



# Методологические подходы к изучению влияния наноматериалов на здоровье

Л.М.Фатхутдинова

Казанский государственный медицинский  
университет

# Схема токсикологических исследований



# Токсикологические исследования наночастиц

Факторы, которые затрудняют проведение таких исследований:

- особые физико-химические характеристики НЧ;
- большинство НЧ заново получены и ранее были не известны (за некоторыми исключениями – технический углерод, соединения кремния);
- новые экспозиционные сценарии – например, проникновение через ольфакторный тракт;
- неизвестные «точки воздействия» и потенциальные эффекты на здоровье;
- необходимость разработки практического инструментария для оценки экспозиций;
- трудности в выявлении групп, подвергающихся воздействию.

# (1) Наноразмерность = Токсичность?

- В Апелляционный Совет Европейского химического агентства (ЕСНА, Агентство) обратились 30 химических компаний (среди них несколько крупных: Evonik, BASF, Akzo Nobel, Wacker и др.) с претензиями касательно необоснованных требований, предъявленных Агентством при процедуре регистрации нескольких модификаций наноструктурированного аморфного диоксида кремния.
- Апеллянты заявили, что Агентство необоснованно запросило дополнительную информацию о физико-химических характеристиках и результатах токсикологических исследований для каждой отдельной модификации диоксида кремния на основании их наноразмерности и подтвержденных токсикологических эффектов только одной из форм диоксида кремния (пирогенного).

## (2) Вопросы относительно биологически релевантных показателей токсичности

- Действительно ли наноразмерность определяет особую токсичность и поведение в биосредах?
- Стандартные протоколы должны быть пересмотрены для исследований в области нанотоксичности:
  - *официальное признание возможности использования стандартных методов для оценки нанотоксичности*
- Должны быть разработаны новые методы исследований и новые тестовые системы:
  - *валидизация и официальное признание новых методик*

# Примеры (1)

- Новый – после пересмотра – вариант стандарта OECD Test N 413:2017 Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study (Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование).
  - Включение требования о необходимости определения депонированных в легких доз наночастиц.

## Примеры (2)

- NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials.

<https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/nanoreg-framework-safety-assessment-nanomaterials>.

- Попытка создать пул стандартизированных методик *in vitro* для исследований нанотоксичности

# Примеры (3) – применение клеточных технологий

- Подбор клеточных линий (тип клеток, взаимодействия между клетками, пространственная организация клеточной культуры, 3D vs 2D культуры)
- Подбор тестов, в том числе для визуализации НЧ в клетках (иммуногистохимия, флюоресцентные зонды, микроскопия)
- Выбор дозы
- Диспергирование НЧ

- Серия документов (Роспотребнадзор), описывающих методы токсикологических исследований различных НЧ при воздействии на живые объекты –
  - Нуждаются в систематизации и международной гармонизации

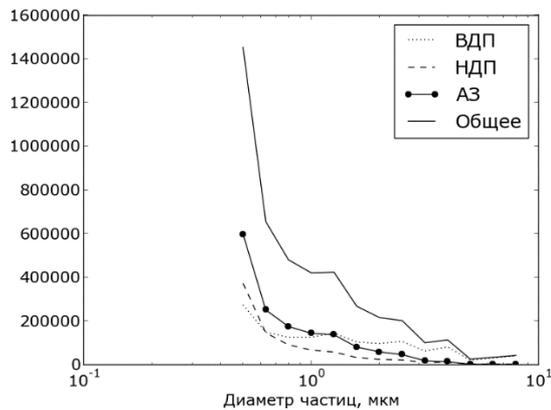
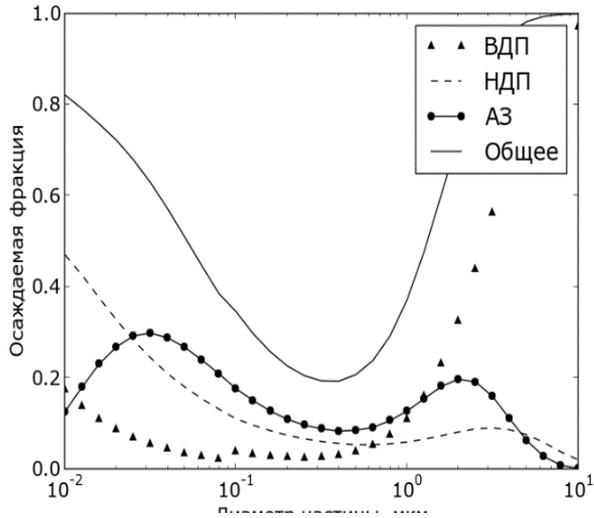
## (2) Оценка экспозиций

- Количественные методы оценки экспозиций только еще разрабатываются:
  - Методы дорогие
  - Отсутствуют стандартизированные протоколы
  - Проблемы с пределом обнаружения НЧ

# Примеры (1) – ингаляционное воздействие УНТ

- Методы оценки экспозиций к УНТ
  - Термооптический анализ + ПЭМ
  - Он-лайн методы (счетчики частиц, анализаторы площади поверхности)
  - Альтернативные методы (например, с применением Рамановской спектроскопии)

# Примеры (2) – расчет депонированной дозы МУНТ (Денисова А.А., Ш.Х.Зарипов)



	Зона дыхательных путей	Масса частиц (мкг)
1	Верхние дыхательные пути (ВДП)	31.686
2	Трахеобронхиальная зона (НДП)	2.697
3	Альвеольная зона (АЗ)	3.238
4	Общее осаждение	39.914

# Что нормировать?

ГН 1.2.2633-10 Гигиенические нормативы содержания приоритетных наноматериалов в объектах окружающей среды

<b>Наименование наноматериала</b>	<b>Диапазон размеров частиц, нм (10-90 перцентиль)</b>	<b>ОБУВ в воздухе рабочей зоны, среднесменная, мг/м<sup>3</sup></b>
<b>Наночастицы диоксида титана</b>	<b>5-50</b>	<b>0,1</b>
<b>Наночастицы серебра</b>	<b>5-50</b>	<b>-</b>
<b>Одностенные углеродные нанотрубки</b>	<b>0,4-2,8 нм диаметр более 5000 нм длина</b>	<b>0,01 волокно в 1 см<sup>3</sup> при длине волокна &gt;5 мкм</b>

### (3) Эпидемиологические исследования работников и населения

“Epidemiologic investigation of ENM health effects should not be inherently different from that of other occupational hazards, but many factors related to ENMs make such studies rather uncommon and difficult”

Irina Guseva Canu, Paul Schulte, Michael Riediker, Liliya Fatkhutdinova, Enrico Bergamaschi. **Methodological, political and legal issues to assess the effects of nanotechnology on human health.** - Journal of Epidemiology & Community Health, 2018

# Проблемы биомедицинских исследований

- небольшое количество экспонированных
- гетерогенность экспозиций
- потенциальные эффекты на здоровье и релевантные биомаркеры
- влияние сопутствующих факторов производственной и непромышленной природы
- пробелы в законодательстве (например, отсутствие НЧ в перечне вредных и опасных факторов для проведения ПМО)

# Примеры

- УНТ – но в перечне вредных и опасных факторов для проведения ПМО есть только сажа

# Соппротивление компаний

- **Стремление избежать нежелательных результатов и издержек**
- **Нежелание раскрывать коммерческую тайну.**
  - Необходимо вовлекать компании в активную дискуссию, повышать степень осведомленности.
  - Инновационным компаниям необходима помощь в регистрации и сертификации продукции, установлении критериев безопасности и программ наблюдения за здоровьем работников.

# **В настоящее время наивысший приоритет должен быть отдан мерам по формированию соответствующей политики в данной области**

- Законодательная и регуляторная поддержка
- Меры, поддерживаемые государством и специальными фондами для установления мультidisциплинарных консорциумов и координации исследований в области разработки и оценки потенциальных рисков наноматериалов

V International Conference  
«Nanomaterials and living systems»  
NLS-2018  
March 21-23, 2018, Kazan

V Международная  
научно-практическая конференция  
«Наноматериалы и живые системы»  
21-23 марта, 2018, г. Казань



FUND FOR INFRASTRUCTURE  
AND EDUCATIONAL  
PROGRAMS  
RUSNANO Group

г. КАЗАНЬ,  
21-23 МАРТА 2018 г.