

Проблемы безопасности нанотехнологий

В.Н.Лысцов,
Н.В.Мурзин

Москва, 2007

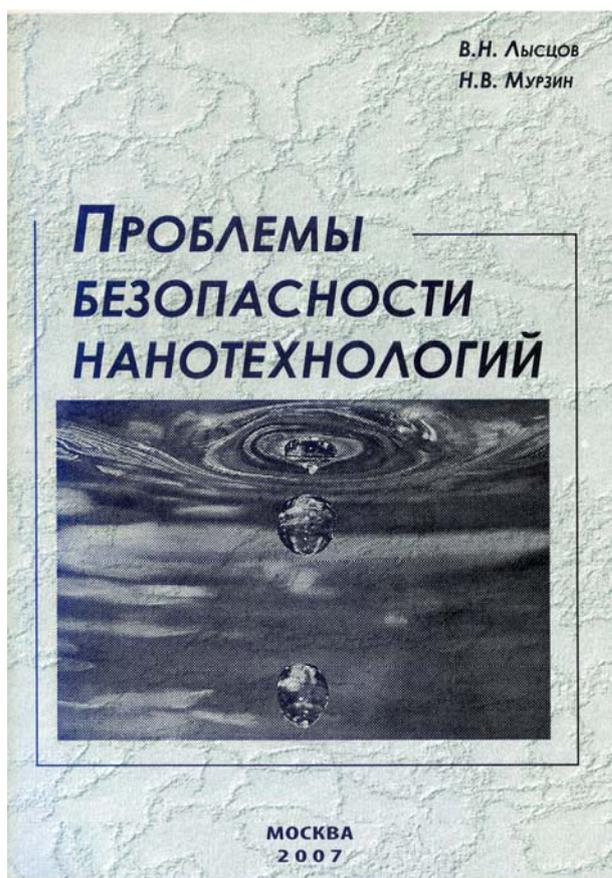
УДК 620.3-192
ББК 32.847.8
Л 88

ISBN 978-5-7262-0916-6

Лысцов В.Н., Мурзин Н.В. Проблемы безопасности нанотехнологий. М., МИФИ, 2007 г., 70 с., 22 рис., 9 таб.

Данная работа, выполненная специалистами РНЦ «Курчатовский институт», посвящена анализу риска и вероятных неблагоприятных последствий для населения, персонала и окружающей среды, связанных с использованием наночастиц и применением нанотехнологий вообще. Приведен подробный обзор имеющихся экспериментальных данных о механизмах и последствиях неблагоприятного воздействия наночастиц на живые организмы. На основе опыта многолетних работ авторов по анализу и оценке риска от радиоактивных и химических веществ для населения, биообъектов и экосистем предложен подход к оценке и анализу рисков для населения, связанных с поступлением наночастиц в окружающую среду. Рассмотрены вероятные социально-этические аспекты использования нанотехнологий.

© *Лысцов В.Н., Мурзин Н.В.*



Об авторах:

Лысцов Виталий Николаевич – д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник РНЦ «Курчатовский Институт», Москва. Тел.: (499) 196-71-51, vitalil57@gmail.com

Мурзин Никита Владимирович – к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник РНЦ «Курчатовский Институт», Москва. Тел.: (499) 196-71-51.

Работа выполнена при финансовой поддержке
ООО «Информационные банковские системы. Консалтинг»
Тел.: (495) 722-33-55, www.inbasys.ru

Проект МОО Академия Собора «Природа, Человек, Общество», 2007
www.sobor.biz

Содержание

Проблемы безопасности нанотехнологий.....	1
Список использованных сокращений.....	4
Введение.....	5
1. Основные НТ сегодня и в ближней перспективе.....	8
1.1. Общая характеристика НТ.....	8
1.2. НО на основе углерода – фуллерены и нанотрубки.....	9
1.3. НО на металлической основе.....	11
1.4. Нанокompозиты и древовидные структуры НТ на полимерной основе.....	12
2. Перенос НО в организме человека и окружающей среде.....	14
2.1. Источники поступления НЧ в ОС.....	14
2.2. Пути поступления НО в организм человека.....	15
2.3. Миграция НО в организме человека.....	16
2.4. Механизмы проникновения НО внутрь живой клетки.....	18
3. Биологические эффекты, создаваемые НО.....	20
3.1. Состояние работ по исследованию биологических эффектов.....	20
3.2. Эксперименты по выявлению биологических эффектов.....	21
3.3. Проблема «дозы» и зависимости «доза-эффект» для НЧ.....	26
3.4. Физические основы биологического действия НО.....	28
4. Оценка риска НТ.....	30
4.1. Общая концепция оценки, анализа и управления риском НТ.....	30
4.2. Оценка риска НТ для окружающей среды.....	31
4.3. Оценка риска для человека.....	33
4.4. Оценка риска специфических применений НТ.....	33
4.5. Оценка риска от полного жизненного цикла (производство, эксплуатация, уничтожение) НО.....	34
Заключение.....	35
Опасность НТ: реальность или страх перед новым?.....	35
Безопасность и этические проблемы развития НТ.....	36
Выводы.....	36
Литература.....	38

Список использованных сокращений

НМ – наномасштаб

НО – нанообъект

НС - наносистема

НТ – нанотехнологии

НЧ - наночастицы

ОС – окружающая природная среда

Введение

Идея нанотехнологии (НТ) принадлежит лауреату Нобелевской премии по физике за 1965 г. Р.Фейнману, предсказавшему еще в 1959 г., что компьютеры будущего будут настолько малы, что смогут манипулировать отдельными атомами [1]. По определению, данному пионером НТ Э.Дрекслером, НТ - технология *дешевого* производства устройств и веществ с *заранее* заданной атомарной структурой [9].

В настоящее время под НТ также понимают использование нанодобавок и нанопримесей, то есть объектов нанотехнологии (НО) в виде специально сконструированных наночастиц (НЧ), – частиц наномасштаба (НМ) с линейным размером менее 1 мкм. Эти вещества специально разработаны в дополнение к уже знакомым и широко применяющимся веществам – лекарствам, строительным, горюче-смазочным и бытовым материалам. Добавки НО кардинально меняют свойства используемых веществ, повышая производительность уже действующих машин и механизмов, улучшая прочность материалов. В настоящее время НО уже широко используются в быту (стиральные машины с обеззараживающим белье наночастицами серебра, мячи с повышенной упругостью, OLED-дисплеи, плоские теледисплеи на основе нанотрубок FED NTTV или квантовых точек с ничтожным по нынешним представлениям энергопотреблением, и так далее). Правительственная поддержка исследований в области НТ в США, Европе и Японии уже превышает триллионы долларов [2-24].

Однако подлинная революция ожидается с созданием первых наномашин, управляющих механосинтезом, то есть составлением молекул из атомов с помощью механического сближения до

появления соответствующей химической связи. Для обеспечения механосинтеза необходим наноманипулятор, способный управлять НЧ на расстояниях до 100 нм. В свою очередь, наноманипулятор должен управляться компьютером. Создание таких наномашин-репликаторов (ассемблеров) ожидается уже к 2015 г [8].

Большинство крупных компаний (например, Херох, Nokia, Samsung и др.) ведут самостоятельные исследования и разработки в области НТ, ожидая огромной прибыли в случае успеха. Создание ассемблеров позволит эффективно решать многие задачи: получение электроэнергии из солнечного излучения с КПД около 90%, утилизация отходов и улучшение систем их вторичного использования; глобальный экологический контроль [8,10,18].

Бурное развитие НТ и применение НО в промышленных масштабах уже в ближайшее десятилетие способно качественно изменить жизнь людей. У лекарств появляются новые свойства. Можно лекарство маркировать НЧ, превратить его в средство направленного действия, заставить «садиться» на ту ткань, которую необходимо разрушить (например, раковую опухоль), или, наоборот, защитить от повреждения функциональную ткань. Станут доступными «вечные» элементы питания, гибкие цветные дисплеи, более быстрая электроника, «умные» бытовые и строительные материалы, самовосстанавливающиеся, стойкие к загрязнению. Предстоящая нанотехнологическая революция сулит блестящие перспективы дальнейшего развития человечества [2-25].

На сегодняшний день ученые не обнаружили никаких физических законов, опровергающих возможность

манипулирования материей атом за атомом [110-114].

Несмотря на сознаваемую в последнее время опасность нерегулируемого развития НТ из-за токсичности НО для живых организмов [26-94] и недостаточной изученности миграционной способности НО в ОС [95-109], НТ могут обеспечить радикальное преобразование как современного производства и связанных с ним технологий, так и человеческой жизни в целом.

Однако эти перспективы останутся миражами без действенного контроля за безопасностью использования НТ и применения НО. От эффективной системы обеспечения безопасности НТ напрямую будет зависеть выживаемость человечества в XXI веке [115-138]. С самого начала необходимо обеспечить оценку безопасности для полного цикла существования любой вводимой в действие нанотехнологии. Должна оцениваться безопасность на экспериментальной стадии в исследовательском учреждении, безопасность пилотных разработок, безопасность промышленного производства, безопасность во всех сферах применения, безопасность в возможных аварийных ситуациях, безопасность при выводе технологии из эксплуатации и при хранении и захоронении отходов, содержащих НО.

Наиболее грозной и непривычной опасностью представляется выход из под контроля размножающихся молекулярных ассемблеров, которые, продолжая работу в автономном режиме при адекватном снабжении энергией, смогут перестроить любые встреченные ими среды и материалы в новые ассемблеры и некую «серую грязь». Экспоненциальный рост может продолжаться до тех пор, пока доступные энергия и материалы не будут исчерпаны. Эрик Дрекслер [9] подробно обсуждает такую возможность и предлагает, в общих чертах, определенные меры предосторожности, которые

добровольно должны возложить на себя все страны, занимающиеся разработкой НТ.

Более традиционный вид опасности НО связан с их физико-химическими свойствами, их высокой дисперсностью и характером процессов взаимодействия НО с элементами живой клетки. Общей особенностью воздействия НО и ионизирующих излучений на живые клетки является образование свободных радикалов и перекисей. Оценка безопасности для НО должна включать описание биологических воздействий, их дозиметрические характеристики, связь этих характеристик с наблюдаемыми уровнями биологических эффектов (кривые доза-эффект), количественное описание этих эффектов и управление этими эффектами путем применения процедур оптимизации и соблюдения пределов воздействий. При этом дозиметрия НО становится началом такой цепочки оценок.

В качестве физической меры потенциального воздействия НО предлагаются различные величины и, в частности, поверхность НО на единицу объема в воздухе или в воде. Выраженность эффекта будет определяться чувствительностью биологической системы к конкретным НО. В ряде случаев для этих же целей может быть использовано измерение опосредованных величин – выхода свободных радикалов на единицу массы или объемной концентрации перекисных соединений. Обеспечение безопасности персонала при работе с НО требует разработки и применения такого рода дозиметрических методик.

Вопросы переноса НО внутри организма человека, так же как и переноса НО в природных средах и через компоненты экосистем также вписываются в рамки традиционного подхода радиозоологии. Как и в атомном проекте, обеспечение безопасности применения нанотехнологий должно развиваться опережающими темпами и гарантировать оптимизированный минимум вредных воздействий на человека (население и

персонал) и окружающую среду. Научный фундамент в виде достаточно полного списка ожидаемых вредных воздействий от различных нанообъектов (НО) и наносистем (НС), а также оценки вероятности их проявления у человека и в объектах окружающей среды в зависимости от уровня воздействия (дозы), должны быть созданы в кратчайшие сроки. На основе этого фундамента будет построена система оценок риска и нормативов безопасности применения нанотехнологий.

1. Основные НО сегодня и в ближней перспективе

1.1. Общая характеристика НО

Конечно, НО – это специально сконструированный объект наномасштаба (НМ). Но для более конкретного определения – что именно считать нанообъектом (НО), необходимо иметь какой-либо более точный критерий. Видимо, наилучшим критерием является относительная доля поверхностных молекул (структурных единиц) в наносистеме (НС) (рис. 1) [33,60,66,97].

В соответствии с этим критерием НЧ следует называть объект, линейные размеры которого не превышают 700 нм (0.1%). Иногда такие частицы называют «ультра малыми» или «ультратонкими» (ultrafine), а за максимальный размер нанообъекта принимают 100 нм (примерно 1%).

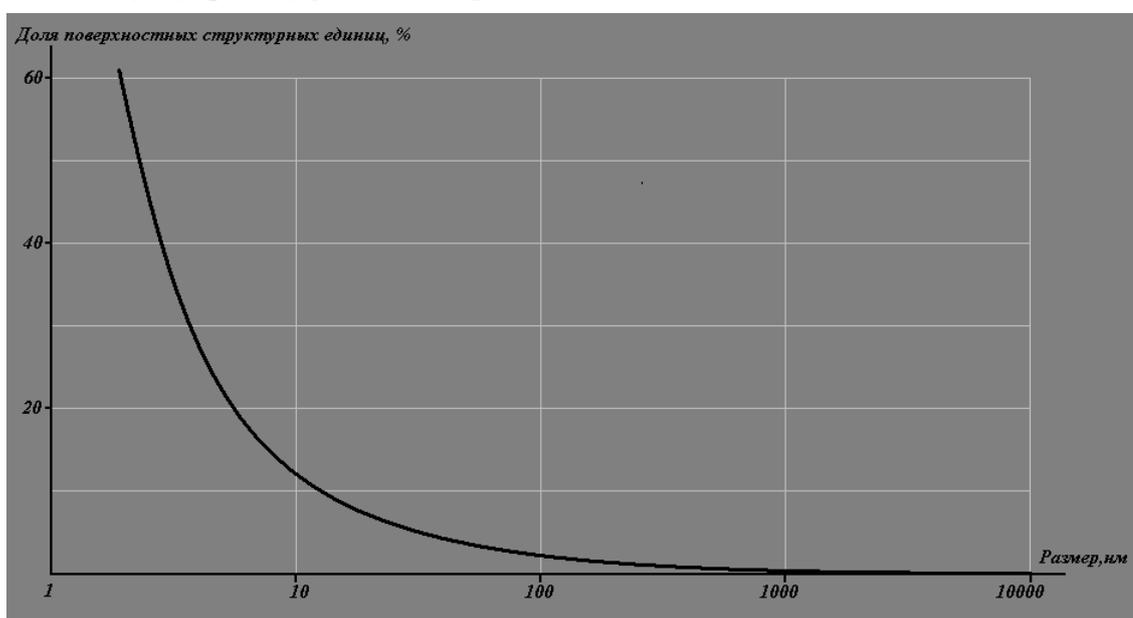


Рисунок 1. Зависимость числа поверхностных структурных единиц в веществе от размера НС.

В настоящее время потребителям доступно уже несколько сотен продуктов, выполненных с использованием НО. Конечно, в литературе (список) существует множество классификаций НО. Однако следует отметить, что НЧ, поступая в ОС, формируют с окружающим их вещество

сложные НС – множество тел, взаимодействие которых рассматривается на НМ, и окружающая их среда, ограниченная возможностью наблюдения или естественными барьерами (таблица 1). Именно наличие НС будет характеризовать поведение НО в ОС.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФОРМЫ НО И ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ НС

Наночастицы	Наносистемы
Наноблоки	Твердые тела
Фуллерены	Кристаллы, растворы
Нанотрубки	Агрегаты, растворы
Нанокристаллы неорганических веществ	Аэрозоли, коллоиды, осадки
Полимерные молекулы, мицеллы	Золи, коллоиды, гели
Наночастицы на поверхности веществ	Наноструктурированные пленки
Наночастицы в слоях различных веществ	Наноструктурированные пленки

Таким образом, все эти НО, согласно образуемым ими НС, удобно разделить на три главных типа:

- на основе углерода (фуллерены, нанотрубки);

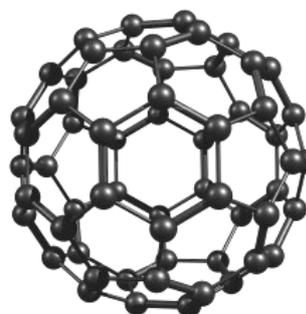
- на металлической основе (квантовые точки, нанокристаллы золота, серебра, окисей титана, цинка и т.д.);
- нанокompозиты и древовидные (дендритные) структуры на полимерной основе, органические и неорганические нанопленки.

1.2. НО на основе углерода – фуллерены и нанотрубки

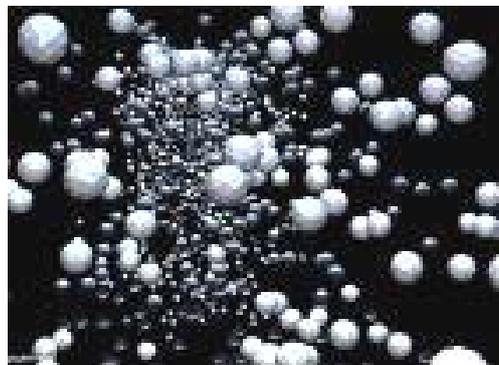
Наиболее известные и широко применяемые в настоящее время ОНТ – фуллерены. Это молекулярные соединения, принадлежащие классу аллотропных форм углерода и представляющие собой выпуклые замкнутые многогранники, составленные из четного числа трехкоординированных атомов углерода. Первоначально данный класс соединений был ограничен лишь структурами, включающими только пяти- и шестиугольные грани¹. Они были открыты в 1985 г. при исследовании масс-спектров графита. Группа исследователей в спектрах паров углерода обнаружила линии, соответствующие 720 и 840 а.е.[52], принадлежащие молекулам C_{60} и C_{70} соответственно. Молекула C_{60} имеет форму усеченного икосаэдра (рис.2) а C_{70} - вытянутую эллипсоидальную форму. Фуллерен C_{70} , отличающийся от фуллерена C_{60} вставкой пояса из 10 атомов углерода в экваториальную область C_{60} , менее распространен, чем C_{60} , но вполне обычен. Так называемые высшие фуллерены, содержат до 400 атомов углерода, образуются в незначительных количествах и имеют довольно сложный изомерный состав. Наиболее изучены высшие фуллерены C_n , $n=74, 76, 78, 80, 82$ и 84 .

Рисунок 2. Наиболее распространенная форма фуллерена - молекула C_{60} .

компьютерная модель



фото



Это наиболее полно изученный представитель семейства фуллеренов, в нём углеродный многогранник состоит из 20 шестиугольников и 12 пятиугольников. Каждый атом углерода в C_{60} принадлежит одновременно 2-м шести- и 1-му пятиугольнику, то все атомы в C_{60} эквивалентны. Это подтверждается ЯМР- спектром изотопа C_{13} , содержащим лишь одну линию. Длина связей С-С различна. Связь С=С, являющаяся общей стороной двух шестиугольников, 0.139 нм, а связь С-С, общая для шести- и пятиугольника - 0.144 нм [20].

¹ для существования замкнутого многогранника с n вершинами, имеющим только 5- и 6-угольные грани, необходимым условием является наличие ровно 12 5-угольных граней и $n/2-10$ 6-угольных граней (теорема Эйлера для многогранников).

Фуллерены обладают нелинейными оптическими свойствами и имеют большие перспективы для использования в качестве ограничителей лазерного излучения и модуляторов добротности благодаря высокому быстродействию ~ 250 пс. Молекулярный кристалл фуллерена является полупроводником с запрещенной зоной ~ 1.5 эВ, также перспективно использовать молекулу фуллерена в качестве самостоятельного наноразмерного усилительного элемента. Фуллерены могут быть использованы и как фоторезисторы.

Легирование твердого C_{60} небольшим количеством щелочного металла приводит к образованию материала с металлической проводимостью, который при низких температурах переходит в сверхпроводник. Переход соединения K_3C_{60} в сверхпроводящее состояние происходит при температуре $19^\circ K$, а $RbCs_2C_{60}$ — при $33^\circ K$ [41]. Фуллерены используются для улучшения аккумуляторов и электрических батарей, основой которых являются литиевые катоды с добавками фуллеренов.

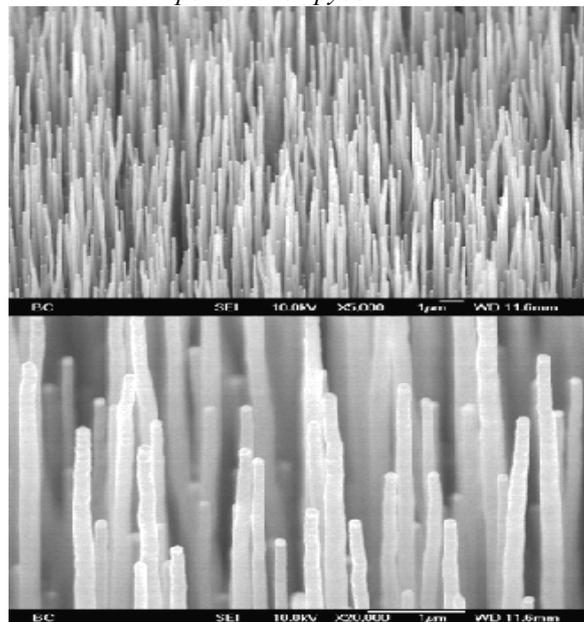
Наиболее полный обзор физико-химических свойств фуллеренов в [21]. Другим типом НО на основе углерода являются углеродные нанотрубки (рис.3).

Перспективы применения нанотрубок весьма обширны и, очевидно, определяются их механическими и физико-химическими свойствами [43]:

- сверхпрочные нити, композитные материалы, нановесы;
- транзисторы,
- нанопровода,
- топливные элементы,
- капсулы для активных молекул, хранение металлов и газов, нанопипетки;
- прозрачные проводящие поверхности, дисплеи, светодиоды.

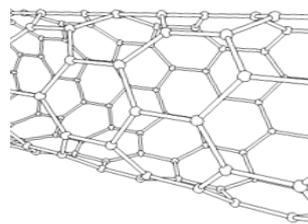
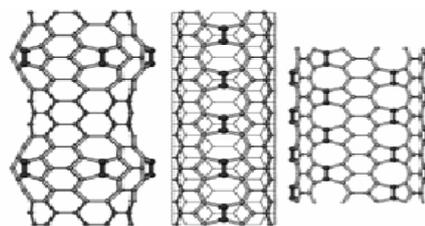
Рисунок 3. Углеродные нанотрубки.

фото нанотрубок

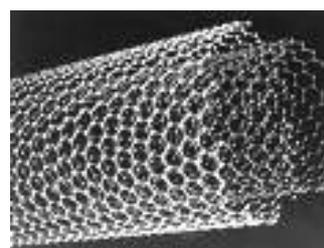


компьютерные модели:

однослойные нанотрубки



многослойные нанотрубки



Это протяженные цилиндрические структуры диаметром от одного до нескольких десятков нанометров и длиной до нескольких сантиметров. Нанотрубки состоят из одной или нескольких свернутых в трубку гексагональных графитовых плоскостей (графенов) с полусферической головкой на конце. Эти трубки нередко получают многослойными, представляя собой несколько однослойных нанотрубок, вложенных одна в другую.

Одностенные нанотрубки (индивидуальные, в небольших сборках или в сетях) являются миниатюрными датчиками для обнаружения молекул в газовой среде или в растворах с ультравысокой чувствительностью - при адсорбции на поверхности нанотрубки молекул ее электросопротивление, а также характеристики нанотранзистора могут изменяться. Такие нанодатчики могут использоваться для мониторинга окружающей среды, в военных, медицинских и биотехнологических применениях.

Ещё одним перспективным НО на основе углерода является алмазоподобный нанокристалл углерода или гидрокарбоната, в которых атомы углерода образуют алмазоподобную тетраэдральную пространственную сетку с конфигурацией

электронных орбиталей sp^3 . В природе алмаз встречается в сырой нефти в виде молекул низших гидрокарбонатов — адамантана ($C_{10}H_{16}$), диамантана ($C_{14}H_{20}$) и триамантана ($C_{18}H_{24}$). Все эти соединения были также искусственно синтезированы ещё несколько десятилетий тому назад. Свойства этих материалов различны, однако всем им присущи некоторые свойства природного алмаза (модуль Юнга > 1050 ГПа, $T_{\text{плавления}} > 2000^\circ\text{K}$, плотность 3500 кг/м^3). Любой предмет, изготовленный из алмазоподобных, будет во всём превосходить аналогичный предмет из стали и, кроме того, окажется значительно легче аналогов из других материалов. Такие уникальные свойства алмазоида объясняются высокой энергией ковалентных связей C-C.

Мало того, характеристики алмазоида можно менять, включая в его пространственную структуру различные добавки, и получая, например, материалы с различной электропроводностью, гибкостью и гидрофобностью. Это делает алмазоиды весьма перспективными для авиакосмической, автомобильной, судостроительной промышленности. Вероятно, что благодаря своим уникальным характеристикам, алмазоподобный материал станет универсальным и дешевым материалом XXI века [15].

1.3. НО на металлической основе.

Значительные перспективы имеет использование неорганических НО на металлической основе. Наиболее интересными из них являются квантовые точки (Рис.4). Квантовые точки представляют собой плотно упакованные полупроводниковые нанокристаллы,

содержащие от нескольких сотен до нескольких тысяч атомов и имеющие размеры от нескольких нанометров до нескольких сотен нанометров. Изменение размеров квантовых точек меняет их оптические свойства.

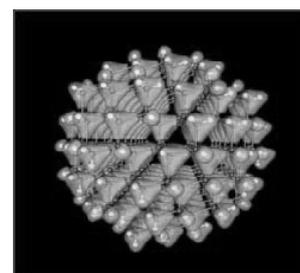


Рисунок 4. Компьютерная модель квантовой точки на основе нанокристалла арсенида галлия, состоящего из 465 атомов.

Другие НО на металлической основе - неорганические нанокристаллы золота, серебра, окисей и солей различных металлов (ZnO , Si , SiN_x , Au , $CdSe$, CdS , Fe_3O_4), способны образовывать прочные комплексы с самым широким спектром неорганических (в том числе с атомарным кислородом и молекулярным водородом) и

органических молекулами и структурами (в том числе ДНК) [2-25]. Это создает широкие возможности для их использования в качестве фотоэлектрических и топливных элементов, при разработке лазерной техники, в медицине, в защите окружающей среды и так далее (рис.5).

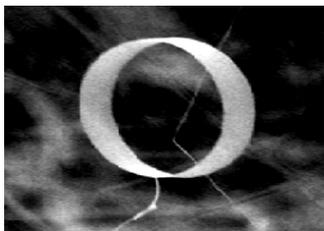
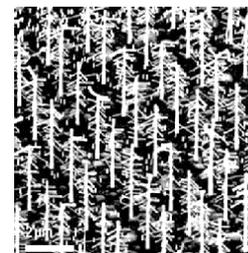


Рисунок 5. Нанокристалл окиси цинка (слева) и нанодеревья фосфида галлия (справа)



Например, импульсом к исследованию свойств наночастиц серебра послужили хорошо известные биоцидные свойства металлического серебра. Предполагается, что эти свойства могут быть многократно усилены за счет их малых размеров и

значительной удельной поверхности. Это позволит создать биоцидное средство нового типа, эффективное в очень малых дозах, обладающее широким спектром антимикробного действия и экологически безопасное [14,94].

1.4. Нанокompозиты и древовидные структуры НО на полимерной основе.

Эти наноразмерные полимеры строятся из органических, органометаллических, органосиликатных и т.п. блоков, имеющих разветвленную структуру. Их объединение в более сложные конструкции (рис. 6,7) может придавать им специфические свойства, делая их

применение заманчивым в процессах химического катализа, для очистки загрязнений, точной доставки лекарств и так далее [2-25].

Рисунок 6. Компьютерная модель роста древовидного нанополимера.

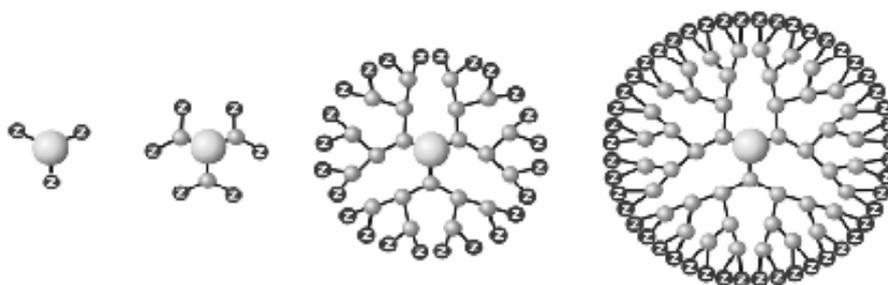


Рисунок 7. Бионеорганический комплекс молекулы окиси титана (в центре) с ДНК (компьютерная модель).

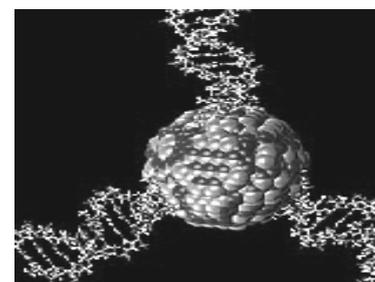


Таблица 2.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ (ПО [2-8,37,48]).

	<i>Сфера применения</i>	<i>Группы товаров</i>
1	<i>Охрана здоровья, медицина</i>	Перевязочные материалы, мази, кремы, косметика, антибактериальные материалы, зубные пасты, тесты на беременность, солнцезащитные средства
2	<i>Спорт, отдых</i>	Мячи, ракетки и биты, лыжи и лыжные мази, тренировочные снаряды
3	<i>Электроника</i>	Мониторы, дисплеи, платы, компьютерное оборудование, носители информации, точные приборы
4	<i>Прочее</i>	Моторные масла, топливные присадки (добавки), фильтры, добавки в строительные материалы, корпуса автомобилей и самолетов

2. Перенос НО в организме человека и окружающей среде

2.1. Источники поступления НЧ в ОС

НЧ в ОС – явление не новое. К настоящему времени кроме естественных источников поступления НЧ, существует множество источников ненамеренного антропогенного загрязнения ОС. С началом эры НТ к ним

добавляется целый ряд намеренно созданных источников поступления НО в различные природные среды (таблица 3).

Схема миграции НЧ в окружающей среде представлена на рисунке 8 [37,60,66].

Таблица 3

ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ НЧ В ОС [97]

Природные	Антропогенные	
	Ненамеренные	Намеренные
Кластеризация в газах и образование аэрозолей	сжигание топлива в двигателях, на энергостанциях и т.д.	сконструированные нанообъекты
лесные пожары	сжигание мусора	фуллерены
вулканические выбросы	сварка, пайка	нанотрубки
пыль, поднятая с поверхности, взмучивание вод	добыча полезных ископаемых, карьеры, шахты	неорганические нанокристаллы, квантовые точки
вирусы	бытовые отходы	лекарства «точного» действия
продукты жизнедеятельности (пленки, коллоиды и т.д.)	промышленное производство, строительство	нанопленки, мицеллы, коллоиды
биообъекты (пыльца растений, споры, бактерии и т.д.)	приготовление пищи и другие бытовые нужды	применение НО в быту

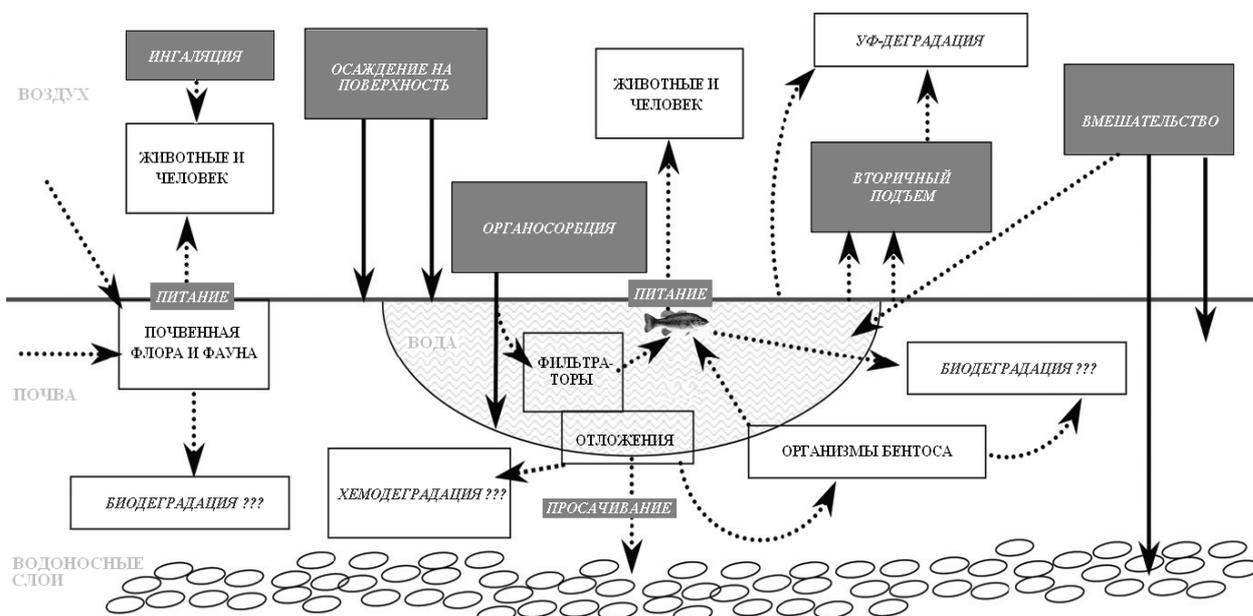


Рисунок 8. Пути миграции НЧ, подтвержденные экспериментально (сплошная линия), и предполагаемые (точки). Возможные источники и причины деградации обозначены курсивом.

В атмосфере НЧ с линейным размером менее 100 нм ведут себя в соответствии с газовыми законами [36,115]. Скорость их

диффузии обратно пропорциональна размеру, а скорость гравитационного осаждения – пропорциональна размеру.

2.2. Пути поступления НО в организм человека

Как и для широко изученных загрязняющих веществ, миграция НЧ в ОС и последующее воздействие на живые организмы связано с

- ингаляцией, то есть поступлением с вдыхаемым воздухом через легкие;
- поступлением с водой и пищей через ЖКТ;
- поступлением через кожные покровы и слизистые оболочки;
- воздействием со стороны загрязненных поверхностей;
- поступлением через жабры в кровеносную систему водных организмов.

Однако, большинство НО нельзя однозначно отнести к «загрязняющим» веществам, они могут поступать в организм человека

- за счет намеренного воздействия при инъекциях или иных медицинских, косметических или оздоровительных процедурах;
- из-за постоянного контакта с бытовыми предметами и материалами, выполненными с использованием НО.

Если пути миграции в ОС и воздействия на жизнедеятельность организмов достаточно очевидны (кроме последнего), то о миграционных свойствах НЧ в ОС известно крайне мало.

В условиях явно недостаточной информации о миграционной способности НО в ОС и организмах крайне привлекательными выглядят попытки использовать накопленные к настоящему времени обширные знания о миграции мезо- и микрочастиц такой же химической природы. Однако такие попытки сразу сталкиваются с серьезными проблемами, связанными, по-видимому, с высокой удельной поверхностью НЧ по сравнению с удельной поверхностью их аналогов. Следствием этого является не только отмеченная в различных работах значительно повышенная растворимость НЧ, но и их потенциально высокая сорбционная способность и высокая энергия связи с другими молекулами. Это приводит к образованию в растворах сложных и малоизученных комплексов с окружающими молекулами, меняющими миграционные способности НЧ.

Из-за очень большой удельной поверхности НЧ относительная значимость пути проникновения и воздействия на живые организмы через их поверхность может быть более высокой, чем для «обычных» веществ.

В то же время исследования размеров НЧ в атмосферном воздухе населенных пунктов и вблизи мест производственной деятельности показывают значительный разброс как их размеров, так и концентраций (таблица 4).

Таблица 4

ТИПИЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ И РАЗМЕРЫ АЭРОЗОЛЬНЫХ НЧ В АТМОСФЕРЕ КАК РЕЗУЛЬТАТ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ [66,67].

<i>Вид деятельности</i>	<i>Концентрация НЧ, $\times 10^4 \text{ см}^{-3}$</i>	<i>Размер, нм</i>
Городская среда, помещения	<1	10 - 1000
Приготовление пищи	1 - 70	30 - 110
Карьерные работы	10	280 - 520
Шлифовка, обработка металлов	1 - 20	17 - 170
Бытовая пайка и сварка	1 - 40	40 - 70
Промышленная сварка	5 - 350	30 - 130
Строительная сварка	10 - 5000	30 - 600
Плазменная резка	5 - 50	120 - 180
Аэропорты, дороги	1 - 70	10 - 50

Так как миграционные способности НЧ зависят не только от их химической природы, но от их размера и структуры, сильно влияющих на величину их удельной поверхности, неопределённость в оценке их миграционной способности значительна. В настоящее время подходы, основанные на оценке дозы по общей поверхности НЧ в

единице объема, полагаются наиболее адекватными, хотя иногда применяются и способы оценки дозы на основе числа частиц или массовой концентрации [61,66,86,88] (таблица 5).

Миграционные способности НЧ в водной среде ещё более зависимы от их удельной поверхности, чем в атмосферном воздухе.

Таблица 5

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ЧИСЛОМ НЧ И ИХ ПОВЕРХНОСТЬЮ ДЛЯ РАЗНОГО ЛИНЕЙНОГО РАЗМЕРА НЧ ПРИ КОНЦЕНТРАЦИИ В ВОЗДУХЕ 10 мкг/м^3 .

Линейный размер, нм	Число частиц, 10^9 м^{-3}	Общая поверхность, $10^{-3} \text{ м}^2/\text{м}^3$
20	2400	3000
100	20	600
500	0.2	100
1000	0.02	50

2.3. Миграция НО в организме человека.

Размер НЧ оказывается существенным фактором при определении их растворимости (следовательно, физико-химической формы их нахождения в растворе), способности поступать внутрь живых организмов и проникать в клетки через клеточные мембраны. А такие способности, как обсуждается ниже, присущи целому ряду НО, которые могут

проникать через клеточные мембраны во внутриклеточное пространство, представляя серьёзную угрозу как метаболизму, так и процессам, связанным с использованием генетического материала клетки (транскрипция, репликация, репарация) [33-48,56,57,60,65,66,68,72,77-79,89,90,97].

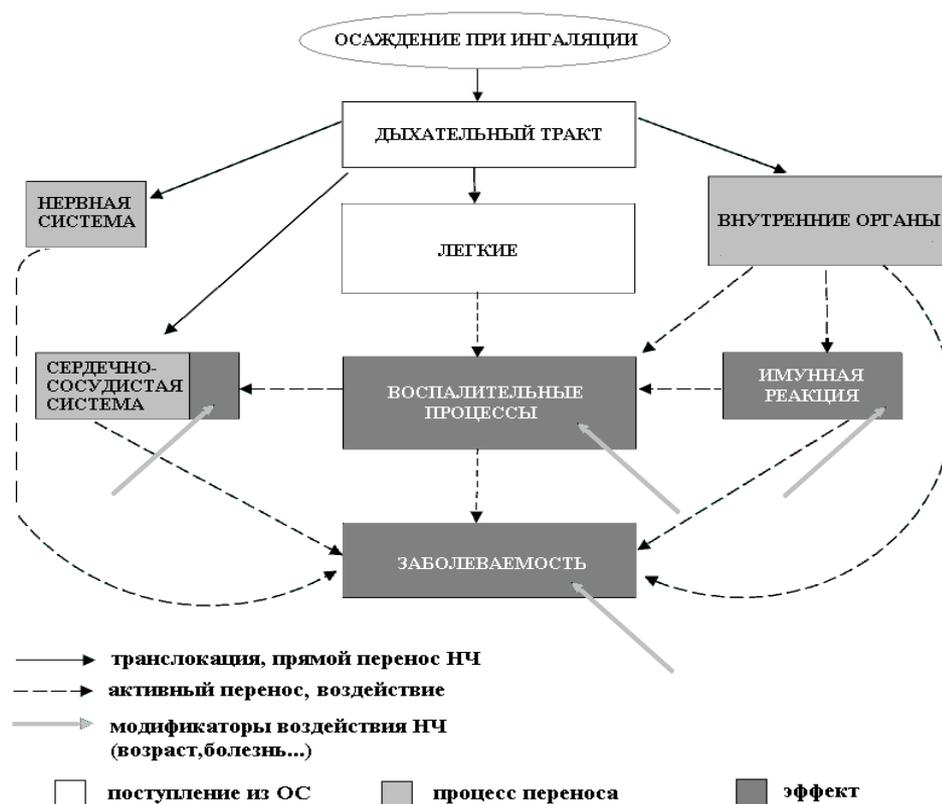


Рисунок 9. Пути миграции ингалированных НЧ в организме человека и их возможное воздействие на организм.

К сожалению, специальных экспериментов или исследований миграции ОНТ в человеческом организме, среди рассмотренной литературы не отмечено, однако ряд работ ставит вопрос о экстраполяции результатов экспериментов с животными (крысы, мыши) и культурами человеческих тканей *in situ* на организмы *in vivo*. Все эти работы находятся пока на начальной стадии.

Заманчиво адаптировать обширные экспериментальные данные и модели метаболизма различных химических соединений для описания трансформации и переноса НЧ сходной структуры или химических свойств в живых организмах и, таким образом, оценить вероятную токсичность НЧ по токсичности их мезо- и микроаналогов. Фактически, именно такие подходы позволили выработать модели миграции НЧ в организме человека (рисунок 9) и таким образом использовать имеющиеся данные (рисунок 10) для

предварительного анализа и оценки риска [60,65-66,100-102].

В целом, имеющийся набор данных о миграции НО в живых организмах позволяет утверждать:

- разовое поступление НО в организм животного вызывает воспалительный эффект, величина которого зависит от дозы НО;
- НО накапливаются в органах и тканях;
- проникая и накапливаясь в костном мозге и нервных клетках центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), НО оказывают негативное воздействие на функционирование ЦНС и ПНС, приводя к хроническим воспалениям и нарушениям сердечно-сосудистой деятельности;
- НО накапливаются в лимфоузлах, костном мозге, легких, печени, почках.

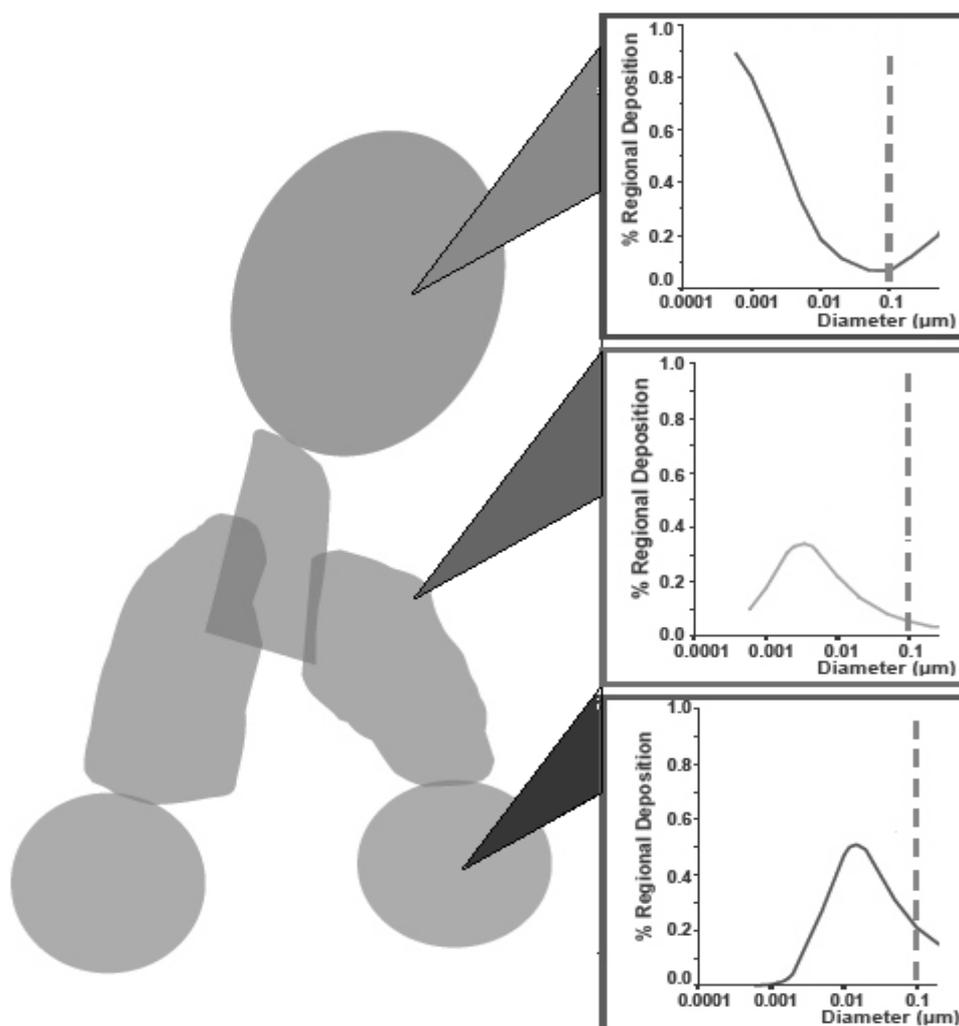


Рисунок 10. Зависимость осаждаемости НЧ в дыхательном тракте от их линейного размера
Одновременно следует иметь ввиду, что

- отсутствуют данные по долговременному воздействию НО на организм человека;
- отсутствуют данные по долговременному воздействию НО на организм животных;
- имеющиеся данные в основном получены на лабораторных мышах и крысах *in vitro*, данные *in vivo* практически полностью отсутствуют.

2.4. Механизмы проникновения НО внутрь живой клетки

Проведенные к настоящему времени эксперименты позволяют утверждать, что

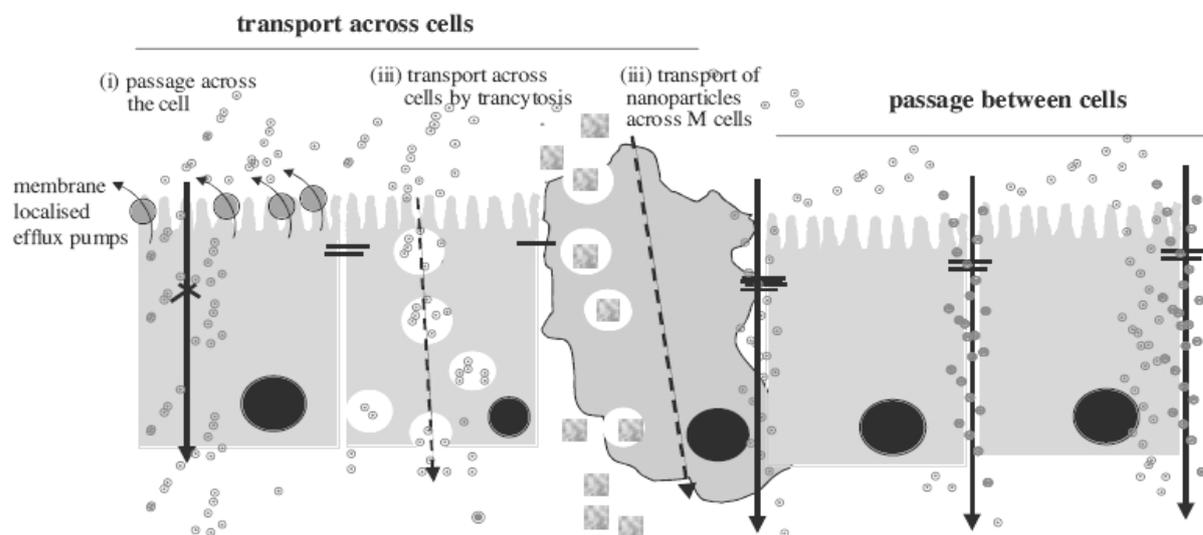
- НО способны воздействовать на метаболизм живой клетки, нарушая его естественный ход, в том числе за счет образования свободных радикалов;
- на клеточном уровне НО способны проникать внутрь митохондрий и

блокировать митохондриальную активность;

- НО способны вызывать повреждение ДНК в экспериментах с изолированными клетками, в том числе за счет блокирования рибосомной активности.

Установленные механизмы человека (эффективная площадь около 140 м^2) и ЖКТ (200 м^2) более значимо, чем через неповрежденную поверхность кожи (1.5 м^2).
 проникновения НО внутрь живых клеток через биобарьеры приведены на рисунке 11 [81,138]. Очевидно, что проникновение НО через поверхностные клетки легких

a)



b)

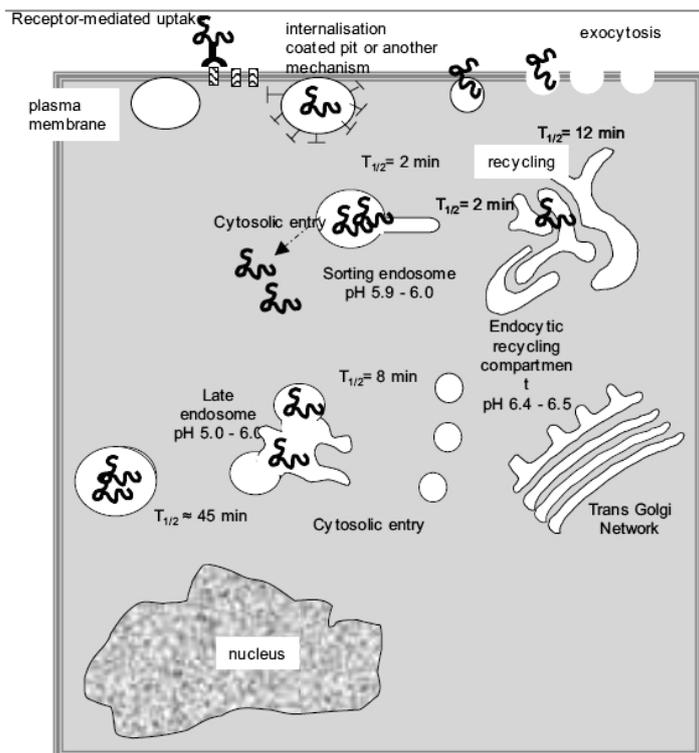


Рисунок 11. Экспериментально установленные механизмы проникновения НО:

(а) внутрь живых клеток, преодоления клеточных барьеров;
 (б) модельные механизмы их проникновения в клетку и поведения внутри.

3. Биологические эффекты, создаваемые НО

3.1. Состояние работ по исследованию биологических эффектов

Те же свойства, которые делают НО столь привлекательными для широкого внедрения в промышленность и человеческий быт, делают их при определённом стечении обстоятельств потенциально опасными для человека и природы. Наномедицина и нанотехнология вообще являются новыми областями, и существует немного экспериментальных данных о неблагоприятных эффектах, вызванных использованием НО. Нехватка знаний о том, как наночастицы будут встраиваться в биохимические процессы в человеческом теле, вызывает особое беспокойство.

Решение проблем нанобезопасности и нанотоксикологии — общая задача, и её возрастающую значимость характеризует создание в 2006 г. специального международного журнала *Nanotoxicology*. Работы в области исследования риска нанотехнологий в настоящее время интенсивно проводятся в США (Национальный институт здоровья США, НИИ; Агентство по охране окружающей среды, EPA; Национальный институт рака NCI, и др.) [36-38], в Евросоюзе [39] и других странах, в том числе при участии международных организаций [46-138]. Подробно

- изучаются пути миграции НО в человеческом теле;
- оцениваются времена выведения НО из организма;
- воздействия и соответствующие им эффекты для отдельных клеток, органов, тканей;
- поступление в кровеносную систему через кожу и дыхательный пути;
- и непредвиденные реакции *in vivo*;

Ведутся интенсивные работы по развитию стандартов для НО, в том числе и в области медицины.

Выпущенные US EPA, EU SCENIHR и NRG (Nanotechnology Risk Governance) [36-39,120,121,126], а также Международным Советом руководства рисками (International Risk Governance Council) [46] в 2006-2007 гг. отчеты подчеркивают нехватку экспериментальных данных относительно потенциальных рисков, связанных с наномедициной и нанотехнологией, для человеческого здоровья и экологии. До сих пор проводились исследования только на животных, да и то основной задачей подобных исследований всегда была лишь демонстрация принципов работы НО или какой-либо нанотехнологии.

Очевидно, что тесты для НО и соответствующих НТ должны быть всесторонними. Если тесты на токсичность проводить только на здоровых организмах, неважно, будут ли это эксперименты с животными или клинические исследования, то можно не зарегистрировать неблагоприятные эффекты, которые могут проявляться только у чувствительных групп населения. Кроме очевидных потенциальных рисков для пациентов, есть другие токсикологические риски, связанные с наномедициной.

Существуют еще и проблемы по утилизации nanoотходов и экологическому загрязнению от изготовления наномедицинских устройств и материалов. Ещё большее беспокойство вызывают немедицинские применения наночастиц.

В общем виде концепция оценки биотоксичности производимых и разрабатываемых НО выглядит так (таблица 6).

СХЕМА АНАЛИЗА БИОТОКСИЧНОСТИ НЧ

Поступление		Доза		Эффект
источники	естественные ненамеренные намеренные	количество НЧ	в объеме в массе в объекте	Что считать эффектом? Как считать эффект?
среда миграции	воздух, вода и пища, поверхности	кинетика	где накапливается когда выводится	Механизмы токсичности: свободные радикалы, пероксидация, блокирование, повреждение
путь воздействия	дыхание, прием пищи, через кожу, инъекции	выбор дозиметрии	число НЧ поверхность НЧ масса НЧ	

3.2. Результаты экспериментов по выявлению биологических эффектов

Проблема нанотоксичности оказывается ещё более острой из-за того, что токсичность НО не есть простое преобразование уже известной токсикологии к наномасштабам. НЧ демонстрируют отличающиеся от частиц такого же химического состава, но другого размера, физико-химические и,

следовательно, токсикологические свойства, причем эти свойства существенно зависят не только от размера НЧ, не только от адгезивных, каталитических, электрических свойств НЧ, но и от их чисто геометрических характеристик (рисунок 12) [60,66-68,76-79,86-89,100-102].

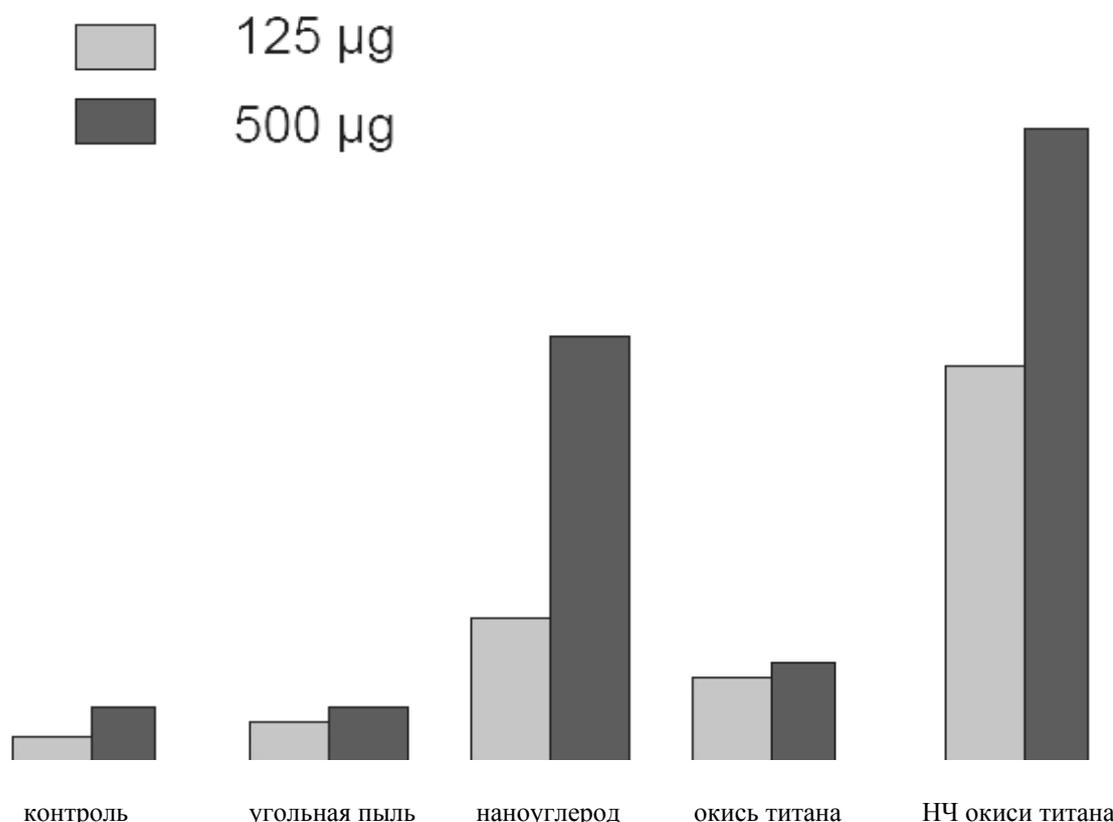


Рисунок 12. Сравнение токсического эффекта (воспаление) обычных и НЧ для крыс. В качестве контроля использовалась соль.

Если первоначально, в начале этого десятилетия, токсичные свойства НЧ, нетоксичных по своей химической природе, подвергались сомнению [26,92], то к настоящему времени сомнений в наличии отрицательного эффекта фуллеренов и нанотрубок на

жизнедеятельность подопытных мышей и крыс нет [29-42, 51-91].

Наиболее полно динамику развития токсикологических исследований НЧ и НО демонстрирует таблица 7 и рисунок 13.

Таблица 7

ТИПИЧНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗЫВАЕМЫХ НО, ЗА ПОСЛЕДНИЕ 3 ГОДА, И ИХ КРАТКА КРИТИКА

<i>Год</i>	<i>Результаты исследования</i>	<i>Критика результатов</i>	<i>ссылка</i>
2004	Квантовые точки токсичны для живых клеток	Нереалистичная модель поступления в организм	[31]
2004	Нанотрубки, инкорпорированные в легкие крысы, вызывают неблагоприятные реакции	Нереалистичная модель вдыхания, нет соотношения «доза-эффект»	[83]
2004	Ингалированные НЧ способны проникнуть в нервные ткани и мозг крыс	Результаты не могут быть распространены на человека. Нет данных о токсичности.	[59,62]
2004	Фуллерены могут повреждать клетки мозга рыб из-за перекисидации	неясна реальная физико-химическая форма НО	[63,64]
2005	НО на основе углерода токсичны для клеток	Нереалистичная модель воздействия, неясны реальные физико-химические формы НО	[47]
2005	Фуллерены повреждают микроорганизмы	Исследование касается только одной из сторон воздействия на ОС	Hughes J.
2005	Фуллерены повреждают клетки человека так же, как клетки мозга рыб	В теле человека НО могут вести себя иначе, чем в культуре клеток	Colvin V., West J.
2005	Нанотрубки вызывают воспаление легких у мышей	Нет зависимости «доза-эффект»	[74]
2005	Фуллерены связываются и деформируют ДНК	Неясно, каким образом НО проникают в клетку	[90]
2006	Токсичность квантовых точек зависит от физико-химических и экологических факторов	Нет явного вида зависимости	[40]
2006	Структура НЧ окиси титана влияет на токсичность НЧ для живых клеток человека	использовалась культура живых клеток, токсичность не зависит от размера и поверхности частиц	[70]
2007	НЧ окиси титана и 6 типов НО на основе углерода вызывают воспаление легких у мышей и крыс. Отмечена линейная зависимость «доза (число НЧ)-эффект» в том числе в области малых доз.	Неясна методика определения «эффекта»; методики определения зависимости токсичности НЧ от величины поверхности НЧ более достоверны	[86]

2007	Нанотрубки при ингаляции повреждают сердечно-сосудистую систему и вызывают атеросклероз у мышей	Неясна переносимость этих результатов на человека	[54]
2007	Фуллерены малотоксичны в темноте, но на свету вызывают смерть клеток	Эксперименты <i>in vitro</i> малоприспособны для экстраполяции <i>in vivo</i> .	[44]

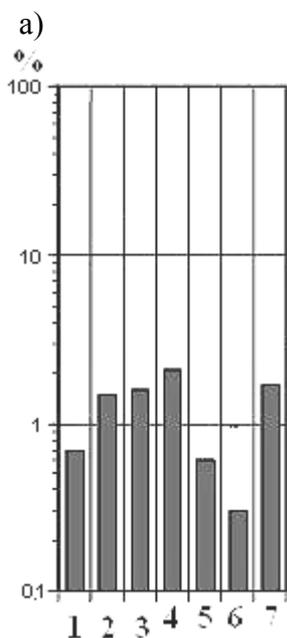
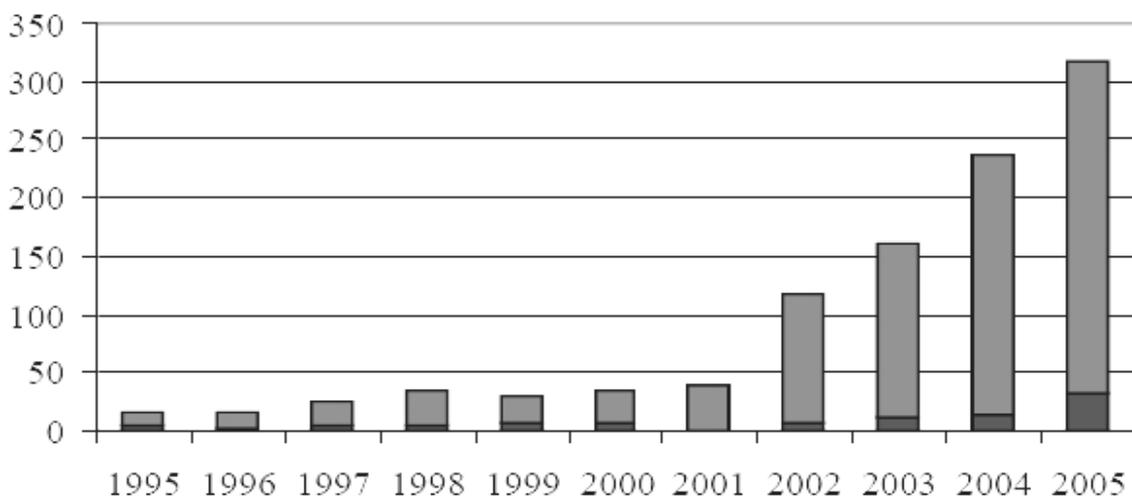


Рисунок 13. Доля годовых (2005 г.) публикаций по нанотоксикологии (%) в числе всех публикаций по токсикологии (100%) (Интернет-поиск) (а)

- 1 – силикатная пыль размера менее 100 нм;
- 2 – угольная пыль размера менее 100 нм;
- 3 – частицы окиси титана размера менее 100 нм;
- 4 – фуллерен;
- 5 – углеродные нанотрубки;
- 6 – квантовые точки;
- 7 – дендритные НС.

и доля публикаций по нанотоксикологии в общем числе публикаций за последние годы (б).

- По НТ в целом за каждый год
- По нанотоксикологии (Даворен М., 2006)



Анализ имеющегося экспериментального материала о биологических эффектах НЧ и НО позволяет сделать следующие выводы:

- токсичность зависит от концентрации НЧ и площади их поверхности, а не от массы/объема;
- токсичность зависит от физико-химической формы НЧ;
- токсичность НЧ зависит от НС, в которую входит НЧ;
- токсичность НЧ выше, чем токсичность микрочастиц такого же размера;
- НЧ могут быть токсичны и для животных, и для растений;
- отсутствуют данные по воздействию НЧ и НО на человека;
- отсутствуют данные по воздействию НЧ и НО на экосистемы как целое, или на популяции как части экосистем.

Необходимо отметить, что эксперименты по воздействию НО на живые организмы и биоматериалы проводились лишь с незначительным набором НО и лишь с некоторыми животными (дафнии, окуни, мыши, крысы) и растениями (кукуруза, соя, капуста, морковь). В экспериментах изучалось лишь разовое воздействие НЧ, затрагивающее лишь незначительную часть жизненного цикла. Хроническое воздействие и последствия разового воздействия на весь жизненный цикл небольших концентраций НЧ пока не исследованы.

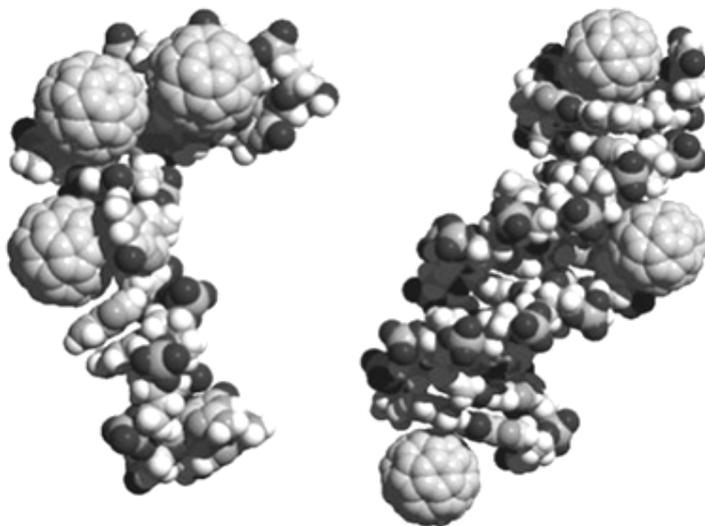
Наиболее изученными из НО (если вообще можно говорить о какой-либо «изученности» в условиях недостатка экспериментальных данных!) являются фуллерены. Предварительные результаты экспериментов на животных показывают, что они склонны накапливаться в клетках печени и мозга и имеют выраженную токсичность для водных животных (ракообразные, рыбы) и млекопитающих

(мыши, крысы). Однако некоторые исследователи призывают относиться очень осторожно к подобным результатам, по крайней мере, в отношении водных организмов [92]. Они указывают, что водные растворы фуллерена, в которых образуются устойчивые гидратированные сфероподобные комплексы фуллерена диаметром 3-36 нм являются эффективным антиоксидантом и биостимулятором в отличие от препаратов на основе кристаллического фуллерена с НЧ размером около 60 нм, проявляющих прооксидантные и биоцидные свойства.

С другой стороны, есть основания считать, что фуллерены, связываясь в прочные комплексы с ДНК, способны блокировать процессы, связанные с использованием и репарацией генетического материала клетки (рис. 14). Степень их токсичности оценивается как средняя между никелем и бенз(а)пиреном [15]. Механизм токсического действия фуллерена приведен на рисунке 15 [87].

Рисунок 14. Компьютерная модель образования комплексов молекул фуллеренов с ДНК.

Степень повреждения ДНК зависит от концентрации НО и времени, в течение которого они взаимодействуют с клетками. Однако механизм воздействия фуллеренов на генетический материал неясен. Требуются дальнейшие эксперименты, чтобы выяснить, проникают ли НО внутрь клетки, или, садясь на мембраны, запускают механизмы косвенного воздействия на ДНК. (Pacheco S.)



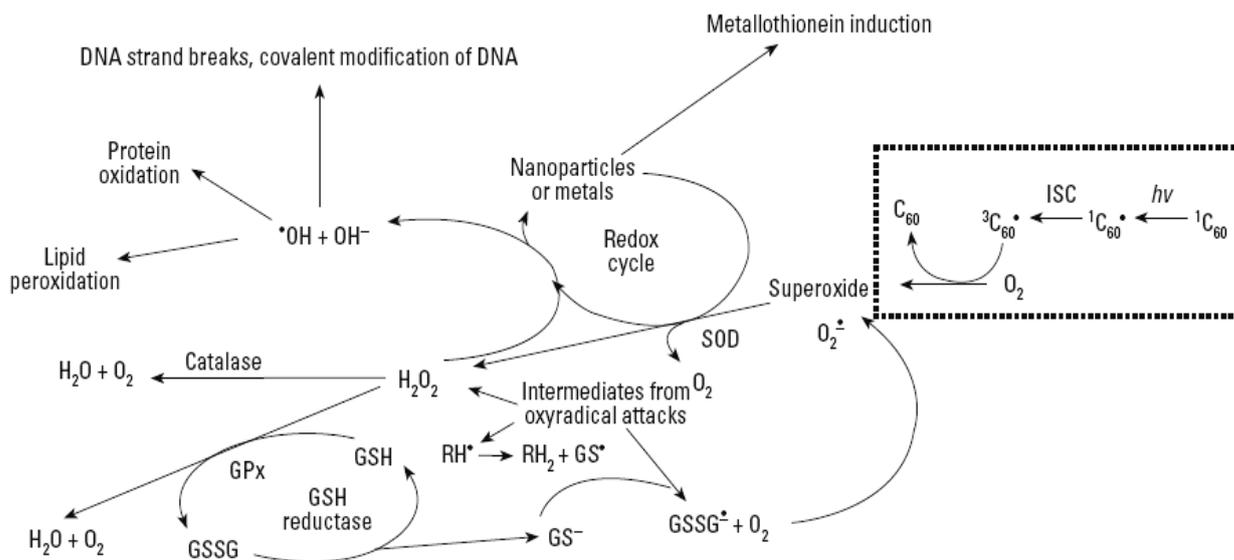


Рисунок 15. Механизм токсического воздействия фуллерена на живые организмы.

Присутствие фуллерена приводит к образованию свободных радикалов, в свою очередь вызывающих повреждение и разрушение клеточных структур и нарушение функционирования биомолекул.

Противоречивость результатов о биологических эффектах НЧ только подчеркивает недостаточность фактического материала и отсутствие общепринятых методик постановки подобных экспериментов и обработки полученных результатов.

Наиболее полный обзор исследований нанотоксичности приведен в [60,66]. Эти исследования позволили построить принципиальную схему кинетики НЧ в организме человека и наметить дальнейшие пути экспериментальных исследований (рис. 15 -17).

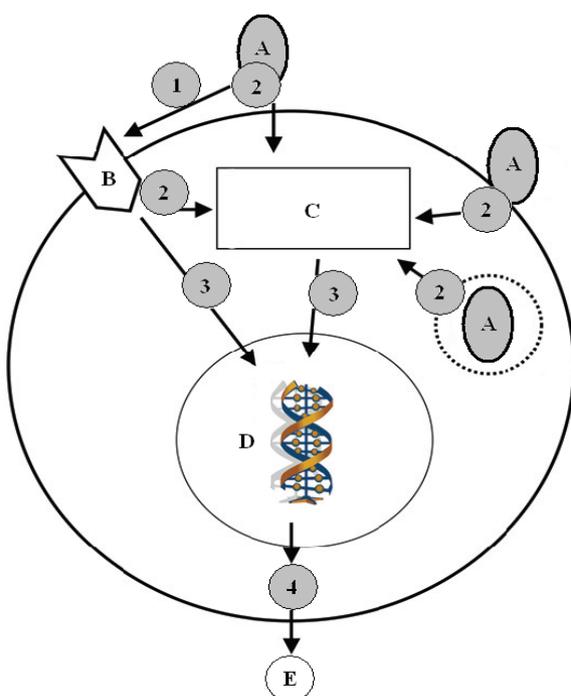


Рисунок 16. Механизм воздействия НЧ на живую клетку.

Присутствие НЧ (A) вне, на мембране и фагоцитоз внутри клетки приводит к активации рецепторов (B) и (2) увеличению внутриклеточного кальция и окислительного стресса, а также (3) активации гена. Воздействие НЧ на митохондриальную активность опять-таки вызывает окислительный стресс.

Все эти процессы приводят к возникновению воспалительных процессов в тканях и органах, в том числе к воспалительному процессу в легких. По данным [66].

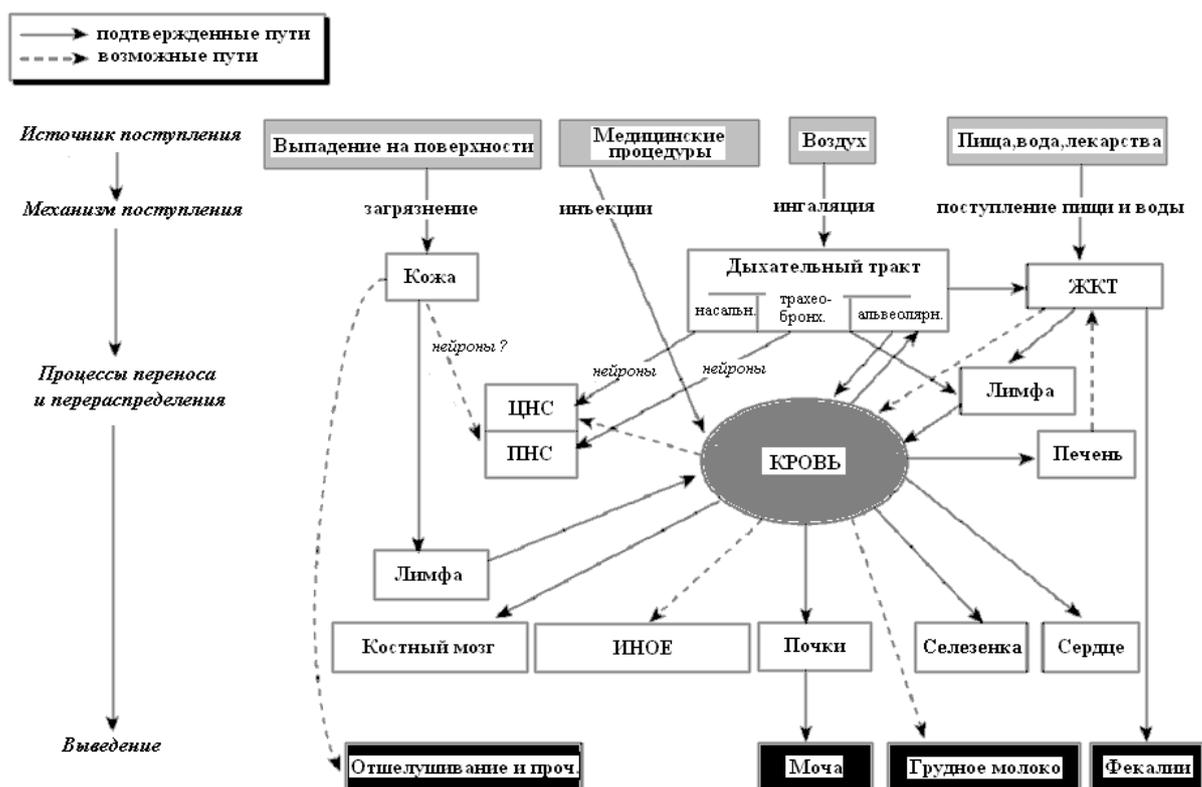


Рисунок 17. Биокинетика НЧ (схема).

Недостаточно данных о коэффициентах переноса, накопления и выведения НЧ

В числе экспериментов по биологическим эффектам иных НО следует отметить исследования биоцидных свойств НЧ металлов, прежде всего серебра.

Импульсом к исследованию биоцидных свойств НЧ серебра послужило предположение, что хорошо известные биоцидные свойства металлического серебра могут быть многократно усилены

за счет специфических особенностей наночастиц (малые размеры и большая удельная поверхность). Действительно, НЧ серебра, полученные методом биохимического синтеза, обладают высокой биоцидной активностью по отношению к широкому спектру бактерий и вирусов [14,94].

3.3. Проблема определения «дозы» и зависимости «доза-эффект» для НЧ.

Как уже отмечалось в предыдущих разделах, одной из существенных проблем в исследовании эффекта нанотоксичности является определение понятия «доза». В настоящее время нет однозначного мнения по этому вопросу, поэтому используется различные подходы к определению «дозы» [56,57,60,65,66,84-86,101-103]:

- «массовый», при котором дозовой характеристикой служит общая масса НЧ в рассматриваемом объеме, массе или объекте;

- «численный» - учитывается общее число НЧ в рассматриваемом объеме, массе или объекте;
- «поверхностный» - используется общая поверхность НЧ в рассматриваемом объеме, массе или объекте.

Наиболее удобным для выявления зависимости «доза-эффект» является «поверхностный» подход, тогда как «массовый» является наименее пригодным, так как не учитывает различие в

токсическом эффекте НЧ разного размера (рис. 18).

Проведенные исследования показывают, что в рассмотренных диапазонах «доз»

зависимость «доза-эффект» линейная, однако нельзя исключать и наличие других зависимостей в области сверхмалых «доз» (рис. 19).

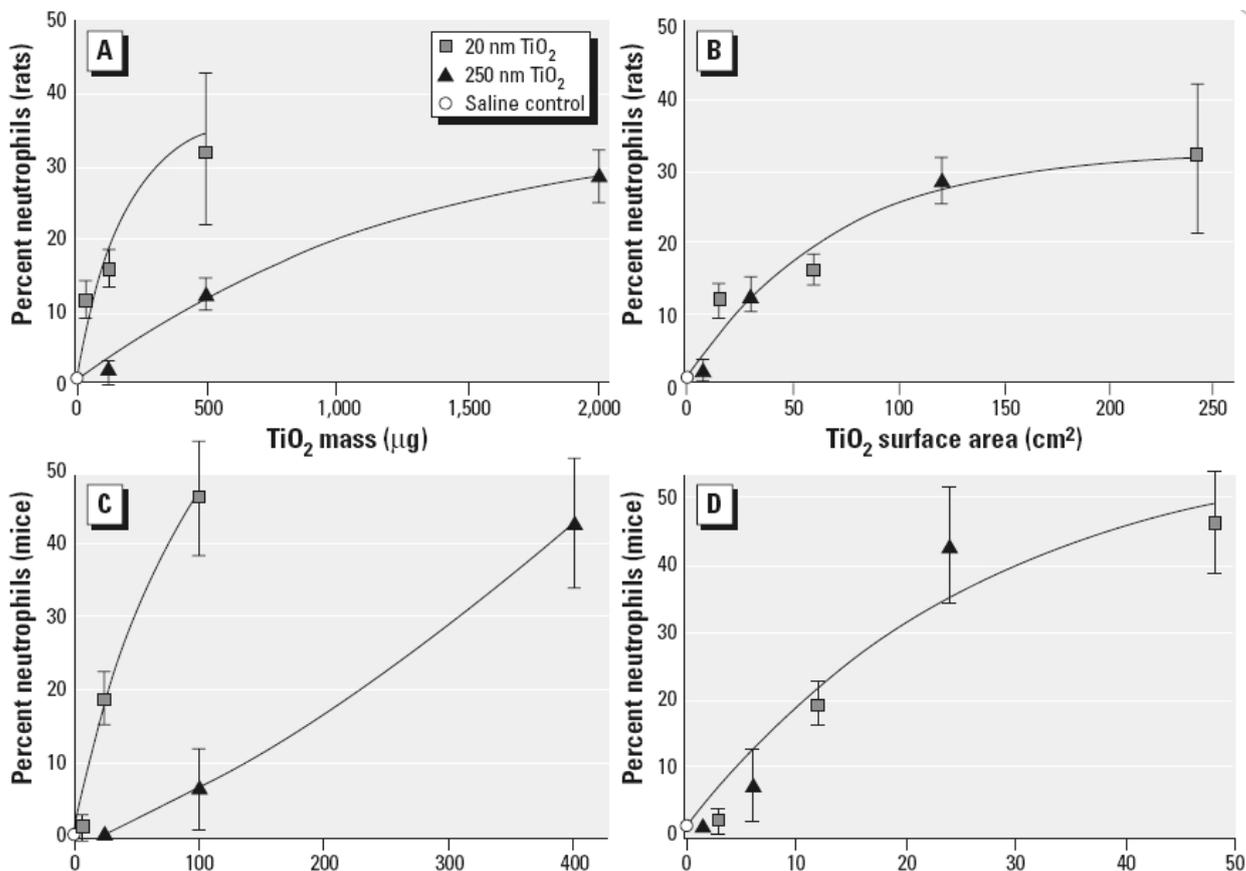


Рисунок 18. Зависимость «доза-эффект» для НЧ окиси титана для крыс (вверху) и мышей (внизу) для «массовой» концепции дозы (слева) и «поверхностной» концепции дозы (справа). В качестве эффекта рассматривались воспалительные явления в клетках легких.

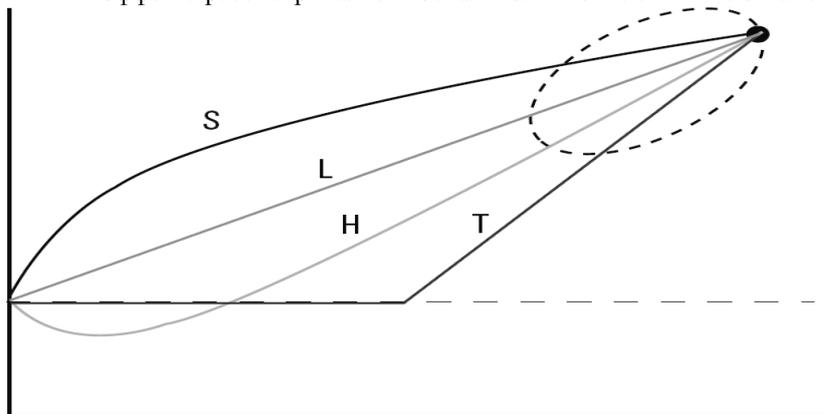


Рисунок 19. Возможные формы зависимости «доза-эффект» в области малых «доз».

Горизонтальная прерывистая линия разделяет область токсичности (сверху) и область благоприятного действия (снизу) НЧ. Пунктирный овал в правом верхнем углу – область проводимых исследований.

Буквами обозначены различные формы зависимости:

- L* – линейная зависимость (ионизирующая радиация);
- T* – пороговая зависимость (большинство ядовитых веществ);
- S* – надлинейная зависимость (химические вещества);
- H* – сублинейная (большинство лекарственных средств).

3.4. Физические основы биологического воздействия НО

Главные выводы, заставляющие внимательно исследовать физические основы биологического воздействия НО, логично вытекающие из рассмотренных выше результатов немногочисленных экспериментов, следующие:

- 1) токсичность зависит от концентрации НЧ и площади их поверхности, а не от массы/объема;
- 2) токсичность НЧ выше, чем токсичность микрочастиц такого же размера;

Именно эти результаты заставляют отказаться от формального переноса уже достаточно изученных токсических свойств веществ известного химического состава на НМ.

Первое, что бросается в глаза – это зависимость токсичности не от массы или объема НЧ, присутствующих в среде, а от их поверхности. Из набора сил, известных классической физики, таким свойствам обладают лишь силы трения.

И эти «поверхностные» силы значительно возрастают относительно прочих, «объемных» (гравитационных, электромагнитных...), сил при уменьшении размера объекта. По этой причине следует ожидать ведущую роль диссипативных и адгезивных сил на наноуровне. Возможно, в природе сил взаимодействия нанобъектов и кроется разгадка их дополнительной, по сравнению с мезо- и микрообъектами такой же химической природы, опасности.

В настоящее время для описания взаимодействия нанобъектов используют различные уровни моделирования, от чисто феноменологического, по своей сути имитационного, до полуэмпирического на основе моделей классической молекулярной динамики с заданным потенциалом, и формально-алгоритмических, на основе методов вероятностных асинхронных клеточных автоматов в моделях неидеальных газов.

Эти модели носят чисто описательный характер и используются скорее для формализации наблюдаемых экспериментальных результатов, чем для предсказаний возможных эффектов на наноуровне, и потому вряд ли способны пролить свет на причину гипертоксичности нанобъектов.

Если рассматривать вещество в наномасштабе, то, по сравнению с известными, «классическими» фазовыми состояниями, следует рассматривать особое фазовое состояние вещества, в котором из-за наноразмеров структурных элементов ведущую роль играют квантовомеханические эффекты. Поэтому и научными гипотезами, потенциально обладающими предсказательной перспективой токсичных эффектов НЧ и НС, в большей степени являются следующие [110-114]:

- квантовомеханические (шредингеровские), в которых система из атомных ядер (ионов) и электронов описывается на основе уравнений Шредингера;
- квантовомеханические модели молекулярной динамики, в которых используются уравнения Шредингера для определения потенциала межъядерных взаимодействий;
- квантовомеханические на основе эффекта Казимира.

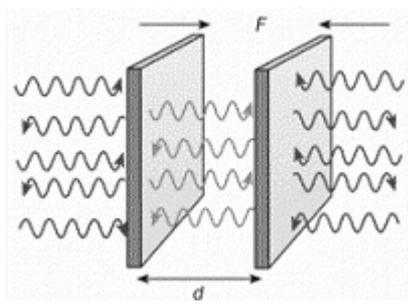
Первые два подхода больше подходят для описания взаимодействий электронных наноустройств, ассемблеров и квантовых точек и мало пригодны для описания взаимодействия НО со сложными биологическим молекулами и структурами.

Рассмотрим типичные для таких подходов рассуждения. Как уже отмечалось, поступая в ОС, НЧ вступают во взаимодействие с окружающим их веществом, образуя наносистемы (НС) [113]). Среда неоднородна, и сами НЧ

неодинаковы. Состояние НС характеризуется в любой момент времени функциями распределения НЧ и участков среды по параметрам состояния. НС открыта, и потому изменяется из-за наличия потока вещества и энергии из-за её границ. Решение задачи полагает выявление связи между функциями распределения НЧ с функциями распределения среды, параметрами

состояния и потоками вещества и энергии для отработки молекулярно-кинетических и квантово-механических гипотез изменения (эволюции) НС.

Наиболее привлекательным для решения проблем гигиенической и экологической безопасности НТ и НО выглядит квантовомеханический подход на основе эффекта Казимира [110,114].



а)

$$\frac{F_c}{A} = \frac{\hbar c \pi^2}{240 d^4}$$

б)

Рисунок 20. Эффект Казимира.

Между двумя параллельными зеркальными пластинами в вакууме (а) из-за флуктуаций электромагнитного поля возникает сила притяжения *F* (сила Казимира), прямо пропорциональная площади пластин *A* и обратно пропорциональна 4-й степени расстояния *d* между ними (б).

Сила Казимира очень слаба: два зеркала с $A=1 \text{ см}^2$ на расстоянии $d = 1 \text{ мкм}$ притягиваются с силой в $F=0.1 \text{ мкН}$, однако на наномасштабе давление, создаваемое эффектом Казимира, сравнимо с атмосферным, а поэтому его

необходимо принимать в расчет. Сближение между НО приводит к возрастанию силы Казимира. Это вполне может объяснить возникновение свободных радикалов при воздействии НЧ на живой организм.

4. Оценка риска НО

4.1. Общая концепция оценки, анализа и управления риском НО

Общая концепция выявления опасности, оценки, анализа и управления рисками, связанными с НТ деятельностью, примерно соответствует подходам разработанным для тех же целей в области радиационной безопасности (НРБ-99). Логическая схема подхода приведена на рисунке 21.

На начальном этапе определяются НТ источники опасности и характер вызываемых ими вредных эффектов. К настоящему времени известно, что использование НО может представлять опасность для здоровья человека и для благополучия других живых объектов окружающей среды.



Рисунок 21. Логическая схема этапов оценки и анализа риска, создаваемого НО для человека и ОС. Текущие исследования касаются в основном первых двух этапов и лишь незначительно – третьего. Для анализа и оценки риска НО, и тем более управления этим риском, необходима гораздо более обширная база экспериментальных данных, чем имеется сейчас.

Для количественной оценки риска, создаваемого НО, необходимо охарактеризовать их источники, пути переноса, мишени для воздействий и выход неблагоприятных изменений в зависимости от уровня воздействия («дозы»). В первом приближении следует рассмотреть линейные зависимости доза-эффект, но возможны и другие формы зависимости, в том числе, и пороговые.

В качестве путей воздействия НО на человека необходимо принимать во внимание

- поступление через органы дыхания за счет вдыхания атмосферного воздуха, загрязненного НО, и, особый случай, при ингаляции

медицинских препаратов, содержащих НО;

- через органы пищеварения за счет загрязнения поверхности принимаемой пищи, содержания НО внутри жидкостей и продуктов питания, а также при приеме внутрь медицинских препаратов, содержащих НО;
- через поверхность кожи после её загрязнения осевшими из атмосферного воздуха НО, или при использовании медицинских, гигиенических и косметических препаратов, содержащих НО.

В качестве приемлемого описания «дозы», как показывает целый ряд экспериментов, возможно применять общую поверхность НЧ в единице объема атмосферного воздуха (для ингаляции), в массе поступившей пищи или воды (для поступления через ЖКТ), на единицу поверхности кожи (для поступления через кожу). Однако, следует учитывать влияние на биологическую эффективность особенностей строения НО (например отличия фуллеренов от нанолуковиц). Тогда по аналогии с коэффициентом качества ионизирующих излучений можно вводить коэффициент качества биологической опасности НО. Для предсказания уровня вредного воздействия в первом приближении можно использовать линейную зависимость «доза-эффект» с наклоном, определяемым коэффициентом качества.

Определение «эффекта» в настоящее время нельзя дать однозначно, поскольку наиболее очевидным эффектом разового воздействия НО является развитие локальных и общих воспалительных процессов в живом организме. Кроме того, образование свободных радикалов в присутствии НО и природных НЧ приводит к разрушению биомембран и нарушению метаболизма. Свободные радикалы и сами НО способны взаимодействовать и с генным (хромосомным) материалом, что может приводить к мутациям и нарушению регуляторных процессов в клетках. Объем доступных экспериментальных данных

явно недостаточен, чтобы получить количественные оценки эффектов и, следовательно, риска для каждого вида воздействия.

Тем не менее, имеющиеся данные и анализ определяемых рисков позволяет уже сейчас приступить к выработке конкретных рекомендаций по обеспечению безопасного использования НТ и НО и подготовке соответствующих нормативных документов (регламентов). При этом следует учитывать не только риски разработки и применения НТ, но и риски, связанные с конечными стадиями НТ – утилизацией и/или захоронением НО. Таким образом, анализ и оценка риска должны быть выполнены для полного жизненного цикла (ПЖЦ) применения нанотехнологии. Поэтому следует безотлагательно приступить к разработке нормативных (регламентирующих) документов по утилизации НО после их использования, чтобы предотвратить их бесконтрольную миграцию и распространение в ОС, способные привести к негативным последствиям для природных организмов, их популяций и экосистем. Так же необходимо разработать рекомендации по мерам предотвращения аварийных (ненамеренных) выбросов и сбросов НО в ОС и ликвидации их последствий. Все эти задачи следует решать, основываясь на опыте управления рисками, связанных с производством, использованием и утилизацией/захоронением радиоактивных материалов.

4.2. Оценка риска НО для окружающей среды

К настоящему времени лишь очень ограниченное число экспериментальных работ могут быть отнесены к попыткам количественного исследования воздействия НО на объекты ОС. Эти работы

затрагивают лишь воздействие НО на отдельные виды живых организмов, а не на популяции или экосистемы в целом (таблица 8).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОПАСНОСТИ НО

<i>Год</i>	<i>Результаты исследования</i>	<i>Критика результатов</i>	<i>Ссылка</i>
2003	при концентрации фуллеренов 8×10^{-7} умирает половина дафний за 48 часов	Исследовались нереально высокие концентрации фуллеренов. Исследовалась кристаллическая форма, гидратированная форма безвредна	[64]
2005	Нанотрубки тормозят развитие зародышей рыб данио (<i>D. rerio</i>)	Неясна физико-химическая форма НО, нет соотношений «доза-эффект»	[30]
2005	Наноалюминий (13 нм) тормозит рост корней растений,	Значительна роль удельной поверхности НЧ в их растворении, а потому неясна физико-химическая форма НО	[88]
2006	НЧ окиси титана и фуллерены вызывают гибель дафний	Неясна физико-химическая форма НО, нет соотношений «доза-эффект»	[55]
2007	Выбрасываемые в воздух в результате переработки бумаги НЧ 600-700 нм (<0.1% выброса) воздействуют на здоровье крыс незначительно	Неясно, какая часть НЧ действительно поступает в легкие. Параллельные опросы рабочих выявили незначительные ухудшения здоровья, но неясно, какую роль в этом играют НЧ	[103]

Например, работы, описанные выше, указывают, что при ингаляции НЧ более токсичны, чем такие же по массе идентичные по физико-химической форме микро и мезочастицы [36-39,53,55,61], и некоторые НО демонстрируют дополнительную токсичность, которая не может быть объяснена лишь различием в размерах [83-85,89]. Для культуры эпителиальных клеток также отмечена повышенная токсичность НЧ [74,75].

В исследовании воздействия НЧ алюминия на растения [88] показано, что НЧ алюминия (13 нм) замедляют рост и развитие корней в беспочвенной среде. В качестве объектов исследования были выбраны виды, обычные в оценках экологического риска пестицидов:

кукуруза, огурцы, соя, капуста, морковь. Более крупные частицы (200-300 нм) не замедляли рост.

Необходимо отметить, что эти исследования проводились в чашках Петри в отсутствие почвы, а потому результаты могут отличаться для реальной среды. Далее, для полученных результатов отмечена их некоторая ограниченность, поскольку увеличенная растворимость НЧ алюминия может привести к росту их действующей концентрации, которой вполне достаточно для объяснения увеличенной фитотоксичности даже без привлечения «особых» свойств НЧ (их «коэффициента качества»).

Вообще говоря, поскольку НО намеренно разрабатываются так, чтобы иметь

специфические свойства, наиболее соответствующие решаемому с их помощью кругу задач, следует ожидать и проявления каких-либо специфических, дополнительных к описанным выше для всех НЧ, токсическим эффектам. Это ставит вопрос о необходимости предварительных эколого-медицинских испытаний всех производимых НО до

начала их промышленного использования. Следует различать острое и хроническое воздействие НО. Неизбежно возникает и вопрос о риске сочетанного воздействия НЧ с радиоактивными и химическими веществами, а также изменение токсических свойств НО под действием факторов ОС. Такие исследования ещё только начинаются.

4.3. Оценка риска для человека

В настоящее время полноценные работы по оценке риска (индивидуального риска) для человека (лиц из населения или персонала) ещё только разворачиваются, но уже целый ряд исследований посвящен анализу текущих возможностей по оценке риска НО [36,37,46,48,56,60,65,66,67,72,77,78,98-103,115-138].

Авторы данных работ сходятся в том, что разработанные в радиационной гигиене, радиоэкологии, токсикологии и экотоксикологии подходы и методики по оценке соответствующих рисков могут быть успешно применены и для оценки риска НО для человека с учетом уже перечисленных выше оговорок по определению «дозы» и зависимости «доза-

эффект». С учетом этого индивидуальный риск R_I для человека может быть определен как

$$R_I = A \cdot \sum w_T H_T,$$

где A – коэффициент риска, w_T – взвешивающий коэффициент для органа или ткани T , H_T – эквивалентная доза, учитывающая поступление НО по различным путям (ингаляция, прием с водой и пищей, через кожу) к рассматриваемому органу или ткани T . Естественно, все ограничительные условия применения такого подхода, принятые в радиационной безопасности, должны относиться и к нанотоксическим воздействиям.

4.4. Оценка риска специфических применений НО

К числу специфических применений НО следует отнести для населения основанные на использовании НО процедуры:

- медицинские,
- косметические.

Для ОС в качестве специфического применения НО необходимо рассматривать:

- использование НТ для очистки и восстановления ОС без намеренного

добавления НО в соответствующую природную среду;

- использование НТ для очистки и восстановления ОС с намеренным добавлением НО в природные среды.

К сожалению, имеющийся набор экспериментальных данных не позволяет на данном этапе оценить риски специфических применений НО.

4.5. Оценка риска от полного жизненного цикла (производство, эксплуатация, уничтожение) НО

Полный жизненный цикл НО неизбежно включает в себя ряд процессов и этапов [37] (рисунок 22):

- 1) производство сырья для НТ;
- 2) производство конечного продукта с применением НТ;
- 3) использование продукта потребителями;
- 4) завершающие стадии жизненного цикла.

Завершение жизненного цикла может происходить по следующим сценариям:

- a) переработка, в том числе для повторного использования;
- b) сжигание вместе с бытовыми отходами;
- c) выброс на свалки вместе с бытовым мусором.

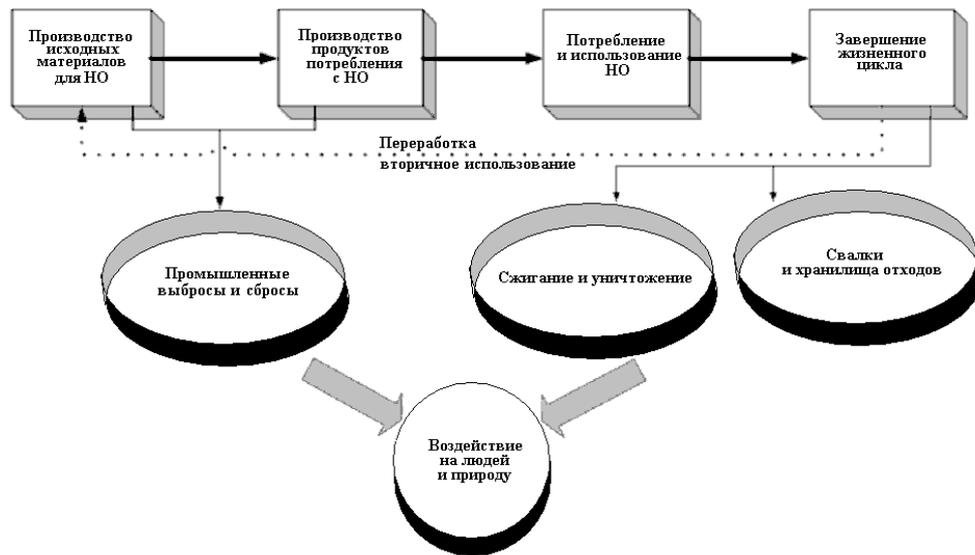


Рисунок 22. Полный жизненный цикл НО.

Риск для персонала, занятого в НТ производстве, возникает на этапах 1, 2, 4а и 4б, как за счет воздействия самих НО (основной риск, R_A), так и за счет неспецифического риска этих производств от других источников (дополнительный риск, R_B).

Риск для ОС и населения возникает в результате выбросов и сбросов НО (основной риск, R_A) и сопутствующих загрязняющих веществ (дополнительный риск, R_B) на этапах 1, 2, 4а и 4б. С определенным риском будет связано и потребление населением продукта НТ. Кроме этого, риск для ОС и населения создают НО, попадающие на свалки (4с).

Таким образом, общая оценка риска, создаваемая полным жизненным циклом НТ, состоит из суммы основного и

дополнительного рисков для всех объектов-мишеней:

$$R_X = R_{XA} + R_{XB},$$

где объект X – P для персонала, E – для окружающей среды, C – для населения.

Для персонала:

$$R_{PA} = R_{P1} + R_{P2} + R_{P4a} + R_{P4b};$$

для населения:

$$R_{CA} = R_{C1} + R_{C2} + R_{C3} + R_{C4a} + R_{C4b} + R_{C4c};$$

для ОС:

$$R_{EA} = R_{E1} + R_{E2} + R_{E4a} + R_{E4b} + R_{E4c}.$$

Дополнительный риск для каждого конкретного производства может быть определен уже сейчас по разработанным методикам в соответствии со стандартными процедурами. Для определения основного риска в настоящее время недостаточно, как отмечалось выше, экспериментальных данных.

Заклучение

Опасность НТ: реальность или страх перед новым?

Подводя итоги, необходимо отметить, что опасности НТ с точки зрения общественности можно условно разделить на две группы, НО-специфические:

- опасности от использования нанороботов, ассемблеров и иных подобных наноустройств;
- нанотоксичность, то есть опасности, возникающие именно из-за размеров НО, а не их химического состава, или усиление химической токсичности вследствие размеров;
- влияние на ДНК, генетические изменения и управляемое или неуправляемое воздействие на наследственные механизмы;
- облегченное проникновение НО внутрь живых клеток с последующим нарушением регуляции их жизнедеятельности;

и неспецифические для НТ, но связываемые с ними в глазах широкой общественности:

- НТ - новые, недостаточно понятые общественностью и непривычные для большинства населения, а, следовательно, вызывающие недоверие и страх;
- боязнь потерять деньги или иные материальные ресурсы вследствие затрат на более дорогие товары и услуги, польза от которых пока не очевидна;
- непредсказуемый риск и/или отсутствие обоснованных оценок риска;
- отсутствие законодательных и нормативных документов, регулирующих производство и обращение НТ.

Все перечисленные опасности, их причины и пути преодоления приведены в таблице 9.

Таблица 9.

ОПАСНОСТИ НТ И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ (по [48,138]).

№	Опасность	Причина	Пути решения
<i>специфические</i>			
1	Использование наноустройств	Просто страх: первые наноустройства не появятся раньше 2015-2020 года	Проводить разъяснительную работу и популяризировать соответствующие НТ
2	Нанотоксичность	Сообщения о вредном воздействии НО, недостаток экспериментальных данных	Проведение дополнительных экспериментальных исследований, формирование теоретических представлений о механизмах нанотоксичности
3	Воздействие НО на ДНК и геномные процессы	Сообщения о воздействии НО на ДНК, недостаток экспериментальных данных	Проведение дополнительных экспериментальных исследований, формирование теоретических представлений
4	Проникновение НО внутрь клеток, органов тканей	Сообщения о проникновении НО через биомембраны, недостаток экспериментальных данных	Проведение дополнительных экспериментальных исследований, формирование теоретических представлений

<i>неспецифические</i>			
5	Новое и непривычное	Просто страх	Проводить разъяснительную работу по НТ
6	Потеря денег с неясной пользой	Отсутствие работ по анализу соотношения польза-вред	Организация исследований по соотношению польза-вред от применения НТ
7	Риск	Отсутствие работ по анализу и оценке риска НТ	Организация исследований по анализу и оценке риска НТ
8	Незащищенность, незаконность	Отсутствие законодательной и нормативной базы	Разработка законодательных и нормативных документов, регулирующих производство и обращение ОНТ

Безопасность и этические проблемы развития НТ

С проблемами безопасности близко соприкасаются вопросы этики в использовании НТ, особенно для медицины [136].

Такое сближение есть следствие простого факта: чтобы человек мог получить полную информацию о возможных последствиях, в том числе неблагоприятных, применения НТ-медицинских процедур, необходимы тщательные оценки риска использования НТ. Ещё больше вопросов вызывает оценка риска для окружающей среды, в том числе для природных экосистем. Нанозология и наномедицина ставят перед человеческим обществом вообще и правительствами государств, собирающимся использовать НТ, множество трудных вопросов [134,135,138]

Как и медицинское, экологическое вмешательство требует не только полной

информации, но и понятности этой информации. К сожалению, пока невозможно дать информацию о последствиях в этой быстро развивающейся области исследований и сделать реалистическую оценку риска ввиду множества неизвестных факторов и сложности.

Из-за сложности вопроса будет трудно собрать адекватную информацию.

Исследование этических, юридических и социальных последствий использования НТ резко отстает от незначительных по своему количеству исследований воздействия НО на ОС и здоровье человека. И потому одна из важнейших проблем – возможное крушение всей отрасли НТ из отставания исследований экологических, юридических, этических и социальных последствий [137].

Выводы

1. НО (фуллерены, нанолуковицы, нанотрубки, дендриты, нанокристаллы и др.), поступающие в живой организм, являются токсичными и способны повреждать биомембраны, нарушать функции биомолекул, в том числе молекул генетического аппарата клетки, клеточных органелл (митохондрий), приводя к нарушению регуляторных процессов и гибели клетки.
2. Механизм воздействия НО на живые структуры связан с образованием в их присутствии свободных радикалов, в том числе пергидратов, а также с возникновением комплексов с нуклеинами кислотами.

3. В ряде случаев для рассмотренной области концентраций НО наблюдалась линейная зависимость эффекта от дозы. В качестве дозы принимали общую поверхность НЧ в исследуемом органе, ткани или объеме.
4. Эффект для живого организма проявляется в возникновении воспалительных процессов в отдельных органах и тканях, в снижении иммунитета, в возможном возникновении хронических воспалений, которые, в свою очередь, способны вызывать воспаление легких, рак, сердечно-сосудистые и иные заболевания, приводящие к снижению качества и продолжительности жизни человека.
5. Отмечено воздействие НО (фуллеренов, нанотрубок, нанокристаллов) на организмы (микроорганизмы, ракообразные, рыбы, млекопитающие), приводящее к их гибели.
6. Воздействие НО на экосистемы не исследовано.
7. Последствия хронического (долговременного) воздействия НО на человека и живые объекты не исследованы.
8. Методы оценки, анализа и управления риском, разработанные в области радиационной безопасности и токсикологии, могут быть использованы для анализа, оценки и управления рисками НТ с соответствующими модификациями, учитывающими специфику конкретных НО.

Литература

- [1] Фейнман Р.Ф. Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики. // Рос. хим.ж., 2002, т. XLVI, № 5
- [2] Ковальчук М.В. Нанотехнологии – фундамент наукоемкой экономики 21 века, т.2, №1–2, 2007, с.6-11.
- [3] Андриевский Р.А., Рагуля А. В. Наноструктурные материалы. Учеб. пособие для вузов по направлению подг. специалистов 651800 «Физ. Материаловедение» - М.:Академия, 2005. - 192 с.
- [4] Асеев А.Л. Наноматериалы и нанотехнологии //«Нано - и микросистемная техника». 2005. БелИСА, Минск, Республика Беларусь 2004-2005.
- [5] Еленин Г.Г. Нанотехнологии, наноматериалы, наноустройства. // Новое в синергетике: Взгляд в третье тысячелетие. – М.: Наука, 2002. 478с.
- [6] Лучинин В.В. Введение в индустрию наносистем // «Нано- и микросистемная техника». 2005. № 5.с.2–10.
- [7] Малинецкий Г.Г., Митин Н.А., Науменко С.А. Нанобиология и синергетика. Проблемы и идеи. Препринт ИПМ им. М.В.Келдыша РАН. М.:2005.
- [8] Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований. /Под ред. М.К. Роко, Р.С. Уильямса и П. Аливисатоса. Пер. с англ. – М.: Мир, 2002 – 292с., ил.
- [9] Дрекслер К.Э. Машины созидания. Грядущая эра нанотехнологии.
- [10] Пул Ч., Оуэнс Ф. Нанотехнология (пер. с англ. под ред. Ю. И. Головина; доп. В. В. Лучинина). - 2-е изд., доп. - М.: Техносфера, 2005. - 336 с.
- [11] РАН, 2003. Обсуждение проблем нанотехнологии. Научная сессия Общего собрания РАН 19.12.2002. – Вестник РАН, 2003, т.73, №5, с.429.
- [12] Хомутов Г.Б., Антипина М.Н., Артемьев М.А., Гайнутдинов Р.В., Кислов В.В., Рахнянская А.А., Сергеев-Черенков А.Н., Толстихина А.Л. Новые организованные био-неорганические наноструктуры на основе комплексов ДНК и неорганических нанокристаллов (CdSe, CdS, Fe₃O₄).
- [13] Кобаяси И. Введение в нанотехнологию. /Пер. с японск.; Под ред. Л.Н. Патрикеева. - М.: Бином, 2005. - 134с.
- [14] Егорова Е.М. Наночастицы серебра – биоцидное средство нового типа.
- [15] Свидиненко Ю. Безопасные нанотехнологии. "Компьютерра" №25 05.07.2004.
- [16] Drexler K.E. 1986. Engines of Creation. The Coming Era of Nanotechnology Anchor Books.
- [17] Drexler K.E., Peterson C., Pergamit G. 1991. Unbounding the Future: the Nanotechnology Revolution. http://www.foresight.org/UTF/Unbound_LBW/index.html
- [18] Drexler K.E. 1992. Nanosystems. Wiley Interscience.
- [19] Drexler E. and Phoenix C. Safe exponential manufacturing. Nanotechnology 15, August 2004, pp 869-872

- [20] Белоусов В.П., Будтов В.П., Данилов О.Б., Мак А.А. 1997. Оптический журнал, т.64, №12, с.3.
- [21] Елецкий А. В., Смирнов Б. М. Фуллерены и структуры углерода. — УФН, 1995, № 9. с.977-1009.
- [22] Woodrow Wilson Center Project on Emerging Nanotechnologies, Inventory of Consumer Products. 2006. <http://www.nanotechproject.org/44>.
- [23] National Nanotechnology Initiative: leading to the next industrial revolution. A Rep. by Interagency Working Group on Nanoscience, Engineering and Technology. Committee on Technology of Nat.Sci. and Techn. Council, USA, Washington D.C., Feb. 2000.
- [24] U.S. Department of Agriculture. 2003. Nanoscale Science and Engineering for Agriculture and Food Systems. Report Submitted to Cooperative State Research, Education, and Extension Service. Norman Scott (Cornell University) and Hongda Chen (CSREES/USDA) Co-chairs.
- [25] Renugopalakrishnan V., Lewis R.V.(ed) 2006. Bionanotechnology. Proteins to nanodevices. Springer. 310 p.
- [26] Andrievsky G.V., Burenin I.S. Hydrated C60 Fullerenes as Versatile Bio-Antioxidants, which in Biological Systems Regulate Free-Radical Processes by the "Wise" Manner. Proc.of Nanofair Conf. 2004, September 14-16, 2004, St. Gallen, Switzerland, #261 (<http://www.nanofair.ch>).
- [27] Antipina M.N., Gainutdinov R.V., Rachnyanskaya A.A., Tolstikhina A.L., Yurova T.V. and Khomutov G.B., Surf.Sci., 532–535 (2003) 1025.
- [28] Artemyev M., Kisiel D., Abmiotko S., Antipina M.N., Khomutov G.B., Kislov V.V., Rakhnyanskaya A.A., J.Am.Chem.Soc., 126 (2004) 10594.
- [29] Center for Biological and Environmental Nanotechnology, Rice University. CBEN 2005. Information online: <http://cohesion.rice.edu/centersandinst/cben/>.
- [30] Cheng, S.H., Cheng, J. 2005. Carbon Nanotubes Delay Slightly the Hatching Time of Zebrafish Embryos. 229th American Chemical Society Meeting, San Diego, CA March 2005.
- [31] Derfus, A.M., Chan, W.C.W., Bhatia, S.N. 2004. Probing the Cytotoxicity of Semiconductor Quantum Dots. Nano Letters 4(1):11-18.
- [32] Donaldson, K., Aitken, R., Tran, L., Stone, R., Duffin, R., Forrest, G., and Alexander, A. 2006. Carbon Nanotubes: A review of Their Properties in Relation to Pulmonary Toxicology and Workplace Safety. Toxicol. Science 92:5-22.
- [33] Donaldson, K. and V. Stone, Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. Ann Ist Super Sanita, 2003. 39(3): p. 405-410.
- [34] Donaldson K., Stone V., Tran C.L., Kreyling W., Borm P.J. Nanotoxicology. Occup.Environ.Med. 2004;61:727-8
- [35] Dreher, K.L 2004. Health and Environmental Impact of Nanotechnology: Toxicological Assessment of Manufactured Nanoparticles. Toxicological Sciences 77:3-5.
- [36] EPA. Peer Review Meet.Draft Paper. 2006. 71 FR 14205. April 2006.

- [37] EPA Nanotechnology White Paper. 2007. EPA/100/B-07/001 Feb-2007. 120 p.
- [38] EPA. 2005.US Federal Register Notice 70 FR 75812.
- [39] European Commission Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks(SCENIHR). 2006. The Appropriateness of Existing Methodologies to Assess the Potential Risks Associated with Engineered and Adventitious Products of Nanotechnologies. Document number SCENIHR/002/05, http://ec.europa.eu/...h_report.pdf
- [40] Hardman, R. 2006. A Toxicological Review of Quantum Dots: Toxicity Depends on Physicochemical and Environmental Factors. *Environ. Health Perspect.* 114(2): 165-172.
- [41] Hebard A.F. 1993. *Annu.Rev.Mater.Sci.*, v.23, p.159
- [42] Hood E. Nanotubes causes cardiovascular damage. *Environ.Health Perspect.* 2007, 115, N.3, p. 152.
- [43] <http://www.sciencedaily.com/releases/2004/09/040917091336.htm>
- [44] Ikeda Atsushi, Doi Yuki, Nishiguchi Koji, Kitamura Keiko, Hashizume Mineo, Kikuchi Jun-ichi, Yogo Keiichiro, Ogawa Takuya и Takeya Tatsuo. Induction of cell death by photodynamic therapy with water-soluble lipid-membrane-incorporated [60]fullerene. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 1158—1160.
- [45] Jensen A.W., Wilson S.R., Schuster D.I., Biological Application of Fullerenes - A Review. *Biorg. Med. Chem.* 4 (1996) 767.
- [46] IRGC (International Risk Governance Council) Off.Rep. 2006, June, http://www.irgc.org/..._version.pdf.
- [47] Jia, G., Wang, H., Yan, L., Wang, X., Pei, R., Yan, T., Zhao, Y., Guo, X. 2005. Cytotoxicity of Carbon Nanomaterials. *Environ. Sci. Technol.* 39:1378-1383.
- [48] Kenny L.(ed). 2007. The Risk Governance of Nanotechnology: Recommendations for Managing a Global Issue, Conf. Rep. 6–7 July 2006. Swiss Re Centre for Global Dialogue. 80 p.
- [49] Khomutov G.B., Antipina M.N., Sergeev-Cherenkov A.N., Yurova T.V., Rakhnyanskaya A.A., Kislov V.V., Gainutdinov R.V., Tolstikhina A.L., *Mat.Sci.Eng. C.*, 23 (2003) 903.
- [50] Khomutov G.B., Antipina M.N., Sergeev A.N., Cherenkov, A.A. Rakhnyanskaya, M. Artemyev, R.V. Gainutdinov, A.L. Tolstikhina, V.V. Kislov, *Int.J.Nanosci.* 3 (2004) 65.
- [51] Kipen H.M., Laskin D.L. Smaller is not always better: nanotechnology yields nanotoxicology. *Am.J.Physiol.Lung.Cell.Mol.Physiol.* 2005; 289: L696-7.
- [52] Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., et al. *Nature*, 1985, v318, c.162.
- [53] Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. 2003. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ. Health Perspect.* V.111, p 455–460.
- [54] Li N., et al. 2007. Nanotubes causes cardiovascular damage in mice. *Environ.Health Perspect.* 2007, 115, p. 377-382.
- [55] Lovorn, S.B. and Klaper, R. 2006 Daphnia magna mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene (C60) nanoparticles. *Environ. Toxicol. Chem.* 25(4):1132-1137.

- [56] Monteiro-Riviere N.A. Tran C. L. Nanotoxicology Characterization, Dosing and Health Effects. 2007. 392p.
- [57] Moss O.R. Health Effects of Inhaled Particles. CIIT Centers for Health Research. Long-Range Research Initiative (LRI) Project Abstract. Project ID: MTH0404. CIIT ID: IMFRT0024
- [58] Moussa F., Pressac M., Hadchouel M., Arbeille B., Chretien P., Trivin F., Ceolin R. and Szwarc H. C₆₀ Fullerene Toxicity: Preliminary Account of an In Vivo Study. Electrochemical Society Proceedings Volume 97-42, Pennington, NJ, 1997, 332-336.
- [59] Oberdorster G. Rochester University Information online: <http://www2.envmed.rochester.edu/...oerster.html>
- [60] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ. Health Perspect. 2005; 113:823-39
- [61] Oberdorster, G. 1996. Significance of Particle Parameters in the Evaluation of Exposure-Dose-Response Relationships of Inhaled Particles. Inhal. Toxicol. 8 (Suppl. 8):73-89.
- [62] Oberdorster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W., Cox, C. 2004 Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal. Toxicol. 16:437-445.
- [63] Oberdorster, E. 2004. Manufactured nanomaterial (fullerenes, C₆₀) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. Environ. Health Perspect. 112(10):1058-1062 (DOI:10.1289/ehp.7021, available at <http://dx.doi.org/>).
- [64] Oberdorster E. 2004. Toxicity of nC₆₀ Fullerenes to Two Aquatic Species: Daphnia and Largemouth bass. American Chemical Society, Anaheim, CA, March 27-April 2004. Abstract IEC21
- [65] Oberdorster G., Maynard A., Donaldson K., Castranova V., Fitzpatrick J., Ausman K., Carter J., Karn B., Kreyling W., Lai D., Olin S., Monteiro-Riviere N., Warheit D., Yang H. 2005. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. A report from the ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Part. Fibre Toxicol.: 2:8.
- [66] Oberdorster G., Stone V., Donaldson K. Toxicology of nanoparticles: A historical perspective. Nanotoxicology, v.1, №16 Mar 2007, p.2 – 25. DOI: 10.1080/17435390701314761
- [67] Rubahn H.-G. Nanotechnology. Is it dangerous? Health worries over nanotechnology. NanoSYD MCI Alision 2 Sunderborg. Syddansk Universitet, EU, 2007. 37 p.
- [68] Probing Interactions between Nanoparticles/Biomaterials and Biological Systems: Alternative Approaches to Bio- and Nano-Safety. ESF-EMBO Symposium, Sant Feliu de Guixols (Costa Brava), Spain 3-8 November 2007.
- [69] Sayes, C. M., Fortner, J. D., Guo, W., Lyon, D., Boyd, A. M., Ausman, K. D., Tao, Y. J., Sitharaman, B., Wilson, L. J., Hughes, J. B., West, J. L., Colvin, V. L. 2004. The Differential Cytotoxicity of Water Soluble Fullerenes. Nano Letters 4(10):1881-1887.
- [70] Sayes, C.M., Wahi, R., Kurian, P.A., Liu, Y., West, J.L., Ausman, K.D., Warheit, D.B., Colvin, V.L. 2006. Correlating Nanoscale Titania Structure with Toxicity: A Cytotoxicity

- Inflammatory Reponse Study with Human Dermal Fibroblasts and Human Lung Epithelial Cells. *Toxicol. Sci.* 92(1):174-185.
- [71] Scharff P., Risch K., Carta-Abelmann L., Dmytruk I.M., Bilyi M.M., Golub O.A., Khavryuchenko A.V., Buzaneva E.V., Aksenov V.L., Avdeev M.V., Prylutsky Yu.I., Durov S.S.. Structure of C₆₀ Fullerene in Water: Spectroscopic Data. *Carbon*, 42 (2004) 1203-1206.
- [72] Seaton A., Donaldson K. Nanoscience, nanotoxicology, and the need to think small. *Lancet*. 2005; 365:923-4
- [73] Service R.F. Nanotoxicology. Nanotechnology grows up. *Science* 2004; 304:1732-4
- [74] Shvedova, A.A., Kisin, E.R., Mercer, R., Murray, A.R., Johnson, V.J., Potapovich, A.I., Tyurina, Y.Y., Gorelik, O., Arepalli, S., Schwegler-Berry, D., Hubbs, A.F., Antonini, J., Evans, D.E., Ku, B-K., Ramsey, D., Maynard, A., Kagan, V.E., Castranova, V., Baron, P. 2005. Unusual Inflammatory and Fibrogenic Pulmonary Responses to Single Walled Carbon Nanotubes in Mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 289:L698-L708.
- [75] Shvedova, A.A., Castranova, V., Kisin, E.R., Scwegler, B-D., Murray, A.R., Gandelsman, V.Z., Maynard, A., Baron, P. 2003. Exposure to Carbon Nanotube Material: Assessment of Nanotube Cytotoxicity using Human Keratinocyte Cells. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 66(20): 1909-1926.
- [76] Small Times Media, LLC, Nanotechnology Products Report, August 2005.
- [77] Swiss Report Reinsurance Company. 2004. Nanotechnology: Small Matter, Many Unknowns. www.swissre.com
- [78] UK Health and Safety Executive. 2004. Nanoparticles: An Occupational Hygiene Review. Research Report 274. <http://www.hse.gov.uk/research/rrhtm/rr274.htm>.
- [79] UK Royal Society. 2004. The Royal Society and the Royal Academy of Engineering. Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties. <http://www.nanotec.org.uk/finalreport.htm>.
- [80] Uchino, T., Tokunaga, H., Ando, M., Utsuni, H. 2002. Quantitative Determination of OH Radical Generation and its Cytotoxicity Induced by TiO₂-UVA Treatment. *Toxicol. In Vitro* 16:629-635.
- [81] Unfried K., Albrecht C., Klotz L.-O. Von Mikecz A., Grether-Beck S., Schins R.P.F. Cellular responses to nanoparticles: Target structures and mechanisms. *Nanotoxicology*, V.1, № 1 Mar 2007 , p.52 – 71. DOI: 10.1080/00222930701314932.
- [82] Wainwright M., Falih A.M., Fungal Growth on Buckminsterfullerene. *Microbiology*, 143 (1997) 2097-2098.
- [83] Warheit, D.B, Laurence, B.R., Reed, K.L., Roach, D.H., Reynolds, G.A., Webb, T.R. 2004. Comparative Pulmonary Toxicity Assessment of Single-wall Carbon Nanotubes in Rats. *Toxicol. Sciences* 77:117-125.
- [84] Warheit, D.B. , Brock, W.J., Lee, K.P., Webb, T.R., Reed, K.L. 2005. Comparative Pulmonary Toxicity Instillation and Inhalation Studies with Different TiO₂ particle Formulaitons: Impact of Surface Treatment on Particle Toxicity. *Toxicol. Sci.* 88(2): 514-524.

- [85] Warheit, D.B., Webb, T.R., Sayes, C.M., Colvin, V.L., Reed K.L. 2006. Pulmonary Instillation Studies with Nanoscale TiO₂ Rods and Dots: Toxicity Is Not Dependent Upon Particle Size and Surface Area. *Toxicol. Sci.* 91(1): 227-236.
- [86] Wittmaack K. In search of the most relevant parameter for quantifying lung inflammatory response to nanoparticle exposure: particle number, surface area, or what? *Environ Health Perspect.* 2007 Feb;115(2):187-94. PMID: 17384763
- [87] Yamakoshi Y, Umezawa N, Ryu A, Arakane K, Miyata N, Goda Y, et al. 2003. Active oxygen species generated from photoexcited fullerene (C₆₀) as potential medicines: O₂⁻ versus ¹O₂. *J. Am. Chem. Soc.*, V.125, p. 12803–12809.
- [88] Yang, L., Watts, D.J. 2005. Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles. *Toxicol. Lett.* 158:122-132.
- [89] Yuliang Zhao, Nalwa H.S. (ed). *Nanotoxicology - Interactions of Nanomaterials with Biological Systems.* 2006. 500 p.
- [90] Zhao, X., Striolo, A., Cummings, P.T. 2005. C₆₀ Binds to and Deforms Nucleotides. *Biophysical J.* 89:3856-3862.
- [91] Xia Tian, Korge P., Weiss J.N., Li Ning, Venkatesen M. I., Sioutas C., Nel A. 2004. Quinones and Aromatic Chemical Compounds in Particulate Matter Induce Mitochondrial Dysfunction: Implications for Ultrafine Particle Toxicity. *Environmental Health Perspectives.* V. 112 N.14, p. 1347-1358.
- [92] Андриевский Г.В., Ключков В.К., Деревянченко Л.И. Токсична ли молекула фуллерена C₆₀, или к вопросу: «Какой свет будет дан фуллереновым нанотехнологиям - красный или все-таки зеленый?» Тезисы критических замечаний по поводу некоторых поспешных наблюдений и выводов о свойствах различных водных дисперсий наночастиц фуллерена C₆₀. Опубликовано 14-11-2004 <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18488>.
- [93] Пиотровский А.Б., Киселев О.И. Фуллерены в биологии. С.-Пб., Изд-во «ООО Росток», 2006, 336 с.
- [94] Ревина А.А., Баранова Е.К., Мулюкин А.Л., Сорокин В.В. Некоторые особенности воздействия кластерного серебра на дрожжевые клетки *Candida utilis*. Эл. научн. журн. «ИССЛЕДОВАНО В РОССИИ». <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2005/139.pdf>
- [95] Baron, P.A., Maynard, A.D., Foley, M. 2003. Evaluation of Aerosol Release During the Handling of Unrefined Single Walled Carbon Nanotube Material. NIOSH-DART-02-191 Rev. 1.1, April 2003.
- [96] Biswas P., Wu, C-Y. 2005. Nanoparticles and the Environment. *J. Air & Waste Manage. Assoc.* 55:708-746.
- [97] Elder A.C.P. *The Toxicology of Nanomaterials.* 2007. Univ. of Rochester, DEM, 37p.
- [98] Hoet P, Bruske-Holfeld I. and Salata O. 2004. Nanoparticles – known and unknown health risks. *Journal of Nanobiotechnology* 2:12
- [99] Mach R. 2004. Nanoscale Particle Treatment of Groundwater. Federal Remedial Technology Roundtable: Naval Facilities Engineering Command. Avail: http://www.frtr.gov/pdf/meetings/1--mach_09jun04.pdf

- [100] Maynard, A.D., Kuempel, E.D. 2005. Airborne Nanostructured Particles and Occupational Health. *J. Nanoparticle Res.* 7(6): 587-624.
- [101] Maynard A.D., Aitken R.J. Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements. *Nanotoxicology*, V.1, № 1, Mar 2007 , p.26 – 41. DOI: 10.1080/17435390701314720.
- [102] Powers K.W., Palazuelos M., Moudgil B.M., Roberts S.M. Characterization of the size, shape, and state of dispersion of nanoparticles for toxicological studies. *Nanotoxicology*, V.1, № 1, Mar 2007 , p.42 – 51. DOI: 10.1080/17435390701314902
- [103] Morgan D.L. NTP Toxicity Study Report on the atmospheric characterization, particle size, chemical composition, and workplace exposure assessment of cellulose insulation (CELLULOSEINS). *Toxic Rep Ser.* 2006 Aug; (74):1-62, A1-C2. PMID: 16686422
- [104] Nigavekar, S.S., Sung, L.Y., Llanes, M., El-Jawahri, A., Lawrence, T.S., Becker, C.W., Blaogh, L., Khan, M.K. 2004. 3H Dendrimer Nanoparticle Organ/Tumor Distribution. *Pharm. Res.* 21 (3):476-483.
- [105] Niimi, A., Oliver, B. 1988. Influence of Molecular Weight and Molecular Volume on Dietary Adsorption Efficiency of Chemicals by Fishes. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 45(2):222-227.
- [106] Spurny, K.R. 1998. On the Physics, Chemistry and Toxiology of Ultrafine Anthropogenic, Atmospheric Aerosols (UAAA): New Advances. *Toxicol. Lett.* 96-97: 253-261.
- [107] Preining, O. 1998. The Physical Nature of Very, Very Small Particles and its Impact on Their Behaviour. *J. Aerosol Sci.* 29(5/6):481-495.
- [108] Ryman-Rasmussen, J.P., Riviere, J.E., Monteiro-Riviere, N.A. 2006. Penetration of Intact Skin by Quantum Dots with Diverse Physicochemical Properties. *Toxicol. Sci.* 91(1):159-165.
- [109] Tran C, Donaldson K, Stones V, Fernandez T, Ford A, Christofi N, Ayres J, Steiner M, Hurley J, Aitken R, Seaton A. 2005. A scoping study to identify hazard data needs for addressing the risks presented by nanoparticles and nanotubes. Research Report. Institute of Occupational Medicine, Edinburgh.
- [110] Jaffe R.L. 2005. The Casimir Effect and the Quantum Vacuum. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge/ MIT-CTP-3614/arXiv: hep-th/0503158 v1 21 Mar 2005, 9 pp.
- [111] Liu W. K., Karpov E. G. and Park H. S. Nano Mechanics and Materials: Theory, Multiscale Methods and Applications. 2006, John Wiley & Sons, Ltd. England. 337 p.
- [112] Котельников А.И. Белки как природные наноструктуры. Роль квантовых и динамических факторов в дистанционном переносе электрона в белках. *Рос.хим.ж.(Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева)*, 2002, т. XLVI, №5, с.42-49.
- [113] Мелихов И.В. Тенденции развития нанохимии. *Рос.хим.ж.(Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И.Менделеева)*, 2002, т. XLVI, №5, с.7-14.
- [114] Мостепаненко В.М., Трунов Н.Н. Эффект Казимира и его приложения. «Успехи физических наук» 1988. т. 156, вып. 3, с.385-426.

- [115] Aitken, R.J., Creely, K.S., Tran, C.L. 2004. Nanoparticles: An Occupational Hygiene Review. Research Report 274. Prepared by the Institute of Occupational Medicine for the Health and Safety Executive, North Riccarton, Edinburgh, England.
- [116] Balshaw, D.M., Philbert, M., Suk, W.A. 2005. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part III: Nanoscale Technologies for Assessing and Improving Public Health. *Toxicol. Sci.* 88(2): 298-306.
- [117] Borm, P., Klaessig, F.C., Landry, T.D., Moudgil, B., Pauluhn, J., Thomas, K., Trottier, R., Wood, S. 2006. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part V: Role of Dissolution in Biological Fate and Effects of Nanoscale Particles. *Toxicol. Sciences* 90(1): 23-32.
- [118] Borm, P.J.A., Hreyling, W. 2004. A Need for Integrated Testing of Products in Nanotechnology: A Preliminary Risk Analysis on the Basis of a Workshop, Organized in Brussels, 1-2 Mar 2004 by the Health and Consumer Protection Direct.General of the European Commission. http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/events_risk_en.htm.
- [119] Colvin, V. 2003. The Potential Environmental Impact of Engineered Nanoparticles. *Nature Biotechnol.* 21(10), 1166-1170.
- [120] European Commission. 2004. European Commission, Community Health and Consumer Protection. Nanotechnologies: A Preliminary Risk Analysis on the Basis of a Workshop Organized in Brussels, 1-2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Direct.General of the European Commission. http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/events_risk_en.htm.
- [121] European NanoSafe Rep. 2004. Technical Analysis: Industrial Application of Nanomaterials Chances & Risks. www.nano.uts.edu.au/nanohouse/nanomaterials%20risks.pdf.
- [122] Guo Lin, Liu Xinyuan, Sanchez V., Vaslet C., Kane A.B., and Hurt R.H. A Window of Opportunity: Designing Carbon Nanomaterials for Environmental Safety and Health. 2007, *Materials Science Forum* Vols. 544-545 Trans Tech Publications, Switzerland, pp. 511-516.
- [123] Holsapple, M.P., Farland, W.H., Landry, T.D., Monteiro-Riviere, N.A., Carter, J.M., Walker N.J., Thomas, K.V. 2005. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part II: Toxicological and Safety Evaluation of Nanomaterials, Current Challenges and Data Needs. *Toxicol. Sci.* 88(1): 12-17.
- [124] Luther, W., ed. 2004. Technological Analysis, Industrial Application of Nanomaterials – Chances and Risks. Future Technologies Division, VDI Technologiezentrum GmbH, Dusseldorf, Germany.
- [125] Maynard A.D. Nanotechnology: assessing the risk. *Nanotoday*, 2006, V.1, N.2, p.22-33.
- [126] National Institute for Occupational Health and Safety. 2004. Nanotechnology Workplace Safety and Health. <http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/default.html>.
- [127] Powers, K.W., Brown, S.C, Krishna, V.B., Wasdo, S.C., Moudgil, B.M., Robert, S.M 2006. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part VI: Characterization of Nanoscale Particles for Toxicological Evaluation. *Toxicol. Sci.* 90(2): 296-303.

- [128] Risks Posed by Engineered Nanoparticles: A First UK Government Research Report. www.defra.gov.uk/environment/nanotech/nrcg/pdf/nanoparticles-riskreport.pdf.
- [129] Thomas, K., Sayre, P. 2005. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part I: Evaluating Human Health Implications for Exposure to Nanomaterials. *Toxicol.Sci.* 87(2): 316-321.
- [130] Tsuji, J.S., Maynard, A.D., Howard, P.C., James, J.T., Lam, C-W., Warheit, D.B., Santamaria, A.B. 2006. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part IV: Risk Assessment of Nanoparticles. *Toxicol. Sci.* 88(1):12-17.
- [131] UK Department for Environment, Food and Rural Affairs. 2005 Characterising the Potential
- [132] U.S.Environmental Protection Agency. 1998. Guidelines for Ecological Risk Assessment. EPA/630/R095/002F. <http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/recordisplay.cfm?deid=12460>.
- [133] Wiesner, M.R., Lowry, G.V., Alvarez, P., Dionysiou, D., Bisawas, P. 2006. Assessing the Risks of Manufactured Nanomaterials. *Environ. Sci. Tech.* 40(14):4336-4345.
- [134] Group on Ethics in Science and New Technologies, EGE, http://ec.europa.eu/...index_en.htm
- [135] NanoEthics: Ethics for Technologies that Converge at the Nanoscale, Springer, 2007. <http://www.springer.com/...sophy/ethics?...>
- [136] Weckert J., Centre for Applied Philosophy and Public Ethics, <http://www.capp.edu.au/index.htm>
- [137] Singer P. Mind the gap: science and ethics in Nanotechnology, 2003, <http://dx.doi.org/...484/14/3/201>
- [138] The Ethical aspects of Nanomedicine, Proc.of Roundtable Debate, Brussels, 21 Mar.2006, EGE, 2006, 118 p. avail: http://ec.europa.eu/...final_en.pdf