

# Nanoanyagok alkalmazásának munkabiztonsági vonatkozásai

## Effect of nanomaterials on work safety

M. R. ZÁKÁNYINÉ<sup>1</sup>, E. JÁRDÁN<sup>2</sup>, B. ZÁKÁNYI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Miskolci Egyetem, Alkalmazott Földtudományi Kutatóintézet, zakanyine@gmail.com

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Alkalmazott Földtudományi Kutatóintézet, afkje@uni-miskolc.hu

<sup>3</sup>Miskolci Egyetem, Környezetgazdálkodási Intézet, zakanyib@gmail.com

*Absztrakt. Napjainkban, köszönhetően speciális tulajdonságaiknak a nanoanyagok egyre jelentősebb érdeklődést keltenek, ipari alkalmazásuk egyre inkább terjed. Különleges tulajdonságaikat főként annak köszönhetik, hogy a nanoanyagok főbb jellemzői nem minden esetben ugyanolyanok, mint ugyanannak az anyagnak a normál mérettartományú változata, sőt adott esetben akár jelentősen eltérhetnek, mindez főként a megnövekedett felületnek, illetve a kis méretű anyagok speciális fizikai-kémiai tulajdonságainak köszönhető. Miközben ezen anyagok az iparban jelentős új funkciót töltenek be, a környezettel és a biológiai szervezetekkel kialakuló kölcsönhatásaik egyre kiszámíthatatlanabbak, így alkalmazásuk kapcsán például humánbiztonsági szempontból a bizonytalanság egyre nagyobb. A rendkívül gyors technológiai fejlődés következtében ezen anyagok jóval hamarabb alkalmazásra kerültek, mint ahogyan az alkalmazásukhoz kapcsolódó jogi szabályozás kialakulhatott volna, így jelenleg a nanoanyagok alkalmazására vonatkozó kötelező érvényű rendelet jelenleg nem érhető el. Jelen pillanatban a nanoanyagot gyártó maga felel a termékek biztonságáért. Természetesen, mindemellett a kémiai biztonsághoz kapcsolódó jogi szabályozás és szabványok kezelésükhöz kiváló alapot jelentenek, azonban az anyagok specifikus tulajdonságai, újszerűsége és a hatásmechanizmusra vonatkozó hiányos ismeretek következtében egy kockázatértékelés elkészítése mégis kihívást jelenthet a szakember számára.*

*Abstract. Nowadays, due to their special properties, nanomaterials are gaining more and more interest and their industrial application is increasing. Their specific properties are mainly due to the fact that the main characteristics of nanomaterials are not always the same as the normal size range of the same material. While these materials fulfill an important new function in the industry, their interactions with the environment and biological organisms are becoming increasingly unpredictable, increasing uncertainty, for example, in their application to human safety. Due to the very rapid technological development, these substances have been used much earlier than the legal framework for their application could have developed, and therefore a binding regulation on the use of nanomaterials is currently not available. At this moment, the manufacturer of the nanomaterial is responsible for the safety of the products. Of course, however, chemical safety legislation and standards provide an excellent basis for their management, but due to their specific properties, novelty and lack of knowledge of the mechanism of action, risk assessment can still be a challenge for the practitioner.*

## Bevezetés

A nanotechnológia az energiatermelés, anyagtudomány és a jövő környezetvédelmének alappillére, a tudományos fejlődés elengedhetetlen része, mely új lehetőséget, irányt mutat a fejlődés számára, azonban számos területen, úgy mint a humánbiztonság területén az anyagok hatásmechanizmusa rosszul körülhatárolható, így tehát a jövőbeli biztonságos alkalmazhatóság alapfeltétele, hogy a nanoanyagok fejlesztésével párhuzamosan a megfelelő szabályozás, az anyagok rendszerbe foglalása, a fő használati elvek meghatározásra kerüljenek. Az általunk megkezdett kutatás során célunk, a nanorendszerek főbb jellemzőinek, a problémakörnek közérthető módon történő összefoglalása, a szakemberek figyelmének felhívása.

## 1. Nanoanyagok fizikai-kémiai tulajdonságai

A definíció szerint az összes nanoanyag egyetlen közös tulajdonsággal bír, ez pedig az, hogy az összes „kicsi”. Mindezen túl, vannak azonban más fizikai-kémiai változók is, amelyek jelentősen befolyásolják a nanoanyagok tulajdonságait és a toxicitást. Ilyen lehet például a részecskék morfológiája, kémiai összetétele, felületi szerkezete, töltése, felületi kémiája, oldhatósága (oldódása) és agglomerációs állapota. Minden egyes tulajdonság eltérő toxicitást eredményezhet az anyagok esetében [1]. A nanorendszerek főbb típusait a első táblázatban foglaljuk össze.

	Diszpergált fázis	Diszperziós közeg	A rendszer jelölése	A rendszer típusa	Példák
1.	Szilárd	Folyadék	S/L	szolok, szuszpenziók	víz zavarossága, fém- vagy sószolok, baktériumok
2.	Folyadék	Folyadék	L/L	emulziók	tej, nyersolaj, kenőanyagok
3.	Gáz	Folyadék	G/F	gázemulziók, habok	szappanhab
4.	Szilárd	Szilárd	S/S	szilárd kolloid oldatok	ásványok, ötvözetek (acél, öntött vas)
5.	Folyadék	Szilárd	L/S	porózus testek, gélek, kapilláris rendszerek	adszorbensek, talajok, egyes ásványok (opál, igazgyöngy)
6.	Gáz	Szilárd	G/S	porózus és kapilláris rendszerek	szilikagél, pemza, aktív szenek
7.	Szilárd	Gáz	S/G	aeroszolok (por, füst)	cigaretta- és szén-, füst, kozmikus por
8.	Folyadék	Gáz	L/G	aeroszolok (kód)	ködök, felhők
9.	Gáz	Gáz	G/G	sűrűség-fluktuációkat tartalmazó rendszerek	a Föld atmoszférája

1.ábra. Diszperz rendszerek

## 1.1. Méret

A szemcseméret csökkentése azzal az előnnyel jár, hogy az anyagnak olyan új tulajdonságai jelennek meg, amelyek a felhasználhatóság szempontjából rendkívül előnyösek. A diszperz rendszerek méretére vonatkozó információt a második táblázatban foglaljuk össze. Különös érdeklődés mutatkozik például a rák kezelésére szolgáló nanomedicinák fejlesztése iránt, mivel a nanoanyagok kis mérete elősegítheti a passzív eljuttatást a daganatok pontos helyére. Az arany- és a vas-oxid-nanorészecskék méretfüggő biomedicinális alkalmazásait továbbra is nagy lelkesedéssel vizsgálják az új nano mérettartományban megjelenő tulajdonságok miatt.

Az arany-nanorészecskék például nagymértékben képesek elnyelni és szétszórni a közeli infravörös (NIR) fényt, ami lehetővé teszi azok újszerű képalkotó módokként való felhasználását. Ez a fényezés a NIR-tartományban lehetővé teszi, hogy az arany-részecskéket használják kontrasztanyagként, és ezáltal elősegíti a test pontosabb megjelenítését. Ezenkívül az abszorbeált NIR fény hőn történő átalakulása és felhasználható lokális fototermikus hatások előállítására is, lehetővé téve a tumorsejtek megsemmisülését. Alapvető fontosságú tehát, hogy az arany nanorészecskék toxicitását klinikai hatékonyságuk mellett minél nagyobb pontossággal értékeljék [1].

Diszperz rendszer	Mérettartomány
Homokos talaj	>50 $\mu\text{m}$
Porszerű talaj	1-50 $\mu\text{m}$
Emberi vér vörösvérsejtjei	7 $\mu\text{m}$
Bélbaktérium ( <i>Escherichia coli</i> )	3 $\mu\text{m}$
Influenzavírus	0.1 $\mu\text{m}$ -100 $\mu\text{m}$
Kék aranyzol	50 nm
Élővizek lebegő anyaga	10-100 nm
Füst (faszén égetése során keletkezett)	30-40 nm
Vörös aranyzol	20 nm
Glikogénmolekula	10 nm
Aranyszol csírarészecskéi	3 nm
Aktív szén mikropórusai	1-10 nm

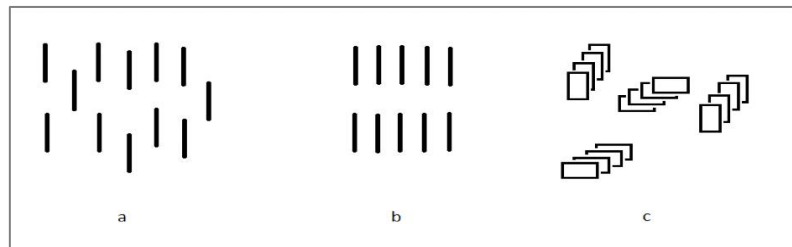
2.ábra. Diszperz rendszerek részecskeméret-tartománya

A vas-oxid mágneses tulajdonságai felhasználhatók a mágneses rezonancia képalkotáshoz (MRI). Ezen túlmenően vas-oxid-nanoanyag-származékokat lehet alkalmazni gyógyszer szállító hordozókként. Bár az „ömlesztett” vas-oxidot jelenleg klinikai körülmények között használják képalkotó célokra, a nanoanyagok fejlesztése erre a célra javíthatja azok hatékonyságát összehasonlítva a hagyományos megközelítésekkel. Ugyanakkor a vas-oxid-nanorészecskék toxicitása jóval nagyobb volt, mint nagyobb társaiké, patkányok intratrahealis instillációja és a tüdőhámsejtek expozíciója után [2]. Különösen aggasztó a vas oxidatív stressz indukálására való képessége. A részecskék toxicitásának csökkentése és a biokompatibilitás javítása céljából általánosan alkalmazott stratégia a felületi bevonatok (például polimerek) használata. Ezt a megközelítést a részecskeszuszpenziók kolloid stabilitásának javítására is használják (azaz azok aggregációjának csökkentésére). Az alkalmazott módosítás jelentős mértékben képes befolyásolni a részecskék toxicitását. A részecskék méretéhez kapcsolódóan széles körben bebizonyították, hogy kritikusak potenciális toxicitásuk szempontjából,

így a részecskeméret csökkenése gyakran megfelel a különféle anyagok fokozott toxicitásainak, így például korom (pl. [3]), a polisztirolt (pl. [4]), titán-dioxid (pl. [5]) és ezüst (pl. [6]) esetében. Fontos annak tanulmányozása, hogy az nanoanyagok viselkedése miért és miként különbözik a nagyobb társaik viselkedésétől, mivel ezek toxicitását nem lehet egyszerűen extrapolálni ugyanazon anyag ömlesztett formáiból. Ez megköveteli, hogy megvizsgálják a nanoanyagok méretének és más fizikai-kémiai tulajdonságainak a toxicitásukhoz való hozzájárulását.

## 1.2. Morfológia

A nanoanyagok morfológiája (gömb, cső, szál, pálcika, stb. ld. 3. ábra) döntő szerepet játszik azok osztályozásában valamint tulajdonságaikat és toxicitásukat illetően. A szénnanoncsövek (CNT) struktúrájukat tekintve rostszerű megjelenésűek, ezeket nagy méretarányú nanoanyagoknak (HARN) nevezik. A nanomedicina területén számos vita folyt a CNT-k használatáról, hogy üreges beljesük miatt felhasználható-e egyes anyagok szervezetbe történő bejuttatására.



3. ábra. Különböző alakú részecskék mezomorf elrendeződési lehetőségei: pneumatikus (a), szmektikus (b) és taktoid (c)

A patogén rostokhoz hasonló szerkezeti tulajdonságaik miatt (alak, hossz) a CNT-k az azbesztszerű anyagok által kiváltott hatásokat okozhatják. Az azbeszt által okozott toxicitás és az anyag tulajdonságai közötti kapcsolatot illetően robusztus szerkezeti-aktivitási kapcsolat áll fenn a rostok hosszával (>10 nm), a bioperzisztenciával és az oldalaránnyal (>3:1). Kimutatták, hogy a CNT-kkel szemben állított paradigmák a rost szálak patogenitását illetően helytállóan bizonyulnak, miszerint a hosszuk kritikus a patogenitás szempontjából. Ezen tényekből kifolyólag az orvosbiológiában történő alkalmazáshoz, a toxicitás csökkentése érdekében bizonyos módosítások szükségesek (pl.: alak, felszíni tulajdonságok). A CNT funkcionálásának mértéke szabályozni képes az anyag eloszlását és a szervezetből való eltávolítását. A közeljövőben fokozott figyelmet kell fordítani a biológiai úton lebomló HARN struktúrák kialakítására, amelyek biztosíthatják az orvostudományban történő alkalmazás biztonságosabbá tételét.

Orvosbiológiában történő alkalmazásra arany (gömbös megjelenésű) részecskék és nanopálcikák kifejlesztése történt meg. Ebben az esetben tanulmányozható, hogyan befolyásolja a részecskék alakja az anyag toxicitását. Az arany nanopálcikák és a nanogömbök hatása összehasonlításra került. A pálcikás szerkezeti megjelenésű nanoanyag a vizsgálatok során számos egészségkárosodáshoz vezető tünetet okozott, ezzel szemben a nanogömbök toxicitása közel elhanyagolhatóan mutatkozott. Tehát következtetni lehet arra, hogy a részecskék alakjának döntő szerepe van azoknak az élő szervezetre gyakorolt hatását illetően, de emellett nem lehet figyelmen kívül hagyni a felületek bevonatának

hatását sem, mivel a kísérletek során ezek különböztek. Az eddig elvégzett vizsgálatok indokolják a részecskék alakja és azok toxicitása közti összefüggések további kutatását [1].

### 1.3. Összetétel

A nanoanyagok állhatnak egyetlen alkotóelemből, vagy lehetnek két vagy több anyagból álló összetett anyagok. A besorolás céljából a nanoanyagokat gyakran összetételük szerint kategorizálják: szén-alapú, szerves és szervesetlen polimerek, valamint fém- és fém-oxid-vegyületek vagy kompozitok. A jelenlegi kutatások eredményei arra utalnak, hogy nem minden nanoanyag bizonyul ugyanolyan károsnak. Például az ezüst-nanorészecskék következetesen mérgezőek a különböző modellekben (például [7]), míg a TiO<sub>2</sub> gyakran kimutathatóan alacsony toxicitású (például [8]).

Nagyon nagy érdeklődés mutatkozik a kvantumpontok (QD) mint képalkotó anyagok felhasználhatóságának vizsgálatára betegségek (például rák) diagnosztizálása céljából. A QD-k egy nehézfém-ből (általában kadmium-szelenidből vagy telluridból) állnak elő valamiféle felületi bevonattal (például cink-szulfid héj). Ugyanakkor kritikus pontot jelent a QD biztonságával kapcsolatban összetételük (mivel a kadmium természeténél fogva mérgező) és a nano mérettartományban ez a tulajdonság felerősödhet. A felületkezeléseket (bevonatot és funkcionálizálást) gyakran vezetik be a QD stabilitásának fokozására, a kadmium szivárgásának megakadályozására a QD magból. Bizonyított, hogy a cink-szulfid-bevonat képes megvédeni a kadmiumot a QD-kből történő felszabadulás ellen, ezáltal a toxicitást csökkentve [9].

A nanoanyagok fejlesztésének fontos szempontja tehát a részecskék biológiai lebonthatóságának módosítására való képesség vizsgálata, amelyre szükség van a nanoanyagok hatásának időtartamának szabályozása, illetve a humán szervezetre gyakorolt hatás lehatárolása szempontjából.

### 1.4. Felületi tulajdonságok

A nanoanyagok felületi tulajdonságai alapvető fontosságúak toxikusságuk szempontjából, hiszen nagymértékben meghatározza befolyásolja a felület, hogy az adott sejt hogyan reagál, amikor kapcsolatba kerül az részecskével. Ez arra enged következtetni, hogy a felület sokkal lényegesebb lehet, mint a tömeg, az egyes nanoanyagok biológiai hatásának mértékére [10]. Mindezen túl az is kijelenthető, hogy a felület nem az egyetlen mozgatórugója a biológiai reakcióképességnek és a felület tulajdonságai is igen fontosak. A nanoanyagok felületének módosítása stratégiaként szolgál az anyag stabilitásának javítására, az aggregáció csökkentésére, a nanoanyagok célbajuttatására meghatározott helyekre. Ennek következtében rendkívül fontos mérlegelni az ilyen módosításoknak az anyagok toxicitására gyakorolt hatását.

Az arany-nanorészecskékre felvihető felületi bevonatok kapcsán végzett vizsgálat például kimutatta, hogy az arany-bevonat képes toxikus hatást gyakorolni. Például, a cetil-trimetil-ammónium-bromidot (CTAB) általában használják a szintézis során a fedőanyagként az arany-részecskék méretének és alakjának szabályozására [11]. A CTAB mindazonáltal kiválthatja a toxicitást, míg a CTAB eltávolítása elősegítheti az arany-részecskék aggregálódását [11], ami veszélyeztetheti azok hatékonyságát. A CTAB-al stabilizált arany-nanorészecskék méregtelenítését számos módszerrel megkíséreltek javítani

így például az nanorészecskék felületét be lehet vonni polimerrel a CTAB-tól kevésbé toxikus anyagokra cserélve [11], hogy csökkentsék a CTAB toxicitás kiváltásának valószínűségét.

A PEG (poli-etilén-glikol) bevonattal ellátott QD-k csökkentik a makrofágok in vitro felvételét [12], ami valószínűleg megnöveli a keringési időt a testben.. Általános megközelítés tehát a polimer bevonatok használata [13]. Bebizonyosodott azonban, hogy a polimer megválasztása kritikus jelentőségű a kívánt eredmény elérése és a toxicitás ellenőrzése érdekében. A kationos polimert (etilén-imint) (PEI) használják a vas-oxid-NMR stabilizálására, de a polimer képes fokozni a nanoanyagok toxicitását [13]. A PEI és PEG kopolimer bevonat hatékonyan csökkentette a toxicitást és fokozta a kolloid stabilitást.

## 1.5. Oldódás

A nanoanyagok oldhatóságának (oldódása) hozzájárulását a biológiai válaszra, adott esetben szintén ki kell értékelni, mivel rendkívül nehéz meghatározni, hogy maguk a nanoanyagok vagy az ionok felszabadulása vagy mindkét tényező kombinációja felelős az esetlegesen megfigyelt toxikus hatásért. Az ezüst nanorészecskék antibakteriális tulajdonságait kihasználják az orvostechikai eszközökben (például katéterekben), a sebkezelésekben és számos fogyasztási cikkben, például textil- és élelmiszer-csomagolásban. Aggodalomra ad azonban okot, hogy az ezüst nanorészecskék széles körű használata az ezüstrrel szembeni baktériumokkal szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet, és ezt gondosan ellenőrizni kell.

Az ezüst nanorészecskék nagyon mérgezőek, és toxicitásukat számos célhelyen megvizsgálták, ideértve például a tüdőt [14], a bőrt (pl. [15]), a bélrendszert (pl. [6]) és a májat. (pl. [8]). Vita folyik arról, hogy a megfigyelt toxicitás részecske- vagy ion-közvetített hatásokból származik-e. Az ezüst részecskék antibakteriális tulajdonságai mérettől függenek, a kisebb részecskék nagyobb antibakteriális hatást mutatnak. Azt sugallták, hogy az ezüst antibakteriális tulajdonságai abból fakadnak, hogy képesek felszabadítani az ezüstionokat, a kisebb részecskék viszonylag nagy felületük miatt nagyobb kapacitással rendelkeznek erre a hatásmódra [16]. Ezzel szemben az Ag oldódása a májsejt-sejttenyésztő tápközegben nem magyarázza a nanoanyag viszonylag magas toxicitását a [8] primer emberi májsejtekre [17].

A részecskék feloldódásának hozzájárulása más nanoanyag típusokhoz, például a cink és a réz-oxidok szintén relevánsak lehetnek, és további vizsgálatokat igényelnek. A nanorészecskék oldhatóságára ezért van tehát szükség és összehasonlító célokra indokolt lehet az „ionos kontrollok” alkalmazása.

## 1.6. Aggregáció

A nanoanyagok hajlamosak nagyobb aggregátumok képződésére biológiai közegben, és a nano diszperziók instabilitása befolyásolhatja azok hatékonyságát és toxicitását. A nanoanyagok, az idő előrehaladtával aggregálódnak, összeépülnek a vizes közegekben, mely a biológiai szervezetekre gyakorolt toxikus hatásukat nagyban befolyásolhatja. Mindezen túl az orvosi biológiai alkalmazásokhoz kívánatos a nanoanyagok jól diszpergált szuszpenzióinak előállítása. Például a CNT-k (carbon nanotubes) nem oldódnak vizes közegben, és ezek diszpergálásának és biokompatibilitásának javítása érdekében felületüket úgy funkcionalizálják, hogy felhasználásukat a különböző típusú

alkalmazásokban lehetővé tegyék [18]. Mint fentebb tárgyaltuk, a felületi bevonatok használata gyakran alkalmazott stratégia az NM szuszpenziók (pl. [13]) kolloid stabilitásának javítására (az aggregáció csökkentésére).

A részecskék aggregációjának sebessége vizes közegben részben a részecskék ütközésének gyakoriságtól és részecske-közeg egymásra hatásának mértékétől függ. Kiemelkedő jelentőségű, hogy a kezdeti ütközés után a részecskék önmagukban maradhatnak, vagy aggregátumot képezhetnek. Ennek a jelenségnek számos következménye van, például az anyagoknak a berendezések falához történő hozzátapadása továbbá befolyásolhatja a toxikológiai reakciót, mivel a nanoanyagok egy nagy részecskeként viselkedhetnek, és ezzel elveszítik a kémiai és toxikológiai a „nano” formájukhoz kapcsolódó jellemzőiket. Ezért figyelembe kell venni a szabad monodiszpergált és aggregált formájú nanoanyagok valószínű létezését a valós életbeli expozíciós forgatókönyvekben, és ezeket az információkat a toxicitási tesztek során figyelembe kell venni.

A nanoanyagok diszperzításfokának mértéke javítható, ideértve a diszpergálószeres (például fehérjék, mosó- és oldószeres), a mechanikai és fizikai folyamatok (például ultrahangos kezelés és keverés) alkalmazásával, valamint a diszperziós közeg ionerősségének és pH-jának manipulálásával. [1]

## 1.7. Töltés

A nanoanyagok felületi töltését elsősorban azok összetétele és az anyagok felületén elhelyezkedő funkciós csoportok határozzák meg. A nanorészecskék töltése nagymértékben képes befolyásolni a toxicitásuk mértékét és mechanizmusát. A legfrissebb tanulmányok kimutatták, hogy a kationos nanorészecskék általában toxikusabbak, mint az anionos vagy semleges részecskék (például [19]). Ez a pozitív töltésű részecskék és a sejtmembránok anionos citoszoloz felülete közötti elektrosztatikus kölcsönhatásokból származhat.

## 2. Összegzés

Rengeteg információ áll rendelkezésre a különféle típusú anyagok patogenitásáról, amelyeket felhasználhatunk a nanoanyagok biztonságának megismerésére. Nagyon sok információ áll rendelkezésre a fémfüstök, por, szilícium-dioxid, azbeszt és más szintetikus szálak, valamint a légszennyező részecskék toxikológiájáról. Ezek a korai vizsgálatok integráltak annak bizonyításához, hogy a kis részecskék (<100 nm) egyedi toxikológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Ez az információ rendkívül hasznosnak bizonyult a nanotoxikológiai vizsgálatok megtervezésében.

Az NM biztonság szempontjából kritikus szempont az olyan robusztus módszerek kidolgozása, amelyek megbízhatóan megjósolják az anyagok emberre gyakorolt toxicitását. Jelenleg a nemzetközi tudományos közösség összehangolt erőfeszítéseket tesz a nanorészecskék toxicitási értékelésének harmonizált megközelítéseinek kidolgozására. Ez döntő fontosságú, mivel kevés információ áll rendelkezésre az emberek nanoanyag-expozícióra adott reakciójáról, és eddig csak néhány ellenőrzött humán expozíciós vizsgálatot végeztek (pl. [20]).

A nanorészecskék sokfélesége valamint a termelésben megnövekedett jelenlétük következtében ezek biztonságát értékelni kell, hangsúlyt fektetve az állatkísérletek minimalizálására és az állatkísérletek in vitro alternatíváinak kifejlesztésének elősegítésére.

Napjainkban már elkerülhetetlen, hogy a nanoanyagok szándékos expozíciója növekedjen, mivel azok felhasználása folyamatosan növekszik mind az iparban és a nanomedicina területén, ezért alapvető fontosságú, hogy biztonságosságot alaposan értékeljék. Óriási növekedés tapasztalható a nanoanyagokkal kapcsolatos felmérő tanulmányok számában, és így történt némi előrelépés a biztonság értékelésére alkalmazott megközelítés tekintetében. Végső soron kívánatos az expozícióval és a veszélyekkel kapcsolatos információk kombinálása az anyagok kockázatértékelésének elvégzéséhez.

## Köszönetnyilvánítás

A kutatómunka a Miskolci Egyetemen működő Alkalmazott Földtudományi Kutatóintézet GINOP-2.3.2-15-2016-00010 jelű „Földi energiaforrások hasznosításához kapcsolódó hatékonyság növelő mérnöki eljárások fejlesztése” projektjének részeként – a Széchenyi 2020 program keretében – az Európai Unió támogatásával, az Európai Strukturális és Beruházási Alapok társfinanszírozásával valósul meg.

## Hivatkozások

- [1] B. Fadeel (2014), *Handbook of Safety Assessment of Nanomaterials: From Toxicological Testing to Personalized Medicine*, Pan Stanford Publishing,
- [2] Zhu, M. T., Feng, W. Y., Wang, B., Wang, T. C., Gu, Y. Q., Wang, M., Wang, Y., Ouyang, H., Zhao, Y. L., and Chai, Z. F. (2008). *Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats*. *Toxicology*, 247, pp. 102–111.
- [3] Li, X. Y., Brown, D., Smith, S., MacNee, W., and Donaldson, K. (1999). *Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats*. *Inhal. Toxicol.*, 11, pp. 709–731.
- [4] Brown, D. M., Wilson, M. R., MacNee, W., Stone, V., and Donaldson, K. (2001). *Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 175, pp. 191–199.
- [5] Ferin, J., Oberdorster, G., and Penney, D. P. (1992). *Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats*. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 6, pp. 535–542.
- [6] Gaiser, B. K., Fernandes, T. F., Jepson, M., Lead, J. R., Tyler, C. R., and Stone, V. (2009). *Assessing exposure, uptake and toxicity of silver and cerium dioxide nanoparticles from contaminated environments*. *Environ. Health.*, 8(Suppl 1), p. S2.
- [7] Gaiser, B. K., Fernandes, T. F., Jepson, M. A., Lead, J. R., Tyler, C. R., Baalousha, M., Biswas, A., Britton, G. J., Cole, P. A., Johnston, B. D., Ju- Nam, Y., Rosenkranz, P., Scown, T. M., and Stone, V. (2012). *Interspecies comparisons on the uptake and toxicity of silver and cerium dioxide nanoparticles*. *Environ. Toxicol. Chem.*, 31, pp. 144–154.
- [8] Kermanizadeh, A., Pojana, G., Gaiser, B. K., Birkedal, R., Bilaničová, D., Wallin, H., Jensen, K. A., Sellergren, B., Hutchison, G. R., Marcomini, A., and Stone, V. (2013). *In vitro assessment of*



*engineered nanomaterials using a hepatocyte cell line: cytotoxicity, pro-inflammatory cytokines and functional markers.* *Nanotoxicology*, 7, pp. 301–313.

- [9] Derfus, A. M., Chan, W. C. W., and Bhatia, S. N. (2004). *Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots.* *Nano Lett.*, 4, pp. 11–18.
- [10] Duffin, R., Tran, L., Brown, D., Stone, V., and Donaldson, K. (2007). *Proinflammatory effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity.* *Inhal. Toxicol.*, 19, pp. 849–856.
- [11] Schaeublin, N. M., Braydich-Stolle, L. K., Maurer, E. I., Park, K., MacCuspie, R. I., Afrooz, A. R., Vaia, R. A., Saleh, N. B., and Hussain, S. M. (2012). *Does shape matter? Bioeffects of gold nanomaterials in a human skin cell model.* *Langmuir*, 28, pp. 3248–3258.
- [12] Clift, M. J., Rothen-Rutishauser, B., Brown, D. M., Duffin, R., Donaldson, K., Proudfoot, L., Guy, K., and Stone, V. (2008). *The impact of different nanoparticle surface chemistry and size on uptake and toxicity in a murine macrophage cell line.* *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 232, pp. 418–427.
- [13] Schweiger, C., Pietzonka, C., Heverhagen, J., and Kissel, T. (2011). *Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly(ethylene imine)- g-poly(ethylene glycol) for potential biomedical application: synthesis, stability, cytotoxicity and MR imaging.* *Int. J. Pharm.*, 408, pp. 130–137.
- [14] Foldbjerg, R., Dang, D. A., and Autrup, H. (2011). *Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549.* *Arch. Toxicol.*, 85, pp. 743–750.
- [15] Arora, S., Jain, J., Rajwade, J. M., and Paknikar, K. M. (2008). *Cellular responses induced by silver nanoparticles: in vitro studies.* *Toxicol. Lett.*, 179, pp. 93–100.
- [16] Lok, C. N., Ho, C. M., Chen, R., He, Q. Y., Yu, W. Y., Sun, H., Tam, P. K., Chiu, J. F., and Che, C. M. (2007). *Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities.* *J. Biol. Inorg. Chem.*, 12, pp. 527–534.
- [17] Kermanizadeh, A., Gaiser, B. K., Ward, M. B., and Stone, V. (2013). *Primary human hepatocytes vs. hepatic cell line: assessing their suitability for in vitro nanotoxicology.* *Nanotoxicology*, 7, pp. 1255–1271.
- [18] Bianco, A., Kostarelos, K., and Prato, M. (2011). *Making carbon nanotubes biocompatible and biodegradable.* *Chem. Commun. (Camb.)*, 47, pp. 10182–10188.
- [19] Prach, M., Stone, V., and Proudfoot, L. (2013). *Zinc oxide nanoparticles and monocytes: impact of size, charge, and solubility on activation status.* *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 266, pp. 19–26.
- [20] Mills, N. L., Amin, N., Robinson, S. D., Anand, A., Davies, J., Patel, D., de la Fuente, J. M., Cassee, F. R., Boon, N. A., MacNee, W., Millar, A. M., Donaldson, K., and Newby, D. E. (2005). *Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in man?* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 173, pp. 426–431.