



ЯВОРОВСЬКИЙ

Олександр Петрович —

доктор медичних наук,
професор, академік НАМН
України, завідувач кафедри
гігієни, безпеки праці
та професійного здоров'я
Національного медичного
університету
імені О.О. Богомольця

НАНОЧАСТИНКИ МЕТАЛІВ ЯК ГЛОБАЛЬНИЙ АНТРОПОГЕННИЙ ЗАБРУДНЮВАЧ ДОВКІЛЛЯ: ВИРОБНИЧО-ГІГІЄНІЧНІ, ФІЗИКО- ХІМІЧНІ, ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ТОКСИКОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ НЕБЕЗПЕКИ

У статті узагальнено дані багаторічних натурних гігієнічних, фізико-хімічних, експериментальних і клінічних наукових досліджень, проведених на кафедрі гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, з вивчення впливу наночастинок металів на здоров'я людини. Показано, що токсичність наночастинок залежить насамперед від шляхів їх надходження до організму. Крім політропної загальнотоксичної дії, наночастинок справляють імунотоксичний і генотоксичний вплив, а також зумовлюють фіброгенний ефект, призводячи до помірно вираженого повільно прогресуючого пневмосклерозу та пневмофіброзу.

Ключові слова: наночастинок металів, ризики для операторів синтезу, загальна токсичність, імунотоксичність, генотоксичність, фіброгенний ефект.

За визначенням Міжнародної організації стандартизації (ISO) та Американського національного інституту стандартів (ANSI), нанооб'єкти — це матеріали з одним, двома або трьома зовнішніми вимірами, які відповідають діапазону розмірів від 1 до 100 нм [1].

Стрімке поширення нанотехнологій та наноматеріалів у всіх галузях економічної діяльності супроводжується значним збільшенням чисельності працівників, які мають виробничий контакт з нанооб'єктами. Якщо у 2010 р. в міжнародній базі Nanowerk налічувалося близько 2000 найменувань наноматеріалів, то на початок 2025 р. їхня кількість сягнула вже 5887, тобто за півтора десятиліття зросла майже втричі [2]. Глобальний ринок наноматеріалів збільшився зі 100—150 тис. т у 2000 р. до понад 1,6 млн т у 2020 р., а до 2031 р., як очікується, він подвоїться і сягне 3,5 млн т [3].

Розширення асортименту та сфери застосування наноматеріалів у поєднанні зі збільшенням обсягів виробництва підносять наноб'єкти на рівень нового глобального антропогенного забруднювача, який становить потенційну небезпеку як для здоров'я людини, так і для довкілля, біосфери та планети в цілому. Аналіз даних з наукових джерел показав, що в реальних умовах життєдіяльності наночастинки металів можуть потрапляти в організм людини інгаляційно, перкутанно і перорально. При цьому найбільше гігієнічне значення для потрапляння наночастинок в організм людини мають органи дихання, як найменш захищений в анатомо-фізіологічному плані шлях [4].

Потрапляючи через органи дихання, наночастинки металів локалізуються в трахеї, бронхах, бронхіолах та альвеолах, зокрема в бронхіолярних та альвеолярних макрофагах. Найдрібніші (>50 нм) з них, долаючи аерогематичний бар'єр (АГБ) товщиною 0,5—0,7 мкм, проникають з альвеол у кров, що й зумовлює системний вплив наночастинок на організм [4].

Автори роботи [1], дослідивши на білих мишах легеневу абсорбцію радіоактивно мічених наночастинок золота розміром 22 нм при 2-годинній інгаляції, встановили, що 3,6 % наночастинок повертаються мукоциліарним транспортом у гортань; близько 12,4 % виявляються в макрофагах альвеолярного лаважу, 29,9 % — у супернатанті; 57,5 % фіксуються легеневою тканиною, а 1,2 % транспортуються через АГБ в кров.

На думку деяких дослідників [4], ключовими факторами респіраторної токсичності наночастинок є їхні розміри, морфологія та хімія поверхні. До такого висновку вчені дійшли, проаналізувавши фізико-хімічні й токсикологічні паралелі, отримані ними на досліджених наноматеріалах: TiO_2 , Al, Fe_3O_4 , Ag, SiO_2 , ZnO, MgO, CuO.

Вирішальний вплив на респіраторну токсичність не лише розміру наночастинок, а й їхнього заряду довела група німецьких науковців [5], які вивчали біокінетику мічених радіоактивним ізотопом золота наночастинок розмірами 1,4; 2,8; 5; 18; 80; 200 нм в умовах одноразової

інтратрахеальної інсталяції. Негативно заряджені наночастинки золота розміром 2,8 нм долали АГБ значно активніше, ніж позитивно заряджені наночастинки такого самого розміру.

Закономірності проникнення через неушкоджену шкіру наночастинок свинцю розмірами 12,5 та 100 нм вивчала дослідниця Н.А. Мельник. В її дисертаційній роботі показано, що механізми резорбції нано-PbS через багатошаровий епідерміс і дерму полягають в інтрацелюлярному, трансцелюлярному та інтрафолікулярному транспорті наночастинок за участю голокринових залоз шкіри [6].

У роботі [7] науковці, вводячи перорально щурам наночастинки ZnO та TiO_2 , довели дуже низький рівень всмоктування наночастинок TiO_2 крізь стінку тонкого кишківника. Введення нано- TiO_2 навіть у високій дозі (1041,5 мг/кг) не супроводжувалося збільшенням вмісту титану у внутрішніх органах щурів. Водночас китайські вчені повідомляли [8], що виявили високий вміст титану у фекаліях щурів.

Потрапивши у кровоток, наночастинки металів поширюються в організмі та розподіляються між різними органами й системами. Металеві наночастинки найбільшою мірою накопичуються в печінці та селезінці [1].

Аналіз даних, наведених у літературі, показав, що питання метаболізму металевих наночастинок залишається на сьогодні маловивченим, проте відомо, що наночастинки срібла, потрапивши в біологічне оточення, можуть вивільняти катіони срібла Ag^+ , які підвищують токсичність цих наночастинок [9, 10].

Елімінація наночастинок металів з організму відбувається досить повільно через сечовий і жовчний шляхи, при цьому ниркову елімінацію можна значно прискорити, якщо покрити наночастинки поліетиленгліколем, глютацією або іншими сумісними з клітинними мембранами речовинами [1].

На процеси токсикокінетики (абсорбцію, розподіл, метаболізм і елімінацію) металевих наночастинок в організмі можна вплинути, зменшуючи розмір наночастинок, надаючи їм негативного заряду або використовуючи біосумісні з клітинними мембранами покриття [1].

Загалом з аналізу даних із наукових джерел випливає, що технічне розроблення й практичне використання нанотехнологій і наноматеріалів значно випереджає високовартісні і багатопланові медико-біологічні дослідження впливу наночастинок на здоров'я людини, а тому питання гігієнічної оцінки і керування ризиками при поводженні з нанооб'єктами стає все більш актуальним і потребує всебічного наукового обґрунтування.

У цій статті ми мали на меті проаналізувати й узагальнити результати багаторічних наукових (виробничо-гігієнічних, фізико-хімічних, експериментально-токсикологічних, клініко-статистичних) досліджень, проведених на кафедрі гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і спрямованих на отримання гігієнічної оцінки та профілактику можливого шкідливого впливу нових металевих нанопорошкових матеріалів на організм працівників та об'єкти довкілля. Дані, використані в цій публікації, відображено в матеріалах звітів науково-дослідних робіт, виконаних на кафедрі на замовлення Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України, а також Міністерства охорони здоров'я України (№ 0110U004109, 2012 [11]; № 0113U000708, 2015 [12]; № 0114U006118, 2016 [13]); у кандидатських дисертаціях співробітників кафедри з цієї проблематики: Т.О. Зінченко (2011) [14], Н.В. Солохи (2018) [15], В.М. Рябовола (2024, PhD) [16] та в інших численних кафедральних публікаціях.

Досліджували ми переважно наночастинки металів та їх неорганічних сполук, синтезовані в Міжнародному центрі електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона НАН України та в Інституті проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України. У Міжнародному центрі електронно-променевих технологій наносрібло одержують методом електронно-променевого випаровування у вакуумі з подальшою конденсацією нанопродукту на сталевій підкладці. В Інституті проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича для синтезу нанопорош-

ків тугоплавких сполук металів (дисиліциду хрому, силіцидів хрому, молібдену і танталу) застосовують метод високоенергетичної механоактивації (надтонкого помелу) в барабанах кульового млина, заповненого аргоном. Нанопорошок титанату барію і нітриду титану одержують методом безперервного термічного синтезу в неізотермічних умовах. Порошки діоксиду титану, а також діоксиду титану, допованого сріблом, синтезують термічним розкладенням метатитанової кислоти без та з додаванням нітрату срібла відповідно.

Узагальнені дані щодо хімічної будови та фізико-хімічних характеристик досліджених нанопорошків металів і їх сполук наведено в табл. 1.

Гігієнічну оцінку умов праці операторів синтезу нанопорошків ми здійснювали згідно з критеріями Державних санітарних норм і правил «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу» [17].

Показниками важкості праці оператора слугували динамічні навантаження та стереотипні робочі рухи за участю м'язів рук і плечового поясу, м'язів кистей та пальців рук, статичне навантаження в підтриманні робочої пози; показниками напруженості праці оператора були тривалість зосередження уваги впродовж робочої зміни, кількість об'єктів одночасного спостереження, емоційне навантаження, відповідальність за якість основної роботи.

На всіх робочих місцях фіксували параметри мікроклімату, температуру, відносну вологість, швидкість руху повітря, радіаційне тепло від поверхонь кожухів термоустановок, рівень виробничого шуму, освітленість робочих поверхонь. На робочому місці оператора синтезу наносрібла оцінювали рівень рентгєнівського випромінювання. Особливу увагу приділяли вивченню можливого забруднення повітря робочої зони аерозолями, які містять нанодисперсну фракцію, методами відбору проб повітря на полівінілпіролідоніві нанофільтри з наступним застосуванням трансмісійної електронної мікроскопії. Концентрацію

Таблиця 1. Хімічна будова і фізико-хімічні характеристики досліджуваних нанопорошків

Вихідний матеріал	Метод синтезу	Розмір наночастинки, нм	Форма наночастинки	Площа питомої поверхні, м²/г
Срібло металеве Ag	Електронно-променевий	< 50	Неправильна або округла, агломерує	—
Титанат барію BaTiO ₃	Термічний синтез	10—60	Округла, агломерує	37,7
Дисиліцид хрому CrSi ₂	Надтонкий помел	45—50	Переважно округла, агломерує	—
Нітрид титану TiN	Термічний синтез	20	Переважно округла, агломерує	50—80
Сумішевий порошок: силіцид хрому, силіцид мо-лібдену, силіцид танталу	Надтонкий помел	10	Округла, агломерує	—
Діоксид титану TiO ₂	Термічний розклад метатитанової кислоти	21—28	Округла, агломерує	50,84
Діоксид титану, допований сріблом, TiO ₂ -Ag	Термічний розклад метатитанової кислоти з додаванням AgNO ₃	35—40	Округла, кулькоподібні частинки срібла на поверхні, агломерує	50,11

Таблиця 2. Фізіолого-гігієнічна характеристика умов праці на робочих місцях операторів синтезу наночастинок металів та їх сполук

Технологія одержання нанопродукту	Клас важкості трудового процесу	Клас напруженості трудового процесу	Концентрація наночастинок у повітрі робочої зони	Розмір наночастинок, нм	Супутні виробничі чинники
Електронно-променевий метод; наносрібло	2 допустимий	3.1. Шкідлива напружена праця 1-го ступеня за тривалим зосередженням уваги	0,62 мг/м³ — очищення вакуумної камери; 0,018 мг/м³ — відокремлення конденсату від підкладки	< 50 (78,5 %)	Шум, рентгенівське випромінювання, аерозолі хлориду натрію не перевищували гранично допустимі рівні (ГДР)
Термічний синтез; титанат барію	1 оптимальний	3.1. Шкідлива напружена праця 1-го ступеня за кількістю об'єктів одночасного спостереження	1,7 мг/м³ — біля вузла завантаження; 1,0 мг/м³ — на виході готової продукції	50—100	Температура повітря біля вузла завантаження на 0,4—0,6 °C нижча за допустиму в холодний період року
Високоенергетична механоактивація; дисиліцид хрому, силіциди хрому, мо-лібдену, танталу	2 допустимий	3.1. Шкідлива напружена праця 1-го ступеня за тривалим зосередженням уваги	3,5×10 ⁴ част./см³ — процес механосинтезу; 5×10 ⁴ част./см³ — процес вивантаження нанопорошку	15—30 (61 %); 10 (силіциди)	Виробничий шум не перевищував ГДР
Розкладання метатитанової кислоти; діоксид титану, допований сріблом	2 допустимий	3.1. Шкідлива напружена праця 1-го ступеня за рівнем відповідальності за результат діяльності	0,13 мкг/м³ — завантаження установки; 3,3 мкг/м³ — вивантаження установки	20—30 (TiO ₂); 35—40 (TiO ₂ -Ag)	Виробничий шум, радіаційна температура поверхні печі не перевищували ГДР

титану в повітрі робочої зони вимірювали методом оптико-емісійної спектроскопії з індуковано зв'язаною плазмою. Дисперсний склад наночастинок, відібраних у пробах повітря, вивчали за допомогою аналізатора Analisette 12 DynoSize.

У табл. 2 наведено узагальнені дані проведених нами фізіолого-гігієнічних досліджень. Як видно з цих даних, умови праці операторів синтезу наночастинок металів за ступенем важкості праці відповідають класу 1 (оптимальний) при синтезі титанату барію та класу 2 (допустимий) при одержанні інших нанопорошків.

За ступенем напруженості трудового процесу операторів синтезу всі досліджені технології отримання нанопорошків належать до класу 3.1 (шкідлива напружена праця 1-го ступеня) [12—31].

Встановлено, що для всіх досліджених технологій на різних етапах технологічного процесу в повітря робочої зони надходять наночастинки різних нанооб'єктів у тих чи інших концентраціях. Як правило, наявність наночастинок у повітрі робочої зони пов'язана з розгерметизацією виробничих установок. Розмір наночастинок коливався від 10 нм (силіциди Mo, Cr, Ta) до 50—100 нм (BaTiO_3). Дисперсність наночастинок у складі аерозолю, який надходить у зону дихання оператора, в кожному технологічному процесі мала свої кількісні характеристики. Наприклад, на робочому місці оператора синтезу CrSi_2 під час вивантаження готового продукту з барабана млина вміст наночастинок у зоні дихання становив 50 тис. частинок на 1 см^3 . Понад половина наночастинок (56 %) мали розмір від 15 до 30 нм; близько третини — від 0 до 15 нм; решта (15 %) — від 30 до 100 нм.

Встановлено, що з повітря робочої зони наночастинки металів можуть не лише потрапляти в органи дихання, а й забруднювати шкіру, слизову оболонку ока, спецодяг, поверхні технологічного обладнання й огорожувальних конструкцій, а звідти знову надходити в повітря [12—27, 31]. Доказом цього є той факт, що у приміщенні надтонкого помелу фонова концентрація CrSi_2 ще до початку технологічного

циклу становила $3 \cdot 10^4$ част./ см^3 [13, 16, 20, 22, 25, 26].

Проведена нами гігієнічна оцінка засвідчила, що під час роботи установок з виготовлення наноматеріалів наночастинки металів можуть забруднювати атмосферне повітря через витяжні вентиляційні канали [12—23, 25—27, 31].

Параметри супутніх виробничих чинників (рентгенівського випромінювання, рівня освітленості, радіаційного тепла) не перевищували гігієнічних критеріїв 2-го класу, і, відповідно, їх можна охарактеризувати як допустимі [12—23, 25—27, 31].

Найскладнішим завданням виявилось проведення гігієнічної оцінки умов праці операторів за впливом такого ключового і специфічного фактора, як наявність металевих наноаерозолів, адже офіційної нормативної бази гігієнічної регламентації вмісту наночастинок в об'єктах довкілля в Україні на сьогодні немає. Однак ми разом з Інститутом медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України розробили методичні рекомендації [32], які завдяки введенню спеціальних коефіцієнтів нанобезпеки дозволяють розрахувати орієнтовні безпечні рівні впливу (ОБРВ) для наночастинок різного походження, зважаючи на ГДК у повітрі робочої зони [33].

Так, з огляду на ГДК срібла (1 мг/м^3) і з використанням коефіцієнта безпеки 0,066 розрахований ОБРВ для наносрібла становить $0,066 \text{ мг/м}^3$; ОБРВ для нано- BaTiO_3 (ГДК 5 мг/м^3 , OSHA) [34] — $0,33 \text{ мг/м}^3$.

Порівняння концентрацій наносрібла і нано- BaTiO_3 , визначених у повітрі робочої зони операторів ($0,62$ і $1,7 \text{ мг/м}^3$ відповідно), з їх розрахованими ОБРВ ($0,07$ і $0,33 \text{ мг/м}^3$) свідчить про багаторазове перевищення ОБРВ: для наносрібла — у 9 разів, для нано- BaTiO_3 — у 5 разів. Це дає підстави, відповідно до критеріїв гігієнічної класифікації праці [17], оцінити роботу операторів синтезу наносрібла як шкідливу 3-го ступеня (3.3), а роботу операторів наносинтезу BaTiO_3 — як шкідливу 2-го ступеня (3.2).

Роботу операторів, зайнятих синтезом дисиліциду хрому та силіцидів Cr, Mo і Ta мето-

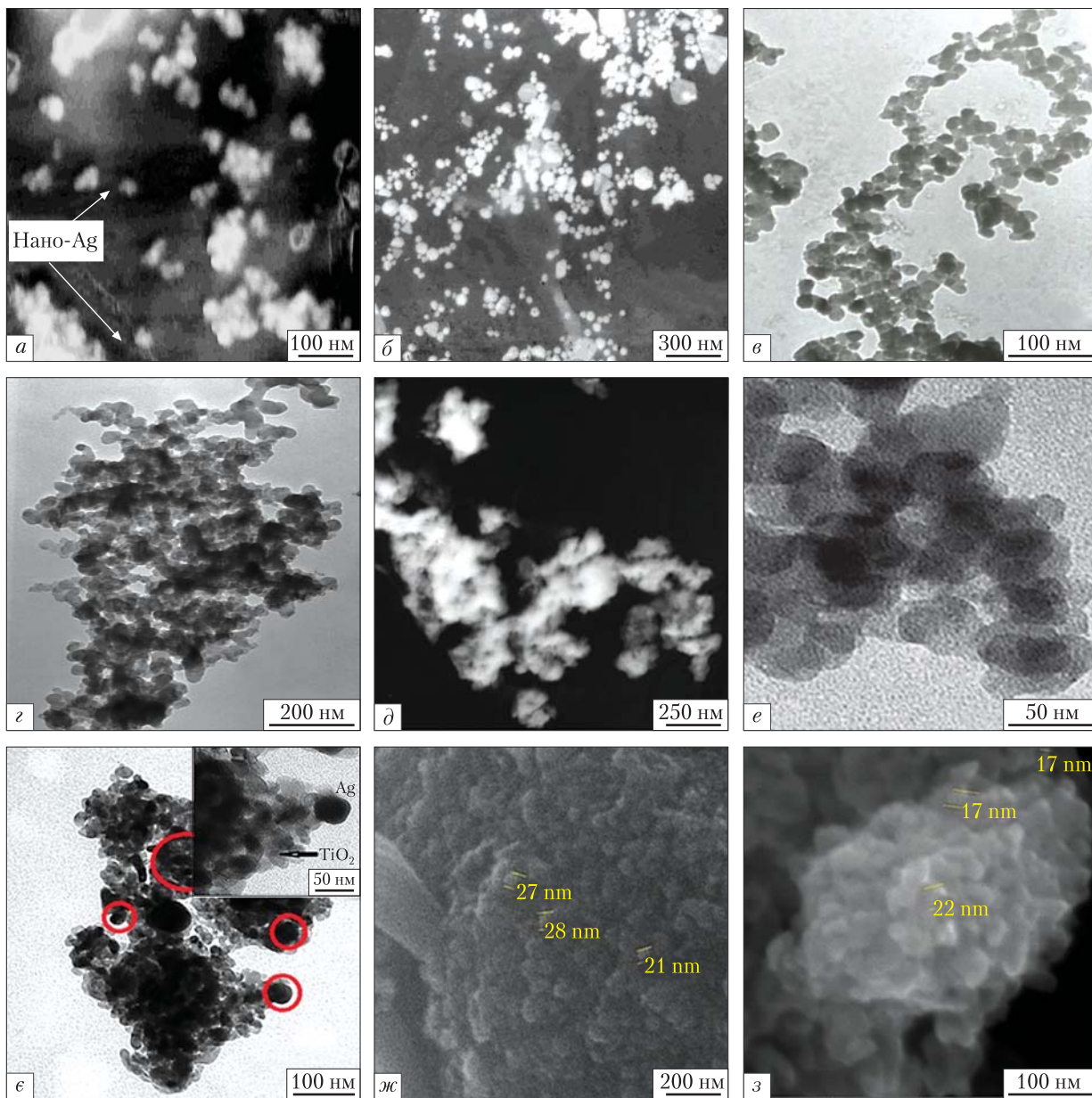


Рис. 1. Електронограми досліджених нанопорошків: *а* — срібло, $\times 80\,000$ (ПЕМ); *б* — силіциди металів, $\times 120\,000$ (ПЕМ); *в* — нітрид титану, $\times 108\,000$ (ПЕМ); *г* — дисиліцид хрому, $\times 144\,000$ (ПЕМ); *д* — титанат барію, $\times 40\,000$ (ПЕМ); *е* — діоксид титану, $\times 100\,000$ (ПЕМ); *е* — діоксид титану, допований сріблом, $\times 100\,000$ (ПЕМ); *ж* — діоксид титану, $\times 279\,000$ (СЕМ); *з* — діоксид титану, допований сріблом, $\times 476\,000$ (СЕМ)

дом високоенергетичної механоактивації, також слід оцінити як шкідливу. Вміст наночастинок CrSi_2 ($5 \cdot 10^4$ част./ cm^3) при вивантаженні з барабана млина перевищував тимчасові без-

печні рівні, рекомендовані Управлінням соціального страхування Німеччини та Міністерством людських ресурсів і соціального розвитку Канади, — 20 тис. част./ cm^3 [35].

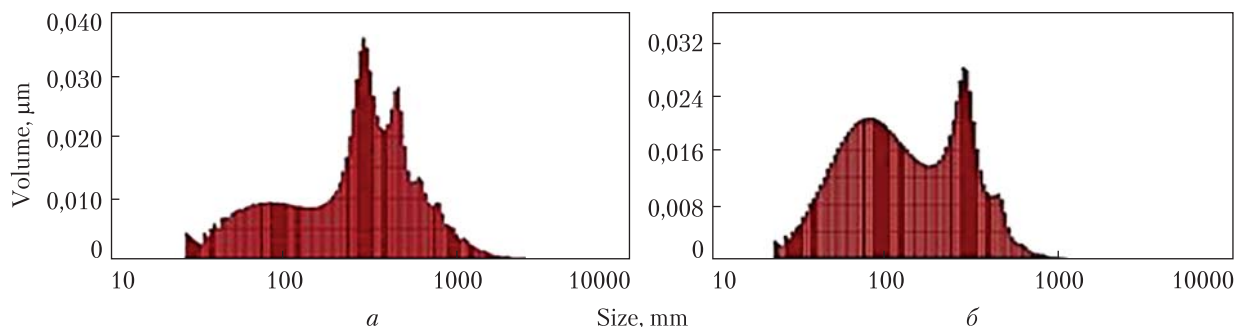


Рис. 2. Розподіл агломератів за розмірами для наноматеріалів TiO_2 (а) і $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ (б) в середовищі цитрату з глюкозою

Вміст титану при синтезі нано- TiO_2 та нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ розкладанням метатитанової кислоти не перевищував розрахункових гігієнічних нормативів.

Отже, результати фізіолого-гігієнічних досліджень дозволяють зробити висновок, що роботу операторів синтезу нанопорошків металів за зазначеними вище технологіями слід віднести до шкідливої 1-го ступеня за напруженістю праці (3.1) і шкідливої ступенів 3.2 і 3.3 за вмістом наночастинок металів у повітрі робочої зони [17].

Фізико-хімічні властивості синтезованих зразків нанопорошків металів та їх сполук досліджували методами просвічуючої електронної мікроскопії (ПЕМ), скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), рентгенівського фазового аналізу (РФА), інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, комбінаційного розсіювання світла (КРС), низькотемпературної адсорбції азоту, лазерної гранулометрії, а також за допомогою квантово-хімічного моделювання.

Електронोगрами ПЕМ і СЕМ досліджених нанопорошків наведено на рис. 1. Як видно з них, розмір наночастинок металів та їх сполук коливався від 10 нм (BaTiO_3 , CrSi , MoSi , TaSi) до 50 нм (Ag , BaTiO_3 , CrSi_2). Наночастинки всіх нанопорошків характеризувалися округлою формою і були схильні до агломерації.

Паралельне використання методів ПЕМ і СЕМ для морфологічного дослідження нано- TiO_2 і нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ зі збільшенням роздільної здатності до 279 тис. і 476 тис. разів відповідно дозволило не лише визначити розміри, форму

та пористість нанопорошків TiO_2 і $\text{TiO}_2\text{-Ag}$, а й отримати дані про морфологію їхньої поверхні, зокрема описати локалізацію Ag , Ti , OH -груп у структурі нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ [16, 29–31].

Встановлено, що нанопорошок TiO_2 складається переважно з наночастинок розміром 21–28 нм, має розвинену поверхневу структуру завдяки наявності мезопор (2–50 нм) і тому поверхню $50,84 \text{ м}^2/\text{г}$.

Показано, що локалізація наносрібла в структурі допованого комплексу $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ відбувається на його поверхні у вигляді чітко окреслених кулькоподібних утворень. Розміри наночастинок Ag в композитному матеріалі становили 35–40 нм, а наночастинок TiO_2 — 13–20 нм, тобто останні були дещо меншими, ніж у нанопорошку TiO_2 . Площа питомої поверхні композиту нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ становила $50,11 \text{ м}^2/\text{г}$, а отже, є меншою, ніж у нано- TiO_2 .

Для дослідження розміру агломератів методом лазерної гранулометрії проводили стабілізацію суспензії нанопорошків запропонованим нами глюкозно-цитратним буфером (4 г глюкози, 1 г цитрату натрію, 100 мл дистильованої води) [36], що значно сприяє зменшенню утворених агломерованих комплексів (рис. 2). Середній розмір агломератів для нано- TiO_2 становив 325,53 нм, а для нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ — 166,76 нм.

Дослідження хімічної структури нанопорошків методом енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії показали такий вміст хімічних елементів у складі нано- TiO_2 : Ti — 49,92 мас. %; O — 49,07 мас. %; S — 1,01 мас. %, а для модифікованого зразка нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$: Ti —

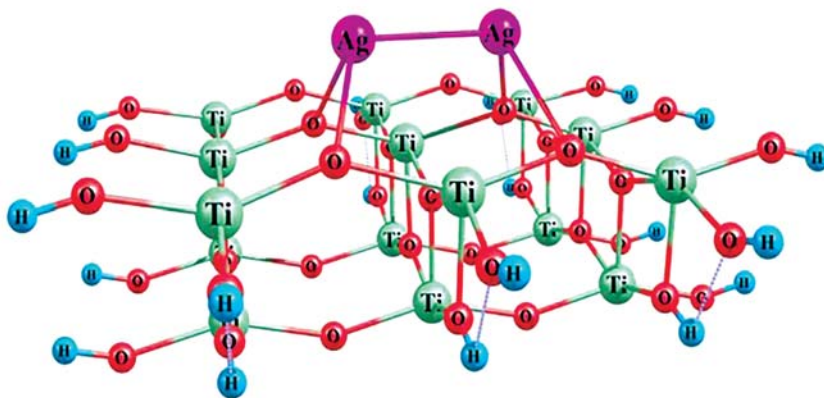


Рис. 3. Рівноважна просторова будова кластера $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$

49,06 мас. %; O — 46,18 мас. %; Ag — 3,58 мас. %; Na — 0,66 мас. %; S — 0,53 мас. % [16, 29—31].

Зменшення розмірів кристалітів TiO_2 в структурі комплексу TiO_2 -Ag порівняно з недопованим TiO_2 підтверджено також даними раманівської спектроскопії. Зокрема, встановлено зсув частоти моди E_g від 143 до 150 cm^{-1} та півширини в інтервалі від 12 до 19 cm^{-1} , що відбувається внаслідок зменшення розміру кристалітів TiO_2 . Зсув моди в комплексі нано- TiO_2 -Ag свідчить про певну деформацію кристалічної ґратки діоксиду титану анатазної модифікації при легуванні сріблом, що приводить до збільшення активних форм кисню на поверхні наночастинок TiO_2 -Ag порівняно з недопованим TiO_2 [16, 29—31].

Аналіз ІЧ-спектрів досліджуваних зразків показав, що для нано- TiO_2 анатазу характерними є смуги поглинання і коливань Ti-O з частотами $\nu \sim 504$ і 664 cm^{-1} . В ІЧ-спектрі зразка нано- TiO_2 анатаз + 4 мас. % Ag спостерігався зсув частот поглинання коливань Ti-O у довгохвильовий бік. Частоти $\nu \sim 1110$ і 1188 cm^{-1} характеризують поверхневі коливання функціональних груп ($-\text{OH}$). Найвні гідроксильні групи на дефектній поверхні TiO_2 активізуються внаслідок захоплення дірки з подальшим утворенням OH та інших активних форм кисню (іон-радикали OH , O^{2-} , O^-), що приводить до підвищення адсорбційної здатності й біологічної активності анатазу [16, 29—31].

Для більш детальної характеристики біологічної активності поверхні наночастинок комп-

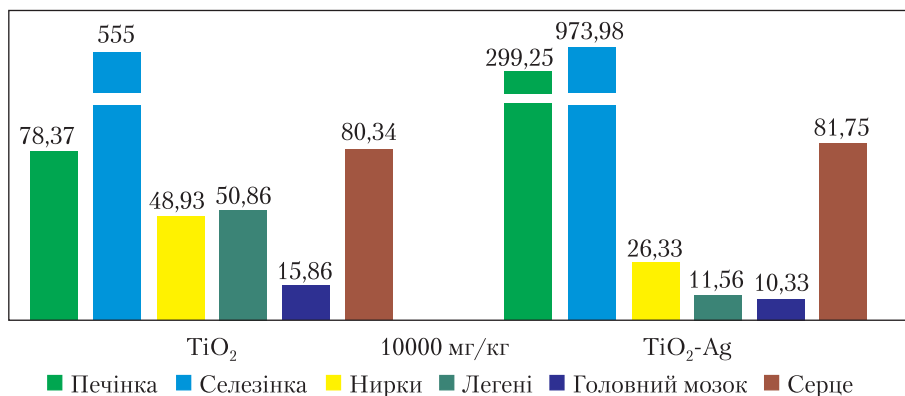
лексу TiO_2 -Ag через їхню реакційну здатність разом з Інститутом хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України (доктор хімічних наук В.В. Лобанов і кандидат хімічних наук О.В. Філоненко) було проведено відповідні квантово-хімічні дослідження.

Квантово-хімічні розрахунки взаємодії кластерів срібла з поверхнею анатазу було виконано методом теорії функціоналу густини станів (DFT) з обмінно-кореляційним функціоналом B3L YP та валентним базисним набором SBKJCS з ефективним основним потенціалом з використанням пакету програм PC GAMESS (FireFly 8.2.0) [38]. Для врахування дисперсійних внесків в енергію утворення міжмолекулярних комплексів застосовано дисперсійну поправку Грімме — D3. У цьому дослідженні використано кластерне наближення. Під час побудови моделі поверхні анатазу застосовано рентгеноструктурні дані елементарної комірки об'ємної фази анатазу.

На рис. 3 наведено рівноважну просторову та електронну будову кластера $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$.

За результатами проведених квантово-хімічних розрахунків встановлено, що під час адсорбції Ag на поверхні анатазу два атоми Ag утворюють чотири зв'язки Ag-O, довжина яких становить $2,44\text{ Å}$, з двокоординованими атомами O поверхні TiO_2 , а довжина зв'язку Ag-Ag в адсорбованому комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ становить $2,75\text{ Å}$, що значно більше, ніж у двоатомній молекулі Ag_2 ($2,53\text{ Å}$). Це вказує на коливально-збуджений стан дво-

Рис. 4. Вміст титану у внутрішніх органах мишей після одноразового введення нано- TiO_2 і нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ в дозі 10000 мг/кг; медіана мкг/г



атомного фрагменту в адсорбованому комплексі $\text{Ti}_{15}\text{O}_{41}\text{H}_{22}\text{Ag}_2$ внаслідок зменшення потенціалу іонізації з 7,35 до 5,72 еВ і свідчить про підвищену реакційну здатність атомів срібла порівняно з їхньою реакційною здатністю в двоатомній молекулі Ag_2 [38].

Проведені розрахунки показали, що площа дослідженого рівноважного кластера дорівнює $0,578 \text{ nm}^2$. Наночастинка сферичної форми діаметром 10 нм матиме площу поверхні 314 nm^2 і міститиме 349 кластерів Ag_2 , 3141 атом Ti і 6282 атоми кисню. Сферична наночастинка $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ діаметром 20 нм матиме площу поверхні 1256 nm^2 , міститиме 2179 кластерів Ag_2 і матиме на поверхні 12560 атомів Ti і 25120 атомів кисню. Наночастинка $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ діаметром 30 нм матиме площу поверхні 2826 nm^2 і міститиме ~4889 кластерів Ag_2 та приблизно 28260 поверхневих атомів Ti й 56520 атомів O.

Завдяки функції пасток електронів саме атоми срібла на поверхні анатазу ефективно розділяють фотогенеровані пари електрон—дірка з міжфазним переносом, що підвищує фотокаталітичні й адсорбційні властивості наночастинок $\text{TiO}_2\text{-Ag}$, посилюючи їхню токсичність та біологічну активність.

Токсикологічні характеристики нанопорошків срібла, титанату барію, нітриду титану, сумішевого порошку силіцидів хрому, молібдену, танталу, діоксиду титану й діоксиду титану, допованого сріблом, вивчали в гострих, підгострих та хронічних експериментах на лабораторних тваринах (мишах, щурах, кролях, морських свинках) з введенням їх внутрішньо-

очеревинно, внутрішньошлунково, інтратрахеально, нанесенням на шкіру та внесенням у кон'юнктивальний мішок ока кролика.

Проведені дослідження показали, що за одноразового внутрішньоочеревинного введення показник середньосмертельної дози (LD_{50}) для Ag , BaTiO_3 , CrSi_2 , TiN , CrSi , MoSi , TaSi перевищував 5000 мг/кг; для нано- TiO_2 він становив 4783 мг/кг, а для $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ — 724 мг/кг.

Повторне (28-кратне) внутрішньошлункове введення щурам нанодіоксиду титану, починаючи з $1/10 \text{ LD}_{50}$ з підвищенням у 1,5 раза на кожну 5-ту добу, з отриманням кожною твариною сумарної дози $15,9 \text{ LD}_{50}$ (76040 мг/кг), не призвело до загибелі тварин, тобто кумулятивний ефект за перорального введення нано- TiO_2 не проявлявся [16, 30, 31].

Розподіл титану і срібла у внутрішніх органах мишей (печінці, селезінці, нирках, легенях, головному мозку, серці) досліджували за вмістом хімічних елементів (Ti, Ag), який визначали методом оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (OEC-ІЗП) на приладі Optima 2100DV (Perkin Elmer, США) [16, 39].

На рис. 4 наведено розподіл титану у внутрішніх органах мишей, які отримували нано- TiO_2 і нано- $\text{TiO}_2\text{-Ag}$ в дозі 10000 мг/кг і загинули наприкінці першої доби спостереження. Як видно з рисунка, при введенні нано- TiO_2 вміст Ti в печінці, селезінці, нирках, легенях, головному мозку становив відповідно 78,37; 555,0; 48,93; 50,86; 15,86 мкг/г, що виявилося не сумісним з життям лабораторних тварин. При

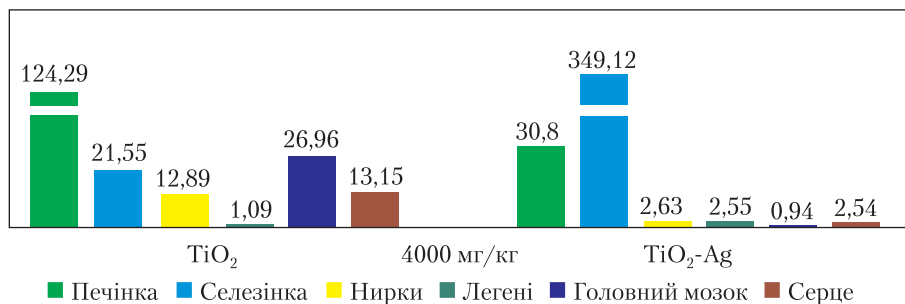


Рис. 5. Вміст Ti у внутрішніх органах мишей після одноразового введення наночастинок TiO₂ і TiO₂-Ag в дозі 4000 мг/кг і двотижневого спостереження; медіана мкг/г, $n = 6$

введенні нанопорошку TiO₂-Ag несумісний з життям розподіл наночастинок у внутрішніх органах був дещо іншим — 299,25; 973,98; 26,33; 11,56; 10,33 мкг/г відповідно.

В обох випадках найбільша концентрація Ti спостерігалася в селезінці, дещо менша — в печінці, ще менші — в нирках, легенях і головному мозку.

Звертає на себе увагу той факт, що менші за розміром наночастинок TiO₂ (20–30 нм) більшою мірою встигали подолати гематоенцефалічний бар'єр, ніж крупніші наночастинок TiO₂-Ag (13–20 + 35–40 нм), відповідно 15, 86 і 10,33 мкг/г.

На рис. 5 наведено дані щодо вмісту Ti у внутрішніх органах мишей, яким вводили внутрішньоочеревинно нанопорошки TiO₂ і TiO₂-Ag в дозі 4000 мг/кг і за якими спостерігали впродовж 14 діб. За цей період часу наночастинок встигали поширитися в організмі і, згідно із законами токсикокінетики, розпочати елімінацію.

Як видно з рис. 5, наприкінці періоду спостереження при введенні нанопорошку TiO₂ найбільший вміст Ti виявлено в печінці, дещо менший — у головному мозку, ще менший — у селезінці, нирках і легенях, відповідно 124,29; 26,96; 21,55; 12,89; 1,09 мкг/г. При введенні нанопорошку TiO₂, допованого сріблом, розподіл титану був дещо іншим. Найбільше його накопичувалося в селезінці (349,12 мкг/г), дещо менше — в печінці (30,8 мкг/г), ще менше — у нирках (2,63 мкг/г), легенях (2,55 мкг/г), головному мозку (0,94 мкг/г).

Отримані дані свідчать про те, що дрібніші наночастинок нано-TiO₂ в разі меншої введе-

ної дози (4000 мг/кг), яка зумовлювала певну інтоксикацію, але не спричиняла загибель тварин, повністю виводилися із селезінки, органів дихання, але переважно залишалися в печінці і, подолавши гематоенцефалічний бар'єр, накопичувалися в головному мозку. Наночастинок активно еліминувалися нирками.

Вивчення загальнотоксичного впливу нанопорошків CrSi₂ і TiN проводили, спостерігаючи за зміною маси тіла, ваговими коефіцієнтами внутрішніх органів, дією цих нанопорошків на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, активністю ферменту каталази, а також за експресією генів РНК, що кодують різні регуляторні ферменти, в субхронічному (протягом 2 місяців) експерименті на 60 нелінійних мишах обох статей масою 20±1,1 г [12, 15, 40, 41].

На рис. 6 наведено показники пероксидного окиснення ліпідів у гомогенаті печінки мишей через 8 тижнів після перорального введення нано-CrSi₂ і нано-TiN у дозі 1000 мг/кг. Отримані дані свідчать про те, що довготривале введення нанопорошків мишам призводить до зростання інтенсивності вільнорадикальних процесів та накопичення гідропероксидів у тканинах протягом експерименту.

У співпраці з Інститутом біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (член-кореспондент НАН України О.Г. Мінченко) було проведено оцінку можливих генотоксичних ефектів наночастинок CrSi₂ і TiN за результатами дослідження їхнього впливу на експресію ключових регуляторних генів мРНК (NAMPT, UPS7, FAS, E2F8, TBX3, IL13RA2).

Як відомо, NAMPT (вісфатин) контролює проліферацію клітин, апоптоз, чутливість до

Рис. 6. Показники пероксидного окиснення ліпідів при пероральному введенні нітриду титану та дисиліциду хрому ($M \pm m$, $n = 10$): *a* — загальна світлосума хемілюмінесценції за 5 хв, мВ/с; *б* — амплітуда швидкого спадажу, мВ; *в* — інтенсивність випромінювання за 5 хв, мВ; *г* — активність каталази, мкмоль/хв⁻¹ білка

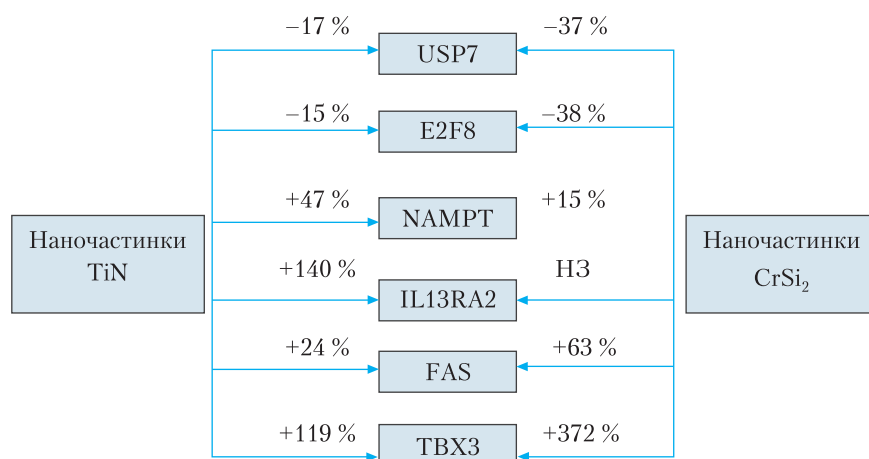
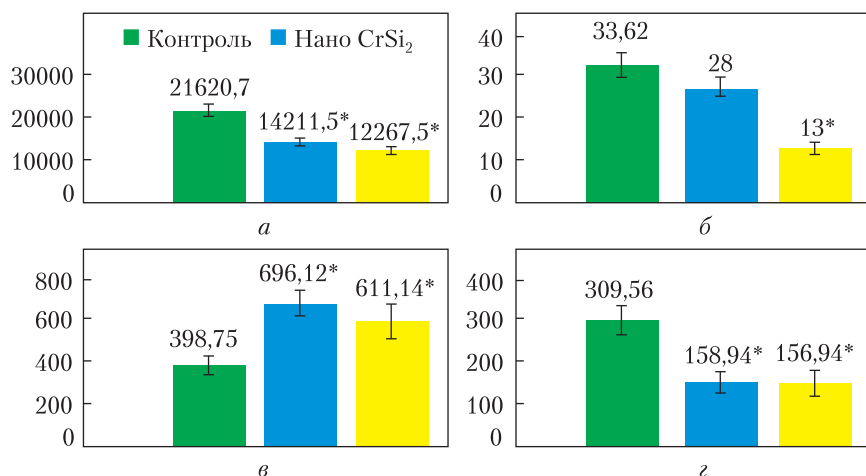


Рис. 7. Кількісна характеристика генотоксичної дії наночастинок CrSi₂ і TiN на експресію генів, що кодують важливі регуляторні ферменти та фактори (NAMPT, USP7, FAS, E2F8, TBX3, IL13RA2), у печінці мишей, які отримували наночастинки впродовж 8 тижнів; H3 — несуттєві зміни

інсуліну та ріст злоякісних клітин. USP7 (убіквітин-специфічна пептидаза 7) контролює пригнічення клітинного росту та апоптоз. E2F8 має проліферативні властивості, може зв'язуватися з цикліном D та VEGFA, регулюючи транскрипцію цих генів, і сприяти поділу клітин та ангіогенезу. FAS (рецептор сигналізації апоптозу) відіграє ключову роль у фізіологічній регуляції проліферації, запрограмованій смерті клітин, бере участь у патогенезі багатьох злоякісних новоутворень та захворювань імунної системи. TBX3 — транскрипційний фактор, який разом з IL13RA2 відповідає за клітинний стрес.

Результати вивчення генотоксичної дії нанопорошків CrSi₂ і TiN за експресією зазначених вище генів наведено на рис. 7.

На рисунку можна бачити, що вплив нано-TiN на мишей призводить до підвищення рівня експресії NAMPT (47 %, $p < 0,05$), а вплив нано-CrSi₂ на експресію цього гена менший, але також статистично значущий (15 %, $p < 0,05$).

Спостерігалось також підвищення експресії FAS на 63 % ($p < 0,05$) під дією нано-CrSi₂ і на 24 % під дією нано-TiN ($p < 0,05$). Вплив нано-TiN на експресію IL13RA2 проявляється її підвищенням у тканині печінки на 140 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Водночас експресія цього гена під впливом нано-CrSi₂ не зазнала змін.

Експресія TBX3 істотно підвищувалася в обох групах мишей, які зазнавали впливу наночастинок. Зростання було більш значущим

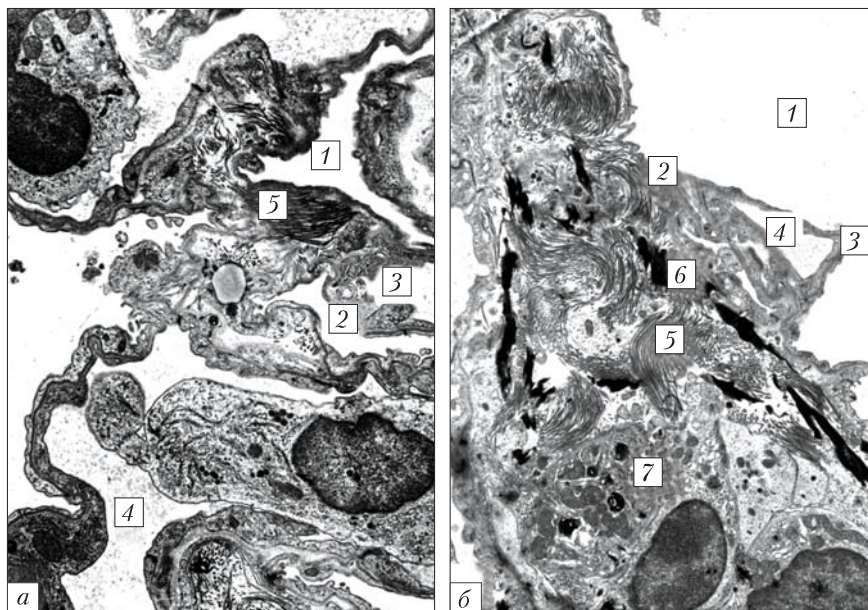


Рис. 8. Електронномікроскопічні зображення ($\times 14000$) респіраторного відділу легень щурів через 12 місяців після введення наночастинок срібла в матриці NaCl: 1 — просвіт альвеол; 2 — альвеолоцит I типу; 3 — ендотеліоцит; 4 — просвіт капіляра; 5 — колагенові волокна; 6 — фібрин; 7 — альвеолоцит II типу

для тварин, які отримували нано- CrSi_2 , сягнувши 372 % ($p < 0,05$).

Експресія фактора транскрипції E2F8 значно пригнічувалася в разі впливу обох видів наночастинок (CrSi_2 — на 38 %, $p < 0,05$; TiN — на 15 %, $p < 0,05$).

Експресія UPS7 зменшувалася в печінці мишей, яким вводили нано- TiN (на 17 %, $p < 0,05$).

У групі тварин, яким вводили нано- CrSi_2 , цей показник знижувався на 37 % ($p < 0,05$).

Отже, наведені вище дані свідчать про наявність генотоксичного ефекту, зумовленого впливом досліджених нанопорошків.

З урахуванням даних гігієнічних досліджень щодо можливого надходження наночастинок металів в органи дихання працівників у виробничих умовах і через атмосферне повітря ми провели 12-місячний експеримент, у якому піддослідним тваринам одноразово інтратрахеально вводили 50 мг нанопорошків, суспендованих у фізіологічному розчині [12, 15, 42, 43].

Результати цього дослідження засвідчили, що нанопорошки срібла і нітриду титану після одноразового інтратрахеального введення лабораторним щурам у дозі 50 мг на одну тварину і за тривалості спостереження від 1 доби до 1 року здатні викликати помірно виражений

повільно прогресуючий дифузний пневмосклероз, який переходить у пневмофіброз легень (рис. 8, рис. 9).

Стан здоров'я операторів синтезу, зайнятих на дослідних установках Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України, вивчали за матеріалами періодичних медичних оглядів 2005—2011 рр. (медичні картки амбулаторного хворого ф. 025). На основі аналізу цих даних було визначено показники поширеності основних видів хвороб за відповідними нозологіями згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям МКХ-10, які розраховуються на 1000 працівників [12, 13, 15, 27, 44—46].

Крім того, на базі Дорожньої клінічної лікарні № 2 міста Києва та Лікарні для вчених НАН України (нині — Центр інноваційних медичних технологій НАН України) у 2011 р. було проведено поглиблене клініко-інструментальне дослідження стану здоров'я 14 операторів (5 чоловіків і 9 жінок), середній вік яких становив $49,2 \pm 3,26$ року, а стаж роботи з наночастинками — у середньому $15,9 \pm 3,36$ року. У контрольну групу було відібрано за відповідними показниками (статтю, віком і стажем роботи) 30 осіб

(11 чоловіків і 19 жінок), які не мали виробничого контакту з наночастинками.

Дослідження захворюваності працівників за матеріалами медичних оглядів 2005—2010 рр. показало, що серед операторів синтезу найпоширенішими були хвороби дихальної системи ($875 \pm 7,3$ на 1000 працівників), системи кровообігу ($625 \pm 2,4$ на 1000 працівників), сечостатевої системи ($498 \pm 1,2$ на 1000 працівників) та хвороби органів травлення ($375 \pm 7,2$ на 1000 працівників).

Вивчення поширеності захворювань працівників у більш пізній термін (2011 р.) дало змогу виявити, що в динаміці найбільш поширеними стали хвороби органів травлення (хронічний холецистит, хронічний гастродуоденіт, хронічний панкреатит) — 928,5 на 1000 працівників. Друге місце за поширеністю посіли хвороби системи дихання (хронічний бронхіт, обструктивні та реструктивні порушення функцій зовнішнього дихання) — 714,3 на 1000 працівників.

Отже, за результатами періодичних медичних оглядів працівників, які були зайняті на виробництві нанопорошків титанату барію, найбільш поширеними у 2005—2010 рр. були захворювання систем дихання, кровообігу та сечостатевої системи, а в 2011 р. стали захворювання органів травлення, систем дихання та кровообігу. Звертає на себе увагу той факт, що в обидва періоди спостереження захворювання органів дихання посідали або першу, або другу позицію.

Об'єктивне поглиблене клінічне обстеження, проведене у 2011 р., показало, що розподіл основних захворювань серед операторів синтезу наноматеріалів дещо відрізнявся від результатів медичних оглядів, проведених у 2011 р.

Поглиблене клінічне обстеження, всупереч даним дослідження захворюваності за матеріалами періодичних медичних оглядів, показало, що найчастіше серед операторів синтезу реєстрували хвороби дихальної системи, опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи.

Патологічні зміни в органах дихання проявлялися клінічною симптоматикою хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ),

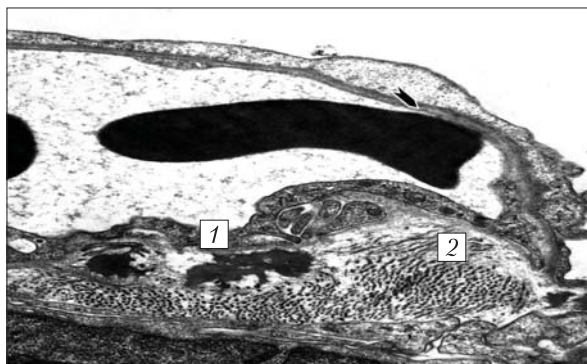


Рис. 9. Електронномікроскопічне зображення ($\times 12000$) легень щурів через 1 рік після введення наночастинок нітриду титану: 1 і 2 — колагенові волокна; стрілкою позначено базальну мембрану

жорстким диханням у легенях під час аускультатії, достовірним збільшенням розміру правого шлуночка за даними ехокардіографії. Патологічні процеси опорно-рухового апарату було представлено переважно артрозами. Ураження центральної нервової системи характеризувалися астеничним синдромом з явищами церебрального ангіоспазму і функціональними порушеннями діяльності головного мозку.

Упродовж 2015—2016 рр. було проведено поглиблене клініко-інструментальне обстеження стану здоров'я операторів синтезу нанопорошків Інституту проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України (16 осіб основної групи та 20 осіб контрольної групи) з акцентом на дослідження стану гепатобілярної та імунної систем. Отримані результати засвідчили, що зміни з боку гепатобілярної системи проявлялися у вигляді підвищення активності АЛаТ ($0,30 \pm 0,002$ мкмоль/л) і АСаТ ($0,26 \pm 0,017$ мкмоль/л), зниження коефіцієнта де Рітіса — 0,84, гіперхолестеринемії (рівень холестерину — $6,64 \pm 0,52$ мкмоль/л), гіперглікемії (рівень глюкози — $6,68 \pm 0,82$ ммоль/л), структурних змін комплексу інтима-медіа зовнішньої та внутрішньої сонних артерій за товщиною ($0,69 \pm 0,05$ і $0,63 \pm 0,03$ мм відповідно).

Структурні сонографічні зміни гепатобілярної системи характеризувалися тенденцією до гепатомегалії, підтвердженої ехографічними

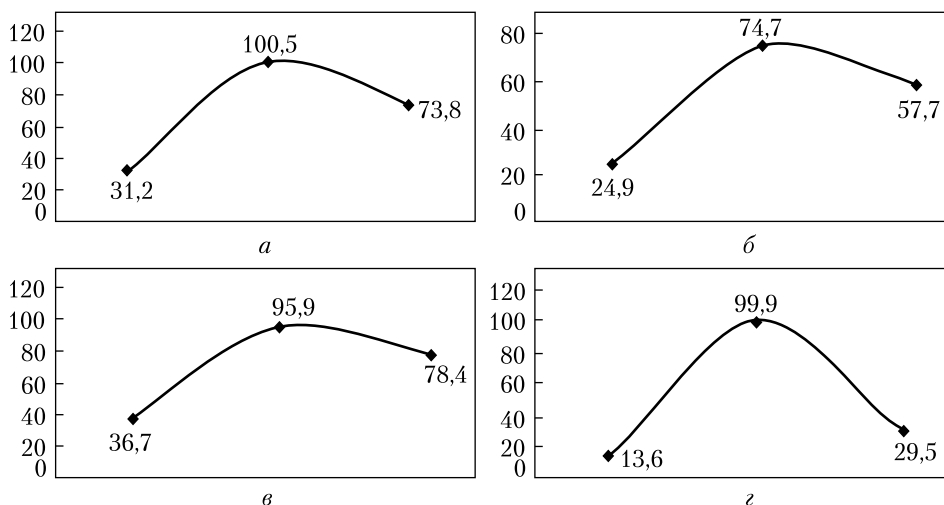


Рис. 10. Спонтанна продукція мононуклеарними клітинами *in vitro* у донорів, що контактують з нано-TiN: а — IL-1; б — IL-6; в — TNF-α; г — IL-4

даними, у вигляді збільшення косого вертикального розміру (КВР) правої частки печінки до $138,2 \pm 6,47$ мм. Найбільш характерною ультразвуковою патологією гепатобіліарної системи була гепатомегалія, діагностована у трьох працівників, та наявність хронічного холециститу — у двох операторів.

Про вплив наночастинок TiN на імунну систему операторів синтезу свідчать дані, наведені на рис. 10. Отримані результати демонструють у обстежених осіб підвищення функціональної активності клітин моноцитарно-макрофагального ряду за продукцією прозапальних цитокінів IL-1 ($73,8 \pm 15,9$ пкг/мл), IL-6 ($57,7 \pm 14,9$ пкг/мл), TNF-α ($78,4 \pm 9,8$ пкг/мл, $p < 0,01$), а також IL-4 ($29,5 \pm 8,1$ пкг/мл).

Отже, дослідження в умовах *in vitro* показали потенційний вплив нітриду титану на формування хронічного запалення та алергічних реакцій в операторів синтезу нанопорошків, що призводить, зокрема, до токсико-алергічного ураження гепатобіліарної системи, органів дихання та серцево-судинної системи.

Висновки. Синтез наночастинок металів супроводжується формуванням у працівників, задіяних у технологічному процесі, небезпечних психофізіологічних та фізичних чинників, що зумовлено, зокрема, нервово-емоційним напруженням і забрудненням повітря робочої зони наноаерозолями металів, рівень яких

може перевищувати розрахункові гігієнічні нормативи і досягати високих ступенів шкідливості (за гігієнічною класифікацією — класи 3.1—3.3). На думку вчених-гігієністів, ризики заподіяння шкоди на робочих місцях операторів синтезу наночастинок металів наближаються до ризиків на робочому місці електрозварювальників [47].

Наночастинки металів мають розвинену питоому поверхню, яка для нанопорошку діоксиду титану становить $50,8$ м²/г, а для нанопорошку діоксиду титану, допованого сріблом, — $50,11$ м²/г. Допування нано-TiO₂ сріблом внаслідок деформації кристалічної ґратки TiO₂ призводить не лише до збільшення на поверхні комплексу нано-TiO₂-Ag активних форм кисню (іон-радикали OH, O²⁻, O⁻), а й до коливально-збудженого стану двоатомного фрагменту срібла та зменшення потенціалу його іонізації з 7,35 до 5,72 eV, що значно підвищує хімічну реакційну здатність поверхні, а отже, характер поверхні відіграє провідну роль у механізмі біологічної дії наночастинок.

Експериментальні дослідження на лабораторних тваринах показали, що токсичність наночастинок залежить насамперед від шляху їх надходження в організм. Ризик токсичної дії наночастинок значно підвищується в разі надходження їх через органи дихання порівняно з потраплянням на шкіру або пероральним вве-

денням. Ці дані добре корелюють із результатами проведеного нами поглибленого клінічного обстеження стану здоров'я операторів синтезу наночастинок, які засвідчили, що захворювання органів дихання у них превалюють над патологією інших органів і систем. Крім того, звертає на себе увагу підтверджене даними електроенцефалографії (ЕЕГ) ураження центральної нервової системи (ЦНС) в операторів синтезу, яке проявлялося у вигляді астенічного синдрому з явищами церебрального ангіоспазму і функціонального порушення діяльності головного мозку. Частково це можна пояснити тим, що наночастинок металів, потрапляючи в організм інгаляційним шляхом, можуть не лише системно впливати на ЦНС через кров, долаючи гематоенцефалічний бар'єр, а й периневрально проникати через аксони в цибулини нюхового нерва і звідти поширюватися в усі відділи головного мозку.

Зокрема, у статті [48] доведено, що близько 20 % загальної кількості наночастинок радіоактивного вуглецю, які вводили в організм щурів інгаляційно, надходили в центральну

нервову систему завдяки аксональному транспорту. На підтвердження цього в епідеміологічному дослідженні [49] було показано, що в електрозварників, які вдихають наночастинок марганцю, хвороба Паркінсона може виникати в середньому на 20 років раніше, ніж серед решти населення.

Проведені нами експериментальні дослідження засвідчили, що наночастинок металів, крім політропної загальнотоксичної дії, можуть мати імунотоксичний і генотоксичний вплив, а також зумовлювати фіброгенний ефект, призводячи до помірно вираженого повільно прогресуючого пневмосклерозу та пневмофіброзу.

Отже, результати проведених нами натурних гігієнічних, фізико-хімічних, експериментальних та клінічних досліджень показали, що наночастинок металів становлять значний ризик для здоров'я людини, і це зумовлює необхідність всебічного токсикологічного дослідження і гігієнічного обґрунтування допустимого вмісту наночастинок металів у всіх об'єктах довкілля.

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. Lin Z., Monteiro-Riviere N.A., Riviere J.E. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2015. 7(2): 189—217. <https://doi.org/10.1002/wnan.1304>
2. Nanowerk Catalog. Nanotechnology Materials and Equipment. <https://nanowerk.com/nanocatalog/index.php>
3. Keller A.A., Ehrens A., Zheng Y., Nowack B. Developing trends in nanomaterials and their environmental implications. *Nat. Nanotechnol.* 2023. 18(8): 834—837. <https://doi.org/10.1038/s41565-023-01409-z>
4. Thu H.E., Haider M., Khan S., Sohail M., Hussain Z. Nanotoxicity induced by nanomaterials: A review of factors affecting nanotoxicity and possible adaptations. *OpenNano.* 2023. 14: 100190. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100190>
5. Kreyling W.G., Hirn S., Möller W., Schleh C., Wenk A., Celik G., Lipka J., Schäffler M., Haberl N., Johnston B.D., Sperling R., Schmid G., Simon U., Parak W.J., Semmler-Behnke M. Air-blood barrier translocation of tracheally instilled gold nanoparticles inversely depends on particle size. *ACS Nano.* 2014. 8(1): 222—233. <https://doi.org/10.1021/nn403256v>
6. Melnyk N.A. Toxicological and hygienic characteristics of intact skin's chronic exposure to lead sulfide nanoparticles and criteria for assessing their danger (experimental study). Ph.D. Thesis. Kyiv, 2018.
[Мельник Н.А. Токсиколого-гігієнічна характеристика хронічного впливу наночастинок сульфідів свинцю на непошкоджену шкіру та критерії оцінки їх небезпеки (експериментальне дослідження): дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2018.]
7. Cho W.S., Kang B.C., Lee J.K., Jeong J., Che J.H., Seok S.H. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. *Part. Fibre Toxicol.* 2013. 10: 9. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-9>
8. Chen Z., Zheng P., Han S., Zhang J., Li Z., Zhou S., Jia G. Tissue-specific oxidative stress and element distribution after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles in rats. *Nanoscale.* 2020. 12(38): 20033—20046. <https://doi.org/10.1039/D0NR05591C>

9. Chekman I., Serdiuk A., Kundiev Y., Trahtenberg I., Kaplinckly S., Babi V. Nanotoxicology: the directions of research. *Environment & Health*. 2009. (1): 3—7.
[Чекман І.С., Сердюк А.М., Кундієв Ю.І., Трахтенберг І.М., Каплінський С.П., Бабій В.Ф. Нанотоксикологія: напрямки досліджень. *Довкілля та здоров'я*. 2009. № 1. С. 3—7.]
10. Chekman I., Kalibabchuk V., Gorchakova N., Voronin E., Nebesna T., Telegeev I. Nanopharmacology, nanochemistry: state and prospects of scientific investigations. *Naukovyi visnyk Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia*. 2012. (1): 118—128.
[Чекман І.С., Калібабчук В.О., Горчакова Н.О., Воронін Є.П., Небесна Т.Ю., Телегеев І.Г. Нанофармакологія, нанохімія: стан та перспективи наукових досліджень. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*. 2012. № 1. С. 118—128.]
11. R&D. 2012. Hygienic assessment of the risks of exposure to metal nanoparticles in production and application conditions (hygienic, psychophysiological, environmental and toxicological aspects). State registration number 0110U004109 [in Ukrainian].
[Гігієнічна оцінка ризиків впливу наночастинок металів в умовах виробництва і застосування (гігієнічні, психофізіологічні, екологічні та токсикологічні аспекти). Науково-дослідна робота. Керівник: Яворовський Олександр Петрович. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. 2012. Державний обліковий номер: 0212U008531. Державний реєстраційний номер: 0110U004109.]
12. R&D. 2015. Research into the physiological and hygienic features of working conditions, the health status of workers, and the toxicological properties of refractory composite nanopowders based on titanium carbonitrides and molybdenum, chromium, and tantalum silicides. State registration number 0113U000708 [in Ukrainian].
[Дослідження фізіолого-гігієнічних особливостей умов праці, стану здоров'я працівників і токсикологічних властивостей тугоплавких композитних нанопорошків на основі карбонітридів титану та силіцидів молібдену, хрому, танталу. Науково-дослідна робота. Керівник: Яворовський Олександр Петрович. Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. 2015. Державний обліковий номер: 0215U004940. Державний реєстраційний номер: 0113U000708.]
13. R&D. 2015. Monitoring the health of individuals involved in the production and use of industrial nanopowders. State registration number 0114U006118 [in Ukrainian].
[Моніторинг стану здоров'я осіб, зайнятих виробництвом і застосуванням нанопорошків промислового призначення. Науково-дослідна робота. Керівник: Яворовський Олександр Петрович. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. 2015. Державний реєстраційний номер: 0114U006118.]
14. Zinchenko T.O. Hygienic and toxicological aspects of prevention of adverse effects of silver nanoparticles. Ph.D. Thesis. Kyiv, 2011.
[Зінченко Т.О. Гігієнічні і токсикологічні аспекти профілактики несприятливої дії наночастинок срібла: дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2011.]
15. Solokha N.V. Physiological, hygienic and toxicological aspects of preventing the effects of chromium disilicide and titanium nitride nanopowders on the bodies of workers. Ph.D. Thesis. Kyiv, 2018.
[Солоха Н.В. Фізіолого-гігієнічні і токсикологічні аспекти профілактики впливу нанопорошків дисиліциду хрому та нітриду титану на організм працівників: дис. ... канд. мед. наук. Київ, 2018.]
16. Ryabovol V.M. Comparative toxicological and hygienic assessment and prevention of adverse effects of titanium dioxide nanopowders and titanium dioxide — silver nanocomposite under production conditions. Ph.D. Thesis. Kyiv, 2023.
[Рябовол В.М. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка і профілактика несприятливої дії нанопорошків діоксиду титану та композиту нанодіоксиду титану з наносріблом в умовах виробництва: дис. ... доктора філософії. Київ, 2023.]
17. State sanitary norms and rules “Hygienic classification of labor according to indicators of harmfulness and danger of factors of the production environment, difficulty and intensity of the labor process”. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 248, 08.04.2014.
[Державні санітарні норми і правила «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу», затверджено наказом МОЗ України від 08.04.2014 № 248.]
18. Yavorovskyy O.P., Shirobokov V.P., Shevtsova V.M. et al. Physiological and hygienic assessment of working conditions of operators in the production of silver nanoparticles using electron beam technology. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2009. 15(3): 543—554.
[Яворовський О.П., Широбоков В.П., Шевцова В.М. та ін. Фізіолого-гігієнічна оцінка умов праці операторів при одержанні наночастинок срібла за допомогою електронно-променевої технології. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2009. Т. 15, № 3. С. 543—554.]

19. Yavorovskyy O.P., Veremey M.I., Shevtsova V.M., Bobir V.V., Zinchenko T.O., Polotay V.V., Ragulya A.V. Physiological and hygienic characteristics of the technological process of uninterrupted thermal synthesis of barium titanate nanocrystal powder in nonisothermal conditions. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2011. (1): 28—34. <https://doi.org/10.33573/ujoh2011.01.028>
[Яворовський О.П., Веремей М.І., Шевцова В.М. та ін. Фізіолого-гігієнічна характеристика умов праці при виробництві нанокристалічного порошку титанату барію методом безперервного термічного синтезу. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2011. № 1. С. 28—34.]
20. Yavorovskyy O.P., Shirobokov V.P., Veremey M.I. et al. Methodological approaches to hygienic control of the content of nanoparticles in the air of the working area when obtaining metal silicides by the method of high-energy mechanical activation. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2012. 18(1): 126—131.
[Яворовський О.П., Ширококов В.П., Веремей М.І. та ін. Методичні підходи до гігієнічного контролю за вмістом наночастинок у повітрі робочої зони при отриманні силіцидів металів методом високоенергетичної механоактивації. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2012. Т. 18, № 1. С. 126—131.]
21. Yavorovskyy O.P., Veremey M.I., Demetska O.V., Zinchenko T.O. On the issue of hygienic control of aerosols with a nano-sized dispersed phase in the air of the working area. *Environment & Health*. 2013. (1): 56—58.
[Яворовський О.П., Веремей М.І., Демецька О.В., Зінченко Т.О. До питання гігієнічного контролю у повітрі робочої зони аерозолів з нанорозмірною дисперсною фазою. *Довкілля та здоров'я*. 2013. № 1. С. 56—58.]
22. Solokha N.V. Physiologo-hygienic peculiarities of operators' work in obtaining nanopowders of metal silicides and nitrides and the state of their hepatobiliary system. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2015. (2): 18—25. <https://doi.org/10.33573/ujoh2015.02.018>
[Солоха Н.В. Фізіолого-гігієнічні особливості праці операторів при одержанні нанопорошків силіцидів і нітридів металів і стан їхньої гепатобіліарної системи та щитоподібної залози. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2015. № 2. С. 18—25.]
23. Trachtenberg I.M., Yavorovsky O.P., Zinchenko T.O., Shevtsova V.M., Veremey M.I. New information from experience hygienic evaluation of high technology preparation nanometals and potential risks their influence on the workers. *Likars'ka Sprava*. 2015. (1-2): 116—129. [https://doi.org/10.31640/LS-2015-\(1-2\)-22](https://doi.org/10.31640/LS-2015-(1-2)-22)
[Трахтенберг І.М., Яворовський О.П., Зінченко Т.О., Шевцова В.М., Веремей М.І. Нові дані про досвід гігієнічної оцінки високих технологій одержання нанометалів та потенційного ризику їх впливу на організм працюючих. *Лікарська справа*. 2015. № 1-2. С. 116—129.]
24. Yavorovsky O.P., Tkachyshyn V.S., Arustamian O.M., Kostuchenko A.M., Solokha N.V. Nanomaterials and nanoparticles: structure, physico-chemical and toxicological properties, impact on the organism of the workers. *Environment & Health*. 2016. (3): 29—36. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.03.029>
[Яворовський О.П., Ткачишин В.С., Арустамян О.М., Костюченко А.М., Солоха Н.В. Наночастинки і наноматеріали: будова, фізико-хімічні і токсикологічні властивості, вплив на організм працівників. *Довкілля і здоров'я*. 2016. № 3. С. 29—36.]
25. Yavorovsky O.P., Solokha N.V., Veremey M.I., Karlova O.O., Bobyr V.V., Chobotar A.P. Hygienic assessment of the production factors as a basis for risk management in the operators' work for the manufacture of titanium nitride, chromium disilicide, and zirconium dioxide nanopowders. *Environment & Health*. 2016. (4): 63—68. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.04.063>
[Яворовський О.П., Солоха Н.В., Веремей М.І., Карлова О.О., Бобир В.В., Чоботар А.П. Гігієнічна оцінка виробничих чинників як основа управління ризиками у роботі операторів з одержання нанопорошків нітриду титану, дисиліциду хрому і діоксиду цирконію. *Довкілля і здоров'я*. 2016. № 4. С. 63—68.]
26. Yavorovskiy A.P., Solokha N.V., Demetskaya O.V., Andrusishina I.M. The physiological and hygienic evaluation of the operator's working conditions in the synthesis of chromium disilicide nanocrystalline powders by high-energetical mechanoactivation method. *Health and Ecology Issues*. 2017. (2): 90—95. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2017-14-2-20>
[Яворовський А.П., Солоха Н.В., Демецкая А.В., Андрусишина И.Н. Физиолого-гигиеническая оценка условий труда оператора при синтезе нанокристаллического порошка дисилицида хрома методом высокоэнергетической механоактивации. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017. № 2. С. 90—95.]
27. Yavorovskiy O., Omelchuk S., Sokurenko L. et al. Environmental and occupational hazards of metal nanocompounds production and application: hygienic, clinical and toxicological aspects. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. 72(8): 1504—1511. <https://doi.org/10.36740/WLek201908117>
28. Riabovol V.M. Features of structure, physico-chemical and toxicological properties of titanium dioxide nanoparticles obtained by thermal decomposition technology (literary review and own research). *Environment & Health*. 2020. (4): 63—70. <https://doi.org/10.32402/dovkil2020.04.063>

- [Рябовол В.М. Особливості будови, фізико-хімічних і токсикологічних властивостей наночастинок діоксиду титану, одержаного за технологією термічного розкладу (літературний огляд і власні дослідження). *Довкілля та здоров'я*. 2020. № 4. С. 63—70.]
29. Zahornyi M., Yavorovsky O., Riabovol V., Tyschenko N., Lobunets T., Tomila T., Shirokov O., Ragulya A., Anisimov Y. Morphological, spectral and toxicological features of new composite material of titanium nanodioxide with nanosilver for use in medicine and biology. *Medicni perspektivi*. 2022. 27(1): 152—159. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254381> [Загорний М.М., Яворовський О.П., Рябовол В.М., Тищенко Н.І., Лобунець Т.Ф., Томила Т.В., Широков О.В., Рагуля А.В., Анісімов Є.М. Морфологічні, спектральні і токсикологічні особливості нового композитного матеріалу нанодіоксиду титану з наносріблом для використання в медицині та біології. *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 1. С. 152—159.]
 30. Yavorovsky O.P., Riabovol V.M., Zinchenko T.O., Zahornyi M.M., Ragulya A.V., Lavrynenko O.M., Povnitsa O.Yu. The impact of silver nanoparticle modification on the structure, photoactive, toxicological, and virucidal properties of anatase for use in biology and medicine. *World of Medicine and Biology*. 2023. 86(4): 181—186. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2023-4-86-181-186>
 31. Yavorovsky O., Riabovol V., Zinchenko T., Zahornyi M., Ragulya A., Tyschenko N., Povnitsa O., Artiukh L., Zahorodnia S., Ostapiv D. Comparative toxicological-hygienic assessment, structural-morphological, physicochemical characteristics, and virucidal properties of new nanopowder materials TiO₂ and TiO₂-Ag. *Medicni perspektivi*. 2024. 29(1): 180—192. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.301212> [Яворовський О.П., Рябовол В.М., Зінченко Т.О., Загорний М.М., Рагуля А.В., Тищенко Н.І., Повниця О.Ю., Артюх Л.О., Загородня С.Д., Остапів Д.Д. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка, структурно-морфологічні, фізико-хімічні характеристики та віруліцидні властивості нових нанопорошкових матеріалів TiO₂ та TiO₂-Ag. *Медичні перспективи*. 2024. Т. 29, № 1. С. 180—192.]
 32. Hygienic regulation and control of nanomaterials in the production environment: methodological recommendations. 2016 [in Ukrainian]. [Кундієв Ю.І., Трахтенберг І.М., Яворовський О.П., Демецька О.В., Апихтіна О.Л., Дмитруха Н.М., Бабій В.Ф., Кашуба М.О., Ткаченко Т.Ю., Андрусишина І.М., Солоха Н.В., Копач К.Д., Веремей М.І., Брухно Р.П. Гігієнічне нормування та контроль наноматеріалів у виробничому середовищі: методичні рекомендації, затверджені першим віцепрезидентом НАМН України академіком Ю.І. Кундієвим; погоджені т.в.о. головного державного санітарного лікаря України С.В. Протасом. Київ, 2016.]
 33. Demetska O.V., Leonenko O.B., Tkachenko T.Yu., Leonenko N.S. To the Regulation of Nanomaterials. *Ukrainian Journal of Modern Problems of Toxicology*. 2012. (1): 52—56. [Демецька О.В., Леоненко О.Б., Ткаченко Т.Ю., Леоненко Н.С. До проблеми регламентації наноматеріалів. *Сучасні проблеми токсикології*. 2012. № 1. С. 52—56.]
 34. OSHA. Santa Cruz Biotechnology, Inc. Barium titanate (IV), sc-239279: Material Safety Data Sheet. 2009.
 35. Lugovskiy S.P., Demetska O.V., Tsapko V.G. Modern approaches to nanomaterial testing and regulation. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2019. 15(4): 263—270. <https://doi.org/10.33573/ujoh2019.04.263> [Луговський С.П., Демецька О.В., Цапко В.Г. Сучасні підходи до тестування та регламентації наноматеріалів. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2019. № 4. С. 263—270.]
 36. Patent of Ukraine No. 148325. Demetska O.V., Movchan V.O., Yavorovsky O.P., Ryabovol V.M., Belyuha O.G. Method for stabilizing metal nanopowders and their derivatives with glucose-citrate buffer. Published on 28.07.2021, bul. 30/2021. [Патент України на корисну модель № 148325. Демецька О.В., Мовчан В.О., Яворовський О.П., Рябовол В.М., Бєлюха О.Г. Спосіб стабілізації нанопорошків металів та їх похідних глюкозо-цитратним буфером. Опубл. 28.07.2021, бюл. № 30/2021.]
 37. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A. et al. General atomic and molecular electronic structure system. *J. Comput. Chem*. 1993. 14(11): 1347—1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
 38. Yavorovskyi O.P., Ragulya A.V., Riabovol V.M., Kurchenko A.I., Tyshchenko N.I., Zahornyi M.M., Filonenko O.V., Lobanov V.V., Zahorodnia S.D., Artiukh L.O. Spectral, experimental-toxicological and quantum-chemical studies of predictors of biological activity of titanium-containing nanoparticles doped with silver. *Pathologia*. 2024. 21(3): 211—219. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.3.307675>
 39. Yavorovsky O., Andrusyshyna I., Riabovol V. Features of distribution of titanium and silver in the internal organs of laboratory rats and mice exposed to high doses of titanium dioxide nanoparticles and its composite with nanosilver. *Medicni perspektivi*. 2023. 28(1): 173—178. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.1.276213>

- [Яворовський О.П., Андрусишина І.М., Рябовол В.М. Особливості розподілу титану та срібла у внутрішніх органах лабораторних щурів та мишей, експонованих високими дозами наночастинок діоксиду титану та його композиту з наносріблом. *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 1. С. 173—178.]
40. Minchenko O.H., Yavorovsky O.P., Solokha N.V., Minchenko D.O., Kuznetsova A.Y. Effect of chromium disilicide and titanium nitride nanoparticles on the expression of NAMPT, E2F8, FAS, TBX3, IL13RA2, and UPS7 genes in mouse liver. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2017. **89**(2): 31—42. <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.031>
 41. Minchenko D.O., Tsymbal D.O., Yavorovsky O.P., Solokha N.V., Minchenko O.H. Expression of genes encoding IGFB-Ps, SNARK, CD36, and PECAM1 in the liver of mice treated with chromium disilicide and titanium nitride nanoparticles. *Endocrine Regulations*. 2017. **51**(2): 84—95. <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0008>
 42. Solokha N., Kolesova N. Structural basis of the pathogenic effect of ultramicroscopic particles of titanium nitride on the respiratory system. *Environment & Health*. 2016. (1): 18—21. <https://doi.org/10.32402/dovkil2016.01.018> [Солоха Н.В., Колесова Н.А. Структурне підґрунтя патогенної дії ультрамікроскопічних часток нітриду титану на дихальну систему. *Довкілля та здоров'я*. 2016. № 1. С. 18—21.]
 43. Yavorovskiy O.P., Stechenko L.O., Solokha N.V., Kryvosheieva O.I., Chukhray S.M. Effect of titanium nitride nanoparticles on the ultrastructure of the rat lung in the chronic experiment. *Environment & Health*. 2017. (2): 4—7. <https://doi.org/10.32402/dovkil2017.02.004> [Яворовський О.П., Стеченко Л.О., Солоха Н.В., Кривошеєва О.І., Чухрай С.М. Вплив наночастинок нітриду титану на ультраструктуру респіраторного відділу легень щурів у хронічному експерименті. *Довкілля та здоров'я*. 2017. № 2. С. 4—7.]
 44. Yavorovsky O.P., Tkachyshyn V.S., Shevtsova V.M., Zinchenko T.A., Solokha N.V., Ragulia A.V., Tkachyshyna N.Yu., Yarmenchuk I.A., Garbuza G.I. Health status of the workers engaged in barium titanates nanoparticles manufacture. *Environment & Health*. 2013. (4): 57—61. [Яворовський О.П., Ткачишин В.С., Шевцова В.М. та ін. Стан здоров'я працівників, зайнятих виробництвом наночастинок титанату барію. *Довкілля та здоров'я*. 2013. № 4. С. 57—61.]
 45. Patent of Ukraine No. 119419. Yavorovsky O.P., Kurchenko A.I., Karlova O.O., Solokha N.V. Method for assessing the toxicity of nanopowders of oxygen-free metal compounds by the functional activity of mononuclear blood cells in vitro. Published on 25.09.2017. Bul. 18. [Патент України на корисну модель № 119419. Яворовський О.П., Курченко А.І., Карлова О.О., Солоха Н.В. Спосіб оцінки токсичності нанопорошків безкисневих сполук металів за функціональною активністю моноклеарних клітин крові in vitro. Опубл. 25.09.2017. Бюл. № 18.]
 46. Solokha N.V., Yavorovsky O.P., Karlova O.O., Kurchenko A.I., Savchenko V.S. Functional activity of mononuclear blood cells by cytokine production under the influence of nanocomposite materials in in vitro conditions. *Immunology and Allergy: Science and Practice*. 2015. (2): 94—98. [Солоха Н.В., Яворовський О.П., Карлова О.О., Курченко А.І., Савченко В.С. Функціональна активність моноклеарних клітин крові за продукцією цитокінів під дією нанокompозитних матеріалів в умовах in vitro. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2015. № 2. С. 94—98.]
 47. Demetska A.V., Andrusishina I.M., Tkachenko T.Yu. Comparative characteristics of risk levels for persons, having occupational contacts with technogeneous nanoparticles. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2013. (4): 47—53. <https://doi.org/10.33573/ujoh2013.04.047> [Демецька О.В., Андрусишина І.М., Ткаченко Т.Ю. Порівняльна характеристика рівнів ризику для осіб, які мають професійний контакт із техногенними наночастинами. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2013. № 4. С. 47—53.]
 48. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultra-fine particles. *Environ. Health Perspect.* 2005. **113**(7): 823—839. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>
 49. Racette B.A., McGee-Minnich L., Moerlein S.M., Mink J.W., Videen T.O., Perlmutter J.S. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology*. 2001. **56**(1): 8—13. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.8>

Oleksandr P. Yavorovsky

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4573-8039>

METAL NANOPARTICLES AS A GLOBAL ANTHROPOGENIC ENVIRONMENTAL POLLUTANT:
INDUSTRIAL HYGIENIC, PHYSICOCHEMICAL, EXPERIMENTAL TOXICOLOGICAL
AND CLINICAL ASPECTS OF HAZARD

The article summarizes the data of long-term field hygienic, physicochemical, experimental and clinical research conducted at the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health of the Bogomolets National Medical University to study the impact of metal nanoparticles on human health. It has been shown that the toxicity of nanoparticles depends primarily on the ways they enter the body. In addition to the polytropic general toxic effect, nanoparticles have immunotoxic and genotoxic effects, as well as fibrogenic effects, leading to moderately pronounced slowly progressive pneumosclerosis and pneumofibrosis.

Keywords: metal nanoparticles, risks for synthesis operators, general toxicity, immunotoxicity, genotoxicity, fibrogenic effect.

Cite this article: Yavorovsky O.P. Metal nanoparticles as a global anthropogenic environmental pollutant: industrial hygienic, physicochemical, experimental toxicological and clinical aspects of hazard. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2025. (4): 3—22. <https://doi.org/10.15407/visn2025.04.003>