



УДК 504.064:001.8; 572.1/4; 574.5

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЭЛЕКТРОННОЙ БАЗЫ ДАННЫХ В ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ УГЛЕРОДНОГО НАНОСТРУКТУРНОГО МАТЕРИАЛА

**А.А. Гусев, Н.Е. Копытова
А.С. Дудов, О.В. Захарова
И.А. Полякова, О.Н. Зайцева
А.В. Емельянов**

*Тамбовский государственный
университет
им. Г.Р. Державина,
Россия, 392000, г. Тамбов,
ул. Интернациональная, д. 33
E-mail: nanosecurity@mail.ru*

С использованием сведений мировой научной литературы, входящих в состав контента базы данных «Биобезопасность наноматериалов» проведена оценка уровня опасности промышленно производимого углеродного наноматериала на основе многостенных углеродных нанотрубок методом математического моделирования. Показано, что указанный наноматериал обладает высокой степенью опасности и данная оценка опасности достоверна.

Ключевые слова: база данных, наноматериалы, многостенные углеродные нанотрубки, математическое моделирование, экотоксикология, нанотоксикология.

Введение

Уникальные свойства наноматериалов и их биологическая активность могут быть использованы в различных областях, в частности, для адресной доставки лекарственных препаратов, для борьбы с онкологическими заболеваниями и инфекциями, для целей генной и молекулярной инженерии, для улучшения качества окружающей среды, в парфюмерно-косметической и пищевой промышленности и многих других областях применения. Использование нанотехнологий и наноматериалов бесспорно является одним из самых перспективных направлений науки и техники в XXI веке [1].

Однако кроме блестящих технологических, экономических и эксплуатационных характеристик наноматериалы обладают комплексом физических и химических свойств и биологических действий, которые обусловлены увеличением химического потенциала веществ на межфазной границе высокой кривизны, большой удельной поверхностью, высокой адсорбционной и аккумулирующей способностью. Все это ведет к накоплению наноматериалов в растительных, животных, а также в микроорганизмах, передаче их по пищевой цепи, что, тем самым, увеличивает вероятность их поступления в организм человека. В то же время, лишь 2% опубликованных исследований в сфере нанотехнологий касаются проблемы рисков их воздействия на здоровье человека и окружающую среду [2].

При этом отмечается отсутствие или недоступность новых баз данных, опирающихся на экспериментальные данные по токсичности отдельных наноматериалов [1].

Существуют проекты, направленные на решение данной проблемы. Одним из них является «Единая компьютерная база данных по наноматериалам и нанотехнологиям, используемым в Российской Федерации (реестр)», находящаяся в свободном доступе на сайте НИИ питания РАМН [3].

Указанная база данных создана в целях информирования о наноматериалах и продукции наноиндустрии, используемых в Российской Федерации и зарубежных странах. Она содержит сведения о производителях, наименовании продуктов, их химическом и ингредиентном составе, применяемых наночастицах и наноматериалах, области использования, сведения о Государственной регистрации, ссылки на дополнительные информационные источники.

В то же время, данный проект не предполагает размещения информации о токсикологических свойствах наноматериалов, что ограничивает область его применения.

База данных [4], разработанная в Московском государственном университете пищевых производств (составитель: проф. К.И. Попов) содержит информацию о 559 документах по вопросам контроля содержания наночастиц в сельскохозяйственной, пищевой продукции и упаковочных материалах. Недостатком данного проекта является то, что он не содержит полных версий указанных документов, а так же ссылок на них.

Таким образом, актуальна разработка базы данных содержащей полнотекстовые версии научных публикаций, методических пособий и нормативно-правовых документов в области экологической безопасности наноматериалов.

На данный момент для большинства наноматериалов практически отсутствует экотоксикологическая и гигиеническая характеристика [1]. Между тем токсикологическая оценка наноматериалов должна формироваться на большом количестве исследований с применением современного аналитического оборудования. При этом объем промышленно производимых наноматериалов ежегодно значительно увеличивается, что свидетельствует о практической невозможности в ближайшее время дать полную характеристику всех важнейших наноматериалов, поскольку для этого потребуется привлечение неприемлемо огромных трудовых и материальных ресурсов.

Выходом может стать применение методов математического моделирования, успешно используемых в экологии [5] и токсикологии. Существуют шкалы приоритетов опасности [6], которые позволяют на базе уже имеющейся научной информации о свойствах наночастиц и об их биологическом действии с использованием математических моделей предсказать потенциальную степень их опасности для биологических систем. На основе этого прогнозирования возможно проводить классификацию наноматериалов по степени опасности. Для наноматериалов с низким потенциалом опасности целесообразно проведение стандартных для этого класса химических веществ или соединений токсикологических исследований, для наночастиц, со средней степенью опасности, сфера планируемых исследований должна быть расширена рядом специальных тестов и, для объектов с высокой степенью опасности, токсикологическая оценка должна осуществляться в полном объеме.

Использование базы данных, содержащей научно-техническую информацию по безопасности наноматериалов и инструменты ее эффективной обработки, способно существенно упростить и ускорить указанную прогнозно-аналитическую процедуру.

Объекты и методы исследования

В качестве методик использовались сбор, анализ и систематизация имеющейся в мировой научно-методической и нормативно-правовой литературе информации по проблеме безопасности наноструктурных материалов для представления её в объективной форме электронной базы данных. При этом работа проводилась в несколько этапов:

1. Поиск соответствующей информации в интернет-источниках, периодической научной литературе, учебно-методических пособиях и сборниках, нормативно-правовых документах и др.
2. Отбор наиболее актуальной и валидной информации.
3. Разработка логической структуры базы данных, включая систему гиперссылок, запросов, фильтров, отчетов и т. д.
4. Создание программной оболочки.
5. Заполнение базы данных информационным контентом.
6. Тестирование пилотной версии проекта, регистрация сбоев, формирование окончательной версии.
7. Подготовка документации для государственной регистрации базы данных в качестве объекта интеллектуальной собственности.

С целью практического применения результата интеллектуальной деятельности – базы данных «Биобезопасность наноматериалов» была проведена оценка уровня опасности промышленно производимого углеродного наноматериала на основе многостенных углеродных нанотрубок методом математического моделирования с использованием контента базы данных.

Проводилось отнесение исследуемого углеродного наноматериала к одному из трёх уровней потенциальной опасности, согласно Методическим рекомендациям [6], путем применения метода математического моделирования с использованием генеральных определительных таблиц (ГОТ) в соответствии с указанными Методическим рекомендациями.

ГОТ представляет собой перечисление признаков наноматериала, сгруппированных по функциональным блокам и упорядоченных в соответствии с их значимостью. Значимость признака в простейшем случае определяется из анализа литературных источников, а именно, обзорных статей, мета-исследований и нормативно-методических документов, обобщающих большой объем исследований по оценке относительной значимости признаков для выявления опасности наноматериала.

После ранжирования признаков в порядке убывания осуществляется их «взвешивание», а именно, присвоение каждому рангу (порядковому номеру) признака величины «взвешивающей функции», определяющей его относительную значимость. При проведении оценки исследователь присваивает первому по значимости признаку наибольший вес, а далее веса убывают, причём, для очень мало значимых признаков, ранг стремится к нулю. В зависимости от порядкового номера (ранга) признака взвешивающая функция принимает следующие значения (табл. 1).



Таблица 1
Значения взвешивающей функции $\varphi(i)$

i	$\varphi(i)$
1	2.0
2	1.0
3	0.75
4	0.5
5	0.3125
6	0.1875
...	...

Количественной мерой интенсивности каждого из оцениваемых признаков в пределах функционального блока, является оценка в баллах. При этом, если признак является альтернативным (то есть если возможны только две оценки: да, нет), то производится оценка по 2-балльной системе, а если возможен ряд градаций признака, то, в простейшем случае, по 5-балльной. При этом максимальной выраженности признака, отвечающей наибольшей мере потенциальной опасности, должен соответствовать наибольший возможный балл – 4. В случае если минимальная выраженность признака фактически исключает (в пределах данного функционального блока) проявление наноматериалом опасных свойств, ей соответствует минимальный

балл – 0. Если, даже при минимально возможной выраженности признака опасные свойства не исключаются или исключаются не полностью, то ей присваивается значение балла 2 или 1.

В случае если во всём доступном объёме источников отсутствуют сведения об оценке для наноматериала рассматриваемого признака, то данный признак для анализируемого объекта признаётся неопределённым и ему присваивается величина балла, средняя между минимально и максимально возможной.

Расчёт «частной» опасности наноматериала по данному функциональному блоку свойств производится по формуле 1:

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{\max}} \quad (1)$$

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{\max} \varphi_i}$$

где k – порядковый номер функционального блока, D_k – его «частная» опасность, i – порядковый номер признака, N – общее число признаков в функциональном блоке, R_i – оценка выраженности признака в баллах, R_i^{\max} – максимально возможная балльная оценка данного признака (в рамках данной модели по умолчанию $R_i^{\max} = 4$), φ_i – значение взвешивающей функции для i -го признака в соответствии с его рангом, приведённым в ГОТ (при одинаковом уровне значимости разных признаков в пределах одного функционального блока им может присваиваться одинаковый ранг).

По определению, максимально возможным значением «частной опасности» может быть $D_k=1$, в том случае, когда все признаки в пределах функционального блока оцениваются максимальным рангом. Минимальное значение D_k для каждого функционального блока приведено в ГОТ.

Итоговая оценка опасности рассматривается как длина вектора в 6-мерном пространстве «частных» опасностей и рассчитывается по формуле 2:

$$D = \sqrt{\sum_{k=1}^6 D_k^2} \quad (2)$$

$$D = \sqrt{\sum_{K=1}^6 D_K^2}$$

Минимальное значение D , отвечающее, предположительно, полному отсутствию опасности, составляет, при расчете по формулам (1, 2) в соответствии с ГОТ, 0.441, а максимальное, отвечающее самой высокой опасности, 2.499. Классификация объекта (наноматериала) по признаку опасности осуществляется в соответствии с данными, приведенными в таблице 2.

Таблица 2

Оценка результатов выявления потенциальной опасности наноматериалов

№№ п/п	Значение D	Результат
1	0.441-1.110	Низкая степень потенциальной опасности
2	1.111-1.779	Средняя степень потенциальной опасности
3	1.780-2.449	Высокая степень потенциальной опасности

Важной характеристикой получаемого результата является мера его неопределенности. Она тем больше, чем в большем числе случаев в анализируемом массиве источников отсутствуют сведения об оценке для наночастицы того или иного признака по каждому из функциональных блоков. Для того чтобы охарактеризовать неопределенность количественно, рассчитывается «коэффициент неполноты» оценки (U) по формуле 3:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{25} u_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{25} \varphi_i} \quad (3)$$

$$U = \sum_{i=1}^{25} U_i \varphi_i / \sum_{i=1}^{25} \varphi_i$$

где u_i принимает значение «1», если i -тый признак признаётся неопределённым и «0» – при любой другой его оценке; φ_i – величина «взвешивающей функции» для данного признака. Суммирование ведётся по всем 25 признакам шести функциональных блоков, представленных в ГОТ. Конечная характеристика неполноты оценки опасности проводится в соответствии с таблицей 3.

Таблица 3

Значения коэффициента неполноты оценки опасности наноматериала

№ п/п	Значение U	Характеристика
1	0-0.250	Оценка достоверна. Имеющихся данных достаточно для выявления степени опасности наноматериала
2	0.251-0.750	Оценка сомнительна. Ряд важных параметров, характеризующих опасность наноматериала, в использованных источниках не исследован
3	0.751-1.000	Оценка недостоверна. Имеющихся данных крайне недостаточно для выявления степени опасности наноматериала. Необходим дополнительный поиск источников или проведение экспериментальных исследований.

Результаты и их обсуждение

Итогом проведенных работ стала документальная, централизованная, реляционная база данных «Биологическая безопасность наноматериалов» (рис. 1).

Она представляет собой совокупность самостоятельных материалов (статей, учебных и методических пособий, нормативных актов, монографий и т. д.), систематизированных таким образом, чтобы эти материалы могли быть найдены и обработаны с помощью электронной вычислительной машины. В базу данных вошло большое число материалов по токсичности наночастиц как российских, так и зарубежных авторов (представлены на английском языке).

Преимуществами данного проекта перед существующими аналогами является наличие полнотекстовых версий документов, возможность редактирования пользователем содержимого базы данных.

База данных «Биобезопасность наноматериалов» может быть полезна для преподавателей и студентов, специализирующихся в сфере экологии, медицины промышленной безопасности, нанотехнологий, а также широкому кругу лиц, интересующихся состоянием современной науки в этих областях.

При подготовке контента проанализировано более 700 источников. В результате для включения в базу данных отобран 151 документ.

Логическая структура базы данных включает:

- три таблицы, содержащие полную информацию о печатных и электронных изданиях;
- пять запросов, которые обеспечивают системный поиск в базе данных по нескольким критериям;
- пять отчетов, позволяющих предоставлять пользователю информацию в сжатой форме;



– три формы, предназначенные для представления пользователю служебной информации о базе данных.

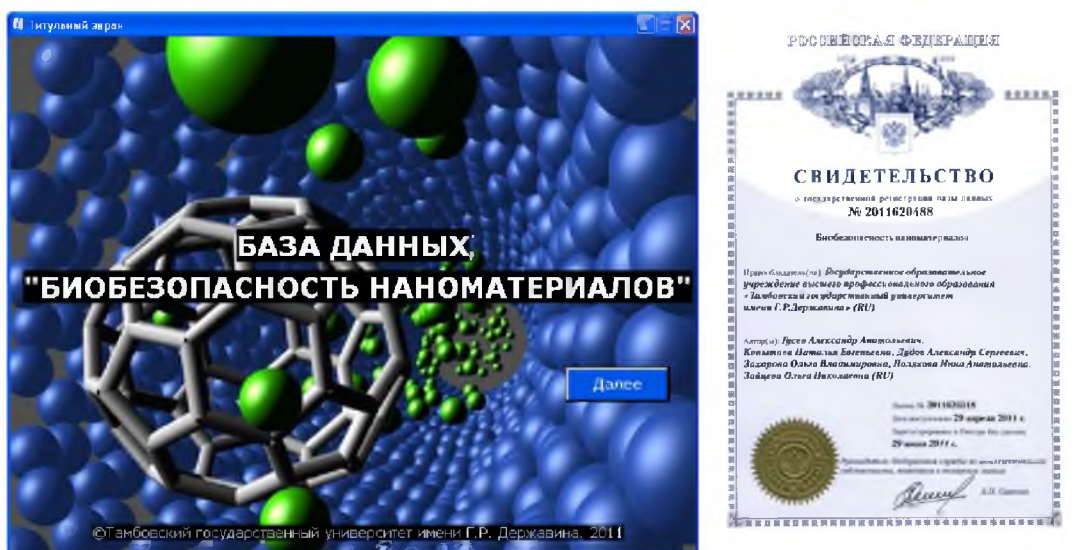


Рис. 1. Внешний вид графической оболочки базы данных «Биобезопасность наноматериалов» и свидетельство о регистрации базы данных

Созданная программная оболочка обеспечивает следующие функциональные возможности: разграничение доступа, просмотр, сортировка, фильтрация, возможность перехода к полнотекстовому варианту издания, редактирование элементов базы данных, возможность прикрепления файлов.

Пользовательская версия электронной базы данных, функционирует при наличии на компьютере пользователя предустановленных программ «Microsoft Access 2007» и «Adobe Reader 9» (или более поздних версий этих программ), а также соответствие следующим системным требованиям: IBM PC, MS Windows XP и выше, процессор не ниже Pentium 1200 Гц, 256 Мбайт ОЗУ, SVGA – видеокарта (1024x768, High Color 16 бит).

В настоящее время база данных зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам [7].

В качестве источника аналитических материалов база данных «Биобезопасность наноматериалов» была использована при расчете степени потенциальной опасности углеродного наноструктурного материала методом математического моделирования согласно вышеприведенной методике [6].

Применительно к многостенным углеродным нанотрубкам ГОТ приобретает следующий вид (табл. 4).

Таблица 4

Данные для выявления потенциальной опасности многослойных углеродных нанотрубок

1 Блок. Геометрические характеристики					
№ п/п	Признаки	Ранг	Взвешивающая функция ϕ	Оценка	Балл R
1	2	3	4	5	6
1	Минимальный размер частицы в одном из измерений	1	2	Преобладают частицы менее 5 нм	4
2	Формфактор (отношение максимального размера к минимальному)	1	2	Частицы крайне несферичны (формфактор > 100)	4
2 Блок. Физико-химические свойства					
1	Растворимость в воде	1	2	Нерастворимы	4
2	Растворимость в биологических жидкостях	2	1	Малорастворимы	2
3	Заряд	1	2	Положительный	4

Окончание таблицы 4

1	2	3	4	5	6
4	Адсорбционная ёмкость	3	0,75	Неизвестно	3
5	Устойчивость к агрегации	3	0,75	Высокая	4
6	Гидрофобность	4	0,5	Гидрофобны	4
7	Адгезия к поверхностям	5	0,3125	Неизвестно	3
8	Способность генерировать свободные радикалы	2	1	Выявлена	4
3 Блок. Молекулярно-биологические свойства					
1	Взаимодействие с ДНК	1	2	Выявлено	4
2	Взаимодействие с белками	3	0.75	Неизвестно	2.5
3	Взаимодействие с мембранами	2	1	Выявлено	4
4 Блок. Цитологические свойства					
1	Способность к накоплению в клетках	2	1	Накапливается только в органеллах	3
2	Трансформирующая активность	1	2	Неизвестно	2
3	Влияние на протеомный и(или) метаболомный профиль	3	0.75	Выявлена	4
4	Токсичность для клеток	1	2	Вызывает летальные изменения в нормальных клетках	4
5 Блок. Физиологические свойства					
1	Проникновение через барьеры организма	4	0.5	Выявлено	4
2	Накопление в органах и тканях	2	1	Накапливается в отдельных органах и тканях	3
3	Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов	3	0.75	Неизвестно	3
4	Острая токсичность	1	2	1 класс (чрезвычайно опасно) и 2 класс (высоко опасно)	4
5	Хроническая токсичность	1	2	Токсично для человека и теплокровных животных	4
6	Специфические и отдалённые эффекты токсичности (канцерогенный, мутагенный, тератогенный, гонадотоксический, эмбриотоксический, иммунотоксический, аллергенный)	1	2	Неизвестно	2.5
6 Блок. Экологическая характеристика					
1	Массовость производства в мире	1	2	Массово выпускаемый продукт (1-1000 т)	3
2	Возможность экспонирования людей (категории населения)	1	2	Персонала массового производства	2
3	Данные о накоплении в организмах	2	1	Неизвестно	2
4	Данные о накоплении в объектах внешней среды (почвы, грунтовые воды, донные отложения)	3	0.75	Неизвестно	3

Частные опасности по блокам 1-6 принимают значения:

$$\text{Блок 1. } D_1 = (4 \times 2 + 4 \times 2) / (4 \times 2 + 4 \times 2) = 1.000$$

$$\text{Блок 2. } D_2 = (4 \times 2 + 2 \times 1 + 4 \times 2 + 3 \times 0.75 + 4 \times 0.75 + 4 \times 0.5 + 3 \times 0.3125 + 4 \times 1) / (4 \times (2 + 1 + 2 + 0.75 + 0.75 + 0.5 + 0.3125 + 1)) = 0.907895$$

$$\text{Блок 3. } D_3 = (4 \times 2 + 2.5 \times 0.75 + 4 \times 1) / (4 \times (2 + 0.75 + 1)) = 0.925$$

$$\text{Блок 4. } D_4 = (3 \times 1 + 2 \times 2 + 4 \times 0.75 + 4 \times 2) / (4 \times (1 + 2 + 0.75 + 2)) = 0.782609$$

$$\text{Блок 5. } D_5 = (4 \times 0.5 + 3 \times 1 + 3 \times 0.75 + 4 \times 2 + 4 \times 2 + 2.5 \times 2) / (4 \times (0.5 + 1 + 0.75 + 2 + 2 + 2)) = 0.856061$$

$$\text{Блок 6. } D_6 = (3 \times 2 + 2 \times 2 + 2 \times 1 + 3 \times 0.75) / (4 \times (2 + 2 + 1 + 0.75)) = 0.619565$$

Значение опасности наноматериала составляет:

$$D = \sqrt{(1^2 + 0.907895^2 + 0.925^2 + 0.782609^2 + 0.856061^2 + 0.619565^2)} = 2.099779761$$

При определении коэффициента неполноты учитываем неопределенность ответа по признакам 3 и 7 в блоке 2, признаку 2 в блоках 3 и 4, 3 и 6 – в блоке 5 и 3, 4 в блоке 6.

$$\text{Соответственно, } U = (0.75 + 0.3125 + 0.75 + 2 + 0.75 + 2 + 1 + 0.75) / (2 + 2 + 2 + 1 + 2 + 0.75 + 0.75 + 0.5 + 0.3125 + 1 + 2 + 0.75 + 1 + 1 + 2 + 0.75 + 2 + 0.5 + 1 + 0.75 + 2 + 2 + 2 + 2 + 1 + 0.75) = 0.239092496$$

При сравнении с данными таблиц 2 и 3 заключаем, что данный наноматериал обладает высокой степенью опасности и данная оценка опасности достоверна.



Высокая степень потенциальной опасности, согласно Методическим рекомендациям МР 1.2.2522-09 [6] предполагает проведение полного комплекса токсикологических исследований.

Заключение

Нами разработана база данных «Биобезопасность наноматериалов», в которую входит большое число актуальных материалов по токсичности наночастиц как российских (представлены на русском языке), так и зарубежных авторов (представлены на английском языке). Функциональные возможности базы данных обеспечивают выполнение следующих задач: просмотр, пополнение, изменение, поиск нужных сведений, создание выборок, осуществление сортировки в любом порядке. База данных «Биобезопасность наноматериалов» может быть полезна для преподавателей и студентов, специализирующихся в сфере нанобиотехнологий, наномедицины и нанотоксикологии, а также широкому кругу лиц, интересующихся состоянием современной науки в этих областях.

В рамках практического применения базы данных «Биобезопасность наноматериалов» проведена оценка уровня опасности промышленно производимого углеродного наноматериала на основе многостенных углеродных нанотрубок методом математического моделирования с использованием контента базы данных. Показано, что указанный наноматериал обладает высокой степенью опасности и данная оценка опасности достоверна.

Список литературы

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко No. 79 от 31.10.2007 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов».
2. Цымбал М.В., Юшкевич Л.С. К вопросу об экологической безопасности наноматериалов, применяемых в строительстве // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 1 – С. 92-93.
3. [Электронный ресурс]. - Режим доступа. - http://195.178.207.3/GM_1/GM.aspx.
4. [Электронный ресурс]. - Режим доступа. - <http://nanobase.mgupr.ru/index.php>.
5. Буковский М.Е., Коломейцева Н.Н. Подходы к оценке качества поверхностных вод с помощью методов биоиндикации // Решение региональных экологических проблем: материалы международной научно-практической конференции – Тамбов: Изд-во ИП Чеснокова А.В., 2011. С. 128-132.
6. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека. Методические рекомендации МР 1.2.2522-09 – М.: Федеральный Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009 – 35 с.
7. Гусев А.А., Копытова Н.Е., Дудов А.С., Захарова О.В., Полякова И.А., Зайцева О.Н. База данных «Биобезопасность наноматериалов» № 2011620488 от 29.06.2011

APPLICATION OF THE METHOD OF MATHEMATICAL SIMULATION AND AN ELECTRONIC DATABASE IN ECOTOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF THE POTENTIAL DANGER OF CARBON NANOSTRUCTURED MATERIALS

**A.A. Gusev, N.E. Kopytova
A.S. Dudov, O.V. Zakharova
I.A. Polyakova, O.N. Zaitseva
A.V. Emelyanov**

*G.R. Derzhavin Tambov State
University,
Internatsionalnaya St., 33,
Tambov, 392000, Russia
E-mail: nanosecurity@mail.ru*

Using the information from the world scientific literature included in the content of the database 'Biosafety of nanomaterials', the level of risk of industrially produced carbon nanomaterial based on multiwalled carbon nanotubes by mathematical modeling, was assessed. It is shown that this nanomaterial has a high degree of risk and this risk assessment is reliable.

Key words: database, nanomaterials, multiwall carbon nanotubes, mathematical modeling, ecotoxicology, nanotoxicology.