

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственная публичная научно-техническая библиотека
Сибирского отделения Российской академии наук

Серия «Экология»

Издается с 1989 г.

Выпуск 107

В. Е. Федоров, П. П. Самойлов

**НАНОМАТЕРИАЛЫ В ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ
ПРОДУКТАХ**

(получение, применение, токсикология, экология)

Аналитический обзор

Новосибирск, 2018

ББК 30.3

Федоров В. Е., Самойлов П. П. Наноматериалы в потребительских продуктах (получение, применение, токсикология, экология) = Nanomaterials in consumer products (production, application, toxicology, ecology): аналит. обзор / Федер. гос. бюджет. учреждение науки Гос. публич. науч.-техн. б-ка Сиб. отд-ния Рос. акад. наук. Новосибирск : ГПНТБ СО РАН, 2018. 78 с. (Сер. Экология. Вып. 107).

ISBN 978-5-94560-323-3

Многие продукты, используемые в повседневной жизни, производятся с помощью нанотехнологий. Косметические, фармацевтические препараты, солнцезащитный крем, продукты питания – всего лишь несколько примеров конечных продуктов, содержащих наноразмерные частицы, обычно добавляемые для улучшения качества продукта. Вниманию читателей предлагается обзор научных публикаций (статей и обзоров), посвященных таким наноматериалам, их использованию в пище, тканях для одежды, средствах личной гигиены и т. д. и связанных с этим использованием рисков для окружающей среды и здоровья людей. Подробно рассмотрены наночастицы серебра и диоксида титана и потенциальные риски, связанные с их постоянно растущим производством и широким использованием в потребительских продуктах. Кроме того, описаны поведение наночастиц в организмах людей и животных, а также взаимодействие искусственных наночастиц с компонентами окружающей среды и возможные исходы таких взаимодействий. Обзор составлен на основе публикаций, представленных в базе данных Web of Science за последние пять лет.

Обзор предназначен для специалистов, студентов и читателей, интересующихся проблемами использования наноматериалов в потребительских продуктах.

Many products used in everyday life are made with the assistance of nanotechnologies. Cosmetic, pharmaceuticals, sunscreen, food are only few examples of end products containing Nano sized particles (NPs), generally added to improve the product quality. Readers are invited to review scientific publications (articles and reviews), to some extent devoted to such nanomaterials, their use in food, clothing, personal care products, etc. and, associated with this use of risks to the environment and human health. In the review, silver and titanium dioxide nanoparticles and potential risks of their constantly growing production and wide use are considered quite fully. In addition, the behavior of nanoparticles in various parts of the organisms of humans and animals and ENP interaction with environmental components and possible outcomes of such interactions are described.

The review is based on articles published during 2013–2017 and found in Web of Science. The review is for specialists, students and readers interested in the problems of using nanomaterials in consumer goods.

Ответственный редактор д-р хим. наук Ю. В. Миронов

Обзор подготовлен к печати д-ром пед. наук О. Л. Лаврик
канд. пед. наук Т. А. Каложной
Л. Т. Юкляевской

ISBN 978-5-94560-323-3 © Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственная публичная научно-техническая библиотека
Сибирского отделения Российской академии наук
(ГПНТБ СО РАН), 2018

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предлагаемый обзор научных публикаций (статей и обзоров) посвящен наноматериалам, их использованию в повседневной жизни человека (в пище, тканях для одежды, средствах личной гигиены и т. д.) и связанным с этим использованием рискам для окружающей среды и здоровья людей. Об интересе к этой проблеме широкой общественности свидетельствует появление время от времени в средствах массовой информации статей, в которых либо восторгаются достижениями нанотехнологий, либо катастрофическими последствиями этих достижений для человека и окружающей среды. Авторы ставили своей задачей дать читателю объективную картину современного состояния науки о наноматериалах, используемых в товарах широкого потребления, об исследованиях взаимодействия этих наноматериалов с окружающей средой и связанных с этим проблемах.

Перечень наноматериалов, используемых в потребительских товарах, достаточно широк и постоянно растет, в том числе за счет композиционных материалов. Рамки обзора не позволяют включить в рассмотрение более полный список наноматериалов, и при описании свойств отдельных веществ в их наноформе авторы посчитали необходимым выделить серебро и диоксид титана. Поводом для этого выделения послужило то обстоятельство, что наночастицы серебра используются в максимальном числе потребительских продуктов, а наноразмерный диоксид титана является самым крупнотоннажным продуктом nanoиндустрии. Обзор составлен на основе публикаций, представленных в базе данных Web of Science, за последние пять лет. Нужно отметить, что, в русскоязычной научной литературе практически отсутствуют статьи и обзоры на эту тему.

Большая часть, цитируемой в обзоре литературы опубликована в журналах, относящихся по импакт-фактору к Q1 или Q2 (первый и второй квартили) в конкретной области знания. По запросу в БД Web of Science «nanomaterials AND consumer products» за последние 5 лет найдено 453 статьи, из них 80 обзорного характера. В числе наиболее цитируемых (более 40 раз) обзоров представлены: Mitrano D. M., Motellier S., Clavaguera S., Nowack B. Review of nanomaterial aging and transformations through the life cycle of nano-enhanced products // *Environment International*. 2015. Vol. 77. P. 132–147. DOI: 10.1016/j.envint.2015.01.013; Yetisen A. K., Qu H., Manbachi A., Butt H., Dokmeci M. R., Hinestroza J. P., ... Yun S. H.

Nanotechnology in Textiles // *Acs Nano*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 3042–3068. DOI: 10.1021/acs.nano.5b08176; Gaillet S., Rouanet J. M. Silver nanoparticles: Their potential toxic effects after oral exposure and underlying mechanisms – a review // *Food and Chemical Toxicology*. 2015. Vol. 77. P. 58–63. DOI: 10.1016/j.fct.2014. 12.019; Gebel T., Foth H., Damm G., Freyberger A., Kramer P. J., Lilienblum W., ... Hengstler J. G. Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment // *Archives of Toxicology*. 2014. Vol. 88. № 12. P. 2191–2211. DOI: 10.1007/s00204-014-1383-7; Massarsky A., Trudeau V. L., Moon T. W. Predicting the environmental impact of nanosilver // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2014. Vol. 38 № 3. P. 861–873. DOI: 10.1016/j.etap.2014.10.006.

Материалы этих и ряда других, более поздних, публикаций легли в основу предлагаемого читателям обзора.

ВВЕДЕНИЕ

Международная организация по стандартизации ISO определяет наночастицу (НЧ) как мельчайший объект материи, имеющий определенные физические границы, и размеры которого в одном, двух или трех измерениях находятся в пределах от 1 до 100 нм¹. Российский «Словарь нанотехнологических и связанных с нанотехнологиями терминов»² определяет НЧ как изолированный твердофазный объект, имеющий отчетливо выраженную границу с окружающей средой, размеры которого во всех трех измерениях составляют от 1 до 100 нм. Помимо размера НЧ могут быть классифицированы по их физическим параметрам, например электрический заряд; химическим характеристикам, таким как состав ядра или оболочки НЧ; по форме (трубы, пленки, стержни и т. д.); по происхождению: естественные НЧ (содержащиеся в вулканической пыли, вирусные частицы и т. д.) и искусственные НЧ (ИНЧ). В обзоре будет уделено особое внимание ИНЧ.

Искусственные наночастицы и материалы (ИНМ) на их основе являются объектами и продуктами нанотехнологии – области фундаментальной и прикладной науки и техники, имеющей дело с совокупностью теоретического обоснования, практических методов исследования, анализа и синтеза, а также методов производства и применения продуктов с заданной атомной структурой путем контролируемого манипулирования отдельными атомами и молекулами.

В последнее десятилетие нанотехнологии были усовершенствованы во многих областях [1], в том числе в пищевой и сельскохозяйственной промышленности [2], медицине [3], реабилитации окружающей среды [4] и изготовлении многих других потребительских товаров [5]. Если в 2010 г. перечень потребительских товаров, содержащих наночастицы, насчитывал 1012 продуктов, производимых 409 компаниями, то в 2017 г. в этом перечне уже 1944 продукта, производимых 715 компаниями [6]. В этом списке около 25% продуктов включают наночастицы серебра (AgНЧ), а товары, содержащие наночастицы диоксида титана (TiОНЧ), составляют 6%, однако суммарный вес всех товаров, содержащих серебро, составляет лишь около 2% от веса товаров, содержащих наночастицы диоксида титана [5].

¹ <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:80004:-2:ed-1:v1:en> (дата обращения 19.10.2018).

² <http://thesaurus.rusnano.com/> (дата обращения 19.10.2018).

Согласно отчету [7], ожидается, что глобальный доход на рынке наноматериалов к 2022 г. достигнет 16,8 млрд долл. США (по сравнению с 7,3 млрд долл. США в 2016 г.) с предполагаемым ежегодным темпом роста в 15,5% в период между 2017 и 2022 г. Если эти прогнозы будут реализованы, необходимо принять меры предосторожности в отношении возможных экологических и медицинских проблем. Преимущества наноматериалов увеличиваются с увеличением точности их конструирования на наноуровне, что наделяет их высокой реакционной способностью и чувствительностью [8–11]. Наноматериалы, производимые для промышленного и коммерческого использования, могут проявлять токсичность по отношению к людям и окружающей среде [12].

Комплексное понимание физико-химических свойств наноматериалов и их взаимодействия с окружающей средой требуется для разработки нетоксичных или очень малотоксичных нанопродуктов. В отличие от их объемных аналогов, поверхностные химические и физико-химические характеристики наночастиц являются значительно более важными и могут заметно изменяться под действием среды посредством модификации поверхности, химического объединения и легирования [4], изменения зонной структуры и т. д. Биологическая активность ИНЧ может существенно возрастать благодаря инжинирингу химических и физических свойств. Такие изменения часто требуются, например, при решении проблемы доставки нанолечарств непосредственно к месту лечения [3]. Такая улучшенная биологическая, химическая и физическая активность обычно применима в различных областях. Например, легирование диоксида титана серой в значительной степени повышает реактивность видимого света по отношению к метиленовому синему из-за смещения края поглощения диоксида титана (TiO_2) в область более низких энергий [13, 14]. Эта повышенная реактивность неизбежно приводит к фотоэффективной токсичности в отношении эмбрионов рыбок Данио (*Danio rerio*) с выраженным поведенческим расстройством, связанным с повреждением ДНК [15]. Очевидно, что возможности модификации поверхностных свойств важны для обеспечения безопасного применения новых нанотехнологий для коммерческого использования [16]. В настоящее время большинство традиционных нанотоксикологических исследований сосредоточено на токсическом влиянии наноматериала на биологический субъект, например определенный организм, через нано-био-взаимодействия. Биологические субъекты содержат в себе макромолекулы, ткани и органы и изучаются как *in vitro*, так и *in vivo*.

Среди всех продуктов, получаемых с использованием нанотехнологий, по-видимому, на особом месте стоят потребительские товары. На такое обособление есть несколько причин. Первое – это товары, с которыми люди наиболее тесно соприкасаются в повседневной жизни, в быту и, следовательно, именно с ними с наибольшей вероятностью связаны риски для здоровья. Второе – время жизни этих продуктов незначительное и, следовательно, именно они и их производство обеспечивают большую часть

выброса НЧ в окружающую среду и риски для экологии. Третье – все аспекты использования нанокomпонентов этих товаров наиболее изучены. Особенно это относится к пищевым продуктам, при производстве и хранении которых использование ИНЧ неуклонно расширяется. Причины этого достаточно легко объясняются. Прежде всего, ИНЧ находят широкое применение в качестве противомикробных средств. Борьба с бактериальным повреждением является одним из наиболее важных разделов в производстве, переработке, транспортировке и хранении пищевых продуктов. Новые наноразмерные антимикробные средства продемонстрировали многообещающие результаты в вопросах сохранения качества пищевых продуктов, тем самым увеличивая срок хранения продуктов питания. Ряд наноматериалов из металлов и оксидов металлов уже давно считаются эффективными в качестве противомикробных препаратов. Под их влиянием происходит образование сравнительно большого количества активных реакционных форм кислорода (РФК), приводящее к окислительному стрессу для клеток бактерий и последующему их повреждению [17, 18]. Кроме того, высвобождение ионов металлов вне клетки, на поверхности клетки или внутри клетки может изменять клеточную структуру или функцию клетки. Таким образом, нанокomпозиты на основе металла или оксида металла используются в упаковке и покрытии пищевых продуктов или даже в качестве ингредиентов пищи.

Серебряные наночастицы и нанокomпозиты являются одними из наиболее широко используемых наноматериалов в качестве противомикробных препаратов в пищевой промышленности. Десятки содержащих серебро цеолитов или других материалов были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*англ.* Food and Drug Administration, FDA, US FDA) США для использования в качестве пищевых контактных материалов для целей дезинфекции [19]. Серебряные наночастицы, вероятно, служат источником ионов Ag^+ , связываясь с мембранными белками, образуя ямы, вызывая другие морфологические изменения [20] и катализируя генерацию РФК в бактериальных клетках, что впоследствии приводит к гибели клеток через окислительный стресс [21]. Тем не менее несколько последних исследований показали, что нанокomпозиты серебра безопасны для упаковки пищевых продуктов без каких-либо обнаруживаемых или незначительных уровней наночастиц серебра, которые высвобождаются и переносятся из пропитанных контейнеров в настоящие образцы пищи и имитаторы пищи [22, 23].

Нанокomпозиты обеспечивают дополнительную стабильность, что важно для поддержания антимикробной активности и снижения вероятности миграции ионов металлов в хранимые продукты. Полимеры в значительной степени спроектированы для образования нанокomпозитов с наноматериалами из металла или оксида металла для применения в пищевой промышленности. Среди этих полимеров наиболее широко используются в качестве

нанокomпозитов полиэтилен низкой плотности (ПЭНП), желатин, изотактический полипропилен и полимолочная кислота.

С появлением нанотехнологий изучается и производится широкий спектр наноразмерных цветных добавок. В настоящее время некоторые продукты из наноматериалов одобрены для использования в качестве пищевых добавок, которые играют важную роль в психологической привлекательности потребительских товаров. FDA США одобрило TiO_2 в качестве пищевой добавки с условием, что она не должна превышать 1%. Смеси цветных добавок для пищевых продуктов, изготовленные из TiO_2 , могут также содержать диоксид кремния (SiO_2) и / или оксид алюминия (Al_2O_3) в качестве диспергирующих добавок, но не более 2%.

SiO_2 используется, главным образом, для сгущения паст в качестве антиспекающего агента для поддержания свойств потока в порошкообразных продуктах, а также в качестве носителя ароматизаторов или ароматизаторов в пищевых продуктах и непродовольственных товарах. Он широко применяется в пищевых продуктах и зарегистрирован в Европейском сообществе (ЕС) в качестве пищевой добавки E551. Недавние исследования показали, что в порошкообразных пищевых материалах, содержащих E551, по крайней мере, часть SiO_2 имеет размер, находящийся в нанодиапазоне [24]. Более того, данные [25, 26] также показывают, что при потреблении продуктов, содержащих E551, эпителий кишечника, скорее всего, подвергается воздействию наноразмерного SiO_2 .

В дополнение к вышеупомянутым преимуществам ИНМ также постоянно совершенствуются для улучшения физических и механических свойств упаковки пищевых продуктов с точки зрения прочности на растяжение, жесткости, газопроницаемости, водостойкости, огнестойкости и т. д. Предназначенные для обеспечения этих свойств полимерные нанокomпозиты являются материалами нового поколения и обладают огромным потенциалом для применения в индустрии производства пищевых продуктов [27]. Поскольку эти новые полимерные наноматериалы намного прочнее [28], более огнестойкие [29], а также имеют большие возможности для использования в средствах защиты от ультрафиолетового излучения [30], они могут способствовать полному преобразованию индустрии упаковки пищевых продуктов [31]. Подробно эти вопросы раскрыты в обзорах [32, 33]. Примечательно, что биоразлагаемые полимерные нанокomпозиты из возобновляемых источников (биополимеры) появляются как альтернатива синтетическим пластиковым упаковочным материалам, особенно в тех областях, где используется кратковременная и одноразовая упаковка [34, 35].

Потенциальные опасности для людей и окружающей среды, связанные с использованием наноматериалов или нанопродуктов, были предметом многочисленных научных исследований, научных и научно-популярных публикаций, а также темой международных конференций. В июне 2016 г. в Бостоне состоялась 8-я международная конференция по нанотоксикологии. Участвующие в ней исследователи договорились о двух вещах: с од-

ной стороны, нет достаточно надежного обоснования того, что наноматериалы в целом считаются критическими с точки зрения влияния на здоровье; с другой стороны, эксперты также согласились с тем, что масса опубликованных данных не может использоваться для разумной оценки возможных негативных последствий для человека и окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vance M. E., Kuiken T., Vejerano E. P., McGinnis S. P., Hochella M. F., Rejeski D., Hull M. S. Nanotechnology in the real world: redeveloping the nanomaterial consumer products inventory // *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2015. Vol. 6. P. 1769–1780. DOI: 10.3762/bjnano.6.181.
2. He X. J., Hwang H. M. Nanotechnology in food science: Functionality, applicability, and safety assessment // *Journal of Food and Drug Analysis*. 2016. Vol. 24. № 4. P. 671–681. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.06.001.
3. He X. J., Aker W. G., Huang M. J., Watts J. D., Hwang H. M. Metal Oxide Nanomaterials in nanomedicine: applications in photodynamic therapy and potential toxicity // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 15. № 18. P. 1887–1900. DOI: 10.2174/1568026615666150506145251.
4. He X. J., Aker W. G., Pelaez M., Lin Y. F., Dionysiou D. D., Hwang H. M. Assessment of nitrogen-fluorine-codoped TiO₂ under visible light for degradation of BPA: Implication for field remediation // *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry*. 2016. Vol. 314. P. 81–92. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2015.08.014.
5. Keller A. A., McFerran S., Lazareva A., Suh S. Global life cycle releases of engineered nanomaterials // *Journal of Nanoparticle Research*. 2013. Vol. 15. № 6. P. 1692. DOI: 10.1007/s11051-013-1692-4.
6. Pourzahedi L., Vance M., Eckelman M. J. Life cycle assessment and release studies for 15 nanosilver-enabled consumer products: investigating hotspots and patterns of contribution // *Environmental Science & Technology*. 2017. Vol. 51. № 12. P. 7148–7158. DOI: 10.1021/acs.est.6b05923.
7. Zion Market Research. Nanomaterials market (metal oxide, metals, chemicals & polymers and others) for construction, chemical products, packaging, consumer goods, electrical and electronics, energy, health care, transportation and other applications: Global market perspective, comprehensive analysis and forecast, 2016–2022. 2017. URL: <https://www.zionmarketresearch.com/report/nanomaterials-market> (дата обращения 19.10.2018)/
8. Zhang H. C., Taujale S., Huang J. Z., Lee G. J. Effects of NOM on Oxidative Reactivity of Manganese Dioxide in Binary Oxide Mixtures with Goethite or Hematite // *Langmuir*. 2015. Vol. 31. № 9. P. 2790–2799. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b00101.
9. McShan D., Zhang Y., Deng H., Ray P. C., Yu H. T. Synergistic antibacterial effect of silver nanoparticles combined with ineffective antibiotics on drug resistant salmonella typhimurium DT104 // *Journal of Environmental Science and Health Part*

- C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews. 2015. Vol. 33. № 3. P. 369–384. DOI: 10.1080/10590501.2015.1055165.
10. Ray P. C., Yu H. T., Fu P. P. Nanogold-Based sensing of environmental toxins: excitement and challenges // Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews. 2011. Vol. 29. № 1. P. 52–89. DOI: 10.1080/10590501.2011.551315.
 11. He W. W., Wamer W., Xia Q. S., Yin J. J., Fu P. P. Enzyme-Like activity of nano-materials // Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews. 2014. Vol. 32. № 2. P. 186–211. DOI: 10.1080/10590501.2014.907462.
 12. Hu X. G., Zhou Q. X. Health and ecosystem risks of graphene // Chemical Reviews. 2013. Vol. 113. № 5. P. 3815–3835. DOI: 10.1021/cr300045n.
 13. Umebayashi T., Yamaki T., Tanaka S., Asai K. Visible light-induced degradation of methylene blue on S-doped TiO₂ // Chemistry Letters. 2003. Vol. 32. № 4. P. 330–331. DOI: 10.1246/cl.2003.330.
 14. Ohno T., Mitsui T., Matsumura M. Photocatalytic activity of S-doped TiO₂ photocatalyst under visible light // Chemistry Letters. 2003. Vol. 32. № 4. P. 364–365. DOI: 10.1246/cl.2003.364.
 15. He X. J., Aker W. G., Hwang H. M. An in vivo study on the photo-enhanced toxicities of S-doped TiO₂ nanoparticles to zebrafish embryos (*Danio rerio*) in terms of malformation, mortality, rheotaxis dysfunction, and DNA damage // Nanotoxicology. 2014. Vol. 8. P. 185–195. DOI: 10.3109/17435390.2013.874050.
 16. Ray P. C., Yu H. T., Fu P. P. Toxicity and environmental risks of nanomaterials: challenges and future needs // Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews. 2009. Vol. 27. № 1. P. 1–35. DOI: 10.1080/10590500802708267.
 17. Wu H., Yin J.-J., Wamer W. G., Zeng M., Lo Y. M. Reactive oxygen species-related activities of nano-iron metal and nano-iron oxides // Journal of Food and Drug Analysis. 2014. Vol. 22. № 1. P. 86–94. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.01.007.
 18. Fu P. P., Xia Q., Hwang H.-M., Ray P. C., Yu H. Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species // Journal of Food and Drug Analysis. 2014. Vol. 22. № 1. P. 64–75. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.01.005.
 19. U. S. FDA. Environmental Decision Memo for Food Contact Notification No. 1569. Biologist, Regulatory Team 2, Division of Biotechnology and GRAS Notice Review (HFS-255); 2015. URL: https://www.researchgate.net/publication/305397114_Nanotechnology_in_food_science_Functionality_applicability_and_safety_assessment (дата обращения 19.10.2018).
 20. Morones J. R., Elechiguerra J. L., Camacho A., Holt K., Kouri J. B., Ramirez J. T., Yacaman M. J. The bactericidal effect of silver nanoparticles // Nanotechnology. 2005. Vol. 16. № 10. P. 2346–2353. DOI: 10.1088/0957-4484/16/10/059.
 21. Kim J. S., Kuk E., Yu K. N., Kim J.-H., Park S. J., Lee H. J., ... Cho M.-H. Antimicrobial effects of silver nanoparticles // Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine. 2007. Vol. 3. № 1. P. 95–101. DOI: 10.1016/j.nano.2006.12.001.
 22. Addo Ntim S., Thomas T. A., Begley T. H., Noonan G. O. Characterisation and potential migration of silver nanoparticles from commercially available polymeric food contact materials // Food Additives & Contaminants: Part A. 2015. Vol. 32. № 6. P. 1003–1011. DOI: 10.1080/19440049.2015.1029994.
 23. Metak A. M., Nabhani F., Connolly S. N. Migration of engineered nanoparticles from packaging into food products // Lwt-Food Science and Technology. 2015. Vol. 64. № 2. P. 781–787. DOI: 10.1016/j.lwt.2015.06.001.

24. Dekkers S., Krystek P., Peters R. J. B., Lankveld D. P. K., Bokkers B. G. H., van Hoeven-Arentzen P. H., ... Oomen A. G. Presence and risks of nanosilica in food products // *Nanotoxicology*. 2011. Vol. 5. № 3. P. 393–405. DOI: 10.3109/17435390.2010.519836.
25. Peters R., Kramer E., Oomen A. G., Rivera Z. E. H., Oegema G., Tromp P. C., ... Bouwmeester H. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive // *Acs Nano*. 2012. Vol. 6. № 3. P. 2441–2451. DOI: 10.1021/nn204728k.
26. Athinarayanan J., Periasamy V. S., Alsaif M. A., Al-Warthan A. A., Alshatwi A. A. Presence of nanosilica (E551) in commercial food products: TNF-mediated oxidative stress and altered cell cycle progression in human lung fibroblast cells // *Cell Biology and Toxicology*. 2014. Vol. 30 № 2. P. 89–100. DOI: 10.1007/s10565-014-9271-8.
27. Youssef A. M. Polymer Nanocomposites as a New Trend for Packaging Applications // *Polymer-Plastics Technology and Engineering*. 2013. Vol. 52. № 7. P. 635–660. DOI: 10.1080/03602559.2012.762673.
28. Podsiadlo P., Kaushik A. K., Arruda E. M., Waas A. M., Shim B. S., Xu J., ... Kotov N. A. Ultrastrong and stiff layered polymer nanocomposites // *Science*. 2007. Vol. 318. № 5847. P. 80–83. DOI: 10.1126/science.1143176.
29. Laoutid F., Bonnaud L., Alexandre M., Lopez-Cuesta J. M., Dubois P. New prospects in flame retardant polymer materials: From fundamentals to nanocomposites // *Materials Science & Engineering R-Reports*. 2009. Vol. 63. № 3. P. 100–125. DOI: 10.1016/j.mser.2008.09.002.
30. Lizundia E., Ruiz-Rubio L., Luis Vilas J., Manuel Leon L. Poly(L-lactide)/ZnO nanocomposites as efficient UV-shielding coatings for packaging applications // *Journal of Applied Polymer Science*. 2016. Vol. 133. № 2. P. 42426. DOI: 10.1002/app.42426.
31. Silvestre C., Duraccio D., Cimmino S. Food packaging based on polymer nanomaterials // *Progress in Polymer Science*. 2011. Vol. 36. № 12. P. 1766–1782. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.02.003.
32. de Azeredo H. M. C. Nanocomposites for food packaging applications // *Food Research International*. 2009. Vol. 42. № 9. P. 1240–1253. DOI: 10.1016/j.foodres.2009.03.019.
33. Arora A., Padua G. W. Review: nanocomposites in food packaging // *Journal of Food Science*. 2010. Vol. 75. № 1. P. R43–R49. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2009.01456.x.
34. Rhim J.-W., Park H.-M., Ha C.-S. Bio-nanocomposites for food packaging applications // *Progress in Polymer Science*. 2013. Vol. 38. № 10–11. P. 1629–1652. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2013.05.008.
35. Avella M., De Vlieger J. J., Errico M. E., Fischer S., Vacca P., Volpe M. G. Biodegradable starch/clay nanocomposite films for food packaging applications // *Food Chemistry*. 2005. Vol. 93. № 3. P. 467–474. DOI: 10.1016/j.foodchem.2004.10.024.

1. НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

По некоторым оценкам, сегодня во всем мире производится и используется около 450 т в год серебряных наночастиц (AgНЧ) [1]. Основная часть AgНЧ, используется в медицине как антисептик. Исторически сложилось так, что создание и использование AgНЧ началось намного раньше, чем появился термин «нанотехнология», а сама нанотехнология сформировалась как научная дисциплина.

История использования AgНЧ и их биоцидных свойств весьма примечательна и поучительна [2]. Первое упоминание в научной литературе о стабилизированном коллоидном растворе серебра относится к 1889 г. [3]. Средний диаметр частиц, полученных этим методом, составляет от 7 до 9 нм [4]. Их размер и стабилизация цитратом* идентичны наносеребру, о получении которого с использованием нитрата серебра и цитрата натрия сообщалось в публикациях [5, 6]. Стабилизация наносеребра с использованием белков была описана еще в 1902 г. для продукта под названием «Collargol» [7]. Такой вид наносеребра изготавливали коммерчески с 1897 г. и использовали для медицинских нужд [8]. «Collargol» имеет средний размер частиц 10 нм [9], и еще в 1907 г. их диаметр был определен как находящийся в нанодиапазоне [10]. В последующие десятилетия были изобретены и другие препараты наночастиц серебра. В 1953 г. запатентованы, например, наночастицы серебра, стабилизированные желатином, с диаметром 2–20 нм [11], углерод, пропитанный наночастицами серебра с диаметром частиц менее 25 нм [12]. Важно отметить, что, например, следующим заявлением в патенте: «Для правильной эффективности серебро должно быть диспергировано как частицы коллоидного размера менее 250 Å (менее 25 нм) в размере кристаллитов» [12, с. 1] еще в 1968 г. изобретатели наносеребряных составов, поняли и показали, что биоцидность состава требует наноразмерного серебра.

С конца XX – начала XXI в. для синтеза AgНЧ стали использовать различные методы: химические, электрохимические, сонохимические*, фотохимические, в том числе термическое разложение, лазерное облучение, микроволновое облучение, лазерная абляция и др.

* Здесь и далее помечены слова, значение которых вынесено в глоссарий.

Однако однородные сферические AgНЧ могут быть получены с использованием ограниченного числа методов. Химическое восстановление по-прежнему является наиболее распространенной стратегией синтеза AgНЧ, скорее всего, из-за простоты метода и оборудования. В общем, получение НЧ путем химического восстановления содержит два основных этапа: восстановление (с использованием, например, борогидридов, цитрата натрия, гидразина, формальдегида, гидроксилamina, насыщенных и ненасыщенных спиртов, лимонной и щавелевой кислот, полиолов*, сахаров, перекиси водорода, монооксида углерода) и стабилизация (с использованием, например, анилина [13], аскорбиновой кислоты [14], бромида цетилтриметиламмония [15, 16], поливинилового спирта [17], поли(винилпирролидона) [18, 19], поли(этиленгликоля) [20], цитрата натрия [6], дубильной кислоты [21], дендримеров*, полимеров и поверхностно-активных веществ).

В 2017 г. была опубликована работа, в которой описан способ получения монодисперсных AgНЧ, основанный на восстановлении нитрата серебра смесью цитрата натрия и дубильной кислоты. Этот способ позволил приготовить НЧ однородные по форме и размеру (около 30 нм). Такие наночастицы были стабилизированы комплексом дубильной кислоты и цитрата натрия [22].

В последнее десятилетие для синтеза AgНЧ стали интенсивно использовать методы зеленой химии*. В БД Web of Science по запросу «Green Synthesis of Silver Nanoparticles» было найдено 637 публикаций трудов конференций и журнальных статей, из которых 9 обзоров. В наиболее поздних и полных обзорах [23, 24] приводятся данные об использовании 27 видов водорослей и растений и 23 видов грибов и бактерий.

Во всех обзорах подчеркиваются преимущества использования методов зеленой химии. В последнее время появилось несколько растительных экстрактов в качестве новых ресурсов с помощью которых можно получать безопасные и нетоксичные наночастицы [25–27, 28–32]. Фактически, биосинтез минимизирует затраты энергии и воздействие на окружающую среду по сравнению с обычными методами химического синтеза. Кроме того, высокая специфичность биомолекул, участвующих в процессе биосинтеза, может обеспечить эффективный контроль размера и формы AgНЧ, что имеет решающее значение для оптимизации приложений. Использование растений в качестве устойчивых и возобновляемых ресурсов в синтезе AgНЧ более выгодно по сравнению с использованием микроорганизмов, поскольку для их применения требуются дорогостоящие методы поддержания микробных культур и больше времени для синтеза. Преимущества методов синтеза AgНЧ с использованием растительных экстрактов состоят в том, что они экономичны, энергоэффективны; обеспечивают более здоровые рабочие места; защищают здоровье человека и окружающую среду, обеспечивая меньшее количество отходов и производство более безопасной продукции [33]. Кроме того, ранее сообщалось, что

восстановительный потенциал растительных экстрактов заметно выше, чем у микробных культур [34]. Отходы, образующиеся при использовании микроорганизмов, скорее всего, будут более опасными для окружающей среды в зависимости от типа микробов, участвующих в синтезе. Следовательно, синтез, опосредуемый растениями, приводит к меньшему загрязнению и, таким образом, снижает воздействие на окружающую среду.

W. S. Seung и др. [35] определили, что различные физико-химические свойства AgНЧ, такие как распределение по размерам, площадь поверхности, общая морфология и агрегация, могут существенно влиять на физиологические взаимодействия между наноматериалами и целевыми биологическими областями.

Антибактериальные действия AgНЧ на грамположительные и грамотрицательные бактериальные штаммы, полученные методами зеленой химии, различны и конкурируют между собой. Существуют противоречивые сообщения об антибактериальном воздействии AgНЧ на грамположительные и грамотрицательные бактерии. По мнению некоторых исследователей, грамотрицательные бактерии более чувствительны к AgНЧ по сравнению с грамположительными [36–39]. Но ряд исследователей [40–43] наблюдали обратные результаты. Разная чувствительность обоих видов бактерий может быть отнесена к различию в структурных характеристиках бактериальных видов [38, 40], а также из-за отличий по форме и размеру AgНЧ, времени воздействия и питательной среды, используемой при анализе антибактериального действия [43]. Антибактериальное действие AgНЧ довольно сложно и недостаточно изучено, в то же время оно ориентировочно может быть разделено на два типа: ингибирующее и бактерицидное. При действии первого типа бактериальные клетки не погибают, но их деление резко замедляется, в то время как при действии второго типа бактериальные клетки умирают из-за воздействия AgНЧ [44]. Авторы [37] описали переход от ингибирующего действия AgНЧ к почти бактерицидному при увеличении концентрации используемых AgНЧ [37].

Несмотря на многочисленность публикаций по биосинтезу AgНЧ и их применению, необходимо отметить, что результаты исследований мало сопоставимы друг с другом. Особенно это касается токсикологического действия получаемых AgНЧ. Это объясняется отсутствием общепринятых стандартизованных методов исследования.

Уникальные свойства AgНЧ привлекли внимание представителей различных видов деятельности и многих отраслей промышленности, особенно тех, в которых антисептический эффект AgНЧ наиболее желателен. Это медицина, косметология, фармацевтика, пищевая, текстильная, строительная отрасли, и другие отрасли промышленности [45, 46]. Особенно важным является использование наночастиц серебра в терапии. Была разработана технология получения синтетических материалов, пропитанных AgНЧ, которые могут быть использованы для производства катетеров. Покрытие, содержащее наночастицы серебра, обладает антибактериаль-

ными и дезинфицирующими свойствами. В тестах *in vitro* подтверждается ингибирование бактериальной флоры, причем эффект сохраняется в течение 72 часов [47].

В патенте США [48] описан способ получения гранул, покрытых наночастицами серебра, действующими в качестве антибактериального и противогрибкового агента. Этот продукт инактивирует широкий спектр бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Providencia stuarti*, *Vibrio vulnificus*, *Bacillus subtilis* и *Streptococcus paratyphi*. Состав матричных гранул позволяет использовать их в качестве компонентов различных видов гигиенических препаратов, таких как мази, лосьоны, средства для полоскания рта, промывки глаз или других зараженных частей тела.

Были также исследованы свойства полилактидного* композита с наночастицами серебра [49]. Его биоцидная активность наблюдалась против двух бактериальных штаммов – *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. 5%-ная концентрация наночастиц серебра была достаточной для снижения роста бактерий примерно на 70%. Авторы сообщают, что этот композит может быть ингредиентом волокнистой мембраны, используемой в качестве основы для тканевой инженерии. Серебряные наночастицы также используются в материалах, применяемых для лечения ран и ожогов. AgНЧ внедряются в гидрофильное покрытие в составе волокнистого композита. Этот слой находится в прямом контакте с поверхностью кожи, и его основной задачей является дезинфекция ран и абсорбция биологических жидкостей.

AgНЧ находят широкое применение в потребительских продуктах благодаря своим противогрибковым, антибактериальным, противовирусным и противомикробным свойствам. Среди таких товаров: ткани и изделия из них, пластики и изделия из них, включая детские бутылочки и пустышки, дезодоранты и другие спреи, косметика, фильтры для воды, шампуни, зубные пасты и другие товары [50–59]. Такой широкий спектр потребительской продукции со сравнительно коротким временем жизни вызывает довольно большую нагрузку на окружающую среду и ставит вопросы об экологических рисках.

Глобальное использование продуктов, содержащих AgНЧ, позволяет с уверенностью говорить, что люди и окружающая среда могут подвергаться воздействию AgНЧ [60–64]. Это воздействие может происходить в течение нескольких фаз продолжительности жизни AgНЧ: от производства и распределения, до использования конечного продукта и утилизации бытовых потребительских товаров, которые накапливаются в течение срока годности. Это ткани и изделия из них; пищевые материалы, такие как контейнеры, кухонные приборы; косметика и дезодоранты; фильтры для воды; игрушки и пищевые добавки [65–67]. AgНЧ могут попадать в окружающую среду с потоками сточных вод и с канализационными стоками. Показано, что в очистных сооружениях AgНЧ сохраняются в осадках сточных вод [65, 68, 69].

В ряде работ изучалось образование различных химических форм серебра и выделение Ag^+ из функционализированных серебром коммерческих продуктов [70]. В работах было исследовано вымывание серебра из функционализированной ткани и изделий из них [70–75], из медицинских устройств [74], красок [75]. Было обнаружено, что для функционализированных продуктов форма наночастиц Ag и способ их введения влияют на количество выделяемого Ag^+ [72].

В исследовании 2017 г. было обнаружено, что коммерчески доступные зубные щетки, содержащие AgНЧ, могут выделять их в раствор, и этот процесс может являться потенциальной угрозой, как для потребителей, так и для окружающей среды. Общие уровни Ag, выделенного из зубных щеток, были в диапазоне нг/л. Хотя авторы [76] заявили, что риск воздействия серебра из зубных щеток на человека и окружающую среду был незначительным, они отметили, что неопределенность в отношении этого риска сохраняется.

Химические формы, которые AgНЧ образуют после того, как попадают в окружающую среду, представляют интерес, поскольку воздействие на окружающую среду может быть связано с тем, какими формами они представлены в растворе. (Нужно отметить, что особенно важно это в отношении доминирующих форм.) Известно, что раствор может быть истинным и коллоидным, а AgНЧ могут образовывать ассоциаты и агрегаты, то есть состояния AgНЧ в водной системе могут регулироваться сложными реакциями и отношениями и зависеть от нескольких факторов: содержания органического вещества, концентрации лигандов, pH и ионной силы [77]. В исследовании [78] был сделан вывод о сложном характере физико-химического поведения AgНЧ в водной среде и предложено провести дополнительные исследования, чтобы полностью понять кинетику растворения НЧ. Авторы отметили, что существующие предположения о решающем значении свободной энергии Гиббса образования AgНЧ в водных средах и высвобождение ионов серебра через растворение НЧ не полностью описывают реальную судьбу AgНЧ.

В водной среде различные физические и химические параметры влияют на судьбу AgНЧ. Растворение AgНЧ включает стадию окисления от Ag^0 до Ag^+ . Этот процесс сложный и на него влияют размеры частиц, их концентрация, температура, концентрация растворенного кислорода, pH, наличие лигандов и ионная сила [78–80]. Меньшие по размеру AgНЧ растворяются быстрее, чем более крупные частицы [81]. Было отмечено, что агрегация частиц уменьшает удельную площадь поверхности и, следовательно, замедляет скорость растворения, с прекращением растворения, когда размер частиц становится достаточно большим [78, 80]. Высокие концентрации НЧ уменьшают растворение AgНЧ из-за того, что при более высоких концентрациях частицы, вероятно, быстрее образуют агрегаты, чем при более низких концентрациях; затем агрегация ингибирует растворение [78, 82].

Показано, что рост температуры увеличивает скорость растворения AgНЧ [80]. Скорость растворения частиц уменьшается с увеличением pH [78, 80]. Тип покрытия на частицах также влияет на их растворение. Было обнаружено, что как в пресной, так и в морской воде AgНЧ с цитратным покрытием имеют более высокие скорости растворения, чем частицы, покрытые поливинилпирролидоном (ПВП) [83]. Присутствие лигандов может также влиять на растворение. В работе [84] было описано начальное увеличение растворения AgНЧ в присутствии цистеина*, в то время как их растворение не сильно зависит от присутствия хлоридов и фульвокислот*.

AgНЧ могут подвергаться агрегации или агломерации в природных водах [77]. Агрегация AgНЧ является термодинамически выгодной [78]. Агрегация НЧ часто моделируется с использованием теории Дерягина–Ландау–Фервея–Овербека (ДЛФО) [85]. В модели ДЛФО агрегация НЧ зависит от баланса между силами электростатического отталкивания и вандер-ваальсовыми силами притяжения [78, 85, 86]. На агрегацию НЧ влияют несколько факторов, в том числе размер частиц и их концентрация [77, 78, 87, 88]. Покрытия добавляются к AgНЧ для стабилизации частиц и предотвращения агрегации. В работе [87] было исследовано влияние нескольких стабилизирующих агентов на агрегацию частиц. Авторы обнаружили, что стерически (ПВП) и электростерически (разветвленный полиэтиленмин) стабилизированные AgНЧ менее склонны к агрегации по сравнению с электростатически (H₂ и цитрат) стабилизированными AgНЧ. Ранее отмечалось, что возрастающая ионная сила, и особенно присутствие двухвалентных катионов, таких как Ca²⁺ и Mg²⁺, увеличивает скорость агрегации частиц [88].

Присутствие растворенного органического вещества ингибировало агрегацию AgНЧ [88]. Установлено, что скорость агрегации AgНЧ с цитратным покрытием возрастает, когда в воде присутствует растворенный кислород [82]. pH раствора может сильно влиять на агрегацию покрытых цитратом AgНЧ в кислой среде (pH = 3), в то время как агрегация частиц, покрытых ПВП, не изменяется при изменении pH [87]. Агрегирование и агломерация AgНЧ делают частицы более склонными к выделению из жидкой фазы в осадок, по сравнению с отдельными НЧ [77]. Было продемонстрировано [89–91], что гуминовые кислоты* могут индуцировать образование НЧ при экологически значимых концентрациях НЧ. Этот пример «естественного вмешательства» в образование НЧ подкрепляет необходимость рассмотрения полного жизненного цикла загрязняющего вещества, поскольку на него могут влиять такие внешние факторы, как гуминовые кислоты, внедренные в водную экосистему. При растворении Ag⁺ может образовываться новые (отличные от аква-) химические формы по реакциям с лигандами, встречающимися в окружающей среде. Важные химические формы серебра, которые образуются в водной среде, включают AgCl, Ag₂S, Ag₂O и комплексы серебра (I) [78]. На поверхности осадков, где присутствует кислород и сульфиды в основном отсутствуют, серебро

преимущественно образует комплексы с органическими лигандами, тогда как в более глубоких отложениях, где кислорода нет, Ag^+ имеет тенденцию образовывать прочные сульфидные комплексы [77]. Серебро имеет высокое сродство с тиольными (SH) и сульфидными (S^{2-}) лигандами [92]. Химические формы серебра в водной системе имеют большое значение, поскольку его токсичность тесно связана с его формой [93]. Было также высказано предположение, что в природных водах Ag^+ имеет тенденцию связываться с взвешенными в воде веществами [65, 77].

Поведение нанотоксинов, включая AgНЧ в водной среде, будет оказывать существенное влияние на индуцированное токсическое воздействие. Как обсуждалось ранее, образование новых форм серебра может происходить практически на любой стадии жизненного цикла от синтеза до стока и, следовательно, на границе с целевыми матрицами, биологическими организмами и живыми существами. Эти явления и сопутствующие помехи особенно важны для исследователей, пытающихся оценить токсикологический риск AgНЧ. Тестовые матрицы могут влиять на биодоступность и чувствительность. Учитывая наличие огромного количества различных доступных наночастиц, отсутствие достаточных знаний о реальных концентрациях НЧ в окружающей среде, существенные помехи от внешних факторов, как в окружающей среде, так и в лабораторных условиях и существование множества доступных тестов, предложен большой набор существующих экотоксикологических данных для ряда водных организмов [94–100].

AgНЧ несомненно оказывают токсическое действие на обитателей пресных вод и это токсическое действие во многих исследованиях строго доказано, но для концентраций на порядки большие, чем в реальных пресноводных экосистемах. Исследования с большими дозами AgНЧ позволяют вскрыть механизм токсического действия, гипотетическую потенциальную угрозу. Однако эти исследования не позволяют давать рекомендации об использовании или отказе от применения AgНЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keller A. A., McFerran S., Lazareva A., Suh S. Global life cycle releases of engineered nanomaterials // *Journal of Nanoparticle Research*. 2013. Vol. 15. № 6. P. 1–17. DOI: 10.1007/s11051-013-1692-4.
2. Nowack B., Krug H. F., Height M. 120 years of nanosilver history: implications for policy makers // *Environmental Science & Technology*. 2011. Vol. 45. № 4. P. 1177–1183. DOI: 10.1021/es103316q.

3. Lea M. C. On allotropic forms of silver // *American Journal of Science* 1889. Vol. 37. P. 476–491.
4. Frens G., Overbeek J. T. Carey Leas colloidal silver // *Kolloid-Zeitschrift und Zeitschrift für Polymere*. 1969. Bd 233. № 1–2. S. 922–926.
5. Henglein A., Giersig M. Formation of colloidal silver nanoparticles: capping action of citrate // *Journal of Physical Chemistry B*. 1999. Vol. 103. № 44. P. 9533–9539. DOI: 10.1021/jp9925334.
6. Dong X., Ji X., Wu H., Zhao L., Li J., Yang W. Shape control of silver nanoparticles by stepwise citrate reduction // *Journal of Physical Chemistry C*. 2009. Vol. 113. № 16. P. 6573–6576. DOI: 10.1021/jp900775b.
7. Paal C. Über colloidales Silber // *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 1902. Bd 35. № 2. S. 2224–2236.
8. Boese K. Über Collargol, seine Anwendung und seine Erfolge in der Chirurgie und Gynækologie // *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*. 1921. Bd 163. № 1–2. S. 62–84.
9. Богданчикова Н. Е., Курбатов А. В., Третьяков В. В. Родионов П. П. Активность препаратов коллоидного серебра по отношению к вирусу оспы // *Химико-фармацевтический журнал*. 1992. Т. 26. № 9–10. С. 778–779.
10. Bechhold H. Die Gallertfiltration // *Zeitschrift für Chemie und Industrie der Kolloide*. 1907. Bd 2. № 3–9. S. 33–41.
11. Pat. 2927052 (US), IPC: A01N59/16. Process of producing oligodynamic metal biocides / Moudry Z. V.; applicant(s): US Movidyn Corp, publ. 01.03.1960.
12. Pat. 3374608 (US), IPC: B01D53/64. Silver impregnated carbon / Manes M.; applicant(s): Pittsburgh Activated Carbon Company, publ. 26.03.1968.
13. Tan Y. W., Li Y. F., Zhu D. B. Preparation of silver nanocrystals in the presence of aniline // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2003. Vol. 258. № 2. P. 244–251. DOI: 10.1016/s0021-9797(02)00151-0.
14. Qin Y., Ji X., Jing J., Liu H., Wu H., Yang W. Size control over spherical silver nanoparticles by ascorbic acid reduction // *Colloids and Surfaces A-Physicochemical and Engineering Aspects*. 2010. Vol. 372. № 1–3. P. 172–176. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2010.10.013.
15. Khan Z., Al-Thabaiti S. A., Obaid A. Y., Khan Z. A., Al-Youbi A. A. O. Shape-directing role of cetyltrimethylammonium bromide in the preparation of silver nanoparticles // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2012. Vol. 367. P. 101–108. DOI: 10.1016/j.jcis.2011.10.014.
16. Zaheer Z., Rafiuddin. Silver nanoparticles formation using tyrosine in presence cetyltrimethylammonium bromide // *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*. 2012. Vol. 89. P. 211–215. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.09.013.
17. Bhatte K. D., Deshmukh K. M., Patil Y. P., Sawant D. N., Fujita S.-I., Arai M., Bhanage B. M. Synthesis of powdered silver nanoparticles using hydrogen in aqueous medium // *Particulology*. 2012. Vol. 10. № 1. P. 140–143. DOI: 10.1016/j.partic.2011.05.005.
18. Kang S. W., Kang Y. S. Silver nanoparticles stabilized by crosslinked poly (vinyl pyrrolidone) and its application for facilitated olefin transport // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2011. Vol. 353. № 1. P. 83–86. DOI: 10.1016/j.jcis.2010.09.033.
19. Zielinska A., Skwarek E., Zaleska A., Gazda M., Hupka J. Preparation of silver nanoparticles with controlled particle size In // *22nd Conference of the European Colloid and Interface Society, Ecis, 2008, 2009*. Vol. 1. P. 1560–1566.
20. Luo C. C., Zhang Y. H., Zeng X. W., Zeng Y. W., Wang Y. G. The role of poly (ethylene glycol) in the formation of silver nanoparticles // *Journal of Colloid and Interface Science*. 2005. Vol. 288. № 2. P. 444–448. DOI: 10.1016/j.jcis.2005.03.005.

21. Yi Z., Li X., Xu X., Luo B., Luo J., Wu W., ... Tang Y. Green, effective chemical route for the synthesis of silver nanoplates in tannic acid aqueous solution // *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects*. 2011. Vol. 392. № 1. P. 131–136. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2011.09.045.
22. Ranoszek-Soliwoda K., Tomaszewska E., Socha E., Krzyczmonik P., Ignaczak A., Orłowski P., ... Grobelny J. The role of tannic acid and sodium citrate in the synthesis of silver nanoparticles // *Journal of Nanoparticle Research*. 2017. Vol. 19. № 8. P. 1–15. DOI: 10.1007/s11051-017-3973-9.
23. Abdelghany T. M., Al-Rajhi A. M. H., Al Abboud M. A., Alawlaqi M. M., Magdah A. G., Helmy E. A. M., Mabrouk A. S. Recent advances in green synthesis of silver nanoparticles and their applications: about future directions : a review // *Bionanoscience*. 2018. Vol. 8. № 1. P. 5–16. DOI: 10.1007/s12668-017-0413-3.
24. Srikar S. K., Giri D. D., Pal D. B., Mishra P. K., Upadhyay S. N. Green synthesis of silver nanoparticles : a review // *Green and Sustainable Chemistry*. 2016. Vol. 6. P. 34–56. DOI: 10.4236/gsc.2016.61004.
25. Saminathan K. Biosynthesis of silver nanoparticles from dental caries causing fungi *Candida albicans* // *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2015. Vol. 4. № 3. P. 1084–1091. <http://www.ijcmas.com> (дата обращения 19.10.2018).
26. Ghasem R., Fahimeh A., Alireza K. Mycosynthesis of silver nanoparticles from *Candida albicans* and its antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 15. № 2. P. 371–375. DOI: 10.4314/tjpr.v15i2.21.
27. Ashish K. S., Vandana R., Dattu S., Shivaraj N., Prema K., Jasmine M., Manzoorul H. Bioactive silver nanoparticles from endophytic fungus *Fusarium sp.* isolated from an ethanomedicinal plant *Withaniasomnifera* (Ashwagandha) and its antibacterial activity // *International Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2015. Vol. 5. № 1. P. 15–19. <https://www.urpjournals.com/journals.php?journalID=20> (дата обращения 19.10.2018).
28. Divya K., Kurian L. C., Vijayan S., Jisha M. S. Green synthesis of silver nanoparticles by *Escherichia coli*: analysis of antibacterial activity // *Journal of Water and Environmental Nanotechnology*. 2016. Vol. 1. № 1. P. 63–74. DOI: 10.7508/JWENT.2016.01.008.
29. Gandhi H., Khan S. Biological synthesis of silver nanoparticles and its antibacterial activity // *Journal of Nanomedicine and Nanotechnology*. 2016. Vol. 7. P. 366. DOI:10.4172/2157-7439.1000366.
30. Quinteros M. A., Cano Aristizabal V., Dalmasso P. R., Paraje M. G., Paez P. L. Oxidative stress generation of silver nanoparticles in three bacterial genera and its relationship with the antimicrobial activity // *Toxicology in Vitro*. 2016. Vol. 36. P. 216–223. DOI: 10.1016/j.tiv.2016.08.007.
31. Rathod D., Golinska P., Wypij M., Hanna D., Mahendra, R. A new report of *Nocardiosisvalliformis* strain OT1 from alkaline Lonar crater of India and its use in synthesis of silver nanoparticles with special reference to evaluation of antibacterial activity and cytotoxicity // *Medical Microbiology and Immunology*. 2016. Vol. 205. № 5. P. 435–447. DOI: 10.1007/s00430-016-0462-1.
32. Anbazhagan M., Parthiban S., Vini R., Sreelekha Y., Asokan B., Abdul A., Sivashanmugam K., Kodiveri M. G. Synthesis and larvicidal activity of low-temperature stable silver nanoparticles from psychrotolerant *Pseudomonas mandelii* // *Environmental Science and Pollution Research*. 2015. Vol. 22. P. 5383–5394. DOI 10.1007/s11356-014-3735-5.

33. Ahmed S., Ahmad M., Swami B. L., Ikram S. A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: a green expertise // *Journal of Advanced Research*. 2016. Vol. 7. № 1. P. 17–28. DOI: 10.1016/j.jare.2015.02.007.
34. Emmanuel R., Palanisamy S., Chen S.-M., Chelladurai K., Padmavathy S., Saravanan M., ... Al-Hemaid F. M. A. Antimicrobial efficacy of green synthesized drug blended silver nanoparticles against dental caries and periodontal disease causing microorganisms // *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2015. Vol. 56. P. 374–379. DOI: 10.1016/j.msec.2015.06.033.
35. Seung W. S., In H. S., Soong H. U. Role of physicochemical properties in nanoparticle toxicity // *Nanomaterials*. 2015. Vol. 5. P. 1351–1365. DOI: 10.3390/nano5031351.
36. Mukunthan K. S., Elumalai E. K., Patel E. N., Murty V. R. *Catharanthus roseus*: a natural source for synthesis of silver nanoparticle // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2011. Vol. 1. P. 270–274. DOI: 10.1016/S2221-1691(11)60041-5.
37. Dehnavi A. S., Raisi A., Aroujalian A. Control size and stability of colloidal silver nanoparticles with antibacterial activity prepared by a green synthesis method // *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. 2013. Vol. 43. P. 543–551. DOI: 10.1080/15533174.2012.741182.
38. Gopinath V., Mubarakali D., Priyadarshini S., Priyadarshini N. M., Thajuddin N., Velusamy P. Biosynthesis of silver nanoparticles from *Tribulus terrestris* and its antimicrobial activity: A novel biological approach // *Colloids and Surfaces B: Bio-interfaces*. 2012. Vol. 96. P. 69–74. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.03.023.
39. Zhang M., Zhang K., Gussem B. D., Verstraete W., Field, R. The antibacterial and anti-biofouling performance of biogenic silver nanoparticles by *Lactobacillus fermentum* // *The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*. 2014. Vol. 30. P. 347–357. DOI: 10.1080/08927014.2013.873419.
40. Kora A. J., Sashidhar R. B., Arunachalam J. Gum kondagogu (*Cochlospermum gossypium*): A template for green synthesis and stabilization of silver nanoparticles with antibacterial application // *Carbohydrate Polymers*. 2010. Vol. 82. P. 670–679. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.05.034.
41. Khalil M. M. H., Ismail E. H., El-Bhaghdady K. Z., Mohamed D. Green synthesis of silver nanoparticles using olive leaf extract and its antibacterial activity // *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 7. P. 1131–1139. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.04.007.
42. Das S. K., Khan M. M. R., Guha A. K., Das A. K., Mandal A. B. Silver-nano bio-hybride material: Synthesis, characterization and application in water purification // *Bioresource Technology*. 2012. Vol. 124. P. 495–499. DOI: 10.1016/j.biortech.2012.08.071.
43. Raut R. W., Mendhulkar V. D., Kashid S. B. Photosensitized synthesis of silver nanoparticles using *Withania somnifera* leaf powder and silver nitrate // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2014. Vol. 132. P. 45–55. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2014.02.001.
44. Perni S., Hakala V., Prokopovich K. Biogenic synthesis of antimicrobial silver nanoparticles capped with L-cystine // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2014. Vol. 460. P. 219–224. DOI:10.1016/j.colsurfa.2013.09.034.
45. Abou El-Nour K. M. M., Eftaiha A. A., Al-Warthan A., Ammar R. A. A. Synthesis and applications of silver nanoparticles // *Arabian Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 3. № 3. P. 135–140. DOI: 10.1016/j.arabjc.2010.04.008.

46. Okafor F., Janen A., Kukhtareva T., Edwards V., Curley M. Green synthesis of silver nanoparticles, their characterization, application and antibacterial activity // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013. Vol. 10. № 10. P. 5221–5238. DOI: 10.3390/ijerph10105221.
47. Roe D., Karandikar B., Bonn-Savage N., Gibbins B., Rouillet J.-B. Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008. Vol. 61. № 4. P. 869–876. DOI: 10.1093/jac/dkn034.
48. Yan J., Cheng J. Nanosilver – containing antibacterial and antifungal granules and methods for preparing and using the same, US 6379712 B1.
49. Li L., Li Y., Li J. S., Yao L., Mak A. F. T., Ko F., Qin L. Antibacterial properties of nanosilver PLLA fibrous membranes // *Journal of Nanomaterials*. 2009. DOI: 10.1155/2009/168041.
50. Vance M. E., Kuiken T., Vejerano E. P., McGinnis S. P., Hochella M. F., Jr., Rejeski D., Hull M. S. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory // *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2015. Vol. 6. P. 1769–1780. DOI: 10.3762/bjnano.6.181.
51. Tulve N. S., Stefaniak A. B., Vance M. E., Rogers K., Mwilu S., LeBouf R. F., ... Marr L. C. Characterization of silver nanoparticles in selected consumer products and its relevance for predicting children's potential exposures // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015. Vol. 218. № 3. P. 345–357. DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.02.002.
52. Benn T., Cavanagh B., Hristovski K., Posner J. D., Westerhoff P. The release of nanosilver from consumer products used in the home // *Journal of Environmental Quality*. 2010. Vol. 39. № 6. P. 1875–1882. DOI: 10.2134/jeq2009.0363.
53. Benn T. M., Westerhoff P. Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics // *Environmental Science & Technology*. 2008. Vol. 42. № 11. P. 4133–4139. DOI: 10.1021/es7032718.
54. Cleveland D., Long S. E., Pennington P. L., Cooper E., Fulton M. H., Scott G. I., ... Wood L. Pilot estuarine mesocosm study on the environmental fate of Silver nanomaterials leached from consumer products // *Science of the Total Environment*. 2012. Vol. 421. P. 267–272. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.01.025.
55. Meyer D. E., Curran M. A., Gonzalez M. A. An examination of silver nanoparticles in socks using screening-level life cycle assessment // *Journal of Nanoparticle Research*. 2011. Vol. 13. № 1. P. 147–156. DOI: 10.1007/s11051-010-0013-4.
56. Echegoyen Y., Nerin C. Nanoparticle release from nano-silver antimicrobial food containers // *Food and Chemical Toxicology*. 2013. Vol. 62. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.fct.2013.08.014.
57. Maneerung T., Tokura S., Rujiravanit R. Impregnation of silver nanoparticles into bacterial cellulose for antimicrobial wound dressing // *Carbohydrate Polymers*. 2008. Vol. 72. № 1. P. 43–51. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.07.025.
58. Perelshtein I., Applerot G., Perkas N., Guibert G., Mikhailov S., Gedanken A. Sonochemical coating of silver nanoparticles on textile fabrics (nylon, polyester and cotton) and their antibacterial activity // *Nanotechnology*. 2008. Vol. 19. № 24. DOI: 10.1088/0957-4484/19/24/245705.
59. Tulve N. S., Stefaniak A. B., Vance M. E., Rogers K., Mwilu S., LeBouf R. F., ... Marr L. C. Characterization of silver nanoparticles in selected consumer products and its relevance for predicting children's potential exposures // *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2015. Vol. 218. № 3. P. 345–357. DOI: 10.1016/j.ijheh.2015.02.002.

60. Bone A. J., Colman B. P., Gondikas A. P., Newton K. M., Harold K. H., Cory R. M., ... Di Giulio R. T. Biotic and abiotic interactions in aquatic microcosms determine fate and toxicity of Ag nanoparticles: part 2-toxicity and Ag speciation // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 13. P. 6925–6933. DOI: 10.1021/es204683m.
61. Ebeling A., Hartmann V., Rockman A., Armstrong A., Balza R., Erbe J., Ebeling D. Silver nanoparticle adsorption to soil and water treatment residuals and impact on zebrafish in a lab-scale constructed wetland // *Computational Water, Energy, and Environmental Engineering*. 2013. Vol. 2. P. 16–25. DOI:10.4236/cweee.2013.23 B004.
62. Farkas J., Peter H., Christian P., Urrea J. A. G., Hasselov M., Tuoriniemi J., ... Thomas K. V. Characterization of the effluent from a nanosilver producing washing machine // *Environment International*. 2011. Vol. 37. № 6. P. 1057–1062. DOI: 10.1016/j.envint.2011.03.006.
63. Reidy B., Haase A., Luch A., Dawson K. A., Lynch I. Mechanisms of silver nanoparticle release, transformation and toxicity: a critical review of current knowledge and recommendations for future studies and applications // *Materials*. 2013. Vol. 6. № 6. P. 2295–2350. DOI: 10.3390/ma6062295.
64. SCENIHR, 2014. Scientific Committee on Emerging and newly Identified Health Risks. SCENIHR Opinion on Nanosilver: safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance. DOI: 10.2772/76851. URL: https://www.cosmesicura.org/notizie/le-nanoparticelle-di-argento-sono-sicure/files/scenih_r_sicurezza_nanosilver_2014.pdf (дата обращения: 19.10.2018).
65. Blaser S. A., Scheringer M., MacLeod M., Hungerbuehler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: Contribution of nano-functionalized plastics and textiles // *Science of the Total Environment*. 2008. Vol. 390. № 2–3. P. 396–409. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2007.10.010.
66. Hong J.-S., Kim S., Lee S. H., Jo E., Lee B., Yoon J., ... Park K. Combined repeated-dose toxicity study of silver nanoparticles with the reproduction/developmental toxicity screening test // *Nanotoxicology*. 2014. Vol. 8. № 4. P. 349–362. DOI: 10.3109/17435390.2013.780108.
67. Mueller N. C., Nowack B. Exposure modeling of engineered nanoparticles in the environment // *Environmental Science & Technology*. 2008. Vol. 42. № 12. P. 4447–4453. DOI: 10.1021/es7029637.
68. Doolette C. L., McLaughlin M. J., Kirby J. K., Navarro D. A. Bioavailability of silver and silver sulfide nanoparticles to lettuce (*Lactuca sativa*): Effect of agricultural amendments on plant uptake // *Journal of Hazardous Materials*. 2015. Vol. 300. P. 788–795. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.08.012.
69. Kaegi R., Voegelin A., Ort C., Sinnert B., Thalmann B., Krismer J., ... Mueller E. Fate and transformation of silver nanoparticles in urban wastewater systems // *Water Research*. 2013. Vol. 47. № 12. P. 3866–3877. DOI: 10.1016/j.watres.2012.11.060.
70. Lombi E., Donner E., Scheckel K. G., Sekine R., Lorenz C., Von Goetz N., Nowack B. Silver speciation and release in commercial antimicrobial textiles as influenced by washing // *Chemosphere*. 2014. Vol. 111. P. 352–358. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.03.116.
71. Benn T. M., Westerhoff P. Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics // *Environmental Science & Technology*. 2008. Vol. 42. № 11. P. 4133–4139. DOI: 10.1021/es7032718.

72. Geranio L., Heuberger M., Nowack B. The behavior of silver nanotextiles during washing // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43. № 21. P. 8113–8118. DOI: 10.1021/es9018332.
73. Kulthong K., Srisung S., Boonpavanitchakul K., Kangwansupamonkon W., Maniratanachote R. Determination of silver nanoparticle release from antibacterial fabrics into artificial sweat // *Particle and Fibre Toxicology*. 2010. Vol. 7. DOI: 10.1186/1743-8977-7-8.
74. Sussman E. M., Jayanti P., Dair B. J., Casey B. J. Assessment of total silver and silver nanoparticle extraction from medical devices // *Food and Chemical Toxicology*. 2015. Vol. 85. P. 10–19. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.013.
75. Kaegi R., Sinnet B., Zuleeg S., Hagendorfer H., Mueller E., Vonbank R., ... Burkhardt M. Release of silver nanoparticles from outdoor facades // *Environmental Pollution*. 2010. Vol. 158. № 9. P. 2900–2905. DOI: 10.1016/j.envpol.2010.06.009.
76. Mackevica A., Olsson M. E., Hansen S. F. The release of silver nanoparticles from commercial toothbrushes // *Journal of Hazardous Materials*. 2017. Vol. 322. P. 270–275. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2016.03.067.
77. Luoma S. N. Old problems or new challenges? URL: https://www.nanotechproject.org/process/assets/files/7036/nano_pen_15_final.pdf. (дата обращения 19.10.2018).
78. Zhang C., Hu Z., Deng B. Silver nanoparticles in aquatic environments: Physicochemical behavior and antimicrobial mechanisms // *Water Research*. 2016. Vol. 88. P. 403–427. DOI: 10.1016/j.watres.2015.10.025.
79. He D., Bligh M. W., Waite T. D. Effects of aggregate structure on the dissolution kinetics of citrate-stabilized silver nanoparticles // *Environmental Science & Technology*. 2013. Vol. 47. № 16. P. 9148–9156. DOI: 10.1021/es400391a.
80. Liu J., Hurt R. H. Ion release kinetics and particle persistence in aqueous nano-silver colloids // *Environmental Science & Technology*. 2010. Vol. 44. № 6. P. 2169–2175. DOI: 10.1021/es9035557.
81. Ma R., Levard C., Marinakos S. M., Cheng Y., Liu J., Michel F. M., ... Lowry G. V. Size-controlled dissolution of organic-coated silver nanoparticles // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 2. P. 752–759. DOI: 10.1021/es201686j.
82. Zhang W., Yao Y., Li K., Huang Y., Chen Y. Influence of dissolved oxygen on aggregation kinetics of citrate-coated silver nanoparticles // *Environmental Pollution*. 2011. Vol. 159. № 12. P. 3757–3762. DOI: 10.1016/j.envpol.2011.07.013.
83. Angel B. M., Batley G. E., Jarolimek C. V., Rogers N. J. The impact of size on the fate and toxicity of nanoparticulate silver in aquatic systems // *Chemosphere*. 2013. Vol. 93. № 2. P. 359–365. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2013.04.096.
84. Sigg L., Lindauer U. Silver nanoparticle dissolution in the presence of ligands and of hydrogen peroxide // *Environmental Pollution*. 2015. Vol. 206. P. 582–587. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.08.017.
85. Lodeiro P., Achterberg E. P., Pampin J., Affatati A., El-Shahawi M. S. Silver nanoparticles coated with natural polysaccharides as models to study AgNP aggregation kinetics using UV-Visible spectrophotometry upon discharge in complex environments // *Science of the Total Environment*. 2016. Vol. 539. P. 7–16. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.08.115.
86. Dwivedi A. D., Dubey S. P., Sillanpaa M., Kwon Y.-N., Lee C., Varma R. S. Fate of engineered nanoparticles: Implications in the environment // *Coordination Chemistry Reviews*. 2015. Vol. 287. P. 64–78. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.12.014.
87. El Badawy A. M., Scheckel K. G., Suidan M., Tolaymat T. The impact of stabilization mechanism on the aggregation kinetics of silver nanoparticles // *Science of*

- the Total Environment. 2012. Vol. 429. P. 325–331. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.03.041.
88. Yin Y., Yang X., Zhou X., Wang W., Yu S., Liu J., Jiang G. Water chemistry controlled aggregation and photo-transformation of silver nanoparticles in environmental waters // *Journal of Environmental Sciences*. 2015. Vol. 34. P. 116–125. DOI: 10.1016/j.jes.2015.04.005.
 89. Akaighe N., MacCuspie R. I., Navarro D. A., Aga D. S., Banerjee S., Sohn M., Sharma V. K. Humic acid-induced silver nanoparticle formation under environmentally relevant conditions // *Environmental Science & Technology*. 2011. Vol. 45. № 9. P. 3895–3901. DOI: 10.1021/es103946g.
 90. Dubas S. T., Pimpan V. Humic acid assisted synthesis of silver nanoparticles and its application to herbicide detection // *Materials Letters*. 2008. Vol. 62. № 17–18. P. 2661–2663. DOI: 10.1016/j.matlet.2008.01.033.
 91. Gunsolus I. L., Mousavi M. P. S., Hussein K., Buehlmann P., Haynes C. L. Effects of humic and fulvic acids on silver nanoparticle stability, dissolution and toxicity // *Environmental Science & Technology*. 2015. Vol. 49. № 13. P. 8078–8086. DOI: 10.1021/acs.est.5b01496.
 92. Adams N. W. H., Kramer J. R. Silver speciation in wastewater effluent, surface waters, and pore waters // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1999. Vol. 18. № 12. P. 2667–267. DOI: 10.1897/1551-5028(1999)018<2667:ssiwes>2.3.co;2.
 93. Nowack B. Nanosilver revisited downstream // *Science*. 2010. Vol. 330. № 6007. P. 1054–1055. DOI: 10.1126/science.1198074.
 94. Asghari S., Johari S. A., Lee J. H., Kim Y. S., Jeon Y. B., Choi H. J., ... Yu I. J. Toxicity of various silver nanoparticles compared to silver ions in *Daphnia magna* // *Journal of Nanobiotechnology*. 2012. Vol. 10. DOI: 10.1186/1477-3155-10-14.
 95. Binaeian E., Rashidi A. M., Attar H. Toxicity study of two different synthesized silver nanoparticles on bacteria *Vibrio Fischeri* // *World Academy of Science, Engineering and Technology International Journal of Biotechnology and Bioengineering*. 2012. Vol. 6. № 7. P. 517–523.
 96. Blinova I., Niskanen J., Kajankari P., Kanarbik L., Kaekinen A., Tenhu H., ... Kahru A. Toxicity of two types of silver nanoparticles to aquatic crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus* // *Environmental Science and Pollution Research*. 2013. Vol. 20. № 5. P. 3456–3463. DOI: 10.1007/s11356-012-1290-5.
 97. Bondarenko O., Juganson K., Ivask A., Kasemets K., Mortimer M., Kahru A. Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro: a critical review // *Archives of Toxicology*. 2013. Vol. 87. № 7. P. 1181–1200. DOI: 10.1007/s00204-013-1079-4.
 98. Fabrega J., Luoma S. N., Tyler C. R., Galloway T. S., Lead J. R. Silver nanoparticles: Behaviour and effects in the aquatic environment // *Environment International*. 2011. Vol. 37. № 2. P. 517–531. DOI: 10.1016/j.envint.2010.10.012.
 99. Griffith R. J., Luo J., Gao J., Bonzongo J.-C., Barber D. S. Effects of particle composition and species on toxicity of metallic nanomaterials in aquatic organisms // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008. Vol. 27. № 9. P. 1972–1978. DOI: 10.1897/08-002.1.
 100. Ivask A., Kurvet I., Kasemets K., Blinova I., Aruoja V., Suppi S., ... Kahru A. Size-dependent toxicity of silver nanoparticles to bacteria, yeast, algae, crustaceans and mammalian cells in vitro // *Plos One*. 2014. Vol. 9. № 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0102108.

2. НАНОРАЗМЕРНЫЙ ДИОКСИД ТИТАНА, ЕГО ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРОДУКТАХ

Как сыпучий материал диоксид титана (TiO_2) в основном используется в качестве пигмента из-за его яркости, высокого показателя преломления и устойчивости к обесцвечиванию. Мировое производство TiO_2 составляет миллионы тонн в год. Почти 70% всего произведенного TiO_2 используется как пигмент в красках, но он также используется в качестве пигмента в глазури, эмали, пластмассе, бумаге, волокне, пищевых продуктах, фармацевтических препаратах, косметических средствах и зубных пастах [1]. Другие области использования TiO_2 включают производство антимикробных средств, катализаторов-реагентов для очистки воздуха и воды, аккумуляторов и батареек, а также медицинских принадлежностей. В последнее время все больше внимания уделяется использованию TiO_2 в качестве наноматериала. В 2005 г. мировое производство наноразмерного TiO_2 оценивалось в 2000 метрических тонн (70 млн долл. США [2]), причем приблизительно 1300 метрических тонн были использованы в средствах личной гигиены, таких как дорогие солнцезащитные кремы и косметика. К 2010 г. производство TiO_2 увеличилось до 5000 т, и ожидается, что оно с большей надежностью будет продолжать расти до 2025 г. [3]. Вследствие такого роста многие источники наноразмерного TiO_2 могут воздействовать на человека и способствовать проникновению этого материала в окружающую среду (воздух, вода или почва).

Поскольку многие области применения TiO_2 выиграют от уменьшения размеров первичных синтезируемых частиц, ожидается, что доля наноразмерного TiO_2 , который получают и используют в промышленности, будет экспоненциально возрастать [4, 5].

Наночастицы TiO_2 обычно синтезируют с определенной кристаллической структурой (анатаз, рутил или брукит), каждая из которых обладает уникальными свойствами [6]. В наиболее распространенной процедуре для синтеза наночастиц TiO_2 применяется гидролиз титановых солей в кислой среде [7]. Использование процесса химического осаждения из паровой фазы или зародышеобразования из золь-геля позволяет управлять структурой, размером и формой наночастиц TiO_2 [8, 9]. Чтобы увеличить фотостабильность и предотвратить агрегацию, наноматериалы из TiO_2 (частицы, трубки, проволоку и т. д.) обычно покрывают алюминием, кремнием или полимерами [10, 11].

Наноматериалы TiO_2 , содержащиеся в продуктах питания, потребительских продуктах и бытовых изделиях, тем или иным путем попадают в сточные воды, поступающие в очистные сооружения (ОС). Хотя ОС способны удалять из вливаемых сточных вод большинство частиц TiO_2 наномасштабного и большего размера, частицы TiO_2 размером от 4 до 30 нм обнаруживаются в обработанном стоке [2, 12, 13].

Эти наноматериалы, поступившие в поверхностные воды, могут взаимодействовать с живыми организмами. Мониторинг концентраций наноматериалов TiO_2 в речной воде показал, что их самые высокие концентрации наблюдаются непосредственно ниже по течению от ОС [14].

Хотя качественная оценка сброса TiO_2 в окружающую среду была сделана, количественное определение того, сколько наноразмерного продукта попадает в реки, моря и океаны, сложно. Определение воздействия различных НЧ на человека, такая же сложная задача, поскольку оцененные коэффициенты поглощения различных типов наночастиц варьируются от 0 до 8,5% в зависимости от типа, размера и формы наночастиц [15, 16].

Одной из важнейших задач экологии наноматериалов является определение суммарного количества НЧ, попадающих в окружающую среду. Поскольку оказалось невозможным определение всех источников или измерение количества наноматериалов TiO_2 , оказавшихся в том или ином отсеке окружающей среды, для оценки сбросов часто используют различные модели, что позволяет выдвигать оценочные прогнозы воздействия наноматериалов TiO_2 на окружающую среду [17].

В работах, посвященных влиянию наночастиц TiO_2 ($TiOHCH$) на здоровье человека, в основном сообщают о риске ингаляционного воздействия (воспаление и возможная связь с астмой), $TiOHCH$ также связывают с болезнью Крона желудочно-кишечного тракта, и их классифицируют как возможный канцероген [18–20]. Вопрос влияния $TiOHCH$ на желудочно-кишечный тракт и его биоту более подробно будет рассмотрен в следующем разделе обзора.

В работах [20, 21] сообщалось, что различные кристаллические модификации диоксида титана имеют отличающиеся токсикологические свойства (в наночастичной форме анатаз в 100 раз более токсичен, чем рутил); даже размер, форма и характеристика покрытия, изменяют токсичность наночастиц для млекопитающих [20, 21]. Следует отметить, что мало известно о том, как $TiOHCH$ действуют на организмы окружающей среды, хотя показано, что они ингибируют рост водорослей и накапливаются в *Daphnia magna** [22, 23]. Однако в нескольких исследованиях было показано, что TiO_2 , по видимому, менее опасный для организмов, чем другие наноматериалы, такие как многостенные углеродные нанотрубки, $SeOHCH$ и $ZnOHCH$ [3, 22].

Оценка токсикологического риска для некоторых наноматериалов все еще довольно сложна, поскольку исследования в нанотоксикологии редко имеют достаточную достоверную информацию о физико-химических характеристиках тестируемых наночастиц [24, 25].

Существуют две общепринятые формы обозначения TiO_2 промышленного производства: P25 и E171. Во многих исследованиях судьбы и переноса TiO_2 , а также изучении их токсичности использовали легкодоступный наноматериал TiO_2 (Evonik Degussa P25), поскольку первичные кристаллы производства этой фирмы имеют размер менее 50 нм и без покрытия. P25 рекламируется как «диоксид титана без свойств пигмента». По информации на сайте производителя P25 используется в основном как фотокатализатор, носитель и термостабилизатор для силиконовой резины. Этот материал агломерирует в сухом порошковом состоянии и легко образует агрегаты в воде размером до нескольких сотен нанометров [26, 27].

Традиционно TiO_2 рассматривался как плохо растворимое малотоксичное вещество, вследствие того, что он нерастворим в воде и в разбавленных минеральных кислотах (за исключением плавиковой). Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило TiO_2 в качестве пищевой добавки (красителя) при условии, что масса его в продукте потребления не должна превышать 1% от массы продукта. TiO_2 также одобрен FDA в качестве компонента оболочек пищевых продуктов³.

E171 – обозначение Европейского союза для пищевой добавки белого цвета, которая также может обозначаться как CI 77891, Pigment White. Использование пищевого TiO_2 (E171) в продуктах питания, напитках, гигиенических средствах, на рынке красок превышает использование P25. Например, пищевой тонко измельченный TiO_2 (E171) приобретает тоннами и доступен в различных структурных модификациях, хотя данных о размере и поверхностных свойствах E171, по сравнению с P25, значительно меньше [28].

По результатам сканирующей электронной микроскопии средний размер частиц образца E171 одного из поставщиков TiO_2 (Fiorio Colori Spa, Италия) составил 110 нм (от 30 до 400 нм). По меньшей мере, 36% частиц имели размер менее 100 нм хотя бы в одном измерении, в то время как частицы P25 (Evonik Degussa Corporation) имели размеры порядка от 30 до 40 нм. E171 содержится в продуктах питания в виде рутила и/или анатаза, тогда как P25 является стандартной смесью рутил/анатаз в соотношении 15/85 [12]. Однако использование TiO_2 на рынках продуктов питания, напитков и красок намного превосходит использование P25.

В исследовании содержания титана в пищевых продуктах, проводившемся более десяти лет, были найдены более низкие его уровни по сравнению с данными, полученными в работе [28]: содержание TiO_2 от 0,045 до 225 мг на порцию продукта (Великобритания). В работе [29] найдено от 0,0013 до 340 мг TiO_2 на порцию в продуктах питания, проанализированных в настоящее время (США). Широкое распространение и употребле-

³ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=73.575> (дата обращения 19.10.2018).

ление сладостей и продуктов питания белого цвета обуславливают высокие уровни поступления TiO_2 в организм и заслуживают внимания в связи с вероятным воздействием на организм человека.

Проведенное в 2012 г. исследование [29], в котором изучались свойства и количественное содержание TiO_2 в коммерческих продовольственных продуктах с указанием E171 на этикетке, показало, что в пересчете на чистый титан среднее содержание в них составило 0,579 мкг. Самая высокая концентрация титана обнаружена в кокосовой стружке и составила 3,59 мкг/мг, в других пищевых продуктах содержание титана различалось в диапазоне пяти порядков: от 0,00077 до 210 мкг Ti /мг продукта.

Продуктами с самым высоким содержанием титана (до 100 мг на порцию!) оказались конфеты, леденцы и сладости, а также жевательные резинки, шоколад и продукты с белой глазурью и/или начинкой из сахарной пудры. Другие продукты содержали от 0,01 до 1 мг титана на порцию. Из протестированных пяти жевательных резинок все пять имели наивысшую концентрацию титана: около 0,12 мкг Ti /мг. На всех упаковках этих жевательных резинок TiO_2 упоминался в качестве ингредиента.

Сладости с твердыми внешними оболочками (M & Ms, M & Ms с арахисом) вошли в топ-10 продуктов с наибольшей концентрацией титана.

Другую группу составили приготовленные из порошков продукты, в которые TiO_2 добавляется в качестве ингредиента, предотвращающего слеживание. Например, два коктейля и два вида пудингов также оказались в списке 20 продуктов с наибольшей концентрацией титана. Шоколадные изделия без твердой внешней оболочки имели низкие концентрации титана, из них темный шоколад Hershey's был с самой высокой концентрацией титана – для безоболочечных шоколадных изделий 0,005 мкг Ti /мг. Для сравнения, M&Ms содержали 1,25 мкг Ti /мг.

В работе [29] было исследовано содержание титана в зубных пастах и косметических средствах и продуктах личной гигиены (3 дезодоранта, 1 бальзам для губ, 6 шампуней, 1 крем для бритья, 13 солнцезащитных кремов) [29]. В восьми образцах зубной пасты содержание титана варьировало от 0,7 до 5,6 мкг/мг или от < 0,1% до 0,5% по весу продукта, что находилось в пределах диапазонов, допустимых для этих продуктов. Анализ солнцезащитных кремов показал наличие большого количества титана (от 14 до 90 мкг/мг) в составе крема. Три солнцезащитных крема с TiO_2 , перечисленным в составе ингредиентов, имели самые высокие концентрации Ti из всех проверенных продуктов личной гигиены, тогда как другие кремы, которые не имели упоминания о TiO_2 , содержали менее 0,01 мкг/мг. В качестве солнцезащитного компонента они включали органические соединения (например, бензоаты).

FDA контролирует солнцезащитные кремы и косметику как продаваемые в розницу лекарства. TiO_2 не считается новой добавкой, а изменение размера частиц скорее рассматривается как модификация существующей добавки, входящей в состав лекарств [30].

Единственным предусмотренным FDA ограничением для солнцезащитных кремов является величина концентрации TiO_2 – не более 25% от веса продукта. Большинство из кремов имели более низкую концентрацию: от 2 до 15% [31]. Опрос в США показал, что треть людей использовали солнцезащитный крем регулярно. Подсчитано, что около 33 млн американцев применяют солнцезащитный крем каждый день, 177 млн – реже, а остальные не применяют [31]. Два крема для лица содержали TiO_2 в средней концентрации. Шампуни белого цвета, дезодоранты и кремы для бритья содержали самые низкие уровни титана ($< 0,01$ мкг/мг).

При фильтровании солнцезащитного крема через самый мелкий фильтр около 6,3% от общего содержания титана проходило через него, для зубных паст этот показатель был менее 1%. Тем не менее, учитывая широкое использование солнцезащитных кремов, косметических и других средств личной гигиены, в настоящее время общественность подвергается очевидному воздействию наноматериалов, что в значительной степени игнорируется.

Свою толику в баланс потребляемых человеком $TiOH_4$, вносят лекарственные средства. Пищевые красители, и TiO_2 в частности, широко применяются в фармацевтическом производстве в составе оболочек лекарственных средств, как белого цвета, так и окрашенных в иные цвета. Проведенный анализ состава препаратов процедурных кабинетов кардиологического (в 2010 г.) и аллергологического отделений (в 2014 г.) Витебской областной клинической больницы на наличие TiO_2 показал, что большинство таблеток, покрытых оболочкой, и капсул содержат в своем составе красители, причем TiO_2 встречается чаще всего, независимо от цвета оболочки [32].

Препараты кардиологического и аллергологического отделений по содержанию TiO_2 мало различались, что указывает на возможность сенсibilизации широких слоев населения, а также наиболее скомпрометированных лиц с уже имеющейся аллергопатологией. Однако возможности иммунопатологических эффектов этих красителей, как и других добавок, у больных, как правило, игнорируются.

При анализе двух образцов аспирина (81 мг), которые рекламировались как лекарства, имеющие защитную оболочку, было установлено, что оригинальный препарат содержал титана в количестве $10,0 \pm 0,63$ мкг Ti /мг, в то время как в дженерике $0,017 \pm 0,005$ мкг Ti /мг [32].

В нескольких фармацевтических препаратах широкого потребления содержание титана было в диапазоне от нижнего предела обнаружения прибора ($0,0001$ мкг Ti /мг) до высокого ($0,014$ мкг Ti /мг) [33].

Проблемы с TiO_2 в оболочках фармацевтических препаратов заставили некоторых производителей перейти к использованию полимерных покрытий [34].

Потребление TiO_2 во многом зависит от пищевых привычек. В США потребление TiO_2 с пищевыми продуктами оценивалось в 1–2 мг/кг массы

тела в день для детей в возрасте до 10 лет и 0,2–0,7 мг/кг в день для других возрастных групп. По оценкам, такое потребление в Соединенном Королевстве (Великобритания), составляло 2–3 мг/кг в день для детей и около 1 мг/кг в день для других возрастных групп [29]. Соответствующие оценки воздействия для населения Германии составляют от 0,5 до 1 мг/кг в день у взрослых, а у детей до ~ 2 мг/кг в день [35].

В особых случаях экспозиция может составлять несколько сотен миллиграммов в день. Учитывая, что по разным данным [29, 36, 37] от 10 до 36% числа частиц TiОНЧ марки E171 находятся в нанодиапазоне, можно предположить высокую вероятность воздействия TiОНЧ на человека через пищу.

Дополнительные сложности для оценки рисков, обусловленных пероральным потреблением ИНЧ, вызывает эффект связанных с ними биомолекул, которые изменяют поверхностные свойства НЧ. На самом деле, мелкие частицы быстро адсорбируют на их поверхностях макромолекулы, включая белки, которые изменяют ключевые характеристики, такие как их общий размер, агрегацию, биодоступность, распределение в тканях и биоаккумуляцию.

Термин «корона» был введен для описания одновременного прикрепления нескольких макромолекул из физиологической среды к поверхности наночастицы [38, 39]. ИНЧ TiO₂, введенные в имитированный кишечный пищеварительный сок, образуют корону из желчных кислот и белков [40]. Кроме того, наночастицы TiO₂, инкубированные в плазме крови, образуют корону из слоя белков, таких как аполиipoprotein A-1, компоненты комплемента и иммуноглобулины [41–43]. Таким образом, каждый биологический «отсек» имеет свой собственный набор макромолекул, которые взаимодействуют с поверхностями введенных ИНЧ. Несмотря на то, что прямых доказательств нет, можно предположить, что TiO₂ принимает различные составы короны для каждой пищевой матрицы, в которую включен этот материал в качестве добавки [44].

Исследование зубной пасты на сканирующем электронном микроскопе показало наличие агрегатов TiO₂, которые были аналогичны агрегатам, присутствующим в биосолидах на очистных сооружениях [29].

В работе [45], посвященной изучению воздействия E171 на кишечник крыс, было показано, что пероральное потребление низких доз ухудшает иммунный гомеостаз кишечника после одной недели воздействия. Кроме того, недельное потребление E171 вызывает в селезенке отклонение иммунного отношения хэлперных клеток T_H1 / T_H17. Субхроническое (100 дней) воздействие частиц E171 может также инициировать поражения в толстой кишке и способствовать увеличению размеров пораженных участков. Таким образом, пероральный контакт с пищевыми добавками на основе TiO₂ должен быть исследован в качестве фактора риска, способствующего аутоиммунным осложнениям и развитию колоректального рака у человека.

Можно ожидать, что любая заданная конфигурация короны будет постепенно изменяться при пероральном приеме, так как частицы TiОНЧ

и окружающие пищевые компоненты перемещаются через слюну в желудочные и кишечные жидкости [46]. Можно полагать что, состав короны также изменяется, если частицы перемещаются из просвета кишечника в кровь и внутренние органы. Следствием этой непрерывно изменяющейся короны является изменение ключевых свойств поверхности, которые могут опосредованно определять перенос частиц через биологические барьеры и их поглощение клетками, включая, например, макрофаги, дендритные клетки или гепатоциты, что влияет на биодоступность и проницаемость тканей [47]. Важно отметить, что степень макромолекулярных взаимодействий и состав полученной короны зависят как от химического состава частиц, так и от их точного диаметра. Например, на внешнем интерфейсе наноразмерных частиц сильно изогнутая поверхность увеличивает угол отклонения между поглощенными макромолекулами, что, возможно, приводит к более высокой плотности таких макромолекул в короне меньших наночастиц по сравнению с короной более крупных частиц [38–40]. Поэтому характеристики наноматериалов, такие как химия поверхности и внешняя кривизна, определяют состав короны, и из этого следует, что непокрытые или покрытые, небольшие, или большие частицы проявляют принципиально разные биологические эффекты вследствие различия состава и строения их короны.

Очевидно, что кроме перорального (продукты питания и оболочки лекарственных средств) существуют и другие пути поступления TiO_2 в организм человека. TiONЧ в солнцезащитных кремах может воздействовать на кожу, в зубных пастах – на слизистую и т. д. Необходимо учитывать ингаляционные воздействия E171 или P25 на рабочих местах на предприятиях по их производству. Имеющиеся данные показывают существование огромного рынка сбыта TiO_2 в качестве цветовой добавки для продуктов питания и других целей. Многие из компаний, продающих TiO_2 в виде белой пищевой добавки (например, E171) и для других целей, находятся в Китае и доступны через веб-сайты поставщиков. Например, поиск на одном из таких сайтов (www.alibaba.com) дает более 25 предложений E171, для которых объем закупок варьируется от 500 кг до 20 т.

Поскольку P25 используется в основном в качестве фотокатализатора и термостабилизатора для силиконового каучука, это делает его потенциально менее опасным для человека и окружающей среды по сравнению с E171.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICIS Titanium Dioxide Uses and Market. URL: <http://www.icis.com/Articles/2007/11/07/9076546/titanium-dioxide-tio2-uses-and-market-data.html> (дата обращения: 19.10.2018).
2. EPA U. External review draft – Nanomaterial case studies: Nanoscale titanium dioxide in water treatment and in topical sunscreen. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U. S. Environmental Protection Agency; Research Triangle Park, NC: Jul. 2009 p. 222EPA/600/R-09/057. URL: <https://tinyurl.com/y8aw2yzk> (дата обращения: 19.10.2018).
3. Landsiedel R., Ma-Hock L., Kroll A., Hahn D., Schnekenburger J., Wiench K., Wholleben W. Testing metal-oxide nanomaterials for human safety // *Advanced Materials*. 2010. Vol. 22. № 24. P. 2601–2627. DOI: 10.1002/adma.200902658.
4. Robichaud C. O., Uyar A. E., Darby M. R., Zucker L. G., Wiesner M. R. Estimates of upper bounds and trends in nano-TiO₂ production as a basis for exposure assessment // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43. № 12. P. 4227–4233. DOI: 10.1021/es8032549.
5. Hendren C. O., Mesnard X., Droege J., Wiesner M. R. Estimating production data for five engineered nanomaterials as a basis for exposure assessment // *Environmental Science & Technology*. 2011. Vol. 45. № 7. P. 2562–2569. DOI: 10.1021/es103300g.
6. Macwan D. P., Dave P. N., Chaturvedi S. A review on nano-TiO₂ sol-gel type syntheses and its applications // *Journal of Materials Science*. 2011. Vol. 46. № 11. P. 3669–3686. DOI: 10.1007/s10853-011-5378-y.
7. Mahshid S., Askari M., Ghamsari M. S. Synthesis of TiO₂ nanoparticles by hydrolysis and peptization of titanium isopropoxide solution // *Journal of Materials Processing Technology*. 2007. Vol. 189. № 1–3. P. 296–300. DOI: 10.1016/j.matprotec.2007.01.040.
8. Zhou X., Ni S., Zhang X., Wang X., Hu X., Zhou Y. Controlling shape and size of TiO₂ nanoparticles with sodium acetate // *Current Nanoscience*. 2008. Vol. 4. № 4. P. 397–401. DOI: 10.2174/157341308786306125.
9. Wu J., Bai G-R., Eastman J., Zhou G., Vasudevan V. Synthesis of TiO₂ nanoparticles using chemical vapor condensation // *Materials Research Society Symposia Proceedings*. 2005. Vol. 879. DOI: 10.1557/PROC-879-Z7.12.
10. Labille J., Feng J., Botta C., Borschneck D., Sammut M., Cabie M., ... Bottero J.-Y. Aging of TiO₂ nanocomposites used in sunscreen. Dispersion and fate of the degradation products in aqueous environment // *Environmental Pollution*. 2010. Vol. 158. № 12. P. 3482–3489. DOI: 10.1016/j.envpol.2010.02.012.
11. Carlotti M. E., Ugazio E., Sapino S., Fenoglio I., Greco G., Fubini B. Role of particle coating in controlling skin damage photoinduced by titania nanoparticles // *Free Radical Research*. 2009. Vol. 43. № 3. P. 312–322. DOI: 10.1080/10715760802716633.
12. Kiser M. A., Westerhoff P., Benn T., Wang Y., Perez-Rivera J., Hristovski K. Titanium nanomaterial removal and release from wastewater treatment plants // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43. № 17. P. 6757–6763. DOI: 10.1021/es901102n.
13. Westerhoff P., Song G., Hristovski K., Kiser M. A. Occurrence and removal of titanium at full scale wastewater treatment plants: implications for TiO₂ nanomaterials

- // Journal of Environmental Monitoring. 2011. Vol. 13. № 5. P. 1195–1203. DOI: 10.1039/c1em10017c.
14. Neal C., Jarvie H., Rowland P., Lawler A., Sleep D., Scholefield P. Titanium in UK rural, agricultural and urban/industrial rivers: Geogenic and anthropogenic colloidal/sub-colloidal sources and the significance of within-river retention // Science of the Total Environment. 2011. Vol. 409. № 10. P. 1843–1853. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.12.021.
 15. Ma-Hock L., Burkhardt S., Strauss V., Gamer A. O., Wiench K., van Ravenzwaay B., Landsiedel R. Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance // Inhalation Toxicology. 2009. Vol. 21. № 2. P. 102–118. DOI: 10.1080/08958370802361057.
 16. Semmler-Behnke M., Kreyling W. G., Lipka J., Fertsch S., Wenk A., Takenaka S., ... Brandau W. Biodistribution of 1.4- and 18-nm gold particles in rats // Small. 2008. Vol. 4. № 12. P. 2108–2111. DOI: 10.1002/sml.200800922.
 17. Gottschalk F., Nowack B. The release of engineered nanomaterials to the environment // Journal of Environmental Monitoring. 2011. Vol. 13. № 5. P. 1145–1155. DOI: 10.1039/c0em00547a.
 18. Hussain S., Vanoirbeek J. A. J., Luyts K., De Vooght V., Verbeken E., Thomasen L. C. J., ... Hoet P. H. M. Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model // European Respiratory Journal. 2011. Vol. 37. № 2. P. 299–309. DOI: 10.1183/09031936.00168509.
 19. Lomer M. C. E., Thompson R. P. H., Powell J. J. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease // Proceedings of the Nutrition Society. 2002. Vol. 61. № 1. P. 123–130. DOI: 10.1079/pns2001134.
 20. Fadeel B., Garcia-Bennett A. E. Better safe than sorry: Understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications // Advanced Drug Delivery Reviews. 2010. Vol. 62. № 3. P. 362–374. DOI: 10.1016/j.addr.2009.11.008.
 21. Sayes C. M., Wahi R., Kurian P. A., Liu Y. P., West J. L., Ausman K. D., ... Colvin V. L. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: A cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells // Toxicological Sciences. 2006. Vol. 92. № 1. P. 174–185. DOI: 10.1093/toxsci/kfj197.
 22. Suh W. H., Suslick K. S., Stucky G. D., Suh Y.-H. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience // Progress in Neurobiology. 2009. Vol. 87. № 3. P. 133–170. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2008.09.009.
 23. Warheit D. B., Sayes C. M., Reed K. L., Swain K. A. Health effects related to nanoparticle exposures: Environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks // Pharmacology & Therapeutics. 2008. Vol. 120. № 1. P. 35–42. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.07.001.
 24. Menard A., Drobne D., Jemec A. Ecotoxicity of nanosized TiO₂. Review of in vivo data // Environmental Pollution. 2011. Vol. 159. № 3. P. 677–684. DOI: 10.1016/j.envpol.2010.11.027.
 25. Krug H. F., Wick P. Nanotoxicology: an interdisciplinary challenge // Angewandte Chemie-International Edition. 2011. Vol. 50. № 6. P. 1260–1278. DOI: 10.1002/anie.201001037.
 26. Zhang Y., Chen Y., Westerhoff P., Crittenden J. Impact of natural organic matter and divalent cations on the stability of aqueous nanoparticles // Water Research. 2009. Vol. 43. № 17. P. 4249–4257. DOI: 10.1016/j.watres.2009.06.005.

27. Zhang Y., Chen Y., Westerhoff P., Hristovski K., Crittenden J. C. Stability of commercial metal oxide nanoparticles in water // *Water Research*. 2008. Vol. 42. № 8–9. P. 2204–2212. DOI: 10.1016/j.watres.2007.11.036.
28. Lomer M. C. E., Thompson R. P. H., Commisso J., Keen C. L., Powell J. J. Determination of titanium dioxide in foods using inductively coupled plasma optical emission spectrometry // *Analyt.* 2000. Vol. 125. № 12. P. 2339–2343. DOI: 10.1039/b006285p.
29. Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., von Goetz N. Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products // *Environmental science & technology*. 2012. Vol. 46. № 4. P. 2242–2250. DOI: 10.1021/es204168d.
30. Hexsel C. L., Bangert S. D., Hebert A. A., Lim H. W. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008. Vol. 59. № 2. P. 316–323. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.03.038.
31. Nanomaterial case studies: nanoscale titanium dioxide in water and in topical sunscreen. URL: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recorddisplay.cfm?deid=230972> (дата обращения: 19.10.2018).
32. Аляхнович Н. С., Новиков Д. К. Пищевой краситель и фармацевтик диоксид титана как патоген // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015. Т. 1. С. 71–77.
33. Zachariadis G. A., Sahanidou E. Analytical performance of a fast multi-element method for titanium and trace elements determination in cosmetics and pharmaceuticals by ICP-AES // *Central european journal of chemistry*. 2011. Vol. 9. № 2. P. 213–217. DOI: 10.2478/s11532-010-0149-1.
34. Sakata Y., Shiraishi S., Otsuka M. A novel white film for pharmaceutical coating formed by interaction of calcium lactate pentahydrate with hydroxypropyl methylcellulose // *International Journal of Pharmaceutics*. 2006. Vol. 317. № 2. P. 120–126. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.02.058.
35. Bachler G.; von Goetz N.; Hungerbuhler K. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for dietary risk assessment of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles // *Nanotoxicology*. 2015. Vol. 9. № 3. P. 373–380. DOI: 10.3109/17435390.2014.940404.
36. Yang Y., Doudrick K., Bi X., Hristovski K., Herckes P., Westerhoff P., Kaegi R. Characterization of food-grade titanium dioxide: the presence of nanosized particles // *Environmental Science & Technology*. 2014. Vol. 48. № 11. P. 6391-6400. DOI: 10.1021/es500436x.
37. Peters R. J. B., van Bommel G., Herrera-Rivera Z., Helsper H. P. F. G., Marvin H. J. P., Weigel S., ... Bouwmeester H. Characterization of titanium dioxide nanoparticles in food products: analytical methods to define nanoparticles // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014. Vol. 62. № 27. P. 6285–6293. DOI: 10.1021/jf5011885.
38. Cedervall T., Lynch I., Lindman S., Berggard T., Thulin E., Nilsson H., ... Linse S. Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104. № 7. P. 2050–2055. DOI: 10.1073/pnas.0608582104.
39. Lundqvist M., Stigler J., Elia G., Lynch I., Cedervall T., Dawson K. A. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

- United States of America. 2008. Vol. 105. № 38. P. 14265–14270. DOI: 10.1073/pnas.0805135105.
40. McCracken C., Zane A., Knight D. A., Dutta P. K., Waldman W. J. Minimal intestinal epithelial cell toxicity in response to short- and long-term food-relevant inorganic nanoparticle exposure // *Chemical Research in Toxicology*. 2013. Vol. 26. № 10. P. 1514–1525. DOI: 10.1021/tx400231u.
 41. Nel A. E., Maedler L., Velegol D., Xia T., Hoek E. M. V., Somasundaran P., ... Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface // *Nature Materials*. 2009. Vol. 8. № 7. P. 543–557. DOI: 10.1038/nmat2442.
 42. Ruh H., Kuhl B., Brenner-Weiss G., Hopf C., Diabate S., Weiss C. Identification of serum proteins bound to industrial nanomaterials // *Toxicology Letters*. 2012. Vol. 208. № 1. P. 41–50. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.09.009.
 43. Walkey C. D., Chan W. C. W. Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment // *Chemical Society Reviews*. 2012. Vol. 41. № 7. P. 2780–2799. DOI: 10.1039/c1cs15233e.
 44. DeLoid G. M., Wang Y. L., Kapronezai K., Lorente L. R., Zhang R. J., Pyrgiotakis G., ... Demokritou P. An integrated methodology for assessing the impact of food matrix and gastrointestinal effects on the biokinetics and cellular toxicity of ingested engineered nanomaterials // *Particle and Fibre Toxicology*. 2017. Vol. 14. DOI: 10.1186/s12989-017-0221-5.
 45. Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier C., Comera C., Gaultier E., Dupuy J., ... Houdeau E. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. DOI: 10.1038/srep40373.
 46. McClements D. J., DeLoid G., Pyrgiotakis G., Shatkin J. A., Xiao H., Demokritou P. The role of the food matrix and gastrointestinal tract in the assessment of biological properties of ingested engineered nanomaterials (iENMs): State of the science and knowledge gaps // *Nanoimpact*. 2016. Vol. 3–4. P. 47–57. DOI: 10.1016/j.impact.2016.10.002.
 47. Nagayama S., Ogawara K., Fukuoka Y., Higaki K., Kimura T. Time-dependent changes in opsonin amount associated on nanoparticles alter their hepatic uptake characteristics // *International Journal of Pharmaceutics*. 2007. Vol. 342. № 1–2. P. 215–221. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.04.036.

Данные, предлагаемые читателю в следующем разделе, в основном заимствованы из критического обзора Pulido-Reyes G., Leganes F., Fernandez-Pinas F., Rosal R. Bio-nano interface and environment: a critical review // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2017. Vol. 36. № 12. P. 3181–3193. DOI: 10.1002/etc.3924.

3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНЧ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОБЪЕКТАМИ ОРГАНИЗМОВ И ПРИРОДНОЙ СРЕДЫ

Понимание физической химии ИНЧ, когда их поверхность приближается к поверхности макромолекулярных объектов, поможет совершенствовать разработку этих материалов. Интерфейс, известный как био-нано-интерфейс, определяется как «динамическое физико-химическое взаимодействие, кинетика и термодинамика обмена между поверхностями наночастиц и поверхностями биологических компонентов» [1].

Для понимания процессов, происходящих на таком интерфейсе, необходимо описать несколько важных элементов: 1) поверхность наночастицы, 2) среда, в которой оказались ИНЧ, 3) свойства и влияние биологических объектов. Первым фактором, влияющим на интерфейс, является сама поверхность наночастиц. Ее характеристики в основном определяются физико-химическими параметрами, то есть элементарным составом, размером, формой, площадью поверхности, пористостью, функциональными группами, лигандами и т. д. [2, 3].

В работе [4] было показано, что размер и структура поверхности оказывают решающее влияние на взаимодействие с биологическими компонентами, такими как белки. Так, частицы диоксида кремния 200 нм (и более) индуцировали конформационные изменения в миоглобине и бычьем сывороточном альбумине после их адсорбции.

Показано [5], что поверхность наночастицы – основной параметр при адсорбции протеина, поскольку она может модулировать конформацию белка на поверхности НЧ. Электронное состояние поверхностных атомов является ключевым фактором, который модулирует токсичность НЧ оксид церия. В исследовании с экологически значимым водным организмом было показано, что только НЧ с высоким процентом $\text{Ce}3\text{r}$ на поверхности оказываются токсичными [6].

Вторым фактором, внешним по отношению к ИНЧ, но с глубоким влиянием на свойства НЧ и их судьбу в окружающей среде, являются характеристики этой среды. Окружающая среда может изменять целый ряд измеряемых характеристик ИНМ: гидродинамический размер, состояние агрегации, эффективный заряд, растворимость, зависящие от состава, ионной силы, pH и температуры. За последние несколько лет была выявлена сильная зависимость состояния агрегации и коллоидной стабильности НЧ от среды, в которой они диспергированы [7–10].

Третий основной фактор – это биологические объекты сами по себе, состав и строение их поверхности и их способностью влиять на окружающую среду. Этот фактор в значительной степени предопределен наличием больших органических молекул (БОМ), которые включают природные органические вещества, белки и другие биомолекулы. Например, было установлено, что присутствие БОМ в растворе может контролировать агрегацию наночастиц путем создания адсорбированного слоя на их поверхности. Взаимодействие с БОМ может улучшить стерическую и коллоидную стабильность системы, позволяя ИНЧ оставаться диспергированными в среде [11, 12].

С другой стороны, природные органические материалы (ПОМ) могут дестабилизировать суспензию ИНЧ, вызывая их агрегацию путем нейтрализации заряда [8]. S. M. Louie и др. [13] отметили, что усредненная молекулярная масса была лучшим показателем агрегации ИНЧ в присутствии ПОМ. Авторы использовали ПОМ реки Суванни (юг США) и дополнительно 5 добавок ПОМ, моделирующих ряд источников (наземные, пресноводные и морские) и фульвовые и гуминовые кислоты, и показали, что ИНЧ и ПОМ взаимодействуют как биомолекулы, с молекулярным весом более 100 кг/моль, обеспечивая лучшую стабильность для каждого типа ПОМ, по сравнению с низкомолекулярными компонентами раствора [13].

Эти три общих, взаимно влияющих фактора важны в судьбе, переносе, поведении и биодоступности ИНЧ в окружающей среде, но последний (адсорбция органических молекул на их поверхностях) имеет решающее значение, когда ИНЧ подходят к биологическим поверхностям. Формирование внешнего, так называемого биослоя во внеклеточной среде изменяет размер НЧ, форму и свойства поверхности, создавая биологическую идентичность, которая отличается от ее первоначальной синтетической сущности [14].

Поэтому то, как ИНЧ взаимодействуют с различными клетками и организмами зависит от веществ, прикрепленных к их поверхности. В последнее время взаимодействие между ИНЧ и биомолекулами широко изучается в биомедицине [15, 16], из-за огромного количества приложений для нанотехнологий в этой области [17–20]. Явление, описывающее сборку ИНЧ и адсорбированных белков, называют белковой короной ИНЧ. Белковая корона признана динамическим объектом, поскольку белки непрерывно адсорбируются на поверхности НЧ, десорбируются и заменяются другими белками. Хорошо известно, что поверхность ИНМ покрыта слоем плотно адсорбированного белка, называемого твердой короной [21].

Высокое сродство, длительное время контакта, малая скорость обмена и большие конформационные изменения являются ключевыми характеристиками этого слоя. Некоторые модели устройства короны предполагают, что поверх твердой короны существует так называемая мягкая корона, которая состоит из более слабо связанного слоя биомолекул с быстрым обменом и низкой степенью конформационных изменений [22].

Эти модели находят подтверждение в эксперименте при количественном определении *in situ* как сильно-, так и слабосвязанных белков с AgНЧ на основе локализованного поверхностного плазмонного резонанса (LSPR) [23].

Использование серебряных наночастиц, стабилизированных ПВП, позволило показать, что скорость связывания белков может быть измерена в разных местах поверхности частиц. Позднее было установлено, что частичное сульфидирование AgНЧ предотвращает гибель клеток, в то время как полное сульфидирование предотвращает рост провоспалительных цитокинов* [24].

Наблюдаемое уменьшение образования сульфида серебра Ag₂S при увеличении содержания белка может поставить вопрос относительно использования результатов *in vitro* для прогнозирования сценариев *in vivo*, так как концентрация биомолекул в последнем случае намного выше, чем в первом. Однако для того, чтобы это стало насущной задачей для исследователей, прежде всего, должна быть установлена прямая связь между динамическими белковыми коронами и токсическими эффектами AgНЧ в будущих исследованиях. Для получения ясной и полной картины того, как биопревращения, модулированные биомолекулами, могут изменять эффекты токсичности НЧ *in vitro* и *in vivo* необходимы дальнейшие исследования биодоступности и эффектов мягкой короны AgНЧ при их растворении в средах содержащих белки.

Точно также может существовать ассоциат НЧ – адсорбат небелковой природы, когда ИНЧ входят в окружающую среду, заканчивая формирование эко-короны. Отмечено [25], что ИНЧ могут адсорбировать так называемые экомолекулы, которыми являются макромолекулы, полученные ИНЧ из окружающей среды.

В основном это БОМ, или секретируемые биомолекулы, такие как, например, внеклеточные полимерные вещества (ВПВ), которые представляют собой сложные смеси белков, полисахаридов, жиров, нуклеиновых кислот и неорганических веществ, высвобождаемых из разных микроорганизмов [26]. Было показано [27], что гидрофобины, сильно клейкие белки, выделяемые в больших количествах грибами, могут сильно связываться с полистирольными НЧ разного размера и с различными поверхностными группами, повышая их устойчивость при воздействии сложной среды, по сравнению с нативными НЧ. Следовательно, адсорбция молекул окружающей среды на поверхности ИНЧ может сильно изменить их поведение по сравнению с «непокрытыми» частицами. В связи с этим в ряде исследований было описано влияние взаимодействия ВПВ на токсичность ИНМ. Как правило, ВПВ проявляют защитные эффекты для бактерий [28] и водорослей [29]. Обнаружено [28], что клетки *Escherichia coli*, бедные ВПВ, были более уязвимы к многослойным углеродным нанотрубкам (УНТ), легированным серебром, чем клетки, богатые ВПВ. Кроме того, обнаружено [29], что аминокислотные и ароматические карбоксильные группы в ВПВ были вовлечены во взаимодействие между ВПВ и различными «покрытыми» AgНЧ.

В этих исследованиях подчеркивается важность формирования экоронины на поверхности ИНМ. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, какие типы экологических биомолекул потенциально способны адсорбироваться ИНМ, и определить токсикологические последствия формирования био-нано-интерфейсов.

Чтобы полностью понять поведение ИНЧ в контакте с биологическими субъектами, ИНЧ необходимо охарактеризовать как в их первозданном состоянии, так и в сложных условиях, в которых происходит образование эко- или белковых корон. Для решения этой задачи требуется использования нескольких методов исследования из разных дисциплин, включая физические, химические и биологические науки. Характеристика поверхностной адсорбции молекул на ИНЧ проблематична по нескольким причинам. Например, дискриминация между химическими формами, адсорбированными на поверхности НЧ, и теми, которые находятся в растворе, может быть сложной из-за их сходных химических «сигнатур» и высокой химической сложности биологически релевантных сред (которые могут содержать много разных биомолекул вместе со сложным фоном коллоидного органического вещества). Эта трудность может быть преодолена путем отделения ИНЧ от других коллоидных частиц в выбранную матрицу до анализа и характеристики. Существующие в настоящее время способы разделения сложных смесей, содержащих ИНЧ, включают колоночную хроматографию, полевое фракционирование в потоке и их производные.

Метод жидкостной хроматографии был использован для разделения AgНЧ и серебро Ag^0 в различных образцах воды, таких как озерная вода и сбросная вода после очистки сточных вод [30]. Zhou X.-X. и др. [30] разработали метод быстрого отделения растворимого серебра Ag(I) от AgНЧ , с размером в диапазоне от 1 до 100 нм. K. Proulx и K. J. Wilkinson [31] также использовали хроматографию, связанную с одночастичной масс-спектрометрией с индуктивно-связанной плазмой (ИСП МС), для выделения серебра, золота и полистирольных НЧ, внедренных в воду. Гидродинамическая хроматография смогла устранить большую часть фонового сигнала экологических коллоидов и естественного органического вещества, позволяя разумно отделять НЧ.

Наиболее широко используемый метод для отделения НЧ от сложных матриц – полевое фракционирование в потоке. AgНЧ с различными коронами можно отделить от песчаных и глинистых грунтов полевым фракционированием в потоке, сопряженным с УФ-спектроскопией, используемой для определения концентрации элюированных частиц, и с динамическим рассеянием света для определения размера НЧ [32]. A. R. Poda и др. [33] разработали и применили этот метод с использованием ИСП МС для разделения и характеристики смесей НЧ серебра. Эта техника также была использована для биологических сред, чтобы характеризовать серебряные НЧ до и после воздействия на пресноводных малощетинковых червей *Lumbriculus variegatus*. Полезность этого метода в изучении ИНЧ

в окружающей среде особенно обусловлена его способностью различать размер и состав частиц.

Вышеупомянутые методы отделяют ИНЧ из сложных образцов, но не могут глубоко характеризовать биомолекулы, адсорбированные на их поверхности.

Ниже приведен перечень методов, наиболее часто используемых для изоляции, разделения и идентификации белковых корон, которые также подходят для исследований эко-корон.

1. Центрифугирование;
2. Фракционирование полевого потока;
3. Колоночная хроматография;
4. Анализ траектории наночастиц;
5. Циркулярный дихроизм;
6. Изотермическая титровальная калориметрия;
7. Электрофорез в натрий додецилсульфат-полиакриламидном геле:
 - капиллярный электрофорез,
 - одномерный гель-электрофорез,
 - двумерный гель-электрофорез;
8. Спектроскопия в УФ и видимой области;
9. Флуоресцентная спектроскопия;
10. Масс-спектрометрия;
11. Инфракрасная и рамановская спектроскопия с преобразованием Фурье;
12. Ядерный магнитный резонанс;
13. Дифференциальное осаждение центрифугированием;
14. Рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия;
15. Электронная и атомная силовая микроскопия.

Существует и ряд других методов. Так, например, методы электронной микроскопии, такие как просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) и сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), обеспечивающие очень высокое разрешение, являются полезными для непосредственного наблюдения за био-нано-интерфейсов, которое часто требуется для изучения ИНЧ. Эти методы описаны в ряде работ [15, 34–37] и используются для изучения взаимодействий ИНМ с экологически важными организмами. Метод атомно-силовой микроскопии (АСМ) также применяется для изучения взаимодействия ИНМ с целыми клетками. L. S. Dogobantu и др. [38] успешно использовали АСМ и полученные изображения нескольких прокариотических* и эукариотических* клеток после воздействия на них AgНЧ. Изображения ПЭМ, СЭМ и АСМ обычно идентифицируют клетки адсорбированные на поверхности НЧ и оказываются полезными для демонстрации изменений в морфологии клеток и целостности мембран после воздействия ИНМ. Кроме того, ПЭМ в сочетании с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией может определять интернализацию* металлических ИНМ. Изучение био-нано-интерфейсов – это не тривиальная

задача. Необходимы междисциплинарные исследования для решения многочисленных аналитических проблем, возникающих при оценке реальных экологических образцов. Требуется применение многочисленных аналитических методов для полной характеристики био-нано-интерфейса, что часто выходит за рамки возможностей отдельных лабораторий и обуславливает необходимость проведения совместных исследований. Поскольку существует несколько путей, по которым ИНЧ могут попадать в окружающую среду: прямой сброс потребительских товаров, случайный выброс во время транспортировки или производства или преднамеренное распространение ИНЧ для целей очистки и, как следствие различные концентрации ИНЧ в окружающей среде необходимы принципиально разные стратегии изучения био-нано-интерфейса. Из-за высокой величины отношения площади поверхности к объему и высокой реакционной способности ИНЧ, они претерпевают изменения в динамично развивающихся средах. Такие преобразования ИНЧ могут влиять на био-нано-интерфейс, а также на судьбу, транспорт и токсичные свойства ИНМ. Эти преобразования могут быть химическими, физическими или биологическими.

Природные окислительно-восстановительные реакции, фотоокисление / фотовосстановление, растворение, сульфидирование и агрегация относятся к числу наиболее изученных физико-химических превращений. В зависимости от окислительно-восстановительного потенциала частиц и преобладающих условий в определенной части окружающей среды, ИНЧ могут быть подвержены окислению или восстановлению.

Окисление металлических ИНЧ приводит к высвобождению элементарных ионов металлов [39], причем этот процесс для AgНЧ наиболее изучен [40], из-за токсического действия ионов Ag^+ на различные экологически значимые виды [39].

В работе [41] изучено растворение AgНЧ до экологических концентраций (нг/л) в лабораторной, природной и обработанной воде с использованием одночастичной ИСП МС. Показано что применение других существующих методы, как правило, не позволяет измерить трансформацию AgНЧ при этих концентрациях, но использование одночастичного ИСП МС позволяет измерять ее даже в сложных матрицах. Еще один важный результат состоит в том, что эффект короны AgНЧ может быть неактуальным в природных водах, поскольку авторы не обнаружили различий в скоростях растворения для 60 или 100 нм AgНЧ . Более того, НЧ и их лиганды могут подвергаться трансформации, индуцированной посредством фотохимической реакции. Было показано [42], что солнечный свет может ускорить изменения в морфологии, агрегации и дальнейшей седиментации AgНЧ в восьми типичных образцах воды из окружающей среды.

Y. Cheng и др. [43] не только обнаружили, что AgНЧ подвергаются агрегации при облучении солнечным светом, но они также оценили биологический эффект этих фототрансформированных НЧ на водно-болотном растении *Lolium multiflorum* и отметили, что токсичность AgНЧ значи-

тельно снижается при солнечном свете по сравнению с необлученными образцами. Кроме того, было показано, что в речных водах или синтетических образцах естественной воды при обычных для окружающей среды световых условиях ионы Ag^+ , связанные с природными органическими веществами, могут восстанавливаться до наночастиц металлического серебра [44], указывая новый маршрут синтеза AgНЧ в окружающей среде. R. D. Glover и др. [45] показали, что в соответствующих условиях (относительная влажность более 50%) новые серебряные и медные НЧ могут образовываться вблизи родительских частиц или даже вблизи металлических не наноразмерных объектов.

Еще один важный экологический процесс – сульфидирование ИНЧ. Это явление может иметь место при очистке сточных вод [46] или в пресной воде водно-болотных угодий [47]. Уже хорошо известно, что сульфидирование металлических ИНЧ в окружающей среде уменьшает количество ионов и, следовательно, их токсичность для различных организмов, таких как *Caenorhabditis elegans* (модельный почвенный организм [48]), *Danio regio* (модельная рыбка [49]) и водное растение *Lemna minuta* (ряска [50]). D. L. Starnes и др. [51] проанализировали генетические последствия для нематод, которые подвергались воздействию нативных или сульфидированных AgНЧ , и обнаружили, что токсикологические механизмы для них были совершенно разными. Токсичность AgНЧ объяснялась растворением, высвобождением ионов Ag^+ и специфическими для этих частиц эффектами, тогда как токсические последствия большинства пострадавших от сульфидированных AgНЧ были связаны с линькой и повреждением оболочки кутикулы*.

Помимо химических преобразований ИНМ участвуют в нескольких физических превращениях, которые D. M. Mitrano и др. [52] разделили на две основные категории: истирание / механическая эрозия и агрегация. Эти авторы сосредоточились на механических или истирательных процессах и показали, что они могут привести к образованию нанообъекта и его последующему выделению из исходного материала. Однако наиболее важные физические процессы, влияющие на ИНМ, представляют собой агломерацию / агрегацию (включая гомоагломерацию и гомоагрегацию и их гетероформы), поскольку эти процессы могут изменить высокую реакционную способность ИНЧ в результате изменения удельной площади поверхности. Как описано в работе [19], состояние агрегации НЧ нуль-валентного железа обусловило нелинейную зависимость от величины дозы токсикологической кривой из-за различной степени стабильности коллоида, которая была идентифицирована как главная причина биоактивности таких наночастиц.

Биологические объекты, такие как бактерии, грибы, микроводоросли, растения и другие организмы или выделяемые ими ферменты, также могут оказывать влияние на создание короны у наночастицы. Этот процесс известен как биотрансформация. T. L. Kirschling и др. [53] продемонст-

рировали, что полимерные покрытия, ковалентно связанные с наноматериалами, являются биодоступными и могут быть разрушены сообществом разных бактерий.

Биологические преобразования ИНМ микроорганизмами наблюдались *in vivo* на мидиях [54] или червях [55]. Внеклеточная биотрансформация наблюдалась у грибов (*Humicola sp.*). Этот вид способен трансформировать НЧ TiO_2 от 150 до 200 нм (с анатазной структурой) до 5–28 нм TiOH (со структурой брукита) [56].

Эти результаты показывают, что биотрансформация может приводить к появлению новых наноматериалов с различной токсичностью. Этот факт имеет решающее значение для оценки воздействия НЧ на биологические объекты и кинетики таких воздействий. Таким образом по-прежнему необходимо проводить исследования в этой области, чтобы полностью понимать последствия преобразования ИНМ в окружающей среде. Было высказано предположение, что различные ИНМ в окружающей среде могут быть преобразованы в один и тот же материал [52] в результате процессов сильной агрегации или адсорбции природных органических веществ поверхностью ИНМ, тем самым делая идентичными в окружающей среде различные ИНМ.

Показано, что ни разные покрытия поверхности (по крайней мере, для трех разных типов), ни разный состав ядра НЧ (серебро или хлорид серебра AgCl) для AgHCH не предотвратили образование сульфида серебра Ag_2S , и это указывает на то, что независимо от природы исходных AgHCH результат очистки сточных вод с точки зрения образующихся химических форм одинаковый [57].

Новая экологическая идентичность, полученная в результате таких преобразований, может привести к полной потере индивидуальных характеристик НЧ. И наоборот, трансформации НЧ способны увеличить разнообразие ИНЧ [52] из-за различных реакций старения или преобразования. Кроме того, покрытие поверхности ИНМ эко-короной может облегчить группирование и перекрестное восприятие ИНМ, основанное на их экологической судьбе, что облегчает работу с огромным разнообразием существующих и будущих ИНМ.

Изучение специфического взаимодействия ИНМ с поверхностью биологического объекта (клеточной мембраной или стенкой) и способа, которым ИНМ попадают в клетки, является сложной проблемой. Исследователями было затрачено много усилий (с использованием программ моделирования и искусственных фосфолипидных бислоев) в попытках обеспечить упрощенный механизм явления, который помог бы понять параметры и процессы, управляющие взаимодействием биологический объект – наночастица [58–60]. С этой целью выполняются исследования *in vivo* с целыми организмами. К. Н. Jacobson и др. [61] изучали взаимодействие между золотыми НЧ и грамотрицательными бактериями *Shewanella oneidensis*. Эти авторы продемонстрировали электростатический характер ассоциации

катионных НЧ с отрицательно заряженными полисахаридными частями липополисахаридов в оболочке клетки. Однако бактерии представляют собой большие прокариотические микроорганизмы с огромным разнообразием и содержанием липополисахаридов в оболочках их клеток, поэтому способ контакта и результаты нано-био-взаимодействия могут быть совершенно разными в зависимости от природы поверхности бактерий.

Могут ли ИНМ проходить через биологические барьеры и входить в клетки – это вопрос интенсивных исследований в течение последних нескольких лет [62–64]. Было высказано предположение [65], что усвоение НЧ в эукариотических клетках в основном зависит от размера частиц, вследствие хорошего соответствия эндоцитарным механизмам. Было отмечено, однако, что гидрофобность НЧ может быть важной из-за липофильной природы цитоплазматической мембраны [60]. В связи с этим существует 5 путей, которые могут быть использованы для эндоцитоза НЧ: фагоцитоз; макропиноцитоз, эндоцитоз опосредованный клатрином; эндоцитоз опосредованный кавеолином и клатрин / кавеолин-независимый эндоцитоз. Кроме того, имеется путь независимый от эндоцитоза: прямое проникновение НЧ, которое, как предполагалось, происходит с частицами очень малых размеров (< 10 нм) [66]. Те же маршруты проникновения могут объяснить усвоение ИНМ несколькими экологически безопасными эукариотическими организмами [67–69].

Для определения эффекта покрытий на поглощение ИНЧ клетками необходимы дальнейшие исследования; некоторые результаты показали усиление интернализации ИНЧ с органическими покрытиями [70–72]. Однако как ИНМ пересекают клеточную стенку и используют эти пути для входа в клетки, еще не полностью понятно. S. Ma и D. Lin [69] подробно рассмотрели научную литературу на эту тему и обеспечили тщательную классификацию нано-био-взаимодействия между ИНМ и различными организмами – бактериями, водорослями, беспозвоночными и рыбами.

Конкретные взаимодействия на био-нано-интерфейсе, локализации ИНМ внутри организмов и клеток, а также потенциальная токсичность ИНМ может меняться в зависимости от их биологической идентичности. На состав и эволюцию биологической идентичности влияют несколько факторов: температура, время экспозиции, гидрофобность НЧ, кривизна поверхности, поверхностный заряд, функционализация поверхности, концентрационное соотношение среда / НЧ и топология [16]. Поскольку биологическая идентичность формируется, влияние ИНМ в соответствии их биологической идентичности может быть разным, в зависимости от типа адсорбированных биомолекул или среды, в которой они суспендированы. Было показано, что образование ИНМ-короны снижает токсичность, вызванную ИНМ из-за уменьшения клеточного поглощения [73, 74], или ингибирования образования РФК [75].

Дополнительные примеры определяющей роли биологической идентичности могут быть найдены для AgНЧ [12, 76–78] или фуллеренов [79], для которых адсорбция ПОМ уменьшала токсикологическое воздействие

для нескольких модельных организмов. Напротив, адсорбция биомолекул на поверхности ИНЧ может вызвать денатурацию белка и повреждение клеток [80–82], а также увеличение накопления НЧ в биофлексах *Pseudomonas putida* [83].

Поэтому неудивительно, что эффект короны является противоречивым в различных биологических системах, поскольку различные среды и типы клеток могут генерировать различную корону и способствовать поглощению специфических поверхностных биомолекул. Ясно, что именно биомолекулярная корона, которая в основном взаимодействует с биологическими системами, является самым важным элементом биологической идентичности ИНМ. Молекулярная корона может передаваться, когда ИНМ перемещаются из одной биологической среды в другую [16]. М. Lundqvist и др. [84] смоделировали прохождение ИНМ из одной биологической жидкости (плазмы) в другую (цитозольная жидкость) и пришли к выводу, что произошла значительная эволюция белковой короны от первого до второго биологического раствора, но наночастицы сохранили узнаваемость в финальной короне.

Временная эволюция белковой короны в реальных условиях *in vivo* была рассмотрена М. Nadjidemetriou и др. [85]. Их результаты показали, что сложная белковая корона формируется всего за 10 мин и, хотя общее количество адсорбированного белка незначительно различается, количество каждого идентифицированного белка колеблется со временем, указывая на процесс конкурентного обмена. Поскольку клетки постоянно выделяют в свою микросреду белки, питательные вещества, растворенные вещества и ионы, возникает вопрос, как кондиционирование среды для культивирования клеток влияет на биологическую идентичность НЧ. А. Albanese и др. [86] продемонстрировали, что секреция различных молекул изменяет внеклеточную среду и может привести к агрегации НЧ и изменениям в белковой короне, которые влияют на скорость и механизм клеточного поглощения. Тот же процесс наблюдался и в естественной среде. Водные растения (*Potamogeton diversifolius* и *Egeria densa*), подвергшиеся воздействию AgНЧ, продуцировали экссудаты (в основном растворенные органические вещества), что изменило их состояние агрегации [87, 88].

Y. Hayashi с соавт. [89] исследовали важность состава короны для распознавания ИНМ целыми клетками (лейкоцитарные клетки) земляного червя *Eisenia fetida*. Эти авторы показали, что земляной червь смог распознать AgНЧ, покрытые короной нативных целломических белков *E. fetida*, в отличие от частиц, покрытых короной, полученной из эмбриональной бычьей сыворотки. Интересно, что НЧ могли адсорбировать специфические биомолекулы из специфической по видам [89, 91] или специфичной для человека среды [90], и эта корона была распознана и даже аккумулировалась легче, чем другие короны в крови или клетках иммуноцитов. Это указывает на то, что ИНМ могут приобретать совершенно другую корону и, следовательно, совершенно другую биологическую идентичность в зависи-

мости от биомолекулярной среды, в которую они помещены. Кроме того, эта корона может изменяться, когда ИНМ переходят в новую среду с различными биомолекулами, имеющими более высокое сродство к ИНЧ, чем те, которые ранее адсорбировались [84–86].

Понимание нано-эко-взаимодействия является важным шагом к определению эффектов нано-био-эко-взаимодействий [92, 93] и долгосрочного токсикологического воздействия на природную среду [93, 94].

Сегодня изучение нано-эко-взаимодействий в основном связано с водой, например, в водных системах [93, 95–98], системах очистки сточных вод [99, 100] и различных растворах [101–104].

Развитие или изменение среды, в которой сформировалась эко- или белковая корона, и определение того, как корона изменяется во времени, добавляет новые дополнительные уровни сложности в изучении био-нано-взаимодействий. Подавляющее большинство исследований, посвященных белковой короне, относятся к биомедицине, при этом мало внимания уделяется экологическим последствиям. Важными вопросами, которые необходимо решить, являются эволюция эко-короны в разных условиях и времени и биологические последствия эко-короны на разных трофических уровнях. Необходимы дальнейшие усилия для ликвидации этих пробелов в исследованиях.

Литература

1. Nel A. E., Maedler L., Velegol D., Xia T., Hoek E. M. V., Somasundaran P., ... Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio-interface // *Nature Materials*. 2009. Vol. 8. № 7. P. 543–557. DOI: 10.1038/nmat2442.
2. Verma A., Stellacci F. Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions // *Small*. 2010. Vol. 6. № 1. P. 12–21. DOI: 10.1002/sml.200901158.
3. Yeh Y.-C., Creran B., Rotello V. M. Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology // *Nanoscale*. 2012. Vol. 4. № 6. P. 1871–1880. DOI: 10.1039/c1nr11188d.
4. Satzer P., Svec F., Sekot G., Jungbauer A. Protein adsorption onto nanoparticles induces conformational changes: Particle size dependency, kinetics, and mechanisms // *Engineering in Life Sciences*. 2016. Vol. 16. № 3. P. 238–246. DOI: 10.1002/elsc.201500059.
5. Huang R., Carney R. R., Ikuma K., Stellacci F., Lau B. L. T. Effects of surface compositional and structural heterogeneity on nanoparticle-protein interactions: different protein configurations // *Acs Nano*. 2014. Vol. 8. № 6. P. 5402–5412. DOI: 10.1021/nn501203k.
6. Bellmann S., Carlander D., Fasano A., Momcilovic D., Scimeca J. A., Waldman W. J., ... Lefebvre D. E. Mammalian gastrointestinal tract parameters modulating the integrity,

- surface properties, and absorption of food-relevant nanomaterials // *Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2015. Vol. 7. № 5. P. 609–622. DOI: 10.1002/wnan.1333.
7. El Badawy A. M., Luxton T. P., Silva R. G., Scheckel K. G., Suidan M. T., Tolaymat T. M. Impact of environmental conditions (pH, ionic strength, and electrolyte type) on the surface charge and aggregation of silver nanoparticles suspensions // *Environmental Science & Technology*. 2010. Vol. 44. № 4. P. 1260–1266. DOI: 10.1021/es902240k.
 8. Bian S.-W., Mudunkotuwa I. A., Rupasinghe T., Grassian V. H. Aggregation and dissolution of 4 nm ZnO nanoparticles in aqueous environments: influence of pH, ionic strength, size, and adsorption of humic acid // *Langmuir*. 2011. Vol. 27. № 10. P. 6059–6068. DOI: 10.1021/la200570n.
 9. Sousa V. S., Teixeira M. R. Aggregation kinetics and surface charge of CuO nanoparticles: the influence of pH, ionic strength and humic acids // *Environmental Chemistry*. 2013. Vol. 10. № 4. P. 313–322. DOI: 10.1071/en13001.
 10. Gonzalo S., Llana V., Pulido-Reyes G., Fernandez-Pinas F., Bonzongo J. C., Leganes F., ... Rodea-Palomares I. A colloidal singularity reveals the crucial role of colloidal stability for nanomaterials in-vitro toxicity testing: nZVI-microalgae colloidal system as a case study // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0109645.
 11. Zhang Y., Chen Y., Westerhoff P., Crittenden J. Impact of natural organic matter and divalent cations on the stability of aqueous nanoparticles // *Water Research*. 2009. Vol. 43. № 17. P. 4249–4257. DOI: 10.1016/j.watres.2009.06.005.
 12. Gunsolus I. L., Mousavi M. P. S., Hussein K., Buehlmann P., Haynes C. L. Effects of humic and fulvic acids on silver nanoparticle stability, dissolution, and toxicity // *Environmental Science & Technology*. 2015. Vol. 49. № 13. P. 8078–8086. DOI: 10.1021/acs.est.5b01496.
 13. Louie S. M., Spielman-Sun E. R., Small M. J., Tilton R. D., Lowry G. V. Correlation of the physicochemical properties of natural organic matter samples from different sources to their effects on gold nanoparticle aggregation in monovalent electrolyte // *Environmental Science & Technology*. 2015. Vol. 49. № 4. P. 2188–2198. DOI: 10.1021/es505003d.
 14. Lynch I., Cedervall T., Lundqvist M., Cabaleiro-Lago C., Linse S., Dawson K. A. The nanoparticle – protein complex as a biological entity; a complex fluids and surface science challenge for the 21st century // *Advances in Colloid and Interface Science*. 2007. Vol. 134–135. P. 167–174. DOI: 10.1016/j.cis.2007.04.021.
 15. Kuruvilla J., Farinha A. P., Bayat N., Cristobal S. Surface proteomics on nanoparticles: a step to simplify the rapid prototyping of nanoparticles // *Nanoscale Horizons*. 2017. Vol. 2. № 1. P. 55–64. DOI: 10.1039/c6nh00162a.
 16. Docter D., Strieth S., Westmeier D., Hayden O., Gao M., Knauer S. K., Stauber R. H. No king without a crown – impact of the nanomaterial-protein corona on nanobiomedicine // *Nanomedicine*. 2015. Vol. 10. № 3. P. 503–519. DOI: 10.2217/nmm.14.184.
 17. Walkey C. D., Olsen J. B., Song F., Liu R., Guo H., Olsen D. W. H., ... Chan W. C. W. Protein corona fingerprinting predicts the cellular interaction of gold and silver nanoparticles // *Acs Nano*. 2014. Vol. 8. № 3. P. 2439–2455. DOI: 10.1021/nn406018q.
 18. Walkey C. D., Chan W. C. W. Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment // *Chemical Society Reviews*. 2012. Vol. 41. № 7. P. 2780–2799. DOI: 10.1039/c1cs15233e.

19. Del Pino P., Pelaz B., Zhang Q., Maffre P., Nienhaus G. U., Parak W. J. Protein corona formation around nanoparticles – from the past to the future // *Materials Horizons*. 2014. Vol. 1. № 3. P. 301–313. DOI: 10.1039/c3mh00106g.
20. Treuel L., Brandholt S., Maffre P., Wiegele S., Shang L., Nienhaus G. U. Impact of protein modification on the protein corona on nanoparticles and nanoparticle-cell interactions // *Acs Nano*. 2014. Vol. 8. № 1. P. 503–513. DOI: 10.1021/nn405019v.
21. Lynch I., Dawson K. A. Protein-nanoparticle interactions // *Nano Today*. 2008. Vol. 3. № 1–2. P. 40–47. DOI: 10.1016/s1748-0132(08)70014-8.
22. Yang S.-T., Liu Y., Wang Y.-W., Cao A. Biosafety and bioapplication of nanomaterials by designing protein-nanoparticle interactions // *Small*. 2013. Vol. 9. № 9–10. P. 1635–1653. DOI: 10.1002/smll.201201492.
23. Miclaus T., Bochenkov V. E., Ogaki R., Howard K. A., Sutherland D. S. Spatial mapping and quantification of soft and hard protein coronas at silver nanocubes // *Nano Letters*. 2014. Vol. 14. № 4. P. 2086–2093. DOI: 10.1021/nl500277c.
24. Miclaus T., Beer C., Chevallier J., Scavenius C., Bochenkov V. E., Enghild J. J., Sutherland D. S. Dynamic protein coronas revealed as a modulator of silver nanoparticle sulphidation in vitro // *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. DOI: 10.1038/ncomms11770.
25. Lynch I., Dawson K., Lead J., Valsami-Jones E. Macromolecular coronas and their importance in nanotoxicology and nanoecotoxicology // *Nanoscience and the Environment*. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands. 2014. P. 127–156.
26. Sheng G.-P., Yu H.-Q., Li X.-Y. Extracellular polymeric substances (EPS) of microbial aggregates in biological wastewater treatment systems : a review // *Biotechnology Advances*. 2010. Vol. 28. № 6. P. 882–894. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2010.08.001.
27. Gruner M. S., Kauscher U., Linder M. B., Monopoli M. P. An environmental route of exposure affects the formation of nanoparticle coronas in blood plasma // *Journal of Proteomics*. 2016. Vol. 137. P. 52–58. DOI: 10.1016/j.jpropt.2015.10.028.
28. Su R., Jin Y., Liu Y., Tong M., Kim H. Bactericidal activity of Ag-doped multi-walled carbon nanotubes and the effects of extracellular polymeric substances and natural organic matter // *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*. 2013. Vol. 104. P. 133–139. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.12.002.
29. Zhou K., Hu Y., Zhang L., Yang K., Lin D. The role of exopolymeric substances in the bioaccumulation and toxicity of Ag nanoparticles to algae // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep32998.
30. Zhou X.-X., Liu R., Liu J.-F. Rapid chromatographic separation of dissoluble Ag(I) and silver-containing nanoparticles of 1-100 nanometer in antibacterial products and environmental waters // *Environmental Science & Technology*. 2014. Vol. 48. № 24. P. 14516–14524. DOI: 10.1021/es504088e.
31. Proulx K., Wilkinson K. J. Separation, detection and characterisation of engineered nanoparticles in natural waters using hydrodynamic chromatography and multi-method detection (light scattering, analytical ultracentrifugation and single particle ICP-MS) // *Environmental Chemistry*. 2014. Vol. 11. № 4. P. 392–401. DOI: 10.1071/en13232.
32. Koopmans G. F., Hiemstra T., Regelink I. C., Molleman B., Comans R. N. J. Asymmetric flow field-flow fractionation of manufactured silver nanoparticles spiked into soil solution // *Journal of Chromatography A*. 2015. Vol. 1392. P. 100–109. DOI: 10.1016/j.chroma.2015.02.073.
33. Poda A. R., Bednar A. J., Kennedy A. J., Harmon A., Hull M., Mitrano D. M., ... Steevens J. Characterization of silver nanoparticles using flow-field flow fractiona-

- tion interfaced to inductively coupled plasma mass spectrometry // *Journal of Chromatography A*. 2011. Vol. 1218. № 27. P. 4219–4225. DOI: 10.1016/j.chroma.2010.12.076.
34. Martin-de-Lucia I, Campos-Manas M. C., Aguera A., Rodea-Palomares I, Pulido-Reyes G., Leganes F., ... Rosal R. Reverse Trojan-horse effect decreased wastewater toxicity in the presence of inorganic nanoparticles // *Environmental Science-Nano*. 2017. Vol. 4. № 6. P. 1273–1282. DOI: 10.1039/c6en00708b.
 35. Picchietti S., Bernini C., Stocchi V., Taddei A. R., Meschini R., Fausto A. M., ... Scapigliati G. Engineered nanoparticles of titanium dioxide (TiO₂): Uptake and biological effects in a sea bass cell line // *Fish & Shellfish Immunology*. 2017. Vol. 63. P. 53–67. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.01.044.
 36. Zhao J., Cao X., Liu X., Wang Z., Zhang C., White J. C., Xing B. Interactions of CuO nanoparticles with the algae *Chlorella pyrenoidosa*: adhesion, uptake, and toxicity // *Nanotoxicology*. 2016. Vol. 10. № 9. P. 1297–1305. DOI: 10.1080/17435390.2016.1206149.
 37. Wang Z., Li J., Zhao J., Xing B. Toxicity and internalization of CuO nanoparticles to prokaryotic alga *Microcystis aeruginosa* as affected by dissolved organic matter // *Environmental Science & Technology*. 2011. Vol. 45. № 14. P. 6032–6040. DOI: 10.1021/es2010573.
 38. Dorobantu L. S., Fallone C., Noble A. J., Veinot J., Ma G., Goss G. G., Burrell R. E. Toxicity of silver nanoparticles against bacteria, yeast, and algae // *Journal of Nanoparticle Research*. 2015. Vol. 17 № 4. DOI: 10.1007/s11051-015-2984-7.
 39. Ivask A., Juganson K., Bondarenko O., Mortimer M., Aruoja V., Kasemets K., ... Kahru A. Mechanisms of toxic action of Ag, ZnO and CuO nanoparticles to selected ecotoxicological test organisms and mammalian cells in vitro: A comparative review // *Nanotoxicology*. 2014. Vol. 8. P. 57–71. DOI: 10.3109/17435390.2013.855831.
 40. Notter D. A., Mitrano D. M., Nowack B. Are nanosized or dissolved metals more toxic in the environment? A meta-analysis // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2014. Vol. 33. № 12. P. 2733–2739. DOI: 10.1002/etc.2732.
 41. Mitrano D. M., Motellier S., Clavaguera S., Nowack B. Review of nanomaterial aging and transformations through the life cycle of nano-enhanced products // *Environment International*. 2015. Vol. 77. P. 132–147. DOI: 10.1016/j.envint.2015.01.013.
 42. Yin Y., Yang X., Zhou X., Wang W., Yu S., Liu J., Jiang G. Water chemistry controlled aggregation and photo-transformation of silver nanoparticles in environmental waters // *Journal of Environmental Sciences*. 2015. Vol. 34. P. 116–125. DOI: 10.1016/j.jes.2015.04.005.
 43. Cheng Y., Yin L., Lin S., Wiesner M., Bernhardt E., Liu J. Toxicity reduction of polymer-stabilized silver nanoparticles by sunlight // *Journal of Physical Chemistry C*. 2011. Vol. 115. № 11. P. 4425–4432. DOI: 10.1021/jp109789j.
 44. Hou W.-C., Stuart B., Howes R., Zepp R. G. Sunlight-driven reduction of silver ions by natural organic matter: formation and transformation of silver nanoparticles // *environmental science & technology*. 2013. Vol. 47. № 14. P. 7713–7721. DOI: 10.1021/es400802w.
 45. Glover R. D., Miller J. M., Hutchison J. E. Generation of metal nanoparticles from silver and copper objects: nanoparticle dynamics on surfaces and potential sources of nanoparticles in the environment // *Acs Nano*. 2011. Vol. 5. № 11. P. 8950–8957. DOI: 10.1021/mn2031319.

46. Kent R. D., Oser J. G., Vikesland P. J. Controlled evaluation of silver nanoparticle sulfidation in a full-scale wastewater treatment plant // *Environmental Science & Technology*. 2014. Vol. 48. № 15. P. 8564–8572. DOI: 10.1021/es404989t.
47. Lowry G. V., Espinasse B. P., Badireddy A. R., Richardson C. J., Reinsch B. C., Bryant L. D., ... Wiesner M. R. Long-term transformation and fate of manufactured ag nanoparticles in a simulated large scale freshwater emergent wetland // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 13. P. 7027–7036. DOI: 10.1021/es204608d.
48. Starnes D. L., Unrine J. M., Starnes C. P., Collin B. E., Oostveen E. K., Ma R., ... Tsyusko O. V. Impact of sulfidation on the bioavailability and toxicity of silver nanoparticles to *Caenorhabditis elegans* // *Environmental Pollution*. 2015. Vol. 196. P. 239–246. DOI: 10.1016/j.envpol.2014.10.009.
49. Devi G. P., Ahmed K. B. A., Varsha M. K. N. S., Shrija B. S., Lal K. K. S., Anbazhagan V., Thiagarajan R. Sulfidation of silver nanoparticle reduces its toxicity in zebrafish // *Aquatic Toxicology*. 2015. Vol. 158. P. 149–156. DOI: 10.1016/j.aquatox.2014.11.007.
50. Levard C., Hotze E. M., Colman B. P., Dale A. L., Truong L., Yang X. Y., ... Lowry G. V. Sulfidation of silver nanoparticles: natural antidote to their toxicity // *Environmental Science & Technology*. 2013. Vol. 47. № 23. P. 13440–13448. DOI: 10.1021/es403527n.
51. Starnes D. L., Lichtenberg S. S., Unrine J. M., Starnes C. P., Oostveen E. K., Lowry G. V., ... Tsyusko O. V. Distinct transcriptomic responses of *Caenorhabditis elegans* to pristine and sulfidized silver nanoparticles // *Environmental Pollution*. 2016. Vol. 213. P. 314–321. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.01.020.
52. Mitrano D. M., Motellier S., Clavaguera S., Nowack B. Review of nanomaterial aging and transformations through the life cycle of nano-enhanced products // *Environment International*. 2015. Vol. 77. P. 132–147. DOI: 10.1016/j.envint.2015.01.013.
53. Kirschling T. L., Golas P. L., Unrine J. M., Matyjaszewski K., Gregory K. B., Lowry G. V., Tilton R. D. Microbial bioavailability of covalently bound polymer coatings on model engineered nanomaterials // *Environmental Science & Technology*. 2011. Vol. 45. № 12. P. 5253–5259. DOI: 10.1021/es200770z.
54. Montes M. O., Hanna S. K., Lenihan H. S., Keller A. A. Uptake, accumulation, and biotransformation of metal oxide nanoparticles by a marine suspension-feeder // *Journal of Hazardous Materials*. 2012. Vol. 225. P. 139–145. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2012.05.009.
55. Gonzalez-Moragas L., Yu S.-M., Carenza E., Laromaine A., Roig A. Protective effects of Bovine Serum Albumin on superparamagnetic iron oxide nanoparticles evaluated in the nematode *caenorhabditis elegans* // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2015. Vol. 1. № 11. P. 1129–1138. DOI: 10.1021/acsbomaterials.5b00253.
56. Khan S. A., Ahmad A. Phase, size and shape transformation by fungal biotransformation of bulk TiO₂ // *Chemical Engineering Journal*. 2013. Vol. 230. P. 367–371. DOI: 10.1016/j.cej.2013.06.091.
57. Lombi E., Donner E., Taheri S., Tavakkoli E., Jaemting A. K., McClure S., ... Vasilev K. Transformation of four silver/silver chloride nanoparticles during anaerobic treatment of wastewater and post-processing of sewage sludge // *Environmental Pollution*. 2013. Vol. 176. P. 193–197. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.01.029.

58. Lin J., Zhang H., Chen Z., Zheng Y. Penetration of lipid membranes by gold nanoparticles: insights into cellular uptake, cytotoxicity, and their relationship // *Acs Nano*. 2010. Vol. 4. № 9. P. 5421–5429. DOI: 10.1021/nn1010792.
59. Bonnaud C., Monnier C. A., Demurtas D., Jud C., Vanhecke D., Montet X., ... Petri-Fink A. Insertion of nanoparticle clusters into vesicle bilayers // *Acs Nano*. 2014. Vol. 8. № 4. P. 3451–3460. DOI: 10.1021/nn406349z.
60. Guo Y., Terazzi E., Seemann R., Fleury J. B., Baulin V. A. Direct proof of spontaneous translocation of lipid-covered hydrophobic nanoparticles through a phospholipid bilayer // *Science Advances*. 2016. Vol. 2 № 11. DOI: 10.1126/sciadv.1600261.
61. Jacobson K. H., Gunsolus I. L., Kuech T. R., Troiano J. M., Melby E. S., Lohse S. E., ... Pedersen J. A. Lipopolysaccharide density and structure govern the extent and distance of nanoparticle interaction with actual and model bacterial outer membranes // *Environmental Science & Technology*. 2015. Vol. 49. № 17. P. 10642–10650. DOI: 10.1021/acs.est.5b01841.
62. Bannunah A. M., Vllasaliu D., Lord J., Stolnik S. Mechanisms of nanoparticle internalization and transport across an intestinal epithelial cell model: effect of size and surface charge // *Molecular Pharmaceutics*. 2014. Vol. 11. № 12. P. 4363–4373. DOI: 10.1021/mp500439c.
63. Gonzalez-Rodriguez D., Barakat A. I. Dynamics of receptor-mediated nanoparticle internalization into endothelial cells // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0122097.
64. Gottstein C., Wu G., Wong B. J., Zasadzinski J. A. Precise quantification of nanoparticle internalization // *Acs Nano*. 2013. Vol. 7. № 6. P. 4933–4945. DOI: 10.1021/nn400243d.
65. Zhu M., Nie G., Meng H., Xia T., Nel A., Zhao Y. Physicochemical properties determine nanomaterial cellular uptake, transport, and fate // *Accounts of Chemical Research*. 2013. Vol. 46. № 3. P. 622–631. DOI: 10.1021/ar300031y.
66. Huang K., Ma H., Liu J., Huo S., Kumar A., Wei T., ... Liang X.-J. Size-dependent localization and penetration of ultrasmall gold nanoparticles in cancer cells, multicellular spheroids, and tumors in vivo // *Acs Nano*. 2012. Vol. 6. № 5. P. 4483–4493. DOI: 10.1021/nn301282m.
67. Wang Z., Li J., Zhao J., Xing B. Toxicity and internalization of CuO nanoparticles to prokaryotic alga *Microcystis aeruginosa* as affected by dissolved organic matter // *Environmental Science & Technology*. 2011. Vol. 45. № 14. P. 6032–6040. DOI: 10.1021/es2010573.
68. Yue Y., Li X., Sigg L., Suter M. J. F., Pillai S., Behra R., Schirmer K. Interaction of silver nanoparticles with algae and fish cells: a side by side comparison // *Journal of Nanobiotechnology*. 2017. Vol. 15. DOI: 10.1186/s12951-017-0254-9.
69. Ma S., Lin D. The biophysicochemical interactions at the interfaces between nanoparticles and aquatic organisms: adsorption and internalization // *Environmental Science-Processes & Impacts*. 2013. Vol. 15. № 1. P. 145–160. DOI: 10.1039/c2em30637a.
70. Taylor N. S., Merrifield R., Williams T. D., Chipman J. K., Lead J. R., Viant M. R. Molecular toxicity of cerium oxide nanoparticles to the freshwater alga *Chlamydomonas reinhardtii* is associated with supra-environmental exposure concentrations // *Nanotoxicology*. 2016. Vol. 10. № 1. P. 32–41. DOI: 10.3109/17435390.2014.1002868.

71. Wang S., Lv J., Ma J., Zhang S. Cellular internalization and intracellular biotransformation of silver nanoparticles in *Chlamydomonas reinhardtii* // *Nanotoxicology*. 2016. Vol. 10. № 8. P. 1129–1135. DOI: 10.1080/17435390.2016.1179809.
72. Perreault F., Oukarroum A., Melegari S. P., Matias W. G., Popovic R. Polymer coating of copper oxide nanoparticles increases nanoparticles uptake and toxicity in the green alga *Chlamydomonas reinhardtii* // *Chemosphere*. 2012. Vol. 87. № 11. P. 1388–1394. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2012.02.046.
73. Tenzer S., Docter D., Kuharev J., Musyanovych A., Fetz V., Hecht R., ... Stauber R. H. Rapid formation of plasma protein corona critically affects nanoparticle pathophysiology // *Nature Nanotechnology*. 2013. Vol. 8. № 10. P. 772–781. DOI: 10.1038/nnano.2013.181.
74. Docter D., Bantz C., Westmeier D., Galla H. J., Wang Q., Kirkpatrick J. C., ... Stauber R. H. The protein corona protects against size- and dose-dependent toxicity of amorphous silica nanoparticles // *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2014. Vol. 5. P. 1380–1392. DOI: 10.3762/bjnano.5.151.
75. Yin H., Chen R., Casey P. S., Ke P. C., Davis T. P., Chen C. Reducing the cytotoxicity of ZnO nanoparticles by a pre-formed protein corona in a supplemented cell culture medium // *RCS Advances*. 2015. Vol. 5. № 90. P. 73963–73973. DOI: 10.1039/c5ra14870g.
76. Fabrega J., Fawcett S. R., Renshaw J. C., Lead J. R. Silver nanoparticle impact on bacterial growth: effect of pH, concentration, and organic matter // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43. № 19. P. 7285–7290. DOI: 10.1021/es803259g.
77. Yang X., Jiang C., Hsu-Kim H., Badireddy A. R., Dykstra M., Wiesner M., ... Meyer J. N. Silver nanoparticle behavior, uptake, and toxicity in *Caenorhabditis elegans*: effects of natural organic matter // *Environmental Science & Technology*. 2014. Vol. 48. № 6. P. 3486–3495. DOI: 10.1021/es404444n.
78. Wirth S. M., Lowry G. V., Tilton R. D. Natural organic matter alters biofilm tolerance to silver nanoparticles and dissolved silver // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 22. P. 12687–12696. DOI: 10.1021/es301521p.
79. Li D., Lyon D. Y., Li Q., Alvarez P. J. J. Effect of soil sorption and aquatic natural organic matter on the antibacterial activity of a fullerene water suspension // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008. Vol. 27. № 9. P. 1888–1894. DOI: 10.1897/07-548.1.
80. Deng Z. J., Liang M., Monteiro M., Toth I., Minchin R. F. Nanoparticle-induced unfolding of fibrinogen promotes Mac-1 receptor activation and inflammation // *Nature Nanotechnology*. 2011. Vol. 6. № 1. P. 39–44. DOI: 10.1038/nnano.2010.250.
81. Gheshlaghi Z. N., Riazi G. H., Ahmadian S., Ghafari M., Mahinpour R. Toxicity and interaction of titanium dioxide nanoparticles with microtubule protein // *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*. 2008. Vol. 40. № 9. P. 777–782. DOI: 10.1111/j.1745-7270.2008.00458.x.
82. Mahmoudi M., Shokrgozar M. A., Sardari S., Moghadam M. K., Vali H., Laurent S., Stroeve P. Irreversible changes in protein conformation due to interaction with superparamagnetic iron oxide nanoparticles // *Nanoscale*. 2011. Vol. 3. № 3. P. 1127–1138. DOI: 10.1039/c0nr00733a.
83. Fabrega J., Renshaw J. C., Lead J. R. Interactions of silver nanoparticles with *Pseudomonas putida* biofilms // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43. № 23. P. 9004–9009. DOI: 10.1021/es901706j.
84. Lundqvist M., Stigler J., Cedervall T., Berggard T., Flanagan M. B., Lynch I., ... Dawson K. The evolution of the protein corona around nanoparticles: a test study // *Acs Nano*. 2011. Vol. 5. № 9. P. 7503–7509. DOI: 10.1021/nn202458g.

85. Hadjidemetriou M., Al-Ahmady Z., Kostarelos K. Time-evolution of in vivo protein corona onto blood-circulating PEGylated liposomal doxorubicin (DOXIL) nanoparticles // *Nanoscale*. 2016. Vol. 8. № 13. P. 6948–6957. DOI: 10.1039/c5nr09158f.
86. Albanese A., Walkey C. D., Olsen J. B., Guo H., Emili A., Chan W. C. W. Secreted biomolecules alter the biological identity and cellular interactions of nanoparticles // *Acs Nano*. 2014. Vol. 8. № 6. P. 5515–5526. DOI: 10.1021/nn4061012.
87. Bone A. J., Colman B. P., Gondikas A. P., Newton K. M., Harrold K. H., Cory R. M., ... Di Giulio R. T. Biotic and abiotic interactions in aquatic microcosms determine fate and toxicity of Ag nanoparticles: part 2-toxicity and Ag speciation // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 13. P. 6925–6933. DOI: 10.1021/es204683m.
88. Unrine J. M., Colman B. P., Bone A. J., Gondikas A. P., Matson C. W. Biotic and abiotic interactions in aquatic microcosms determine fate and toxicity of Ag nanoparticles. Part 1. Aggregation and dissolution // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 13. P. 6915–6924. DOI: 10.1021/es204682q.
89. Hayashi Y., Miclus T., Scavenius C., Kwiatkowska K., Sobota A., Engelmann P., ... Sutherland D. S. Species differences take shape at nanoparticles: protein corona made of the native repertoire assists cellular interaction // *Environmental Science & Technology*. 2013. Vol. 47. № 24. P. 14367–14375. DOI: 10.1021/es404132w.
90. Hayashi Y., Miclus T., Murugadoss S., Takamiya M., Scavenius C., Kjaer-Sorensen K., ... Sutherland D. S. Female versus male biological identities of nanoparticles determine the interaction with immune cells in fish // *Environmental Science-Nano*. 2017. Vol. 4. № 4. P. 895–906. DOI: 10.1039/c7en00071e.
91. Canesi L., Ciacci C., Fabbri R., Balbi T., Salis A., Damonte G., ... Corsi I. Interactions of cationic polystyrene nanoparticles with marine bivalve hemocytes in a physiological environment: Role of soluble hemolymph proteins // *Environmental Research*. 2016. Vol. 150. P. 73–81. DOI: 10.1016/j.envres.2016.05.045.
92. He X., Aker W. G., Fu P. P., Hwang H.-M. Toxicity of engineered metal oxide nanomaterials mediated by nano-bio-eco-interactions: a review and perspective // *Environmental Science-Nano*. 2015. Vol. 2. № 6. P. 564–582. DOI: 10.1039/c5en00094g.
93. He X., Aker W. G., Leszczynski J., Hwang H.-M. Using a holistic approach to assess the impact of engineered nanomaterials inducing toxicity in aquatic systems // *Journal of Food and Drug Analysis*. 2014. Vol. 22. № 1. P. 128–146. DOI: 10.1016/j.jfda.2014.01.011.
94. Cerrillo C., Barandika G., Igartua A., Areitioaurtena O., Mendoza G. Key challenges for nanotechnology: Standardization of ecotoxicity testing // *Journal of Environmental Science and Health Part C-Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*. 2017. Vol. 35. № 2. P. 104–126. DOI: 10.1080/10590501.2017.1298361.
95. Gondikas A. P., von der Kammer F., Reed R. B., Wagner S., Ranville J. F., Hoffmann T. Release of TiO₂ nanoparticles from sunscreens into surface waters: a one-year survey at the old Danube Recreational Lake // *Environmental Science & Technology*. 2014. Vol. 48. № 10. P. 5415–5422. DOI: 10.1021/es405596y.
96. Selck H., Handy R. D., Fernandes T. F., Klaine S. J., Petersen E. J. Nanomaterials in the aquatic environment: A European Union-United States perspective on the status of ecotoxicity testing, research priorities, and challenges ahead // *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2016. Vol. 35. № 5. P. 1055–1067. DOI: 10.1002/etc.3385.

97. Hu X., Zhou M., Zhou Q. Ambient water and visible-light irradiation drive changes in graphene morphology, structure, surface chemistry, aggregation, and toxicity // *Environmental Science & Technology*. 2015. Vol. 49. № 6. P. 3410–3418. DOI: 10.1021/es503003y.
98. Zhang L., Li J., Yang K., Liu J., Lin D. Physicochemical transformation and algal toxicity of engineered nanoparticles in surface water samples // *Environmental Pollution*. 2016. Vol. 211. P. 132–140. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.12.041.
99. Kiser M. A., Westerhoff P., Benn T., Wang Y., Perez-Rivera J., Hristovski K. Titanium nanomaterial removal and release from wastewater treatment plants // *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43. № 17. P. 6757–6763. DOI:10.1021/es901102n.
100. Nel A. E., Maedler L., Velegol D., Xia T., Hoek E. M. V., Somasundaran P., ... Thompson M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface // *Nature Materials*. 2009. Vol. 8. № 7. P. 543–557. DOI: 10.1038/nmat2442.
101. Ghasemzadeh G., Momenpour M., Omidi F., Hosseini M. R., Ahani M., Barzegari A. Applications of nanomaterials in water treatment and environmental remediation // *Frontiers of Environmental Science & Engineering*. 2014. Vol. 8. № 4. P. 471–482. DOI: 10.1007/s11783-014-0654-0.
102. Hyung H., Kim J.-H. Natural organic matter (NOM) adsorption to multi-walled carbon nanotubes: Effect of NOM characteristics and water quality parameters // *Environmental Science & Technology*. 2008. Vol. 42. № 12. P. 4416–442. DOI: 10.1021/es702916h.
103. Azimzada A., Tufenkji N., Wilkinson K. J. Transformations of silver nanoparticles in wastewater effluents: links to Ag bioavailability // *Environmental Science-Nano*. 2017. Vol. 4. № 6. P. 1339–1349. DOI: 10.1039/c7en00093f.
104. Reinsch B. C., Forsberg B., Penn R. L., Kim C. S., Lowry G. V. Chemical transformations during aging of zerovalent iron nanoparticles in the presence of common groundwater dissolved constituents // *Environmental Science & Technology*. 2010. Vol. 44. № 9. P. 3455–3461. DOI: 10.1021/es902924h.

4. ИСКУССТВЕННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

По мере расширения областей применения нанотехнологий появляется необходимость строже оценивать потенциальные последствия воздействий наноматериалов на окружающую среду и здоровье человека. Именно для здоровья человека наиболее важным является пероральное поступление в организм наноматериалов из-за их использования в качестве добавок к продуктам питания, широкого применения в пищевых упаковках и используемых в быту продуктах, а также и из-за непреднамеренного проглатывания природных наноматериалов [1]. Многие неорганические вещества, включая SiO_2 , TiO_2 , серебро и оксид цинка ZnO , в настоящее время добавляются к продуктам питания в виде наночастиц [2–4]. Кроме продуктов питания ИНМ содержатся в таких продуктах, как зубная паста, жевательные резинки и, несомненно, попадают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Путь перорального поступления наноматериалов в организм перекрывается с ингаляционным путем, поскольку значительная доля вдыхаемого материала попадает в ЖКТ.

В последние годы накопились сведения о поведении наноматериалов в желудочно-кишечном тракте и значительно возросло понимание их воздействия на различные отделы ЖКТ. Тем не менее нет четкого консенсуса относительно последствий потенциального воздействия этих материалов на ЖКТ, потому что воздействие наноматериалов по-прежнему слабо изучено количественно и лишь в немногих работах оценивалось суточное воздействие наноматериалов через пищу [4–6].

Оценки *in vivo* поглощения и распределения наноматериалов в желудочно-кишечном тракте уже были сделаны в исследованиях, связанных с пищевыми продуктами. Они подтвердили поглощение и распределение в тканях [7–10], но неубедительно продемонстрировали значительность рисков, поскольку возникала неопределенность по уровням воздействия и коэффициента поглощения был низок.

Внутренние физико-химические и морфологические свойства ИНЧ играют важную роль в определении судьбы наночастиц в различных отделах ЖКТ и их потенциальной токсичности, поскольку токсичность влияет на растворение / осаждение наночастиц в жидкостях ЖКТ и их реакционную способность в организме человека. Большое количество исследований было

сосредоточено на изучении влияния свойств ИНЧ на их потенциальную токсичность и биокинетику *in vivo*. В исследованиях были рассмотрены различные механизмы, которые могли бы отвечать за эти неблагоприятные эффекты, включая стимулирование образования РФК и вмешательство в важные биохимические пути и процессы, которые приводят к цитотоксичности или генотоксичности [11–15].

Одной из недооцененных областей актуальности является влияние наноматериалов на нормальную бактериальную микрофлору, которая, как теперь известно, играет ключевые роли в развитии и регуляции воспалений в ЖКТ [16, 17]. При этом важно осознавать различия между эукариотическими и прокариотическими клетками [18].

Бактерии не имеют защитных мембран вокруг их ДНК (поскольку у них нет ядра) и у них отсутствуют конкретные активные механизмы поглощения, такие как эндоцитоз, наличествующий в клетках млекопитающих. Кроме того, бактерии обладают клеточной стенкой, которая может создавать барьер для наноматериалов. Таким образом, для наноматериалов возникает эффект бактерии, то есть стенка клетки должна быть разрушена, чтобы НЧ проникли в нее. Поэтому большинство антимикробных эффектов наноматериалов относят к ионам, продуктам диссоциации наноматериалов [18]. Ограниченное количество работ посвящено исследованию взаимодействия наноматериалов с микробиомом, причем большинство исследований выполнено на ЖКТ грызунов. У мышей, подвергавшихся пероральному воздействию 55-нм AgНЧ (0, 46, 460 или 4600 ppb) в течение 28 дней, общей токсичности не было зарегистрировано [19]. Однако такое воздействие нарушало бактериальное соотношение между *Firmicutes* и *Bacteroidetes phyla* в толстой кишке, что часто связано с патологическими состояниями.

Наночастицы хитозана*, обработанные сульфатом меди, при воздействии на крыс в течение 21 дня оказывали влияние на микробиоту слепой кишки, сопровождавшееся увеличением производства бутиратов. Бутират служит ключевым источником энергии [20] и является важнейшим медиатором при воспалительных реакциях в клетках кишечника [21, 22].

Наконец, в человеческих экстрактах микробиоты, выдержанных с наночастицами диоксида церия CeO_2 , TiO_2 и ZnO в течение пяти дней в реакторе, моделирующем толстую кишку, не обнаруживается изменений в экосистеме микробиоты, но зафиксированы значительные фенотипические изменения, в том числе в производстве внеклеточного полимерного вещества и короткоцепочечных жирных кислот (наиболее заметно для TiO_2) и уменьшении бутирата при воздействии CeO_2 [23].

Таким образом, наночастицы могут влиять на микробиом и его бутиратный гомеостаз, но лежащие в основе этого влияния механизмы и их токсикологические последствия все еще неясны. Важно отметить, что существуют различия между микробиомами человека и грызунов, хотя детальное сравнение все еще невозможно.

Информация о механизмах трансформации ИНМ и маршрутах их поглощения в ЖКТ была получена почти исключительно на моделях культур клеток. Эти модели позволяют менять экспериментальные условия и легко интерпретировать результаты. Разнообразные модели ЖКТ *in vitro* были разработаны и использованы для изучения поглощения наноматериалов [10, 24].

В большинстве ранее проводимых исследований токсичности ИНЧ использовали «первозданные» наночастицы, то есть наночастицы, полученные в лаборатории или непосредственно поставляемые производителем. Эти «первозданные» наночастицы могут значительно отличаться по своим физико-химическим и морфологическим свойствам, таким как структура, распределение частиц по размерам, форма, заряд поверхности, состояния агрегации, растворимость и реакционная способность. Как внутренние свойства НЧ, так и внешние свойства среды, в которой они суспендированы, имеют важное значение при определении потенциальных трансформаций НЧ, их судьбе в ЖКТ, биологической активности и токсичности [11].

Некоторые типы ИНЧ (например, диоксид титана и диоксид кремния) в значительной степени нерастворимы в жидкостях ЖКТ, тогда как другие (такие как серебро и оксид цинка) частично или полностью растворимы. ИНЧ в пищевых продуктах могут являть собой отдельные вещества или могут объединяться в совокупности, которые различаются по своим размерам и структуре. Кроме того, ИНЧ значительно отличаются по своей химической реакционной способности. Например, было показано, что оксид цинка более эффективен в образовании РФК, чем диоксид титана или диоксид кремния [25, 26].

При пероральном приеме людьми (9 добровольцев) частиц TiO_2 (10, 70 и 1800 нм) в разовой дозе 5 мг/кг массы тела (315–620 мг на человека) не было никаких признаков воздействия TiO_2 , что определялось по анализам мочи через 72 часа после приема. Кроме того, анализ крови на содержание эритроцитов также не обнаруживал изменений вне клинических диапазонов [27].

Исследование, в котором семь добровольцев приняли 100 мг НЧ TiO_2 , (средний размер 260 нм) используемого как добавка к пище, показало, что через 2 ч после приема TiO_2 в крови наблюдаются частицы TiO_2 , а через 6 ч содержание их достигает максимума [28]. Это исследование подтвердило ранее полученные результаты, где образцы крови содержали повышенные уровни TiO_2 после перорального потребления 160- и 380-нм TiO_2 [29]. Присутствие светоотражающих частиц в крови интерпретировали как свидетельство наличия частиц TiO_2 , но это не подтверждено прямым анализом состава таких частиц.

Потребляемые человеком неорганические наночастицы должны пройти через различные области ЖКТ, прежде чем будут поглощены организмом человека и, таким образом, проявят какие-либо биологические эффекты их воздействия [30, 31].

Свойства наночастиц могут заметно изменяться по мере их прохождения через ЖКТ. Степень этих изменений будет зависеть от природы любых потребляемых продуктов. Наночастицы, по всей вероятности, должны выделиться из конкретной пищевой матрицы, и далее они могут взаимодействовать с пищевыми компонентами или продуктами их переваривания в ЖКТ. Более того, присутствие пищи может изменить характеристики ЖКТ, такие как время пребывания, механические силы, рН, ионная сила и секреции желудочно-кишечного тракта (такие как кислоты, желчные соли, ферменты и гормоны). Первый отдел ЖКТ, в который НЧ попадают после приема внутрь, – это рот, содержащий слюну. Слюна имеет рН близкий к 7 и состоит в основном из воды, а также содержит другие составляющие, такие как муцин, соли и пищеварительные ферменты, которые могут влиять на свойства наночастиц. Период времени, в течение которого наночастицы находятся во рту, может варьироваться от нескольких секунд до нескольких минут в зависимости от характера потребляемой пищи, например напитка, кондитерского изделия или жевательной резинки. Шарик, который содержит наночастицы, слюну и любую жеваную пищу, затем перемещается вниз пищевода и попадает в желудок через сфинктер пищевода.

Далее наночастицы диспергируются в сильноокислых желудочных жидкостях (рН около 2–3 в состоянии голодания), которые содержат пищеварительные ферменты (желудочный пепсин и липазу), соли и любые частично переваренные пищевые компоненты. Продолжительность времени, в течение которого наночастицы находятся в желудке, будет зависеть от природы потребляемых пищевых продуктов, особенно будь они жидкими (быстрый транзит) или твердыми (медленный транзит). Как правило, продукты могут оставаться в желудке от 30 минут до нескольких часов в зависимости от их свойств. Наночастицы, диспергированные в желудочных жидкостях, проходят через сфинктер привратника в нижнюю часть желудка, а затем поступают в тонкую кишку, которая состоит из трех основных отделов: двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки. Содержимое тонкой кишки обычно имеет значение рН около 5–7 и в нем обнаруживаются пищеварительные ферменты (панкреатическая амилаза, липаза и протеазы), фосфолипиды, желчные и минеральные соли. Наночастицы, которые не растворяются или не поглощаются клетками эпителия в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, достигнут толстой кишки. Содержимое толстой кишки обычно имеет значение рН около 6–7 и в нем находят различные виды кишечных бактерий и любые непереваренные пищевые компоненты.

В некоторых случаях наночастицы тщательно диспергируются в матрице пищевого продукта при его изготовлении (например, жевательные резинки, конфеты, хлебобулочные изделия), и поэтому эта матрица должна разрушаться и перевариваться до того, как наночастицы будут высвобождаться в жидкости ЖКТ [32–35].

В связи с этим место внутри ЖКТ, где фактически выпущены наночастицы, будет зависеть от характера, содержащейся в нем пищевой матрицы, например, ее состава и структуры. Состав, размер, межфазные свойства, состояние агрегации наночастиц могут заметно изменяться, поскольку они проходят через различные отделы ЖКТ. Поэтому эти изменения должны учитываться при создании различных видов потенциально токсичных наночастиц в разных типах пищевых матриц. Исследования с клетками эпителия кишечника показали, что поглощение магнетитовых* наночастиц увеличивалось в присутствии хлеба [36], а поглощение наночастиц серебра возрастало в присутствии модели переваренной пищевой матрицы, содержащей углеводы, белки и жиры [37]. В работе [38] показано, что диспергирование наночастиц серебра в курином мясе заметно изменило их поглощение. Эти исследования подтверждают вывод о том, что присутствие пищевых продуктов в желудочно-кишечном тракте изменяет свойства наночастиц так, что они сильно отличаются от свойств исходных наночастиц. Это явление не учитывается в большинстве исследований по поглощению и токсичности неорганических наночастиц, использующих культуры клеток и модельных животных, что приводит к результатам, которые могут вводить в заблуждение.

Еда на самом деле является одним из самых сложных материалов, с которыми люди сталкиваются в своей повседневной жизни [39, 40]. Продукты питания и напитки сильно различаются по составу, структуре и свойствам в зависимости от природы содержащихся в них ингредиентов и условий обработки, используемых для их изготовления. Как упоминалось ранее, специфическая природа пищевой матрицы часто игнорируется при изучении судьбы ИНЧ в ЖКТ и их токсичности. При исследовании НЧ на модельных клеточных культурах их часто приводят в соприкосновение с клетками в отсутствие переваренной пищи, тогда как в исследованиях на животных ИНЧ попадают в еду животных с фиксированной композицией или непосредственно в желудки животных с использованием водных суспензий.

Важнейшими компонентами пищевых продуктов являются вода, белки, углеводы и липиды. В разных продуктах количество этих компонентов очень отличается, и все они принимают самое непосредственное участие в формировании условий транспорта НЧ в ЖКТ и, следовательно, влияют на токсичность.

Тип и количество воды в пище изменяют свойства желудочно-кишечных жидкостей и, следовательно, потенциально меняют судьбу ИНЧ после приема внутрь. Пища с высоким содержанием влаги обычно снижает вязкость жидкостей ЖКТ, тогда как высушенная пища первоначально образует полутвердую массу, которую необходимо разбавить желудочно-кишечными выделениями, прежде чем она может быть переварена. Следовательно, количество воды может влиять на выделение наночастиц из пищевой матрицы.

Белки представляют собой биополимеры, которые состоят из цепи аминокислот, связанных вместе пептидными связями. Продукты сильно различаются по типу, количеству и структуре белков, которые они содержат [41]. Некоторые продукты содержат мало или вообще не содержат белков, например фрукты и фруктовые соки), другие содержат относительно высокие уровни белка (например, до 40% или около того в рыбе, мясе и сырах) [42]. Молекулярные и физико-химические свойства пищевых белков зависят от количества, типа, последовательности и связывания аминокислот, которые они содержат [43]. Эти отличия в структуре белков приводят к различиям в их молекулярных характеристиках, таких как молярная масса, конформация, стабильность, гидрофобность и зарядовые характеристики, а также к изменениям в физико-химических и физиологических свойствах, таких как растворимость, способность образовывать гели, поверхностная активность и усвояемость [43, 44]. Более того, обработка пищевых продуктов перед потреблением может привести к существенным изменениям структур и свойств белков, так что один и тот же белок будет вести себя по-разному в разных продуктах [43, 45]. Различия в молекулярных, физико-химических и физиологических свойствах пищевых белков, вероятно, влияют на судьбу попадающих внутрь неорганических наночастиц. Белки могут изменять судьбу наночастиц в ЖКТ по различным физико-химическим механизмам. Во-первых, они могут составлять часть пищевой матрицы, которая содержит наночастицы, и ее поэтому необходимо переваривать до выпуска наночастиц [46]. Во-вторых, многие пищевые белки являются поверхностно-активными молекулами, которые могут адсорбироваться на поверхностях наночастиц и модулировать их межфазные свойства (например, многие молочные, животные и растительных белки) [47–49].

В-третьих, некоторые белки являются эффективными загущающими и желеобразующими агентами и поэтому могут модифицировать реологию жидкостей ЖКТ и, следовательно, транспорт желудочно-кишечных компонентов [50, 51]. В-четвертых, белки могут индуцировать агрегацию наночастиц через механизмы мостиковой или обедненной флокуляции [52]. В-пятых, белки являются хорошими буферными агентами и поэтому могут модулировать pH жидкостей ЖКТ, когда они присутствуют в достаточно больших количествах [51]. Например, pH желудочных жидкостей обычно намного выше после потребления пищи с высоким содержанием белка, чем в состоянии голодания.

Углеводы – это класс молекул, которые состоят из одного или нескольких моносахаридов, соединенных друг с другом гликозидными связями [39, 40]. Углеводы могут быть классифицированы в соответствии с количеством мономерных звеньев, которые они содержат в виде моносахаридов ($n = 1$), дисахаридов ($n = 2$), олигосахаридов ($n = 3–20$) или полисахаридов ($n > 20$). Углеводы также могут быть классифицированы как усваиваемые (например, крахмал) или неусваиваемые (например, пищевые волокна) в соответствии с их поведением в желудочно-кишечном

тракте [53, 54]. Углеводы отличаются друг от друга по типу, количеству, последовательности и связыванию присутствующих моносахаридов, что в свою очередь приводит к различиям в их молекулярных свойствах, таких как молярная масса, структура, гибкость, разветвление, гидрофобность и зарядовые характеристики [42]. Пищевые продукты значительно различаются по типу и содержанию углеводов, от близкого к нулю (для яиц, мяса, рыбы и спредов) до 70% и более (для некоторых видов печени и крекеров) [41]. Это обстоятельство предопределяет разнообразие влияния углеводов из различных продуктов на условия в ЖКТ. В частности, пищевые полисахариды могут иметь заметное влияние на судьбу наночастиц в ЖКТ благодаря воздействию на физико-химические свойства жидкостей ЖКТ (таких как вязкость, гелеобразование и диффузия), изменяя их способность адсорбироваться на поверхности наночастиц.

Липиды определяются как вещества, растворимые в некоторых органических растворителях, но нерастворимые в воде [40, 42].

Общее содержание липидов в продуктах питания может варьироваться от почти нулевого (многие напитки, рис и сухие завтраки) до более чем 80% (сливочное масло, маргарин и кулинарный жир) [41].

Существует множество различных классов липидов, обычно встречающихся в пищевых продуктах, включая триацилглицерины (ТАГ), диацилглицерины (ДАГ), моноацилглицерины (МАГ), свободные жирные кислоты (СЖК), фосфолипиды, маслорастворимые витамины, эфирные масла, ароматические масла, холестерин и фитостеролы [39, 40].

Каждый из этих классов может также включать множество различных молекулярных видов, например жирные кислоты с различной длиной цепи и степенью ненасыщенности [55]. ТАГ являются наиболее общей формой липидов в большинстве пищевых продуктов, обычно составляя более 90% от общего содержания липидов, но и это зависит от природы пищи. ТАГ могут быть твердыми (жирами) или жидкими (маслами) при комнатной температуре и могут быть распределены в пищевых продуктах в самых разных формах, включая отдельные фазы (например, салатные и кулинарные масла), эмульсии (молоко, сливки, различные соусы) или твердые дисперсии (печенье и крекеры). После потребления пищи ТАГ перевариваются липазами в ЖКТ, что приводит к образованию СЖК и МАГ, которые взаимодействуют с эндогенными желчными солями и фосфолипидами с образованием смешанных мицелл [56]. Смешанная фаза мицелл фактически состоит из смеси различных типов коллоидных частиц, таких как мицеллы, везикулы, бислои и жидкие кристаллы, наноструктура которых может влиять на поведение других компонентов в ЖКТ [57].

Липиды могут значительно изменить судьбу наночастиц в ЖКТ. Во-первых, они могут составлять часть пищевой матрицы, которая содержит наночастицы, и ее необходимо переваривать, прежде чем НЧ смогут выделиться [58]. Во-вторых, наночастицы могут адсорбироваться на поверхности любых липидных капель в ЖКТ (стабилизация Пикеринга), тем са-

мым замедляя последующее переваривание липидной фазы липазой [58, 59]. В-третьих, известно, что некоторые типы продуктов переваривания липидов (СЖК и МАГ) повышают проницаемость клеточной мембраны [60] и поэтому могут способствовать поглощению сопутствующих наночастиц. В-четвертых, продукты переваривания липидов являются поверхностно активными [55], могут адсорбироваться на поверхностях неорганических наночастиц и изменять их судьбу в ЖКТ.

Большинство продуктов являются структурно и композиционно сложными материалами, и знание их структурных свойств часто важно для понимания их поведения [61]. Некоторые продукты представляют собой относительно простые гомогенные жидкости, такие как безалкогольные напитки и растительные масла, другие – имеют очень сложные структуры. Эмульсии «масло в воде», такие как молоко, сливки, приправы, соусы и подливки, содержат небольшие липидные капли, диспергированные в водной фазе. Эмульсии «вода в масле», такие как масло и маргарин, состоят из капель воды, диспергированных в полукристаллической липидной фазе. Многие хлебобулочные изделия, такие как хлеб, печенье и торты, представляют собой твердые пены, состоящие из пузырьков воздуха, замкнутые в твердой матрице, которая содержит углеводы, белки и липиды. Конфеты и жевательные резинки – это стекловидные материалы, которые в основном состоят из твердой углеводной матрицы. Ткани растений и животных содержат различные компоненты (например, межклеточные вещества, клеточные стенки и органеллы), которые собираются из многочисленных видов биологических молекул. Структурная организация компонентов в пище зависит от молекулярных и коллоидных взаимодействий, которые действуют между различными составляющими [54]. Молекулы в пищевых продуктах значительно различаются по своим размерам, форме, заряду, полярности и реакционной способности, которые определяют типы физических взаимодействий (например, ван-дер-ваальсовского, электростатического, стерического, гидрофобного) и химических связей, работающих в системе. Взаимодействие и структурная организация пищевых компонентов, вероятно, будут определять скорость, степень и участок в ЖКТ, в котором происходит переваривание и высвобождение наночастиц. Следовательно, важно иметь информацию о составе и структуре пищи, взаимодействиях между её составными частями, чтобы понять влияние пищевых матриц на судьбу наночастиц в ЖКТ.

В то время как большинство *in vitro* и *in vivo* исследований воздействия ИНЧ на ЖКТ упрощаются с использованием стандартизированной клеточной среды или кормов для животных, следует учесть, что реальная картина значительно сложнее, так как кишечный эпителий подвергается воздействию и ингредиентов пищевых продуктов и наноматериалов. В частности, при исследовании совместного воздействия наноматериалов Ag (и ионов Ag⁺) с кверцетином (флавонол с антиоксидантными свойствами) на клетки Caco-2, моделирующие слизистую оболочку кишечника,

установлено снижение цитотоксичности и окислительного стресса по сравнению с воздействием наночастиц одного серебра [62].

До сих пор рассматривались лишь превращения НЧ при движении по ЖКТ и то, как матрица продуктов питания влияет на судьбу наночастиц в ЖКТ. Однако наночастицы могут также влиять на переваривание и поглощение пищевых компонентов. Макрокомпоненты питательных веществ (МПВ), такие как жир, белок и крахмал, обычно расщепляются во рту, желудке и тонком кишечнике на более мелкие молекулы (свободные жирные кислоты, моноацилглицерины, пептиды, аминокислоты и простые сахара), которые могут быть легко поглощены в ЖКТ. Переваривание МПВ может также усилить поглощение содержащихся в пищевых продуктах витаминов и минералов. Следовательно, если неорганические наночастицы препятствуют нормальному процессу пищеварения и абсорбции, они могут уменьшить количество усвояемой продукции, что может нанести ущерб некоторым популяциям.

Исследование [63] показало, что наночастицы серебра могут слегка ингибировать способность пепсина переваривать белки при моделируемых желудочных состояниях.

Этот эффект можно объяснить тем, что часть пепсина адсорбируется на поверхности наночастиц и, следовательно, недоступна для гидролиза белков. Кроме того, адсорбция на поверхности наночастиц может изменять конформации белков («поверхностная денатурация») и, следовательно, уменьшать их активность. Аналогичный результат наблюдался в лабораторном эксперименте, где для наночастиц диоксида титана было обнаружено небольшое снижение активности липазы в тонком кишечнике. Было показано, что наночастицы диоксида титана нарушают нормальную организацию микроворсинок в модели культуры клеток Caco-2, что может потенциально мешать поглощению питательных веществ [64].

Сообщалось также, что неорганические наночастицы изменяют функцию антибиотиков в толстой кишке, что объясняется их способностью повреждать бактериальные мембраны [65].

Известно, что здоровье человека тесно связано с природой микробиома кишечника и, следовательно, ИНЧ, изменяя количество или функцию некоторых видов бактерий, определяют возможность неблагоприятных последствий [66].

Хорошо описанные воспалительные реакции, вызванные ИНМ в дыхательных путях, могут свидетельствовать в пользу того, что наноматериалы являются потенциальными факторами риска воспалительных заболеваний кишечника. Известно, что человеческие бляшки Пейера накапливают пигментированный материал, включая TiO_2 , из просвета кишечника. Аналогичный материал присутствует в гранулах пациентов с болезнью Крона [67].

Гипотеза о том, что наночастицы TiO_2 , которые регулярно попадают в организм из зубной пасты и других средств гигиены, могут играть роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника и связанных с ними

расстройств [68, 69] были подтверждены экспериментальными данными. Было показано, что добавление в пищу грызунов наночастиц TiO_2 индуцирует воспаление в тонком кишечнике [70], обострение колита [71], способствует возникновению опухолей, ассоциированных с колитом [72], вызывает воспаление толстой кишки и ее предраковые поражения [73].

Необходимо отметить, что в исследованиях на животных использовались дозы наночастиц TiO_2 (10–100 мг/кг в день) в сотни раз превышающие, средние уровни потребления TiO_2 (< 1 мг/кг в день). Таким образом, необходима дальнейшая работа для переоценки потенциальной токсичности ИНЧ с использованием реальных и многократно потребляемых доз. Также важно учитывать, что как воспалительные заболевания кишечника, так и рак вызываются многофакторными причинами, а некоторые люди генетически предрасположены к развитию болезни и (или) подвергаются различным дополнительным факторам риска. Это, вместе с переменным и хроническим характером поступления наночастиц в организм человека, добавляет проблем к оценке риска потребления наночастиц [74].

Широкое воздействие наноматериалов на ЖКТ за счет перорального потребления является неизбежным следствием расширения использования наноматериалов в пищевых и других потребительских продуктах и вызывает беспокойство. Однако степень потребления и потенциальные риски этого воздействия накладывают некие вариации, которые плохо определены.

Более подробно вопросы, поднятые в данном разделе обзора, освещены в работах [75, 76].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bouwmeester H., Brandhoff P., Marvin H. J. P., Weigel S., Peters R. J. B. State of the safety assessment and current use of nanomaterials in food and food production // *Trends in Food Science & Technology*. 2014. Vol. 40. № 2. P. 200–210. DOI: 10.1016/j.tifs.2014.08.009.
2. Peters R., Kramer E., Oomen A. G., Rivera Z. E. H., Oegema G., Tromp P. C., ... Bouwmeester H. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive // *Acs Nano*. 2012. Vol. 6. № 3. P. 2441–2451. DOI: 10.1021/nn204728k.
3. Peters R. J. B., van Bommel G., Herrera-Rivera Z., Helsper H. P. F. G., Marvin H. J. P., Weigel S., ... Bouwmeester H. Characterization of Titanium Dioxide nanoparticles in food products: analytical methods to define nanoparticles // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014. Vol. 62. № 27. P. 6285–6293. DOI: 10.1021/jf5011885.

4. Weir A., Westerhoff P., Fabricius L., Hristovski K., von Goetz N. Titanium Dioxide nanoparticles in food and personal care products // *Environmental Science & Technology*. 2012. Vol. 46. № 4. P. 2242–2250. DOI: 10.1021/es204168d.
5. van Kesteren P. C. E., Cubadda F., Bouwmeester H., van Eijkeren J. C. H., Dekkers S., de Jong W. H., Oomen A. G. Novel insights into the risk assessment of the nano-material synthetic amorphous silica, additive E551, in food // *Nanotoxicology*. 2015. Vol. 9. № 4. P. 442–452. DOI: 10.3109/17435390.2014.940408.
6. Rompelberg C., Heringa M. B., van Donkersgoed G., Drijvers J., Roos A., Westenberg S., ... Oomen A. G. Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population // *Nanotoxicology*. 2016. Vol. 10. № 10. P. 1404–1414. DOI: 10.1080/17435390.2016.1222457.
7. Wang J., Zhou G., Chen C., Yu H., Wang T., Ma Y., ... Chai Z. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration // *Toxicology Letters*. 2007. Vol. 168. № 2. P. 176–185. DOI: 10.1016/j.toxlet.2006.12.001.
8. Johnston B. D., Scown T. M., Moger J., Cumberland S. A., Baalousha M., Linge K., ... Tyler C. R. Bioavailability of nanoscale metal Oxides TiO₂, CeO₂, and ZnO to fish // *Environmental Science & Technology*. 2010. Vol. 44. № 3. P. 1144–1151. DOI: 10.1021/es901971a.
9. Schleh C., Semmler-Behnke M., Lipka J., Wenk A., Hirn S., Schaeffler M., ... Kreyling W. G. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration // *Nanotoxicology*. 2012. Vol. 6. № 1. P. 36–46. DOI: 10.3109/17435390.2011.552811.
10. Lefebvre D. E., Venema K., Gombau L., Valerio L. G., Jr., Raju J., Bondy G. S., ... Stone V. Utility of models of the gastrointestinal tract for assessment of the digestion and absorption of engineered nanomaterials released from food matrices // *Nanotoxicology*. 2015. Vol. 9. № 4. P. 523–542. DOI: 10.3109/17435390.2014.948091.
11. McCracken C., Dutta P. K., Waldman W. J. Critical assessment of toxicological effects of ingested nanoparticles // *Environmental Science-Nano*. 2016. Vol. 3. № 2. P. 256–282. DOI: 10.1039/c5en00242g.
12. Bouwmeester H., Dekkers S., Noordam M. Y., Hagens W. I., Bulder A. S., de Heer C., ... Sips A. J. A. M. Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2009. Vol. 53. № 1. P. 52–62. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.10.008.
13. Lu X., Miousse I. R., Pirela S. V., Melnyk S., Koturbash I., Demokritou P. Short-term exposure to engineered nanomaterials affects cellular epigenome // *Nanotoxicology*. 2016. Vol. 10. № 2. P. 140–150. DOI: 10.3109/17435390.2015.1025115.
14. Sotiropoulos G. A., Watson C., Murdaugh K. M., Darrah T. H., Pyrgiotakis G., Elder A., ... Demokritou P. Engineering safer-by-design silica-coated ZnO nanorods with reduced DNA damage potential // *Environmental Science-Nano*. 2014. Vol. 1. № 2. P. 144–153. DOI: 10.1039/c3en00062a.
15. Watson C., Ge J., Cohen J., Pyrgiotakis G., Engelward B. R., Demokritou P. High-throughput screening platform for engineered nanoparticle-mediated genotoxicity using CometChip technology // *Acs Nano*. 2014. Vol. 8. № 3. P. 2118–2133. DOI: 10.1021/nn404871p.
16. Pietroiusti A., Magrini A., Campagnolo L. New frontiers in nanotoxicology: Gut microbiota/microbiome-mediated effects of engineered nanomaterials // *Toxicology*

- and Applied Pharmacology. 2016. Vol. 299. P. 90–95. DOI: 10.1016/j.taap.2015.12.017.
17. Reiff C., Kelly D. Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy // *International Journal of Medical Microbiology*. 2010. Vol. 300. № 1. P. 25–33. DOI: 10.1016/j.ijmm.2009.08.004.
 18. Froehlich E. E., Froehlich E. Cytotoxicity of nanoparticles contained in food on intestinal cells and the gut microbiota // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. № 4. DOI: 10.3390/ijms17040509.
 19. van den Brule S., Ambroise J., Lecloux H., Levard C., Soulas R., De Temmerman P.-J., ... Lison D. Dietary silver nanoparticles can disturb the gut microbiota in mice // *Particle and Fibre Toxicology*. 2016. Vol. 13. DOI: 10.1186/s12989-016-0149-1.
 20. Donohoe D. R., Garge N., Zhang X., Sun W., O'Connell T. M., Bunger M. K., Bultman S. J. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon // *Cell Metabolism*. 2011. Vol. 13. № 5. P. 517–526. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
 21. Han X. Y., Du W. L., Fan C. L., Xu Z. R. Changes in composition a metabolism of caecal microbiota in rats fed diets supplemented with copper-loaded chitosan nanoparticles // *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2010. Vol. 94. № 5. P. e138–e144. DOI: 10.1111/j.1439-0396.2010.00995.x.
 22. Zimmerman M. A., Singh N., Martin P. M., Thangaraju M., Ganapathy V., Wampler J. L., ... Liu K. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2012. Vol. 302. № 12. P. G1405–G1415. DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011.
 23. Taylor A. A., Marcus I. M., Guysi R. L., Walker S. L. Metal oxide nanoparticles induce minimal phenotypic changes in a model colon gut microbiota // *Environmental Engineering Science*. 2015. Vol. 32. № 7. P. 602–612. DOI: 10.1089/ees.2014.0518.
 24. Braakhuis H. M., Kloet S. K., Kezic S., Kuper F., Park M. V. D. Z., Bellmann S., ... Bouwmeester H. Progress and future of in vitro models to study translocation of nanoparticles // *Archives of Toxicology*. 2015. Vol. 89. № 9. P. 1469–1495. DOI: 10.1007/s00204-015-1518-5.
 25. Adams L. K., Lyon D. Y., Alvarez P. J. J. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO₂, SiO₂, and ZnO water suspensions // *Water Research*. 2006. Vol. 40. № 19. P. 3527–3532. DOI: 10.1016/j.watres.2006.08.004.
 26. Pujalte I., Passagne I., Brouillaud B., Treguer M., Durand E., Ohayon-Courtes C., L'Azou B. Cytotoxicity and oxidative stress induced by different metallic nanoparticles on human kidney cells // *Particle and Fibre Toxicology*. 2011. Vol. 8. DOI: 10.1186/1743-8977-8-10.
 27. Jones K., Morton J., Smith I., Jurkschat K., Harding A.-H., Evans G. Human in vivo and in vitro studies on gastrointestinal absorption of titanium dioxide nanoparticles // *Toxicology Letters*. 2015. Vol. 233. № 2. P. 95–101. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.12.005.
 28. Pele L. C., Thoree V., Bruggraber S. F. A., Koller D., Thompson R. P. H., Lomer M. C., Powell J. J. Pharmaceutical/food grade titanium dioxide particles are absorbed into the bloodstream of human volunteers // *Particle and Fibre Toxicology*. 2015. Vol. 12. DOI: 10.1186/s12989-015-0101-9.
 29. Bockmann J., Lahl H., Eckhart T., Unterhalt B. Blood levels of titanium before and after oral administration of titanium dioxide // *Pharmazie*. 2000. Vol. 55. № 2. P. 140–143.

30. McClements D. J., DeLoid G., Pyrgiotakis G., Shatkin J. A., Xiao H., Demokritou P. The role of the food matrix and gastrointestinal tract in the assessment of biological properties of ingested engineered nanomaterials (iENMs): State of the science and knowledge gaps // *Nanoimpact*. 2016. Vol. 3–4. P. 47–57. DOI: 10.1016/j.impact.2016.10.002.
31. Yada R. Y., Buck N., Canady R., DeMerlis C., Duncan T., Janer G., ... Thurmond S. Engineered nanoscale food ingredients: evaluation of current knowledge on material characteristics relevant to uptake from the gastrointestinal tract // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2014. Vol. 13. № 4. P. 730–744. DOI: 10.1111/1541-4337.12076.
32. Blijdenstein T. B. J., van der Linden E., van Vliet T., van Aken G. A. Scaling behavior of delayed demixing, rheology, and microstructure of emulsions flocculated by depletion and bridging // *Langmuir*. 2004. Vol. 20. № 26. P. 11321–11328. DOI: 10.1021/la048608z.
33. de Hoog E. H. A., Prinz J. F., Huntjens L., Dresselhuys D. M., van Aken G. A. Lubrication of oral surfaces by food emulsions: the importance of surface characteristics // *Journal of Food Science*. 2006. Vol. 71 № 7. P. E337–E341. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2006.00140.x.
34. Silletti E., Vingerhoeds M. H., Norde W., Van Aken G. A. The role of electrostatics in saliva-induced emulsion flocculation // *Food Hydrocolloids*. 2007. Vol. 21. № 4. P. 596–606. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2006.07.004.
35. Vingerhoeds M. H., Blijdenstein T. B. J., Zoet F. D., van Aken G. A. Emulsion flocculation induced by saliva and mucin // *Food Hydrocolloids*. 2005. Vol. 19. № 5. P. 915–922. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2004.12.005.
36. Di Silvio D., Rigby N., Bajka B., Mackie A., Bombelli F. B. Effect of protein corona magnetite nanoparticles derived from bread in vitro digestion on Caco-2 cells morphology and uptake // *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2016. Vol. 75. P. 212–222. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.10.019.
37. Lichtenstein D., Ebmeyer J., Knappe P., Juling S., Boehmert L., Selve S., ... Lampen A. Impact of food components during in vitro digestion of silver nanoparticles on cellular uptake and cytotoxicity in intestinal cells // *Biological Chemistry*. 2015. Vol. 396. № 11. P. 1255–1264. DOI: 10.1515/hsz-2015-0145.
38. Ramos K., Ramos L., Gomez-Gomez M. M. Simultaneous characterisation of silver nanoparticles and determination of dissolved silver in chicken meat subjected to in vitro human gastrointestinal digestion using single particle inductively coupled plasma mass spectrometry // *Food Chemistry*. 2017. Vol. 221. P. 822–828. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.11.091.
39. Belitz H. D., Grosch W., Schieberle P. *Food Chemistry*. 4th Edition ed. Berlin, Germany : Springer; 2009. 1071 p.
40. Damodaran S, Parkin K. L., Fennema's *Food Chemistry*. 5th ed. Boca Raton, FL.: CRC Press; 2017. 526 p.
41. Briggs D., Wahlqvist M. *Food Facts*. National Health Research Institutes. 2017.
42. Brady J. W. *Introductory Food Chemistry*. Ithaca, N. Y. : Cornell University Press, 2013. 656 p.
43. Foegeding E. A., Davis J. P. Food protein functionality: A comprehensive approach // *Food Hydrocolloids*. 2011. Vol. 25. № 8. P. 1853–1864. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2011.05.008.
44. Wickham M., Faulks R., Mills C. In vitro digestion methods for assessing the effect of food structure on allergen breakdown // *Molecular Nutrition & Food Research*, 2009. Vol. 53. № 8. P. 952–958. DOI: 10.1002/mnfr.200800193.

45. Rahaman T., Vasiljevic T., Ramchandran L. Effect of processing on conformational changes of food proteins related to allergenicity // *Trends in Food Science & Technology*. 2016. Vol. 49. P. 24–34. DOI: 10.1016/j.tifs.2016.01.001.
46. Peters R., Kramer E., Oomen A. G., Rivera Z. E. H., Oegema G., Tromp P. C., ... Bouwmeester H. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive // *Acs Nano*. 2012. Vol. 6. № 3. P. 2441–2451. DOI: 10.1021/nn204728k.
47. Ranjan S., Dasgupta N., Srivastava P., Ramalingam C. A spectroscopic study on interaction between bovine serum albumin and titanium dioxide nanoparticle synthesized from microwave-assisted hybrid chemical approach // *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*. 2016. Vol. 161. P. 472–481. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.06.015.
48. Burcza A., Gräf V., Waltz E. Impact of surface coating and food-mimicking media on nanosilver-protein interaction // *Journal of Nanoparticle Research*. 2015. Vol. 17. P. 428. DOI: 10.1007/s11051-015-3235-7.
49. Di Silvio D., Rigby N., Bajka B., Mackie A., Bombelli F. B. Effect of protein corona magnetite nanoparticles derived from bread in vitro digestion on Caco-2 cells morphology and uptake // *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2016. Vol. 75. P. 212–222. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.10.019.
50. Zhang Z., Decker E. A., McClements D. J. Encapsulation, protection, and release of polyunsaturated lipids using biopolymer-based hydrogel particles // *Food Research International*. 2014. Vol. 64. P. 520–526. DOI: 10.1016/j.foodres.2014.07.020.
51. Dekkers B. L., Kolodziejczyk E., Acquistapace S., Engmann J., Wooster T. J. Impact of gastric pH profiles on the proteolytic digestion of mixed beta Ig-Xanthan biopolymer gels // *Food & Function*. 2016. Vol. 7. № 1. P. 58–68. DOI: 10.1039/c5fo01085c.
52. Dickinson E. Flocculation of protein-stabilized oil-in-water emulsions // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010. Vol. 81. № 1. P. 130–140. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2010.06.033.
53. Dona A. C., Pages G., Gilbert R. G., Kuchel P. W. Digestion of starch: In vivo and in vitro kinetic models used to characterise oligosaccharide or glucose release // *Carbohydrate Polymers*. 2010. Vol. 80. № 3. P. 599–617. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.01.002.
54. Singh J., Kaur L., Singh H. Food microstructure and starch digestion // *Advances Food Nutrition Research*. 2013. Vol. 70. P. 137–179. DOI: 10.1016/B978-0-12-416555-7.00004-7
55. Akoh C. C., Min D. B. *Food Lipids: Chemistry, Nutrition, and Biotechnology*. Third Edition. FL: CRC Press, 2008. 327 p.
56. McClements D. J., Xiao H. Potential biological fate of ingested nanoemulsions: influence of particle characteristics // *Food & Function*. 2012. Vol. 3. № 3. P. 202–220. DOI: 10.1039/c1fo010193e.
57. Yao M., Xiao H., McClements D. J. Delivery of lipophilic bioactives: assembly, disassembly, and reassembly of lipid nanoparticles // *Annual Review Food Science Technology*. 2014. Vol. 5. P. 53–81. DOI: 10.1146/annurev-food-072913-100350.
58. Ruiz-Rodriguez P. E., Meshulam D., Lesmes U. Characterization of pickering O/W emulsions stabilized by silica nanoparticles and their responsiveness to in vitro digestion conditions // *Food Biophysics*. 2014. Vol. 9. № 4. P. 406–415. DOI: 10.1007/s11483-014-9346-3.

59. Tzoumaki M. V., Moschakis T., Scholten E., Biliaderis C. G. In vitro lipid digestion of chitin nanocrystal stabilized o/w emulsions // *Food & Function*. 2013. Vol. 4. № 1. P. 121–129. DOI: 10.1039/c2fo30129f.
60. Gleeson J. P., Ryan S. M., Brayden D. J. Oral delivery strategies for nutraceuticals: delivery vehicles and absorption enhancers // *Trends in Food Science & Technology*. 2016. Vol. 53. P. 90–101. DOI: 10.1016/j.tifs.2016.05.007.
61. Reis P., Holmberg K., Miller R., Kraegel J., Grigoriev D. O., Leser M. E., Watzke H. J. Competition between lipases and monoglycerides at interfaces // *Langmuir*. 2008. Vol. 24. № 14. P. 7400–7407. DOI: 10.1021/la800531y.
62. Martirosyan A., Grintzalis K., Polet M., Laloux L., Schneider Y.-J. Tuning the inflammatory response to silver nanoparticles via quercetin in Caco-2 (co-)cultures as model of the human intestinal mucosa // *Toxicology Letters*. 2016. Vol. 253. P. 36–45. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.04.018.
63. Ault A. P., Stark D. I., Axson J. L., Keeney J. N., Maynard A. D., Bergin I. L., Philbert M. A. Protein corona-induced modification of silver nanoparticle aggregation in simulated gastric fluid // *Environmental Science-Nano*. 2016. Vol. 3. № 6. P. 1510–1520. DOI: 10.1039/c6en00278a.
64. Faust J. J., Doudrick K., Yang Y., Westerhoff P., Capco D. G. Food grade titanium dioxide disrupts intestinal brush border microvilli in vitro independent of sedimentation // *Cell Biology and Toxicology*. 2014. Vol. 30. № 3. P. 169–188. DOI: 10.1007/s10565-014-9278-1.
65. Das P., Saulnier E., Carlucci C., Allen-Vercoe E., Shah V., Walker V. K. Interaction between a broad-spectrum antibiotic and silver nanoparticles in a human gut ecosystem // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2016. Vol. 7. P. 1–7. DOI: 10.4172/2157-7439.1000408.
66. Marchesi J. R. *The Human Microbiota and Microbiome*. Boston, MA : CABI International, 2014. 208 p.
67. Shepherd N. A., Crocker P. R., Smith A. P., Levison D. A. Exogenous pigment in peyers-patche // *Human Pathology*. 1987. Vol. 18. № 1. P. 50–54. DOI: 10.1016/s0046-8177(87)80193-4.
68. Lomer M. C. E., Thompson R. P. H., Powell J. J. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2002. Vol. 61. № 1. P. 123–130. DOI: 10.1079/pns2001134.
69. Butler M., Boyle J. J., Powell J. J., Playford R. J., Ghosh S. Dietary microparticles implicated in Crohn's disease can impair macrophage phagocytic activity and act as adjuvants in the presence of bacterial stimuli // *Inflammation Research*. 2007. Vol. 56. № 9. P. 353–361. DOI: 10.1007/s00011-007-7068-4.
70. Nogueira C. M., de Azevedo W. M., Zaidan Dagli M. L., Toma S. H., de Arruda Leite A. Z., Lordello M. L., ... Sipahi A. M. Titanium dioxide induced inflammation in the small intestine // *World Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 18. № 34. P. 4729–4735. DOI: 10.3748/wjg.v18.i34.4729.
71. Ruiz P. A., Moron B., Becker H. M., Lang S., Atrott K., Spalinger M. R., ... Rogler G. Titanium dioxide nanoparticles exacerbate DSS-induced colitis: role of the NLRP3 inflammasome // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 7. P. 1216–1224. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310297.
72. Urrutia-Ortega I. M., Garduno-Balderas L. G., Delgado-Buenrostro N. L., Freyre-Fonseca V., Flores-Flores J. O., Gonzalez-Robles A., ... Chirino Y. I. Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer

- model // *Food and Chemical Toxicology*. 2016. Vol. 93. P. 20–31. DOI: 10.1016/j.fct.2016.04.014.
73. Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier C., Comera C., Gaultier E., Dupuy J., ... Houdeau E. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. DOI: 10.1038/srep40373.
 74. Heringa M. B., Geraets L., van Eijkeren J. C. H., Vandebriel R. J., de Jong W. H., Oomen A. G. Risk assessment of titanium dioxide nanoparticles via oral exposure, including toxicokinetic considerations // *Nanotoxicology*. 2016. Vol. 10. № 10. P. 1515–1525. DOI: 10.1080/17435390.2016.1238113.
 75. Bouwmeester H., van der Zande M., Jepson M. A. Effects of food-borne nanomaterials on gastrointestinal tissues and microbiota // *Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2018. Vol. 10. № 1. DOI: 10.1002/wnan.1481.
 76. McClements D. J.; Xiao H.; Demokritou P. Physicochemical and colloidal aspects of food matrix effects on gastrointestinal fate of ingested inorganic nanoparticles // *Advances Colloid Interface Science*. 2017. Vol. 246, P. 165–180. DOI: 10.1016/j.cis.2017.05.010.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный вниманию обзор содержит лишь некоторые аспекты взаимодействия ИНМ с человеком и окружающей средой. Экологические проблемы возникают не только при токсическом воздействии ИНМ на начальные звенья трофической цепи, но и в процессе синтеза ИНЧ, использования, очистки от них сточных вод и захоронения. Речь идет о неконтролируемом потреблении энергетических ресурсов, выбросе парниковых газов, использовании вредных веществ и т. д. Исследования по оценке жизненного цикла ИНМ, которые учитывают экологические последствия для производства, использования и выпуска показали, что использование энергии и химических веществ во время синтеза ИНМ вносит значительный вклад в ухудшение окружающей среды. Исследований по оценке жизненного цикла по модели «от колыбели до могилы» для наноматериалов, используемых в потребительских продуктах, немного. Эти исследования не попали в обзор, хотя важность таких работ несомненна.

Использование наноматериалов, в том числе гибридных (состоящих из разных соединений), в промышленности и в повседневной жизни, а также развитие аналитических методов выдвигают на первый план проблему аналитики ИНМ в природной среде.

ГЛОССАРИЙ

Большая дафния (лат. *Daphnia magna*) – вид ракообразных семейства дафнид, обитающий в Северной Америке, Евразии и Африке.

Грамотрицательные бактерии – бактерии, имеющие дополнительную внешнюю мембрану.

Грамположительные бактерии – бактерии, не имеющие дополнительной внешней мембраны.

Гуминовые кислоты – неплавкие аморфные темноокрашенные вещества, входящие в состав торфа, бурых углей, почв.

Дендримеры – класс полимерных соединений, молекулы которых имеют большое число разветвлений.

Дубильные кислоты – полифенолы растительного происхождения, класс химических соединений, характеризующихся присутствием более чем одной фенольной группы на молекулу.

«Зеленая химия» (Green Chemistry) – направление в химии, к которому можно отнести любое усовершенствование химических процессов, положительно влияющих на окружающую среду.

Иммунокомпетентные клетки, иммунocyты (immunocompetent cells, immunocytes, лат. *immunis* – свободный, избавленный от чего-либо, лат. *competens* (*competentis*) – соответствующий; способный) – клетки, входящие в состав иммунной системы организма и способные участвовать в формировании иммунного ответа (взаимодействовать с антигенами). Главными клетками, осуществляющими иммунологический контроль и иммунологическую защиту в организме, являются Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазмocyты и макрофаги.

Интернализация (в биологии) – проникновение молекул или частиц внутрь клетки.

Кавеолыны – группа мембранных белков рецептор-независимого эндоцитоза.

Клатрин (clathrin, греч. *clatri* – решетка и лат. *-in(e)* – суффикс, обозначающий «подобный») – консервативный фибриллярный белок (180 кДа), образующий вместе с другими полипептидами характерный многогранный чехол (решеткоподобные структуры) на поверхности так называемых окаймленных пузырьков.

Кутикула (от лат. *cuticula* «кожица») – термин, описывающий жесткое, но гибкое неминеральное покрытие растения или животного.

Лазерная абляция (англ. *laser ablation*) – метод удаления вещества с поверхности лазерным импульсом.

Липополисахарид (англ. *lipopolysaccharide*) – макромолекула, состоящая из полисахарида, ковалентно соединенного с липидом, основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Магнетит (устаревший синоним – *магнитный железняк*) $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ – широко распространенный минерал черного цвета из класса оксидов.

Микробиом – современное расширенное понятие микрофлоры и совокупности не только микробов, но и микробных генов.

Муцины (от лат. *mucus* – слизь) – выделения (секреты) эпителиальных клеток слизистых оболочек дыхательных, пищеварительных, мочеполовых путей, а также подчелюстных и подъязычных слюнных желез. По химической природе М. – смеси углеводов-белковых соединений – гликопротеидов.

Полилактид – биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})\text{-COOH}$ – α -оксипропионовая (2-гидроксипропановая) кислота.

Полиолы – многоатомные спирты (полиспирты), органические соединения класса спиртов, содержащие в своем составе более одной гидроксильной группы.

Прокариотические клетки – клетки, не имеющие ядра, и их ДНК кольцевой формы.

Прокариоты – доядерные организмы, не имеющие оформленного ядра. К прокариотам относятся бактерии и цианобактерии (цианеи, сине-зеленые водоросли).

Сонохимия (звухимия) – раздел химии, который изучает взаимодействие мощных акустических волн и возникающие при этом химические и физико-химические эффекты.

Фагоцитоз (*phagocytosis*, греч. *phagos* – пожирающий и *kytos* – сосуд, здесь – клетка) – процесс узнавания, поглощения и разрушения чужеродного корпускулярного материала специализированными клетками иммунной системы – фагоцитами с помощью клатрин-независимого эндоцитоза.

Фагоциты (*phagocytes*, греч. *phagos* – пожирающий и *kytos* – сосуд, здесь – клетка) – специализированная группа клеток животного организма, обладающих способностью к фагоцитозу живых и мертвых микробов и клеток, органических и неорганических частиц.

Фульвокислоты – высокомолекулярные азотсодержащие органические кислоты.

Хитозан – аминсахар, производное линейного полисахарида; макромолекулы состоят из случайно связанных β -(1-4) D-глюкозаминовых звеньев и N-ацетил-D-глюкозамин.

Цистеин – (α -амино- β -тиопропионовая кислота; 2-амино-3-меркаптопропановая кислота).

Цитозоль – часть цитоплазмы, занимающая пространство между мембранными органеллами.

Цитокины – небольшие пептидные информационные молекулы. Цитокины имеют молекулярную массу, не превышающую 30 кДа.

Цитоплазма – ограниченная клеточной мембраной внутренняя среда клетки, кроме ядра и вакуоли.

Цитрат-ион – анион лимонной кислоты с формулой $C_3H_5O(COO)_3^{3-}$.

Эксудат (лат. *exsudo* «выхожу наружу, выделяюсь»; *exsudatum* от *ex* «из» + *sudo, sudatum* «потеть») – жидкость, выделяющаяся в ткани или полости организма из мелких кровеносных сосудов при воспалении.

Эндоцитоз (*endocytosis*, греч. *endo* – внутри и *kytos* – сосуд, здесь – клетка) – процесс захвата и поглощения клеткой твердых частиц или живых клеток, капелек жидкости или специфических больших макромолекул, которые не могут проникать через пору в мембранных белках (эндоцитоз, опосредованный мембранными клеточными рецепторами или клатрин-зависимый эндоцитоз).

Эукариотические клетки – клетки, у которых ДНК организована в хромосомы и располагается в ядре.

Эукариоты (лат. *eukaryota*, от др.-греч. εὖ – «хорошо» и κάρυον – «ядро») – надцарство живых организмов, в клетках которых содержатся оформленные, ограниченные оболочкой ядра, в которых находится генетическая информация – ДНК. К эукариотам причисляют простейших, животных, растения и грибы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

AgНЧ	Серебряные наночастицы
FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
LSPR	Локализованный поверхностный плазмонный резонанс
TiO ₂ НЧ	Наночастицы диоксида титана
АСМ	Атомно-силовая микроскопия
БОМ	Большие органические молекулы
ВПВ	Внеклеточные полимерные вещества
ДАГ	Диацилглицерины
ЕС	Европейское сообщество
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИСП МС	Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
ИНМ	Искусственные наноматериалы
ИНЧ	Искусственные наночастицы
МАГ	Моноацилглицерины
НЧ	Наночастица
ОС	Очистные сооружения
ПОМ	Природные органические материалы
ПЭМ	Просвечивающая электронная микроскопия
ПЭНП	Полиэтилен низкой плотности
РФК	Реакционные формы кислорода
СЖК	Свободные жирные кислоты
СЭМ	Сканирующая электронная микроскопия
ТАГ	Триацилглицерины
УНТ	Углеродные нанотрубки

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Фёдоров Владимир Ефимович – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института неорганической химии СО РАН, тел. (383) 330-92-53, e-mail: fed@niic.nswc.ru
- Самойлов Павел Петрович – кандидат химических наук, доцент, главный библиотекарь ГПНТБ СО РАН, тел. (383) 330-61-60, e-mail: samoylov2605@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Литература	9
1. НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ, ПРИМЕНЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА	12
Литература	18
2. НАНОРАЗМЕРНЫЙ ДИОКСИД ТИТАНА, ЕГО ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРОДУКТАХ	26
Литература	33
3. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНЧ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОБЪЕКТАМИ ОРГАНИЗМОВ И ПРИРОДНОЙ СРЕДЫ	37
Литература	47
4. ИСКУССТВЕННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ В ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА	56
Литература	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ГЛОССАРИЙ	73
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	76
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ	77

Фёдоров Владимир Ефимович
Самойлов Павел Петрович

НАНОМАТЕРИАЛЫ В ПОТРЕБИТЕЛЬСКИХ ПРОДУКТАХ
(получение, применение, токсикология, экология)

Аналитический обзор

Компьютерная верстка выполнена Т. А. Калужной

Лицензия ИД № 04108 от 27.02.01

Формат 60x84/16.

Усл. печ. л. 4,6. Уч.-изд. л. 5,3

ГПНТБ СО РАН. Новосибирск, ул. Восход, 15, к. 504, ЛИСА.