

## Nanocząstki srebra – zastosowanie i zagrożenie dla zdrowia i środowiska

### Silver nanoparticles – applications and the impact on health and the environment



Prof. Henryka  
Langauer-Lewowicka

**Henryka Langauer-Lewowicka**<sup>1 (a, b, d)</sup>,  
**Krystyna Pawlas**<sup>2 (c)</sup>

<sup>1</sup> Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego,  
Dyrektor: prof. nadzw. dr hab. Leszek Wieczorek

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Higieny Uniwersytetu Medycznego  
we Wrocławiu,  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. K. Pawlas

(a) koncepcja

(b) opracowanie tekstu

(c) zebranie piśmiennictwa

(d) merytoryczny nadzór nad ostateczną wersją artykułu



Prof. Krystyna Pawlas

#### STRESZCZENIE

Artykuł omawia rosnące stale zastosowanie i prawdopodobieństwo szkodliwego wpływu nanocząstek srebra na człowieka i środowisko. Nanokompozyty srebra są obecnie najczęściej wykorzystywane w wyrobach przemysłowych. Znajdują zastosowanie w energetyce, elektronice, medycynie, biotechnologii. Mało natomiast wiadomo zarówno o ich toksyczności jak i mechanizmach niepożądanego działania. Aktualnie szeroko dyskutuje się na temat ryzyka związanego z obecnością nanocząstek srebra w środowisku.

**Słowa kluczowe:** nanocząstki srebra – zastosowanie, niepożądane działanie

#### SUMMARY

This paper presents information on the growing application and possible impacts of nanosilverparticles on human health and environment. Silver nanoparticles are the most frequent commercialized nanomaterial. They are used in a number of strategic areas including energy, electronics, medicine and biotechnology. Currently little is known about the toxicity of silver nanoparticles or about the mechanism of adverse effect. The potential risk associated with the application of engineered silver nanoparticles have been widely delated in recent years.

**Key words:** silvernanoparticles – application, adverse effect

#### WPROWADZENIE

Metaliczne srebro w starożytności służyło do wyrobu monet, biżuterii, naczyń do przechowywania wody i wina. Już w czasach Hipokratesa znane było jego bakteriobójcze działanie (sposzkiem srebrem leczono owrzodzenia). W 1884 r. pojawiła się udokumentowana wzmianka o zastosowaniu azo-

tanu srebra przez niemieckiego położnika C. F. Crede do leczenia gonokokowego zapalenia oczu u niemowląt [1]. Preparatami srebra (Ag) leczono kiłę, zapalenie migdałków [2]. Efektem ubocznym tej terapii było szare zabarwienie skóry oraz oczu, rzadko dochodziło do uszkodzenia wątroby [3]. Stosowanie preparatów srebra trwało przez stulecia aż do ery antybiotyków.

Uzyskanie w XX w. celowo projektowanych nanocząstek srebra (tzw. inżynierskich, Ag-n) znacznie poszerzyło możliwości zastosowania srebra, w postaci nanokompozytów nie tylko w medycynie, ale również w innych dziedzinach. Ze względu na posiadane właściwości, zwłaszcza optyczne, elektryczne czy termiczne, Ag-n stanowią atrakcyjny materiał dla wielu branż przemysłowych, m.in. dla optoelektroniki, biotechnologii, przemysłu tekstylnego. Spośród wszystkich innych nanocząstek inżynierskich, Ag-n są najbardziej rozpowszechnionym materiałem [4]. Wg danych z 2009 r., na 300 wyrobów użytkowych, 30% zawiera nanokompozyty Ag. Światowa produkcja Ag-n stale wzrasta. W 1964 r. kształtowała się na poziomie 7,7 mln kg, w 2000 r. wzrosła do 15,5 mln kg [4].

Upřednio (lata 80. XX w.) sektor fotograficzny konsumował 26% całorocznej produkcji, obecnie zapotrzebowanie znacznie spadło, natomiast stale wzrasta w innych branżach, m.in. w przemyśle chemicznym, tekstylnym, farmaceutycznym. Według danych z 2006 r. liczbę produktów z nanokompozytami szacowano na 1000. Prognozowany jest dalszy wzrost w latach 2011–2020 [5]. W 2013 r. 70% nanokompozytów Ag znalazło zastosowanie w medycynie i przemyśle kosmetycznym, pozostałe 30% w innych technologiach [6].

Dzięki bakteriobójczym i grzybobójczym właściwościom kompozyty Ag-n stanowią jeden ze składników preparatów stosowanych w leczeniu owrzodzeń oparzeniowych i pourazowych, cukrzycowych oraz innego pochodzenia zmian troficznych, w szczególności zakaźnych. Wykorzystywane są również do produkcji implantów zewnętrznych i wewnętrznych, m.in. zastawek serca, stentów, igieł do akupunktury, cewników urologicznych i naczyńniowych, rurek intubacyjnych, urządzeń do drenażu płynu mózgowo-rdzeniowego, plomb dentystycznych, cementu kostnego [7–9].

Znaczenie nanokompozytów srebra w medycynie znacznie wzrosło ostatnio ze względu na coraz częściej występującą oporność bakterii na antybiotyki. W fazie przedklinicznej prowadzone są badania dotyczące efektywności nanokrystalicznego srebra w leczeniu nie gojących się ran i oparzeń oraz zapalenia pęcherza moczowego [7].

Przemysł kosmetyczny wykorzystuje nanokompozyty Ag w wyrobach dla poprawy ich bioprzyzwajalności i zwiększenia skuteczności. Uważa się, że w przyszłości powinny zastąpić dodawane do kosmetyków syntetyczne środki konserwujące.

Nanokompozyty Ag są obecne w materiałach tekstylnych (ubrania, śpiwory, odzież sportowa, skarpetki), w niektórych farbach (m.in. do polewania

ścian), w detergentach, materiałach wybuchowych, zabawkach, cemencie, aseptycznych opakowaniach produktów żywnościowych. Wykorzystywane są również do neutralizacji toksyn, m.in. chlorowcopochodnych węglowodorów, które pod wpływem Ag-n ulegają rozkładowi, tworząc chlorki metalu i amorficzny węgiel. Dzięki tym właściwościom służą do produkcji filtrów oczyszczających wodę pitną. Jeden filtr może oczyścić ok. 600 l wody [10]. Nanokompozyty zawarte są również w wielu elektrycznych urządzeniach domowego użytkowania (naczynia, agregaty pralnicze, lodówki). Preparaty zawierające Ag-n mają zastosowanie do dezynfekcji basenów kąpielowych, urządzeń klimatyzacyjnych. Rolnictwo wykorzystuje Ag-n w charakterze stymulatora wzrostu roślin [11, 12]. Według danych z 2009 r. większość wyrobów zawierających Ag-n produkowana jest w krajach azjatyckich oraz w USA [13].

#### WPŁYW NANOCZĄSTEK SREBRA NA ŻYWE ORGANIZMY

Szybki rozwój nanotechnologii umożliwił inkorporowanie nanokompozytów srebra do wielu wyrobów użytkowych. Realne prawdopodobieństwo ich niepożądanego działania na żywe organizmy stanowi obecnie przedmiot zainteresowania biologów, toksykologów i ekologów. Posiadane dotychczas informacje oparte są prawie wyłącznie na badaniach wykonywanych *in vitro* oraz *in vivo*.

Większość eksperymentów prowadzono na gryzoniach, bakteriach, wirusach, algach, słodkowodnej rybie akwariowej *Danio Rerio* [14–17]. Rzadziej wykorzystywano hodowle tkanek ludzkich i zwierzęcych. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie na niepożądane konsekwencje nie tylko dla środowiska, ale również na duże prawdopodobieństwo ujemnego wpływu na człowieka [18,19].

Zarówno podczas laboratoryjnego uzyskiwania nanocząstek Ag, jak i w procesach technologicznych z udziałem nanokompozytów oraz użytkowania wyrobów z ich zawartością, dochodzi do emisji Ag-n do środowiska naturalnego (powietrze, woda, gleba). Efekt niepożądanego działania zależy głównie od wielkości nanocząstki, jej powierzchni i zdolności uwalniania jonów srebra [20, 21].

Mechanizm toksycznego działania Ag-n stanowi treść licznych doniesień. Autorzy zgodni są co do tego, że główną rolę gra stres oksydacyjny, wynikający z tworzenia się wolnych rodników tlenowych, natomiast sprawą nie do końca wyjaśnioną pozostają przyczyny tego zjawiska [6, 8, 21–23].

Ekotoksyczność Ag-n stwierdza się w odniesieniu do wirusów, grzybów, skorupiaków, roślin, ssaków oraz bakterii zarówno z grupy tlenowców jak i beztlenowców. Cytotoksyczne działanie polega na interakcji jonów Ag z grupą sulfhydrylową oraz innymi enzymami i białkami. Dochodzi do zaburzenia podstawowych procesów komórkowych, m.in. oddychania, ucieczki potasu w wyniku naruszenia przepuszczalności błony komórkowej, co w konsekwencji może prowadzić do apoptozy [11, 22].

Ag-n wywierają działanie toksyczne na struktury ośrodkowego układu nerwowego. Mogą przechodzić przez barierę hematoencefaliczną, osiągając motoneurony rdzenia kręgowego, pnia mózgu, mózdzku [19]. W eksperymencie prowadzonym na szczurach obserwowano gromadzenie się Ag w opuszce węchowej (*Bulbus Olfactorius*), skąd na drodze przepływu aksonalnego mogą przemieszczać się do innych obszarów mózgowia [2].

Srebro wnika bardzo szybko do komórek ośrodkowego układu nerwowego, co pozwoliło Camillo Golgi na opracowanie metodyki barwienia srebrem preparatów tych komórek, za co wraz z Santiago Ramón y Cajal uhonorowano obu w 1906 r. nagrodą Nobla [2].

W doświadczeniu na ludzkich liniach komórkowych potwierdzony został zarówno cytotoksyczny jak i genotoksyczny efekt działania Ag-n. Genotoksyczność nanocząstek srebra stanowi temat wielu doniesień opartych na badaniach *in vivo* oraz *in vitro*. Poszczególne autorzy stosowali różne stężenia nanocząstek, różniących się rozmiarami, z tego względu uzyskane wyniki trudne są do porównania. Demir E.R. uważa, że stwierdzone uszkodzenia DNA (model *Drosophila*) sygnalizuje wzrost prawdopodobieństwa obniżonej płodności oraz kancerogenezy [24]. Według obserwacji Lee K.J. u ryby akwariowej Danio Rerio, nanocząstki o rozmiarach 12 nm wywoływały uszkodzenie wczesnego rozwoju embriona [16]. Podobne wyniki uzyskał Asharoni P.V. [25]. Hackenberg S. ocenił genotoksyczność, cytotoksyczność oraz aktywność migracji komórkowej na modelu ludzkiej tkanki tłuszczowej. Niepożądane zmiany występowały wyłącznie pod wpływem dużych stężeń [4]. Marambio J.C. w badaniach na ludzkich komórkach stwierdził również genotoksyczne działanie Ag-n [11].

Wraz z rozwojem nanotechnologii wzrasta corocznie liczba patentów na wyroby z udziałem nanokompozytów, ukazuje się coraz więcej publikacji, omawiających wpływ Ag-n na środowisko, jak również sugerujących zagrożenia dla populacji generalnej [2].

## WPŁYW NANOCZĄSTEK SREBRA NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

Ag-n mogą wnikać do ustroju drogą wziewną, przez przewód pokarmowy, uszkodzoną skórę, narządy rodne u kobiet stosujących kosmetyki do higieny osobistej. Dotąd nie ma pewności, czy przedostają się przez barierę krew-mózg. Nie można jednak wykluczyć tej drogi, mając na uwadze eksperymenty wskazujące na zaburzenia wczesnego rozwoju embrionalnego oraz występowanie malformacji rozwojowych u ryb [8, 16].

Największe ryzyko stanowi droga wziewna. Ag-n z drzewa oskrzelowego przenikają do krwioobiegu i na tej drodze do narządów wewnętrznych. Bezpośrednio mogą uszkadzać śluzówkę nosa, a nawet wywoływać zapalenie płuc [13]. Przez przewód pokarmowy wchłaniane są głównie z opakowań produktów spożywczych, żywności i jej suplementów oraz z wody. Dobowy pobór drogą pokarmową szacuje się na 70–90  $\mu\text{g}^{-1}$  [13]. Według WHO stężenie 0,1 mg/l wody pitnej uznaje się za dopuszczalne, a dla żywności przyjęto wartość 0,05 mg/kg.

Nanocząstki z krwi drogą *vena portae* osiągają wątrobę. Przypuszcza się, że na drodze działania enzymów wątrobowych bądź na zasadzie innych mechanizmów, możliwa jest interakcja z metalotioneiną [13]. W eksperymencie *in vivo* uzyskano wzrost poziomów transaminaz wątrobowych (ALAT, AsPAT), spadek erytrocytów, produkcji interferonu, interleukiny, powiększenie wątroby i śledziona. Foldberg uważa, że brakuje nam wiarygodnych danych na temat biotransformacji Ag-n w organizmie człowieka [21].

Przypuszczano, że Ag-n mogą działać alergizująco, ale zdaniem Schäfer mamy zbyt mało podstaw, aby nazwać je alergenami [22]. Podejrzewano je również o udział w rozwoju amyloidozy, co dotychczas nie znalazło potwierdzenia [2].

Wydalanie Ag-n odbywa się głównie przez nerki, czego dowodem jest obecność srebra w moczu chorych z owrzodzeniami, leczonych preparatami zawierającymi Ag-n [26]. Obecność Ag w kale świadczy o wydalaniu z żółcią. Wydalania z potem i śliną dotychczas nie badano [13].

## NARAŻENIE ZAWODOWE

Niewielu autorów omawia prawdopodobieństwo niepożądanego wpływu na zdrowie projektowanych nanocząstek srebra, w wyniku narażenia zawodowego [27–29]. Największe zagrożenia mogą występować w laboratoriach naukowych zajmujących się

nanoproblematyką, jak również przy obsłudze procesów technologicznych z udziałem nanokompozytów. Inhalacyjne wchłanianie Ag-n występuje podczas szlifowania, wiercenia, cięcia, czyszczenia, remontów nanomateriałów i urządzeń zawierających nanokompozyty.

Na plenarnej sesji zorganizowanej w 2006 r. przez Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risk, przedstawione zostały wyniki oceny stanu zdrowia 27 pracowników zawodowo narażonych na Ag-n. Mikroskopia elektronowa nie ujawniła u nich żadnych zmian w skórze. U 29% występowały depozyty Ag w gałce ocznej, u wszystkich Ag obecne było we krwi, włosach oraz w kale, natomiast u nikogo nie stwierdzono żadnych zmian chorobowych [28].

Dla zdefiniowania wpływu na zdrowie szkodliwości zawodowej konieczne jest, oprócz oceny lekarskiej, posiadanie informacji o stężeniu/natężeniu danego czynnika na stanowisku pracy. W odniesieniu do nanocząstek jest to utrudnione. Nie ma bowiem znormalizowanych, ogólnie przyjętych metod poboru próbek powietrza na obecność nanocząstek. Z tego względu różnice pomiarów mogą sięgać nawet 20% [27], co oznacza, że ujemny wynik nie stanowi potwierdzenia braku obecności nanocząstek. Natomiast zidentyfikowanie ich obecności nasuwa pytanie odnośnie liczby nanocząstek wchłoniętych przez organizm pracownika. Na razie nie potrafimy dać na to odpowiedzi.

Dla stężeń nanocząstek srebra nie ma ustalonego normatywu higienicznego na stanowiskach pracy. Dla metalicznego srebra oraz jego soli w Szwajcarii i w Niemczech przyjęto, że stężenia poniżej 0,01 mg/m<sup>3</sup> nie wywołują szarego zabarwienia skóry (argyrii). Noszenie maseczek ochronnych mogłoby przyczynić się do zmniejszenia wchłaniania drogą wziewną [30].

Zajmujący się nanoproblematyką podkreślają niepełne rozeznanie w odniesieniu do wielu aspektów związanych m.in. z kinetyką, mechanizmem działania czy niepożądanym wpływem na organizmy nanocząstek srebra. Brakuje informacji o obecności Ag-n w poszczególnych wyrobach przemysłowych, jak również o ewentualnej ich emisji. Nie zidentyfikowano dotąd markerów niepożądanego działania na organizmy. Brakuje badań dotyczących oporności na ich działanie [2, 13, 22]. Dla umożliwienia wiarygodnej oceny zagrożenia zdrowia, najpilniejszym zadaniem jest opracowanie znormalizowanych, ogólnie przyjętych metod poboru próbek na obecność Ag-n.

Przewiduje się, że w najbliższej przyszłości obecność Ag-n w produktach będzie regulowana w skali

globu. Zarówno w USA jak i w Europie prowadzone są działania zmierzające do ustalenia normatywów higienicznych [6], m.in. przez US Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Biocides Regulation, European Cosmetics Regulation, European Food Safety Authority oraz przez Światową Organizację Zdrowia [22, 31].

## PIŚMIENNICTWO

1. Russel A.D., Hugo W.B.: Antimicrobial activity and action of silver. *Prog Med Chem* 1994; 31: 35-370.
2. Schluesener J.K., Herman J.: Nanosilver: application and novel aspects of toxicology. *Arch Toxicol* 2013; 87: 569-576.
3. Van de Voorde, Nijsten K., Schelfhout T., Moorkens K. et al.: Long-term use of silver containing nose-drops resulting in systemic argyria. *Acta Clin Belg* 2005; 60: 33-35.
4. Hackenberg S., Scherzed A., Kessler M. et al.: Silver nanoparticles: Evaluation on DNA damage, toxicity and functional impairment in human mesenchymal stem cells. *Toxicology Letters* 2011; 201: 27-33.
5. Maynard A.D.: Nanotechnology: A Research Strategy for Addressing Risk. Woodrow Wilson International Center for Scholars, Washington D.C. 2006.
6. Nogueira P.F.M., Paino L.M.M., Zucolotto V.: Nanosilver: Properties, Applications and Impacts on Health and Environment. *Vigilancia Sanitaria en Debate* 2013; 1(4): 57-68.
7. Chaloupka K., Malam Y., Seifalian M.: Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. *Trends in Biotechnology* 2010; 28: 580-588.
8. Ahamed M., Alsalhi S., Siddiqui M.R.J.: Silver nanoparticle applications and human health. *Clinica Chimica Acta* 2010; 411: 1841-1848.
9. Chen X., Schluesener H.J.: Nanosilver: A nanoparticle in medical application. *Toxicol Lett* 2008; 76: 1-12.
10. Snopczyński T., Góralczyk K., Czaja K. i wsp.: Nanotechnologia – możliwości zagrożenia. *Rocznik PZH* 2009; 60(2): 101-111.
11. Marambio-Jones G., Hosen E.M.V.: A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implication for humans health and the environment. *J Nanopart R* 2010; 12: 1531-1551.
12. Dimkpa C.O., Calder A., Gajjar P. et al.: Interaction of silver nanoparticles with environmentally beneficial bacterium *Pseudomonas chloraphis*. *J Hazardous Materials* 2011; 188: 428-435.
13. Wijnhoven S.W.P., Peijnenburg W.J.G.M., Herberts C.A. et al.: Nano-silver – a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. *Nanotoxicology* 2009; 3(2): 109-138.
14. Ji J.H., Jung J.H., Kim S.S. et al.: Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 857-871.
15. Lankveld D.P.K., Oomen A.G., Krystek P. et al.: The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes. *Biomaterials* 2010; 31: 8350-8351.
16. Lee K.J., Nallathamby P.D., Browning L.M. et al.: In vivo imaging transport and biocompatibility of single silver nanoparticles in early development of zebrafish embryos. *Am Chem Soc* 2007; 1(2): 133-143.
17. Stebounova L., Adamcakova-Dodd A., Kim J.S. et al.: Nano-silver induces minimal lung toxicity or inflammation in

- a subacute murina inhalation model. Particle and Fibre Toxicology 2011; 8: 5, 1-12.
18. Park J., Lim D.H., Lim H.J. et al.: Size dependent Macrophage Responsens and Toxicological Effects of Ag nanoparticles. Chem Commun 2011; 47: 4382-4384.
  19. Panyala N.R., Pena-Mendez M.P., Havel J.: Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health. J Appl Biomed 2008; 6: 117-129.
  20. Park Margriet V.D.Z., Neigh A.M., Vermeulen J.P. et al.: The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles. Biomaterials 2011; 32: 9810-9817.
  21. Foldbjerg R., Autrub H.: Mechanisms of Silver Nanoparticles Toxicity. Arch Bas App Med 2013; 1: 5-15.
  22. Schäfer B., vom Brocke J., Epp A. et al.: State of the art in human risk assessment of silver compounds in consumer products: a conference report on silver and nanosilver held at the BJR in 2012. Arch Toxicol DOI: 10, 1007/00204-013-1083-8.
  23. Singh R.P., Ramarao P.: Cellular uptake, intracellular trafficking and cytotoxicity of silver nanoparticles. Toxicology Letters 2012; 213: 249-259.
  24. Demir Es Ref., Vales G., Kaya B. et al.: Genotoxic analysis of silver nanoparticles in Drosophila. Nanotoxicol 2011; 5(3): 417-424.
  25. Asharani P.V., Lianwu Y.J., Valiyaveetil S.: Comparison of the silver, gold and platinum nanoparticles in developing zebrafish embryos. Nanotoxicol 2011; 5(1): 43-54.
  26. Trop M., Nowak M., Rodl S. et al.: Silver coated dressing a-ticoat caused raised liver enzymes and argyria – like symptoms in burn patients. J Trauma Injury Infect Crit Care 2006; 60: 648-652.
  27. Jankowska E., Łukaszewska J.: Potencjalne narażenie na nanocząstki srebra podczas rozpylania preparatu do czyszczenia klimatyzacji. Medycyna Pracy 2013; 64(1): 57-67.
  28. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Modified Opinion (after public consultation) on adopted by the SCENIHR during the 10th plenary meeting of 10 March 2006 after public consultation.
  29. Vincent J.H., Clement C.F.: Ultrafine particles in workplace atmospheres. Phil Trans R Soc Lond A 2000; 358: 2673-2682.
  30. Hilleman L., Helmke G., Ahlert B. et al.: Examination of respiratory protection masks by microorganism-equivalence-aerosols. Gefährstoffe Reinhalt Luft 2006; 66: 383-387.
  31. WHO Guidelines for Drinking Water-Quality 2004 Third Edition.

*Adres do korespondencji:*

*Prof. dr hab. n. med. Henryka Langauer-Lewowicka  
Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego  
ul. Kościelna 13, 41-200 Sosnowiec  
tel. 32 634 12 00  
e-mail: sekretariat@imp.sosnowiec.pl*