сравнению с прямой экспозицией человека наноматериалами. Выраженность данного признака убывает в соответствии с «антропным» принципом в порядке «удалённости» того или иного компонента биоты

от человека, т е. в последовательности: 1) сельскохозяйственные животные и культурные растения; 2) массовые компоненты биоты – животные, растения и микроорганизмы; 3) малочисленные компоненты биоценозов, безразличные с точки зрения хозяйственной деятельности; 4) «вредные» виды (сорняки и животные – вредители сельскохозяйственных культур).

Данные о накоплении в почве и абиотических объектах внешней среды (открытые и грунтовые воды, донные отложения и др.). Значимость этого показателя ниже, чем предыдущего, т. к. неочевидной является биодоступность наночастиц в составе этих сред для массовых компонентов биоценоза, участвующих в передаче наноматериалов по трофическим цепям.

5. Алгоритм выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

Применение алгоритмов выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека, должно обеспечивать с максимально возможной на данном уровне знаний достоверностью отнесение подвергаемого оценке наноматериала к одному из как минимум трёх уровней потенциальной опасности, а именно:

- низкая степень потенциальной опасности. Токсикологическая оценка наноматериала осуществляется по показателям, рекомендованным для составляющих его компонентов в традиционной форме (макродисперсной или в виде сплошных фаз). Исследования по специфическому биологическому действию компонентов в виде наночастиц могут проводиться выборочно;
- средняя степень потенциальной опасности. Осуществляется общетоксическая оценка материала в форме наночастиц и при необходимости проводятся некоторые виды специальных исследований;
- высокая степень потенциальной опасности. Проводится полный комплекс исследований по изучению проникновения наноматериалов через биологические мембраны и барьеры организма, распределению и накоплению в органах и тканях, выведению из организма, общетоксическая оценка (острая, подострая и хроническая токсичность), комплекс специальных исследований, включающий тестирование на генотоксичность, мутагенность, эмбриотоксичность, гонадотоксичность, тератогенность, влияние наноматериалов на геномный (экспрессия генов), протеомный и метаболомный профиль организма, иммунотоксичность, органотоксичность, проницаемость барьера желудочно-кишечного тракта, аллергенность.

Методическим подходом к реализации указанных алгоритмов, позволяющим определить наноматериалы, представляющие опасность для здоровья человека, с наибольшей степенью достоверности является метод математического моделирования, описанный применительно к техническим, биологическим и экологическим объектам в руководствах (Гмошинский В. Г. Практика прогнозирования. М.: Знание, 1972; Гмошинский В. Г. Инженерная экология. М.: Знание, 1977).

5.1. Метод математического моделирования

Снижение субъективизма оценки в методе математического моделирования достигается за счёт использования подхода, основанного на построении генеральной определительной таблицы (ГОТ). Под генеральной определительной таблицей понимается упорядоченное перечисление признаков анализируемого объекта с указанием их возможных градаций (*состояний*) и степени *значимости* (веса).

Таблица представляет собой перечисление признаков наноматериала, группированных по функциональным блокам, приведённым в разделе 4.9, и упорядоченных в соответствии с их значимостью. Значимость признака в простейшем случае определяется из анализа литературных источников, а именно обзорных статей, мета-исследований и нормативно-методических документов, обобщающих большой объём исследований по оценке относительной значимости признаков для выявления опасности наноматериала. Для снижения субъективности оценки на данном этапе может быть также применён метод экспертных оценок («Дельфийский метод»).

После ранжирования признаков в порядке убывания осуществляется их «взвешивание», а именно присвоение каждому рангу (порядковому номеру) признака величины «взвешивающей функции», определяющей его относительную значимость. Смысл «взвешивающей функции» состоит в том, что она «заменяет» работу исследователя по оценке признака. При проведении оценки исследователь присваивает первому по значимости признаку наибольший вес, а далее веса убывают, причём для очень мало значимых признаков ранг стремится к нулю. Следовательно, «взвешивающая функция» φ для ранга i должна удовлетворять следующим требованиям:

$$\begin{array}{ll} \text{При } i = 1 & \varphi(i) = \max \\ \text{При } i \to \infty & \varphi(i) \to 0 \\ \text{Для } \forall i & |\varphi(i)| > |\varphi(I+1)| \end{array} \qquad (1)$$

Для живых систем, к числу которых относятся биологические объекты, подвергаемые действию наноматериалов, наилучшим видом функции $\varphi(i)$ является:

$$\varphi(i) = \begin{cases} 2, & \text{если } i = 1 \\ \dfrac{i}{2^{i-1}}, & \text{если } i > 1 \end{cases} \qquad (2)$$

Т. е. в зависимости от порядкового номера (ранга) признака «взвешивающая функция» принимает значения (табл. 1).

Таблица 1

Значения «взвешивающей функции» φ(i)

i	φ(i)
1	2,0
2	1,0
3	0,75
4	0,5
5	0,3125
6	0,1875
…	…

Количественной мерой интенсивности каждого из оцениваемых признаков в пределах функционального блока, является оценка в баллах. При этом если признак является альтернативным (т. е. если возможны только две оценки: да, нет), то производится оценка по 2-балльной системе, а если возможен ряд градаций признака, то в простейшем случае по 5-балльной. При этом максимальной выраженности признака, отвечающей наибольшей мере потенциальной опасности, должен соответствовать наибольший возможный балл – 4. В случае если минимальная выраженность признака фактически исключает (в пределах данного функционального блока) проявление наноматериалом опасных свойств, ей соответствует минимальный балл – 0. Если даже при минимально возможной выраженности признака опасные свойства не исключаются или исключаются не полностью, то ей присваивается значение 2 или 1 балл.

Отдельно рассматривается вопрос об отсутствующих (неполных) данных. В случае если во всём доступном объёме источников отсутствуют сведения об оценке для наноматериала рассматриваемого призна-

ка, то данный признак для анализируемого объекта признаётся неопределённым. В этом случае ему присваивается величина балла, средняя между минимально и максимально возможной.

Расчёт «частной» опасности наноматериала по данному функциональному блоку свойств производится по формуле:

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^{N} R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{N} R_i^{\max} \varphi_i}, \text{ где} \qquad (3)$$

k – порядковый номер функционального блока;

D_k – его «частная» опасность;

i – порядковый номер признака;

N – общее число признаков в функциональном блоке;

R_i – оценка выраженности признака в баллах;

R_i^{max} – максимально возможная балльная оценка данного признака*;

φ_i – значение «взвешивающей функции» для i-го признака в соответствии с его рангом, приведённым в ГОТ**.

По определению, максимально возможным значением «частной опасности» может быть $D_k = 1$, в том случае, когда все признаки в пределах функционального блока оцениваются максимальным рангом. Минимальное значение D_k для каждого функционального блока приведено в ГОТ.

Итоговая оценка опасности рассматривается как длина вектора в 6-мерном пространстве «частых» опасностей и рассчитывается по формуле:

$$D = \sqrt{\sum_{K=1}^{6} D_K^2} \qquad (4)$$

Минимальное значение D, отвечающее, предположительно, полному отсутствию опасности, при расчете по формулам (3, 4) в соответствии с ГОТ составляет 0,441, а максимальное, отвечающее самой высокой опасности – 2,499. Классификация объекта (наноматериала) по признаку опасности для здоровья человека осуществляется в соответствии с данными, приведенными в табл. 2.

---

* В рамках данной модели по умолчанию $R_i^{max} = 4$.

** При одинаковом уровне значимости разных признаков в пределах одного функционального блока им может присваиваться одинаковый ранг.

Таблица 2

Оценка результатов выявления потенциальной опасности наноматериалов

№ п/п	Значение D	Результат
1	0,441—1,110	Низкая степень потенциальной опасности
2	1,111—1,779	Средняя степень потенциальной опасности
3	1,780—2,449	Высокая степень потенциальной опасности

Важной характеристикой получаемого результата является мера его неопределенности. Она тем больше, чем в большем числе случаев в анализируемом массиве источников отсутствуют сведения об оценке для наночастицы того или иного признака по каждому из функциональных блоков. Для того чтобы охарактеризовать неопределенность количественно, рассчитывается «коэффициент неполноты» оценки (U) по формуле:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{25} u_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{25} \varphi_i}, \text{ где} \qquad (5)$$

u_i принимает значение 1, если i-тый признак признаётся неопределенным и 0 – при любой другой его оценке;

φ_i – величина «взвешивающей функции» для данного признака. Суммирование ведётся по всем 25 признакам шести функциональных блоков, представленных в ГОТ. Конечная характеристика неполноты оценки опасности проводится в соответствии с табл. 3.

Таблица 3

Значения коэффициента неполноты оценки опасности наноматериала

№ п/п	Значение U	Характеристика
1	0—0,250	**Оценка достоверна.** Имеющихся данных достаточно для выявления степени опасности наноматериала
2	0,251—0,750	**Оценка сомнительна.** Ряд важных параметров, характеризующих опасность наноматериала, в использованных источниках не исследован
3	0,751—1,000	**Оценка недостоверна.** Имеющихся данных крайне недостаточно для выявления степени опасности наноматериала. Необходим дополнительный поиск источников или проведение экспериментальных исследований

Ниже приводится генеральная определительная таблица (ГОТ) для выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека (табл. 4).

Таблица 4

Исходные данные для выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека (генеральная определительная таблица согласно исследованиям: Гмошинский В. Г., 1972; Гмошинский В. Г., 1977)

№ п/п	Признаки	Ранг	Значение «взвешивающей функции» φ	Возможные состояния признака	Оценка в баллах, R	Балл R, если неизвестно
1	2	3	4	5	6	7
Блок 1. Физические характеристики (минимальное значение $D_1 = 0,25$)						
1	Минимальный размер частицы в одном из измерений	1	2	Преобладают частицы менее 5 нм Преобладают частицы 5—50 нм Преобладают частицы 50—100 нм Преобладают частицы > 100 нм, но есть существенная фракция < 100 нм Преобладают частицы > 100 нм, содержание меньших частиц несущественно	4 3 2 1 0	2
2	Формфактор (отношение максимального размера к минимальному)	1	2	Частицы крайне несферичны (формфактор > 100) Частицы высоко несферичны (10—100) Форма частиц близка к сферической (1—10)	4 3 2	3
Блок 2. Физико-химические свойства (минимальное значение $D_2 = 0,21429$)						
1	Растворимость в воде	1	2	Нерастворимы Растворимы	4 0	2
2	Растворимость в биологических жидкостях	2	1	Нерастворимы Малорастворимы Растворимы	4 2 0	2
3	Заряд	1	2	Положительный Отрицательный Не заряжены	4 3 2	3
4	Адсорбционная ёмкость	3	0,75	Высокая Низкая	4 2	3
5	Устойчивость к агрегации	3	0,75	Высокая Низкая	4 0	2
6	Гидрофобность	4	0,5	Гидрофобны Гидрофильны	4 2	3
7	Адгезия к поверхностям	5	0,3125	Высокая Низкая	4 2	3

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
8	Способность генерировать свободные радикалы	2	1	Выявлена Выявлена в условиях освещения Не выявлена	4 2 0	2
Блок 3. Молекулярно-биологические свойства (минимальное значение $D_3 = 0,25$)						
1	Взаимодействие с ДНК	1	2	Выявлено Не выявлено	4 1	2,5
2	Взаимодействие с белками	3	0,75	Выявлено Не выявлено	4 1	2,5
3	Взаимодействие с мембранами	2	1	Выявлено Не выявлено	4 1	2,5
Блок 4. Цитологические свойства (минимальное значение $D_4 = 0,043478$)						
1	Способность к накоплению в клетках	2	1	Накапливается в органеллах и цитозоле Накапливается только в органеллах Накапливается только в цитозоле	4 3 1	3
2	Трансформирующая активность	1	2	Выявлена Не выявлена	4 0	2
3	Влияние на протеомный и (или) метаболомный профиль	3	0,75	Выявлена Не выявлена	4 0	2
4	Токсичность для клеток	1	2	Вызывает летальные изменения в нормальных клетках Вызывает стойкие нелетальные морфологические изменения в нормальных клетках Вызывает летальные изменения в трансформированных клетках Вызывает обратимые морфологические изменения в клетках различных видов Отсутствие влияния	4 3 2 1 0	2
Блок 5. Физиологические свойства (минимальное значение $D_5 = 0,136363$)						
1	Проникновение через барьеры организма	4	0,5	Выявлено Не выявлено	4 0	2
2	Накопление в органах и тканях	2	1	Накапливается во многих органах и тканях Накапливается в отдельных органах и тканях Накапливается в одном органе Накопление не выявлено	4 3 2 1	2,5
3	Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов	3	0,75	Доказано Не доказано	4 2	3

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
4	Острая токсичность	1	2	1—2 класс опасности* 3 класс опасности 4 класс опасности	4 2 0	2
5	Хроническая токсичность	1	2	Токсично для человека и теплокровных животных Токсично для холоднокровных позвоночных Токсично для беспозвоночных Токсично для растений и (или) прокариот Токсичность не выявлена	4 3 2 1 0	2
6	Специфические и отдалённые эффекты токсичности (канцерогенный, мутагенный, тератогенный, гонадотоксический, эмбриотоксический, иммунотоксический. аллергенный)	1	2	Выявлены Не выявлены	4 1	2,5
Блок 6. Экологическая характеристика (минимальное значение D_6 = 0,065217)						
1	Массовость производства в мире	1	2	Крупнотоннажный промышленный продукт (> 1 000 т) Массово выпускаемый продукт (1—1 000 т) Продукт, выпускаемый в ограниченных количествах (1 кг—1 т) Продукт, выпускаемый в малых количествах) (менее 1 кг) Продукт в настоящее время не производится	4 3 2 1 0	2
2	Возможность экспонирования людей (категории населения)	1	2	Население в масштабе страны Потребители продукции Персонал массового производства Персонал в лабораторных масштабах Экспонирование исключено	4 3 2 1 0	2
3	Данные о накоплении в организмах	2	1	Сельскохозяйственные животные и культурные растения Массовые виды диких животных, дикорастущих растений и свободноживущих микроорганизмов Малочисленные компоненты биоценоза, безразличные для хозяйственной деятельности Растения и животные – вредители сельскохозяйственных культур Накопление не выявлено	4 3 2 1 0	2

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
4	Данные о накоплении в объектах внешней среды (почвы, грунтовые воды, донные отложения)	3	0,75	Данные имеются Данные не имеются	4 2	3
* Класс опасности наноматериалов для однократного перорального, ингаляционного и перкутанного пути поступления устанавливают в соответствии с ГОСТ 12.1.007—76 при наличии в источниках соответствующих данных. При отсутствии таковых по умолчанию присваивается значение R = 2.						

5.2. Примеры выявления потенциальной опасности наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

Ниже представлены примеры расчета потенциальной опасности наноматериалов для здоровья человека методом математического моделирования.

5.2.1. Однослойные углеродные нанотрубки

Применительно к однослойным углеродным нанотрубкам ГОТ приобретает следующий вид (табл. 5).

Таблица 5

Данные для выявления потенциальной опасности для здоровья человека однослойных углеродных нанотрубок

№ п/п	Признаки	Ранг	«Взвешивающая функция» φ	Оценка	Балл R
1	2	3	4	5	6
Блок 1. Геометрические характеристики					
1	Минимальный размер частицы в одном из измерений	1	2	Преобладают частицы менее 5 нм	4
2	Формфактор (отношение максимального размера к минимальному)	1	2	Частицы крайне несферичны (формфактор > 100)	4
Блок 2. Физико-химические свойства					
1	Растворимость в воде	1	2	Нерастворимы	4
2	Растворимость в биологических жидкостях	2	1	Малорастворимы	2
3	Заряд	1	2	Положительный	4

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6
4	Адсорбционная ёмкость	3	0,75	Неизвестно	3
5	Устойчивость к агрегации	3	0,75	Высокая	4
6	Гидрофобность	4	0,5	Гидрофобны	4
7	Адгезия к поверхностям	5	0,3125	Неизвестно	3
8	Способность генерировать свободные радикалы	2	1	Выявлена	4
Блок 3. Молекулярно-биологические свойства					
1	Взаимодействие с ДНК	1	2	Выявлено	4
2	Взаимодействие с белками	3	0,75	Неизвестно	2,5
3	Взаимодействие с мембранами	2	1	Выявлено	4
Блок 4. Цитологические свойства					
1	Способность к накоплению в клетках	2	1	Накапливается только в органеллах	3
2	Трансформирующая активность	1	2	Неизвестно	2
3	Влияние на протеомный и (или) метаболомный профиль	3	0,75	Выявлена	4
4	Токсичность для клеток	1	2	Вызывает летальные изменения в нормальных клетках	4
Блок 5. Физиологические свойства					
1	Проникновение через барьеры организма	4	0,5	Выявлено	4
2	Накопление в органах и тканях	2	1	Накапливается в отдельных органах и тканях	3
3	Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов	3	0,75	Неизвестно	3
4	Острая токсичность	1	2	1 класс (чрезвычайно опасно) и 2 класс (высоко опасно)	4
5	Хроническая токсичность	1	2	Токсично для человека и теплокровных животных	4

Продолжение табл. 5

1	2	3	4	5	6
6	Специфические и отдалённые эффекты токсичности (канцерогенный, мутагенный, тератогенный, гонадотоксический, эмбриотоксический, иммунотоксический, аллергенный)	1	2	Неизвестно	2,5
Блок 6. Экологическая характеристика					
1	Массовость производства в мире	1	2	Массово выпускаемый продукт (1—1 000 т)	3
2	Возможность экспонирования людей (категории населения)	1	2	Персонала массового производства	2
3	Данные о накоплении в организмах	2	1	Неизвестно	2
4	Данные о накоплении в объектах внешней среды (почвы, грунтовые воды, донные отложения)	3	0,75	Неизвестно	3

Частные опасности по блокам 1—6 принимают значения:

Блок 1. $D_1 = (4 \times 2 + 4 \times 2)/(4 \times 2 + 4 \times 2) = 1{,}000$

Блок 2. $D_2 = (4 \times 2 + 2 \times 1 + 4 \times 2 + 3 \times 0{,}75 + 4 \times 0{,}75 + 4 \times 0{,}5 + 3 \times \times 0{,}3125 + 4 \times 1)/(4 \times (2 + 1 + 2 + 0{,}75 + 0{,}75 + 0{,}5 + 0{,}3125 + 1)) = 0{,}907895$

Блок 3. $D_3 = (4 \times 2 + 2{,}5 \times 0{,}75 + 4 \times 1)/(4 \times (2 + 0{,}75 + 1)) = 0{,}925$

Блок 4. $D_4 = (3 \times 1 + 2 \times 2 + 4 \times 0{,}75 + 4 \times 2)/(4 \times (1 + 2 + 0{,}75 + 2)) = 0{,}782609$

Блок 5. $D_5 = (4 \times 0{,}5 + 3 \times 1 + 3 \times 0{,}75 + 4 \times 2 + 4 \times 2 + 2{,}5 \times 2)/(4 \times \times (0{,}5 + 1 + 0{,}75 + 2 + 2 + 2)) = 0{,}856061$

Блок 6. $D_6 = (3 \times 2 + 2 \times 2 + 2 \times 1 + 3 \times 0{,}75)/(4 \times (2 + 2 + 1 + 0{,}75)) = 0{,}619565$

Значение опасности наноматериала составляет:

$$D = \sqrt{1^2 + 0{,}907895^2 + 0{,}925^2 + 0{,}782609^2 + 0{,}856061^2 + 0{,}619565^2} = 2{,}099779761$$

При определении коэффициента неполноты учитываем неопределенность ответа по признакам 3 и 7 в блоке 2, признаку 2 – в блоках 3 и 4, 3 и 6 – в блоке 5 и 3, 4 – в блоке 6.

Соответственно:

$U = (0{,}75 + 0{,}3125 + 0{,}75 + 2 + 0{,}75 + 2 + 1 + 0{,}75)/(2 + 2 + 2 + 1 + 2 + + 0{,}75 + 0{,}75 + 0{,}5 + 0{,}3125 + 1 + 2 + 0{,}75 + 1 + 1 + 2 + 0{,}75 + 2 + 0{,}5 + 1 + 0{,}75 + + 2 + 2 + 2 + 2 + 2 + 1 + 0{,}75) = 0{,}239092496$

При сравнении с данными табл. 2 и 3 заключаем, что данный наноматериал обладает высокой степенью опасности и данная оценка опасности достоверна.

5.2.2. Наночастицы металлического серебра

Применительно к наночастицам серебра ГОТ приобретает следующий вид (табл. 6).

Таблица 6

Данные для выявления потенциальной опасности для здоровья человека наночастиц металлического серебра

№ п/п	Факторы	Ранг	Взвешивающая функция φ	Оценка	Балл R
1	2	3	4	5	6
Блок 1. Геометрические характеристики					
1	Минимальный размер частицы в одном из измерений	1	2	5—50 нм	3
2	Формфактор (отношение максимального размера к минимальному)	1	2	< 10	2
Блок 2. Физико-химические свойства					
1	Растворимость в воде	1	2	Нерастворимы	4
2	Растворимость в биологических жидкостях	2	1	Нерастворимы	4
3	Заряд	1	2	Отрицательный	3
4	Адсорбционная ёмкость	3	0,75	Неизвестно	3
5	Устойчивость к агрегации	3	0,75	Низкая	0
6	Гидрофобность	4	0,5	Гидрофильны	2
7	Адгезия к поверхностям	5	0,3125	Неизвестно	3
8	Способность генерировать свободные радикалы	2	1	Выявлена	4
Блок 3. Молекулярно-биологические свойства					
1	Взаимодействие с ДНК	1	2	Неизвестно	2,5
2	Взаимодействие с белками	3	0,75	Неизвестно	2,5
3	Взаимодействие с мембранами	2	1	Неизвестно	2,5

Продолжение табл. 6

1	2	3	4	5	6
Блок 4. Цитологические свойства					
1	Способность к накоплению в клетках	2	1	Накапливается в органеллах и цитозоле	4
2	Трансформирующая активность	1	2	Неизвестно	2
3	Влияние на протеомный и (или) метаболомный профиль	3	0,75	Выявлена	4
4	Токсичность для клеток	1	2	Вызывает летальные изменения в нормальных клетках	4
Блок 5. Физиологические свойства					
1	Проникновение через барьеры организма	4	0,5	Выявлено	4
2	Накопление в органах и тканях	2	1	Накапливается в отдельных органах и тканях	3
3	Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов	3	0,75	Неизвестно	3
4	Острая токсичность	1	2	Малоопасно (4 класс)	0
5	Хроническая токсичность	1	2	Токсично для холоднокровных позвоночных	3
6	Отдалённые эффекты токсичности (канцерогенный, мутагенный, тератогенный, гонадотоксический, эмбриотоксический, иммунотоксический, аллергенный)	1	2	Не выявлены	1
Блок 6. Экологическая характеристика					
1	Массовость производства в мире	1	2	Массово выпускаемый продукт (1—1 000 т)	3
2	Возможность экспонирования людей (категории населения)	1	2	Всё население	4
3	Данные о накоплении в организмах	2	1	Неизвестно	2
4	Данные о накоплении в объектах внешней среды (почвы, грунтовые воды, донные отложения)	3	0,75	Неизвестно	3

Частные опасности по блокам 1—6 принимают значения:

Блок 1. $D_1 = (3 \times 2 + 2 \times 2)/(4 \times 2 + 4 \times 2) = 0,625$

Блок 2. $D_2 = (4 \times 2 + 4 \times 1 + 3 \times 2 + 3 \times 0,75 + 0 \times 0,75 + 2 \times 0,5 + 3 \times \times 0,3125 + 4 \times 1)/(4 \times (2 + 1 + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1)) = 0,787594$

Блок 3. $D_3 = (2,5 \times 2 + 2,5 \times 0,75 + 2,5 \times 1)/(4 \times (2 + 0,75 + 1)) = 0,625$

Блок 4. $D_4 = (4 \times 1 + 2 \times 2 + 4 \times 0,75 + 4 \times 2)/(4 \times (1 + 2 + 0,75 + 2)) = = 0,826087$

Блок 5. $D_5 = (4 \times 0,5 + 3 \times 1 + 3 \times 0,75 + 0 \times 2 + 3 \times 2 + 1 \times 2)/(4 \times (0,5 + + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2)) = 0,462121$

Блок 6. $D_6 = (3 \times 2 + 4 \times 2 + 2 \times 1 + 3 \times 0,75)/(4 \times (2 + 2 + 1 + 0,75)) = = 0,793478$

Значение опасности наноматериала составляет:

$$D = \sqrt{0,625^2 + 0,787594^2 + 0,625^2 + 0,826087^2 + 0,462121^2 + 0,793478^2} = 1,710887989$$

При определении коэффициента неполноты учитываем неопределенность ответа по факторам 4 и 7 в блоке 2, факторам 1, 2, 3, 2 – в блоке 3, фактору 2 – в блоке 4, 3 – в блоке 5 и 3, 4 – в блоке 6.

Соответственно:

$U = (0,75 + 0,3125 + 2 + 0,75 + 1 + 2 + 0,75 + 1 + 0,75)/(2 + 2 + 2 + 1 + + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1 + 2 + 0,75 + 1 + 1 + 2 + 0,75 + 2 + 0,5 + + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2 + 2 + 2 + 1 + 0,75) = 0,260034904$

При сравнении с данными табл. 2 и 3 заключаем, что данный наноматериал обладает средней степенью опасности, и данная оценка опасности обладает сомнительной достоверностью.

Приложение

Аннотированный список интернет ресурсов, рекомендуемых при поиске источников для выявления наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

gost.e-ecolog.ru

Сайт Национальной Медицинской библиотеки США.

www.fda.gov/nanotechnology

Страница официального сайта Администрации США по лекарствам и пищевым продуктам (Food and Drug Administration, FDA).

gost.e-ecolog.ru

Сайт Национального агентства США по охране окружающей среды; страница, на которой публикуются петиции и «белые книги» по проблеме нанобезопасности.

www.oecd.org./env/nanosafety

Страница сайта Организации экономического сотрудничества и развития (OECD), содержащая источники (нормативные документы, обзорные статьи) по нанобезопасности.

gost.e-ecolog.ru

Электронная база данных, содержащая полные тексты (в формате *.txt) патентов США за период с 1972 г. по настоящее время.

www.epo.org/patents

Электронная база данных, содержащая тексты Европейских патентов и патентных приложений.

gost.e-ecolog.ru

Международный сайт, посвященный использованию нанотехнологий в различных отраслях производства и хозяйственной деятельности.

gost.e-ecolog.ru

Сайт журнала «Российские нанотехнологии».

gost.e-ecolog.ru

Сайт Национального Института здравоохранения США (National Institute of Occupational Safety and Health, NIOSH).

gost.e-ecolog.ru

Сайт Института производственной медицины Великобритании (Institute of Occupational Health).

gost.e-ecolog.ru

Страница сайта Университета Madison, Wisconsin (США).

gost.e-ecolog.ru

Сайт международного совета по нанотехнологиям.

gost.e-ecolog.ru

Сайт, специально посвящённый наномедицинским исследованиям.

gost.e-ecolog.ru

Сайт Юридического колледжа Chicago-Kent Университета штата Illinois, США.

Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека

Методические рекомендации
МР 1.2.2522—09

Редакторы Е. В. Емельянова, Л. С. Кучурова
Технический редактор Г. И. Климова

Подписано в печать 29.07.09

Формат 60x88/16 Печ. л. 2,25
Тираж 500 экз. Заказ 44

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
127994, Москва, Вадковский пер., д. 18/20

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован
отделом издательского обеспечения
Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора
117105, Москва, Варшавское ш., 19а
Отделение реализации, тел./факс 952-50-89

gost.e-ecolog.ru