

# FEATURES OF STRUCTURE, PHYSICO-CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF TITANIUM DIOXIDE NANOPARTICLES OBTAINED BY THERMAL DECOMPOSITION TECHNOLOGY (LITERARY REVIEW AND OWN RESEARCH)

Riabovol V.M.

## ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ТИТАНУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ТЕХНОЛОГІЄЮ ТЕРМІЧНОГО РОЗКЛАДУ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

# Н

**РЯБОВОЛ В.М.**

Національний медичний  
університет  
ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ

аночастинки  $\text{TiO}_2$  (НЧ  $\text{TiO}_2$ ) застосовують у різних галузях народного господарства: будівельній, харчовій, енергетичній, косметичній, паперовій, медичній, фармацевтичній, в охороні довкілля тощо. Корисною для застосування на практиці наночастинок  $\text{TiO}_2$  є його фотокаталітична властивість (фотокаталіз), тобто здатність під дією ультрафіолету розкласти органічні речовини [1]. Фотокаталітична здатність НЧ  $\text{TiO}_2$  використовується для очистки та знезараження повітря від органічних речовин та мікроорганізмів шляхом їх окиснення. А макроформа  $\text{TiO}_2$  широко застосовується у промисловості як білий пігмент.

**Мета:** провести аналіз літературних даних щодо

методів отримання, будови та токсичної дії наночастинок діоксиду титану. На підставі даних розробника проаналізувати будову і фізико-хімічні характеристики, дослідити гостру токсичність і місцеву дію наночастинок діоксиду титану.

**Методи дослідження:** гігієнічний, токсикологічний, бібліографічний, аналітичний.

**Результати аналізу літератури.** Діоксид титану у природі зустрічається у трьох кристалічних формах: анатаз, рутил, брукіт. Анатаз під час термічної обробки від  $400^\circ\text{C}$  до  $100^\circ\text{C}$  перетворюється на рутил.

Для одержання НЧ  $\text{TiO}_2$  розроблено різні технології, проте на практиці найчастіше використовують три. Це

ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОЧАСТИНОК ДІОКСИДУ ТИТАНУ, ОДЕРЖАНОГО ЗА ТЕХНОЛОГІЄЮ ТЕРМІЧНОГО РОЗКЛАДУ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

**Рябовол В.М.**

Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Мета:** провести аналіз літературних даних щодо методів отримання, будови та токсичної дії наночастинок діоксиду титану.

Проаналізувати будову і дослідити гостру токсичну дію наночастинок діоксиду титану.

**Методи:** гігієнічний, токсикологічний, бібліографічний, аналітичний.

**Результати.** Нанопорошок діоксиду титану з фотокаталітичним ефектом практично монодисперсний, розміром частинок у середньому 10 нм, має мезопористу

будову, містить м'які конгломерати від 50 нм до 500 нм, його питома поверхня –  $57,3 \text{ м}^2/\text{г}$ . Нанодіоксид титану, одержаний термічним розкладом, належить до малотоксичних і малонебезпечних речовин,  $DL_{50}$  більше 5000 мг/кг за внутрішньочеревного введення мишам. Зазначений нанопорошок не подразнює шкіру та слизову оболонку очей кролів. За даними літератури визначено, що за хронічного впливу на лабораторних тварин наночастинок  $\text{TiO}_2$  накопичуються та сприяють ушкодженню тканин печінки, нирок, легенів, селезінки, зокрема, впливають на перекисне окислення ліпідів та суттєво змінюють експресію генів, які відповідають за циркадальні ритми, процеси метаболізму та апоптозу.

**Ключові слова:** наночастинок, нанопорошок, діоксид титану, токсикологія, гігієна.

© Рябовол В.М. СТАТТЯ, 2020.

технології золь-гель, гідротермальна та метод поєднання обох [2].

Процес золь-гель методу полягає у переведенні золю у гель. Це відбувається у результаті гідролізу і реакції полімеризації прекурсорів  $\text{TiO}_2$  (колоїдної суспензії) через точку гелеутворення. Золь при цьому втрачає рухомість і перетворюється на гель (нерухому структуру). Золь-гель метод не вимагає складного обладнання, але характеризується тривалістю процесу до декількох днів.

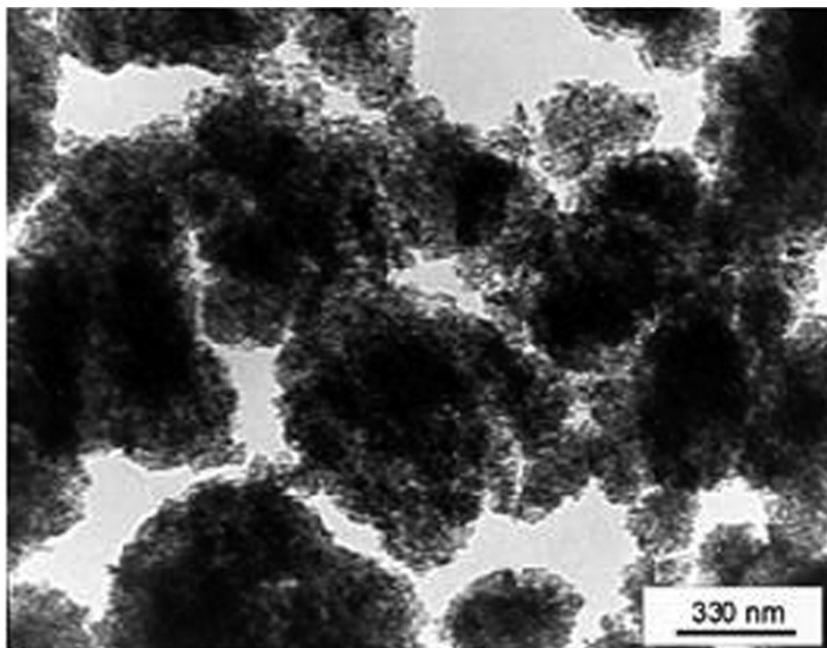
Процес гідротермального методу відбувається у закритих системах за температури вище  $100^\circ\text{C}$  з використанням води як розчинника і тиску понад 1 атм. Суть процесу полягає у нагріванні вихідних компонентів (прекурсорів НЧ  $\text{TiO}_2$  у суспензії) за заданих температури і тиску [7]. Застосування гідротермального методу ускладнюється необхідністю використання автоклавів з високими тисками (вище 0,1 МПа) [3]. Гідротермальний синтез є

зручним практичним методом, його перевагою є гнучкість та відтворюваність результатів, можливість керувати структурно-морфологічними характеристиками наночастинок [7]. Найоптимальнішим, а не складнішим методом отримання НЧ  $\text{TiO}_2$  є об'єднання процесів золь-гель та гідротермального.

В Інституті проблем матеріалознавства ім. І.М. Францевича НАН України нанопорошок  $\text{TiO}_2$  синтезують іншим методом – це процес термічного розкладу прекурсорів  $\text{TiO}(\text{OH})_2$ . На ПАТ «Сумихімпром», де переробляють титанові концентрати та шлаки, на проміжній стадії переробки отримують суспензію гідратованого діоксиду титану  $\text{TiO}(\text{OH})_2$ , яка відома під назвою метатитанова кислота. Ця речовина слугує сировиною для отримання нанопорошку  $\text{TiO}_2$ . Для цього її нагрівають до температури  $700^\circ\text{C}$  зі швидкістю нагріву  $5^\circ\text{C}/\text{хв}$ . і отримують анатазну кристалічну форму [3].

Рисунок

**Електронно-мікроскопічне дослідження нанопорошку  $\text{TiO}_2$  (за допомогою електронного мікроскопа JEM-1400 (JEOL, Японія) з інструментальним збільшенням від 2000 до 100000 та прискорювальною напругою 80 кВ)**



Функціональні властивості нанодисперсного  $\text{TiO}_2$  визначаються його структурою, морфологією та станом поверхні, які, у свою чергу, залежать від технологічних умов синтезу та постобробки [7].

Вищу фотокаталітичну активність мають нанорозмірні частинки (менше 50 нм) за рахунок збільшення активної площі. Для покращання фотокаталітичних властивостей діоксиду титану і зміщення його спектра поглинання  $\text{TiO}_2$  у межах видимого випромінювання застосовують легування металами (Ag, Al, Pt тощо) та неметалами (N, F, C, B та інші).

Встановлено, що зміна форми, розміру, наявність домішок суттєво впливають на фотокаталітичну активність нанодисперсного  $\text{TiO}_2$ . Тому більшість досліджень спрямована на посилення цієї характеристики шляхом зміни морфологічної будови НЧ  $\text{TiO}_2$  (розмір, форма, пористість, схильність до агломерації). А це напряму пов'язане з технологіями його одержання.

Зазначено шкідливого впливу НЧ  $\text{TiO}_2$  можуть працівники, задіяні у його виробництві. Тобто основними шляхами надходження НЧ  $\text{TiO}_2$  на робочому місці до організму людини є три: через вдихання (інгаляційний), внаслідок контакту нанопорошку з шкірними покривами (шкірний), шляхом потрапляння через слизову оболонку ока (кон'юнктиву) [16, 18].

**Інформація про токсичність макроформи  $\text{TiO}_2$ .** Відповідно до даних технічного паспорту макроформа титану діоксиду пігментного виробництва ПАТ «Сумихімпром» характеризується такими токсикологічними параметрами безпечності:  $\text{LD}_{50} > 5000$  мг/кг, ГДК повітря робочої зони –  $10$  мг/м<sup>3</sup>, 4 клас безпечності (<http://sumy.khimprom.com.ua/wp-content/uploads/2016/05/dio>

ksid-titana-1.7-ukr.pdf).

Згідно з даними Наукового комітету з питань безпеки споживачів Європейської комісії (SCCS/1516/13 Revision of 22 April 2014 [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_136.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_136.pdf)) при вивченні гострої оральної токсичності наночастинок  $\text{TiO}_2$  на щурах  $\text{LD}_{50} > 2150$  мг/кг в експерименті було використано дозу 2150 мг/кг, яка не призвела до летальних випадків. Орієнтовну летальну дозу  $\text{ALD} > 11000$  мг/кг було визначено у дослідженні на щурах внутрішньошлунковим одноразовим введенням речовини у кількості 2300-11000 мг/кг.

У результаті протягом двох тижнів серед піддослідних щурів летальних випадків не спостерігалось. Вивченням гострої дермальної токсичності встановлено, що  $\text{LD}_{50}$  перевищує 10000 мг/кг.

Випробовувана доза 10000 мг/кг не викликала подразнення шкіри та кон'юнктиви очей у кроликів.

Оскільки у сучасних сонцезахисних кремах використовують НЧ  $\text{TiO}_2$ , який діє як УФ-фільтр, Науковий Європейський комітет з косметики і непродовольчих товарів (SCCNP) досліджував проникність через шкіру НЧ  $\text{TiO}_2$  у косметичних засобах. НЧ  $\text{TiO}_2$  виявлено в отворах волосяних фолікул та у верхньому роговому шарі епідермісу, але вони не проникали у нижні (життєздатні) шари епідермісу [17].

Науковець Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доцент Н.В. Солоха досліджувала гостру токсичність нанопорошку нітриду титану на мишах шляхом одноразового його введення (двома методами: внутрішньошлунковим і внутрішньочеревним) у дозах 500, 1000, 2000, 5000, 7000, 8000, 10000, 13000 та

15000 мг/кг. Жодна з випробовуваних доз не призвела до загибелі тварин. Досліджуваний нанопорошок нітриду титану було віднесено автором до 4 класу небезпечності (малонебезпечні) [16].

У дослідженні [8] методом одноразового введення НЧ  $\text{TiO}_2$  25 нм і 80 нм per os мишам 5000 мг/кг порівняно з частинками  $\text{TiO}_2$  250 нм встановлено, що НЧ  $\text{TiO}_2$  після надходження до шлунково-кишкового тракту транспортуються до інших органів і тканин та накопичуються у печінці, селезінці, нирках та легенях.

**Результати власного дослідження.** Для власних досліджень було використано нанопорошок  $\text{TiO}_2$ , одержаний за технологією термічного розкладу в Інституті проблем матеріалознавства імені І.М. Францевича. Його електронограму подано на рисунку.

Як видно з рисунка, частинки порошку  $\text{TiO}_2$  практично монодисперсні, їхній розмір становить близько 10 нм. Нанопорошок  $\text{TiO}_2$  має мезопористу будову (мезопори – пори 2-50 нм), містить м'які конгломерати, розміром від 50 нм до 500 нм [5, 15].

Фізико-хімічна характеристика нанопорошку  $\text{TiO}_2$ : розмір частинок – від 8 нм до 15 нм, питома поверхня становить 57,3  $\text{m}^2/\text{g}$ , середній діаметр кристалітів – 19,4 нм. Пористу структуру нанопорошку  $\text{TiO}_2$  досліджували на приладі ASAP 2000M. Сумарний об'єм пор становить 0,19  $\text{cm}^3/\text{g}$ , об'єм мезопор –

0,23  $\text{cm}^3/\text{g}$ , площа мезопор – 69,1  $\text{m}^2/\text{g}$  [5, 15].

Для проведення експерименту з вивчення гострої токсичності внутрішньочеревним введенням мишам готувалася суспензія нанопорошку  $\text{TiO}_2$  на фізіологічному розчині, вводилися дози наночастинок 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 5000 мг/кг, 10000 мг/кг на 1 мл.

Дослідження показало, що нанопорошок  $\text{TiO}_2$  у зазначених дозах за 30 хвилин призводить до зниження рухової активності і загальмованості експериментальних мишей. Групи мишей, яким вводили дози 500 мг/кг і 1000 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$ , за годину своєю поведінкою і зовнішнім виглядом не відрізнялися від контрольних. Миші, яким вводили дози 5000 мг/кг та 10000 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$ , продовжували залишатися пасивними і пригніченими. Спостерігалася втрата інтересу до їжі та води, слабка реакція на зовнішні подразники.

За добу тварини, яким ввели дозу 10000 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$ , загинули. Тварини з введеною дозою 5000 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$  залишалися живими, але перебували у стані інтоксикації. Вони характеризувалися меншою руховою активністю, меншим інтересом до їжі, води, тьмяним шерстяним покривом порівняно з групою контролю. Після п'ятої доби спостереження група мишей, яким вводилось 5000 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$ , не відрізнялася від контролю.

Також було проведено власне дослідження місцевої дії нанопорошку  $\text{TiO}_2$  на



## ГІГІЄНА НАНОМАТЕРІАЛІВ

шкіру та кон'юнктиву кроликів. Експеримент показав відсутність місцевої подразливої дії досліджуваних НЧ  $\text{TiO}_2$ . Результати власного дослідження місцевої дії НЧ  $\text{TiO}_2$  збігаються з літературними даними.

**Результати аналізу літератури.** Vasantharaja D., Ramalingam V., Aadinaath Reddy G. дослідили вплив за щоденного введення НЧ  $\text{TiO}_2$  (суміш рутилу та анатазу, <100 нм) протягом 14 днів пероральним шляхом доз 50 мг/кг та 100 мг/кг на зміну серологічних біохімічних показників у дорослих самців щурів Wistar. Дослідниками виявлене підвищення показників вмісту глюкози, загального білка, холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, АСТ, сечовини у крові у групі щурів, яка отримувала 100 мг/кг/день НЧ  $\text{TiO}_2$  порівняно з контрольною групою. Це вказує на токсичну дію НЧ  $\text{TiO}_2$  на печінку та нирки у щурів [6].

Дослідження на щурах та мишах показали, що НЧ  $\text{TiO}_2$  можуть надходити через легені та шлунково-кишковий тракт до системного кровообігу, а потім розподілятися у різних органах, таких як печінка, нирки, селезінка, мозок.

Розподіл та накопичення НЧ  $\text{TiO}_2$  в органах може спричинити пошкодження органів через розвиток запальних реакцій. Тривалі інгаляційні дослідження впливу НЧ  $\text{TiO}_2$  на щурів призводили до виникнення пухлин легенів [7].

Yanmei Duan et al. досліджували токсикологічні ефекти у мишей з внутрішньошлунковим введенням анатазу НЧ  $\text{TiO}_2$  розміром 5 нм доз 62.5, 125, 250 мг/кг трьом експериментальним групам, відповідно, кожного наступного дня протягом 30 днів. Дослідження показало, що у групах мишей, які отримували 125 та 250 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$  протягом 30 днів, спостерігалось зниження маси тіла, збільшення коефіцієнта печінки, нирок, селезінки і тимусу, серйозні пошкодження функції печінки. Також було відзначено зменшення WBC (лейкоцитів), RBC (еритроцитів), HGB (гемоглобіну), MCHC (середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті), PCT (тромбоцитів), Ret (ретикулоцитів), Т-лімфоцитів, співвідношення CD4 та CD8, В-лімфоцитів, NK-лімфоцитів та IL-2 активності, але зростання MCV (середнього об'єму еритроцитів), MCH (середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті), RDW (ширини розподілу еритроцитів за об'ємом), PLT (тромбоцитів), HCT (гематокриту), MPV (середнього об'єму тромбоцитів), NO (оксида азоту) [12].

Бочарова Л.Ю. і співавтори провели дослідження токсичності НЧ  $\text{TiO}_2$  порівняно з його макроаналогом у субхронічному експерименті (2 місяці) [11]. Об'єктом дослідження слугував нанопорошок  $\text{TiO}_2$  з розміром НЧ ( $40 \pm 3$ ) нм (суміш рутилу і анатазу), який був синтезований методом спалювання тетраглідриду титану у повітряній плазмі. Агрегацію НЧ попереджували ультразвуковим диспергуванням гідродисперсної системи. Препаратом порівняння слугував макроаналог  $\text{TiO}_2$  з розміром частинок понад 200 нм. Досліджували дозу препаратів 100 мкг/кг/добу, яку вводили щурам внутрішньошлунково. Реєструвалися фізіологічні, поведінкові реакції, гематологічні та біохімічні показни-

ки. Токсична дія макроаналога  $\text{TiO}_2$  проявилася тромбоцитозом, нанорозмірного – гіпергемоглобінемією.

Наростання системної токсичної дії макроаналога  $\text{TiO}_2$  призвело до появи поведінкових порушень: розвитку у щурів поведінкового збудження. На гепатотоксичність вказує збільшення активності АЛТ у групах щурів, яким вводили НЧ та макроаналог  $\text{TiO}_2$ .

Naima Rihane Ben Younes et al. досліджували у субхронічному експерименті вплив НЧ  $\text{TiO}_2$  на дорослих самців Wistar щурів, поведінкові реакції, біохімічні показники, морфологію внутрішніх органів. Тваринам внутрішньочеревно вводили 20 мг/кг НЧ  $\text{TiO}_2$  кожні 2 дні протягом 20 днів. Токсикологічні показники оцінювались за 24 години та 14 днів після останнього субхронічного внутрішньочеревного введення. Визначалося підвищення співвідношення ферментів АСТ/АЛТ, активності ЛДГ, збільшення тромбоцитів, патологічні зміни у печінці, збільшення накопичення титану у печінці, легенях і мозку. Автори дійшли висновку, що НЧ  $\text{TiO}_2$  можуть змінити нервово-поведінкові реакції та сприяти зміні тканин печінки у щурів [13].

Щоб розкрити токсичний механізм дії наночастинок на молекулярно-генетичному рівні, науковці НМУ імені О.О. Богомольця, доценти Зінченко Т.О. та Солоха Н.В. дослідили експресію генів та перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) під впливом наночастинок.

Зінченко Т.О. вивчила вплив наночастинок срібла на експресію генів казеїнкінази-1 $\epsilon$ , протеїнкінази SNARK та циркадіальних генів (Per1, Per2, Clock, BMal1) за одноразового інтратрахеального введення щурам. Результати дослідження показали зміни експресії гена: казеїнкінази-1 $\epsilon$  та Per1 – у легенях, печін-

**FEATURES OF STRUCTURE,  
PHYSICO-CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL  
PROPERTIES OF TITANIUM  
DIOXIDE NANOPARTICLES  
OBTAINED BY THERMAL  
DECOMPOSITION TECHNOLOGY  
(LITERARY REVIEW AND OWN RESEARCH)**

**Riabov V.M.**

*National O.O. Bohomolets Medical  
University, Kyiv*

**Objective:** The intent of the work reported here was to analyze the literary data on the production methods, structure and toxic effects of titanium dioxide nanoparticles. Based on the data of the developer, the structure and physico-chemical characteristics were analysed, the acute toxicity and local action of titanium dioxide nanoparticles were investigated.

**Methods:** Hygienic, toxicological, bibliographic, analytical methods were applied in the work.

**Results:** Titanium dioxide nanopowder with

photocatalytic effect is practically monodisperse, the average size of the particles is 10 nm, it has a mesoporous structure, contains soft conglomerates from 50 nm to 500 nm, its specific surface area is 57.3 m<sup>2</sup>/g. Titanium nanodioxide, obtained by thermal decomposition, refers to low-toxic and low-hazard substances, DL<sub>50</sub> is more than 5000 mg/kg at intraperitoneal administration to mice. This nanopowder does not irritate the skin and the eye mucous membrane of the rabbits. According to the literature, it has been determined that under chronic exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the laboratory animals, the nanoparticles accumulate and contribute to tissue damage in the liver, kidneys, lungs, spleen. In particular, they affect lipid peroxidation and significantly alter the expression of the genes that are responsible for circadian rhythms, metabolic processes and apoptosis.

**Keywords:** nanoparticles, nanopowder, titanium dioxide, toxicology, hygiene.

ці, міокарді та сім'яниках щурів; протеїнкінази SNARK – у легенях, головному мозку, серці, сім'яниках, печінці та нирках щурів; VMa1 – у головному мозку і легенях; Per2 – у головному мозку; Clock – у печінці та легенях, що відповідають за циркадальні ритми організму [18].

Солоха Н.В. дослідила вплив наноTiN на експресію генів та перекисне окислення ліпідів у тканинах печінки у субхронічному експерименті на мишах, 40 введень по 1000 мг/кг щодня. За результатами дослідження виявлено підвищення експресії мРНК: IL13Ra2 рецептора інтерлейкіна, TBX3 транскрипційного фактора, IGFBP3 інсуліноподібного фактора, NAMPT вісфатину, FAS рецептора загибелі клітин та зменшення експресії мРНК: IGFBP1 інсуліноподібного фактора і E2F8 фактора транскрипції, що відповідають за регуляцію метаболізму та апоптозу клітин. Встановлено здатність наночастинок збільшувати інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів і пригнічувати активність про-

цесів антиоксидантного захисту [16].

Xuezi Sang et al. досліджували хронічне пошкодження селезінки у мишей шляхом внутрішньошлункового введення 2.5 мг/кг, 5 мг/кг і 10 мг/кг TiO<sub>2</sub> НЧ протягом 90 днів. Визначали гістопатологічні та ультраструктурні зміни, гематологічні показники, популяції лімфоцитів, запальні та апоптозні цитокини у селезінці мишей. Автори дійшли висновку, що хронічне (90 днів) внутрішньошлункове надходження НЧ TiO<sub>2</sub> призводить до пошкодження селезінки у мишей, зниження кількості тромбоцитів, гемоглобіну, імуноглобулінів та CD3, CD4, CD8 лімфоцитів, В-клітин і натуральних кілерів, до значного збільшення рівнів імунологічних показників: NF-κb, TNF-α, MMIF, IL-2,4,6,8,10,18,1β, TGF-β IFNγ, Hsp70 і Vcl-2 [10].

У щурів з індукованим овальбуміном алергічним запаленням легень спостерігалася еозинофільна інфільтрація та зменшення IL-4 за інгаляції агломерованого діоксиду титану NPs (32 мг/кг протягом 6 та 42 годин після сенсibiliзації) [15].

З метою вивчення фіброгенної активності наночастинок дорослі миші ICR піддавалися впливу внутрішньотрахеальної разової дози 0,1 мг та 0,5 мг НЧ TiO<sub>2</sub> розміром 19-21 нм. Тканину легень збирали для морфологічного дослідження (світлової мікроскопії). Встановлено, НЧ TiO<sub>2</sub> здатні викликати емфізему легень, збільшення кількості макрофагів, порушення альвелярної перетинки, гіперплазію пневмоцитів типу II і апоптоз епітеліальних клітин [9].

За даними досліджень Солохи Н.В., одноразове інтра-трахеальне введення наноTiN щурам призводить до структурних змін у бронхіальному дереві та респіраторному відділі легень, за 6 і 12 місяців спостереження відзначалося розростання колагенових волокон та розвиток пневмосклерозу [16].

Паньківська Ю.Б. та ін. встановили, що наночастинок діоксиду титану мають віруліцидну та антивірусну дію відносно аденовірусу 5 серотипу [4], в експерименті на моделі культури клітин МДВК (культура клітин нирок

теляти), на яку НЧ TiO<sub>2</sub> не діють цитотоксично.

Marina Simon та інші досліджували токсичний вплив НЧ TiO<sub>2</sub> на культурах клітин. НЧ TiO<sub>2</sub> були токсичними для клітин HUVEC (ендотеліальні клітини пупочної вени людини), токсичність була морфологічною і залежною від дози. Наночастинки TiO<sub>2</sub> впливають на проліферацію та життєздатність клітин, і це залежить не тільки від дози та морфології наночастинок, але й від типу культури клітин [5].

НЧ TiO<sub>2</sub> (анатаз, 7 нм) підвищують ROS (Reactive Oxygen Species) у людських PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells/Human), що пов'язано з запрограмованою смертю клітини (апоптозом) [14].

#### Висновки

1. Серед сучасних нанопорошкових матеріалів завдяки унікальним фізико-хімічним властивостям (зокрема фотокаталітичним) широкого застосування у будівництві, охороні довкілля, медицині (косметології) набув нанодіоксид титану, одержаний шляхом термічного розкладу.

2. Нанопорошок діоксиду титану практично монодисперсний, з розміром частинок у середньому 10 нм, має мезопористу будову, містить м'які конгломерати від 50 нм до 500 нм. Його питома поверхня становить 57,3 м<sup>2</sup>/г.

3. Проведені власні експериментальні дослідження показали, що нанодіоксид титану, одержаний термічним розкладом, належить до

малотоксичних і малонебезпечних речовин. За внутрішньочеревного введення мишам його DL<sub>50</sub> перевищує 5000 мг/кг. Зазначений нанопорошок не подразнює шкіру та слизову оболонку очей кролів.

4. Щодо гострої токсичності, подразнення шкіри та слизових оболонок, новосинтезований наноTiO<sub>2</sub> суттєво не відрізняється від нанодіоксиду титану, одержаного за іншими технологіями.

5. Дослідженнями субхронічного та хронічного впливу НЧ TiO<sub>2</sub>, за даними літератури, встановлено накопичення нанопорошку та ушкодження внутрішніх органів (печінки, нирок, легенів, селезінки, мозку), які супроводжуються поведінковими та патологічними змінами біохімічних (підвищення ПОЛ), гістологічних, молекулярно-генетичних показників (змінами експресії генів).

6. Подальші дослідження хронічного впливу нанодіоксиду титану, одержаного шляхом термічного розкладу, будуть спрямовані на розкриття механізму ушкоджувальної дії на організм, органотканинного, клітинного, молекулярно-генетичного рівнів та на встановлення безпечних концентрацій впливу нанопорошку діоксиду титану на організм людини і екологічні системи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Fujishima A., Honda K. Electro Chemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. *Nature*. 1972. Vol. 238 (5358). P. 37-38.

2. Миронюк І.Ф., Челядин В.Л. Методи одержання діоксиду титану (огляд). *Фізика і хімія твердого тіла*. 2010. Т. 11, № 4. С. 815-831.

3. Сокольський Г.В., Загорний М.М., Лобунець Т.Ф., Тіщенко Н.І., Широков О.В., Рагуля А.В та ін. Фотоелектрокаталітична деградація аміноазобарвників діоксидом титану з поверхневими станами Ti<sup>3+</sup>.

*Journal of Chemistry and Technologies*. 2019. Т. 27 (2). С. 130-139.

4. Воробець В.С., Алонцева В.В., Колбасов Г.Я. Методи синтезу та електрокаталітичності властивості електродів на основі нанодисперсного TiO<sub>2</sub>. *Наукові записки НаУКМА*. 2014. Т. 157 : Хімічні науки і технології. С. 50-55.

5. Паньківська Ю.Б., Білявська Л.О., Повниця О.Ю., Загорний М.М., Рагуля А.В., Харчук М.С., Загородня С.Д. Антиаденовірусна активність наночастинок діоксиду титану. *Мікробіол. журн*. 2019. Т. 81, № 5. С. 73-84. doi: <https://doi.org/10.15407/microbiolj81.05.073>

6. Simon M., Saez G., Muggioli G., Lavenas M., Trequesser Q.L., Michelet C. et al. In Situ Quantification of Diverse Titanium Dioxide Nanoparticles Unveils Selective Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Toxicity. *Journal Nanotoxicology*. 2017. Vol. 11. P. 134-145.

7. Vasantharaja D., Ramalingam V., Aadinaath Reddy G. Oral Toxic Exposure of Titanium Dioxide Nanoparticles on Serum Biochemical Changes in Adult Male Wistar Rats. *Nanomed J*. 2015. Vol. 2 (1). P. 46-53.

8. Мізілевська М.Г., Коцюбинський В.О., Тадеуш О.Х., Сачко В.М., Оренчук О.Ю. Гідротермальний синтез нанодисперсного діоксиду титану (огляд). *Фізика і хімія твердого тіла*. 2016. Т. 17, № 1. С. 98-107.

9. Wang J., Zhou G., Chen C. Acute Toxicity and Biodistribution of Different Sized Titanium Dioxide Particles in Mice after Oral Administration. *The Journal of Physical Chemistry*. 2007. Vol. 168. P. 176-185.

10. Chen H.W., Su S.F., Chien C.T., Lin W.H. Titanium Dioxide Nanoparticles Induce Emphysema-Like Lung Injury in Mice. *FASEB J*. 2006. № 20. P. 2393-2395.

**ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА ТИТАНА, ПОЛУЧЕННОГО ПО ТЕХНОЛОГИИ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗЛОЖЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**Рябовол В.М.**

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

**Цель:** провести анализ литературных данных о методах получения, строения и токсического действия наночастиц диоксида титана. На основании данных разработчика проанализировать строение и физико-химические характеристики, исследовать острую токсичность и местное действие наночастиц диоксида титана.

**Методы:** гигиенический, токсикологический, библиографический, аналитический.

**Результаты.** Нанопорошок диоксида титана с фотокаталитическим эффектом практически монодисперсный, с размером

частиц в среднем 10 нм, имеет мезопористое строение, содержит мягкие агломераты от 50 нм до 500 нм, его удельная поверхность – 57,3 м<sup>2</sup>/г. Нанодиоксид титана, полученный термическим разложением, относится к малотоксичным и малоопасным веществам, DL<sub>50</sub> – более 5000 мг/кг при внутрибрюшинном введении мышам.

Указанный нанопорошок не раздражает кожу и слизистую оболочку глаз кроликов. По данным литературы определено, что при хроническом воздействии на лабораторных животных наночастицы TiO<sub>2</sub> накапливаются и способствуют повреждению тканей печени, почек, легких, селезенки, в частности, влияют на перекисное окисление липидов и существенно изменяют экспрессию генов, отвечающих за циркадиальные ритмы, процессы метаболизма и апоптоза.

**Ключевые слова:** наночастицы, нанопорошок, диоксид титана, токсикология, гигиена.

11. Sang X., Zheng L., Sun Q., Li N., Cui Y., Hu R., Gao G., Cheng Z. et al. The Chronic Spleen Injury of Mice Following Long-Term Exposure to Titanium Dioxide Nanoparticles. *J Biomed Mater Res A*. 2012. Vol. 100 (4). P. 894-902.
12. Бочарова Л.Ю., Срослов М.С., Точилкина Л.П., Ходыкина Н.В., Филатов Б.Н. Сравнительная оценка токсичности наночастиц диоксида титана и его макроаналога в субхроническом эксперименте. *Токсикологический вестник*. 2014. № 1. С. 18-26.
13. Duan Y., Liu J., Ma L., Li N., Liu H., Wang J., Zheng L., Liu C. et al. Toxicological Characteristics of Nanoparticulate Anatase Titanium Dioxide in Mice. *Biomaterials*. 2010. Vol. 31. P. 894-899. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.10.003.
14. Rihane N., Younes B., Amara S., Mrad I., Ben-Slama I., Jeljeli M., Omri K., Ghoul J.E. et al. Subacute Toxicity of Titanium Dioxide (TiO<sub>2</sub>) Nanoparticles in Male Rats: Emotional Behavior and Pathophysiological Examination. *Environ Sci Pollut Res*. 2015. Vol. 22. P. 8728-8737.
15. Petrarca C., Di Giampaolo L., Pedata P., Cortese S., Di Gioacchino M. Engineered Nanomaterials and Occupational Allergy. *Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health*. 2016. P. 27-46. doi org/10.1007/978-981-10-0351-6\_3
16. Scarino A., Noll A., Renzi P.M., Cloutier Y., Vincent R., Truchon G. et al. Impact of Emerging Pollutants on Pulmonary Inflammation in Asthmatic Rats: Ethanol Vapors and Agglomerated TiO<sub>2</sub> Nanoparticles. *Inhal Toxicol*. 2012. Vol. 24. P. 528-38.
17. Солоха Н.В. Фізіолого-гігієнічні і токсикологічні аспекти профілактики впливу нанопорошків дисиліциду хрому та нітриду титану на організм працівників: автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2018. 24 с.
18. Мельник Н.А. Узагальнення даних світової літератури щодо проникнення наночастинок металів транскутанним шляхом. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2017. № 1 (50). С. 59-68.
19. Зінченко Т.В. Гігієнічні і токсикологічні аспекти профілактики несприятливої дії наночастинок срібла: автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2011. 23 с.
- REFERENCES
1. Fujishima A. and Honda K. Electro Chemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. *Nature*. 1972 ; 238 (5358) : 37-38.
2. Myroniuk I.F. and Cheliadyn V.L. Metody oderzhannia dioksydu tytanu (ohliad) [Methods of Titanium Dioxide Obtaining (Review)]. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2010 ; 11 (4) : 815-831 (in Ukrainian).
3. Sokolskyi H.V., Zahoranyi M.M., Lobunets T.F., Tishchenko N.I., Shyrokov O.V., Rahulia A.V. et al. Fotoelektrokatalitychna dehradatsiia aminoazobarvnykiv dioksydom tytana z poverkhnevymy stanamy Ti<sup>3+</sup> [Photoelectrocatalytic Degradation of Amino Dyes by Titanium Dioxide with Ti<sup>3+</sup> Surface States]. *Journal of Chemistry and Technologies*. 2019 ; 27 (2) : 130-139 (in Ukrainian).
4. Vorobets V.S., Alontseva V.V. and Kolbasov H.Ya.

Metody syntezu ta elektrokatalitychni vlastyivosti elektrodiv na osnovi nanodispersnoho TiO<sub>2</sub>. [Methods of Synthesis and Electrocatalytic Properties of Electrodes Based on Nanodispersed TiO<sub>2</sub>]. *Naukovi zapysky NaUKMA. Vol. 157 : Khimichni nauky i tekhnolohii. 2014 : 48-55 (in Ukrainian).*

5. Pankivska Yu.B., Biliavska L.O., Povnytsia O.Yu., Zahorni M.M., Rahulia A.V., Kharchuk M.S. and Zahorodnia S.D. Antyadenovirusna aktyvnist nanochastynok dioksydu tytanu [Antiadenoviral Activity of Titanium Dioxide Nanoparticles]. *Mikrobiolohichnyi zhurnal. 2019 ; 81 (5). C. 73-84 (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.15407/microbiolj81.05.073>(in Ukrainian).*

6. Simon M., Saez G., Muggioli G., Lavenas M., Trequesser Q.L., Michelet C. et al. In Situ Quantification of Diverse Titanium Dioxide Nanoparticles Unveils Selective Endoplasmic Reticulum Stress-Dependent Toxicity. *Journal Nanotoxicology. 2017 ; 11 : 134-145.*

7. Vasantharaja D., Ramalingam V. and Aadinaath Reddy G. Oral Toxic Exposure of Titanium Dioxide Nanoparticles on Serum Biochemical Changes in Adult Male Wistar Rats. *Nanomed J. 2015 ; 2 (1) : 46-53.*

8. Mizilevska M.H., Kotsiubynskyi V.O., Tadeush O.Kh., Sachko V.M. and Orenchuk O.Yu. Hidrotermalniyi syntez na-

nodispersnoho dioksydu tytanu (ohliad) [Hydrothermal Synthesis of Nanodispersed Titanium Dioxide (Review)]. *Physics and Chemistry of Solid State. 2016 ; 17 (1) : 98-107 (in Ukrainian).*

9. Wang J., Zhou G. and Chen C. Acute Toxicity and Biodistribution of Different Sized Titanium Dioxide Particles in Mice after Oral Administration. *The Journal of Physical Chemistry. 2007 ; 168 : 176-185.*

10. Chen H.W., Su S.F., Chien C.T. and Lin W.H. Titanium Dioxide Nanoparticles Induce Emphysema-Like Lung Injury in Mice. *FASEB J. 2006 ; 20 : 239-2395.*

11. Sang X., Zheng L., Sun Q., Li N., Cui Y., Hu R., Gao G., Cheng Z. et al. The Chronic Spleen Injury of Mice Following Long-Term Exposure to Titanium Dioxide Nanoparticles. *J Biomed Mater Res A. 2012 ; 100 (4) : 894-902.*

12. Bocharova L.Yu., Sroslov M.S., Tochilkina L.P., Khodykina N.V. and Filatov B.N. Sravnitel'naya otsenka toksichnosti nanochastits dioksida titana i ego makroanaloga v subkhronicheskom eksperimente [Comparative Assessment of the Toxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles and its Macroanalogue in a Subchronic Experiment]. *Toksikologicheskii vestnik. 2014 ; 1 : 18-26 (in Russian).*

13. Duan Y., Liu J., Ma L., Li N., Liu H., Wang J., Zheng L., Liu C. et al. Toxicological Characteristics of Nanoparticulate Anatase Titanium Dioxide in Mice. *Biomaterials. 2010 ; 31 : 894-899. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.10.003.*

14. Rihane N., Younes B., Amara S., Mrad I., Ben-Slama I., Jeljeli M., Omri K., Ghoul J.E. et al. Subacute Toxicity of Titanium Dioxide (TiO<sub>2</sub>) Nanoparticles in Male Rats: Emotional Behavior and Pathophysiological

Examination. *Environ Sci Pollut Res. 2015 ; 22 : 8728-8737.*

15. Petrarca C., Di Giampaolo L., Pedata P., Cortese S., Di Gioacchino M. Engineered Nanomaterials and Occupational Allergy. In : *Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health. 2016 : 27-46. doi.org/10.1007/978-981-10-0351-6\_3*

16. Scarino A., Noni A., Renzi P.M., Cloutier Y., Vincent R., Truchon G. et al. Impact of Emerging Pollutants on Pulmonary Inflammation in Asthmatic Rats: Ethanol Vapors and Agglomerated TiO<sub>2</sub> Nanoparticles. *Inhal Toxicol. 2012 ; 24 : 528-38.*

17. Solokha N.V. Fiziolohohiihienichni i toksykolohichni aspekty profilaktyky vplyvu nanoporoshkiv dysylitsydu khromu ta nitrydu tytanu na orhanizm pratsivnykiv: avtoref. dys. ... kand. med. nauk [Physiological-and-Hygienic and Toxicological Aspects of the Prevention of the Effect of Chromium Disilicide and Titanium Nitride Nanopowder on the Organism of the Workers: Abs. Cand. Med. Sci. Diss.]. Kyiv ; 2018 ; 24 p. (in Ukrainian).

18. Melnyk N.A. Uzahalnennia danykh svitovoi literatury shchodo pronyknennia nanochastynok metaliv transkutannym shliakhom [Generalization of the World Literary Data on the Penetration of Metal Nanoparticles by Transcutaneous Route]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi. 2017 ; 1 (50) : 59-68 (in Ukrainian).*

19. Zinchenko T.V. Hiihienichni i toksykolohichni aspekty profilaktyky nespriatlyvoi dii nanochastok sribla : avtoref. dys. ... kand. med. nauk [Hygienic and Toxicological Aspects of the Prevention of the Adverse Effects of Silver Nanoparticles: Abs. Cand. Med. Sci. Diss.]. Kyiv ; 2011 : 23 p. (in Ukrainian).

Надійшло до редакції 21.07.2020