

# RISKS AND SAFETY OF USING NANOTECHNOLOGIES OF FOOD PRODUCTS: A REVIEW

## РИСКИ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ: ОБЗОР

Gorbunova N.A., Tunieva E.K.

The V.M. Gorbatov All-Russian Meat Research Institute, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** нанотехнологии, наноматериалы, наночастицы, нанопища, биологически активных молекулы, риски и безопасность нанопродуктов.

**Keywords:** nanotechnology, nanomaterials, nanoparticles, nanofoods, innovative products, bioactive molecules, risks and safety of nanoproducts.

### Аннотация

Проблема здорового и качественного питания имеет общемировой характер. Современное развитие технологий, в том числе нанотехнологий, позволило получить материалы, обладающие уникальными свойствами, которые начинают активно использоваться в пищевой промышленности и сельском хозяйстве, но и требуют тщательного изучения их свойств и воздействия, оказываемого на организм человека и окружающую среду. В статье показаны основные направления применения нанотехнологий в сельскохозяйственном производстве и пищевой промышленности, рассматриваются проблемы безопасности и риски, возникающие при использовании нанотехнологий в пищевой промышленности, учитывая, что влияние пищевых нанотехнологий на здоровье человека и экологию окружающей среды все еще мало изучено, а также представлена нормативно-методическая база Российской Федерации для обеспечения безопасного потребления продуктов питания, произведенных из наноматериалов.

### Abstract

The problem of healthy and quality nutrition has a global character. The modern development of technologies including nanotechnologies allowed obtaining materials with unique properties, which began to be actively used in food industry and agriculture but, at the same time, require thorough investigation of their properties and effects on the human body and environment. The paper demonstrates the main directions of the nanotechnology use in the agricultural production and food industry, examines the safety problems and risks occurred when using nanotechnologies in food industry with account for insufficient research on the influence of food nanotechnologies on human health and environmental ecology, and presents the normative and methodical base of the Russian Federation for assurance of safe consumption of food products produced from nanomaterials.

### Введение

Наноматериалы сегодня находят все более активное применение в пищевой промышленности (очистка питьевой воды, фильтрация жидких продуктов, упаковочные материалы, обогащение продуктов микронутриентами, создание нанобиосенсоров и т.д.) и все более актуальной становится задача обеспечения безопасности пищевых продуктов и упаковочных материалов [1].

В пищевой отрасли можно выделить три основных направления применения нанотехнологий:

- сельскохозяйственное производство (агрехимикаты и корма для животных),
- пищевая промышленность (наноразмерные ингредиенты, добавки, пищевые добавки и функциональные пищевые продукты),
- материалы, контактирующие с пищевыми продуктами.

Для установления опасных факторов, должны исследоваться различные параметры, такие как размер и другие физико-химические характеристики наноматериалов [26].

Развитие нанотехнологии в производстве продуктов питания должно базироваться на следующих общеизвестных положениях:

### Introduction

Today, nanomaterials find increasingly active application in food industry (purification of drinking water, filtration of liquid products, packaging materials, enrichment of products with micronutrients, development of nanobiosensors and so on) and the task of food safety assurance for food products and packaging materials is becoming more and more topical.

In the food sector, three main directions of the nanotechnology use can be set apart:

- agricultural production (agricultural chemical substances and feeds for animals)
- food industry (nano-sized ingredients, food additives and functional food products),
- materials contacting with food products.

To establish the hazardous factors, different parameters have to be studied, such as a size and other physico-chemical characteristics of nano-materials [26].

Development of nanotechnologies in production of food products should be based on the following well-known provisions:

- социально-экономические аспекты питания;
- фундаментальные и прикладные постулаты технологии и биотехнологии пищевых производств;
- нутрициологические аспекты питания [44].

#### **Пищевые нанотехнологии: применение, риски**

Разрабатываемые на основе нанотехнологий пищевые добавки, вкусоароматические ингредиенты могут придавать одному и тому же продукту различные органолептические свойства (цвет, аромат, текстуру) в зависимости от и технологической обработки [2]. Использование некоторых нутриентов (минеральных веществ, витаминов и антиоксидантов) в виде наночастиц или инкапсулирование их [3, 4, 5, 6] позволяет не только улучшить усвояемость пищевых веществ в составе обогащенных продуктов, но и в значительном числе случаев избежать эффектов химической или биологической несовместимости нутриентов.

Наиболее важное преимущество нанотехнологий — возможность улучшения здоровья человека. Интерес представляет и использование нанотехнологий в производстве функциональных ингредиентов [38].

Использование нанодобавок в животноводстве обусловлено их применением в производстве кормов, что обеспечивает повышение продуктивности животных в 1,5–3 раза, а также позволяет значительно снизить расход кормовых и лекарственных добавок, обеспечить их более полное и эффективное усвоение животными [45].

Еще один пример использования нанотехнологий в сельском хозяйстве — нанобиотехнологии по направленному белковому синтезу для получения пептидов с желаемыми иммуногенными свойствами. На основе нанотехнологий создаются вакцины нового поколения, обладающие высокой активностью к возбудителям опасных болезней животных [47].

По мнению ученых, применение нанотехнологий в сельском хозяйстве и пищевой промышленности способствует формированию совершенно нового класса пищевых продуктов — «нанопродуктов», которые со временем вытеснят с рынка генномодифицированные продукты [45].

Понятие «нанопища» впервые было использовано в 2005 г. на первой конференции Nano Food (Нидерланды). В пищевой промышленности нанотехнологии представляют значительный интерес с точки зрения мониторинга качества и безопасности производства продуктов питания путем идентификации химических, биологических и других компонентов [44].

Наночастицы могут быть использованы как в составе пищевой продукции, так и в составе упаковки. Нанотехнологии в создании пищевой упаковки могут использоваться, например, для уменьшения воздействия ультрафиолетового света или снижения роста микроорганизмов [39].

- socio-economic aspects of nutrition;
- fundamental and applied postulates of the technology and biotechnology of food productions;
- nutriological aspects of nutrition [44].

#### **Food nanotechnologies: use and risks**

Food additives as well as taste and aroma ingredients developed on the basis of nanotechnologies can impart different organoleptic properties (color, aroma and texture) to the same product depending on the technological processing [2]. The use of several nutrients (minerals, vitamins and antioxidants) in a form of nanoparticles or their encapsulation [3, 4, 5, 6] makes it possible not only to improve digestibility of food substances in a composition of enriched products, but, in many cases, also to avoid the effects of the chemical and biological incompatibility of nutrients.

The most important advantage of nanotechnologies is an opportunity to improve human health. The use of nano-ingredients in production of functional products is of great interest [38].

The use of nano-particles in animal husbandry is conditioned by their use in feed production, which ensures an increase in animal productivity by 1.5–3 times and also allows a significant reduction in expenditure of feed and health supplements, provide their fuller and more effective digestion by animals [45].

Another example of the nanotechnology use in agriculture are nano-biotechnologies for the targeted protein synthesis to obtain peptides with desired immunogenic properties. Based on nanotechnologies, new generation vaccines are being developed, which have high activity against the agents of dangerous animal diseases [47].

According to scientific opinion, the use of nanotechnologies in agriculture and food industry facilitates formation of absolutely new class of food products, nanoproducts, which with time will drive out of a market the genetic modified organisms [45].

The term «nano food» was used for the first time in 2005 at the first conference Nano Food (the Netherlands). In the food industry, nanotechnologies are of utmost interest regarding monitoring of quality and safety of food products by identification of chemical, biological and other components [44].

Nanoparticles can be used both in a composition of food products and in the composition of packaging. Nanotechnologies can be used in development of food packaging, for example, for reducing the effect of ultraviolet light or the growth of microorganisms [39].

Нанотехнологии позволяют получать эффективные упаковочные материалы, способные значительно продлить сроки хранения, которые обеспечивают: защиту продуктов питания от окисления (барьерные материалы), защита от микробиологической порчи, информирование о состоянии продукта — применение наночипов для идентификации условий и сроков хранения пищевых продуктов, обнаружения патогенных микроорганизмов [7, 16, 25].

Полимерные композиты, содержащие наночастицы глины, находятся среди первых нанокомпозитов, появившихся на рынке, как утвержденные материалы для упаковки пищи. Минерал из глины, используемый в этих нанокомпозитах, — бентонит. Полимерные нанокомпозиты, содержащие наночастицы металлов и их окислов, были разработаны для антимикробной «активной» упаковки, абразивной устойчивости, ультрафиолетовой абсорбции и/или прочности. Наноматериалы, используемые как абсорбенты ультрафиолета (например,  $\text{TiO}_2$ ) могут предотвратить деградацию при воздействии ультрафиолета в таких упаковочных материалах, как полистерол, полиэтилен и поливинилхлорид.

Исследования показали, что потребители в большей степени готовы согласиться с присутствием наноматериалов в упаковке, чем в пищевых продуктах [7, 19]. Стоит отметить, что отношение к нанотехнологиям в продуктах питания в разных странах различно. Так, несмотря на то, что немецкие потребители неохотно принимают нанотехнологии в пище, они при этом положительно относятся к витаминизированному питанию. Французы же имеют настороженное отношение к нано-упаковке [40]. Несмотря на то, что потребители заинтересованы в продукции, полезной для здоровья, физиологические свойства продуктов они хотят получить за счет натуральных ингредиентов, а не от нанотехнологий [41].

Опрос 1000 немецких потребителей, проведенный по поручению Федерального института по оценке рисков (Federal Institute for Risk Assessment), показал, что хотя 66% респондентов считают, что общие преимущества нанотехнологий перевешивают риски, и только 9% считают, что справедливо обратное, большинство опрошенных были против применения нанотехнологий в производстве пищевых продуктов. Только 4% респондентов считают, что польза от применения из нанотехнологий в пище перевешивает риски, а 84% не хотят изменения внешнего вида продуктов за счет использования наночастиц [26]. В Австралии 29% потребителей объявили, что они не будут покупать продукты питания, произведенные с нанотехнологиями, 62% указали, что им нужно больше информации о применении и безопасности пищевых нанотехнологий. Только 7% заявили о готовности приобрести нано пищу [32]. При этом нанотехнологии, используемые в мясном производстве,

Nanotechnologies allow obtaining effective packaging materials, which are capable of significant extension of shelf life and provide protection of food products from oxidation (barrier materials), protection from the microbiological spoilage, information of the product state (use of nanochips for identification of conditions and duration of food product storage, detection of pathogenic microorganisms) [7, 16, 25].

The polymer composites that contain the clay nanoparticles are among the first nano-composites appeared on the market as approved materials for food packaging. The mineral from clay used in these nanocomposites is bentonite. The polymer nano-composites that contain nanoparticles of metals and their oxides were designed for antimicrobial «active» packaging, abrasive stability, ultraviolet absorption and /or strength. Nanomaterials that are used as absorbing agents of ultraviolet (for example,  $\text{TiO}_2$ ) can prevent degradation in case of exposure to ultraviolet in such packaging materials as polystyrene, polyethylene and polyvinyl chloride.

The research showed that consumers are more willing to accept the presence of nanomaterials in a package than in food products [7, 19]. It is worth noting that the attitude towards nanomaterials in food products is different in various countries. For example, despite the fact that the German consumers are reluctant to accept nanotechnologies in food, they positively perceive vitaminized nutrition [40]. The French have a cautious attitude to nano-packaging [40]. Despite the fact that consumers are interested in products beneficial for health, they want to obtain the physiological properties of products due to the natural ingredients and not nano-technologies [41].

A questionnaire survey of 1000 German consumers performed by order of the Federal Institute for Risk Assessment showed that although 66% of respondents believe that the general advantages of nanotechnologies outweigh risks and only 9% believe that the reverse is true, the majority of the respondents were against the use of nanotechnologies in food production. Only 4% of respondents thought that the benefit of using nanotechnologies in food would outweigh risks, while 84% did not want changes in product appearance due to the use of nanoparticles [26]. In Australia, 29% consumers declared that they would not buy foods produced with the use of nanotechnologies, 62% stated that they need more information about the use and safety of food nanotechnologies. Only 7% declared willingness to buy nanofood [32]. With that, according to the consumers'

по мнению, потребителей предпочтительнее продуктов с применением ГМИ [42].

Сегодня в реестре, который ведет Институт питания РАН, присутствует около 30 нанопродуктов пищевой индустрии. Это и собственно пищевые продукты, и биологически активные добавки к пище, и упаковочные материалы для нее. Однако прогноз развития этого направления, который составили специалисты этого института на основе определения числа патентных разработок в этой области, ждущих своей практической реализации, свидетельствует, что нас ждет лавинообразный рост пищевой нанопродукции — счет пойдет, по меньшей мере, на сотни.

Потенциальные преимущества использования наноматериалов в мясной промышленности связаны с их свойствами — повышение биодоступности, противомикробное действие, улучшение сенсорных свойств и обеспечение адресной доставки биоактивных веществ [7]. Однако, существуют проблемы в применении наноматериалов из-за имеющихся пробелов в знании свойств нанопорошков, устойчивости систем их доставки в мясных продуктах и рисках для здоровья, вызванных теми же свойствами, которые предполагают их преимущества, что характерно для всех пищевых систем.

Экспертами Межведомственной программы по корректному управлению химическими препаратами (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. ИОМС) и Организации экономической кооперации развития (Organization for Economic Cooperation and Development. OECD) разработан перечень приоритетных наночастиц для характеристики их биологического действия и обеспечения безопасности. В него вошли фуллерены, одно- и многослойные нанотрубки, наночастицы серебра, золота, железа, оксида титана, оксида алюминия, оксида церия, диоксида кремния, оксида цинка, дендримеры и наноглины. С появлением дополнительных сведений по техногенным наночастицам (ТНЧ) статус приоритетности может быть изменен.

Особенно распространены при производстве пищевых продуктов препараты на основе наночастиц серебра, обладающих сильным бактерицидным [9] и фунгицидным действием, которые сохраняют свою стабильность при их применении в течение длительного времени. Интерес исследователей вызывают не только препараты на основе наночастиц серебра, но и на основе других неорганических и органических веществ. В частности, в работах [10, 11], было показано, что бактерицидным эффектом обладают также наночастицы оксида цинка. Вопрос применения наночастиц меди и оксидов меди остается открытым, поскольку на сегодняшний день имеется слишком мало данных о биологических эффектах при применении данных препаратов [7, 12]. Бактерицидным эффектом обладают и различные типы нанотрубок, но ввиду их высокой токсичности их применение ограничено [13].

по мнению, нанотехнологии, используемые в мясной промышленности, являются более предпочтительными, чем продукты с применением ГМИ [42].

Сегодня в реестре, который ведет Институт питания РАН, присутствует около 30 нанопродуктов пищевой индустрии в реестре Института питания Российской Академии Наук. Это и собственно пищевые продукты, и биологически активные добавки к пище, и упаковочные материалы. Однако, прогноз развития этого направления, который составили специалисты этого института на основе определения числа патентных разработок в этой области, ждущих своей практической реализации, свидетельствует, что нас ждет лавинообразный рост пищевой нанопродукции — счет пойдет, по меньшей мере, на сотни.

Потенциальные преимущества использования наноматериалов в мясной промышленности связаны с их свойствами: повышение биодоступности, противомикробное действие, улучшение сенсорных свойств и обеспечение адресной доставки биоактивных веществ [7]. Однако, существуют проблемы в применении наноматериалов из-за имеющихся пробелов в знании свойств нанопорошков, устойчивости систем их доставки в мясных продуктах и рисках для здоровья, вызванных теми же свойствами, которые предполагают их преимущества, что характерно для всех пищевых систем.

Экспертами Межведомственной программы по корректному управлению химическими препаратами (Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC) and Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) разработан перечень приоритетных наночастиц для характеристики их биологического действия и обеспечения безопасности. В него вошли фуллерены, одно- и многослойные нанотрубки, наночастицы серебра, золота, железа, оксида титана, оксида алюминия, оксида церия, диоксида кремния, оксида цинка, дендримеры и наноглины. С появлением дополнительных сведений по техногенным наночастицам (ТНЧ) статус приоритетности может быть изменен.

Особенно распространены при производстве пищевых продуктов препараты на основе наночастиц серебра, обладающих сильным бактерицидным [9] и фунгицидным действием, которые сохраняют свою стабильность при их применении в течение длительного времени. Интерес исследователей вызывают не только препараты на основе наночастиц серебра, но и на основе других неорганических и органических веществ. В частности, в работах [10, 11], было показано, что бактерицидным эффектом обладают также наночастицы оксида цинка. Вопрос применения наночастиц меди и оксидов меди остается открытым, поскольку на сегодняшний день имеется слишком мало данных о биологических эффектах при применении данных препаратов [7, 12]. Бактерицидным эффектом обладают и различные типы нанотрубок, но ввиду их высокой токсичности их применение ограничено [13].

Также в качестве антимикробных добавок могут использоваться различные органические наночастицы типа контейнер-действующее вещество.

Антимикробный эффект подобных добавок основан на том, что органические и неорганические вещества в виде наночастиц способны легко проникать в клетку и накапливаться там [14]. Одновременно с этим происходит миграция ионов или органических веществ, входящих в состав наночастиц [15, 16, 17], которые легко проникая в клетки микроорганизмов, разрушают их изнутри. Другим механизмом действия наночастиц может быть их связывание с белками и нуклеиновыми кислотами, находящимися внутри клетки, что влечет нарушение нормального метаболизма и процесса размножения микроорганизмов [18]. Таким образом, традиционные антимикробные препараты в виде наночастиц могут более эффективно применяться, поскольку являются одновременно и средствами доставки и средствами поражения микробных клеток [17].

Активное внедрение наноматериалов требует глубокого знания потенциальных рисков и побочных эффектов, сопряженных с использованием этих материалов.

Использование нанотехнологий может представлять потенциальный риск для здоровья человека. Наночастицы могут проникнуть в организм при попадании на кожу, вдыхании или перорально [1, 8, 24, 25]. Эффект воздействия наноматериалов на организм человека зависит не только от способа их введения, но и от их свойств. Серьезную озабоченность вызывают пищевые продукты, содержащие нерастворимые и потенциально биологически стойкие нанодобавки, такие как металлы или оксиды металлов, токсикологические эффекты, от которых зависят, главным образом, от химического состава и диаметра наночастиц.

Благодаря своим очень малым размерам наночастицы могут проникать в клетки, ткани, органы легче, чем более крупные частицы. Так же они способны попадать из легких в систему кровообращения и далее следовать по всему организму. То же самое происходит при попадании наночастиц в желудочно-кишечный тракт. Кроме того нельзя исключать проникновение наночастиц не только через поврежденную кожу, но и через неповрежденную и даже в кровоток. Таким образом, наночастицы могут циркулировать по всему организму и накапливаться в органах и тканях, включая мозг, печень, сердце, почки, селезенку, костный мозг, нервную и лимфатическую системы, при этом нарушить функционирование клеток и органов [48].

Имеющиеся немногочисленные данные о результатах изучения влияния нанообъектов на животных и человека все же позволяют сделать некоторые выводы: — разовое поступление нанообъектов в организм вызывает нежелательные изменения, интенсивность которых зависит от концентрации нанообъектов;

Also, various organic nanoparticles of the «container-active substance» type can be used as antimicrobial additives.

The antimicrobial effect of these additives is based on the fact that organic and non-organic substances in the form of nanoparticles can easily penetrate a cell and accumulate there [14]. Simultaneously, ions and organic substances being constituents of nanoparticles [15, 16, 17] migrate and easily penetrate into cells of microorganisms destroying them from inside. Another mechanism of action of nanoparticles can be their binding with proteins and nucleic acids inside a cell, which results in disorder of normal metabolism and the process of microorganism multiplication [18]. Thus, the traditional antimicrobial preparations in the form of nanoparticles can be used more effectively as they are at the same time the means of delivery and the means of destruction of microbial cells [17].

The active introduction of nanomaterials requires profound knowledge of potential risks and side effects associated with the use of these materials.

The use of nanotechnologies can present a potential risk for human health. Nanoparticles can penetrate the body on contact with skin, inhalation or perorally [1, 8, 24, 25]. An effect of nanomaterials on the human body depends not only on the methods of their intake, but also on their properties. Food products that contain insoluble and potentially biologically stable nano-additives, such as metals or metal oxides, which toxicological effects largely depend on the chemical composition and a diameter of nanoparticles, are a serious cause for concern.

Due to its very small sizes, nanoparticles can penetrate cells, tissues and organs easier than larger particles. They also can enter the blood circulatory system from the lungs and then circulate throughout the body. The same is true when nanoparticles enter the gastrointestinal tract. Moreover, translocation of nanoparticles not only through damaged but also through undamaged skin even to the blood circulatory system cannot be excluded. Therefore, nanoparticles can circulate throughout the whole body and accumulate in organs and tissues including the brain, liver, heart, kidneys, spleen, bone marrow, nervous and lymphatic systems compromising therewith the cell and organ functions [48].

Available scarce data on the results of studies on the effects of nano-objects on animals and humans still allow making several conclusions:

- single intake of nano-objects cause undesirable changes, which intensity depends on nano-object concentrations;

— нанообъекты имеют свойство накапливаться в органах и тканях (костном мозге, нервных клетках центральной и периферической нервных систем, лимфоузлах, мозге, легких, печени, почках) [49].

Однако риски использования в питании человека продуктов, содержащих наночастицы пищевых веществ, или влияние наночастиц, мигрирующих из упаковки в продукт, в настоящее время мало изучены.

Это обуславливает необходимость оценки биодоступности и усвояемости компонентов пищевых продуктов, получаемых нанотехнологическим путем.

Исследования показали, что наночастицы обладают биологическим действием (в том числе токсическим) и часто их свойства существенно отличаются от свойств этого же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. Наночастицы увеличивают химический потенциал веществ на межфазной границе глубокой кривизны; благодаря небольшим размерам и разнообразным формам имеют большую удельную поверхность и высокую адсорбционную активность, а также высокую способность к аккумуляции [7, 8].

Токсичность наноматериалов, обусловлена в первую очередь развитием окислительного стресса и повреждением ДНК, что может приводить к развитию воспалительной реакции, апоптозу и некрозу клетки. Нельзя исключать и наличие других механизмов токсичности наноматериалов, связанных, в частности, с их повреждающим действием на клеточные мембраны и органеллы, усилением транспорта потенциально токсичных компонентов через барьеры организма, а также возможной генотоксичностью и аллергизирующим действием [1, 7, 8].

Наибольший интерес при изучении токсичности наночастиц, используемых в пищевых нанотехнологиях, и характере их распределения по органам-мишеням представляют металлические (золото, серебро), оксиды металлов (оксид титана), углеродные (нанотрубки), а также кремниевые (оксид кремния) наночастицы. Выбор подобных объектов можно объяснить достаточно широким применением в медицине, пищевых технологиях и косметологии, а также ранее проведенными исследованиями по определению токсичности и распределения данных ТНЧ [20, 21].

В качестве опытных животных обычно используют лабораторных мышей и крыс, суспензии клеток животных и человека, а также отдельные ткани. Исследования по токсичности наноматериалов и их влияния, в первую очередь, проводятся «in vitro».

Изучение степени цитотоксичности различных оксидов металлов ( $\text{CuO}$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) при введении, а также наличие повреждений ДНК изучали Karlsson с соавторами [22], используя клеточную линию человека — A549 (эпителиальные клетки легких человека). Sharma и соавторы [23] указывают на формирование отека мозга при нарушении гематоэнцефа-

— nano-objects have an ability to accumulate in organs and tissues (bone marrow, nerve cells of the central and peripheral neural system, lymphatic nodes, brain, lungs, liver, kidneys) [49].

However, the risks of using products that contain nanoparticles of food substances in human nutrition or the effects of nanoparticles that migrate from packaging into a product have been studied insufficiently up to now.

This determines a necessity of bioavailability and digestibility assessment of food components obtained by the nanotechnological way.

The studies showed that nanoparticles have a biological effect (including toxic) and often their properties significantly differ from the properties of the same substance in the form of the continuous phases or macroscopic dispersions. Nanoparticles increase the chemical potential of substances on the interface of the deep camber; due to their small sizes and different forms, they have the high specific surface and adsorption activity as well as the high accumulation ability [7, 8].

Toxicity of nanomaterials is primarily conditioned by the development of the oxidative stress and DNA damage, which can lead to the development of the inflammatory reaction, apoptosis and necrosis of cells. One cannot rule out the other nano-material toxicity mechanisms, which are associated, in particular, with their damaging action on cells membranes and organelles, enhancement of translocation of the potentially toxic components through the barriers of the body, as well as with the possible genotoxicity and allergenic action [1, 7, 8].

The metal (gold, silver), metal oxides (titanium dioxide), carbon (nanotubes) and silica (silicon dioxide) nanoparticles are of the utmost interest when studying toxicity of nanoparticles used in food nanotechnologies and the character of distribution in the target organs. The choice of such objects can be explained by quite wide use in medicine, food technologies and cosmetology, as well as by previously performed studies on determination of distribution of these technogenic nanoparticles [20, 21].

As an experimental material, laboratory mice and rats, suspensions of animal and human cells as well as individual tissues are usually used. The experiments on toxicity of nano-materials and their influence are primarily carried out in vitro.

Karlsson et al. [22], studied the degree of cytotoxicity of different metal oxides ( $\text{CuO}$ ,  $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) upon their intake, as well as DNA damage on the human cell line A549 (human lung epithelial cell line). Sharma et al. [23] pointed at cerebral edema formation following

лического барьера при введении наночастиц серебра, кремния, углеродных наночастиц, а также наночастиц оксидов металлов.

Исследования *in vitro* с различными типами наночастиц (металл/оксид металла, диоксид титана, углеродных нанотрубок и кремния) на различных клетках (легких и печени) продемонстрировали воспалительные реакции, вызванные окислительным стрессом [26], что объясняется значительной удельной площади поверхности наночастиц на единицу массы и увеличение потенциала для биологического взаимодействия, так как биологическая активность частиц увеличивает при уменьшении размер частиц [13, 15].

Несмотря на наличие большого количества работ, по-прежнему вопрос о прогнозировании органов-мишеней и последующих повреждениях остается открытым и очень часто авторы ссылаются на невозможность предсказать последствия введения ТНЧ в живой организм, а также невозможность определения дозы препарата наночастиц, при которой начинается токсичность, которая зависит не только от физической природы, способа получения, размеров, структуры нанокластеров и наночастиц, но и от биологической модели, на которой проводятся испытания.

Исследования влияния наночастиц диоксида титана, серебра и углеродных нанотрубок показали, что эти материалы могут войти в кровеносную систему, и их нерастворимость может привести к накоплению в органах и тканях [7, 24].

Механизм развития токсичности при использовании наносеребра связан с окислительным стрессом, нарушением функций митохондрий и увеличением проницаемости мембраны. Однако, ингаляционное воздействие наночастицами серебра на крыс в концентрации  $1,73 \cdot 10^4$  —  $1,23 \cdot 10^6$  частиц/см<sup>3</sup> в течение двадцати восьми дней не выявило значимых изменения в массе тела и больших отклонений от контрольной группы биохимических показателей периферической крови. Это соответствует требованиям американской конференции (ACGIH), установившей предельно допустимую концентрацию наночастиц серебра в воздухе —  $2,16 \cdot 10^6$  частиц/см<sup>3</sup>. Токсичность наночастиц серебра зависит от используемых клеточных линий (*in vitro*) и включения наночастиц в дендримеры [27].

Другими исследованиями показано, что нанокристаллическое серебра (NPI 32101) обладает антимикробным и противовоспалительными свойствами и уменьшает воспаление толстой кишки после перорального введения при моделировании язвенного колитана крысах, предполагая, что наносеребро может иметь терапевтический потенциал для лечения этого заболевания [28].

Токсикологические исследования тонких (250 нм) и ультратонких (20 нм) TiO<sub>2</sub> при ингаляционном введении крысам показали, что частицы размером 20 нм способны накапливаться в лимфоидных тканях, обла-

blood-brain barrier disruption upon administration of silver and silica nanoparticles, carbon nanoparticles and nanoparticles of metal oxides.

Experiments *in vitro* with different types of nanoparticles (metal/metal oxide, titanium oxide, carbon nanotubes and silica) on various cells (lungs and liver) demonstrated the inflammatory response induced by the oxidative stress [26], which can be explained by the significant specific surface area of nanoparticles per weight unit and an increase in the potential of the biological interactions as the biological activity of particles increases with a decrease in the particle size [13, 15].

Despite the large number of works, the issue of predicting the target organs and subsequent damage remains open and often authors refer to the impossibility to predict the consequences of intake of technogenic nanoparticles by a living organism, as well as the impossibility to determine a dose of a nanoparticle preparation, at which the toxicity emerges, which depends not only on the physical nature, a method of production, sizes, the structure of nanoclusters and nanoparticles, but also on the biological model, on which the experiments are carried out.

Studies on the effect of the nanoparticles of titanium dioxide, silver and carbon nanotubes showed that these materials can enter the blood circulatory system and their insolubility can lead to accumulation in organs and tissues [7, 24].

The mechanism of toxicity development when using nano-silver is associated with the oxidative stress, disorders of mitochondrial function and an increase in membrane permeability. However, inhalation exposure of rats to silver nanoparticles in concentration of  $1,73 \cdot 10^4$  —  $1,23 \cdot 10^6$  particles/cm<sup>3</sup> for 28 days did not reveal significant changes in body weight and large deviations of the biological indicators of the peripheral blood compared to the control group. This corresponds to the requirements of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) established the allowable concentrations for silver nanoparticles in air of  $2,16 \cdot 10^6$  particles/cm<sup>3</sup>. Toxicity of silver nanoparticles depends on cell lines (*in vitro*) and inclusion of nanoparticles into dendrimers [27].

Other studies showed that nanocrystal silver (NPI 32101) had antimicrobial and anti-inflammatory effects and reduced inflammation of colon after peroral administration when modeling ulcerative colitis on rats, which suggests that silver can have a therapeutic potential for treatment of this disease [28].

Toxicological investigations of thin (250 nm) and ultrathin (20 nm) TiO<sub>2</sub> in inhalative administration in mice showed that the particles with the size of 20 nm are able to

дают повреждающим действием по отношению к ДНК лимфоцитов и клеток мозга. Основным механизмом токсического действия наночастиц оксида титана является индукция активных форм кислорода, причем реактивность зависит не только от размеров наночастиц, но и от того какой структурой представлен  $TiO_2$  [27].

Исследования цитотоксичности диоксида кремния (in vitro) на двух линиях эпителиальных клеток человека показали, что концентрация 190 мкг/мл является предельной, ниже которой токсические эффекты не наблюдаются. Более высокие концентрации вызывали разрушение мембраны и некроз клеток. Использование культуры клеток бронхоальвеолярной карциномы человека показали цитотоксический эффект наночастиц диоксида кремния размером 15 и 46 нм. Наночастицы на основе полистирола (30, 100 и 300 нм) при пероральном введении способны проникать в печень и селезенку [27].

Воздействие различных концентраций суспензий микрочастиц, наночастиц и ионов цинка на водные культуры дафний и бактерий выявило летальные концентрации — 8,8, 3,2 и 6,1 мг/л для дафний и 1,8, 1,9 и 1,1 мг/л для бактерий, соответственно.

Металлические наночастицы, такие как медь, цинк и диоксид титана показали острое оральное токсическое воздействие на грызунов при повышенных дозировках [16]. Токсичность биополимерных наночастиц, таких как сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) была минимальна [33].

Различия в токсичности наночастиц и микрочастиц цинка были показаны на взрослых мышах. При этом микрочастицы цинка оказались токсичнее, чем наночастицы. В обоих случаях наблюдалось поражение почечной функции, также нано-цинк вызывал анемию и нарушение системы свертывания крови [27].

Напротив, некоторые исследования показали, что наночастицы отдельных элементов могут быть менее токсичны, чем макроформы. Так сообщалось, например, что наночастицы селена менее токсичны для крыс, чем селенит [26].

Исследования миграции наночастиц из упаковки в пищевые продукты показали, что мигрирует только небольшое количество наночастиц кремния глинистых нанокomпозитов, наносеребра и  $ZnO$ , количество которых находится в пределах, установленных Европейской комиссией (ЕК) [7, 29] и зависит от температуры и продолжительности хранения [30].

При разработке способов изготовления нанокomпозиционных упаковочных материалов с бактерицидными свойствами на основе наночастиц серебра и исследовании их свойств показано, что для продуктов, обладающих агрессивными свойствами, миграция серебра будет выше, чем для относительно неагрессивных продуктов. Этот вывод сделан на основании эксперимента с миграцией серебра в модельные сре-

accumulate in the lymphoid tissues and have a damaging effect on DNA of lymphocytes and brain cells. The main mechanism of the toxic effect of titanium dioxide nanoparticles is generation of the active forms of oxygen; with that, the reactivity depends not only on a nanoparticle size, but also on the structure of  $TiO_2$  [27].

Investigations of cytotoxicity of silicon dioxide in vitro on two lines of the human epithelial cells showed that the concentration of 190  $\mu\text{g/ml}$  is a threshold, below which the toxic effects were not observed. Higher concentrations induced damage of the membrane and necrosis of cells.

The use of the cultured human bronchoalveolar carcinoma-derived cells showed the cytotoxic effect of silicon dioxide nanoparticles with the sizes of 15 and 46 nm. The nanoparticles on the basis of polystyrol (30, 100 and 300 nm) were able to enter liver and spleen in peroral administration [27].

The exposure of aqueous cultures of daphnia and bacteria to different concentrations of suspensions of microparticles, nanoparticles and zinc ions revealed the lethal concentrations of 8.8, 3.2 and 6.1 mg/l for daphnia and 1.8, 1.9 and 1.1 mg/l for bacteria, respectively.

The metal nanoparticles such as copper, zinc and titanium dioxide showed acute oral toxic effect on rodents in increased doses [16]. Toxicity of biopolymer nanoparticles such as a co-polymer of lactic and glycolic acids (PLGA) was minimal [33].

The differences in toxicity of zinc nanoparticles and microparticles were demonstrated on adult mice with zinc microparticles being more toxic than nanoparticles. An impairment of the kidney function was observed in both cases. Nano-zinc also induced anemia and damage of the blood coagulation system [27].

On the contrary, several studies showed that the nano-forms of the individual elements can be less toxic than the macro-forms. For example, it was reported that selenium nanoparticles were less toxic for rats than selenite [26].

Investigations of nanoparticle migration from packages into food products showed migration of only small amounts of silica nanoparticles, clay nanocomposites, nano-silver and  $ZnO$ , which amounts were in the limits established by the European Commission (EC) [7, 29] and depended on the storage temperature and duration [30].

When developing the methods for production of nanocomposite packaging materials with bactericidal properties based on the silver nanoparticles and investigating their properties, it was shown that for products having the aggressive properties, silver migration would be higher than those for the relatively non-aggressive products. This conclusion was made on the basis of the experiments with



ды. Из данных эксперимента, очевидно, что миграция серебра в готовые продукты (модельная среда — 1% раствор уксусной кислоты в воде) будет выше, чем в охлажденное мясо и рыбу (модельная среда — 0,3% раствор молочной кислоты в воде). По результатам проведенных исследований определен оптимальный дизайн для контейнеров с наночастицами серебра и предназначенных для хранения охлажденного мяса [31].

Несмотря на существенную выгоду от применения нанотехнологии, для обеспечения надлежащей оценки безопасности нанопродуктов, необходимы новые методы и способы определения безопасности такой продукции. Так, существуют наночастицы, которые обладают способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и могут служить носителями для других молекул. Таким образом, нужны научные данные о биоаккумуляции и потенциальных токсических последствиях попадания в организм свободных искусственно созданных наночастиц и об их последствиях для здоровья людей [46].

Наночастицы могут иметь непредсказуемое влияние не только на людей и животных, но на окружающую среду [34, 35]. Например, ионы серебра могут высвобождаться из утилизируемой упаковки и накапливаться в биосреде (почве, воде), где они будут продолжать убивать микроорганизмы, нарушая баланс естественной микрофлоры, особенно в водной системе. Наножелезо, углеродные нанотрубки и некоторые другие наночастицы, в основном, из нанопестицидов могут накапливаться в почве, откуда они могут проникать в растения и попадать в пищевую цепь [36]. Выдвинуто предположение, что наноматериалы не метаболизируются микроорганизмами и не подвергаются процессам детоксикации, что ведет к их накоплению в растительном, животном или микробном организме и, тем самым, увеличивается их поступление по пищевой цепи в организм человека.

#### **Обеспечение безопасности пищевых нанотехнологий**

Увеличивающиеся масштабы развития нанотехнологий заостряют внимание на проблеме безопасности. При этом исследования по безопасности наноматериалов существенно отстают от их разработки и коммерциализации. Вместе с тем общепризнанным является подход, согласно которому наночастицы должны рассматриваться как новые потенциально опасные материалы. Однако ни в одной из стран пока не разработана единая законодательная и нормативно-методическая база в области безопасности нанотехнологий, обязательная для использования всеми государственными и коммерческими организациями и предприятиями, ни в одной из зарубежных стран до настоящего времени не создано единой системы обеспечения нанобезопасности [43].

silver migration into the model media. It is obvious from the data of the experiment that silver migration into finished products (a model medium — 1% acetic acid solution in water) would be higher than into chilled meat and fish (a model medium — 0.3% lactic acid solution in water). Based on the results of the performed research, the optimal design for containers with silver nanoparticles intended for storage of chilled meat was determined [31].

Despite the significant advantage of using nanotechnology to ensure proper assessment of meat product safety, new methods and ways of safety determination for such products are necessary. For example, there are nanoparticles, which have an ability to overcome the blood-brain barrier and can be carriers for other molecules. Therefore, it is necessary to obtain scientific data on the bioaccumulation and potential toxic consequences of entering free artificially created nanoparticles into the body as well as about their consequences for human health [46].

Nanoparticles can have an unpredictable effect not only on humans and animals, but also on the environment [34, 35]. For example, the silver ions can release from utilized packages and accumulate in biological media (water, soil), where they will continue destroying microorganisms and, therefore, disturb a balance of the natural microflora, especially in a water system. Nano-iron, carbon nanotubes and several other nanoparticles, mainly, from nanopesticides can accumulate in soil, from which they can penetrate plants and enter the food chain [36]. It was suggested that nanomaterials are not metabolized by microorganisms and are not subjected to the processes of detoxification, which leads to their accumulation in the plant, animal or microbial organism; thereby, their entrance into the human body increases throughout the food chain.

#### **Assurance of safety of food nanotechnologies**

An increasing scale of nanotechnology requires attention to the problem of safety. With that, investigations on safety of nanomaterials are significantly lagging behind their development and commercialization. At the same time, an approach, according to which nanoparticles are to be considered new potentially hazardous materials, is widely accepted. However, no country has developed a legislative and normative and methodical base in the field of nanotechnology safety, which would be obligatory for the use by all state and commercial organizations and enterprises, no foreign country has created a unified system for assurance of nano-safety up to now [43].

В настоящее время во всех странах, занимающихся разработкой наноматериалов, ведутся активные работы, направленные на регламентацию и контроль содержания наночастиц и наноматериалов в упаковке пищевых продуктов и материалах, контактирующих с пищей.

Обеспечение безопасности в сфере нанотехнологий процедура затратная. Большое внимание проблеме безопасности наноматериалов уделяется за рубежом. В этом направлении проводятся исследования в США, Евросоюзе, а также в ряде международных организаций (ВОЗ, ФАО, ILSI). В 2005 г. федеральное финансирование этих исследований составляло 34,8 млн долл., в 2012 г. финансирование ставило уже 123,5 млн долл. Подобные исследования в России ведутся в значительно меньших масштабах.

В настоящее время в мире проблемой безопасности наноматериалов и нанотехнологий занимается множество международных и государственных организаций и программ. Одной из них является Рабочая группа по промышленным наноматериалам (РГПН) при Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). Она координирует работы по биобезопасности применения наноматериалов, которые на данный момент либо уже производятся промышленностью, либо собираются поступить на рынок. Исследования проводятся с учетом таких критериев, как объемы продукции, их доступность для тестирования и уже имеющаяся о них информация [43].

В Российской Федерации необходимость приведения работ по оценке наноматериалов обосновывается в Постановлении главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 54 от 23. 07. 2007 г. «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы» и информационном письме Роспотребнадзора «О надзоре за производством и оборотом продукции, содержащей наноматериалы» [37]. Учитывая возможные риски при использовании наноматериалов, Роспотребнадзор (приказ № 280 от 12 октября 2007 г.) утвердил методические рекомендации «Оценка безопасности наноматериалов». Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 31 октября 2007 г. № 79 была утверждена Концепция токсикологических исследований, методология оценки риска, методы идентификации и количественного определения наноматериалов.

Общественное восприятие применения нанотехнологий в пищевой промышленности является основным фактором, определяющим коммерческий успех этой области исследований. Безопасность применения нанотехнологий в пищевой промышленности требует глубокого изучения потенциальных рисков и побочных эффектов, сопряженных с их использованием. Будет ли польза, от того что предлагают нанотехнологии или ее перевешивают риски, которые они могут вызвать? Именно это формирует потребительское мнение и готовность к покупке нанопищи.

At present, all countries developing nano-materials carry out the work aimed at regulation and control of the content of nanoparticles and nanomaterials in a package for food products and materials contacting with food.

Safety assurance in the sphere of nanotechnologies is a costly procedure. Abroad a lot of attention is given to the problem of nano-materials. In this direction, the investigations are carried out in the USA, EU and in several international organizations (WHO, FAO, ILSI). In 2005, Federal financing of these investigations was 34.8 million dollars, while in 2012, financing was as high as 123.5 million dollars. The similar research has been carried out in Russia on a significantly lower scale.

Today, many international and state organizations deal with the problem of nano-material and nanotechnology safety. One of them is the Working Party on Manufactured Nanomaterials of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). It coordinates the work on bio-safety of using nanomaterials, which have been already produced by industries, or are about to be launched to the market. Investigations are carried out with consideration for such criteria as product volumes, their availability for testing as well as availability of information about them [43].

In the Russian Federation, the necessity to perform the work on evaluation of nanomaterials is substantiated in the Decree of the Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation No 54 of 23. 07. 2007 «About surveillance of the products produced using nanotechnologies and contained nanomaterials» and informational letter of Rospotrebnadzor «About surveillance of production and turnover of products containing nanomaterials» [37].

Taking into account the possible risks of nanomaterials, Rospotrebnadzor (order No 280 of October 12, 2007) approved the methodical recommendations «Assessment of safety of nanomaterials». The decree of the Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation No 79 of 31.10.2007 approved the Concept of the toxicological investigations, the methodology of risk assessment, methods for identification and quantitative detection of nanomaterials.

The public perception of the use of nanotechnologies in food industry is one of the main factors determining the commercial success of this field of investigations. Safety of the nanotechnology use in the food industry requires profound investigation of the potential risks and side effects associated with its use. Will there be a benefit from what nanotechnologies offer or the risks will overweight it — the answer to this question forms a consumer opinion and willingness to buy nanofood.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Окара А.И. Нанотехнологии в производстве пищевых продуктов: состояние нормативной базы и проблемы // Вестник ХГАЭП. — 2011. — № 1 (52). — С. 79–85.
2. Chaudhry, Q., Scotter, M., Blackburn, J., Ross, B., Boxall, A., Castle, L., Aitken, R., Watkins, R., Applications and implications of nanotechnologies for the food sector// *Food Addit. Contam.* — 2008; Vol. 25. — P. 241–258.
3. Chaudhry Q, Castle L. Food applications of nanotechnologies: An overview of opportunities and challenges for developing countries // *Trends Food Sci Technol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 595–603.
4. Chen H., Weiss J., Shahidi F. Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods // *Food Technol.* — 2006. — Vol. 60. — P. 30–36.
5. Ozimek L., Pospiech Ed., Narine S. Nanotechnologies in food and meat processing// *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.* — 2010. — Vol. 9. — P. 401–412.
6. Senturk Ah., Yalcin B., Otlas S. Nanotechnology As A Food Perspective // *Journal of Nanomaterials& Molecular Nanotechnology.* — 2013. — Vol. 2:6.
7. Ramachandiraiah K., Sung Gu Ha, Koo Bok Chin Nanotechnology in Meat Processing and Packaging: Potential Applications — A Review//*Asian Australas. J. Anim. Sci.* — 2015. — Vol. 28. — P. 290–302.
8. Siegrist M., Cousin ME., Kastenholz H., Wiek A. Public acceptance of nanotechnology foods and food packaging: The influence of affect and trust. *Appetite.* — 2007. — Vol. 49. — P. 459–466.
9. Petica A., Gavrilu S., Lungu M., Buruntea N., Panzaru C. Colloidal silver solutions with antimicrobial properties// *Materials science and engineering.* — 2008. — Vol. 152. — P. 22.
10. Raghupathi K.R. Size-Dependent Bacterial Growth Inhibition and Mechanism of Antibacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticles // *Langmuir*, 2011. — Vol. 27 (7). — P. 4020–4028.
11. Brayner R. Toxicological Impact Studies Based on Escherichia coli Bacteria in Ultrafine ZnO Nanoparticles Colloidal Medium // *Nano Lett.* — 2006. — Vol.6 (4). — P. 866–870.
12. Бабушкина И.В., Бородулин В.В., Коршунов Г.В., Пучиньян Д.М. Изучение антибактериального действия наночастиц меди и железа на клинические штаммы Staphylococcus aureus // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6. — № 1. — С. 11–14.
13. Simon-Deckers A., Loo S., Mayne-L'hermite M., Herlin-Boime N., Menguy N., Reynaud C., Gouget B. Size-, Composition- and Shape-Dependent Toxicological Impact of Metal Oxide Nanoparticles and Carbon Nanotubes toward Bacteria *Environ // Sci. Technol.* — 2009. — Vol. 43 (21). — P. 8423–8429.
14. Сергеев Г.Б. Нанохимия. М.: Издательство МГУ, 2003. — ISBN: 5-211-04852-0. — С. 288.
15. Kittler S., Greulich C., Diendorf J., Koller M., Epple M. Toxicity of Silver Nanoparticles Increases during Storage Because of Slow Dissolution under Release of Silver Ions // *Chem. Mater.* — 2010. — Vol. 22 (16). — P. 4548–4554.
16. Будкевич, Р.О., Евдокимов И.А. Безопасность использования наноразмерных частиц// *Молочная промышленность.* — 2010. — № 1. — С. 46–49.
17. Подкопаев Д.О., Шабурова Л.Н., Лабутина Н.В., Суворов О.А., Сидоренко Ю.И., Крайнева О.В. Применение неорганических наночастиц для придания упаковочным материалам антимикробных свойств // *Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов.* — 2013. — № 4 (21). — С. 28.
18. Крутяков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы // *Успехи химии.* — 2008. — № 77 (3). — С. 242–269.
19. Bouwmeester H., Dekkers S., Noordam MY., Hagens WI., Bulder AS., de Heer C., Voorde TSE., Wijnhoven SW., Marvin HJ., & Sips AJ. Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production // *Regul Toxicol Pharmacol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 52–62.
20. Geiser, M., Kreyling W. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles // *Part Fibre Toxicol.* — 2010. — Vol. 7(1). — P. 2.
21. Yang, Z., et al., A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system, in *Nanotechnology, the Brain, and the Future*// Editors. — 2013. — Springer Netherlands. — P. 313–332.
22. Karlsson, H.L., et al., Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes // *Chem Res Toxicol.* — 2008. — Vol. 21(9). — P. 1726–1732.
23. Sharma H.S., et al., Influence of nanoparticles on blood-brain barrier permeability and brain edema formation in rats// *Acta Neurochir Suppl.* — 2010. — Vol. 106. — P. 359–364.

## REFERENCES

1. Okara A.I. Nanotechnologies in production of food products: state of the normative base and problems // *Vestnik HGAEP* — 2011. — No 1 (52). — P. 79–85
2. Chaudhry, Q., Scotter, M., Blackburn, J., Ross, B., Boxall, A., Castle, L., Aitken, R., Watkins, R., Applications and implications of nanotechnologies for the food sector// *Food Addit. Contam.* — 2008; Vol. 25. — P. 241–258.
3. Chaudhry Q, Castle L. Food applications of nanotechnologies: An overview of opportunities and challenges for developing countries // *Trends Food Sci Technol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 595–603.
4. Chen H., Weiss J., Shahidi F. Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods // *Food Technol.* — 2006. — Vol. 60. — P. 30–36.
5. Ozimek L., Pospiech Ed., Narine S. Nanotechnologies in food and meat processing// *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.* — 2010. — Vol. 9. — P. 401–412.
6. Senturk Ah., Yalcin B., Otlas S. Nanotechnology As A Food Perspective // *Journal of Nanomaterials& Molecular Nanotechnology.* — 2013. — Vol. 2:6.
7. Ramachandiraiah K., Sung Gu Ha, Koo Bok Chin Nanotechnology in Meat Processing and Packaging: Potential Applications — A Review//*Asian Australas. J. Anim. Sci.* — 2015. — Vol. 28. — P. 290–302.
8. Siegrist M., Cousin ME., Kastenholz H., Wiek A. Public acceptance of nanotechnology foods and food packaging: The influence of affect and trust. *Appetite.* — 2007. — Vol. 49. — P. 459–466.
9. Petica A., Gavrilu S., Lungu M., Buruntea N., Panzaru C. Colloidal silver solutions with antimicrobial properties// *Materials science and engineering.* — 2008. — Vol. 152. — P. 22.
10. Raghupathi K.R. Size-Dependent Bacterial Growth Inhibition and Mechanism of Antibacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticles // *Langmuir*, 2011. — Vol. 27 (7). — P. 4020–4028.
11. Brayner R. Toxicological Impact Studies Based on Escherichia coli Bacteria in Ultrafine ZnO Nanoparticles Colloidal Medium // *Nano Lett.* — 2006. — Vol.6 (4). — P. 866–870.
12. Babushkina I.V., Borodulin V.B., Korshunov G.V., Puchinyan D.M. Study on the antibacterial effect of nanoparticles of copper and iron on the clinical strains of Staphylococcus aureus // *Saratov State-Medical Journal* — 2010. — Vol. 6. — № 1. — P. 11–14.
13. Simon-Deckers A., Loo S., Mayne-L'hermite M., Herlin-Boime N., Menguy N., Reynaud C., Gouget B. Size-, Composition- and Shape-Dependent Toxicological Impact of Metal Oxide Nanoparticles and Carbon Nanotubes toward Bacteria *Environ // Sci. Technol.* — 2009. — Vol. 43 (21). — P. 8423–8429.
14. Sergeev G.B. Nanochemistry. M.: Publishing House MGU, 2003. — ISBN: 5-211-04852-0. — P. 288.
15. Kittler S., Greulich C., Diendorf J., Koller M., Epple M. Toxicity of Silver Nanoparticles Increases during Storage Because of Slow Dissolution under Release of Silver Ions // *Chem. Mater.* — 2010. — Vol. 22 (16). — P. 4548–4554.
16. Budkevich, R.O., Evdokimov I.A. Safety of using nano-sized particles // *Dairy Industry.* — 2010. — № 1. — P. 46–49.
17. Podkopaev D.O., Shaburova L.N., Labutina N.V., Suvorov O.A., Sidorenko Yu.I., Kraineva O.V. Use of non-organic nanoparticles for imparting antimicrobial properties to packaging materials// *Technology and merchandizing of innovative food products* — 2013. — № 4 (21). — P. 28.
18. Krutyakov Yu.A., Kudrinsky A.A., Olenin A.Yu., Lisichkin G.V. Synthesis and properties of silver nanoparticles: achievements and prospects // *Uspekhi khimii.* — 2008. — No. 77 (3). — P. 242–269.
19. Bouwmeester H., Dekkers S., Noordam MY., Hagens WI., Bulder AS., de Heer C., Voorde TSE., Wijnhoven SW., Marvin HJ., & Sips AJ. Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production // *Regul Toxicol Pharmacol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 52–62.
20. Geiser, M., Kreyling W. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles // *Part Fibre Toxicol.* — 2010. — Vol. 7(1). — P. 2.
21. Yang, Z., et al., A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system, in *Nanotechnology, the Brain, and the Future* // Editors. — 2013. — Springer Netherlands. — P. 313–332.
22. Karlsson, H.L., et al., Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes // *Chem Res Toxicol.* — 2008. — Vol. 21(9). — P. 1726–1732.
23. Sharma H.S., et al., Influence of nanoparticles on blood-brain barrier permeability and brain edema formation in rats // *Acta Neurochir Suppl.* — 2010. — Vol. 106. — P. 359–364.

24. Rhim J.W., Park H.M., Ha C.S. Bio-nanocomposites for food packaging applications // *ProgPolym Sci.* – 2013. – Vol. 38. – P. 1629–1652.
25. Dimitrijeva M., Karabasila N., Boskovic M., Teodorovica V., Vasileva D., Djordjevic V., Kilibardac N., Cobanovica N. Safety aspects of nanotechnology applications in food packaging // *Procedia Food Science.* – 2015. – Vol. 5. – P. 57–60.
26. Фролов Д. И. Наноматериалы и нанотехнологии в пищевой промышленности и оценка их безопасности // *Инновационная техника и технология.* – 2016. – № 1. – С. 11–14
27. Онищенко Г.Г., Бикотько Б.Г., Покровский В.И., Потапов А.И. Концепция токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов. – [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа: <http://www.nanonewsnet.ru/blog/nikst/kontseptsiya-toksikologicheskikh-issledovaniinanomaterialov> (дата обращения 09.08.2016).
28. Bhol, K.C., Schechter, P.J. Effects of nanocrystalline silver (NPI 32101) in a rat model of ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* – 2007. – Vol. 52(10). – P. 2732–2742
29. Panea B., Ripoll G., González J., Fernández-Cuello A., Albertí P. Effect of nanocomposite packaging containing different proportions of ZnO and Agon chicken breast meat quality // *J. Food Eng.* – 2013. – Vol. 123. – P. 104–112.
30. Huang Y., Chen S., Bing X., Gao C., Wang T., & Yuan B. Nanosilver migrated in to food-simulating solutions from commercially available food fresh containers // *Packaging Technol Sci.* – 2011. – Vol. 24. – P. 291–297.
31. Подкопаев Д.О. Разработка и потребительская оценка полимерных упаковочных материалов для продовольственных целей, полученных с применением нанотехнологий / *Диссертация на соиск. уч. степ. канд. техн. наук.* – М.: ФГБОУ ВПО «МГУПП», 2014. – С. 173.
32. Paull, J., Lyons, K. Nano-in-food – Threat or Opportunity for Organic Food? // 16th IFOAM Organic World Congress, Modena, Italy, June 16–20, 2008, [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://orgprints.org/view/projects/conference.html> (дата обращения 16.06.2016).
33. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Breton AL., & Préat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications // *J. Control Release.* 2012. – Vol. 161. – P. 505–522.
34. Coles D., Frewer L. J. Nanotechnology applied to European food production. A review of ethical and regulatory issues, *Trends in Food Science & Technology*, [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2013.08.006>. (дата обращения 16.06.2016).
35. Klaine S. J., Alvarez P. J. J., Batley G. E., Fernandes T. F., Handy R. D., Lyon D. Y., Nanomaterial's in the environment: behaviour, fate, bioavailability, and effects // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2008. – Vol. 27. – P. 1825–1851.
36. Baltic Z. M., Boskovic M., Ivanovic J., Dokmanovic M., Janjic J., Loncina1 J., Baltic T. Nanotechnology and its potential applications in meat industry // *Tehnologija mesa.* – 2013. – Vol. 54. – P. 168–175.
37. Онищенко Г.Г., Тутельян В.А., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Развитие системы оценки безопасности и контроля наноматериалов и нанотехнологий в Российской Федерации // *Гигиена и санитария.* – 2013. – № 1. – С. 4–11.
38. Chen L., Remondetto G., Subirade M. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems // *Trends Food Science & Technology.* – 2006. – Vol.17. – P. 272–283.
39. Weiss J., Takhistov P., McClemens D. J. Functional materials in food nanotechnology // *Journal of Food Science.* – 2006. – Vol. 71. – P.107–116.
40. Bieberstein A., Roosen J., Marette S., Blanchemanche S., Vandermoere F. Consumer choices for nano-food and nano-packaging in france and germany // *European Review of Agricultural Economics.* – 2013. – Vol. 40. – P. 73–94.
41. Siegrist M., Stampfli N., Kastenholz H. Acceptance of nanotechnology foods: a conjoint study examining consumers' willingness to buy // *British Food Journal.* – 2009. – Vol. 111. – P. 175–194.
42. Cook A.J., Fairweather J.R. Intentions of New Zealanders to purchase lamb or beef made using nanotechnology // *British Food Journal.* – 2007. – Vol. 109. – P. 675–88.
43. Бенда А.Ф. Материалы нанотехнологий в полиграфии. Наноматериалы. Проблемы безопасности, экологии и этики в применении нано-материалов: учеб. пособие. – М.: МГУП имени Ивана Федорова, 2014. – Ч. 2. – 130 с.
44. Тихомирова Н.А. Нанотехнологии в переработке молочного сырья // *Молочная промышленность.* – 2008. – № 4. – С. 68–70.
24. Rhim J.W., Park H.M., Ha C.S. Bio-nanocomposites for food packaging applications // *ProgPolym Sci.* – 2013. – Vol. 38. – P. 1629–1652.
25. Dimitrijeva M., Karabasila N., Boskovic M., Teodorovica V., Vasileva D., Djordjevic V., Kilibardac N., Cobanovica N. Safety aspects of nanotechnology applications in food packaging // *Procedia Food Science.* – 2015. – Vol. 5. – P. 57–60.
26. Frolov D.I. Nanomaterials and nanotechnology in food industry and assessment of their safety // *Innovative technique and technology* – 2016. – № 1. – P. 11–14.
27. Onishchenko G.G., Bikotko B.G., Pokrovsky V.I., Potapov A.I. A concept of toxicological investigations, risk assessment methodology, methods of identification and quantitative detection of nanomaterials – [Electronic resource]. – 2007. – access mode: <http://www.nanonewsnet.ru/blog/nikst/kontseptsiya-toksikologicheskikh-issledovaniinanomaterialov> (date of access: 09.08.2016).
28. Bhol, K.C., Schechter, P.J. Effects of nanocrystalline silver (NPI 32101) in a rat model of ulcerative colitis // *Dig Dis Sci.* – 2007. – Vol. 52(10). – P. 2732–2742
29. 29. Panea B., Ripoll G., González J., Fernández-Cuello A., Albertí P. Effect of nanocomposite packaging containing different proportions of ZnO and Agon chicken breast meat quality // *J. Food Eng.* – 2013. – Vol. 123. – P. 104–112.
30. Huang Y., Chen S., Bing X., Gao C., Wang T., & Yuan B. Nanosilver migrated in to food-simulating solutions from commercially available food fresh containers // *Packaging Technol Sci.* – 2011. – Vol. 24. – P. 291–297.
31. Podkopaev D.O. Development and consumer assessment of polymer packaging materials for food purposes obtained using nanotechnologies / *Dissertation in support of candidature for an academic degree in technical sciences.* – М.: ФГБОУ ВПО «МГУПП», 2014 – P. 173.
32. Paull, J., Lyons, K. Nano-in-food – Threat or Opportunity for Organic Food? // 16th IFOAM Organic World Congress, Modena, Italy, June 16–20, 2008, [Electronic resource]. – 2008. – access mode: <http://orgprints.org/view/projects/conference.html> (date of access 16.06.2016).
33. Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Breton AL., & Préat V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications // *J. Control Release.* 2012. – Vol. 161. – P. 505–522.
34. Coles D., Frewer L. J. Nanotechnology applied to European food production. A review of ethical and regulatory issues, *Trends in Food Science & Technology*, [Electronic resource]. – 2013. – access mode: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2013.08.006>. (date of access 16.06.2016).
35. Klaine S. J., Alvarez P. J. J., Batley G. E., Fernandes T. F., Handy R. D., Lyon D. Y., Nanomaterial's in the environment: behaviour, fate, bioavailability, and effects // *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2008. – Vol. 27. – P. 1825–1851.
36. Baltic Z. M., Boskovic M., Ivanovic J., Dokmanovic M., Janjic J., Loncina1 J., Baltic T. Nanotechnology and its potential applications in meat industry // *Tehnologija mesa.* – 2013. – Vol. 54. – P. 168–175.
37. Onishchenko G.G., Tutelyan V.A., Gmshinsky I.V., Khotimchenko S.A. Development of a system of safety assessment and control of nanomaterials and nanotechnologies in the Russian Federation // *Hygiene and sanitary.* – 2013. – № 1. – P. 4–11.
38. Chen L., Remondetto G., Subirade M. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems // *Trends Food Science & Technology.* – 2006. – Vol. 17. – P. 272–283.
39. Weiss J., Takhistov P., McClemens D. J. Functional materials in food nanotechnology // *Journal of Food Science.* – 2006. – Vol.71. – P.107–116.
40. Bieberstein A., Roosen J., Marette S., Blanchemanche S., Vandermoere F. Consumer choices for nano-food and nano-packaging in france and germany // *European Review of Agricultural Economics.* – 2013. – Vol. 40. – P. 73–94.
41. Siegrist M., Stampfli N., Kastenholz H. Acceptance of nanotechnology foods: a conjoint study examining consumers' willingness to buy // *British Food Journal.* – 2009. – Vol. 111. – P. 175–194.
42. Cook A.J., Fairweather J.R. Intentions of New Zealanders to purchase lamb or beef made using nanotechnology // *British Food Journal.* – 2007. – Vol. 109. – P. 675–88.
43. Benda A.F. Materials of nanotechnology in printing industry. Nanomaterials. Problems of safety, ecology and ethics in the use of nano-materials: Teaching Guide/ – М.: MGUP named after Ivan Fedorov, 2014. – Part 2. – P. 130.
44. Tikhomirova N.A. Nanotechnologies in dairy raw material processing // *Dairy Industry.* – 2008. – № 4. – P. 68–70.

45. Нанотехнологии в сельском хозяйстве / Сост. Н. И. Кугутина. — Курск: Курская областная научная библиотека им. Н.Н. Асеева, 2012. — С. 19.
46. Информационная записка ИНФОСАН № 1/2008 — Нанотехнология [Электронный ресурс]. — 2008. — Режим доступа: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_01\\_nanotechnology\\_Feb08\\_ru\\_rev1.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_01_nanotechnology_Feb08_ru_rev1.pdf) (дата обращения 29.09.2016)
47. Балабанов В., Балабанов И Нанотехнологии: правда и вымысел. — М.: Эксмо, 2010. — ISBN: 978-5-699-40756-9. — С. 384.
48. Кричевский Г.Е. Опасности и риски нанотехнологий и принципы контроля за нанотехнологиями и наноматериалами // Нанотехнологии и охрана здоровья. — 2010. — Т. 2. — № 3. — С. 10–24.

45. Nanotechnologies in agriculture/ Compiled by N.I. Kugutina — Kursk, Kursk regional scientific library named after N.N. Asseev, — 2012. — 19 pages.
46. Information note of INFOSAN No. 1/2008 — Nanotechnology [Electronic resource]. — 2008. — access mode: [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/No\\_01\\_nanotechnology\\_Feb08\\_ru\\_rev1.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_01_nanotechnology_Feb08_ru_rev1.pdf) (date of access 29.09.2016)
47. Balabanov V., Balabanov I. Nanotechnologies: The truth and fiction. — M.: Eksmo, 2010. — ISBN: 978-5-699-40756-9. — P. 384.
48. Krichevsky G.E. Hazards and risks of nanotechnologies and principles of control for nanotechnologies and nanomaterials // Nanotechnologies and health care. — 2010. — Vol. 2. — № 3. — P. 10–24.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

##### Принадлежность к организации

**Горбунова Наталия Анатольевна** — кандидат технических наук, Ученый секретарь, Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова 109316, г. Москва, ул. Талалихина, 26.  
Тел.: 8-495-676-93-17  
E-mail: ngorbunova@vniimp.ru

**Туниева Елена Карленовна** — кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова 109316, г. Москва, ул. Талалихина, 26.  
Тел.: 8-495-676-71-11  
E-mail: lenatk@bk.ru

##### Критерии авторства

Авторы в равных долях имеют отношение к написанию рукописи и одинаково несут ответственность за плагиат.

##### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.08.2016

#### AUTOR INFORMATION

##### Affiliation

**Gorbunova Nataliya Anatolyevna** — candidate of technical sciences, Scientific secretary, The V.M. Gorbatov All-Russian Meat Research Institute 109316, Moscow, Talalikhina str., 26  
Tel.: 8-495-676-93-17  
E-mail: ngorbunova@vniimp.ru

**Tunieva Elena Karlenovna** — candidate of technical sciences, leading research scientist, The V.M. Gorbatov All-Russian Meat Research Institute 109316, Moscow, Talalikhina str., 26  
Tel.: 8-495-676-71-11  
E-mail: lenatk@bk.ru

##### Contribution

Authors in equal shares are related to writing of the manuscript and equally bear responsibility for plagiarism.

##### Conflict of interest

The authors declares no conflict of interest.

Received 16.08.2016