



О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук, Т.О. Зінченко,  
В.М. Рябовол, В.Д. Алексійчук

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Наночастинки металів як нова антропогенна небезпека в гігієні довкілля, пульмонології та громадському здоров'ї

**Мета роботи** — узагальнити власні натурні гігієнічні, клініко-статистичні й експериментально-токсикологічні дослідження новосинтезованих вітчизняних наночастинок металів (9 наноматеріалів) та експериментально вивчити гострі й хронічні зміни в ультраструктурі легень щурів після одноразового інтратрахеального введення нано-Ag.

**Матеріали та методи.** Матеріалами досліджень слугували 9 марок вітчизняних нанопорошків металів (нано-Ag, нано-BaTiO<sub>3</sub>, нано-CrSi<sub>2</sub>, нано-TiN, нано-CrSi, нано-MoSi, нано-TaSi, нано-TiO<sub>2</sub>, нано-TiO<sub>2</sub>-Ag). Результати й методи власних виробничо-гігієнічних, клініко-статистичних і експериментально-токсикологічних досліджень подразнювальних, загальнотоксичних, генотоксичних та імунотоксичних ефектів, які узагальнюються в статті, описані у відповідних джерелах. Умови постановки експерименту з вивчення ультраструктурних змін у легенях щурів при інтратрахеальному введенні 50 мг нано-Ag у матриці NaCl докладно описані в цій статті.

**Результати та обговорення.** Показано, що при синтезі наночастинок металів та їхніх сполук із використанням різних технологій повітря робочої зони забруднюється наночастинками в концентраціях від десятих частин до десятків мг на 1 м<sup>3</sup>. Значна частина наночастинок надходить із витяжними вентиляційними виходами в атмосферу.

Вивчення стану здоров'я операторів синтезу наноматеріалів за матеріалами періодичних медичних оглядів та в умовах поглибленого клінічного обстеження показало, що за рівнем захворюваності перше місце посідає патологія органів дихання, часто із симптоматикою хронічного обструктивного захворювання легень.

Експериментальні дослідження дали змогу встановити, що для наночастинок металів характерна загальнотоксична політропна дія (наночастинки потрапляють у печінку, селезінку, нирки, легені, головний мозок, серце) у поєднанні з легкою подразнювальною, генотоксичною та імунотоксичною дією. Наночастинки металів мають здатність потрапляти в легені та накопичуватися в них незалежно від шляху введення (у наших дослідженнях внутрішньоочеревинне введення).

Результати морфологічних досліджень свідчать, що одноразове інтратрахеальне введення наночастинок срібла, конденсованих у матрицю NaCl, у концентрації 0,5 мг/мл дистильованої води призводить до структурних змін у життєво важливих органах. У легенях інстальований матеріал накопичується в макрофагах інтерстицію міжальвеолярних перетинок уже в 1-шу добу після введення з поступовим зменшенням його кількості в динаміці експерименту. Інтратрахеальне введення наносрібла в соляній матриці спричинює розвиток у легенях гострого й хронічного пневмоніту, хронічного катарального бронхіту, вогнищ емфізематозних та склеротичних змін, що підсилюються з часом.

**Висновки.** Одержані результати свідчать про виразну біологічну активність металевих наночастинок і необхідність проведення досліджень для токсиколого-гігієнічного обґрунтування допустимого вмісту наночастинок металів в об'єктах довкілля.

### Ключові слова

Наночастинки, наноматеріали, гігієна довкілля, виробнича токсикологія, пульмонологія, громадське здоров'я, натурні гігієнічні, клініко-статистичні, експериментальні та електронно-мікроскопічні дослідження легень.

До наночастинок відносять матеріали з одним, двома або трьома зовнішніми вимірами від 1 до 100 нм. Нанонаука та нанотехнології з'явилися на межі другого й третього тисячоліть і розвиваються випереджальними темпами. Якщо у 2010 р. у міжнародній базі Nanowerk налічувалося близько 2000 найменувань наноматеріалів, то в 2025 р. — 5887, тобто кількість найменувань зростає майже втричі [13]. Тоннаж збільшився зі 100–150 тис. тонн у 2000 р. до 1,6 млн тонн у 2020 р., а за прогнозом у 2031 р. він становитиме 3,5 млн тонн [9].

Наночастинки й наноматеріали, зокрема метали та їхні сполуки, завдяки унікальним фізико-механічним властивостям застосовують у різних сферах людської діяльності — машинобудуванні, будівництві, енергетиці, електроніці, оптиці, хімічній промисловості, біології та медицині, що створює передумови для інтенсивнішого забруднення атмосферного повітря, води відкритих і підземних водойм, ґрунту, біосфери загалом [3].

Наші натурні гігієнічні дослідження показали, що синтез наночастинок срібла електронно-променевим методом супроводжується виділенням у повітря робочої зони оператора при ручних технологічних операціях нано-Ag розміром до 50 нм у концентрації від 0,018 до 0,62 мг/м<sup>3</sup> [8, 17]. Одержання нано-TiO<sub>2</sub> розкладанням метатитанової кислоти супроводжується надходженням у повітря робочої зони наночастинок розміром 20–30 нм при завантаженні установки синтезу сировиною 0,13 мкг/м<sup>3</sup>, а при її розвантаженні — до 3,3 мкг/м<sup>3</sup> [5, 18].

Із повітря робочої зони наночастинки металів можуть не лише потрапляти в органи дихання, а й забруднювати шкіру, слизову оболонку ока, спецодяг, поверхні технологічного обладнання та межових конструкцій, а звідти знову надходити в повітря. Робота установок із виготовлення металевих наночастинок супроводжується інтенсивним забруднюванням атмосферного повітря через витяжні вентиляційні канали [5, 6, 8, 17, 18].

M.R. Miller і співавт. (2017) [11] зазначають, що забруднення атмосферного повітря твердими пиловими частками (2,5–10,0 мкм) є серйозною проблемою для громадського здоров'я, оскільки воно спричинює близько 7 млн випадків передчасної смерті в світі внаслідок захворювань серцево-судинної та дихальної системи.

Аналіз стану здоров'я працівників, зайнятих синтезом нанопорошків, за матеріалами проведених нами медичних оглядів у 2005–2010 рр., показав, що серед операторів синтезу найпоширенішими були хвороби дихальної системи (8757,3 на 1000 працівників), системи кровообігу (6252,4 на 1000 працівників), сечостатевої

системи (4981,2 на 1000 працівників) та хвороби органів травлення (3757,2 на 1000 працівників). Проведене в 2011 р. у клініці професійних захворювань Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, яка на той час входила до складу кафедри гігієни праці та професійних хвороб (нині — кафедра гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я) медичне обстеження засвідчило, що найчастіше в операторів синтезу діагностували хвороби дихальної системи, опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи. Патологічні зміни в органах дихання виявлялися клінічною симптоматикою хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), жорстким диханням у легенях під час аускультатції, вірогідним збільшенням розміру правого шлуночка за даними ехокардіографії [4, 7, 17].

Численні токсиколого-гігієнічні й токсикокінетичні дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів дають підставу стверджувати про існування певних закономірностей біологічної дії наночастинок на організм людини та лабораторних тварин. Так, О.В. Демецька та співавт. [1, 2] стверджують, що потенційна небезпека наноматеріалів для здоров'я людини визначається їхніми фізико-хімічними характеристиками: розчинністю у воді та біологічних рідинах, зарядом частинки, адсорбційною здатністю, стійкістю до агрегації, гідрофобністю, адгезією до поверхонь, здатністю до генерації вільних радикалів. Z. Lin і співавт. [10], розширюючи коло причинних чинників, вважають, що фармакокінетика й токсикокінетика металевих наночастинок залежить насамперед від хімічної будови, розміру, питомої поверхні, заряду на поверхні хімічного покриття наночастинок, здатністю до зв'язування з білками, шляху та введеної дози наноматеріалу.

На думку вчених, у механізмі ушкоджувальної дії наночастинок, з огляду на фізико-хімічні особливості їхньої будови, провідну роль відіграє здатність до продукування вільних радикалів, активних форм кисню і, як наслідок, до ушкодження біологічних структур — ліпідів, білків, нуклеїнових кислот тощо. Наночастинки характеризуються більшою здатністю, ніж звичайні пилові частки, проникати в незміненому вигляді крізь біологічні бар'єри, зокрема крізь плацентарний та гематоенцефалічний, поширюватися по всіх внутрішніх органах і тканинах живого організму [3, 5].

Пилові частинки, зокрема нанометрового діапазону, надходять в організм людини переважно інгаляційним шляхом, який з урахуванням анатомії та фізіології є найменш захищеним і відкритим до дифузії (площа поверхні аерогематичного бар'єра становить 100–120 м<sup>2</sup>, товщина — 0,5 мкм).

Дослідивши токсикокінетичні особливості легеневої абсорбції радіоактивно мічених наночастинок золота розміром 22 нм в експерименті на білих мишах при 2-годинній інгаляції, Z. Lin і співавт. [10] установили, що лише 3,6 % із них мукоциліарним транспортом повертаються в гортань. Близько 12,4 і 29,9 % наночастинок виявлено в макрофагах альвеолярного лаважу й супернатанті, відповідно, 57,5 % наночастинок золота фіксувались легеневою тканиною і лише 1,2 % потрапляли в кров'яне русло.

M.R. Miller і співавт. [11] в експерименті на здорових особах-добровольцях, яких піддавали одноразовій гострій інгаляції наночастинок золота, дослідили часові показники токсикокінетики наночастинок, зокрема тривалість їхнього переміщення з легень в інші органи та системи й перебування в організмі. Так, наночастинок золота надходили в кров та сечу вже через 15 хв і виявлялися в них упродовж 24 год після одноразової інгаляції та навіть через 3 міс після експозиції. Концентрація наночастинок золота в крові та сечі добровольців залежала від розміру наночастинок: наночастинок розміром 5 нм виявляли в біосередовищах у вищих концентраціях порівняно з наночастинками розміром 30 нм.

Отже, наведені дані свідчать про те, що наночастинок металів можуть забруднювати довкілля, насамперед повітря робочої зони й атмосферне повітря, і, надходячи через органи дихання, становити потенційну загрозу для здоров'я людини.

**Мета роботи** — узагальнити власні натурні гігієнічні, клініко-статистичні й експериментально-токсикологічні дослідження новосинтезованих вітчизняних наночастинок металів (9 наноматеріалів) та експериментально вивчити гострі й хронічні зміни в ультраструктурі легень щурів після одноразового інтратрахеального введення нано-Ag.

### Матеріали та методи

У дослідженні використовували наночастинок срібла в матриці NaCl, одержані методом електронно-променевого випаровування у вакуумі в Міжнародному центрі електронно-променевих технологій Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона.

Також об'єктом дослідження були нанопорошкові тугоплавкі сполуки металів, одержані в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича: дисіліцид хрому, силіциди хрому, молібдену й танталу — методом високоенергетичної механоактивації, титанату барію і нітриду титану — методом безперервного термічного синтезу, діоксиду титану та діоксиду титану,

допованого сріблом, — синтезовані термічним розкладанням метатитанової кислоти.

Токсикологічні властивості зазначених нанопорошків вивчали загальноприйнятими методами в гострих, підгострих та хронічних експериментах на лабораторних тваринах (мишах, щурах, кролях, морських свинках) із уведенням їх внутрішньоочеревинно, внутрішньошлунково, інтратрахеально, нанесенням на шкіру та введенням у кон'юнктивальний мішок ока кролика. Досліджували імунотоксичну дію нанопорошків на моделі *in vitro* моноклеарних клітин периферійної крові людини за продукцією цитокінів.

Вивчення загальнотоксичного впливу нанопорошків CrSi<sub>2</sub> і TiN проводили за зміною маси тіла, ваговими коефіцієнтами внутрішніх органів, вільнорадикальним окисненням ліпідів, активністю ферменту каталази, а також за експресією генів РНК, що кодують різні регуляторні ферменти, у субхронічному (протягом 2 міс) експерименті на 60 нелінійних мишах обох статей з масою тіла в середньому (20,0 ± 1,1) г.

Експериментальні дослідження інтратрахеального введення наносрібла проводили на щурах-самцях лінії Wistar вагою 230–240 г. Піддослідних тварин розподілили на дві групи: дослідну — 30 тварин і контрольну — 10 тварин. Наночастинок срібла вводили щурам одноразово, інтратрахеально в кількості 50 мг матеріалу на 0,5 мл дистильованої води. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації через 3 год, 3 та 7 діб, 6 міс після введення наночастинок.

Токсикологічні дослідження проводили на базі віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Експерименти виконували з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986). Методи знеболювання та позбавлення життя тварин відповідали «Порядку проведення науковими установами досліджень, експериментів на тваринах», затвердженому наказом МОН України № 249 від 01.03.2012 р.

Матеріал для трансмісійної електронної мікроскопії забирали з ділянок легень, вільних від великих судин і бронхів, фіксували у 2 % розчині осмію тетроксиду (OsO<sub>4</sub>) за Колфілдом. Зневоднення та заключення тканин легень у суміш епоксидних смол проводили за стандартною методикою. Ультратонкі зрізи (30–60 нм) виготовляли на ультратомі Reichert (Австрія) після орієнтовного визначення на напівтонких зрізах (1–2 мкм), забарвлених метиленовим синім. Частину ультратонких зрізів контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю, решту переглядали неконтрастованими для підтвердження наявності чи відсутності наночастинок

у респіраторному відділі легень. Вивчення та фотографування матеріалу проводили на електронному мікроскопі «ПЕМ-125К» (JSC «SELMI», Україна). Консультантом з електронно-мікроскопічних досліджень була канд. біол. наук Т.П. Куфгарева.

### Результати та обговорення

Дослідження показали, що за одноразового внутрішньоочеревинного введення середньосмертельна доза (LD50) для Ag, BaTiO<sub>3</sub>, CrSi<sub>2</sub>, TiN, CrSi, MoSi, TaSi перевищувала 5000 мг/кг, для nano-TiO<sub>2</sub> становила 4783 мг/кг, для TiO<sub>2</sub>-Ag — 724 мг/кг. Нанопорошки зазвичай не чинили подразнювальної дії на шкіру та слизову ока кроликів. Лише nano-TiO<sub>2</sub>-Ag спричиняв слабе скороминуче подразнення кон'юнктиви.

Повторне (28-разове) внутрішньошлункове введення щурам нанодіоксиду титану, починаючи з 1/10 LD50 із підвищенням у 1,5 разу на кожну 5-ту добу, з отриманням кожною твариною сумарної дози 15,9 LD50 (76040 мг/кг) не призвело до загибелі тварин, тобто кумулятивний ефект при пероральному введенні nano-TiO<sub>2</sub> не виявлявся [18].

Розподіл титану у внутрішніх органах мишей (печінці, селезінці, нирках, легенях, головному мозку й серці), досліджений методом оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою на приладі Optima 2100DV (Perkin Elmer, США) [5, 16], показав, що при внутрішньоочеревинному введенні nano-TiO<sub>2</sub> у дозі 10000 мг/кг, вміст Ti в печінці, селезінці, нирках, легенях, головному мозку та серці становив відповідно 78,37; 555,0; 48,93; 50,86; 15,86 і 80,34 мкг/г. Отже, легені мишей за накопиченням nano-TiO<sub>2</sub> посідали 4-те місце після селезінки, серця та печінки.

Через 8 тиж після перорального введення nano-CrSi<sub>2</sub> і nano-TiN у дозі 1000 мг/кг у гомогенаті печінки мишей зростала інтенсивність вільнорадикальних процесів та відбувалось накопичення гідропероксидів [17].

Наночастинки TiN та CrSi<sub>2</sub> при пероральному 2-місячному введенні щурам у дозі 1000 мг/кг спричиняли зміну експресії ключових регуляторних генів *NAMPT*, *USP7*, *FAS*, *E2F8*, *TBX3*, *IL13RA2*, що свідчить про генотоксичність цих наночастинок [12].

У спеціальних дослідженнях нами доведена імунотоксична дія nano-TiO<sub>2</sub> і nano-TiO<sub>2</sub>-Ag [18].

### Ультраструктурні зміни в легенях щурів

Через 3 год після введення наночастинок Ag у матриці NaCl у респіраторному відділі легень щурів просвіт альвеол був подекуди розшире-

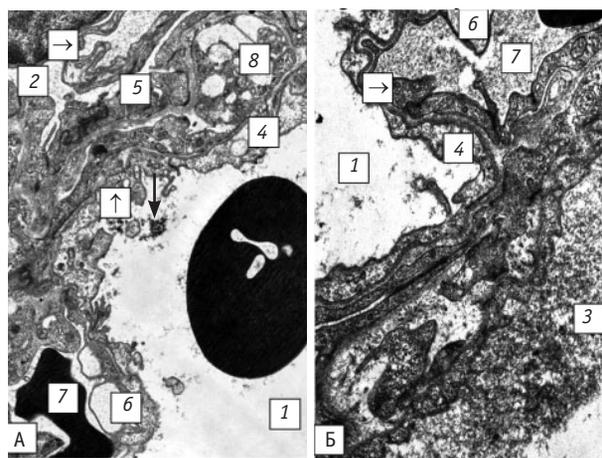


Рис. 1. Респіраторний відділ легень щурів через 3 год після введення наночастинок у матриці NaCl

Розширений (1) та звужений (2) просвіт альвеоли, скупчення інстільованого матеріалу (показано стрілкою) та дрібнодисперсний матеріал (3) у просвіті альвеоли, набряклі (4) та стоншені (5) ділянки альвеолоцитів I типу, мікроклазматозні вирости (↑), простір між базальними мембранами (→), стоншені (6) ділянки ендотеліоцитів, просвіт капілярів (7), альвеолоцит II типу з вакуолоподібними канальцями ендоплазматичної сітки (8).

Електронне мікрофото: А —  $\times 11000$ ; Б —  $\times 22500$ .

ним, подекуди — звуженим (рис. 1А). Біля плазматичних мембран альвеолоцитів I типу з боку альвеол спостерігали ділянки дрібнодисперсного матеріалу нерівномірної електронної щільності (рис. 1Б).

Люменальна поверхня альвеолоцитів була звивистою за рахунок значної кількості мікроворсинок, мікровиростів та мікроклазматозних виростів (див. рис. 1А). Ділянки набряку цитоплазми чергувалися зі стоншеними ділянками альвеолоцитів (див. рис. 1А). Базальні мембрани альвеолоцитів та ендотеліоцитів, які в нормі настільки зближені, що мають вигляд цілісної структури, часто відокремлювалися одна від одної. В ендотеліальних клітинах переважали ділянки виразного стоншення цитоплазми до товщини менше ніж одна мікропіноцитозна везикула, іноді мало місце злиття обох мембран. Звертали увагу також ділянки десквамації ендотелію з оголенням стінки аерогематичного бар'єра. Спостерігалася підвищена рухливість аерогематичного бар'єра, про що свідчили глибокі випинання його стінки в альвеолярний просвіт з утворенням складок й аркад (рис. 2).

Альвеолоцити II типу містили значно розширені канальці ендоплазматичного ретикулуму, що надавало їм вигляду вакуолей. Мітохондрії збільшувалися в розмірах, без ознак набряку або лізису. Осміофільні тільця були нерівномірно заповнені сурфактантом (див. рис. 2Б). У міжальвеолярному просторі виявляли скупчення плазматичних клітин і макрофагів, які містили дрібні електроннощільні частинки (рис. 3Б).

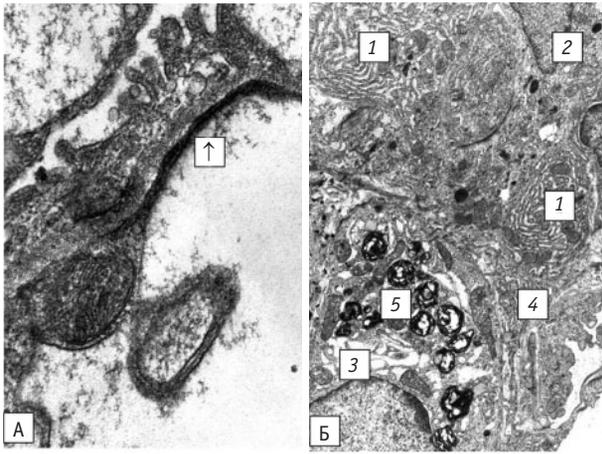


Рис. 2. Респіраторний відділ легень щурів через 3 год після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

А — злиття плазматичних мембран ендотеліоцитів (↑); Б — плазматичні клітини (1), макрофаги (2), альвеолоцит II типу з розширеними канальцями ендоплазматичної сітки (3), мітохондріями (4) та осміофільними тільцями (5).  
Електронне мікрофото: А —  $\times 64\,000$ ; Б —  $\times 8000$ .

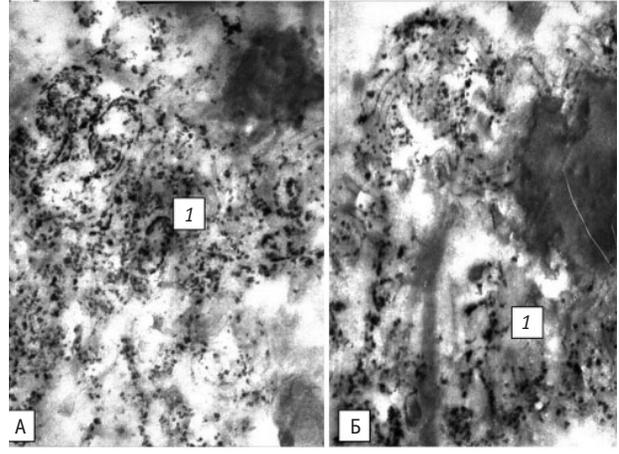


Рис. 3. Респіраторний відділ легень щурів через 3 год після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Електроннощільні часточки в макрофагах (1).  
Неконтрастований препарат.  
Електронне мікрофото: А —  $\times 64\,000$ ; Б —  $\times 64\,000$ .

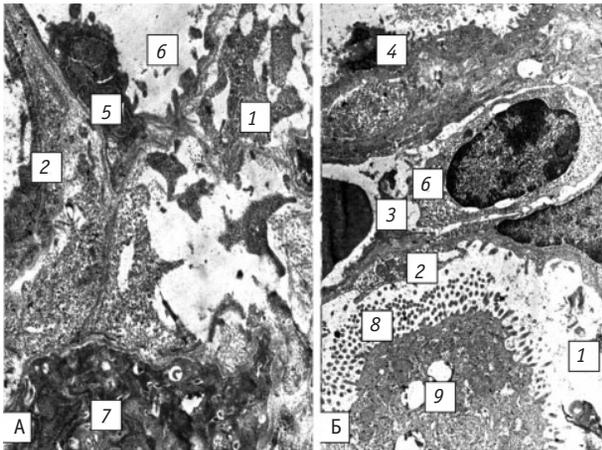


Рис. 4. Респіраторний відділ легень щурів через 3 доби після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Клітинний детрит у просвіті альвеоли (1), альвеолоцити I типу (2), ендотеліоцити (3), пікноморфні ядра в альвеолоциті (4) та ендотеліоциті (5), просвіт капілярів (6), електроннощільний альвеолоцит II типу (7), альвеолоцит II типу з фрагментованими мікроборсинками (8) та спустошеними осміофільними тільцями (9).  
Електронне мікрофото: А —  $\times 17\,000$ ; Б —  $\times 9600$ .

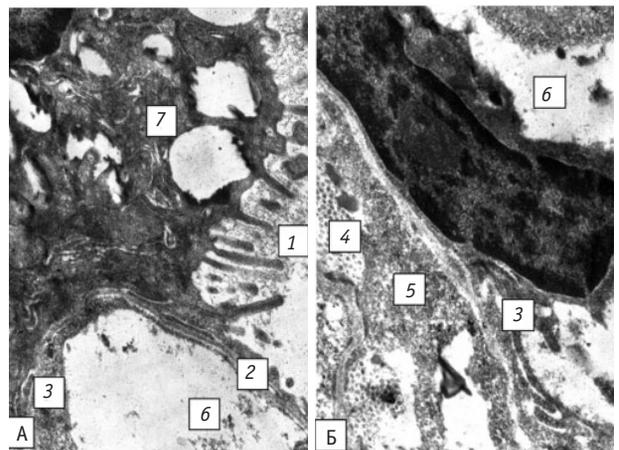


Рис. 5. Респіраторний відділ легень щурів через 3 доби після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Дрібнодисперсний матеріал у просвіті альвеоли (1), альвеолоцити I типу (2), ендотеліоцити (3), колагенові волокна (4) та дрібнодисперсний матеріал (5) у розширеному просторі між базальними мембранами, просвіт капілярів (6), електронно-ущільнений альвеолоцит II типу (7).  
Електронне мікрофото: А —  $\times 32\,000$ ; Б —  $\times 32\,000$ .

Подібні частинки спостерігали в альвеолах біля плазматичних мембран альвеолоцитів.

Через 3 доби після введення матеріалу в респіраторному відділі легень відзначено морфологічні ознаки дистрофічно-деструктивних і запальних процесів. Просвіт альвеол заповнювався клітинним детритом (рис. 4Б). Набряк, притаманний альвеолоцитам I типу в попередній строк експерименту, не спостерігався. Периферійні ділянки альвеолоцитів I типу й ендотеліоцитів стоншувались, їхня цитоплазма заповнювалася дрібнодисперсним матеріалом, в якому важко було розрізнити окремі органели. Кількість

останніх, а також мікропіноцитозних везикул була значно меншою (рис. 4, рис. 5).

Часто в альвеолоцитах та ендотеліоцитах спостерігали пікноморфні ядра (див. рис. 4). Простір між базальними мембранами цих клітин був розширеним і заповненим колагеновими волокнами та дрібнодисперсним матеріалом середньої електронної щільності. У просвіті капілярів виявляли десквамовані мікроклазматозні ділянки ендотелію, формені елементи крові та скупчення дрібнодисперсного матеріалу (див. рис. 4, 5).

Зазнавали змін альвеолоцити II типу, які перебували на різних стадіях ушкоджень. Частина

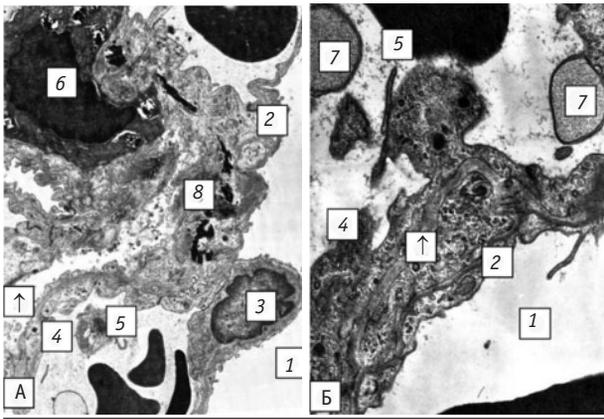


Рис. 6. Респіраторний відділ легень щурів через 7 днів після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Просвіт альвеол (1), альвеоцити I типу (2), їхнє ядро (3), ендотеліоцити (4), базальні мембрани (↑), просвіт капілярів (5), альвеоцити II типу (6), секвестри ендотелію (7), фібрин у міжальвеолярному просторі (8).

Електронне мікрофото: А —  $\times 8000$ ; Б —  $\times 24000$ .

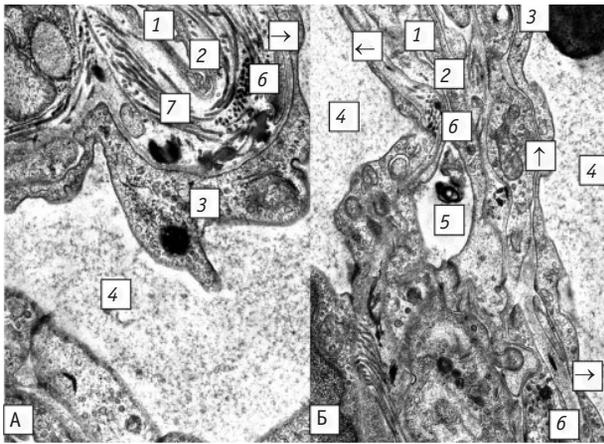


Рис. 7. Респіраторний відділ легень щурів через 6 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Значно звужений (1) просвіт альвеол, альвеоцит I типу (2), базальна мембрана альвеоциту (↑), ендотеліоцит (3), його стоншена ділянка (←), базальна мембрана ендотеліоциту (→), просвіт капіляра (4), осміофільне тільце (5) у просвіті альвеоли, колагенові волокна (6) та фібрин (7) у розширеному просторі між базальними мембранами. Електронне мікрофото: А —  $\times 3000$ ; Б —  $\times 20000$ .

альвеоцитів II типу мали підвищену кількість мікроворсинок, які десквамувались у просвіт альвеол. Осміофільні тільця в цих клітинах мали вигляд вакуолей через відсутність у них сурфактанта (див. рис. 4Б, 5А).

Спостерігали також клітини, які містили пікноморфні ядра, цитоплазму, заповнену дрібнодисперсним електроннощільним матеріалом, спустошені осміофільні тільця (див. рис. 4А, 5А). З огляду на те, що подібна ультраструктурна організація притаманна як для альвеоцитів I типу, так і для ендотеліоцитів, можна вважати, що в респіраторному відділі легень щурів через 3 доби після введення наночастинок срібла мали

місце виразні процеси апоптозу. Значна кількість лейкоцитів в альвеолах свідчила про наявність запального процесу в легенях щурів у цей термін спостережень.

Через 7 днів після введення наночастинок срібла в матриці NaCl у респіраторному відділі легень відзначено певну нормалізацію клітинної ультраструктури. У просвітах альвеол та капілярів не виявлявся дрібнодисперсний матеріал, наявний у попередні терміни експерименту. Альвеоцити I типу мали функціонально активне ядро, про що свідчило переважання еухроматину, та органели біосинтетичного плану — мітохондрії, каналці ендоплазматичного ретикулуму, рибосоми, полісоми (рис. 6А). Периферійні ділянки варіювали за товщиною: ділянки помірної товщини чергувалися зі стоншеними (див. рис. 6). Ендотеліоцити також демонстрували цілісність будови.

Спостерігали ознаки дистрофічних процесів — наявність секвестрів як на поверхні ендотеліоцитів, так і в просвіті капілярів (див. рис. 6Б). Базальні мембрани альвеоцитів та ендотеліоцитів переважно щільно прилягали одна до одної (див. рис. 6).

У міжальвеолярному просторі, на місці локалізації в попередні терміни спостережень колагенових волокон та дрібнодисперсного матеріалу, спостерігали скупчення фібрину (див. рис. 6А).

Хоча альвеоцити II типу меншою мірою зазнавали відновлення, ніж описані вище клітини, вони мали ознаки компенсаторних процесів, про що свідчила гіперплазія мітохондрій і комплексу Гольджі. Їхні ядра містили рівномірно розподілений хроматин (див. рис. 6А).

Через 6 міс після інтратрахеального введення наносрібла окремі альвеоли були розширені, інші — звужені, іноді значно. Периферійні ділянки альвеоцитів I типу потовщувалися порівняно з віковим контролем. У них містилися поодинокі мітохондрії з добре збереженою ультраструктурою, ядра з рівномірно розподіленим хроматином, каналці ендоплазматичного ретикулуму, мікропіноцитозні везикули, спостерігалися набряклі ділянки цитоплазми цих клітин. Відрізнялися за товщиною периферійних ділянок ендотеліальні клітини, в яких іноді спостерігали стоншені ділянки (рис. 7Б), хоча переважали помірно потовщені (рис. 7А).

Ендотеліоцити мали ультраструктурні ознаки функціональної активності: ядро з переважанням еухроматину, мітохондрії з чітко виразними кристами, рибосоми та полісоми, каналці ендоплазматичного ретикулуму розташовувалися не лише в ядровмісній зоні, а й у периферійних ділянках (див. рис. 7А), що не характерно для ендотелію аерогематичного бар'єра.

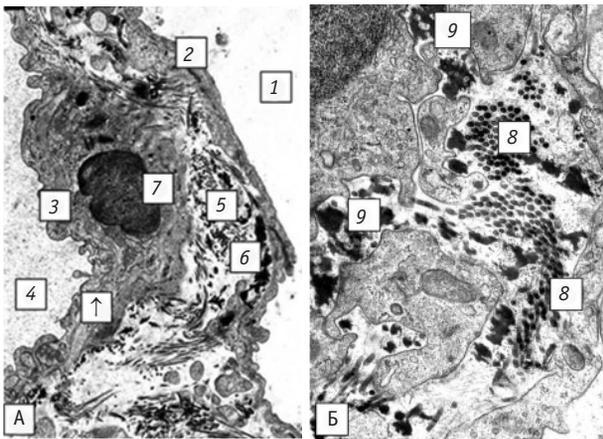


Рис. 8. Респіраторний відділ легень щурів через 6 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

А — розширений просвіт альвеол (1), альвеолоцит I типу (2), ендотеліоцит (3), просвіт капіляра (4), колагенові волокна (5), фібрин (6), макрофаг (7) у розширеному просторі між базальними мембранами; Б — колагенові волокна (8) та фібрин (9) у міжальвеолярному просторі. Електронне мікроскопічне зображення: А —  $\times 11\,000$ ; Б —  $\times 32\,000$ .

Суттєвою відмінністю будови аерогематичного бар'єра легень щурів через 6 міс після введення наночастинок від вікового контролю було розширення простору між базальними мембранами епітеліоцитів та ендотеліоцитів, в якому розташовуються колагенові волокна й фібрин (див. рис. 7А). Подібні відкладання пучків колагенових волокон і скупчень фібрину характерні для міжальвеолярного простору (див. рис. 6Б, 7А), що свідчило про погіршення газообміну в щурів.

Ультраструктура альвеолоцитів II типу свідчала про порушення синтезу та секреції сурфактанту в більшості клітин: осміофільні тільця набували неправильної форми, їхній вміст мав нерівномірну електронну щільність (рис. 8). Спостерігали значну кількість функціонально активних макрофагів як вільно розташованих в альвеолах, так і в септальному просторі (див. рис. 8А).

Через 12 міс після початку експерименту в респіраторному відділі легень щурів порівняно з попереднім терміном спостереження вияви мали більшу виразність і поширеність. Просвіт багатьох альвеол та кровоносних капілярів був звуженим, подекуди були розширені альвеоли. У міжальвеолярних та розширених септальних ділянках розташовувалися пучки колагенових волокон і фібринові депозити (рис. 9). Їхня поширеність свідчала про виразні процеси склерозування. Аерогематичний бар'єр складався переважно зі стоншених у периферійних ділянках альвеолоцитів I типу та ендотеліоцитів.

У цей термін спостереження серед ендотеліоцитів спостерігали багато клітин з електронно-щільною цитоплазмою та ядром, що свідчило про їхнє перебування на різних стадіях апоптозу.

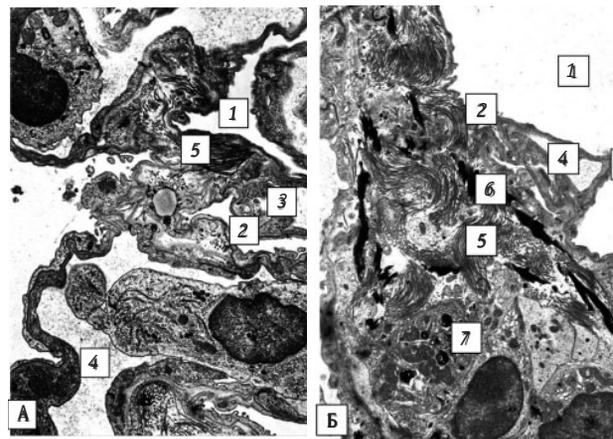


Рис. 9. Респіраторний відділ легень щурів через 12 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Просвіт альвеол (1), альвеолоцит I типу (2), ендотеліоцит (3), просвіт капіляра (4), колагенові волокна (5) та фібрин (6), альвеолоцит II типу (7). Електронне мікроскопічне зображення: А —  $\times 14\,000$ ; Б —  $\times 14\,000$ .

Ознакою запальних процесів у легенях щурів через 12 міс від початку експерименту була наявність функціонально активних макрофагів та лейкоцитів (рис. 10).

Отже, одноразове інтратрахеальне введення наносрібла в матриці NaCl у дозі 50 мг Ag призводило до розвитку в легенях лабораторних щурів гострого, а в подальшому — хронічного пневмоніту, хронічного катарального бронхіту, вогнищ емфізематозних, склеротичних та фіброзних змін, що підсилювалися з часом.

Одержані нами дані щодо впливу наночастинок металів на органи дихання лабораторних тварин узгоджуються з результатами інших авторів. Так, R.M. Silva та співавт. [14], які вивчали

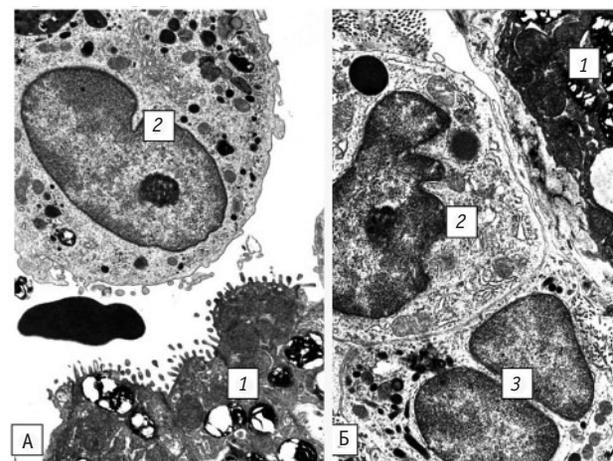


Рис. 10. Респіраторний відділ легень щурів через 12 міс після введення наночастинок срібла в матриці NaCl

Альвеолоцит II типу (1), макрофаг (2), лейкоцит (3) у просвіті альвеоли. Електронне мікроскопічне зображення: А —  $\times 16\,000$ ; Б —  $\times 16\,000$ .

дію Ag NPs розміром 20 (C20) і 110 (C110) нм, які вводили в організм щурів небулайзером у вигляді водного аерозолі 2 ммоль цитратного буфера (рН = 7,5) упродовж 6 год, установили, що вдихання наночастинок срібла призводить до значних запальних і цитотоксичних реакцій, які спостерігали в клітинах бронхолегеневого лаважу та супернатанті. Рівень клітин, білка й лактатдегідрогенази, а також гістопатологічні зміни були значно вищими після впливу C20.

S Yamano та Y. Umeda [15] вносять дані про пневмокніоз у щурів, спричинений нано-TiO<sub>2</sub> (анатаз) у 2-річному інгаляційному експерименті з розміром нано-TiO<sub>2</sub>, 30 нм і в концентраціях 0,5, 2,0 та 8,0 мг/м<sup>3</sup>. Гістологічно автори виявили два типи уражень: 1) фіброзні легеневі пилові вогнища, що характеризуються відкладанням колагену, запальною інфільтрацією та порушенням диференціації альвеолярного епітелію; 2) пилові плями, для яких характерне накопичення макрофагів без значного фіброзу або запалення порівняно з фіброзними легневими пиловими вогнищами. Гістопатологічний аналіз показав, що ураження пневмокніозу типу пилових плям були подібними до таких у людей.

Оцінюючи виробничу нанобезпеку, О.В. Демецька та співавт. [1, 2] вважають, що ступінь впливу наночастинок металів на організм операторів синтезу можна порівняти з професійними ризиками на робочому місці електрозварювальника.

## Висновки

1. Наночастинок металів набувають дедалі більшого еколого-гігієнічного значення, забруднюючи об'єкти біосфери, насамперед виробничі

й атмосферне повітря, що створює значний ризик для здоров'я населення.

2. У виробничих умовах наночастинок металів можуть не лише потрапляти в органи дихання, а й забруднювати шкіру працівників, слизову оболонку ока, спецодяг, поверхні технологічного обладнання та межових конструкцій. Робота виробничих установок із виготовлення металевих наночастинок супроводжується інтенсивним забрудненням атмосферного повітря через витяжні вентиляційні канали, що потребує розробки відповідних природоохоронних заходів — фільтрувальних або уловлюваних пристроїв.

3. Клініко-статистичні та епідеміологічні дослідження свідчать про те, що, впливаючи на організм працівників у виробничих умовах, наночастинок металів спричинюють патологічні зміни насамперед в органах дихальної, серцево-судинної, сечостатевої та травної систем.

4. Наночастинок металів, одержані різними технологіями, можуть чинити слабо виразну подразнювальну, загальнотоксичну, генотоксичну та імунотоксичну дію. Одноразове інтратрахеальне введення наносрібла в матриці NaCl призводить до розвитку в легенях лабораторних щурів гострого, а в подальшому — хронічного пневмоніту, хронічного катарального бронхіту, вогнищ емфізематозних, склеротичних і фіброзних змін, що підсилюються з часом.

5. Результати натурних й експериментальних досліджень свідчать про виразну біологічну активність наночастинок металів і необхідність проведення досліджень для наукового обґрунтування допустимого вмісту наночастинок металів в об'єктах довкілля.

## Конфлікту інтересів немає.

**Участь авторів:** концепція і дизайн дослідження — О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук; збір та опрацювання матеріалу — Т.О. Зінченко, В.М. Рябовол, В.Д. Алексійчук; написання та редагування тексту — О.П. Яворовський, С.Т. Омельчук, Т.О. Зінченко, В.М. Рябовол.

## Список літератури

1. Демецька ОВ, Андрусишина ІМ, Ткаченко ТЮ. Порівняльна характеристика рівнів ризику для осіб, які мають професійний контакт із техногенними наночастинок. Український журнал з проблем медицини праці. 2013;4:47-53. doi: 10.33573/цjohn2013.04.047.
2. Демецька ОВ, Леоненко ОБ, Ткаченко ТЮ, Леоненко НС. До проблеми регламентації наноматеріалів. Сучасні проблеми токсикології. 2012;1:52-56.
3. Москаленко ВФ, Яворовський ОП. Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічних нанотехнологій, наночасток та наноматеріалів. Науковий вісник Національного медичного університету імені ОО Богомольця. 2009;3:25-35.
4. Солоха НВ. Фізіолого-гігієнічні особливості праці операторів при одержанні нанопорошків силіцидів і нітридів металів і стан їхньої гепатобіліарної системи та щитоподібної залози. Український журнал з проблем медицини праці. 2015;2:18-25.
5. Яворовський ОП. Наночастинок металів як глобальний антропогенний забруднювач довкілля: виробничо-гігієнічні, фізико-хімічні, експериментально-токсикологічні та клінічні аспекти безпеки. Вісник НАН України. 2025;3:3-22. doi: 10.15407/visn2025.04.003.
6. Яворовський ОП, Веремей МІ, Демецька ОВ, Зінченко ТО. До питання гігієнічного контролю у повітрі робочої зони аерозолів з нанорозмірною дисперсною фазою. Довкілля та здоров'я. 2013;1:56-58.
7. Яворовський ОП, Ткачипин ВС, Арустамян ОМ, Костюченко АМ, Солоха НВ. Наночастинок і наноматеріали: будова, фізико-хімічні і токсикологічні властивості, вплив на організм працівників. Довкілля і здоров'я. 2016;3:29-36.
8. Яворовський ОП, Ширококов ВП, Шевцова ВМ та ін. Фізіолого-гігієнічна оцінка умов праці операторів при одержанні нанопорошків силіцидів і нітридів металів і стан їхньої гепатобіліарної системи та щитоподібної залози. Український журнал з проблем медицини праці. 2015;2:18-25.

- жанні наночасток срібла за допомогою електронно-променевої технології. Журнал Академії медичних наук України. 2009;3:543-554.
9. Keller AA, Ehrens A, Zheng Y, Nowack B. Developing trends in nanomaterials and their environmental implications. *Nat Nanotechnol.* 2023 Aug;18(8):834-7. doi: 10.1038/s41565-023-01409-z. PMID:37280284.
  10. Lin Z, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2015 Mar-Apr;7(2):189-217. doi: 10.1002/wnan.1304. PMID:25316649.
  11. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano.* 2017 May 23;11(5):4542-52. doi: 10.1021/acsnano.6b08551. Erratum in: *ACS Nano.* 2017 Oct 24;11(10):10623-10624. PMID:28443337; PMID:PMC5444047.
  12. Minchenko ON, Yavorovsky OP, Solokha NV, Minchenko ON. Effect of chromium disilicide and titanium nitride nanoparticles on the expression of NAMPT, E2F8, FAS, TBX3, IL13RA2, and UPS7 genes in mouse liver. *Ukr Biochem J.* 2017;89(2):31-42.
  13. Nanowerk Catalog – Nanotechnology Materials and Equipment. Nanowerk [Internet]. [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://nanowerk.com/nanocatalog/index.php>.
  14. Silva RM, Anderson DS, Peake J, et al. Aerosolized Silver Nanoparticles in the Rat Lung and Pulmonary Responses over Time. *Toxicol Pathol.* 2016 Jul;44(5):673-86. doi: 10.1177/0192623316629804. PMID: 27025955; PMID:PMC4912458.
  15. Yamano S, Umeda Y. Fibrotic pulmonary dust foci is an advanced pneumoconiosis lesion in rats induced by titanium dioxide nanoparticles in a 2-year inhalation study. *Part Fibre Toxicol.* 2025;22:7. doi: 10.1186/s12989-025-00623-y.
  16. Yavorovsky OP, Andrusyshyna IM, Riabovol VM. Features of distribution of titanium and silver in the internal organs of laboratory rats and mice exposed to high doses of titanium dioxide nanoparticles and its composite with nanosilver. *Medicini Perspektivi.* 2023;28(1):173-8. doi: 10.26641/2307-0404.2023.1.276213.
  17. Yavorovskiy O, Omelchuk S, Sokurenko L, et al. Environmental and occupational hazards of metal nanocompounds production and application: hygienic, clinical and toxicological aspects. *Wiad Lek.* 2019;72(8):150411. PMID: 32012500.
  18. Yavorovsky O, Riabovol V, Zinchenko T, et al. Comparative toxicological-hygienic assessment, structural-morphological, physicochemical characteristics, and virucidal properties of new nanopowder materials TiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub>-Ag. *Med Perspekt.* 2024;29(1):180-92. doi: 10.26641/2307-0404.2024.1.301212.

O.P. Yavorovsky, S.T. Omelchuk, T.O. Zinchenko, V.M. Riabovol, V.D. Aleksiichuk  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Metal Nanoparticles as a New Anthropogenic Hazard in Environmental Hygiene, Pulmonology and Public Health

**Objective** – to summarise original field hygienic, clinical-statistical and experimental toxicological research on newly synthesised Ukrainian metal nanoparticles (9 nanomaterials) and to experimentally investigate acute and chronic alterations in the ultrastructure of rat lungs following a single intratracheal administration of nano-Ag.

**Materials and methods.** The study materials included nine types of domestically produced metal nanopowders (nano-Ag, nano-BaTiO<sub>3</sub>, nano-CrSi<sub>2</sub>, nano-TiN, nano-CrSi, nano-MoSi, nano-TaSi, nano-TiO<sub>2</sub> and nano-TiO<sub>2</sub>-Ag). The results and methodologies of the authors' occupational-hygienic, clinical-statistical and experimental toxicological studies on the irritating, systemic toxic, genotoxic and immunotoxic effects summarised in this article are described in detail in the referenced sources. The experimental conditions for assessing ultrastructural changes in rat lungs following intratracheal administration of 50 mg of nano-Ag in a NaCl matrix are described in detail in this paper.

**Results and discussion.** It was demonstrated that during the synthesis of metal nanoparticles and their compounds using various technologies, the air in the working zone becomes contaminated with nanoparticles at concentrations ranging from fractions of µg/m<sup>3</sup> to tens of mg/m<sup>3</sup>. A significant portion of these nanoparticles is released into the atmosphere through exhaust ventilation outlets.

An assessment of the health status of nanoparticle synthesis operators, based on routine periodic medical examinations and in-depth clinical evaluations, revealed that respiratory system disorders rank first in terms of morbidity, frequently presenting with symptoms characteristic of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Experimental studies demonstrated that metal nanoparticles exhibit a systemic polytoxic effect, as they accumulate in the liver, spleen, kidneys, lungs, brain and heart. Mild irritating, genotoxic and immunotoxic effects accompany this action. Metal nanoparticles show the ability to penetrate and accumulate in lung tissue regardless of the route of administration (in our studies, via intraperitoneal injection).

Morphological studies revealed that a single intratracheal administration of silver nanoparticles condensed in a NaCl matrix at a concentration of 0.5 mg/mL of distilled water induces structural alterations in vital organs. Specifically, in the lungs, the instilled material accumulates in the macrophages of the interstitium of interalveolar septa as early as one day after administration, with a gradual decrease in its amount throughout the experiment. Intratracheal administration of nanosilver in a saline matrix leads to the development of both acute and chronic pneumonitis, chronic catarrhal bronchitis and focal emphysematous and sclerotic changes, which become more pronounced with the duration of the experiment.

**Conclusions.** The obtained results indicate the pronounced biological activity of metal nanoparticles and highlight the need for further research aimed at toxicological and hygienic justification of permissible levels of metal nanoparticles in environmental objects.

**Keywords:** nanoparticles, nanomaterials, environmental hygiene, occupational toxicology, pulmonology, public health, field hygienic studies, clinical-statistical, experimental and electron-microscopic investigations of the lungs.

---

**Контактна інформація / Corresponding author**

**Яворовський Олександр Петрович**, д. мед. н., проф., академік НАМН України, зав. кафедри гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я  
<https://orcid.org/0000-0002-4573-8039>  
E-mail: [kgpnmu@ukr.net](mailto:kgpnmu@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції / *Received* 28.07.2025.

Стаття рекомендована до опублікування / *Accepted* 02.09.2025.

Стаття опублікована / *Published* 30.10.2025.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Яворовський ОП, Омельчук СТ, Зінченко ТО, Рябовол ВМ, Алексійчук ВД. Наночастинки металів як нова антропогенна небезпека в гігієні довкілля, пульмонології та громадському здоров'ї. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2025;4:5-14. doi: 10.30978/TB2025-4-5.
- Yavorovsky OP, Omelchuk ST, Zinchenko TO, Riabovol VM, Aleksiiichuk VD. [Metal Nanoparticles as a New Anthropogenic Hazard in Environmental Hygiene, Pulmonology and Public Health]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2025;4:5-14. <http://doi.org/10.30978/TB2025-4-5>. Ukrainian.