ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 546.3–022.532

<https://doi.org/10.33573/ujoh2019.04.263>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕСТУВАННЯ ТА РЕГЛАМЕНТАЦІЇ НАНОМАТЕРІАЛІВ

Луговський С. П., Демещька О. В., Цапко В. Г.

Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. Сьогодні існує ряд перешкод для ефективної оцінки наночастинок і наноматеріалів на предмет безпеки та впливу на навколишнє середовище. Також залишається відкритим питання нормування продуктів нанотехнологій. *Мета дослідження* – проаналізувати сучасні стратегії тестування та нормування наноматеріалів і визначити основні питання, відповіді на які сприятимуть поліпшенню оцінки ризиків і зменшенню потенційної небезпеки для людини та довкілля.

Матеріали та методи дослідження. Проведено аналіз нормативно-правового регулювання в сфері нанотехнологій і наукових публікацій, присвячених тестуванню та нормуванню наночастинок і наноматеріалів з використанням електронних ресурсів та баз даних WHO, ILO, PubMed за допомогою бібліосемантичного методу.

Результати. Безпека наноматеріалів може бути забезпечена шляхом проведення випробувань на тваринах лише в крайньому випадку. Відсутність адекватних фізико-хімічних характеристик наночастинок обмежує надійність результатів токсикологічних досліджень. Оцінка небезпеки кожного окремого варіанта наноматеріалу є нездійсненною та небажаною з економічних причин. Науково обґрунтовані підходи до групування наноматеріалів дозволяють прогнозувати токсичність речовини шляхом порівняння її з іншими подібними речовинами.

Висновки. Надійна й достатня характеристика матеріалу є обов'язковою вимогою до початку досліджень токсичності. У токсикологічних дослідженнях слід уникати використання наночастинок лабораторного або екзотичного типу та/або у високих дозах. Необхідним є розробка стандартизованих методологічних підходів *in vitro*. Наночастинки, які є побічним процесом не нанотехнологічних виробничих процесів, на сучасному етапі не підлягають гігієнічній регламентації. Для встановлення тимчасових розрахункових регламентів для наноматеріалів можуть бути використані коефіцієнти безпеки та використано підхід щодо групування наноматеріалів.

Ключові слова: наноматеріали, наночастинки, тестування, регламентація

Вступ

Нанотехнології продовжують розвиватися, залишаючись міждисциплінарною науковою платформою, яку часто визначають як створення продуктів і додатків, заснованих, головним чином, на синтезі молекул у нанорозмірних масштабах (10^{-9} м) [1].

Згідно з визначенням, запропонованим Британським інститутом стандартів, «наночастинки є частинки з одним або декількома розмірами у наномасштабі». У свою чергу «нанорозмір» визначають як розмір порядку 100 нм або менше, при якому фізичні, хімічні та біологічні властивості речовини можуть відрізнятися від того, якими вони були в мікрометровій і більш великих шкалах [2]. Нотомість, Європейська Комісія визначає наночастинку як «специфічну нанорозмірну частину речовини» (EU Commission, 2011 р.) [3].

Термін «Наночастинки» може також використовуватися щодо так званих ультрадисперсних части-

нок, тобто таких, що виділяються під час обробки металевих деталей або інших виробничих та природних процесів [4].

Відповідно до визначення Комісії ЄС, «наноматеріал» є загальним терміном для опису матеріалів, що містять частинки з зовнішніми розмірами в діапазоні розмірів 1–100 нм [3]. Як визначено проектом Європейської Комісії NANO SUPPORT (2012 р.), термін «Нанорма» використовується для реєстраційних досьє REACH, які також стосуються інших форм. Таким чином, нанорма, що зареєстрована самостійно, може бути визнана наноматеріалом.

Питання щодо нормування продуктів нанотехнологій залишається відкритим. Ситуацію ускладнює відсутність стандартизованих протоколів оцінки впливу наночастинок на об'єкти оточуючого середовища та відповідних регламентів. Однак, якщо частинки розміром від 1 до 100 нм, що є побічним

продуктом відомих процесів — зварювання, згорання дизельного пального та ін., на даний момент не потребують додаткового нормування, то власне наночастинки/наноматеріали, які спеціально отримані за допомогою сучасних технологій, повинні підлягати тестуванню та регламентації.

Через економічний потенціал комерціалізація різних типів інженерних наноматеріалів для широкого спектра застосувань, включаючи промислову, споживчу, медичну та діагностичну сферу, являє собою проблему для компаній і регулюючих органів щодо забезпечення розробки безпечних і ефективних продуктів для споживачів. Тому оцінка потенційних небезпек, пов'язаних з цією технологією і відповідними продуктами, стала новою областю для оцінки ризику для здоров'я. Розуміння цього є елементом широкого процесу взаємодії з зацікавленими сторонами та потенційними клієнтами щодо питань гігієни навколишнього середовища та безпеки людини.

Протягом останніх 10 років було запропоновано кілька дослідницьких стратегій і завдань для прямої «перевірки», тобто безпечного поводження з окремими формами наночастинки і нанотехнологій в цілому [1].

При цьому основна проблема полягає в тому, що всі наночастинки не можуть бути своєчасно ефективно оцінені на предмет безпеки та впливу на навколишнє середовище через:

- 1) велику кількість різних типів наночастинки;
- 2) численні варіації всередині конкретних типів наночастинки (наприклад, існує безліч різних нанорозмірних вуглецевих частинки: частинки сажі, фулерени, одностінні вуглецеві нанотрубки, багатостінні вуглецеві нанотрубки, вуглецеві нановолокна та ін.);
- 3) значні матеріальні витрати, що є необхідними для адекватного тестування кожного окремого типу наночастинки.

Мета дослідження — проаналізувати сучасні стратегії тестування та нормування наноматеріалів і визначити основні питання, відповіді на які сприятимуть поліпшенню оцінки ризиків і зменшенню потенційної небезпеки для людини та довкілля.

Матеріали та методи дослідження

Проведено аналіз нормативно-правового регулювання в сфері нанотехнологій і наукових публікацій, присвячених тестуванню та нормуванню нано-

частинок і наноматеріалів з використанням електронних ресурсів та баз даних WHO, ILO, PubMed за допомогою бібліосемантичного методу.

Результати дослідження та їх обговорення

Нещодавно комітет Національної академії наук США провів оцінку прогресу в дослідженнях з аспектів безпеки довкілля та здоров'я наноматеріалів [5]. Основну увагу було приділено розгляду посібників з розробки стратегій фундаментальних досліджень токсичності для широкого спектра сучасних і майбутніх наноматеріалів, що значною мірою зумовлено міркуваннями часу і витрат. Вочевидь, існує гостра необхідність у впровадженні надійних і перевірених інструментів скринінгу для виявлення й підтвердження шляхів токсичності для здоров'я та впливу на навколишнє середовище, особливо з огляду на те, що поглиблене тестування окремих типів наночастинки є недоцільним. Крім того, результати токсичності, отримані в різних дослідженнях *in vitro*, часто мають обмежену цінність для визначення відповідних небезпек для здоров'я, переважно тому, що токсикологічні дослідження з використанням наноматеріалів часто проводяться в надзвичайно високих дозах, які навряд чи можуть зустрічатися в реальних умовах, одночасно з акцентом на короткострокові токсикологічні реакції. Відповідно, експерименти, що є пролонговані в часі, краще відображають потенційні реалістичні ефекти впливу наноматеріалів.

Останнім часом європейські та американські фахівці наголошують на тому, що безпека наноматеріалів може бути забезпечена шляхом проведення випробувань на тваринах лише в крайньому випадку [1, 3].

Як альтернатива, враховуючи обмеження випробувань на тваринах у майбутньому й більш високу їхню стійкість до проведення експериментів *in vivo*, застосування спектра досліджень *in vitro* може надати деякі корисні механістичні відомості про шляхи токсичності, незважаючи на деякі недоліки існуючих методологій *in vitro* [6]. У той самий час оптимізація актуальності досліджень *in vitro* вимагає використання експериментальних планів з урахуванням доза-відповідь у повному діапазоні доз, а також тривалості впливу з використанням відповідних типів клітин, включаючи валідацію з відповідними системами *in vivo*. Потрібна розробка методологій токсичності *in vitro* або методів культиву-

вання клітин для кращої імітації довгострокових ефектів, включаючи більш реалістичну дозиметрію, графіки повторного дозування й кращі методи визначення характеристик частинок [1, 7, 8].

Методологія розробки надійних і перевірених інструментів скринінгу може бути поліпшена за рахунок:

- суворой фізико-хімічної характеристики типів і поведінки наночастинок протягом життєвого циклу;
- характеристики «доза-відповідь» і пильної уваги до надійної дозиметрії при відповідних рівнях впливу на людину;
- вибору для досліджень *in vitro* відповідних моделей і типів клітин, які відображають шлях впливу на людину;
- оцінки часового проміжку, що охоплює тривалість від гострої до хронічної дії;
- застосування належного контролю для поліпшення інтерпретації результатів токсикологічних досліджень [5, 6].

Слід зазначити, що на підставі даних експериментальних досліджень час від часу з'являються рекомендації щодо гігієнічних нормативів. Наприклад, у 2012 році Швейцарський національний фонд страхування від нещасних випадків (SUVA, 2012 р.) опублікував контрольні рівні для деяких наночастинок: 6 мг/м³ для інертного пилу; 2 мг/м³ для твердої деревини; 0,2 мг/м³ для туманів мінерального масла, 0,15 мг/м³ для кристалічного діоксиду кремнію і 0,1 мг/м³ для свинцю [4].

Своєю чергою Національний Інститут професійної безпеки та здоров'я США (NIOSH) рекомендує, щоб експозиція працівника наноматеріалами зі срібла не перевищувала 0,9 мкг/м³ (середньозмінна концентрація за 8-год робочу зміну) [9].

Проте серйозну стурбованість викликає оцінка наукових публікацій, яка свідчить про значні недоліки в багатьох токсикологічних роботах [1]. Було проведено оцінку наукової літератури з нанобезпеки за 2000–2014 роки — понад 10 000 публікацій результатів досліджень, присвячених впливу наночастинок на здоров'я людини або біологічним кінцевим точкам у природних умовах та дослідженням *in vitro* (клітинні культури) [10]. Оцінку було зосереджено на трьох шляхах поглинання *in vivo*: дихальних шляхах, шлунково-кишковому тракті та шкірі.

Основні результати цієї всебічної оцінки наукової літератури полягали в тому, що після впливу на

легені тільки незначна частка вдихуваної або інстильованої дози переміщувалась від легенів до легеневої або системної циркуляції й у кінцевому підсумку досягала вторинних органів усередині тіла. Більше того, результати частини досліджень, в яких з'являлися дані щодо наноспецифічних ефектів, які пов'язані з токсикокінетичним розподілом, не могли бути віднесені до так званих наноефектів через недоліки в дизайні досліджень.

У разі порівняння результатів інстиляційних досліджень легенів з інгаляційними дослідженнями (більш актуальний шлях впливу) було виявлено, що інстиляційні дослідження проводилися при високих перевантажувальних дозах (болюсах). У результаті був зроблений висновок про те, що легеневі запальні ефекти після осадження частинок не були пов'язані з певним ефектом власне наночастинок, а виникали у відповідь на вплив частинок як таких.

Ще один важливий аспект полягає в тому, що сконструйовані наноматеріали (тобто метали) можуть розчинятися або повільно, або швидше в рідині організму після впливу. Часто це було неправильно витлумачено як форма нанотоксичності, але може стосуватися або розчинності, або більш загальної форми токсичності, яка не є унікальною для наночастинок.

Четвертим важливим відкриттям є те, що багато, якщо не більшість, опублікованих досліджень не мали адекватних фізико-хімічних характеристик наночастинок — і цей критичний недолік обмежує надійність результатів і робить їх «абсолютно безглуздими» [10].

Щодо формул перерахунку гранично допустимих концентрацій (ГДК), встановлених для речовин, що не знаходяться в нанодіапазоні, то для ГДК наночастинок розрахункові методи та стратегії, рекомендовані інститутами професійної безпеки та здоров'я США, Німеччини, Британським інститутом стандартів та ін., мають бути перевірені на практиці та в разі необхідності скориговані з урахуванням експериментальних даних [11].

У 2007 році Британський інститут стандартів був однією з перших установ, які запропонували значення лімітів професійної експозиції (OEL) для різних груп наноматеріалів, і пов'язував їх з існуючими значеннями OEL відповідних ненанорозмірних матеріалів [12]. BSI запропонував коефіцієнт 0,5 існуючого OEL для розчинних наноматеріалів, коефіцієнт 0,01 для волокнистих наноматеріалів,

0,066 існуючого OEL для нерозчинних наноматеріалів без специфічної токсичності, і 0,1 існуючого OEL для наноматеріалів зі специфічною токсичністю (табл. 1).

Зокрема, Британський Інститут стандартів рекомендує використовувати для розрахунку ГДК біологічно стійких гранулярних наночастинок з щільністю $< 6000 \text{ кг/м}^3$ (чорне вугілля, діоксид титану, фулерени, кремній, оксид цинку, оксид алюмінію, дендримери, полістирол), а також зі щільністю $> 6000 \text{ кг/м}^3$ (оксид церію, золото, залізо, оксид заліза, срібло, кобальт, лантан, свинець, оксид сурми, оксид олова) у повітрі робочої зони коефіцієнт — 0,66 ($0,66 \cdot \text{ГДК р.з.}$ — встановлені традиційними методами гранично допустимі концентрації «батьківської» речовини у повітрі робочої зони). Отже, Організація з професійної безпеки Австралії (SWA) для зазначених речовин рекомендує використовувати коефіцієнт 0,03 ГДК р.з. при інгаляційному впливі та 0,1 ГДК р.з. у разі впливу респірабельного пилу [11]. З цього приводу слід зазначити, що NIOSH має встановлений норматив для вмісту нанорозмірного діоксиду титану в повітрі робочої зони $0,3 \text{ мг/м}^3$, тоді як Національний інститут промислової науки та технології Японії (AIST) рекомендує ліміт впливу на рівні $0,61 \text{ мг/м}^3$ [11].

У свою чергу в разі експозиції наночастинок, які віднесені до категорії канцерогенів, мутагенів чи алергенів (нікель, кадмій, який містить квантові точки, хром IV), як британці, так і австралійці рекомендують використовувати коефіцієнт 0,1 ГДК р.з. [11, 12].

Тимчасові безпечні рівні впливу штучних наночастинок рекомендовані Управлінням соціального страхування Німеччини та Міністерством людських ресурсів і соціального розвитку Канади (табл. 2) [4, 11].

Враховуючи величезну кількість нанотехнологічних продуктів, що надходять на ринок, і безліч різ-

них уже наявних наноматеріалів, оцінки небезпеки та ризику кожного окремого варіанта наноматеріалу є нездійсненними та небажаними з економічних причин і суперечать законодавчим вимогам у ряді країн щодо зменшення випробувань на тваринах.

Однак науково обґрунтовані підходи до так званого групування наноматеріалів дозволяють прогнозувати токсичність речовини шляхом порівняння її з іншими подібними речовинами. Таким чином, безпека речовин може бути визначена при значній економії часу, грошей і експериментів на тваринах. Проте групування наноматеріалів є більш складним, ніж класифікація «класичних» речовин. Це вимагає спільного розгляду фізичних, хімічних і біологічних властивостей. Завдяки цій складності сьогодні єдина універсальна концепція групування для наноматеріалів не є доступною. Нова концепція, яку розроблено Європейським центром еко-токсикології та токсикології хімічних речовин (ECETOC), отримала назву «Нано-оперативна група» (НОГ) та допомагає закрити цей серйозний пробіл знань для оцінки ризиків [3].

НОГ пропонує рамку прийняття рішень для групування та випробування наноматеріалів, що складається з 3 рівнів для віднесення наноматеріалів до чотирьох основних груп. Нова концепція охоплює всі відповідні аспекти життєвого циклу наноматеріалів і біологічні шляхи, тобто притаманні для матеріалу фізико-хімічні властивості, біоперсистентність, поглинання та біорозподіл, клітинні та верхневі токсичні ефекти.

Використання (включаючи виробництво), випуск і шлях експозиції застосовуються як «класифікатори» у межах НОГ з метою визначення, наприклад, чи наноматеріали не можуть бути звільнені від матриці продукту, що може виправдати відмову від тестування. Чотири основні групи охоплюють: 1) розчинні наноматеріали; 2) нано-

Таблиця 1

Коефіцієнти безпеки для наноматеріалів

Опис (відомості про речовину)	Коефіцієнт безпеки для наноматеріалу
Волокнисті; високий рівень нерозчинності а	0,01 волокно/мл
Хімічні речовини 1-го класу небезпеки та такі, що класифікуються як канцерогени, мутагени, гонадотропні чи алергени (категорія КМГА)	0,1
Нерозчинні чи слабозрозчинні речовини неволокнистої природи та такі, які не відносяться до категорії КМГА	0,066
Розчинні речовини неволокнистої природи та такі, які не відносяться до категорії КМГА	0,5

Примітка. а — волокна виявляються як частинки з рівнем $> 3:1$ та довжиною понад 5000 нм.

Таблиця 2

**Наносталонні референтні рівні для чотирьох класів інженерних наноматеріалів
відповідно до їхньої щільності**

Клас	Опис	Щільність	Нанореферентні значення (8-год середньозважені)	Приклад
1	Жорсткі, біоперсистуючі нановолокна, для яких не виключаються ефекти, подібні впливу азбесту	Недоступна	0,01 волокно/см ³	Одноштинні та багатостинні вуглецеві нанотрубки, або металооксидні волокна, для яких не виключені азбестоподібні ефекти
2	Біоперсистуючі гранульовані наноматеріали в діапазоні 1–100 нм	> 6000 кг/м ³	20 000 частинок/см ³	Срібло, золото, діоксид церію (IV), оксид кобальту (II), залізо, оксиди заліза, лантан, свинець, п'ятиокис сурми, двоокис олова
3	Біоперсистуючі гранульовані та волокнисті наноматеріали в діапазоні 1–100 нм	< 6000 кг/м ³	40 000 частинок/см ³	Оксид алюмінію, діоксид кремнію, нітрид титану, діоксид титану, оксид цинку, наноглина, сажа, фулерени, дендримери, полістирольні нановолокна з виключеним азбестоподібним ефектом
4	Небіоперсистуючі гранульовані наноматеріали в діапазоні 1–100 нм	Недоступна	Може бути застосований професійний ліміт впливу	Жири, хлорид натрію

матеріали з високим співвідношенням сторін (<3:1), довжиною > 5 мкм, діаметром <3 мкм (біоперсистуючі та біорезистентні); 3) пасивні наноматеріали (біопостійні, неволокнисті наноматеріали, які не мають поверхневу реакційну здатність і не викликають специфічного клітинного ефекту і не переважають у біологічних рідинах у стабільній дисперсній формі); 4) активні наноматеріали (біостійкі, неволокнисті наноматеріали з потенціалом небезпеки, який визначається на основі хімічного складу, швидкості розчинення, поверхневої реактивності, диспергування або клітинних ефектів). Очікується, що активні наноматеріали в природних умовах викличуть апікальні токсичні ефекти при більш низьких дозах. Результати досліджень *in vivo* можуть бути використані для підгрупи активних наноматеріалів та їхнього ранжування [13].

НОГ спрямована на групування наноматеріалів за їхнім специфічним способом дії, що призводить до апікального токсичного ефекту. Це врешті-решт керується властивостями наноматеріалу. Однак, оскільки точна кореляція властивостей власного матеріалу та апікального токсичного ефекту ще не встановлена, НОГ використовує «функціональність» наноматеріалів для групування, а не покладається лише на власні властивості матеріалу

(хімічний склад і домішки, первинний розмір частинок, площу поверхні, розчинність у воді і форму або співвідношення сторін незалежно від біологічного середовища або тест-системи). Такі функціональні можливості включають системні властивості матеріалу (швидкість розчинення в біологічно відповідних середовищах), біофізичні взаємодії, ефекти *in vitro*, вивільнення та опромінення.

Групування є інструментом для оцінки ризиків. Одним з елементів оцінки ризику є оцінка «рівнів без ефекту». Відповідно до Додатку 1 до Регламенту ЄС про реєстрацію, оцінку, авторизацію та обмеження хімічних речовин (REACH; ЄР та Рада ЄС, 2006), похідний рівень без ефекту (DNEL) необхідний як частина оцінки безпеки хімічної продукції. Виходячи з оцінки ризику, вживаються заходи щодо управління ризиками, включаючи встановлення лімітів професійної експозиції [3].

Для окремих типів наноматеріалів, які відображають основні групи НОГ, застосовуються різні межі впливу. Для перших трьох груп може бути застосовано DNEL відповідного матеріалу, тоді як для наноматеріалів 4 групи підлягають більш розгорнутому тестуванню з метою встановлення адекватних гігієнічних нормативів.

Таким чином, НОГ є інструментом оцінки небезпеки та ризику, який застосовує сучасну токсикологію

та сприяє сталому розвитку нанотехнологічних продуктів, уникаючи недоцільних досліджень.

Загалом, у найближчій перспективі можуть бути зроблені значні поліпшення для отримання більш повної інформації про: 1) різні шляхи впливу наночастинок (легеневий, оральний, дермальний), 2) стандартизовані характеристики наноматеріалів, включаючи краще визначення наноматеріалів, 3) удосконалення методологій, протоколів і проведення досліджень, зокрема, тривалість експерименту та дози наноматеріалів (оскільки протоколи гострого впливу високих доз генерують безглузді дані), 4) розробку надійних методологічних підходів *in vitro*, які можуть бути підтверджені для представлення ефектів *in vivo* в стандартизованих тестах на токсичність.

Слід сподіватися, що розуміння впливів наночастинок і наноматеріалів на організм людини та довкілля сприятиме поліпшенню оцінки ризиків та зменшенню потенційної небезпеки.

Висновки

1. Надійна та достатня характеристика матеріалу є обов'язковою вимогою до початку досліджень токсичності, тоді як стандартні протоколи та методичні дослідження необхідні для валідації методів і результатів досліджень.

Література

1. Warheit D. B. Hazard and risk assessment strategies for nanoparticle exposures: how far have we come in the past 10 years? *F1000Res*. 2018. № 7. P. 376. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12691.1>.

2. Rehna V. J., Siddique A. Risk Evaluation and Exposure Hazards of Engineered Nanomaterials: A Survey. *American Journal of Engineering Research*. 2018. V. 7, № 1. P. 235–245.

3. Arts J. H. Hadi M., Irfan M. A. A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015. V. 71, №2. P. 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.007>.

4. Songmene V. Nanoparticle measurement, control and characterization. REPORT R-864 (2015) Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail. URL: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-864.pdf> (Дата звернення: 22.08.2019).

5. National Research Council: Research Progress on Environmental, Health, and Safety Aspects of Engineered Nanomaterials. Washington: National Academies Press, 2013. 162 p.

2. Необхідним є тестування комерційно релевантних типів наночастинок (впливу яких будуть зазнавати споживачі): дослідження безпеки з використанням наночастинок лабораторного або екзотичного типу та/або у високих дозах мають незначну цінність для визначення відповідних впливів на здоров'я та надають мало корисної інформації про безпеку.

3. З огляду на те, що дослідження безпеки наночастинок неминуче будуть перенесені з використання експериментальних тварин на альтернативні моделі, необхідно розробити більш ефективний відповідний протокол для переходу від ефектів *in vivo* до ефектів *in vitro*; це вимагає вибору відповідних типів клітин і клітинних моделей, які відображатимуть шлях впливу на людину, та мають бути підтверджені різними дослідницькими групами.

4. Наночастинки, що є побічним процесом не нанотехнологічних виробничих процесів, не підлягають гігієнічній регламентації.

5. При обґрунтуванні гігієнічних нормативів для наноматеріалів пріоритет надається результатам токсикологічних досліджень *in vitro*. Для встановлення тимчасових розрахункових регламентів для наноматеріалів з метою прийняття адекватних управлінських рішень можуть бути використані коефіцієнти безпеки.

6. Hussain S. M., Warheit D. B., Ng S. P. At the Crossroads of Nanotoxicology *in vitro*: Past Achievements and Current Challenges. *Toxicol Sci*. 2015. V. 147, № 1. P. 5–16. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv106>.

7. Geiser M. Evaluating Adverse Effects of Inhaled Nanoparticles by Realistic *In Vitro* Technology. *Nanomaterials*. Basel. 2017. V. 7, № 2. P. 49. <https://doi.org/10.3390/nano7020049>.

8. Fytianos K. Current *in vitro* approaches to assess nanoparticle interactions with lung cells. *Nanomedicine (Lond)*. 2016. V. 11, № 18. P. 2457–2469. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0199>.

9. NIOSH Develops Draft REL for Silver Nanomaterials Published September 19, 2018. URL: <https://www.aiha.org/publications-and-resources/TheSynergist/Industry%20News/Pages/NIOSH-Develops-Draft-REL-for-Silver-Nanomaterials.aspx> (Дата звернення: 22.08.2019).

10. Krug H. F. Nanosafety research--are we on the right track? *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014. V. 53, № 46. P. 12304–12319. <https://doi.org/10.1002/anie.201403367>.

11. Pietroiusti A., Magrini A. Engineered nanoparticles at the workplace: current knowledge about workers' risk.

Occup Med (Lond). 2014. V. 64, № 5. P. 319–330. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu051>.

12. BSI-British Standards, Nanotechnologies – Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials. PD 6699-2: 2007, BSI 2007. December 2007.

13. Landsiedel R. Safety assessment of nanomaterials using an advanced decision-making framework, the DF4nano Grouping. *J. Nanopart Res.* 2017. V. 19, № 5. P. 171. <https://doi.org/10.1007/s11051-017-3850-6>.

Луговской С. П., Демешкая А. В., Цапко В. Г.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕСТИРОВАНИЮ И РЕГЛАМЕНТАЦИИ НАНОМАТЕРИАЛОВ

Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Введение. Сегодня существует ряд препятствий для эффективной оценки наночастиц и наноматериалов на предмет безопасности и воздействия на окружающую среду. Также остается открытым вопрос нормирования продуктов нанотехнологий.

Цель исследования – проанализировать современные стратегии тестирования и нормирования наноматериалов и определить основные вопросы, ответы на которые будут способствовать улучшению оценки рисков и уменьшению потенциальной опасности для людей и окружающей среды.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ нормативно-правового регулирования в сфере нанотехнологий и научных публикаций, посвященных тестированию и нормированию наночастиц и наноматериалов с использованием электронных ресурсов и баз данных WHO, ILO, PubMed с помощью библиосемантического метода.

Результаты. Безопасность наноматериалов может быть обеспечена путем проведения испытаний на животных только в крайнем случае. Отсутствие адекватных физико-химических характеристик наночастиц ограничивает надежность результатов токсикологических исследований. Оценка опасности каждого отдельного варианта наноматериала является невыполнимой и нежелательной по экономическим причинам. Научно обоснованные подходы к группировке наноматериалов позволяют прогнозировать токсичность вещества путем сравнения его с другими подобными веществами.

Выводы. Надежная и полная характеристика материала является обязательным требованием к началу исследований токсичности. В токсикологических исследованиях следует избегать использования наночастиц лабораторного или экзотического типа и/или в высоких дозах. Необходима разработка стандартизированных методологических подходов *in vitro*. Наночастицы, которые являются побочным процессом не нанотехнологических производственных процессов, и сегодня не подлежат гигиенической регламентации. Для установления временных расчетных регламентов для наноматериалов могут быть использованы коэффициенты безопасности и использован подход к группировке наноматериалов.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, тестирование, регламентация

Lugovskiy S. P., Demetska O. V., Tsapko V. G.

MODERN APPROACHES TO NANOMATERIAL TESTING AND REGULATION

State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. Today, there are a number of obstacles to effective assessment of nanoparticles and nanomaterials on safety and their environmental impact. The problem of rationing the nanotechnology products also remains open.

The purpose of research to analyze current strategies for testing and rationing nanomaterials and determine the main questions, answers to which will help to improve risk assessment and to reduce potential risks to people and the environment.

Materials and methods of research. The analysis of legal regulation in the field of nanotechnology and scientific publications on testing and standardization of nanoparticles and nanomaterials was made, using WHO, ILO, and PubMed electronic resources and databases by a bibliosemantic method.

Results. The safety of nanomaterials can be provided by conducting animal tests only in extreme cases. The lack of adequate physicochemical characteristics of nanoparticles limits the reliability of the results of toxicological studies. A hazard assessment of each variant of the nanomaterial is impossible and undesirable by economic reasons. Scientifically based approaches to the grouping of nanomaterials make it possible to predict the toxicity of a substance by comparing it with other similar substances.

Conclusions. Reliable and complete characterization of the material is a prerequisite for initiating toxicity studies. In such studies, the use of laboratory or exotic nanoparticles and / or those in high doses should be avoided. The development of the

standardized *in vitro* methodological approaches is needed. Nanoparticles, as a side process of non-nanotechnological production processes, are not subject to hygienic regulation. In order to establish temporary settlement regulations for nanomaterials, safety coefficients can be used and a nanomaterial grouping approach.

Key words: nanomaterials, nanoparticles, testing, regulation

References

1. Warheit D. B. (2018), «Hazard and risk assessment strategies for nanoparticle exposures: how far have we come in the past 10 years?» *F1000Res*, 7, 376–381. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12691.1>.
2. Rehna V. J., Siddique A. (2018), «Risk Evaluation and Exposure Hazards of Engineered Nanomaterials: A Survey», *American Journal of Engineering Research*, 1 (7), 235–245.
3. Arts J. H., Hadi M., Irfan M. A. (2015), «A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)», *Regul Toxicol Pharmacol.*, 2 (71), 1–27. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.03.007>.
4. Songmene V. (2016), «Nanoparticle measurement, control and characterization. REPORT R-864», Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail). URL: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-864.pdf> (Accessed 22.08.2019).
5. National Research Council: Research Progress on Environmental, Health, and Safety Aspects of Engineered Nanomaterials. Washington: National Academies Press, 2013.
6. Hussain S. M., Warheit D. B., Ng S. P. (2015), «At the Crossroads of Nanotoxicology *in vitro*: Past Achievements and Current Challenges», *Toxicol Sci.*, 147 (1), 5–16. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv106>.
7. Geiser M. (2017), «Evaluating Adverse Effects of Inhaled Nanoparticles by Realistic *In Vitro* Technology», *Nanomaterials*. Basel. 7 (2). 49–53. <https://doi.org/10.3390/nano7020049>.
8. Fytianos K. (2016), «Current *in vitro* approaches to assess nanoparticle interactions with lung cells», *Nanomedicine (Lond)*, 11 (18), 2457–2469. <https://doi.org/10.2217/nnm-2016-0199>.
9. NIOSH Develops Draft REL for Silver Nanomaterials Published September 19, 2018. URL: <https://www.aiha.org/publications-and-resources/TheSynergist/Industry%20News/Pages/NIOSH-Develops-Draft-REL-for-Silver-Nanomaterials.aspx>. (Accessed 22.08.2019).
10. Krug H. F. (2014), «Nanosafety research: are we on the right track?», *Angew Chem Int Ed Engl.*, 53 (46), 12304–12319. <https://doi.org/10.1002/anie.201403367>.
11. Pietroiusti A., Magrini A. (2014), «Engineered nanoparticles at the workplace: current knowledge about workers' risk», *Occup Med (Lond)*, 64 (5), 319–330. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqu051>.
12. BSI-British Standards. (2007), «Nanotechnologies - Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials», PD 6699-2, BSI 2007.
13. Landsiedel R. (2017), «Safety assessment of nanomaterials using an advanced decision-making framework, the DF4nanoGrouping», *J Nanopart Res.*, 19 (5), 171–178. <https://doi.org/10.1007/s11051-017-3850-6>.

ORCID ID співавторів та їхній внесок у підготовку та написання статті:

Луговський С. П. (ORCID ID 0000-0002-3948-7026) – аналіз, обробка даних, підготовка висновків;

Демецька О. В. (0000-0002-8174-7813) – визначення мети, завдання, об'єкта, предмета, методів дослідження, висновки;

Цанко В. Г. – аналіз, обробка даних, підготовка висновків.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконано в рамках НДР «Розробка наукових підходів щодо експрес-оцінки небезпеки нанорозмірних складових зварювальних аерозолів», № держреєстрації 0119U100267.

Надійшла: 19 вересня 2019 р.

Прийнята до друку: 27 жовтня 2019 р.

Контакта особа: Демецька Олександра Віталіївна, лабораторія медико-біологічних критеріїв та гігієни праці в зварювальному виробництві, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМНУ», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 43 66. Електронна пошта: dalexandra@ukr.net