

Wojciech Zatorski*, Lidia Zapór, Elżbieta Jankowska

Centralny Instytut Ochrony Pracy - Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Zagrożeń Chemicznych i Pyłowych
ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa, Poland

* Corresponding author. E-mail: wozat@ciop.pl

Otrzymano (Received) 09.03.2010

WYBRANE ZAGADNIENIA TOKSYCZNOŚCI NANOCZĄSTEK WYKORZYSTYWANYCH W PRODUKCJI NANOKOMPOZYTÓW POLIMEROWYCH

ARTYKUŁ ZAMAWIANY

Nanotechnologia oferuje duży potencjał modernizacji i postępu technologicznego w wielu obszarach zastosowania, przykładowo: zintegrowanych sensorach, półprzewodnikach, diagnozowaniu medycznym, sposobach podawania leków, kosmetykach, nanokompozytach polimerowych z tworzyw termoplastycznych oraz termousieciowanych itp., które mogą przynieść korzyści społeczeństwu. Nanotechnologia jest jedną z najszybciej rozwijających się gałęzi gospodarki światowej. W 2011 r. światowy rynek na produkty związane z nanotechnologią szacowany jest na 4 miliardy USD, a zatrudnienie w tej dziedzinie znajdzie na świecie niemal milion pracowników. Właściwości nanocząstek (np. rozmiar, kształt, powierzchnia, reaktywność, zdolność aglomeracji) mogą przynieść w przyszłości zarówno duże korzyści dla rozwoju ludzkości, jak też powodować ryzyko. Aktualnie coraz większa liczba pracowników ma kontakt z nanomateriałami w laboratoriach badawczych, firmach produkcyjnych oraz przy operacjach, gdzie nanomateriały są przetwarzane, używane lub poddawane recyklingowi. Nowe wyzwanie stanowi określenie ryzyka dla zdrowia ludzkiego, a także zasad bezpiecznej pracy z opracowanymi nanomateriałami oraz nanocząstkami.

Słowa kluczowe: nanotechnologia, nanocząstki, toksyczność, nanokompozyty polimerowe, bezpieczeństwo pracy

SELECTED INFORMATION ABOUT NANOPARTICLES TOXICITY USED IN THE PRODUCTION OF POLYMER NANOCOMPOSITES

Nanotechnology offers the potential for large improvement and technological advances in many areas that may benefit society, such as integrated sensors, semiconductors, medical imaging, drug delivery systems, structural materials, cosmetics, both thermoplastic and thermosetting nanocomposites etc. Nanotechnology is one of the most rapidly growing industries across the world. By 2011, the global market for nanotechnology-related products is predicted to reach 4 billions USD and employ to 1 million workers in the world. The properties of nanoparticles (e.g., size, shape, surface area, reactivity, agglomerations) that yield many of the far-reaching societal benefits may also pose risks. Currently, increasing numbers of workers are potentially exposed to nanomaterials in research laboratories, production plants, and operations where nanomaterials are processed, used, or recycled. The new challenges are to determine whether the nature of engineered nanostructured materials, nanoparticles presents new occupational safety and health risks.

Keywords: nanotechnology, nanoparticles, toxicity, polymer nanocomposites, occupational safety and health

W 2008 roku światowy rynek nanokompozytów polimerowych szacowany był na poziomie 211 milionów USD (raport Business Communication Co. Inc.). Ogromna część wolumenu wartości sprzedaży przypada na tworzywa termoplastyczne (około 180 milionów USD), pozostała na tworzywa termousieciowane. Zapotrzebowanie rynku na nanomateriały określone w tym samym czasie przez wiodącą firmę zajmującą się badaniami

rynku (raport World Nanomaterials to 2011, Freedonia Group Inc.) wyniosło około 1 miliarda USD, co wskazuje na bardzo dynamiczny rozwój popytu na nanomateriały w najbliższych latach. W 2011 roku szacowany popyt w tym dziale gospodarki wyniesie już około 4 mld dolarów, a w 2025 roku - 100 mld USD. Przy ciągłym rozwoju i udoskonalaniu metod produkcji nanokompozytów z tworzyw termoplastycznych duża część udziału rynku

przypadnie na te rozwiązania (w 2008 roku około 77% procent nanokompozytów wytworzono z termoplastów). Regionami świata, gdzie popyt oraz zdolności produkcyjne będą się rozwijały najszybciej, są Stany Zjednoczone, Unia Europejska oraz Japonia. Szacuje się także, że największe zastosowanie w produkcji nanokompozytów polimerowych będą miały następujące nanocząstki: nanokrzemiany i inne nanoglinki, nanorurki węglowe, tlenki metali, metale w postaci nanoproszków, dendrymery, fulereny oraz inne sferyczne odmiany nanocząstek. W chwili obecnej Stany Zjednoczone i Europa dominują na globalnym rynku nanokompozytów polimerowych z ponad 80% udziałem wartości sprzedaży wytworzonych produktów. Przewidywany jest duży wzrost produkcji, w niektórych przypadkach sięgający nawet kilkudziesięciu procent rocznie dzięki aplikacji nanokompozytów polimerowych w nowych dziedzinach zastosowania.

Jednostki naukowe oraz działy R&D wielu firm są zaangażowane w badania naukowe zmierzające do opracowania technologii wytwarzania nanokompozytów tworzyw termoplastycznych i termousieciowanych o dużej wydajności oraz coraz niższej cenie. Wśród nanokompozytów polimerowych największą popularnością cieszy się rynek opakowań oraz materiałów dla przemysłu motoryzacyjnego. W tych branżach przemysłu przewiduje się największy wzrost produkcji w ciągu najbliższych lat. Przykładowo w segmencie opakowań (największy rynek dla nanokompozytów na świecie) w 2008 roku wytworzono 130 tysięcy ton nanokompozytów. Kilku globalnych dostawców polimerów skomercjalizowało już tworzywa sztuczne oparte na nanomateriałach ze szczególnym naciskiem na poliolefiny oraz tworzywa konstrukcyjne, głównie poliamidy.

W produkcję oraz wdrażanie nanokompozytów z tworzyw sztucznych zaangażowane są ogromne koncerny chemiczne. Głównymi graczami na tym rynku są np.: 3M ESPE, Arkema Group, BASF AG, Cabot Corporation, Cyclics Corporation, DSM Somos, Du Pont (E.I), De Nemours & Company, Elementis Specialties Inc., eSpin Technologies Inc., Evonik Degussa GmbH, Foster Corporation, Hybrid Plastics, Industrial Nanotech Inc., Inframat Corporation, InMat Inc., Nanocor Incorporated, Nanodynamics Inc., Nanoledge SA, Nanophase Technologies Corporation, Novova LLC, Powdermet Inc., Showa Denko K.K., Rockwood Additives Ltd, TNO, Unitika Ltd, and Zyvex.

Wśród osób pracujących z nanocząstkami obecnie największą styczność mają pracownicy uniwersytetów, instytutów badawczych oraz osoby zatrudnione w działach R&D dużych koncernów przemysłowych. Z biegiem lat styczność z cząstkami o wymiarze nano będzie miała coraz więcej osób pracujących przy wdrożonych do przemysłu nanomateriałach. Komerccjalizacja ich zastosowania spowoduje, że na kontakt z nanocząstkami nie będą narażeni tylko pracownicy, ale też konsumenci.

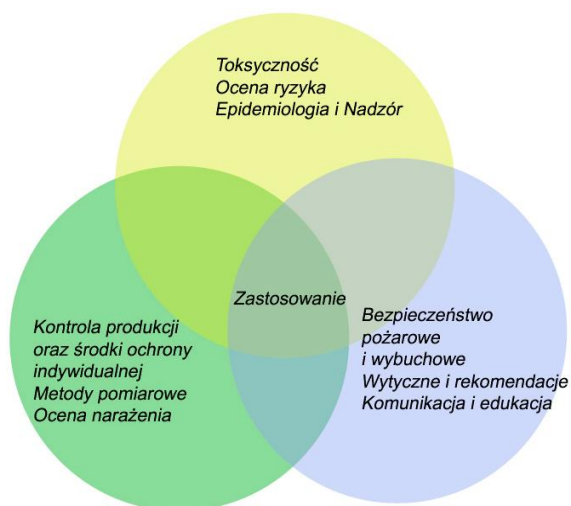
Dlatego bardzo istotną kwestią jest poznanie oddziaływania nanomateriałów na zdrowie człowieka i środowisko naturalne.

Niebezpieczne substancje chemiczne występujące w miejscu pracy stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia pracowników w całej Europie. Raport Europejskiej Agencji Bezpieczeństwa i Zdrowia w Pracy (EU OSHA) pt. „Prognozy ekspertów dotyczące „pojawiącego się” ryzyka chemicznego w pracy” [1] charakteryzuje główne grupy substancji chemicznych, mogących stanowić nowe i rosnące zagrożenie dla zdrowia pracowników. Przyczyniają się one do powstawania szeregu chorób: od alergii i astmy przez niepłodność do nowotworów. Opracowany przez 49 specjalistów z całej Europy raport w czołówce niebezpiecznych czynników stawia nanocząstki, przed którymi należy chronić pracowników. Nanocząstki są wykorzystywane m.in. w przemyśle kosmetycznym, nanokompozytów polimerowych, farmaceutycznym i technologii elektronicznych. W związku z przewidywanym rozwojem nanotechnologii konieczna jest intensyfikacja badań toksykologicznych w zakresie szkodliwości nanocząstek dla zdrowia człowieka oraz środowiska. Aktualna wiedza na ten temat pozwala na opracowanie tymczasowych strategii ograniczania narażenia pracowników na nanocząstki coraz powszechniej występujące w środowisku pracy, również w Polsce.

Perspektywa rozwoju nanotechnologii i występowania nanocząstek na stanowiskach pracy wymaga oceny ich działania toksycznego. Obecny stan wiedzy na temat toksyczności nanocząstek jest ograniczony i nie są jeszcze dostępne wystarczające dane dotyczące rodzajów zagrożeń, jakie stwarzają dla środowiska pracy oraz środowiska naturalnego.

W celu stwierdzenia, czy praca z nanocząstkami powoduje zagrożenia NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health - USA) we współpracy z agencjami rządowymi, ośrodkami naukowymi, przemysłem i organizacjami pozarządowymi opracował raport dotyczący bezpieczeństwa pracy i zdrowia pracowników narażonych na działanie nanocząstek. Pełny raport przygotowany przez NIOSH jest dostępny na stronie [2]: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2007-123/pdfs/2007-123.pdf>

Komórka NIOSH - NTRC (Nanotechnology Research Center) zidentyfikowała 10 najważniejszych obszarów działania, w których należy przeprowadzić badania w celu ustalenia zasad bezpiecznej pracy z nanocząstkami. Grupy tematyczne podzielone są na 3 przenikające się obszary badawcze, które są ściśle połączone z zastosowaniem nanotechnologii. Każdy obszar (1-10) określa opis badań, jakie należy podjąć, żeby określić niezbędne działania dla kompleksowej analizy metod oceny toksyczności nanomateriałów, badania narażenia, metod pomiaru nanocząstek oraz niezbędnych działań profilaktycznych itp. (rys. 1). Poniżej opisane są niezbędne badania oraz działania, jakie należy przeprowadzić w każdym z wymienionych obszarów tematycznych.



Rys. 1. Zidentyfikowane, najważniejsze obszary pracy z nanocząsteczkami (Źródło: Raport NIOSH)

Fig. 1. Identified, most important areas of work with nanoparticles (Source: NIOSH Report)

Toksyczność

- Badanie oraz określenie fizycznych i chemicznych właściwości nanocząstek (takich jak np.: rozmiar, kształt, rozpuszczalność, zdolność do aglomeracji), które mogą wpływać na ich potencjalne toksyczne oddziaływanie.
- Określenie toksyczności nanocząstek w organizmie człowieka.
- Ocena krótko- i długotrwałych skutków działania nanocząstek na tkanki i narządy wewnętrzne (np. zmiany w płucach, mózgu, układzie sercowo-naczyniowym).
- Poznanie mechanizmów toksycznego oddziaływania nanocząstek.
- Określenie rodzaju badań toksykologicznych najbardziej przydatnych do właściwej oceny toksyczności nanocząstek.
- Tworzenie i integrowanie modeli do pomocy oceny zagrożenia.

Ocena ryzyka

- Określenie, jak istniejące dane dotyczące działania toksycznego nanocząstek mogą zostać wykorzystane w celu identyfikacji i oceny zagrożenia i ryzyka zawodowego.
- Stworzenie podstaw oceny potencjalnych zagrożeń i przewidywanie zagrożenia oraz ryzyka zawodowego podczas ekspozycji na nanocząstki.

Epidemiologia i nadzór

- Ocena przydatności istniejących badań epidemiologicznych do zastosowania w miejscach pracy, gdzie są używane nanocząstki.
- Identyfikacja luk w wiedzy, które mogą zostać wypełnione przez nowe badania epidemiologiczne w celu zrozumienia działania nanocząstek, i ocena możliwości ich przeprowadzenia.

- Włączenie nowych danych dotyczących wpływu nanocząstek na zdrowie i bezpieczeństwo do istniejących metod nadzoru zagrożeń i określenie, w jakich wypadkach powinny być przeprowadzone dodatkowe badania.
- Wymiana informacji na temat istniejącej wiedzy w zakresie szkodliwości nanocząstek.

Kontrola produkcji oraz środki ochrony indywidualnej

- Ocena efektywności zastosowanych metod technicznych kontroli w celu redukcji narażenia zawodowego na nanocząstki i rozwijanie w ramach potrzeby nowych metod kontroli.
- Ocena oraz poprawa skuteczności środków ochrony indywidualnej.
- Rozwój zaleceń ograniczających narażenie na nanocząstki (np. zalecenia ochrony układu dróg oddechowych).

Metody pomiarowe

- Ocena metod mierzenia liczby, masy i powierzchni wdychanych cząstek w powietrzu i określenie, które z tych metod mogą być brane pod uwagę do mierzenia nanocząstek.
- Rozwój oraz badanie w warunkach rzeczywistych metod do wiarygodnych pomiarów nanocząstek w miejscu pracy.
- Rozwój, testowanie oraz ocena narzędzi do porównania oraz walidacji przyrządów pomiarowych.

Ocena narażenia

- Określenie głównych czynników w trakcie produkcji nanomateriałów mających wpływ na dyspersję, akumulację, oraz rozkład nanocząstek w miejscu pracy.
- Określenie możliwego narażenia na nanocząstki w zależności od wykonanych prac podczas produkcji nanomateriałów.
- Oszacowanie możliwości narażenia w przypadku wdychania nanocząstek lub ich kontaktu ze skórą.

Bezpieczeństwo pożarowe i wybuchowe

- Identyfikacja własności chemicznych oraz fizycznych, które mogą przyczynić się do pylenia, zapalności, palności i konduktywności nanocząstek.
- Rekomendacja alternatywnych praktyk w celu eliminacji lub redukcji narażenia na wybuchowe lub pożarowe zagrożenie związane z nanocząstkami.

Wytyczne i rekomendacje

- Zastosowanie najnowszej dostępnej wiedzy w celu przygotowania tymczasowych wytycznych (dobrych praktyk) dla zapewnienia bezpiecznej pracy oraz dobrych praktyk zdrowotnych podczas produkcji, użycia i stosowania nanomateriałów.

- Ocena i bieżąca aktualizacja dopuszczalnych stężeń nanocząstek w powietrzu w celu zapewnienia najwyższej ochrony w miejscu pracy, gdzie występują nanocząstki.

Komunikacja i edukacja

- Ustanowienie współpracy badawczej w celu identyfikacji oraz podziału koniecznych prac badawczych, sposobów oraz rezultatów wykonanych badań.
- Przygotowanie i rozpowszechnianie kursów szkoleniowych oraz materiałów edukacyjnych dla pracowników, pracodawców i specjalistów BHP.

Zastosowanie

- Wypracowanie metod bezpiecznej pracy z nanomateriałami podczas ich zastosowania.
- Ocena i rozpowszechnianie bezpiecznych technologii i dobrych praktyk pracy dla osób pracujących na rynku nanomateriałów.

Jak podaje serwis PAP - Nauka w Polsce (powołując się na artykuł w Highlights in Chemical Science [3]), trwają prace nad stworzeniem standardów i nowych metod analitycznych, które pozwolą na wydajniejsze i bardziej wiarygodne testy określające wpływ nowo zsyntetyzowanych nanocząstek na środowisko naturalne i na ludzi. Przez ostatnie dwadzieścia lat powstało wiele technik, które pozwoliły na coraz większą kontrolę tworzonej przez naukowców materii w skali pojedynczych nanometrów. W ten sposób z tradycyjnej chemii, biologii i fizyki powstała nowa dziedzina nauki - nanotechnologia. Podobna transformacja miała miejsce w przemyśle, gdzie od kilku lat coraz śmielej do produktów dostępnych w handlu są dodawane związki w rozmiarze nano. Zdaniem profesora Christy L. Haynes z University of Minnesota (USA), postępu nanotechnologicznego nie należy hamować, gdyż nanoproducty to nie tylko lśniące i nieparujące szyby samochodowe, wydajniej pracujące baterie czy ogniwa słoneczne, ale również szansa na zupełnie nowe metody terapii wielu chorób. Nanotechnologia to bezsprzeczna przyszłość również medycyny i farmacji. Jednak - zauważa prof. Haynes - konieczne jest jednocześnie, nadążające za postępem nanotechnologii, opracowanie toksykologicznych metod analitycznych, zapewniających bezpieczeństwo ludzi i całego środowiska naturalnego. Obecne metody stosowane do badań nanomateriałów opierają się na tradycyjnych badaniach toksyczności produktów chemicznych - prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych, podczas których wyznaczany jest współczynnik LD50, czyli ilość substancji, jaka wywołuje zgon 50% narażonej grupy zwierząt laboratoryjnych. Tego typu badania są czasochłonne (przez co mało wydajne), tym bardziej, że właściwości nanomateriałów mogą różnić się znacząco nawet przy niewielkiej zmianie morfologicznej tej samej nano

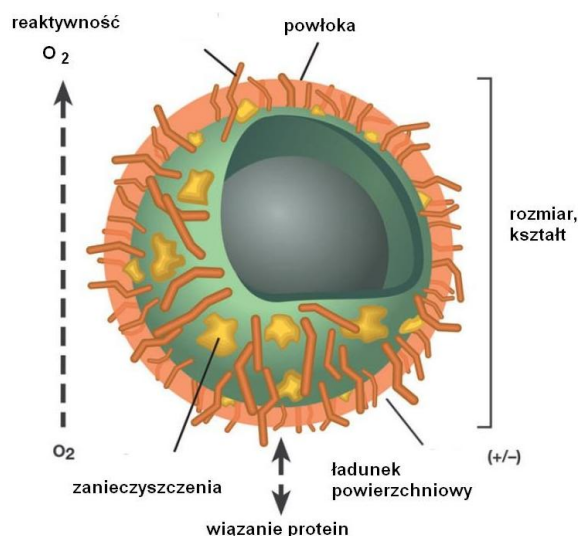
cząstki (już zmiana wielkości o 1 nanometr może całkowicie zmienić właściwości materiału, co wymaga nowej serii analiz). Badania na zwierzętach są również niechętnie akceptowane przez społeczeństwo. Z drugiej strony, określanie ewentualnej toksyczności nanomateriałów jedynie w oparciu o badania *in vitro* (na laboratoryjnych hodowlach komórkowych) jest również niewskazane, gdyż nanotechnologiczne materiały często w inny sposób zachowują się w izolowanych układach, a inaczej w normalnym środowisku. Według prof. Christy L. Haynes, w badaniach toksykologicznych nanomateriałów konieczne jest stosowanie złożonego zespołu analiz, gdzie do określania wpływu nanomateriałów na żywe komórki używane będą zarówno techniki tradycyjnie stosowane w toksykologii, jak również techniki wykorzystywane przez nanotechnologów przy badaniach nad nowymi materiałami. Do tej grupy technik (rzadziej stosowanych przy analizach toksykologicznych) prof. Haynes włącza badania za pomocą zarówno mikroskopów elektronowych (skaningowego oraz transmisyjnego), jak również mikroskopu konfokalnego. Tego typu analizy pozwalają na określanie miejsc w komórkach, do których wnikają nanomateriały. Dzięki zmianom - uważają naukowcy - w procedurach badań toksykologicznych będzie możliwe szybkie wyeliminowanie niebezpiecznych nanoproductów i pozostawienie na rynku jedynie tych neutralnych, całkowicie bezpiecznych dla środowiska i dla ludzi.

Największy niepokój toksykologów jest związany z rozmiarem nano, gdyż w organizmie człowieka brak jest barier ograniczających przemieszczanie się cząstek, szczególnie o rozmiarze poniżej 10 nm. Nanocząstki mogą zatem swobodnie przenikać przez błony komórkowe i migrować w organizmie do różnych narządów, ulegać w nich depozycji i wywoływać szkodliwe skutki zdrowotne. Istnieją doniesienia, że nanocząstki mogą swobodnie pokonywać barierę krew-mózg i mogą być tam deponowane. Swobodnej migracji w organizmie sprzyja fakt, że są słabo wychwytywane przez układ immunologiczny.

Wiadomo, że toksyczność substancji zależy przede wszystkim od budowy chemicznej i właściwości fizykochemicznych. Jednak ostatnie doniesienia wskazują, że rozmiar cząstek tych samych substancji chemicznych może istotnie zmieniać ich potencjał toksyczny. W wynikach większości opublikowanych badań zaznacza się, że toksyczność nierozpuszczalnych cząstek o podobnej budowie wzrasta odwrotnie proporcjonalnie do średnicy cząstki i proporcjonalnie do powierzchni cząstki. Prawidłowość tę potwierdzają badania toksycznego działania sadzy technicznej (carbon black), polistyrenu, lateksu, teflonu, tlenków tytanu, kobaltu, niklu [4].

Podstawowymi właściwościami nanocząstek decydującymi o ich działaniu toksycznym na poziomie komórkowym, ale nie jedynymi, są: - wysoka aktywność oksydoredukcyjna [5, 6]; - zdolność do przechodzenia przez błony komórkowe szczególnie mitochondriów stwierdzona zarówno w badaniach *in vitro* [7, 8], jak i *in vivo*

[1, 5, 9, 10]; - rodzaj ładunku elektrycznego [11]; - różnorodność strukturalna.



Rys. 2. Biokompatybilność nanocząstek zależy od wielu ich właściwości fizykochemicznych (Źródło: Toxicological Sciences 2008, 101(1), 4-21)

Fig. 2. Physico-chemical properties of nanoparticles that may influence biocompatibility (Source: Toxicological Sciences 2008, 101(1), 4-21)

Działanie toksyczne nanocząstek jest związane z powstawaniem w organizmie stanów zapalnych powodowanych stresem oksydacyjnym. Powstające wolne rodniki tlenowe mogą powodować m.in. uszkodzenie lipoprotein błon komórkowych. Wchodząc w reakcje z nienasyconymi kwasami tłuszczowymi, tworzą nadtlutki lipidowe, których końcowym produktem redukcji jest dialdehyd malonowy (MDA). Peroksydacja lipidów jest wyrazem uszkodzenia komórki, którego następstwem może być destrukcja DNA prowadząca do mutacji komórki, a w efekcie do jej transformacji nowotworowej. Na udział reaktywnych form tlenu w mechanizmie działania nanocząstek wskazują wyniki licznych badań *in vivo* i *in vitro* [4, 12].

Z drugiej strony wykazano, że cząstki o rozmiarze nano mogą powodować uszkodzenia komórek nawet bez zmiany stanu oksydacyjnego. Mechanizm tych uszkodzeń wiąże się z apoptozą, nekrozą i zahamowaniem proliferacji (namnażania się komórek) [13].

Na toksyczność nanocząstek, zwłaszcza przy narażeniu inhalacyjnym, wpływają również takie właściwości, jak rozpuszczalność, kształt, struktura krystaliczna. Jako przykład mogą posłużyć nanocząstki ditlenku tytanu, które w zależności od struktury krystalicznej wykazują różną toksyczność na układ oddechowy. Cząstki o odmianie krystalicznej zwanej anatazą wykazywały zdecydowanie większą toksyczność w porównaniu z odmianą zwaną rutylem.

Specyficznym rodzajem nanocząstek wykorzystywanych w nanokompozytach polimerowych są nanorurki węglowe - cząstki włókniste o średnicy kilku nanometrów i długości kilku-, kilkunastu mikrometrów.

W piśmiennictwie istnieją rozbieżności pomiędzy doniesieniami na temat cytotoxyczności nanorurek węglowych (CNTs). Nanorurki węglowe wykazują wiele cech zbliżonych do azbestu, mogą więc nieodwracalnie uszkadzać płuca i prowadzić do zmian nowotworowych. Na poziomie komórkowym mogą powodować stres oksydacyjny, reakcje zapalne, uszkodzenia błon komórkowych oraz nieodwracalne zaburzenia proliferacji komórkowej. Mechanizm działania nanorurek węglowych nie jest w wystarczającym stopniu poznany.

Wielu badaczy uważa, że za toksyczność nanorurek węglowych odpowiedzialne są pozostałości metali używanych przy ich syntezie, a nie sam utworzony z atomów węgla nanomateriał [14-16].

W badaniach przeprowadzonych przez zespół prof. Pulska [14] inkubowano komórki płuc człowieka z dostępnymi komercyjnie nanorurkami węglowymi: jednościenne (SWCNTs - ang. singlewalled carbon nanotubes), wielościenne (MWCNTs - ang. multiwalled carbon nanotubes), sadzą techniczną (carbon black) oraz kwarcem stanowiącym grupę referencyjną, jak również SWCNTs, poddany działaniu kwasu z obniżoną zawartością katalizatora metalicznego. Stwierdzono, że żaden z tych materiałów nie wpływał na żywotność komórek. Wystąpił natomiast (zależny od dawki i czasu) wewnątrzkomórkowy wzrost reaktywnych form tlenu i spadek potencjału błony mitochondrium. Otrzymane wyniki badań dały podstawę do wniosku, że CNTs, niezawierające pozostałości bezpostaciowego węgla i zanieczyszczeń metalami, nie powodują stresu oksydacyjnego w ludzkich komórkach nabłonka płuc.

Badacze, którzy negują toksyczność samych nanorurek węglowych jako takich, zwracają jednakże uwagę, że problem metalicznych zanieczyszczeń jest również bardzo istotny, zwłaszcza że - ze względu na niskie stężenia - są one niemalże nie wykrywane standardowymi metodami analitycznymi, co więcej, producenci nanorurek węglowych nie wykazują obecności tego typu zanieczyszczeń, twierdząc, iż oferowany przez nich nano-materiał jest chemicznie czysty.

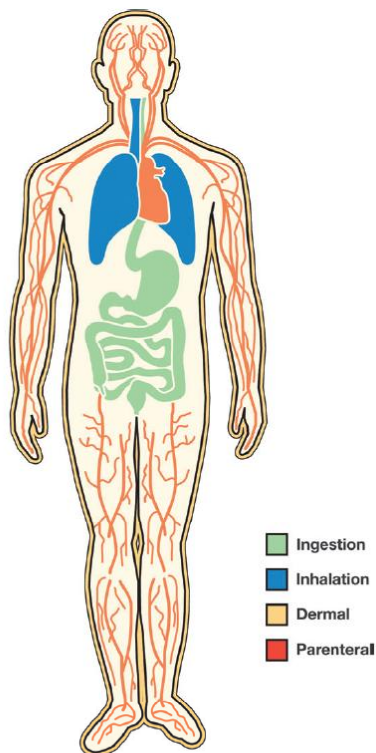
Z drugiej strony, w literaturze istnieje wiele doniesień na temat szkodliwych efektów wywoływanych bezpośrednio przez nanorurki węglowe. W badaniach cytotoxycznego działania oczyszczonych nanorurek węglowych na granulocyty obojętnochłonne izolowane z krwi człowieka wykazano, że oczyszczone CNTs znacząco podwyższyły produkcję anionów nadtlutkowych i TNF- α (czynnika martwicy nowotworów) już po 1-godzinnym narażeniu komórek, a żywotność komórek narażonych na nanorurki była istotnie obniżona [17]. Obserwowano również uwalnianie prozapalnej cytokiny interleukiny-8 (IL-8) pod wpływem MWCNTs niezawierających katalizacyjnego metalu [10].

Jia i współpracownicy [8] narażali przez 6 godzin makrofagi płucne na różne nanorurki węglowe: SWCNTs o średnicy 1,4 nm, wielościenne o średnicy 10÷20 nm i fulereny C₆₀. Najbardziej cytotoxyczne okazały się SWCNTs, chociaż zarówno SWCNTs, jak i MWCNTs

obniżały żywotność komórek. Badano również toksyczność SWCNTs na ludzkich keratynocytach i stwierdzono, że narażenie na SWCNTs jest połączone ze wzrostem poziomu stresu oksydacyjnego i zahamowaniem proliferacji (namnażania się) komórek.

Do produkcji nanokompozytów obecnie najczęściej są stosowane warstwowe krzemiany. Zaletą nanostruktur montmorylonitu i haloizytu jest ich naturalne pochodzenie i związana z tym biodegradowalność, przez co arbitralnie są uznawane za nieszkodliwe. W piśmiennictwie toksykologicznym nie ma jednak udokumentowanych danych potwierdzających niską toksyczność glinokrzemianów o wielkości cząstek nano. Nadmienić należy, że nano-haloizyt o średnicy przekroju poniżej 100 nm i długości 0,5÷1,2 µm jest strukturalnie podobny do nanorurek węglowych.

Nanocząstki do organizmu mogą wchodzić drogą inhalacyjną, dermalną oraz pokarmową. Największe znaczenie z punktu widzenia narażenia człowieka w środowisku pracy ma droga inhalacyjna. Wchłonięte w drogach oddechowych nanocząstki mogą swobodnie przenikać przez błony komórkowe pęcherzyków płucnych i z krwią swobodnie przemieszczać się po organizmie. Mogą być również deponowane w poszczególnych odcinkach dróg oddechowych. Istnieją też doniesienia, że nanocząstki wchłonięte drogą inhalacyjną (przez nos) mogą być transportowane przez nerw węchowy do ośrodkowego układu nerwowego [18]. Rysunek 3 pokazuje drogi wnikania nanocząstek do organizmu człowieka.



Rys. 3. Potencjalne drogi wnikania nanocząstek do organizmu człowieka (Źródło: Toxicological Sciences 2008, 101(1), 4-21)

Fig. 3. Potential routes of nanoparticle exposure (Source: Toxicological Sciences 2008, 101(1), 4-21)

Narażenie dermalne, zdaniem ekspertów z HSE, nie powinno stanowić zagrożenia dla zdrowia człowieka w środowisku pracy, gdyż w większości przypadków stosowanych nanocząstek (ditiotek tytanu, tlenek cynku, nośniki leków - liposomy) nie wykryto ich obecności w głębszych częściach naskórka ani w skórze właściwej, a jedynie w powierzchniowej warstwie rogowej naskórka. Jednak dane dotyczące narażenia na kropki kwantowe wykazały, że w zależności od kształtu i pokrycia powierzchni, mogą one przedostawać się przez nieuszkodzoną skórę w warunkach 8-godzinnej ekspozycji [18].

Dane dotyczące potencjalnego narażenia na nanocząstki drogą pokarmową w środowisku pracy są znikome. Przypuszcza się, że może ono mieć miejsce w wyniku przypadkowego uwolnienia produktu, kontaktu z zanieczyszczonymi powierzchniami, podczas czyszczenia stanowisk pracy itp. Wchłanianie nanocząstek w przewodzie pokarmowym zależy od ich wielkości i ładunku elektrycznego. Bariere ochronną stanowi warstwa śluzu, który wychwytuje dodatnio naładowane cząstki, a cząstkom o średnicy 1000 nm praktycznie uniemożliwia przenikanie do komórek nabłonkowych jelit [18].

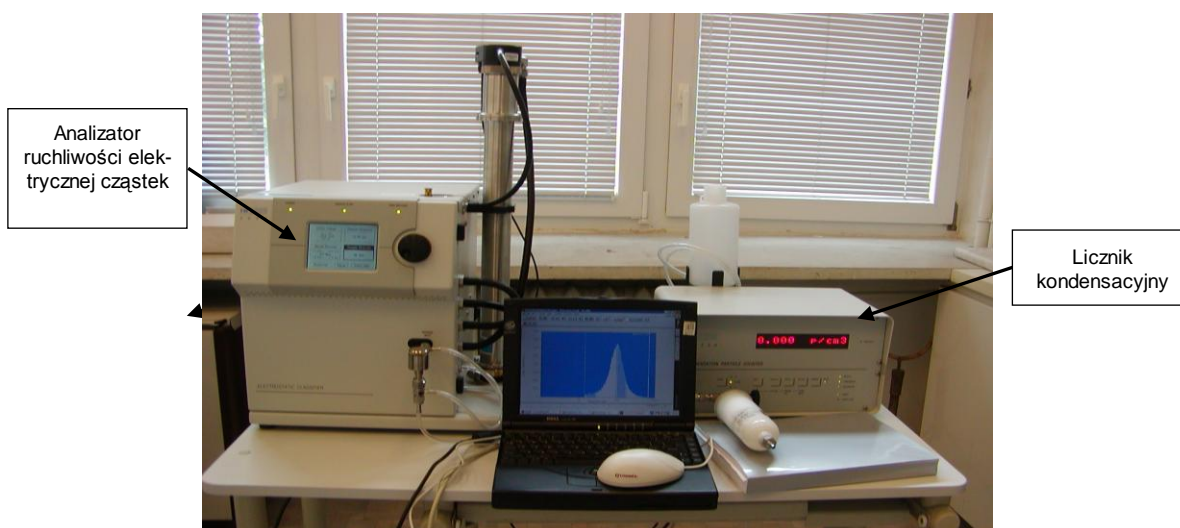
W przypadku badania narażenia na cząstki o nanowymiarach - szczególnie gdy stężenia masowe tych cząstek występujących w powietrzu stanowisk pracy są małe - trudno jednoznacznie określić najbardziej istotne parametry charakteryzujące. Obecnie uważa się, że takimi parametrami są bardziej powierzchnia nanocząstek, ich wymiar i stężenie liczbowe niż stężenie masowe. Podstawą metodyk stosowanych do oznaczenia tych parametrów z reguły nie są pomiary w odniesieniu do średnicy aerodynamicznej cząstek, która jest najbardziej istotna z uwagi na ocenę procesu osadzania się cząstek w układzie oddechowym człowieka. W związku z powyższym w badaniach parametrów charakteryzujących nanocząstki są zazwyczaj stosowane jednocześnie różne przyrządy pomiarowe, umożliwiające określenie powierzchni, liczby i masy cząstek oraz ich wymiarów, a także metody mikroskopowe, w celu zobrazowania struktury badanych nanocząstek. W tabeli 1 zestawiono metody badawcze stosowane do pomiarów parametrów charakteryzujących nanocząstki [19].

Projektowane nanomateriały są przyszłością dla medycyny i wielu gałęzi przemysłu, zwłaszcza przemysłu tworzyw sztucznych. Tymczasem obecnie wiadomo, że podczas opracowywania nowych rozwiązań technologicznych nie są w wystarczającym stopniu uwzględniane zagrożenia dla zdrowia człowieka i środowiska naturalnego, stwarzane przez wprowadzane do tworzyw sztucznych nanomateriały. W Projekcie Rezolucji Parlamentu Europejskiego w sprawie aspektów regulacyjnych nanomateriałów (2008/2208(INI)) zwraca się uwagę na konieczność oceny narażenia ludzi na różnych etapach cyklu życia nanoproduktów, tj. na etapie produkcji i obróbki, pakowania, transportu, przetwarzania i konserwacji, a także podczas recyklingu. Przyznaje się jednocześnie, że obecny stan wiedzy na temat toksyczności nano-

TABELA 1. Aparatura badawcza stosowana do pomiaru parametrów nanocząstek [19]

TABLE 1. Equipment using for measurement of nanoparticles parameters

Parametr	Przyrząd	Uwagi
Stężenie masowe - pomiar bezpośredni	Próbniki z możliwością selekcji cząstek wg ich wymiarów	Impaktory kaskadowe z punktem odcięcia około 100 nm - możliwość grawimetrycznej i chemicznej analizy próbek.
	TEOM Tapered element oscillating microbalances	Urządzenie do pomiaru zmiany masy próbki.
Stężenie masowe - jako wynik obliczeń	ELPI Electrical Low Pressure Impactor	Przyrząd umożliwiający selekcję cząstek wg ich wymiarów (średnica aerodynamiczna) z bezpośrednią detekcją w odniesieniu do ich aktywnej powierzchni. Stężenie masowe może być określone, gdy znany jest ładunek cząstek i ich gęstość.
	SMPS Scanning Mobility Particle Sizer	Przyrząd umożliwiający selekcję cząstek wg ich wymiarów (średnica ruchliwości) z bezpośrednią detekcją w odniesieniu do ich liczby, dający rozkład wymiarowy cząstek. Stężenie masowe może być określone, gdy znany jest kształt cząstek i ich gęstość.
Stężenie liczbowe - pomiar bezpośredni	CPC Condensation Particle Counter	Przyrząd umożliwiający pomiar stężeń liczbowych cząstek w zakresie wymiarowym zdeterminowanym zakresami detekcji.
	SMPS	Przyrząd umożliwiający selekcję cząstek wg ich wymiarów (średnica ruchliwości) z bezpośrednią detekcją w odniesieniu do ich liczby, dający rozkład wymiarowy cząstek.
	Mikroskop elektronowy	Przyrząd umożliwiający określenie stężeń liczbowych cząstek oraz określenie specyfiki ich kształtów.
Stężenie liczbowe - jako wynik obliczeń	ELPI	Przyrząd umożliwiający selekcję cząstek wg ich wymiarów (średnica aerodynamiczna) z bezpośrednią detekcją w odniesieniu do ich aktywnej powierzchni, daje rozkład wymiarowy cząstek. Dane mogą być interpretowane w odniesieniu do stężenia liczbowego.
Powierzchnia cząstek - pomiar bezpośredni	Diffusion charger	Przyrząd umożliwiający pomiar aktywnej powierzchni cząstek. Przyrząd może być użyty do pomiaru nanocząstek tylko wtedy, jeżeli jest stosowany z właściwym separatorem wstępnym.
	ELPI	Przyrząd umożliwiający selekcję cząstek wg ich wymiarów (średnica aerodynamiczna) z bezpośrednią detekcją w odniesieniu do ich aktywnej powierzchni.
	Mikroskop elektronowy	Przyrząd umożliwiający określenie powierzchni cząstek w odniesieniu do wymiarów.
Powierzchnia cząstek - jako wynik obliczeń	SMPS	Przyrząd umożliwiający selekcję cząstek wg ich wymiarów (średnica ruchliwości) z bezpośrednią detekcją w odniesieniu do ich liczby. Dane mogą być interpretowane w odniesieniu do powierzchni (rys. 4).
	SMPS i ELPI stosowane jednocześnie	Różnice w pomiarach aerodynamiki i ruchliwości mogą być zastosowane do wnioskowania o wymiarach frakcyjnych cząstek, które mogą być następnie użyte do oceny powierzchni.



Rys. 4. System analizy wymiarowej cząstek (SMPS)

Fig. 4. System of Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS)

cząstek jest ograniczony i że aktualnie nie ma kompleksowych danych na temat zagrożeń dla zdrowia pracowników i użytkowników wyrobów zawierających nanocząstki, a także zagrożeń dla środowiska naturalnego [20].

Zdaniem ekspertów, rozwój nanotechnologii powinien przebiegać równoległe z wypracowywaniem odpowiednich kryteriów szacowania ryzyka, zabezpieczających przed szkodliwym działaniem substancji w postaci nano.

Nie można bowiem wykluczyć, że efekt „konia trojańskiego”, który jest wykorzystywany w terapii anty-nowotworowej z celowym stosowaniem nanocząstek chemioterapeutyków nie wystąpi przy narażeniu przy-
padkowym - zawodowym lub środowiskowym, jak również, że po latach powszechnego stosowania nanorurek okaże się, że grozi nam „nanorurkoza”, podobnie jak to ma obecnie miejsce z azbestozą.

LITERATURA

- [1] European Agency for Safety and Health at Work, EUROPEAN RISK OBSERVATORY REPORT EN 8, Expert forecast on emerging chemical risks related to occupational safety and health 2009.
- [2] Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace, NIOSH, June 2007.
- [3] The growth of nanotoxicology, Highlights in Chemical Science 2009, 04.
- [4] Donaldson K., Stone V., Clouter A., Renwick L., MacNew W., Ultrafine particles, *Occup. Environ. Med.* 2001, 58, 211-216.
- [5] Hoet P., Bruske-Hohlfeld I., Salata O., Nanoparticles - known and unknown health risks, *Journal of Nanobiotechnology* 2004, 2, 12-37.
- [6] Oberdorster E., Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile large-mouth bass, *Environmental Health Perspectives* 2004, 112, 1058-1062.
- [7] Huang M., Knor E., Lim L., Uptake and cytotoxicity of chitosan molecules and nanoparticles: effects of molecular weight and degree of deacetylation, *Pharmacological Research* 2004, 21(2), 344-353.
- [8] Jia G., Wang H., Yan L., Wang X., Pei R., Yan T., Zhao Y., Guo X., Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube and fullerene, *Environ. Sci. Technol.* 2005, 39, 1378-1383.
- [9] Lam C-W., James J., McCluskey R., Hunter R., Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation, *Toxicological Sciences* 2004, 77, 126-134.
- [10] Monteiro-Riviere N.A., Inman A.O., Challenges for assessing carbon nanomaterial toxicity to the skin, *Carbon* 2006, 44, 1070-1078.
- [11] Yacobi N.R., Phuleria H.C., Demaio L., Liang Chi H., Peng Chin-An., Sioutas C., Borok Z., Kim Kwang-Jin, Crandall E.D., Nanoparticle effects on rat alveolar epithelial cell monolayer barrier properties, *Toxicol. in Vitro* 2007, 21, 1373-1381.
- [12] Shvedova A.A., Castranova V., Kisin E.R., Schwegler-Berry D., Murray A.R., Gandelsman V.Z. i wsp., Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells, *J. Toxicol. Environ. Health* 2003, 66A, 1909-1926.
- [13] Fröhlich E. i wsp., Cytotoxicity of nanoparticles independent from oxidative stress, *J. Toxicol. Sci.* 2009, 34(4), 363-375.
- [14] Kagan V.E., Tyurina Y.Y., Tyurin V.A., Konduru N.V., Potapovich A.I., Osipov A.N., Kisin E.R., Schwegler-Berry D., Mercer R., Castranova V., Shvedova A.A., Direct and indirect effects of single walled carbon nanotubes on RAW 264.7 macrophages: role of iron, *Toxicol. Lett.* 2006, 165, 88-100.
- [15] Wörle-Knirsch J.M., Pulskamp K., Krug H.F., Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays, *Nano Lett.* 2006, 6, 1261-1268.
- [16] Pulskamp K., Wörle-Knirsch J.M., Hennrich F., Kern K., Krug H.F., Human lung epithelial cells show biphasic oxidative burst after single-walled carbon nanotube contact, *Carbon* 2007, 45, 2241-2249.
- [17] Tamura K., Takashi N., Akasaka T., Roska I.D., Uo M., Tot-suka Y., Watari F., Effects of micro/nano particle size on cell function and morphology, *Key Eng. Mater.* 2004, 254(6), 919-922.
- [18] Świdwińska-Gajewska A.M., Nanocząstki (część 2) - Korzyści i ryzyko dla zdrowia, *Medycyna Pracy* 2007, 58(3), 253-263.
- [19] Mark D., Occupational exposure to nanoparticles and nanotubes, *Environmental Science and Technology* 2007, 24, 50-80.
- [20] Projekt Rezolucji Parlamentu Europejskiego w sprawie aspektów regulacyjnych nanomateriałów (2008/2208(INI)). Sprawozdanie Komisji Ochrony Środowiska Naturalnego, Zdrowia Publicznego i Bezpieczeństwa Żywności Parlamentu Europejskiego A6-0255/2009.
- [21] Warheit W., Laurence B., Reed K., Roach D., Reynolds G., Webb T., Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats, *Toxicological Sciences* 2004, 77, 117-125.