

## НАНОМАТЕРИАЛЫ В ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ И ЕЕ УПАКОВКЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РИСКОВ И ПРЕИМУЩЕСТВ

И.В. Гмошинский, В.А. Шипелин, С.А. Хотимченко

Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240,  
г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

Области применения наноматериалов (НМ) при производстве пищевой продукции включают нанодисперсные формы пищевых веществ, наноинкапсуляты и наномицелляты, пищевые добавки с улучшенными функциональными характеристиками, новые виды упаковочных материалов с повышенными газо-, фотобарьерными и антимикробными свойствами. Высокая химическая и каталитическая активность наночастиц (НЧ), их способность проникать через биологические барьеры и накапливаться в организме определяют наличие у многих НМ токсических свойств, которые необходимо учитывать при оценке безопасности указанных видов продукции. Приоритетными видами НМ, с точки зрения оценки рисков и перспективного гигиенического нормирования, являются НЧ серебра, НЧ аморфного диоксида кремния (аэросила), НЧ диоксида титана, углеродные нанотрубки. Результаты токсиколого-гигиенических исследований на лабораторных животных показали, что возможная допустимая суточная дозы НЧ диоксида кремния ( $\text{SiO}_2$ ), поступающих с пищей, составляет не более 1 мг/кг массы тела. Это делает актуальной проблему гигиенического нормирования и регуляции наноразмерного  $\text{SiO}_2$ , используемого в качестве пищевой добавки. В основе разнообразных эффектов токсического действия НЧ серебра *in vivo* является дозированное высвобождение ими цитотоксичных ионов серебра ( $\text{Ag}^+$ ) под воздействием эндогенных окислителей в органах-мишенях (в первую очередь в печени). Признаки токсичности НЧ серебра отмечаются, начиная с дозы 1 мг/кг массы тела, и максимальная недействующая доза (NOAEL) может быть оценена как равная 0,1 мг/кг массы тела. По отношению к человеку с учетом введения поправочных коэффициентов безопасная доза НЧ серебра при пероральном поступлении и должна составить 70 мкг в сутки. Данная оценка совпадает с принятым в настоящее время в России верхним допустимым уровнем потребления серебра как химического элемента. НЧ диоксида титана и углеродные нанотрубки, рассматриваемые в перспективе как контаминанты пищевой продукции, создают риски для здоровья человека, требующие углубленной токсиколого-гигиенической оценки.

**Ключевые слова:** наночастицы, диоксид кремния, диоксид титана, углеродные нанотрубки, пищевые добавки, упаковка, оценка риска.

Основные области применения искусственных наноматериалов (НМ) при производстве пищевой продукции включают нанодисперсные формы пищевых веществ, обладающие повышенной биодоступностью, усвояемостью и совместимостью с другими компонентами продуктов, наноинкапсуляты и наномицелляты, позволяющие получать водорастворимые формы липофильных нутриентов, пищевые добавки, в том числе с улучшенными функцио-

нальными характеристиками, новые виды упаковочных материалов с повышенными газо-, фотобарьерными и антимикробными свойствами. Согласно прогнозам, сделанным на рубеже 2000–2010 гг., ожидалось появление на рынке сотен наименований пищевой продукции, пищевых добавок и ингредиентов, упаковочных материалов, произведенных с использованием наночастиц (НЧ) и НМ. Существуют, однако, проблемы, связанные с практическим

© Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Хотимченко С.А., 2018

**Гмошинский Иван Всеволодович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: gmosh@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>, SPIN-код: 4501-9387).

**Шипелин Владимир Александрович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: v.shipelin@yandex.ru; тел. 8 (495) 698-53-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>, SPIN-код: 6779-8351).

**Хотимченко Сергей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: hotimchenko@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-52-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>, SPIN-код: 9310-3018).

внедрением инновационных технологий, такие как сравнительно более высокая, в сравнении с традиционной, цена нанотехнологической продукции, отсутствие в необходимом размере регулирующей нормативной базы и общественная озабоченность возможными рисками, связанными с действием НЧ и нанобъектов на организм человека и окружающую среду. В совокупности это привело к тому, что объем использования нанотехнологий в пищевых производствах фактически является значительно меньшим, чем предполагалось [1, 2]. Задачей данного краткого обзора является рассмотрение основных рисков, связанных с использованием наноматериалов в пищевой продукции.

**Нормативная база нанобезопасности.** Высокая химическая и каталитическая активность НЧ, их способность проникать через биологические барьеры и накапливаться в организме определяют наличие у многих НМ токсических свойств, которые необходимо учитывать при оценке возможных рисков их воздействия на человека. За рубежом (страны ЕС, США и др.) в качестве основных критериев рисков НМ рассматриваются объем их производства и неспособность к растворению в воде и биологических средах. В России создана система контроля безопасности НМ, включающая около 50 утвержденных Роспотребнадзором нормативно-методических документов. Помимо вышеуказанных, она рассматривает и учитывает такие факторы риска НМ, как наличие у них доказанной биологической активности и токсичности, способности проникать в организм и накапливаться в органах и тканях, мигрировать вместе с объектами окружающей среды, оказывать воздействие на экологические системы [1, 3].

Согласно ТР ТС 021/2011<sup>1</sup> пищевая продукция, содержащая НМ или произведенная с использованием нанотехнологий и обладающая свойствами, принципиально отличающимися ее от продукции, полученной «традиционными» способами, рассматривается как «продукция нового вида», для которой обязательной является оценка соответствия в форме государственной регистрации. В настоящее время в России и Таможенном союзе прошли государственную регистрацию в качестве пищевой продукции нового вида около 60 видов продукции nanoиндустрии. В основном это биологически активные добавки к пище (БАД), содержащие пищевые вещества в наноформе, комплексные пищевые добавки – эмульгаторы и отдельные виды технологических вспомогательных средств и композитных упаковочных материалов, использующих наноглины. Помимо этого, элементы нанотехнологий широко исполь-

зуются при мембранной обработке (нано- и ультрафильтрация) молока, молочной сыворотки, соков, питьевой воды и т.д. Однако получаемая таким образом пищевая продукция является традиционной по составу и свойствам.

Анализ ассортимента представленной на рынке пищевой продукции, нормативно-правовых документов, устанавливающих требования к ее составу и безопасности, показывает, однако, что масштабы использования НЧ и НМ в пищевых производствах, возможно, недооценены. При этом имеется в виду использование отдельных видов пищевых добавок, допускающих использование веществ в наноформе, размер частиц в которых не регулируется и не контролируется ни российской, ни международной нормативной базой. В их числе наибольший интерес представляют такие разрешенные пищевые добавки, как диоксид кремния аморфный и диоксид титана. Особое внимание с позиции возможных рисков привлекает также использование в составе пищевой продукции коллоидного металлического серебра с размером частиц менее 100 нм и многостенных углеродных нанотрубок (МУНТ).

**Аморфный диоксид кремния (SiO<sub>2</sub>), E551,** применяется в качестве антислеживающего агента и носителя. ТР ТС 029/2012<sup>2</sup> устанавливает допустимые уровни его содержания в пряностях (не более 30 г/кг), продуктах, плотно обернутых фольгой (30 г/кг), сахарной пудре (10 г/кг), соли и ее заменителях (10 г/кг), сырах и сырных продуктах (10 г/кг), ароматизаторах (50 г/кг). Использование пищевого сырья, содержащего E551, допускается при производстве продуктов для питания детей. В таблетированной пищевой продукции, БАД к пище, сахаристых кондитерских изделиях (кроме шоколада) содержание E551 не регламентируется. Помимо указанной пищевой продукции, поступление аморфного SiO<sub>2</sub> возможно с фармацевтическими препаратами и косметической продукцией (зубные пасты и др.).

В общем объеме используемой E551 значительную долю составляет такая ее форма, как высокодисперсный пирогенный SiO<sub>2</sub> (аэросил), имеющий удельную площадь поверхности 300–380 м<sup>2</sup>/г, то есть состоящий, как показывает простейший геометрический расчет, из НЧ. Анализ структуры данной формы E551, выполненный с использованием трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) и атомно-силовой микроскопии, динамического рассеяния света и спектроакустики, показал, что данный материал образован на ультраструктурном уровне слабо связанными (агломерированными) НЧ сферической формы и размером около 20–60 нм [4].

<sup>1</sup> ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции: технический регламент Таможенного союза [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 16.01.2017).

<sup>2</sup> ТР ТС 029/2012. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств (с изменениями на 18 сентября 2014 года) [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902359401> (дата обращения: 16.01.2017).

Вместе с тем в спецификации JECFA на данную пищевую добавку [5] отсутствует информация о размере ее частиц, который, как правило, не контролируется и не декларируется производителями продукции, вследствие чего значительный объем пищевой продукции, находящейся в обороте, может содержать данное вещество в форме НМ. По данным [6] пищевая экспозиция человека НЧ SiO<sub>2</sub> может превышать в настоящее время 1,8 мг/кг массы тела в сутки.

В исследованиях на лабораторных животных НЧ SiO<sub>2</sub> были биодоступны при поступлении в желудочно-кишечный тракт [6]. В 92-суточном подостром эксперименте на крысах показано, что при дозе наноразмерного SiO<sub>2</sub> типа «Аэросил» 100 мг/кг массы тела у животных наблюдается лейкопения, снижается доля Т-хелперов, возрастает доля цитотоксических лимфоцитов, снижается иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), отмечается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-10, что в совокупности означает неблагоприятное воздействие на систему иммунитета [7]. Морфологическое исследование показало, что мишенью воздействия поступающих с пищей НЧ SiO<sub>2</sub> является слизистая оболочка тонкой кишки, где наблюдается массивная лимфомакрофагальная и эозинофильная инфильтрация ворсинок, указывающие на усиление местной иммунной реакции [8]. С учетом введения двух 10-кратных коэффициентов запаса при переносе данных, полученных в *in vivo* модели, на человека возможная допустимая суточная дозы НЧ SiO<sub>2</sub>, поступающих с пищей, составляет не более 1 мг/кг массы тела, что делает актуальной проблему гигиенического нормирования и регуляции наноразмерного SiO<sub>2</sub>, используемого в качестве пищевой добавки.

**Наноразмерный диоксид титана.** Диоксид титана (TiO<sub>2</sub>) применяется в пищевой промышленности в качестве белого красителя E171 в составе рыбной, молочной, кондитерской продукции, а также в оболочках и капсулах БАД к пище. Другие области применения этого вещества включают солнцезащитные косметические кремы, лакокрасочные изделия, фармацевтическую промышленность и фотокаталитические нейтрализаторы-очистители воздуха. Спецификация JECFA на данную пищевую добавку [9] не содержит информацию о размере ее частиц. Присутствующие на рынке коммерческие продукты TiO<sub>2</sub> представлены двумя кристаллическими модификациями этого вещества: рутилом и анатазой [10]. Последнее со значительной степенью вероятности может содержать НЧ. С учетом этих обстоятельств поступление НЧ TiO<sub>2</sub> в организм, в том числе пероральным путем, следует признать высоко вероятным [11].

При ингаляционной экспозиции в эксперименте на животных НЧ TiO<sub>2</sub> вызывают эмфиземоподобное поражение легочной ткани [12]. При подостром пероральном введении НЧ TiO<sub>2</sub> лабораторным животным в дозах 1 мг/кг массы тела и более выявлены нарушения в функции ферментов энергетического

и аминокислотного обмена [13], системе цитохромов P450 [14], функции иммунной системы [15, 16], протеоме печени [17]. При поступлении в кишку эти НЧ способны оказывать повреждающее действие на энтероциты и в определенной степени биодоступны [18, 19]. Максимальная недействующая доза НЧ TiO<sub>2</sub> в анатазной и рутильной форме для крыс в 30-суточном эксперименте составляет менее 1 мг/кг массы тела. При этом оценить точно экспозицию человека этим НМ не представляется возможным, так как неизвестно, какая доля пищевой добавки E171 применяется в наноформе. Имеющиеся сведения о пероральной токсичности наноразмерного TiO<sub>2</sub>, в отличие от его традиционной формы («титановых белил» с частицами микронного размера [10]), позволили Национальному агентству по безопасности пищевых продуктов Франции (ANSES) выступить в 2017 г. с предложением о пересмотре вопроса о безопасности E171 в наноформе для человека [20].

**Наноразмерное коллоидное серебро.** По состоянию на 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 20 наименований биологически активных добавок к пище, содержащих НЧ металлического серебра в качестве активного компонента – источника микроэлемента серебра. Помимо этого, НЧ серебра могут мигрировать в пищевые продукты из упаковочных материалов с антимикробными свойствами. Использование НЧ серебра в пищевых производствах в качестве пищевых добавок (консервантов и технологических вспомогательных средств), применяемых для дезинфекции, не разрешено действующим законодательством. Однако наличие большого числа разработок в данной области позволяет предположить, что в более или менее близкой перспективе возможна регистрация и появление на рынке и таких видов продукции. НЧ серебра являются наиболее широко применяемым НМ при производстве парфюмерно-косметической, лакокрасочной продукция, дезинфицирующих средств (по состоянию на 2016 г. в России зарегистрировано более 130 наименований такой продукции), что создает возможность непреднамеренной контаминации пищевых продуктов этим видом НЧ. По данным литературы, годовое производимое количество НЧ серебра в мире составляло в 2011 г. свыше 500 тонн в пересчете на Ag, а в 2015 г. могло превысить 1000 тонн, что соответствует порядка 140 мг/год на каждого жителя Земли.

По данным трансмиссионной электронной микроскопии НЧ серебра имеют размеры, как правило, от 8–10 до 60–80 нм, округлую, реже треугольную или полиэдрическую форму, четкие контуры, высокую электронную плотность. Промышленностью выпускается несколько видов НЧ серебра. Это, во-первых, так называемое «безионное» серебро, полученное методом лазерной абляции или электровзрыва металлической мишени. Во-вторых, выпускается «кластерное» серебро, синтезируемое фотокаталитическим методом в присутствии поливинилпирролидона (пищевая добавка E1201), а также коллоид-

ное серебро, полученное методом химического восстановления (под действием альдегидов) и стабилизированное анионом лимонной кислоты (E330), и коллоидное серебро так называемого «биохимического синтеза», получаемое при восстановлении соли серебра кверцетином в присутствии диоктилсульфосукцината натрия (E480).

Поступающие с пищей и водой в желудочно-кишечный тракт НЧ серебра могут всасываться (биодоступность по данным радиоизотопных исследований составляет около 1–3 %) [21, 22]. Всосавшиеся НЧ распределяются по органам и тканям, максимальное количество накапливается в печени и селезенке; небольшие количества НЧ способны проникать через гематоэнцефалический барьер в мозг и персистировать там длительное время [23]. С использованием радиоизотопной метки показано, что количества НЧ серебра, составляющие доли процента от скормленной дозы, могут проникать у беременных крыс через фетоплацентарный барьер и накапливаться в плодах, а также экскретироваться с грудным молоком [24].

По данным многочисленных экспериментов, представленных в литературе, НЧ серебра обладают токсическими эффектами в отношении клеток эукариот в культуре, водных и почвенных организмов, лабораторных животных при ингаляционном, эпикутанном и пероральном введении.

Данные о токсическом действии НЧ серебра при многократном пероральном введении лабораторным животным противоречивы. С одной стороны, в работе [23] не выявили признаков токсичности для крыс НЧ серебра в дозе 90 мг/кг массы тела. С другой стороны, отмечалось наличие токсического действия НЧ серебра на печень крыс в дозе 125 мг/кг массы тела и более [25]. У мышей, получавших НЧ серебра в дозах свыше 1 мг/кг массы тела, происходили гистопатологические изменения в печени и почках [26]. Ряд неблагоприятных сдвигов интегральных и биохимических показателей в организме крыс выявлен при действии НЧ серебра в дозе 1 мг/кг массы тела/сут в течение месяца [27]. По данным [28] пороговая доза НЧ серебра, вызывающая вредное действие на организм мышей, составила менее 0,01 мг/кг.

В совместных исследованиях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания» и ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора была изучена наиболее распространенная и практически важная в России форма НЧ серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном, на модели введения в желудочно-кишечный тракт крыс и мышей в дозах от 0,1 до 10,0 мг/кг массы тела в расчете на серебро в 90–92-суточных подострых экспериментах. При этом у мышей-самцов линии BALB/c выявлены различные дозозависимые эффекты со стороны поведенческих реакций в тесте «Открытое поле», включая уменьшение частоты действий, требующих физических усилий, и сокращение времени выпол-

нения данных действий; повышение тревожности по показателям частоты и длительности актов ориентировочно-исследовательской активности и груминга. Морфологическое исследование выявило изменения тканей печени и селезенки, в меньшей степени – почек и сердца с нарастанием спектра и степени выраженности по мере увеличения дозы НМ [29]. В аналогичном эксперименте на крысах-самцах линии Вистар отмечались неблагоприятные сдвиги при дозе НМ 10 мг/кг массы тела в расчете на Ag по показателям прибавки массы тела, относительной массы легких, среднего объема эритроцита, содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах, относительной доли нейтрофилов и лимфоцитов. В печени крыс в интервале доз НМ 1–10 мг/кг массы тела было отмечено повышение активности ключевых ферментов I и II стадий системы детоксикации ксенобиотиков, снижение активностей общих арилсульфатаз A и B,  $\beta$ -галактозидазы (при отсутствии изменений в их неседиментируемой активности). В плазме крови выявлено снижение уровня мочевой кислоты, повышение активности щелочной фосфатазы. Подострое введение НЧ Ag не приводило к значительным изменениям в составе нормальной микробиоты, оказывая, тем не менее, угнетающее действие на рост ряда транзитных компонентов, представленных в том числе условно-патогенными видами микроорганизмов [30]. Анализ микроэлементного статуса крыс, получавших НЧ Ag, выявил дозозависимое накопление Ag в печени, почках и селезенке, что сопровождалось достоверным снижением содержания Cu в почках, снижением Zn и Co и повышением Mn в печени, повышением Cd, Cr и Ni в селезенке. Показатели обеспеченности Se (экскреция с мочой, содержание в плазме крови, активность глутатионпероксидазы эритроцитов) были достоверно снижены у крыс, получавших НЧ Ag в дозе 1–10 мг/кг массы тела, что свидетельствует об антагонизме Ag (в составе НЧ) и Se [31]. Морфологические изменения в печени, селезенке и почках крыс нарастали по мере увеличения дозы НМ. При этом в печени выявлялись отек, эозинофильная и лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов, средние и крупнокапельные жировые вакуоли в цитоплазме гепатоцитов. Пороговая доза НМ для этих изменений составляла не более 1,0 мг/кг массы тела [32].

Полученные экспериментальные данные согласуются с предположением, что основным механизмом токсического действия НЧ серебра *in vivo* является дозированное высвобождение ими цитотоксичных ионов серебра ( $Ag^+$ ) под воздействием продуцируемых мононуклеарными клетками эндогенных окислителей (супероксид-анион, перекиси, пероксинитрит, гипохлорит-ион и др.) в соответствующих органах-мишенях (в первую очередь в печени). При этом постулируемый в литературе эффект НЧ серебра в отношении компонентов микробиоты в восстановительной среде содержимого толстого кишечника оказывается незначительным.

На основе полученных данных был сделан вывод, что значимые признаки токсичности НЧ серебра отмечаются, начиная с дозы 1 мг/кг массы тела, вводимой перорально, и максимальная недействующая доза (NOAEL) может быть оценена как величина, равная 0,1 мг/кг массы тела. По отношению к человеку, с учетом введения двух десятикратных коэффициентов запаса, безопасная доза НЧ в расчете на серебро должна составить 0,001 мг/кг, что соответствует для человека с массой тела 70 кг дозе 70 мкг в день по серебру. Следует отметить, что данная оценка совпадает с принятым в настоящее время в России верхним допустимым уровнем потребления серебра как химического элемента.

**Углеродные нанотрубки (УНТ)**, обладающие рядом уникальных физико-химических качеств, в настоящее время начинают широко использоваться в композитных строительных материалах, ионных источниках тока, микроэлектронике и другой продукции. Имеются предложения по использованию УНТ в качестве стимуляторов роста растений [33], носителей для агрохимикатов [34], средств контроля численности грызунов-вредителей [35], компонентов упаковочных материалов для пищевой продукции [36]. Сведения о пероральной токсичности как одностенных, так и многостенных УНТ фрагментарны. Получены данные об их неблагоприятном воздействии на мужскую репродуктивную сферу [35], повышении уровней печеночных ферментов, оксидантном стрессе, неблагоприятных изменениях в уровнях липопротеидов [37]. Многие эффекты УНТ в подострых

экспериментах сильнее проявляются при их крайне малых дозах (менее 0,1 мг/кг массы тела), чем при больших (50 мг/кг массы тела и более). Полученные данные указывают на УНТ, контаминирующие пищевую продукцию, как возможный фактор риска для здоровья человека, требующий углубленной токсиколого-гигиенической оценки.

**Выводы.** Рекомендации, которые можно вывести из представленных данных о возможных рисках НЧ и НМ в пищевой продукции для здоровья человека, могут быть сформулированы следующим образом: 1) целесообразно включить в действующие нормативные документы положения об обязательном декларировании размера частиц для пищевых добавок, допускающих использование веществ в наноформе, а также о специальной маркировке пищевой продукции, содержащей искусственные НЧ и НМ; 2) необходимо разработать гигиенические нормативы содержания приоритетных НМ (диоксида кремния и титана, УНТ, коллоидное серебро) в потребительской продукции, а также межгосударственные стандарты по методам контроля пищевой продукции по содержанию искусственных наноконпонентов.

**Благодарности.** Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема ФАНО России № 0529-2014-0045).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

1. Развитие системы оценки безопасности и контроля наноматериалов и нанотехнологий в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, В.А. Тутельян, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко // Гигиена и санитария. – 2013. – № 1. – С. 4–11.
2. Nanomaterials for products and application in agriculture, feed and food / R.J.V. Peters, H. Bouwmeester, S. Gottardo, V. Amenta, M. Arena, P. Brandhoff [et al.] // Trends Food Sci. Technol. – 2016. – Vol. 54. – P. 155–164.
3. Современная законодательная, нормативная и методическая база в области обеспечения безопасности пищевой продукции в Российской Федерации / В.А. Тутельян, С.А. Хотимченко, И.В. Гмошинский, Н.В. Тышко, М.М. Гаппаров, А.К. Батурин [и др.] // Совет Федерации Федерального собрания Российской Федерации. Аналитический вестник. – 2013. – Vol. 500, № 16. – С. 33–46.
4. Токсикологическая оценка наноструктурного диоксида кремния. I. Интегральные показатели, аддукты ДНК, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени / А.А. Шумакова, Е.А. Арианова, В.А. Шипелин, Ю.С. Сидорова, А.В. Селифанов, Э.Н. Трушина [и др.] // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 3. – С. 52–62.
5. Silicon dioxide, amorphous [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/jecfa\\_additives/docs/Monograph1/Additive-385.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/Additive-385.pdf) (дата обращения: 16.01.2017).
6. Subchronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica / M. Van der Zande, R.J. Vandebriel, M.J. Groot, E. Kramer, Z.E.H. Rivera, K. Rasmussen [et al.] // Part. Fibre. Toxicol. – 2014. – Vol. 11. – P. 8.
7. Токсикологическая оценка наноструктурного диоксида кремния. III. Микроэкологические, гематологические показатели, состояние системы иммунитета / А.А. Шумакова, Н.Р. Ефимочкина, Л.П. Минаева, И.Б. Быкова, С.Ю. Батищева, Ю.М. Маркова [и др.] // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № 4. – С. 55–65.
8. Влияние наночастиц диоксида кремния на морфологию внутренних органов у крыс при пероральном введении / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, А.А. Довбыш, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко // Анализ риска здоровью. 2016. – № 4. – С. 80–93. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.10
9. Titanium dioxide [Электронный ресурс] // World Health Organization. – URL: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2723> (дата обращения: 16.01.2017).
10. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) // EFSA Journal. – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 4545.
11. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety / G.J. Nohynek, J. Lademann, C. Ribaud, M.S. Roberts // Crit. Rev. Toxicol. – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 251–277. DOI: 10.1080/10408440601177780
12. Induction of chronic inflammation in mice treated with titanium dioxide nanoparticles by intratracheal instillation / E.J. Park, J. Yoon, K. Choi, J. Yi, K. Park // Toxicology. – 2009. – Vol. 260, № 1–3. – P. 37–46. DOI: 10.1016/j.tox.2009.03.005

13. NMR-based metabonomic study of the sub-acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after oral administration / Q. Bu, G. Yan, P. Deng, F. Peng, H. Lin, Y. Xu [et al.] // *Nanotechnology*. – 2010. – Vol. 21, № 12. – P. 125105. DOI: 10.1088/0957-4484/21/12/125105
14. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц диоксида титана, вводимых в виде дисперсии в желудочно-кишечный тракт крыс. Сообщение 1. Интегральные, биохимические и гематологические показатели, степень всасывания макромолекул в тонкой кишке, повреждение ДНК / Р.В. Распопов, В.М. Верников, А.А. Шумакова, Т.Б. Сенцова, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина [и др.] // *Вопросы питания*. – 2010. – Т. 79, № 4. – С. 21–30.
15. Влияние наночастиц диоксида титана на показатели иммунной системы у крыс / Е.А. Арианова, А.А. Шумакова, О.Н. Тананова, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, Н.Э. Шаранова, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко // *Вопросы питания*. – 2012. – Т. 84, № 6. – С. 47–53.
16. Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon / S. Bettini, E. Boutet-Robinet, C. Cartier, C. Coméra, E. Gaultier, J. Dupuy [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 40373. DOI: 10.1038/srep40373
17. Влияние наночастиц диоксида титана на белковый профиль микросом печени крыс / О.Н. Тананова, Е.А. Арианова, И.В. Гмошинский, И.В. Аксенов, В.Г. Згода, С.А. Хотимченко // *Вопросы питания*. – 2012. – Т. 81, № 2. – С. 18–22.
18. Toxicity and cellular responses of intestinal cells exposed to titanium dioxide / В.А. Koeneman, Y. Zhang, P. Westerhoff, Y. Chen, J.C. Crittenden, D.G. Capco // *Cell. Biol. Toxicol.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 225–238. DOI: 10.1007/s10565-009-9132-z
19. Влияние наночастиц диоксида титана на состояние слизистой оболочки тонкой кишки крыс / Г.Е. Онищенко, М.В. Ерохина, С.С. Абрамчук, К.В. Шайтан, Р.В. Распопов, В.В. Смирнова, Л.С. Васильская, И.В. Гмошинский, М.П. Кирпичников, В.А. Тутельян // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 154, № 8. – С. 231–237.
20. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane [Электронный ресурс]. – ANSES, 2017. – URL: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2017SA0020.pdf> (дата обращения: 16.01.2017).
21. Modeling interorgan distribution and bioaccumulation of engineered nanoparticles (using the example of silver nanoparticles) / V.A. Demin, I.V. Gmshinsky, V.F. Demin, A.A. Anciferova, Yu.P. Buzulukov, S.A. Khotimchenko, V.A. Tutelyan // *Nanotechnologies in Russia*. – 2015. – Vol. 10, № 3–4. – P. 288–296. DOI: 10.1134/S1995078015020081
22. Bioaccumulation of silver and gold nanoparticles in organs and tissues of rats studied by neutron activation analysis / Yu.P. Buzulukov, E.A. Arianova, V.F. Demin, I.V. Safenkova, I.V. Gmshinski, V.A. Tutelyan // *Biology Bulletin*. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 255–263. DOI: 10.1134/S1062359014030042
23. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure / M. Van der Zande, R.J. Vandebriel, E.V. Doren, E. Kramer, Z.H. Rivera, C.S. Serrano-Rojero [et al.] // *ACS Nano*. – 2012. – Vol. 6, № 8. – P. 7427–7442. DOI: 10.1021/nm302649p
24. Transfer of silver nanoparticles through the placenta and breast milk during in vivo experiments on rat / E.A. Melnik, Yu.P. Buzulukov, V.F. Demin, V.A. Demin, I.V. Gmshinski, N.V. Tyshko, V.A. Tutelyan // *Acta. Naturae*. – 2013. – Vol. 5, № 3 (18). – P. 48–56.
25. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats / Y.S. Kim, J.S. Kim, H.S. Cho, D.S. Rha, J.M. Kim, J.D. Park [et al.] // *Inhal. Toxicol.* 2008. Vol. 20, № 6. P. 575–583. DOI: 10.1080/08958370701874663
26. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles / E.J. Park, E. Bae, J. Yi, Y. Kim, K. Choi, S.H. Lee [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 162–168. DOI: 10.1016/j.etap.2010.05.004
27. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц серебра, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс / А.А. Шумакова, В.В. Смирнова, О.Н. Тананова, Э.Н. Трушина, Л.В. Кравченко, И.В. Аксенов [и др.] // *Вопросы питания*. – 2011. – Т. 80, № 6. – С. 9–18.
28. Экспериментальное изучение хронической пероральной токсичности сферических нефункционализированных наночастиц серебра / Н.В. Ходыкина, А.В. Горшенин, В.В. Клаучек, А.Я. Почепцов, М.С. Срослов, Л.П. Точилкина [и др.] // *Нанотоксикология: достижения, проблемы, перспективы: материалы научной конференции*. – Волгоград: Станица 2, 2014. – С. 65–66.
29. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра в экспериментах на мышах. Поведенческие реакции, морфология внутренних органов / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, А.А. Довбыш, Т.И. Акафьева, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко // *Анализ риска здоровью*. – 2015. – № 2. – С. 68–81. DOI: 10.21668/health.risk/2015.2.09
30. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидиноном. IV. Влияние на микробиоту, иммунологические показатели / А.А. Шумакова, В.А. Шипелин, Н.Р. Ефимочкина, Л.П. Минаева, И.Б. Быкова, Ю.М. Маркова [и др.] // *Вопросы питания*. – 2016. – Т. 85, № 3. – С. 27–35.
31. Влияние перорально вводимых наночастиц серебра на содержание в организме эссенциальных и токсичных микроэлементов / И.В. Гмошинский, А.А. Шумакова, В.А. Шипелин, Г.Ю. Мальцев, С.А. Хотимченко // *Российские нанотехнологии*. – 2016. – Т. 11, № 9–10. – С. 102–107.
32. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидиноном, в 92-дневном эксперименте на крысах. II. Морфология внутренних органов / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, А.А. Довбыш, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко [и др.] // *Вопросы питания*. – 2016. – Т. 85, № 1. – С. 47–55.
33. Углеродные нанотрубки проникают в ткани и клетки и оказывают стимулирующее воздействие на проростки эспарцета *Onobrychis Arenaria* (Kit.) / Е.А. Смирнова, А.А. Гусев, О.Н. Зайцева, Е.М. Лазарева, Г.Е. Онищенко, Е.В. Кузнецова [и др.] // *Acta Naturae*. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 106–113.
34. Carbon nanomaterials in agriculture: a critical review / A. Mukherjee, S. Majumdar, A.D. Servin, L. Pagano, O.P. Dhankher, J.C. White // *Front. Plant Science*. – 2016. – Vol. 7. – P. 172. DOI: 10.3389/fpls.2016.00172

35. Оценка репродуктивной токсичности и возможных популяционно-экологических эффектов МУНТ на мышевидных грызунах / И.А. Васюкова, С.Л. Грибановский, А.А. Гусев, А.Ю. Убогов, Т.О. Халиуллин, Л.М. Фатхутдинова, А.Г. Ткачев // Российские нанотехнологии. – 2015. – Т. 10, № 5–6. – С. 109–116.

36. Investigation of gelatin/multi-walled carbon nanotube nanocomposite films as packaging materials / G. Kavoosi, S.M. Dadfar, S.M. Dadfar, F. Ahmadi, M. Niakosari // Food Sci. Nutr. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 65–73. DOI: 10.1002/fsn3.81

37. Влияние углеродных нанотрубок и активированного угля на биохимические показатели состояния организма при хроническом введении препаратов крысам с питьевой водой / Л.В. Хрипач, Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлова, Т.Д. Князева, З.И. Коганова, Е.В. Железняк [и др.] // Гигиена и санитария. – 2014. – № 5. – С. 36–42.

*Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Хотимченко С.А. Наноматериалы в пищевой продукции и ее упаковке: сравнительный анализ рисков и преимуществ // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 4. – С. 134–142. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.16*

UDC 544.73: 613.2

DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.16.eng

Read  
online 

## NANOMATERIALS IN FOOD PRODUCTS AND THEIR PACKAGE: COMPARATIVE ANALYSIS OF RISKS AND ADVANTAGES

**I.V. Gmoshinski, V.A. Shipelin, S.A. Khotimchenko**

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

---

*Nanomaterials (NMs) are applied in many spheres related to food products manufacturing including nano-dispersed forms of food substances, nano-encapsulates, and nano-micelles, food additives with improved functional characteristics, new packaging materials with enhanced gas-, photobarrier, and antimicrobial properties. High chemical and catalytic activity of nanoparticles (NPs) and their ability to penetrate through biological barriers and accumulate in a body makes a lot of NMs toxic, and their toxic properties are to be taken into account when assessing safety of the above-mentioned products. There are some priority NMs from the point of view of risk assessment and prospective hygienic standardization; they are silver NPs, NPs of amorphous silicon dioxide (aerosil), titanium dioxide NPs, and carbon nanotubes. Results of toxicological-hygienic research performed on laboratory animals revealed that a probable allowable daily dose of silicon dioxide (SiO<sub>2</sub>) NPs consumed with food should not exceed 1 mg/kg of body weight. And as nano-sized SiO<sub>2</sub> is used as a food additive, an issue of its hygienic standardization and regulation is truly vital. Silver NPs exert various toxic effects that have been examined in vivo; these effects are based on their ability to promote a dozed release of cytotoxic ions of silver (Ag<sup>+</sup>) in target organs (first of all, in the liver) under exposure to endogenous oxidants. Signs of silver NPs toxicity become obvious starting from a dose equal to 1 mg/kg of body weight and a maximum no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) can be estimated as 0.1 mg/kg. If values are recalculated for a human body taking into account adjusting coefficients, a non-hazardous dose of silver NPs under oral exposure amounts to 70 µg a day. This estimation coincides with the upper permissible level that is fixed in Russia for consumption of silver as a chemical element. Titanium dioxide NPs and carbon nanotubes considered as possible food contaminants in the long term cause population health risks that require profound toxicological-hygienic assessment.*

**Key words:** nanoparticles, silicon dioxide, titanium dioxide, carbon nanotubes, food additives, package, risk assessment.

---

© Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Khotimchenko S.A., 2018

**Ivan V. Gmoshinski** – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: gmosh@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6508>, SPIN-код: 4501-9387).

**Vladimir A. Shipelin** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: v.shipelin@yandex.ru; tel.: +7 (495) 698-53-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>, SPIN-код: 6779-8351).

**Sergei A. Khotimchenko** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head at Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: hotimchenko@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-52-35); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>, SPIN-код: 9310-3018).

## References

1. Onishchenko G.G., Tutel'yan V.A., Gmshinskiy I.V., Khotimchenko S.A. Development of the system for nanomaterials and nanotechnology safety in Russian Federation. *Gigiena i sanitariya*, 2013, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).
2. Peters R.J.B., Bouwmeester H., Gottardo S., Amenta V., Arena M., Brandhoff P. [et al.]. Nanomaterials for products and application in agriculture, feed and food. *Trends Food Sci. Technol*, 2016, vol. 54, pp. 155–164.
3. Tutel'yan V.A., Khotimchenko S.A., Gmshinskiy I.V., Tyshko N.V., Gapparov M.M., Baturin A.K., [et al.]. Sovremennaya zakonodatel'naya, normativnaya i metodicheskaya baza v oblasti obespecheniya bezopasnosti pishchevoy produktsii v Rossiyskoy Federatsii [Modern legislative, regulatory and methodological framework in the field of food safety in the Russian Federation.]. *Sovet Federal'skoy Federal'nogo sobraniya Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy vestnik*, 2013, vol. 500, no. 16, pp. 33–46 (in Russian).
4. Shumakova A.A., Arianova E.A., Shipelin V.A., Sidorova Yu.S., Selifanov A.V., Trushina E.N. et al. Toxicological assessment of nanostructured silica. I. Integral indices, adducts of DNA, tissue thiols and apoptosis in liver. *Voprosy pitaniya*, 2014, vol. 83, no. 3, pp. 52–62 (in Russian).
5. Silicon dioxide, amorphous. Available at: [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/jecfa\\_additives/docs/Monograph1/Additive-385.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/Additive-385.pdf) (16.01.2017).
6. Van der Zande M., Vandebriel R.J., Groot M.J., Kramer E., Rivera Z.E.H., Rasmussen K. [et al.]. Subchronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica. *Part. Fibre Toxicol*, 2014, vol. 11, pp. 8.
7. Shumakova A.A., Efimochkina N.R., Minaeva L.P., Bykova I.B., Batishcheva S.Yu., Markova Yu.M. [et al.]. Toxicological assessment of nanostructured silica. III. Microecological, hematological indices, state of cellular immunity. *Voprosy pitaniya*, 2015, vol. 84, no. 4, pp. 55–65 (in Russian).
8. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Gmshinskiy I.V., Khotimchenko S.A. Impact of silica dioxide nanoparticles on the morphology of internal organs in rats by oral supplementation. *Health Risk Analysis*, 2016, no. 4, pp. 80–94. DOI: 10.21668/health.risk/2016.4.10.eng
9. Titanium dioxide. World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=2723> (16.01.2017).
10. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA Journal*, 2016, vol. 14, no. 9, pp. 4545.
11. Nohynek G.J., Lademann J., Ribaud C., Roberts M.S. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit. Rev. Toxicol*, 2007, vol. 37, no. 3, pp. 251–277. DOI: 10.1080/10408440601177780
12. Park E.J., Yoon J., Choi K., Yi J., Park K. Induction of chronic inflammation in mice treated with titanium dioxide nanoparticles by intratracheal instillation. *Toxicology*, 2009, vol. 260, no. 1–3, pp. 37–46. DOI: 10.1016/j.tox.2009.03.005
13. Bu Q., Yan G., Deng P., Peng F., Lin H., Xu Y. [et al.]. NMR-based metabonomic study of the sub-acute toxicity of titanium dioxide nanoparticles in rats after oral administration. *Nanotechnology*, 2010, vol. 21, no. 12, p. 125105. DOI: 10.1088/0957-4484/21/12/125105
14. Raspopov R.V., Vernikov V.M., Shumakova A.A., Sentsova T.B., Trushina E.N., Mustafina O.K. [et al.]. Toxicological sanitary characterization of titanium dioxide nanoparticles introduced in gastrointestinal tract of rats. Communication 1. Integral, biochemical and hematologic indices, intestinal absorption of macro-molecules DNA damage. *Voprosy pitaniya*, 2010, vol. 79, no. 4, pp. 21–30 (in Russian).
15. Arianova E.A., Shumakova A.A., Tananova O.N., Trushina E.N., Mustafina O.K., Sharanova N.E., Gmshinsky I.V., Khotimchenko S.A. Influence of dioxide titanium nanoparticles on immune system indicators in rats. *Voprosy pitaniya*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 47–53 (in Russian).
16. Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier P., Coméra P., Gaultier E., Dupuy J. [et al.]. Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci. Rep*, 2017, vol. 7, pp. 40373. DOI: 10.1038/srep40373
17. Tananova O.N., Arianova E.A., Gmshinskiy I.V., Aksenov I.V., Zgoda V.G., Khotimchenko S.A. Influence of anatase titanium dioxide nanoparticles on protein expression profiles in rat liver microsomes]. *Voprosy pitaniya*, 2012, vol. 81, no. 2, pp. 18–22 (in Russian).
18. Koeneman B.A., Zhang Y., Westerhoff P., Chen Y., Crittenden J.p., Capco D.G. Toxicity and cellular responses of intestinal cells exposed to titanium dioxide. *Cell. Biol. Toxicol*, 2010, vol. 26, no. 3, pp. 225–238. DOI: 10.1007/s10565-009-9132-z
19. Onishchenko G.E., Erokhina M.V., Abramchuk S.S., Shaitan K.V., Raspopov R.V., Smirnova V.V., Vasilevskaya L.S., Gmshinski I.V., Kirpichnikov M.P., Tutel'yan V.A. Vliyanie nanochastits dioksida titana na sostoyanie slizistoi obolochki tonkoi kishki krysa [The influence of titanium dioxide nanoparticles on the state of the mucous membrane of the small intestine of rats.]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 2012, vol. 154, no. 8, pp. 231–237 (in Russian).
20. AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane. ANSES, 2017. Available at: <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2017SA0020.pdf> (16.01.2017).
21. Demin V.A., Gmshinsky I.V., Demin V.F., Anciferova A.A., Buzulukov Yu.P., Khotimchenko S.A., Tutelyan V.A. Modeling interorgan distribution and bioaccumulation of engineered nanoparticles (using the example of silver nanoparticles). *Nanotechnologies in Russia*, 2015, vol. 10, no. 3–4, pp. 288–296. DOI: 10.1134/S1995078015020081
22. Buzulukov Yu.P., Arianova E.A., Demin V.F., Safenkova I.V., Gmshinski I.V., Tutelyan V.A. Bioaccumulation of silver and gold nanoparticles in organs and tissues of rats studied by neutron activation analysis. *Biology Bulletin*, 2014, vol. 41, no. 3, pp. 255–263. DOI: 10.1134/S1062359014030042
23. Van der Zande M., Vandebriel R.J., Doren E.V., Kramer E., Rivera Z.H., Serrano-Rojero P.S. [et al.]. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 8, pp. 7427–7442. DOI: 10.1021/nn302649p

24. Melnik E.A., Buzulukov Yu.P., Demin V.F., Demin V.A., Gmshinski I.V., Tyshko N.V., Tutelyan V.A. Transfer of silver nanoparticles through the placenta and breast milk during in vivo experiments on rat. *Acta Naturae*, 2013, vol. 5, no. 3 (18), pp. 48–56.
25. Kim Y.S., Kim J.S., Cho H.S., Rha D.S., Kim J.M., Park J.D. [et al.]. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal. Toxicol*, 2008, vol. 20, no. 6, pp. 575–583. DOI: 10.1080/08958370701874663
26. Park E.J., Bae E., Yi J., Kim Y., Choi K., Lee S.H. [et al.]. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles. *Environ. Toxicol. Pharmacol*, 2010, vol. 30, no. 2, pp. 162–168. DOI: 10.1016/j.etap.2010.05.004
27. Shumakova A.A., Smirnova V.V., Tananova O.N., Trushina E.N., Kravchenko L.V., Aksenov I.V. [et al.]. Toxicological sanitary characterization of silver nanoparticles introduced in gastrointestinal tract of rats. *Voprosy pitaniya*, 2011, vol. 80, no. 6, pp. 9–18 (in Russian).
28. Khodykina N.V., Gorshenin A.V., Klauchek V.V., Pocheptsov A.Ya., Sroslov M.S., Tochilkina L.P. [et al.]. Eksperimental'noe izucheniye khronicheskoi peroral'noi toksichnosti sfericheskikh nefunktsionalizirovannykh nanochastits serebra [Experimental study of chronic oral toxicity of spherical nonfunctionalized silver nanoparticles]. *Nanotoksikologiya: dostizheniya, problemy, perspektivy: materialy nauchnyi konferentsii*. Volgograd, Stanitsa 2 Publ., 2014, pp. 65–66 (in Russian).
29. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Akafyeva T.I., Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Toxicological evaluation of nano-sized colloidal silver in experiments on mice. behavioral reactions, morphology of internals. *Health Risk Analysis*, 2015, no. 2, pp. 68–81. DOI: 10.21668/health.risk/2015.2.09.eng (in Russian).
30. Shumakova A.A., Shipelin V.A., Efimochkina N.R., Minaeva L.P., Bykova I.B., Markova Yu.M. [et al.]. Toxicological evaluation of colloidal nano-sized silver stabilized polyvinylpyrrolidone. IV. Influence on intestinal microbiota, immune indexes. *Voprosy pitaniya*, 2016, vol. 85, no. 3, pp. 27–35 (in Russian).
31. Shipelin V.A., Shumakova A.A., Masyutin A.G., Chernov A.I., Sidorova Yu.S., Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Influence of orally introduced silver nanoparticles on content of essential and toxic trace elements in organism. *Nanotechnologies in Russia*, 2016, vol. 11, no. 9–10, pp. 646–652. DOI: 10.1134/S199507801705010X (in Russian).
32. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Gmshinskiy I.V., Khotimchenko S.A. [et al.]. Toxicological evaluation of nanosized colloidal silver, stabilized with polyvinylpyrrolidone, in 92-day experiment on rats. II. Internal organs morphology. *Voprosy pitaniya*, 2016, vol. 85, no. 1, pp. 47–55 (in Russian).
33. Smirnova E.A., Gusev A.A., Zaitseva O.N., Lazareva E.M., Onishchenko G.E., Kuznetsova E.V., [et al.]. Multi-walled carbon nanotubes penetrate into plant cells and affect the growth of onobrychis arenaria seedlings. *Acta Naturae*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 99–106 (in Russian).
34. Mukherjee A., Majumdar S., Servin A.D., Pagano L., Dhankher O.P., White J.P. Carbon nanomaterials in agriculture: a critical review. *Front.Plant Science*, 2016, vol. 7, pp. 172. DOI: 10.3389/fpls.2016.00172
35. Vasyukova I.A., Gribovskii S.L., Gusev A.A., Ubogov A.Y., Khaliullin T.O., Fatkhutdinova L.M., Tkachev A.G. Assessment of reproductive toxicity of multiwalled carbon nanotubes and their putative effects on population ecology of mouse-like rodents]. *Nanotechnologies in Russia*, 2015, vol. 10, no. 5–6, pp. 458–467 (in Russian).
36. Kavooosi G., Dadfar S.M., Dadfar S.M., Ahmadi F., Niakosari M. Investigation of gelatin/multi-walled carbon nanotube nanocomposite films as packaging materials. *Food Sci. Nutr.*, 2014, vol. 2, no. 1, pp. 65–73. DOI: 10.1002/fsn3.81
37. Khripach L.V., Rakhmanin Iu.A., Mikhajlova R.I., Knyazeva T.D., Koganova Z.I., Zheleznyak E.V., Savostikova O.N., Alekseeva A.V., Ryzhova I.N., Kruglova E.V., Revazova T.L. Biochemical effects of chronic peroral administration of carbon nanotubes and activated charcoal in drinking water in rats. *Gigiena i sanitariya*, 2014, no. 5, pp. 36–42 (in Russian).

*Gmshinski I.V., Shipelin V.A., Khotimchenko S.A. Nanomaterials in food products and their package: comparative analysis of risks and advantages. Health Risk Analysis*, 2018, no. 4, pp. 134–142. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.16.eng

Получена: 18.10.2018

Принята: 15.11.2018

Опубликована: 30.12.2018