

Oddziaływanie nanomateriałów na organizm człowieka

W artykule dokonano analizy najnowszych doniesień piśmiennictwa naukowego, dotyczących problematyki narażenia zawodowego człowieka na kontakt z nanomateriałami, a także skutków, jakie owo narażenie może nieść dla zdrowia i życia. Omówiono takie problemy, jak wpływ narażenia na nanomateriały w środowisku pracy i ewentualne następstwa dla niektórych układów w organizmie człowieka, jak np. układ oddechowy, układ sercowo-naczyniowy, czy układ rozrodczy. Przytoczono też wyniki badań epidemiologicznych.

Słowa kluczowe: nanomateriały, narażenie, toksyczność, środowisko pracy

Influence of nanomaterials on human organism

The article presents an analysis of the reasonable new scientific literature findings on the issue of occupational exposure to nanomaterials as well as the results it brings up both towards health and mortality. The issues such as an impact of the exposure to nanomaterials in work environment and its outcome towards selected systems of human organism, such as respiratory, cardiovascular or reproductive systems has been presented. The results of epidemiological studies has been also presented.

Keywords: nanomaterials, exposure, toxicity, work environment

Wstęp

Potencjalne skutki zdrowotne dla człowieka eksponowanego na oddziaływanie nanomateriałów, czyli tych materiałów, w których występują regularne struktury na poziomie molekularnym, tj. nieprzekraczającym wielkości 100 nanometrów, wynikają z ich specyficznych właściwości.

Z uwagi na różnorodność fizykochemicznych właściwości nanomateriałów, skutki, które mogą one powodować w organizmie ludzkim, są czasami trudne do przewidzenia. Na podstawie opublikowanych badań *in vivo* można jednak formułować już pewne wnioski. Niepożądane skutki zdrowotne związane z narażeniem na nanomateriały mogą być zlokalizowane bezpośrednio w miejscach ich wnikiwania do organizmu lub w tzw. miejscach ich docelowego działania. Mówimy tu więc przede wszystkim o układzie oddechowym i sercowo-naczyniowym, ale także o zmianach, które mogą obejmować poszczególne narządy, jak na przykład wątrobę, nerki czy

mózg. Celem artykułu jest przedstawienie tych zagadnień.

Wpływ na układ oddechowy

Badania *in vivo* wpływu ditlenku tytanu (TiO₂), tlenków metali oraz nanomateriałów zawierających węgiel (nanorurek węglowych, sadzy technicznej, tlenków grafenu, fulerenów) są do dzisiaj jednym z najlepszych źródeł wiedzy o niepożądanym oddziaływaniu nanomateriałów na układ oddechowy. U zwierząt obserwowano m.in. tworzenie się stanów zapalnych (ang. *inflammation*), ziarniniaków (łac. *granuloma*) i zwłóknień płuc (ang. *fibrosis of the lungs*), [1,2].

Stany zapalne w płucach zaobserwowano u zwierząt doświadczalnych, które były eksponowane na trzy rodzaje nanomateriałów: biotrwale, sztywne włókna o określonej geometrii – zarówno spełniające kryteria włókien określone przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO), czyli włókna o długości powyżej 5 μm,

maksymalnej średnicy poniżej 3 μm i stosunku długości cząstki do jej średnicy większym niż 3, jak i te niespełniające tych kryteriów, określane jako nanomateriały o wysokim współczynniku wydłużenia (ang. *High Aspect Ratio Nanomaterials*, HARNs) – oraz nanomateriały biotrwale i ziarniste (ang. *Granular Biopersistent Particles*, GBP). Wszystkie te rodzaje nanomateriałów wykazywały tendencję do zalegania przez długi czas w płucach zwierząt, upośledzając przez to funkcje makrofagów. Makrofagi, niewydolne w procesie eliminacji cząstek z płuc, uwalniały mediatory reakcji zapalnych, powodując aktywację układu immunologicznego i powstawanie stanów zapalnych i alergicznych prowadzących często do zmian zwłóknieniowych w tkance płucnej (fibrogenyzy), [3,4]. Fibrogenyza może przyczyniać się do powstawania zmian rakaotwórczych (*mesothelioma*), co obserwowano zwłaszcza w odniesieniu do sztywnych włókien (zgodnych z kryteriami WHO), [2].



Rys. Szkodliwe działanie nanocząstek po narażeniu inhalacyjnym (oprac. na podstawie EHS-DOC-035 v.3. Nanomaterials Safety Guidelines. Environmental Health and Safety. Concordia University. https://www.concordia.ca/content/dam/concordia/services/safety/docs/EHS-DOC-035_NanomaterialsSafetyGuidelines.pdf)

Fig. Harmful impact of nanocells after an inhalatory exposure (based on EHS-DOC-035 v.3. Nanomaterials Safety Guidelines. Environmental Health and Safety. Concordia University. https://www.concordia.ca/content/dam/concordia/services/safety/docs/EHS-DOC-035_NanomaterialsSafetyGuidelines.pdf)

Do tej pory nie można jeszcze wskazać dostatecznie udokumentowanych badań, które potwierdzałyby szkodliwe działanie nanomateriałów na układ oddechowy człowieka. Istnieją jednak już dobrze uargumentowane teorie pozwalające na wnioskowanie, że mogą one działać podobnie do frakcji ultradrobnych (ang. *ultrafine*) pyłów środowiskowych (o średnicy równoważnej z rozmiarami nanocząstek, 1-100 nm). Takie frakcje pyłów powodują powstawanie stanów zapalnych, prowadzących do zaburzeń w funkcjonowaniu układu oddechowego i układu krążenia człowieka, na co wskazują dane epidemiologiczne (na przykładzie spalin Diesla czy smogu), [5].

Wyniki badań przeprowadzonych u pracowników narażonych na sadzę techniczną [6] i nano-TiO₂ [7], które wykazały, że utrzymujące się reakcje zapalne indukowały zmiany w funkcjonowaniu płuc, uprawdopodobniają istnienie podobnego mechanizmu działania nanomateriałów. U pracowników narażonych na nano-TiO₂ stwierdzono też w surowicy

podwyższony poziom białka surfaktantu D (z ang. *surfactant protein D, SP-D*) – biomarkera przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i ryzyka sercowo-naczyniowego [7]. U osób narażonych zawodowo na nanorurki i nanowłókna węglowe, w tym wielościennie nanorurki węglowe (ang. *Multi-Wall Carbon Nanotubes, MWCNT*), oznaczano natomiast we krwi i płwocinie biomarkery włóknienia [8].

Schemat działania nanomateriałów, przyjmujący za podstawę wpływ na organizm ludzki pyłów ultradrobnych, przedstawiono na rysunku.

Działanie toksyczne na narządy docelowe po wielokrotnym narażeniu

Nanomateriały mogą przemieszczać się (ulegać translokacji) z miejsca depozycji do innych narządów z krwią i limfą, co może w rezultacie prowadzić do powstawania zmian układowych i narządowych. Zjawisko to obserwowano u zwierząt zarówno po narażeniu drogą oddechową, jak i pokarmową.

Po podaniu drogą dożołądkową nanocząstek srebra (Ag), tlenku cynku (ZnO), ditlenku tytanu (TiO₂), ditlenku krzemu (SiO₂), nanorurek węglowych (CNT) obserwowano u zwierząt zmiany zapalne w jelicie cienkim, uszkodzenia wątroby, śledziony lub nerek [9]. Po podaniu dotchawiczym lub dożylnym nanocząstek złota (Au) (1,4 nm, 18 nm) notowano niskie poziomy Au (<0,2% podanej dawki) w macicy. Zaabsorbowane inhalacyjnie nanocząstki metali lub tlenków metali (np. Mn, Mo, Ag, Fe, Zn, Cu, Au, Al, Ti, Ce), gromadziły się nie tylko w drogach oddechowych, ale także w wątrobie, śledzionie, sercu, nerkach, mózgu, gruczołach limfatycznych oraz komórkach układu rozrodczego [9].

Biokinetyka nanomateriałów w organizmie człowieka nie została do tej pory opisana szczegółowo w literaturze. Na podstawie ekstrapolacji wyników badań na zwierzętach można co prawda przypuszczać, że wystąpienie ostrych skutków toksycznych jest mało prawdopodobne, gdyż zazwyczaj wnikanie nanomateriałów do krążenia ogólnoustrojowego ograniczało się do kilku procent całkowitej dawki [10], ale niewykluczone, że w przypadku przewlekłe narażonych, co ma miejsce w środowisku pracy, ryzyko zachorowań związane ze skumulowaniem niskich dawek na przykład nanomateriałów biotrwałych (które trudno rozpuszczają się w płynach ustrojowych i mają tendencję do zalegania w organizmie) może być wyższe [5,8].

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Jak wynika z badań epidemiologicznych, narażenie środowiskowe na pyły ultradrobne wywołuje schorzenia układu krążenia, można zatem analogicznie przypuszczać, że nanomateriały prowadzą do podobnych skutków [11]. Podwyższony poziom biomarkerów chorób sercowo-naczyniowych (cząstek adhezji komórkowej ICAM-1 i VCAM-1) zaobserwowano na przykład u pracowników narażonych na nano-TiO₂ lub wielościennie nanorurki węglowe (MWCNT), co potwierdza sformułowaną wyżej hipotezę [7]. Badania na zwierzętach dostarczają dodatkowych danych dotyczących działania na układ sercowo-naczyniowy. Interakcje nanocząstek z krwinkami czerwonymi i białymi, płytkami krwi lub komórkami wyściełającymi ściany naczyń krwionośnych (*endotelium*) oraz akumulację cząstek w sercu zaobserwowano u zwierząt narażonych na nanocząstki metali, nanorurki węglowe, fulereny [12]. Stwierdzono również bezpośrednie oddziaływanie nanocząstek ditlenku tytanu z komórkami mięśni serca, powodujące stres oksydacyjny, uwalnianie prozapalnych cytokin oraz ekspresję genów odpowiedzialnych za procesy zwłóknieniowe (ang. *pro-fibrotic genes*) prowadzące do nie-

odwracalnych zmian strukturalnych narządu. W rezultacie tych zmian u zwierząt dochodziło do arytmii i niewydolności serca [13].

Wpływ na układ nerwowy

Nanocząstki wchłaniane inhalacyjnie mogą migrować drogą neuronalną, przez nerw węchowy, którego zakończenia są zlokalizowane w nosie, do układu nerwowego i mózgu. Zależną od wielkości cząstek migrację w obrębie układu nerwowego, a także depozycję w mózgu szczurów po inhalacyjnej ekspozycji na nanocząstki obserwowano w przypadku narażenia inhalacyjnego na TiO_2 , MnO , Ag , CdTe , ZnO , Co [14]. Znaczenie tej drogi wychwytu nanomateriałów u ludzi jest jednak, zdaniem niektórych badaczy [15,16], mniejsze niż obserwowane w badaniach na zwierzętach, jako że ludzka błona węchowa stanowi jedynie 5-10% całkowitej błony śluzowej nosa, podczas gdy u szczurów sięga 50-55%. Jednocześnie neuronalna droga wnikiwania cząstek o rozmiarze ok. 30 nm jest potwierdzona klinicznie na podstawie danych dotyczących wnikiwania wirusów do mózgu (np. wirusów zapalenia opon mózgowych czy polio).

Bardziej prawdopodobną drogą narażenia jest migracja nanocząstek z krwią i limfą do układu nerwowego. Nanocząstki obecne w krwiobiegu mogą pokonywać barierę krew-mózg (BBB) i ulegać depozycji w mózgu, przyczyniając się do zmian neurodegeneracyjnych i zaburzeń kognitywnych [14]. Zaobserwowano to np. u szczurów narażanych różnymi drogami na nanocząstki złota, miedzi, srebra i glinu (50-60 nm), a także u myszy narażanych na nanotlenek żelaza. Zdolność nanocząstek do przenikania tej bariery z jednej strony może przyczynić się do rozwiązania kluczowych problemów w neurotoksykologii środowiskowej, a z drugiej – stanowić przełom w nanoneurotechnologii przy wykorzystywaniu nanomateriałów do dostarczania leków, obrazowania i leczenia [14,15].

Wpływ na rozrodczość

Zgodnie z wynikami badań eksperymentalnych, nie można wykluczyć szkodliwego wpływu nanomateriałów na rozrodczość. Co prawda dane te są niewystarczające do oceny ryzyka dla kobiet w ciąży i potomstwa, ale prawdopodobieństwo takiego zdarzenia jest duże, zwłaszcza że badania epidemiologiczne wykazały silny związek między narażeniem na cząstki ultradrobne, występujące w powietrzu atmosferycznym, a niekorzystnym wpływem na rozwój płodu [17]. Na takie ryzyko wskazują również wyniki badań, w których wykazano, że nanomateriały takie, jak CNT lub TiO_2 wchłonięte do organizmu zarówno drogą oddechową, dożyłkową, jak i dożylną, pokonywały

barierę łożyska u gryzoni i przenikały do płodu, powodując zmiany patologiczne. Jednak zmiany w rozwoju płodu i pourodzeniowe u potomstwa mogą następować na drodze pośredniej, w wyniku wywoływania stanów zapalnych i zaburzeń hormonalnych u narażonych matek [9]. Zwłaszcza wpływ nanomateriałów na sekrecję (wydzielanie) hormonów steroidowych budzi niepokój, gdyż należą one do głównych czynników zaangażowanych w regulację reprodukcji kręgowców, a także w szereg procesów powiązanych z rozwojem i wzrostem [18]. O działanie estrogenne, ale także wpływ na funkcje tarczycy są podejrzewane kropki kwantowe siarczku kadmu, fulereny i nanocząstki tritlenku molibdenu. Z kolei nanocząstki tlenku cynku, ditlenku ceru i ditlenku tytanu powodowały zaburzenia sekrecji insuliny [18,19].

Na możliwość zaburzenia funkcji rozrodczych przez nanomateriały wskazują wyniki badań *in vivo* i *in vitro*, w których obserwowano m.in. zmiany morfologiczne w tkankach jąder i jajników, uszkodzenia DNA w komórkach plemników, spadek ruchliwości plemników czy zaburzenia spermatogenezy i oogenezy. Te ostatnie powodowane są m.in. przez nanocząstki srebra, miedzi, złota, ditlenku tytanu, tlenku cynku, tlenku żelaza, palladu, nanorurki węglowej, fulereny, kropki kwantowe [19].

Nanomateriały a układ immunologiczny

Interakcje między nanocząstkami a układem odpornościowym mogą obejmować zarówno wrodzoną, jak i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną [9]. Ekspozycja na nanomateriały (TiO_2 , SiO_2 , Ag , CNTs) może prowadzić do miejscowych i ogólnoustrojowych odpowiedzi ze strony układu immunologicznego, charakteryzujących się aktywacją inflammasomu i indukcją prozapalnych cytokin (największą rolę w inicjowaniu reakcji zapalnych przypisuje się interleukinom IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-8 oraz TNF- α), [9,15]. To ostatnie zjawisko obserwowano też w warunkach narażenia zawodowego pracowników na sadzę techniczną, TiO_2 , CNTs, dendrymery [6,7].

Nanomateriały mogą indukować działanie immunotoksyczne, powodując uszkodzenie (śmierć) komórek odpornościowych (makrofagów, fagocytów, komórek limfoidalnych) lub wpływając na szlaki sygnałowe specyficzne dla układu odpornościowego. Działanie immunotoksyczne wykazywały np. kropki kwantowe zawierające kadm, MWCNT, srebro, złoto, tlenek tytanu (IV), tlenek cynku czy ditlenek krzemu [20].

Nanomateriały mogą też potencjalnie wywoływać działanie immunosupresyjne polegające na spowolnieniu reaktywności immunologicznej. Z jednej strony jest to działanie pożądane np. w terapiach chorób alergicznych

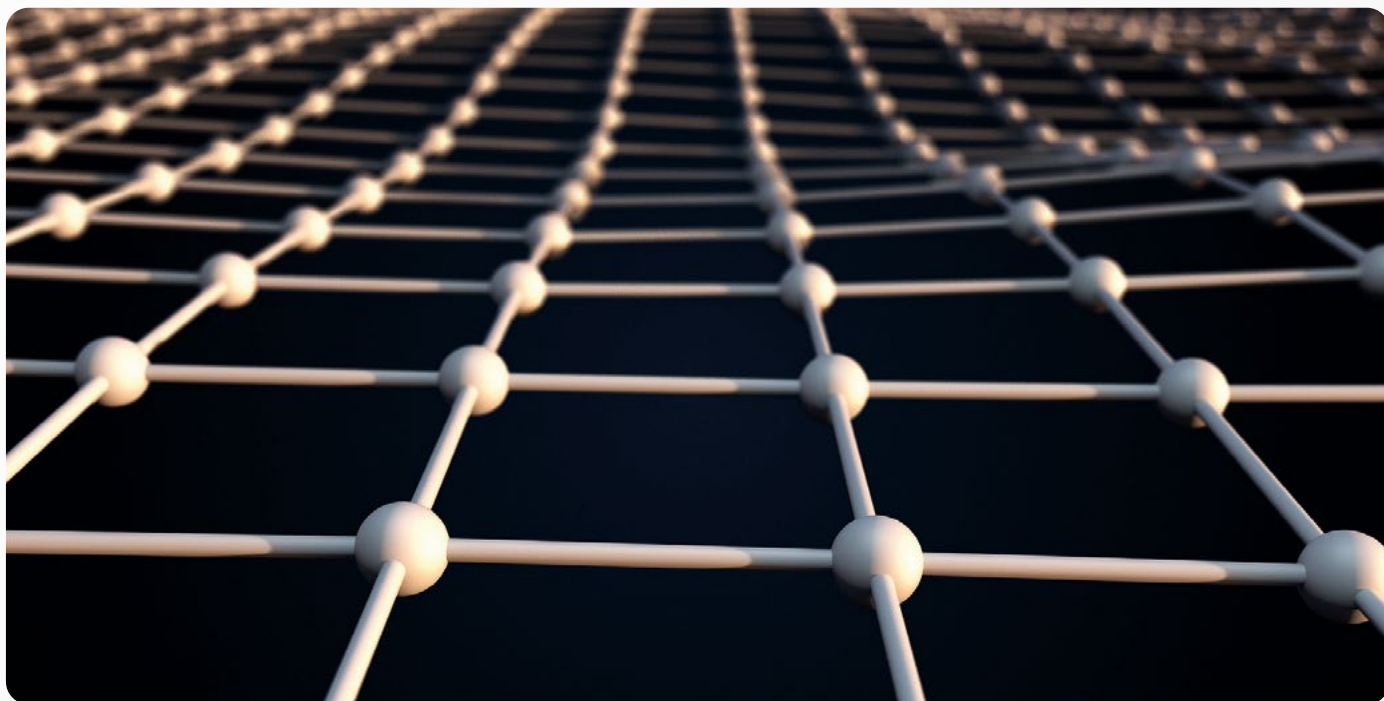
czy w inżynierii tkankowej, w których podawane są leki immunosupresyjne wykorzystujące nanomateriały (nanocząstki polimerów typu poliaktyd czy poliglikolidy, pochodne fulerenów, dendrosomy), z drugiej strony zakłócenie mechanizmów obronnych czyni ludzki organizm bardziej podatnym na infekcje bakteryjne [9].

Dystrybucja nanomateriałów do węzłów chłonnych sugeruje z kolei możliwość modulowania odpowiedzi immunologicznej na antygeny bakteryjne, wirusowe lub inne obce białka. Nanomateriały (np. nanorurki węglowe) mogą również przenosić endotoksyny bakteryjne, zawierające silnie immunizujący lipopolisacharyd (LPS), [4].

Wpływ na mikrobiom człowieka

Wpływ nanomateriałów na mikrobiom człowieka to problem, któremu poświęca się w ostatnich latach wiele uwagi. Mikrobiom to zbiór genomów wszystkich bakterii, grzybów, wirusów zasiedlających organizm człowieka. Mikrobiom jest zlokalizowany w określonych miejscach, np. na skórze, w jamie ustnej, górnych drogach oddechowych, układzie rozrodczym oraz układzie pokarmowym. Może pośrednio wywierać ogromny wpływ na fizjologię człowieka. Bierze udział m.in. w procesie trawienia, detoksykacji, syntezie składników odżywczych (witamin z grupy B, witaminy K i kwasu foliowego), w absorpcji elektrolitów i soli mineralnych (sód, wapń, magnez, potas), hamuje wzrost i namnażanie się patogennych szczepów bakteryjnych, ma wpływ na układ immunologiczny. W ostatnim czasie podkreślany jest związek mikrobiomu z konkretnymi jednostkami chorobowymi. Dysbioza, czyli zakłócenie składu i funkcjonowania prawidłowej mikrobioty jelitowej, skutkuje takimi schorzeniami, jak zapalenie jelita grubego, nieswoiste zapalenie jelit, cukrzyca i zespół metaboliczny. Następtwem zaburzenia homeostazy mikrobioty dróg oddechowych mogą być np. przewlekłe obturacyjne choroby płuc, astma czy mukowiscydoza [4].

Wiele nanomateriałów jest wykorzystywanych jako środki bakteriobójcze (srebro, ditlenek tytanu, tlenek cynku, grafen, ditlenek ceru, nanorurki węglowe), [4]. Jest prawdopodobne, że po wnikięciu nanomateriału do organizmu może dochodzić do zakłócania równowagi mikrobiologicznej zarówno w jelitach, jak i płucach, co może skutkować pojawianiem się wielu chorób. Badania na szczurach i myszach narażanych drogą pokarmową na różne formy morfologiczne nanocząstek srebra wykazały zależne od dawki zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego zwierząt polegające na rozwoju populacji bardziej patogennych bakterii Gram-ujemnych, przy jednoczesnej redukcji



Fot. Hisam/Bigstockphoto

populacji korzystnych mikroorganizmów. Podobne obserwacje poczyniono u bezkręgowców (ryby) narażanych na nanocząstki srebra i miedzi [21].

Działanie genotoksyczne nanomateriałów

Uszkodzenia genów mają podstawowe znaczenie w genezie chorób nowotworowych oraz wielu chorób przewlekłych. Jeśli występują w komórkach płciowych, mogą powodować choroby genetyczne lub wpływać na reprodukcję. Opublikowane dane pokazują, że nanocząstki Ag, TiO₂, sadzy technicznej (*carbon black*), CeO₂, nanorurki węglowe oraz inne nanomateriały włókniste wykazywały laboratoryjnie, zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*, działanie genotoksyczne. Mechanizm obejmował zarówno bezpośrednie oddziaływanie nanocząstek z materiałem genetycznym (kwasem deoksyrybonukleinowym, DNA), jak i działanie pośrednie, indukowane stanem zapalnym [9,15,20].

Działanie rakotwórcze

W odniesieniu do nanomateriałów w postaci sztywnych włókien zachodzi obawa, że mogą one wykazywać działanie podobne do włókien azbestu. Jak wynika jednak z przeglądu wyników badań, przeprowadzonego przez ekspertów z Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (International Agency for Research of Cancer, IARC), wystarczające dowody na działanie rakotwórcze znaleziono dotychczas jedynie w stosunku do szczególnego typu wielościennych nanorurek węglowych

Mitsui 7 (MWCNT-7), które zaklasyfikowano do grupy 2B (przypuszczalnie rakotwórcze dla ludzi). W przypadku innych typów MWCNT (o podobnych rozmiarach) dowody uznano za ograniczone, natomiast w odniesieniu do jednościennych nanorurek węglowych (ang. *Single-Wall Carbon Nanotubes*, SWCNT) stwierdzono, że istniejące dowody działania rakotwórczego nie są wystarczające, i zaklasyfikowano je do grupy 3 (niesklasyfikowane jako rakotwórcze dla ludzi), [22].

Narodowy Instytut Bezpieczeństwa i Higieny Pracy (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) uznał natomiast, że nanorurki i nanowłókna posiadają właściwości rakotwórcze dla człowieka niezależnie od typu (SWCNT, MWCNT) oraz stopnia zanieczyszczenia [2]. Inne wyniki badań wskazują, że ryzyko indukowania procesów nowotworowych związane jest wyłącznie z nanorurkami długimi i sztywnymi, nie obejmuje natomiast nanorurek splecionych [23].

IARC uznał też, że istnieją wystarczające dane naukowe, by skategoryzować nano-TiO₂ oraz sadzę techniczną (*carbon black*) jako substancje o przypuszczalnie rakotwórczym działaniu na człowieka (grupa 2B). Podobne zdanie wyraża Komitet ds. Oceny Ryzyka Europejskiej Agencji Chemikaliów, który w ostatnim czasie polecił sklasyfikować proszek TiO₂ wszystkich rozmiarów jako substancję podejrzewaną o powodowanie raka za pośrednictwem dróg oddechowych [22]. Nowotwory indukowane TiO₂ są następstwem przewlekłego stanu zapalnego płuc wywołanego retencją cząstek w płucach narażanych zwierząt (głównie szczurów), prowadzącą do tzw. „przeładowa-

nia/przeciążenia” płuc cząstkami. Makrofagi pęcherzykowe w odpowiedzi na przeładowanie cząstkami generują reaktywne formy tlenu, które reagują z materiałem genetycznym i mogą być czynnikiem nowotworogennym. Zdaniem ekspertów NIOSH ditlenek tytanu nie jest bezpośrednim nowotworem, ale działa poprzez wtórny mechanizm genotoksyczny związany z wielkością cząstek i ich polem powierzchni oraz retencją cząstek w płucach [1].

Potencjalnie zagrożenie działaniem rakotwórczym związane jest z nanomateriałami tlenkowymi i metalami. Wiele metali o wymiarze cząstek większym niż 100 nm wykazuje działanie rakotwórcze i mutagenne (nikiel, kadm, arsen). Dlatego też, biorąc pod uwagę wysoką reaktywność chemiczną nanocząstek metali na poziomie molekularnym, można przypuszczać, że wykazują one co najmniej taki poziom toksyczności, jak cząstki większe.

Badania epidemiologiczne

Badania epidemiologiczne dotyczące wpływu nanomateriałów na zdrowie człowieka są trudne do wykonania, ponieważ nie istnieje jeden przemysł nanotechnologiczny. Nanotechnologia przenika zazwyczaj wiele sektorów przemysłowych, a liczba pracowników narażonych na niepożądane działanie nanomateriałów w danym przedsiębiorstwie może być zbyt mała, aby dało się przeprowadzić wiarygodne badania. W rezultacie trudno jest zidentyfikować i ocenić narażenie w grupach (kohortach) o rozmiarze odpowiednim do badań epidemiologicznych.

Wynikające z retencji cząstek w płucach stany zapalne, prowadzące do rozwoju nowotworów u zwierząt, do tej pory nie zostały zidentyfikowane u ludzi. Analiza danych epidemiologicznych pracowników narażonych na słabo rozpuszczalne nanocząstki (PSP), takie jak ditlenek tytanu i sadza techniczna, nie wykazała korelacji między ekspozycją na cząstki a rakiem płuc lub innymi, niezłotliwymi chorobami układu oddechowego [24].

Badania przeprowadzone u 227 osób zatrudnionych w 14 zakładach na Tajwanie stosujących nanomateriały (CNT, TiO₂, SiO₂, Ag, Au, glinokrzemiany i tlenki metali) wykazały wyższy poziom enzymów antyoksydacyjnych i markerów sercowo-naczyniowych (fibrynogen, ICAM-1) w porównaniu z grupą kontrolną [25]. U pracowników przeprowadzono badania ankietowe pod kątem występowania objawów narażenia. Dominowały objawy podrażnienia dróg oddechowych (kaszel, kichanie), nasilały się objawy alergicznego zapalenia skóry, notowano również objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (arytmia, dusznica), [26].

Schulte z zespołem przeanalizowali wyniki 27 badań epidemiologicznych, przeprowadzonych u pracowników narażonych na najczęściej stosowane pod względem tonażu nanomateriały: sadza techniczna, syntetyczna bezpostaciowa krzemionka, tlenek aluminium, tytanian baru, TiO₂, CeO₂, ZnO, CNT i Ag [8]. Chociaż w większości badań nie stwierdzono zmian patologicznych u pracowników, to oznaczono szereg biomarkerów wskazujących na możliwość wystąpienia szkodliwych skutków w układzie oddechowym i sercowo-naczyniowym. Dominowały markery stanu zapalnego oraz wórnienia. Wyniki badań wybranych markerów narażenia były skorelowane ze zwiększonym poziomem emisji nanomateriałów na poszczególnych stanowiskach pracy. Największe zagrożenie dla pracowników stanowiły czynności i procesy przebiegające z możliwością uwalniania swobodnych nanocząstek np. w postaci pyłów, cieczy, kropli aerozoli, takie jak: pakowanie i rozpakowywanie surowców, ważenie, mielecie, obróbka kompozytów (cięcie, piłowanie, szlifowanie, polerowanie, wiercenie, ścieranie), czyszczenie instalacji i miejsc pracy, wymiana filtrów, usuwanie awarii itp. [9,26].

Podsumowanie

Nanotechnologia jest obecnie najszybciej rozwijającą się interdyscyplinarną dziedziną nauki. Technologia ta rewolucjonizuje praktycznie każdą branżę. Specjalnie projektowane nanomateriały znalazły szereg zastosowań, przede wszystkim w budownictwie, energetyce, transportie, w przemyśle chemicznym, motoryzacyjnym, elektronicznym, tekstylnym, telekomunikacji, kosmetyce, a także w medy-

cyne, ochronie środowiska, rolnictwie i wielu innych.

Wiele nanomateriałów, takich jak nanorurki węglowe, sadza techniczna, nanomateriały tlenkowe, osiągnęło już produkcję wielotonażową. Badania toksykologiczne oraz nieliczne jeszcze dane epidemiologiczne wskazują, że zagrożenia, jakie niosą ze sobą te materiały, są istotne dla człowieka w środowisku pracy. Identyfikacja tych zagrożeń i upowszechnienie informacji na ich temat jest istotne z uwagi na fakt, że mogą one mieć wpływ na opracowywanie bezpiecznych scenariuszy produkcji, użytkowania i usuwania nanomateriałów, a w efekcie na tworzenie bezpiecznych miejsc pracy.

BIBLIOGRAFIA

- [1] NIOSH, Occupational Exposure to Titanium Dioxide. Current Intelligence Bulletin 63: 1-119. National Institute for Occupational Safety and Health DHHS (NIOSH) Publication No. 2011-160, 2011, Cincinnati, USA.
- [2] NIOSH, Current Intelligence Bulletin 65: Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers. National Institute for Occupational Safety and Health DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-145, 2013, Cincinnati, USA.
- [3] GEISER, M. Update on macrophage clearance of inhaled micro- and nanoparticles. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2010, Aug;23,4: 207-17. doi: 10.1089/jamp.2009.0797.
- [4] POH, T.J., ALI, N.A.B.M., AOGAIN, M.M., KATHAWALA M.H., SETYAWATI, M.I., NG, K.W., CHOTIRMALL, S.H. Inhaled nanomaterials and the respiratory microbiome: clinical, immunological and toxicological perspectives. *Particle and Fibre Toxicology* 2018, 15:46. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0282-0>.
- [5] STONE, V., MILLER, M.R., CLIFT, M.J.D., ELDER, A., MILLS, N.L., MÖLLER, P., SCHINS, R.P.F., VOGEL, U., KREYLING, W.G., JENSEN, K.A., KUHLBUSCH, T.A.J., SCHWARZE, P.E., HOET, P., PIETROIUSTI, A., DE VIZCAYA-RUIZ, A., BAEZA-SQUIBAN, A., TEIXEIRA, J.T., LANG TRAN, C., CASSEE, F.R. Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge. *Environmental Health Perspectives* 2017, 125, 10. <https://doi.org/10.1289/EHP424>.
- [6] ZHANG, R., DAI, Y., ZHANG, X., NIU, Y., MENG, T., LI, Y., DUAN, H., BIN, P., YE, M., JIA, X., SHEN, M., YU, S., YANG, X., GAO, W., ZHENG, Y. Reduced pulmonary function and increased proinflammatory cytokines in nanoscale carbon black-exposed workers. *Part Fibre Toxicol* 2014, Dec, 11:73. <https://doi.org/10.1186/s12989-014-0073-1>.
- [7] ZHAO L., ZHU Y., CHEN Z., XU H., ZHOU J., TANG S., XU Z., KONG F., LI X., ZHANG Y., LI X., ZHANG J., JIA, G. Cardiopulmonary effects induced by occupational exposure to titanium dioxide nanoparticles. *Nanotoxicology* 2018, Mar, 12, 2:169-84. <https://doi.org/10.1080/17435379.2018.1425502>.
- [8] SCHULTE, P.A., LESO, V., NIANG, M., IAVICOLI, I. Current state of knowledge on the health effects of engineered nanomaterials in workers: a systematic review of human studies and epidemiological investigations. *Scand J Work Environ Health.* 2019, 45, 3:217-238. doi:10.5271/sjweh.3800
- [9] PIETROIUSTI, A., STOCKMANN-JUVALA, H., LUCARONI, F., SAVOLAINEN, K. Nanomaterial exposure, toxicity, and impact on human health. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol.* 2018, 10:e1513. DOI: 10.1002/wnan.1513.
- [10] KREYLING, W.G., HIRN, S., MOLLER, W., SCHLEH, C., WENK, A., CELIK, G., LIPKA, J., SCHÄFFLER, M., HABERL, N., JOHNSTON, B.D., SPERLING, R., SCHMID, G., SIMON, U., PARAK, W.J., SEMMLER-BEHNKE, M. 2014. Air-blood barrier translocation of tracheally instilled gold nanoparticles inversely depends on particle size. *ACS Nano* 2014, 8:1:222-33. doi: 10.1021/nn403256v
- [11] POPE, C.A. 3rd. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biological mechanisms and who's at risk? *Environmental health perspectives* 2000, 108, Suppl 4:713-723. doi: 10.1289/ehp.108-1637679.

[12] NEMMAR, A., HOYLAERTS, M.F., HOET, P.H., NEMERY, B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett.* 2004, 149, 1-3:243-53.

[13] ROSSI, S., SAVI, M., MAZZOLA, M., PINELLI, S., ALINOVI, R. et al. Subchronic exposure to titanium dioxide nanoparticles modifies cardiac structure and performance in spontaneously hypertensive rats. *Part Fibre Toxicol.* 2019, 16:25. doi: 10.1186/s12989-019-0311-7.

[14] BORISOVA, T. Nervous System Injury in Response to Contact With Environmental, Engineered and Planetary Micro- and Nano-Sized Particles. *Frontiers in Physiology* 2018, Jun 26, 9:728. doi: 10.3389/fphys.2018.00728.

[15] FRÖHLICH, E., SALAR-BEHZADI, S. Toxicological assessment of inhaled nanoparticles: role of in vivo, ex vivo, in vitro, and in silico studies. *Int J Mol Sci.* 2014, Mar 18;15,3:4795-822. doi: 10.3390/ijms15034795.

[16] TIAN, L., SHANG, Y., CHEN, R., BAI, R., CHEN, C.H., INTHAVONG, K., TU, J. Correlation of regional deposition dosage for inhaled nanoparticles in human and rat olfactory. *Part Fibre Toxicol.* 2019, 16, 6. <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0290-8>

[17] SHAH, P.S., BALKHAIR, T. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int* 2011, 37, 2: 498-516.

[18] LARSON, J. K., CARVAN, M. J. III, HUTZ, R. J. Engineered nanomaterials: As emerging class of novel endocrine disruptors. *Biology of Reproduction* 2014, Jul;91,1:20. doi: 10.1095/biolreprod.113.116244.

[19] IAVICOLI, I., FONTANA, L., LESO, V., BERGAMASCHI, A. The effects of nanomaterials as endocrine disruptors. *Int J Mol Sci.* 2013, 14, 8:16732-801. doi: 10.3390/ijms140816732.

[20] DUSINSKA, M., TULINSKA, J., EL YAMANI, N., KURICOVA, M., LISKOVA, A., ROLLEROVA, E., RUNDÉN-PRAN, E., SMOLKOVA, B. Immunotoxicity, genotoxicity and epigenetic toxicity of nanomaterials: new strategies for toxicity testing? *Food Chem Toxicol* 2017, Nov;109(Pt 1):797-811. doi: 10.1016/j.fct.2017.08.030.

[21] JAVUREK, A. B., SURESH D., SPOLLEN, W. G., HART, M. L., HANSEN, S. A., ELLERSIECK, M. R., BIVE, N. S. J., GIVAN, S. A., UPENDRAN, A., KANNAN, R., ROSENFELD, C. S. Gut Dysbiosis and neurobehavioral alterations in rats exposed to silver nanoparticles. *Sci Rep.* 2017, 7, No:2822 DOI: 10.1038/s41598-017-02880-0

[22] IARC, 2018. International Agency for Research on Cancer. Volume 111: Some nanomaterials and some fibres. IARC Working Group; Lyon: 2017. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum

[23] CATALÁN, J., SIIVOLA, K. M., NYMARK, P., LINDBERG, H., SUHONEN, S., JÄRVENTAUS, H., KOIVISTO, A. J., MORENO, C., VANHALA, E., WOLFF, H., KLING, K. I., JENSEN, K. A., SAVOLAINEN K., NORPPA H. In vitro and in vivo genotoxic effects of straight versus tangled multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology* 2016, Aug;10,6:794-806. doi: 10.3109/17435390.2015.1132345.

[24] WARHEIT, D. B., KREILING, R., LEVY, L. S. Relevance of the rat lung tumor response to particle overload for human risk assessment – update and interpretation of new data since ILSI 2000. *Toxicology* 2016, 374, 42-59.

[25] LIOU, S. H., TSAI C. S., PELCLOVA, D., SCHUBAUER-BERIGAN, M. K., SCHULTE, P. A. Assessing the first wave of epidemiological studies of nanomaterial workers. *J Nanopart Res.* 2015, Oct;17:413. Epub 2015 Oct 19. doi: 10.1007/s11051-015-3219-7

[26] LIAO, H. Y., CHUNG, Y. T., LAI, C. H., LIN, M. H., LIOU, S. H. Sneezing and allergic dermatitis were increased in engineered nanomaterial handling workers. *Industrial Health* 2014, 52:199-215.

Publikacja opracowana na podstawie wyników etapu programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, finansowanego w latach 2020-2022 w zakresie badań naukowych i prac rozwojowych ze środków Ministerstwa Edukacji i Nauki/Narodowego Centrum Badań i Rozwoju. Koordynator Programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy