

УДК 546.76:615.9

ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ НАНОРАЗМЕРНОГО ОКСИДА НИКЕЛЯ

© 2016 г. ^{1,2}Н. В. Зайцева, ¹⁻³М. А. Землянова, ²Т. И. Акафьева, ^{1,2}В. Н. Звездин¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека,²Пермский государственный национальный исследовательский университет,³Пермский национальный исследовательский политехнический университет, г. Пермь

Результаты исследования и оценки физико-химических параметров порошка оксида никеля (Nickel (II) oxide, номер продукта 637130) показали, что данное вещество по комплексу физико-химических свойств, таких как размер, форма и удельная площадь поверхности частиц, относится к продукции нанотехнологий. По результатам анализа аннотируемых источников научной литературы установлено, что наночастицы оксида никеля способны взаимодействовать с клеточными мембранами, белками, ДНК, влиять на протеомный и метаболомный профиль, накапливаться в клетках, органах и тканях, оказывать цитотоксическое действие, обладать трансформирующей активностью и канцерогенным эффектом. Анализ потенциального воздействия на окружающую среду данного наноматериала показал, что по критерию объема производства нанодispersный оксид никеля можно отнести к крупнотоннажным промышленным продуктам, в связи с чем существует возможность массового экспонирования персонала на производстве. Оценка потенциальной опасности наноразмерного оксида никеля с применением метода математического моделирования показала, что наноразмерный оксид никеля обладает высокой степенью потенциальной опасности. Подтверждением чего является значение «частной» опасности (D) данного вещества, составившее 1,825 с достоверной степенью оценки имеющейся информации. Полученные результаты необходимы для последующей детальной оценки токсичности анализируемого вещества и решения задач обеспечения безопасности населения.

Ключевые слова: оксид никеля, наночастицы, потенциальная опасность

ASSESSMENT OF POTENTIAL HAZARD OF NICKEL OXIDE NANOPARTICLES

^{1,2}N. V. Zaitseva, ¹⁻³M. A. Zemlyanova, ²T. I. Akafeva, ^{1,2}V. N. Zvezdin¹Federal Scientific for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm,²Perm State National Research University, Perm, ³Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

Examination and evaluation of physical and chemical parameters of nickel oxide powder (Nickel (II) oxide, product number 637130) have shown that the substance of the complex physical and chemical properties, such as size, shape and surface area of the particles relates to nanotechnology products. According to the analysis of the annotated scientific literature sources it has been found out that nickel oxide nanoparticles were able to interact with cell membranes, proteins, DNA, and affect on the proteomic and metabolomic profile, accumulate in cells, tissues and organs, have a cytotoxic effect, possess transforming activity and carcinogenic effect. The analysis of the potential environmental impacts of nickel oxide nanoparticles has shown that it can be attributed to large-capacity industrial products, and therefore there was a possibility of exposure of personnel in the workplace. Estimation of the potential dangers of nano-sized nickel oxide using the method of mathematical modeling has shown that the nano-sized nickel oxide had a high degree of potential danger. Confirmation of this is the calculated coefficient of danger (D) of the substance amounted to 1,825 with reliable degree of assessment of the available information. Obtained results are required for subsequent detailed assessment of the toxicity of nano-sized nickel oxide and ensure public safety.

Keywords: nickel oxide, nanoparticles, hazard estimation

Библиографическая ссылка:

Зайцева Н. В., Землянова М. А., Акафьева Т. И., Звездин В. Н. Оценка потенциальной опасности наноразмерного оксида никеля // Экология человека. 2016. № 10. С. 10–16.

Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Akafeva T. I., Zvezdin V. N. Assessment of Potential Hazard of Nickel Oxide Nanoparticles. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 10, pp. 10-16.

По оценкам аналитиков отдела BBC по исследованиям и разработкам (BBC Research & Development), объем рынка нанотехнологий в 2015 году может приблизиться к 20 млрд долларов США. Основным и наиболее динамично развивающимся сегментом рынка нанотехнологий на сегодняшний день является сегмент наноматериалов [1].

В перечень наноматериалов, которые активно внедряются в наиболее приоритетные отрасли развития нанотехнологий, входит наноразмерный оксид никеля, активно используемый при производстве

металлокерамики для анодного слоя твердооксидных топливных элементов, литий-ионных микробатарей, в процессе создания электрохромных и композитных материалов, диэлектриков, катализаторов, пластмасс, текстиля, нанопроволоки и нановолокон [18, 19]. Ведутся научные разработки в направлении использования данного вещества в наноэлектронике и фотонике [18]. Объемы получения и использования нанодispersного оксида никеля на 2014 год ориентировочно составили 15 000 тонн, что позволяет оценивать данный наноматериал как крупнотоннажный промышленный продукт [3].

Учитывая большие объемы получения и использования нанодисперсного оксида никеля, контактировать с которым предполагается широкой категории работающих и населения, а также в силу малой изученности потенциальных рисков и побочных эффектов, сопряженных с использованием данного наноматериала, особую актуальность приобретают вопросы оценки его потенциальной опасности для здоровья человека и объектов среды обитания [2].

Методы

Оценку потенциальной опасности нанодисперсного оксида никеля проводили в соответствии с МР 1.2.2522-09 «Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека» [4]. Аналитическое обобщение информации о физико-химических, молекулярно-биологических, биохимических, цитологических, токсикологических, экологических характеристиках наночастиц оксида никеля выполнено по результатам анализа данных аннотируемой научной литературы и технических паспортов безопасности, представленных в исследованиях ведущих российских и зарубежных центров. Ранжирование критериальных признаков и определение потенциальной опасности для здоровья человека наночастиц оксида никеля выполнено методом прогнозно-аналитического моделирования и экспертной оценки.

Для исследования и оценки физических характеристик использовали порошок нанодисперсного оксида никеля (Nickel (II) oxide, рег. номер CAS 1313-99-1, номер продукта 637130) производства компании «Sigma-Aldrich» (США) [19]. Для сравнительного анализа использовали порошок микродисперсного оксида никеля (Nickel (II) oxide, рег. номер CAS 1313-99-1, номер продукта 203882) [18]. Оценка размера и формы частиц выполнена методом электронной микроскопии на сканирующем микроскопе высокого разрешения (3–10 нм, максимальное увеличение 300000X) S-3400N («HITACHI», Япония) с приставкой для рентгеновского энергодисперсионного микроанализа («Bruker», Германия) и атомно-силовой микроскопии Solver-PRO («HT-MDT», США). Для исследования размера частиц nano- и микродисперсного оксида никеля методом динамического лазерного светорассеяния на анализаторах Horiba LB-550 («Horiba», Япония) и Microtrac S3500 («Microtrac», США) тестируемые вещества переводили в форму водных суспензий посредством внесения порошка в бидистиллированную воду, соответствующую ТУ 6-09-2502-77. Для разрушения агрегатов и агломератов частиц в исследуемой суспензии нанодисперсного оксида никеля и для равномерного распределения частиц в объеме проводили ультразвуковую обработку на ультразвуковом гомогенизаторе Sonopuls Hd 3200 («Bandelin», Германия) при комнатной температуре в течение 2 минут в режиме непрерывной пульсации на 65 % мощности.

Исследование и оценка удельной площади по-

верхности nano- и микродисперсного оксида никеля выполнена на приборе ASAP 2020 («Micromeritics», США) после дегазации исследуемого материала в вакууме при температуре 350 °С в течение 3 часов. Удельную площадь поверхности образцов (S_{BET}) рассчитывали по методу, предложенному Брунауэром, Эмметом и Тейлором [1]. Общий объем пор V_{tot} рассчитывали из количества азота, адсорбированного при относительном давлении $p/p_0 \approx 0,99$. Распределение пор по размерам определяли по изотермам десорбции, используя метод Баррета, Джойнера и Халенды [5].

Результаты

По результатам исследования и оценки физико-химических параметров наноразмерного оксида никеля установлено, что размер частиц варьирует в диапазоне от 17 до 40 нм, что в 9–30 раз ниже значения аналогичного показателя для частиц микродисперсного аналога (рис. 1, 2).

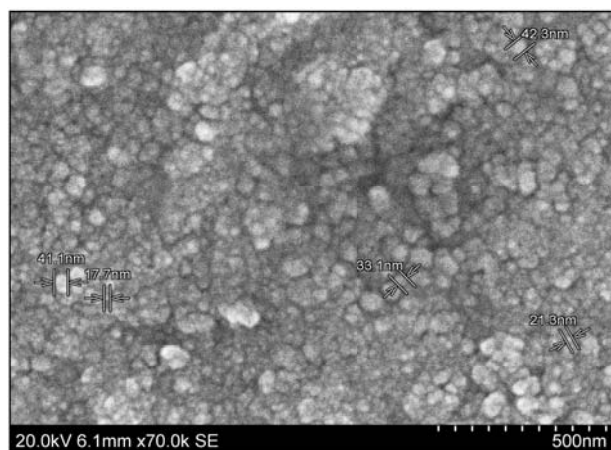


Рис. 1. Изображение частиц нанодисперсного оксида никеля с помощью сканирующей электронной микроскопии

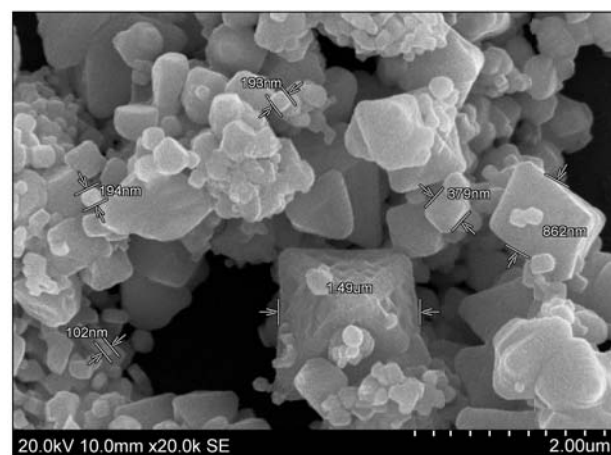


Рис. 2. Изображение частиц микродисперсного оксида никеля с помощью сканирующей электронной микроскопии

При исследовании гидродинамического диаметра частиц в водной суспензии нанодисперсного оксида никеля установлено, что распределение частиц по размеру представлено следующим образом: 130–200 нм

(6,6 % от общего количества частиц), 201–400 нм (51,9 % от общего количества частиц), 400–1 000 нм (8,5 % от общего количества частиц), > 1 000 нм (33 % от общего количества частиц) (рис. 3). Гидродинамический размер частиц в водной суспензии микродисперсного аналога варьирует в диапазоне от 0,3 до 100 мкм, с максимумом содержания в диапазоне от 1 до 10 мкм (66,28 % от общего количества частиц), что в 5–50 раз превышает размер частиц в суспензии нанодисперсного оксида никеля (рис. 4).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гидродинамический размер частиц превышает истинный. Это может быть связано с формированием водной капсулы вокруг частиц при выполнении анализа методом динамического светорассеяния. В дальнейшем для осуществления оценки потенциальной опасности учитывали размер частиц, полученный по результатам электронной микроскопии.

Форма наноразмерного оксида никеля преимущественно сферическая, форм-фактор соответствует 2,5–3. Форма частиц микродисперсного аналога характеризуется преобладанием кубических элементов (форм-фактор соответствует 3–4). Удельная площадь поверхности частиц нанодисперсного оксида никеля установлена на уровне $(120,6 \pm 2,3) \text{ м}^2/\text{г}$, что в 44,7 раза выше значения аналогичного показателя для микродисперсного аналога $(2,7 \pm 0,04) \text{ м}^2/\text{г}$ и может обуславливать высокую реакционную способность наночастиц. С большой удельной площадью по-

верхности наноразмерного оксида никеля может быть связан высокий показатель адсорбционной емкости.

Обсуждение результатов

По данным научной литературы установлено, что максимальная емкость адсорбции метиленового синего красителя на поверхности нанодисперсного оксида никеля в водной суспензии равна 10 584,6 мг/г, что в 30 раз выше аналогичного показателя для микродисперсного оксида никеля [12]. Высокая адсорбционная емкость исследуемого вещества увеличивает вероятность транспорта посторонних примесей токсикантов из внешней среды во внутреннюю среду организма [4].

В числе основных физико-химических характеристик, определяющих потенциальную опасность для здоровья человека наночастиц оксида никеля, рассматривалась их растворимость в воде и биологических жидкостях. По данным научной литературы, исследуемое вещество относится к нерастворимым соединениям, доля растворимых частиц составляет 0,00003 г/дм³ при температуре 20 °С [19]. При условии низкой концентрации наноразмерного оксида никеля в воде установлено повышение его растворимости относительно микроразмерного аналога [9]. Рядом исследователей установлено, что наночастицы исследуемого вещества способны активно диспергировать в культуральной среде при наличии в ней аминокислот (при pH = 2,0) [9].

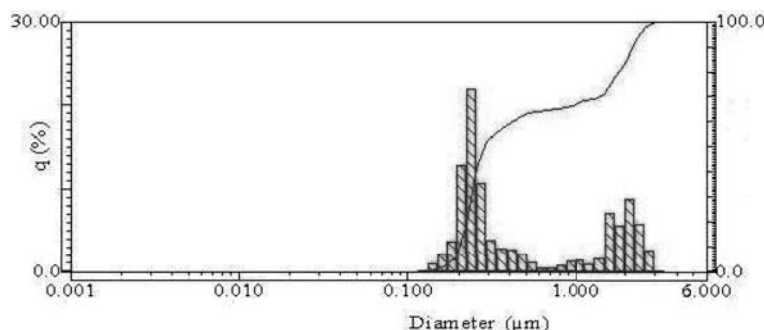


Рис. 3. Гистограмма распределения частиц по размеру в водной суспензии нанодисперсного оксида никеля

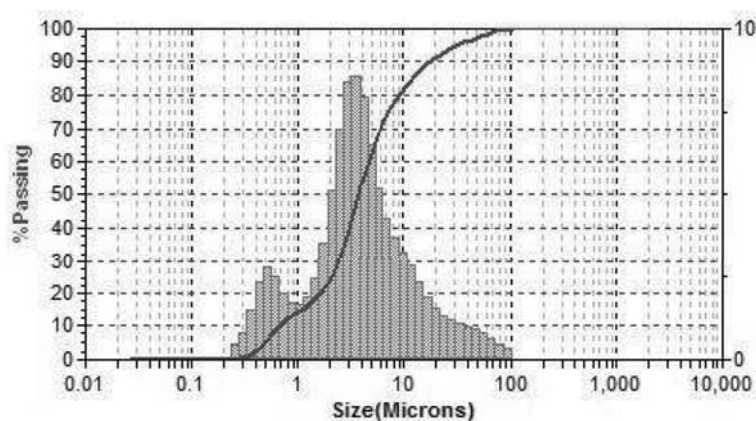


Рис. 4. Гистограмма распределения частиц по размеру в водной суспензии микродисперсного оксида никеля

Высоко значимым фактором, во многом определяющим потенциальную опасность, является заряд частиц. Установлено, что дзета-потенциал наночастиц оксида никеля в воде имеет отрицательное значение и составляет -13 мВ, что может увеличивать как способность проникновения частиц через тканевые барьеры, так и их способность к агрегации [14].

Не менее существенным фактором, определяющим токсические свойства наночастиц, является их способность генерировать свободные радикалы. В исследованиях *in vitro* установлено, что нанодисперсные частицы оксида никеля при внесении в бесклеточную культуральную среду способны продуцировать статистически более высокие уровни активных форм кислорода (АФК) по сравнению с микродисперсным аналогом [9, 14]. При взаимодействии с билипидным слоем клеточных мембран нанодисперсный оксид никеля также способен активно генерировать свободные радикалы. Данный процесс сопровождается изменением морфологии клеток в виде образования эктосом и отверстий в мембране и последующей гибелью клеток [9]. Время- и дозозависимое увеличение уровня внутриклеточного АФК наблюдается при внесении суспензии нанодисперсного оксида никеля (размер частиц 20 и 50 нм) в клеточную культуру НерG2 и A549 в диапазоне концентраций 25–100 мг/мл [13, 14]. При комбинированном воздействии ультрафиолетового излучения и частиц Ni/NiO на линию мышинных клеток эпидермиса (JB6 P+) установлены значительное увеличение повреждения клеток и интенсификация клеточной гибели, сопровождающиеся увеличением уровня маркеров окислительного стресса (4-HNE и белковые карбонилы) и провоспалительных цитокинов [17].

При сравнительной оценке воздействия наночастиц оксида никеля, микродисперсного аналога и раствора хлорида никеля на легочную ткань экспериментальных животных установлено развитие окислительного стресса только при воздействии наночастиц оксида никеля и раствора хлорида никеля. Перекисное окисление липидов мембран клеток предположительно вызвано ионами Ni^{2+} , высвобождаемыми как при растворении NiCl, так и из наночастиц оксида никеля. Механизм высвобождения ионов Ni^{2+} при попадании наночастиц исследуемого вещества в клетку на сегодняшний день неизвестен [9].

В экспериментах *in vivo* на крысах-самцах линии Wistar установлено, что при однократном интратрахеальном введении наночастиц оксида никеля размером 108,5 и 74,23 нм в концентрации 0,2 мг/0,4 мл через 24 часа наблюдается увеличение перекисного окисления липидов мембран клеток по уменьшению уровня продукта окисления линолевой кислоты — гидроксиоктадекадиеновой кислоты в бронхоальвеолярном смыве (БАЛ). Через 72 часа после введения исследуемого вещества установлено увеличение уровня гемоксигеназы-1 в БАЛ, через 1 неделю — увеличение уровня сурфактантного белка D и α -токоферола. В связи с вышесказанным можно

сделать вывод, что нанодисперсный оксид никеля при воздействии на легочную ткань инициирует времязависимый бимодальный окислительный стресс на 1–3 и 7 день эксперимента, что обусловлено различными механизмами. Окислительный стресс, наблюдаемый на 1–3 день, предположительно связан с высвобождением ионов Ni^{2+} при попадании наночастиц в клетку и способен вызывать активацию транскрипционного фактора NF- κ B, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа. После чего происходит увеличение количества нейтрофилов и макрофагов, которые, в свою очередь, продуцируют высокие уровни активных форм кислорода, что приводит к формированию вторичного окислительного стресса, проявляющегося через 1 неделю [9].

Существенным признаком, определяющим возможное проявление наноматериалом генотоксических и мутагенных свойств, является взаимодействие с ДНК. Установлено, что нанодисперсный оксид никеля способен вызывать эпигенетические изменения ДНК, такие как деацетилирование гистонов, изменение организации хроматина, метилирование ДНК и нарушение механизма репарации ДНК, что может способствовать проявлению канцерогенных свойств данного вещества [20]. Частицы оксида никеля размером 30 нм в концентрации 12,5 мкг/см³ при внесении в культуру клеток лейкемии (K562) индуцируют дозо- и времязависимое повреждение ДНК, снижение жизнеспособности клеток и апоптоз. Апоптотическая гибель клеток и увеличение степени фрагментации ДНК на 20–24 % установлена также при воздействии частиц оксида никеля размером 100 нм на культуру эпителиальных клеток (A549). Одним из возможных механизмов цитотоксического действия исследуемого вещества является развитие митохондриальной дисфункции на фоне активации каспаз, увеличения уровня внутриклеточного АФК и апоптогенных белков семейства Bcl-2 [13]. При воздействии нанодисперсного оксида никеля на культуру клеток эпителия легких (BEAS-2B и A549) наблюдается увеличение экспрессии фосфорилированной (активной) формы серин/треониновой протеинкиназы, которая играет ключевую роль в ответе клетки на повреждение ДНК — возникновение двунитевых разрывов при действии генотоксических агентов или конформационных изменений при действии хроматин-ремоделирующих агентов [13].

При исследовании цитологических характеристик исследуемого вещества установлено наличие трансформирующей активности. На сегодняшний день существует несколько гипотез об опосредованном трансформирующем действии наночастиц оксида никеля. По данным ряда исследователей, наночастицы оксида никеля при попадании в клетку индуцируют истощение внутриклеточного аскорбата, инактивируют пролил-гидроксилазу, что приводит к увеличению уровня индуцированного гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) и экспрессии гипоксия-индуцируемых генов. Внутриклеточная гипоксия и следующее за

ней нарушение энергетического обмена приводят к уменьшению скорости роста клеток и снижению их устойчивости к апоптозу, тем самым способствуя развитию злокачественной трансформации клеток [20]. Трансформирующая активность наночастиц оксида никеля также может реализовываться в результате косвенной индукции окислительного стресса, проявляющегося в виде увеличения уровня АФК, продуцируемых фагоцитами (макрофагами и нейтрофилами), что может привести к таким побочным эффектам, как воспаление или канцерогенез [9, 20].

Важным фактором, определяющим потенциальную опасность для здоровья человека наночастиц оксида никеля, является цитотоксическая активность. Предполагается, что механизм цитотоксического действия заключается в способности наночастиц проникать внутрь клеток путем эндоцитоза и высвобождать ионы Ni^{2+} в клетках, что сопровождается увеличением уровня АФК, угнетением митохондриальной активности, ингибированием пролиферации и гибелью клеток [9]. При сравнительном исследовании влияния нанодисперсного оксида никеля и раствора соли никеля $NiCl_2$ на клеточную культуру кератиноцитов человека установлено снижение митохондриальной активности на 70 % как в опытной пробе, так и в пробе сравнения. При последующем перенесении клеток на среду, свободную от соединений никеля, в культурах клеток, подвергшихся воздействию раствора $NiCl_2$, данный эффект имел обратимый характер. После воздействия наночастиц оксида никеля снижение митохондриальной активности сохранялось до конца эксперимента [9, 13].

При внесении нанодисперсного оксида никеля в культуры легочных эпителиальных клеток человека BEAS-2B и A549 в диапазоне концентраций 20–100 мкг/см³ через 24 часа наночастицы NiO проникают в цитоплазму клеток, где агрегируют и накапливаются внутри фагосом, проявляя высокую цитотоксичность [9]. При внесении данного вещества в концентрации 20 мкг/см³ в культуру бронхиальных эпителиальных клеток (H460) через 48 часов установлено увеличение каспазы-3, каспазы-7 и поли((АДФ)-рибоза)-полимеразы, что сопровождается подавлением репликации ДНК, транскрипции и апоптозом клеток [20]. При воспроизведении условий, в которых частицы могут находиться внутри тела, то есть инкубации водной суспензии наночастиц при 37 °С, и дальнейшем внесении в культуру макрофагов установлен высокий уровень цитотоксичности тестируемого вещества [9].

Исследуемое вещество согласно данным паспорта безопасности (CAS 1313-99-1, продукт № 637130, Aldrich) не обладает острой токсичностью при однократном внутрижелудочном введении крысам-самкам. LD_{50} составляет >11 000 мг/кг [19]. Параметры острой токсичности при ингаляционном поступлении (CL_{50}) в аннотируемых источниках научной литературы не представлены. При исследовании острой токсичности нанодисперсного оксида никеля в 30-днев-

ном эксперименте на рыбах *Danio regio* значение летальной концентрации исследуемого вещества в воде, вызывающей гибель 50 % особей, составило 45,0 мг/дм³ [11].

При интратрахеальном введении наночастиц оксида никеля крысам-самкам линии Wistar массой 200 г в количестве 150 см²/крысу (150 см² — показатель площади поверхности совокупности частиц оксида никеля в 1 мл раствора) через 24 часа установлено достоверное увеличение лактатдегидрогеназы, общего белка, полиморфно-ядерных лейкоцитов в БАЛ. Данные изменения сопровождались активацией воспалительных процессов в ткани легких, установленной по умеренной нейтрофильной инфильтрации в альвеолах, перибронхиальных и периваскулярных областях. Через 4 недели интратрахеального введения исследуемого вещества в аналогичной дозе установлено значительное увеличение количества полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, лактатдегидрогеназы, общего белка в БАЛ. Морфологические изменения ткани легких характеризовались накоплением белково-липидной массы и пенистых клеток в альвеолярных пространствах, а также наличием скоплений В- и Т-лимфоцитов в периваскулярном и перибронхиальном интерстиции. Наличие воспалительной реакции подтверждается увеличением уровня интерлейкина-8, хемокина CXCL2, гамма-интерферона в крови экспериментальных животных [6, 7].

При интратрахеальном введении водной суспензии наночастиц оксида никеля с диаметром частиц 26 нм в дозе 0,66 мг/кг в течение 6 месяцев наблюдалось изменение уровня 21 цитокина, включая факторы воспаления, фиброза, и факторы, связанные с аллергией. Также установлено увеличение концентрации транспортного белка-1а, кратковременное повышение интерлейкина-1а, интерлейкина-1в и хемотаксиса моноцитов в легочной ткани. Наночастицы оксида никеля при интратрахеальном введении вызывают стойкий воспалительный эффект, сопровождающийся повышением экспрессии цитокинов и увеличением СС хемокинов [16]. Установлена обратная связь между размером частиц и выраженностью воспалительной реакции в легочной ткани: чем меньше частицы, тем выше уровень воспалительных медиаторов. Следовательно, чем больше частиц, диспергированных в альвеолах, фагоцитируется альвеолярными макрофагами и накапливаются в них, тем более выражены изменения в ткани легких и в БАЛ [15].

Важным фактором, учитываемым при проведении оценки потенциальной опасности вещества, является наличие специфических и отдаленных эффектов токсичности. В соответствии с классификацией Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) соединения никеля в макроразмерном состоянии относятся к 1 группе и определяются как вещества с доказанной канцерогенностью [9, 13]. По данным паспорта безопасности, наноразмерный оксид никеля

также обладает канцерогенной активностью [23]. Данный эффект может обуславливаться увеличением уровня внутриклеточного АФК, активацией кальцийзависимых и стресс-индуцированных сигнальных каскадов, повреждением макромолекул — белков и ДНК [8, 20].

Наночастицы никеля обладают гонадотоксическим действием, но на сегодняшний день механизм действия не установлен. Установлено, что при внутрижелудочном введении через зонд нанодисперсного оксида никеля в дозе 15 и 45 мг/кг массы тела крысам-самкам и самцам у крыс-самок наблюдается увеличение активности фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона, снижение активности эстрадиола; у крыс-самцов отмечается снижение уровня ФСГ и тестостерона. При микроскопическом исследовании морфологии половых органов самок установлен лимфоцитоз яичников, расширение сосудов и наличие воспалительного инфильтрата в стенках сосудов, увеличение количества апоптических клеток. При морфологическом исследовании половой системы крыс-самцов установлено неупорядоченное расположение клеток в семенных канальцах, снижение подвижности сперматозоидов относительно данного показателя в контрольной группе [10].

Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида никеля для здоровья человека на основании аналитического обобщения данных научной литературы показала, что значение «частной» опасности (D) наночастиц оксида никеля составило 1,825 с достоверной степенью оценки имеющейся информации. Данное значение входит в диапазон 1,780–2,449 и характеризует наноразмерный оксид никеля как вещество, обладающее высокой степенью потенциальной опасности.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что исследуемый наноматериал обладает высокой степенью опасности и полученная оценка является достоверной. В связи с тем, что данные о таких параметрах, как растворимость в биологических жидкостях, гидрофобность, адгезия к поверхности, проникновение через защитные барьеры организма, усиление проницаемости клеточных мембран для других токсикантов, характеризующие опасность наноматериала, в имеющихся источниках отечественной и зарубежной литературы не представлены, целесообразно проведение детальных экспериментальных исследований по их изучению. В связи с вышесказанным и с учетом потенциальной опасности исследуемого вещества необходимым является проведение полного комплекса токсикологических исследований и составление токсиколого-гигиенической характеристики нанодисперсного оксида никеля для задач гигиенического нормирования в объектах окружающей среды.

Список литературы

1. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. М.: Мир, 1984. 306 с.

2. Зайцева Н. В., Май И. В., Клейн С. В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания // Анализ риска здоровью. 2013. № 2. С. 14–26.

3. Макаров Д. В. Прогноз развития мирового рынка нанопорошков // Вестник КРАУНЦ. Физ.-мат. науки. 2014. № 1 (8). С. 97–102.

4. Тутельян В. А., Гюшинский И. В., Глинцбург А. Л. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека: методические рекомендации № 1.2.2522-09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 35 с.

5. Barrett E. P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms // J. Am. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. P. 373–380.

6. Cho W. S., Duffin R., Bradley M., Megson I. L. NiO and Co3O4 Nanoparticles Induce Lung DTH-Like Responses and Alveolar Lipoproteinosis // Eur. Respir. J. 2012. N 39 (3). P. 546–557.

7. Cho W. S., Duffin R., Poland Cr. A., Howie S. E. Metal Oxide Nanoparticles Induce Unique Inflammatory Footprints in the Lung: Important Implications for Nanoparticle Testing // Environ. Health Perspect. 2010. N 118 (12). P. 1699–1706.

8. Goodman J. E., Prueitt R. L., Thakali S., Oller A. R. The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung // Crit. Rev. Toxicol. 2011. N 4. P. 142–174.

9. Horie M., Fukui H., Endoh Sh., Maru J., Miyauchi A. Comparison of acute oxidative stress on rat lung induced by nano and fine-scale, soluble and insoluble metal oxide particles: NiO and TiO2 // Inhalation Toxicology. 2012. N 24 (7). P. 391–400.

10. Kong L., Tang M., Ting Zh., Wang D., Hu K., Lu W. Nickel Nanoparticles Exposure and Reproductive Toxicity in Healthy Adult Rats // International Journal of Molecular Sciences. 2014. N 15 (11). P. 53–69.

11. Kovřížnych J. A., Sotniková R., Zeljenková D., Rollerová E. Long-term (30 days) toxicity of NiO nanoparticles for adult zebrafish *Danio rerio* // Interdiscip. Toxicol. 2014. N 7 (1). P. 23–26.

12. Li L. H., Xiao J., Liu P., Yang G. W. Super adsorption capability from amorphousization of metal oxide nanoparticles for dye removal // Scientific Reports. 2014. N 5. С. 4–9.

13. Magaye R., Zhao J., Bowman L., Ding M. Genotoxicity and carcinogenicity of cobalt-, nickel- and copper-based nanoparticles // Exp. Ther. Med. 2012. N 4 (4). P. 551–561.

14. Maqsood Ah., Daoud A., Hisham A., Mohd J. A. Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells (HepG2) // Chemosphere. 2013. P. 3–9.

15. Mizuguchi Y., Myojo T., Oyabu T., Hashiba M., Lee B. Comparison of dose-response relations between 4-week inhalation and intratracheal instillation of NiO nanoparticles using polymorphonuclear neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid as a biomarker of pulmonary inflammation // Inhalation Toxicology. 2013. P. 29–36.

16. Morimoto Y., Ogami A., Todoroki M., Yamamoto M., Murakami M., Hirohashi M. Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles // Nanotoxicology. 2010. N 4 (2). P. 161–176.

17. Murray A. R., Kisin E., Tkach A., Young S. H. Comparative toxic effects of nickel oxide nanoparticles in skin // *Toxicologist*. 2012. N 126. P. 295–300.

18. Nickel(II) Oxide Nanopowder // American Elements: [сайт]. [2015]. URL: <http://www.americanelements.com/nioxnp.html> (дата обращения: 05.02.2015)

19. Nickel(II) oxide nanopowder, <50 nm particle size (TEM), 99.8% trace metals: material safety data sheet (MSDS) // Sigma-Aldrich. 2014. 8 p.

20. Pietruska J. R., Liu X., Smith A., McNeil K. Intracellular Mobilization of Nickel, and HIF-1 α Activation in Human Lung Epithelial Cells Exposed to Metallic Nickel and Nickel Oxide Nanoparticles // *Toxicol Sci*. 2011. N 124 (1). P. 138–148.

References

1. Greg S., Sing K. *Adsorbtsiya, udel'naya poverkhnost', poristost'* [Adsorption, the specific surface area, porosity]. Moscow, Mir Publ., 1984, 306 p.

2. Zaitseva N. V., Mai I. V., Klein S. V. To the question of estimation and proof of health damage due to unacceptable environmental risk. *Analiz riska zdorov'yu* [Health Risk Analysis]. 2013, 2, pp. 14–26. [in Russian]

3. Makarov D. V. [Development forecast of the world market nanopowders. *Vestnik KRAUNTS. Fiz.-mat. nauki* [Journal of KRAUNTS. Series: physical and mathematical sciences]. 2014, 1 (8), pp. 97–102. [in Russian]

4. Tutel'yan V. A., Gmoshinskii I. V., Glintsburg A. L. *Metodicheskie rekomendatsii po vyavleniyu nanomaterialov, predstavlyayushchikh potentsial'nuyu opasnost' dlya zdorov'ya cheloveka : metodicheskie rekomendatsii № 1.2.2522-09* [Guidelines for the identification of nanomaterials, representing a potential of danger to human health: Guidelines No 1.2.2522-09.]. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology. 2009, 35 p.

5. Barrett E. P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, pp. 373–380.

6. Cho W. S., Duffin R., Bradley M., Megson I. L. NiO and Co3O4 Nanoparticles Induce Lung DTH-Like Responses and Alveolar Lipoproteinosis. *Eur Respir J*. 2012, 39 (3), pp. 546–557.

7. Cho W. S., Duffin R., Poland Cr. A., Howie S. E. Metal Oxide Nanoparticles Induce Unique Inflammatory Footprints in the Lung: Important Implications for Nanoparticle Testing. *Environ Health Perspect.* 2010, 118 (12), pp. 1699–1706.

8. Goodman J. E., Prueitt R. L., Thakali S., Oller A. R. The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. *Crit Rev Toxicol.* 2011, 4, pp. 142–174.

9. Horie M., Fukui H., Endoh Sh., Maru J., Miyauchi A. Comparison of acute oxidative stress on rat lung induced by nano and fine-scale, soluble and insoluble metal oxide particles: NiO and TiO2. *Inhalation Toxicology*. 2012, 24 (7), pp. 391–400.

10. Kong L., Tang M., Ting Zh., Wang D., Hu K., Lu W. Nickel Nanoparticles Exposure and Reproductive Toxicity in Healthy Adult Rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014, 15 (11), pp. 53–69.

11. Kovřížnych J. A., Sotníková R., Zeljenková D., Rollerová E. Long-term (30 days) toxicity of NiO nanoparticles for adult zebrafish *Danio rerio*. *Interdiscip Toxicol.* 2014, 7 (1), pp. 23–26.

12. Li L. H., Xiao J., Liu P., Yang G. W. Super adsorption capability from amorphousization of metal oxide nanoparticles for dye removal. *Scientific Reports*. 2014, 5, pp. 4–9.

13. Magaye R., Zhao J., Bowman L., Ding M. Genotoxicity and carcinogenicity of cobalt-, nickel- and copper-based nanoparticles. *Exp Ther Med*. 2012, 4 (4), pp. 551–561.

14. Maqsood Ah., Daoud A., Hisham A., Mohd J. A. Nickel oxide nanoparticles exert cytotoxicity via oxidative stress and induce apoptotic response in human liver cells (HepG2). *Chemosphere*. 2013, pp. 3–9.

15. Mizuguchi Y., Myojo T., Oyabu T., Hashiba M., Lee B. Comparison of dose-response relations between 4-week inhalation and intratracheal instillation of NiO nanoparticles using polymorphonuclear neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid as a biomarker of pulmonary inflammation. *Inhalation Toxicology*. 2013, pp. 29–36.

16. Morimoto Y., Ogami A., Todoroki M., Yamamoto M., Murakami M., Hirohashi M. Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*. 2010, 4 (2), pp. 161–176.

17. Murray A. R., Kisin E., Tkach A., Young S. H. Comparative toxic effects of nickel oxide nanoparticles in skin. *Toxicologist*. 2012, 126, pp. 295–300.

18. Nickel(II) Oxide Nanopowder. American Elements [2015]. URL: <http://www.americanelements.com/nioxnp.html> (accessed 05.02.2015).

19. Nickel(II) oxide nanopowder, <50 nm particle size (TEM), 99.8% trace metals: material safety data sheet (MSDS). Sigma-Aldrich. 2014, 8 p.

20. Pietruska J. R., Liu X., Smith A., McNeil K. Intracellular Mobilization of Nickel, and HIF-1 α Activation in Human Lung Epithelial Cells Exposed to Metallic Nickel and Nickel Oxide Nanoparticles. *Toxicol Sci*. 2011, 124 (1), pp. 138–148.

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна — доктор медицинских наук, доцент, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; проф. кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»; проф. кафедры охраны окружающей среды ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

E-mail: zem@fcrisk.ru