

Читать
онлайн
Read
onlineЗайцева Н.В.¹, Землянова М.А.^{1,2,3}, Степанков М.С.¹, Игнатова А.М.^{1,4},
Николаева А.Е.¹

Исследование особенностей бионакопления и патоморфологических изменений тканей органов крыс при однократной ингаляционной экспозиции наночастицами оксида молибдена (VI) в сравнении с микродисперсным аналогом

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия;

³ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь, Россия;

⁴Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, 614013, Пермь, Россия

Введение. Наночастицы оксида молибдена (VI) (HЧ MoO_3) применяются в производстве нанооптики, продукции электрохимической, текстильной и химической промышленности. В настоящее время также рассматривается возможность их применения в сферах нефтепереработки и нанoeлектроники. Расширение спектра применения HЧ MoO_3 может привести к загрязнению атмосферного воздуха, экспозиции населения и развитию негативных эффектов, вызванных токсическими свойствами данного наноматериала. В связи с этим возникает необходимость изучения токсичности HЧ MoO_3 при ингаляционном пути поступления в организм.

Материалы и методы. Установлены размер, площадь поверхности и суммарный объём пор HЧ MoO_3 . Проведено исследование бионакопления и патоморфологических изменений тканей органов крыс после однократной ингаляционной экспозиции HЧ MoO_3 сравнительно с микродисперсным химическим аналогом.

Результаты. Размер наночастиц (HЧ) составил 662,5 нм, что в 5,15 раза меньше микрочастиц (MЧ) (3410 нм). Площадь поверхности наноматериала – 3,66 м²/г, что в 1,17 раза больше MЧ (3,14 м²/г); общий объём пор, находящихся на поверхности HЧ , составил 0,0133 см³/г, что превышает данный параметр у MЧ в 1,18 раза (0,0113 см³/г). Не установлено увеличения концентрации молибдена в сердце, лёгких, печени, почках и головном мозге крыс через 14 сут после однократной ингаляционной экспозиции HЧ и MЧ MoO_3 . Установлены патоморфологические изменения в тканях лёгких, головного мозга и печени экспонированных крыс. Более выраженное токсическое действие HЧ в сравнении с MЧ проявляется в остром полнокровии и развитии реактивных фолликулов в лёгких.

Ограничения исследования. Исследование выполнено только при однократном ингаляционном введении HЧ MoO_3 и MЧ MoO_3 на крысах линии Wistar.

Заключение. Тестируемый материал является продуктом наноиндустрии. При однократной ингаляционной экспозиции не обладает бионакоплением. Вызывает более выраженные патоморфологические изменения тканей лёгких в сравнении с микродисперсным аналогом. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке мер профилактики для работников и населения, подвергающихся воздействию HЧ MoO_3 , и совершенствованию методологии гигиенического нормирования новых химических веществ.

Ключевые слова: оксид молибдена (VI); наночастицы; бионакопление; однократная ингаляция; токсичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123), и требованиями Этического комитета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Протокол № 1 от 15.01.2021 г.).

Для цитирования: Зайцева Н.В., Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М., Николаева А.Е. Исследование особенностей бионакопления и патоморфологических изменений тканей органов крыс при однократной ингаляционной экспозиции наночастицами оксида молибдена (VI) в сравнении с микродисперсным аналогом. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(6): 622–627. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-622-627> <https://www.elibrary.ru/ffjebc>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, редактирование; Землянова М.А. – концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста; Степанков М.С. – сбор материала, написание текста; Игнатова А.М., Николаева А.Е. – обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт федерального бюджета.

Поступила: 11.04.2022 / Принята к печати: 08.06.2022 / Опубликована: 30.06.2022

Nina V. Zaitseva¹, Marina A. Zemlyanova^{1,2,3}, Mark S. Stepankov¹,
Anna M. Ignatova^{1,4}, Alena E. Nikolaeva¹

Study of features of bioaccumulation and pathomorphological changes in tissues of rat organs after a single inhalation exposure to molybdenum (VI) oxide nanoparticles in comparison with a microdisperse analogue

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

²Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation;

³Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation;

⁴Institute of Continuum Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614013, Russian Federation

Introduction. Nanoparticles of molybdenum (VI) oxide (MoO₃ NPs) are used in the production of nanooptics, products of the electrochemical, textile and chemical industries. Currently, the possibility of their application in the fields of oil refining and nanoelectronics is also being considered. Expanding the range of application of MoO₃ NPs can lead to air pollution, exposure of the population and the development of negative effects due to the toxic properties of this nanomaterial. In this regard, there is a need to study the toxicity of MoO₃ NPs under the inhalation.

Materials and methods. The size, surface area, and total pore volume of MoO₃ NPs were determined. A study included assessing of bioaccumulation and pathomorphological changes in tissues of rats organs after a single inhalation exposure to MoO₃ NPs compared with a microdisperse analogue.

Results. The NPs size was 662.5 nm, which is 5.15 times less than microparticles (MP) (3410 nm). The surface area of the nanomaterial is 3.66 m²/g, which is 1.17 times more than MPs (3.14 m²/g); the total volume of pores located on the surface of NPs was 0.0133 cm³/g, which exceeds this parameter in MPs by 1.18 times (0.0113 cm³/g). An increase in the concentration of molybdenum in the heart, lungs, liver, kidneys and brain of rats 14 days after single inhalation exposure to MoO₃ NPs and MPs was not found. Pathological changes in the tissues of lungs, brain and liver of exposed rats were established. A more pronounced toxic effect of NPs in comparison with MPs was shown in acute plethora and the development of reactive follicles in the lungs.

Limitations. The study was performed only with a single inhalation administration of NPs and MPs of MoO₃ in Wistar rats.

Conclusion. The tested material is a product of the nanoindustry. It does not possess of bioaccumulation after single inhalation exposure. It causes more pronounced pathomorphological changes in the lung tissues in comparison with the micromaterial. The obtained results should be taken into account when developing preventive measures for workers and the public exposed to MoO₃ NPs and improving the methodology for hygienic regulation of new chemicals.

Keywords: molybdenum (VI) oxide; nanoparticles; bioaccumulation; single inhalation; toxicity

Compliance with ethical standards. The study was performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purposes (ETS No. 123) and the requirements of the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (Protocol No. 1, dated January 15, 2021).

For citation: Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Ignatova A.M., Nikolaeva A.E. Study of features of bioaccumulation and pathomorphological changes in tissues of rat organs after a single inhalation exposure to molybdenum (VI) oxide nanoparticles in comparison with a microdisperse analogue. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(6): 622-627. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-622-627> <https://elibrary.ru/fjfcbo> (in Russian)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci., Professor, Head of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Techniques Department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors:

Zaitseva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

Zemlyanova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>

Stepankov M.S., <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>

Ignatova A.M., <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>

Nikolaeva A.E., <https://orcid.org/0000-0003-3119-3477>

Contribution: Zaitseva N.V. – the concept and design of the study, statistical processing of the material, editing; Zemlyanova M.A. – the concept and design of the study, processing of the material, writing the text; Stepankov M.S. – collection of material, writing the text; Ignatova A.M., Nikolaeva A.E. – processing of the material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: April 11, 2022 / Accepted: June 8, 2022 / Published: June 30, 2022

Введение

Хозяйственная деятельность человека сопровождается загрязнением атмосферного воздуха широким спектром химических веществ, в том числе чрезвычайно опасных для здоровья [1]. Среди этого многообразия выделяются металлоксидные твёрдые частицы, размер которых не превышает 100 нм [2–4]. Особое внимание наноразмерные частицы (НЧ) привлекли благодаря меньшим размерам, большому соотношению площади поверхности к объёму, высокой реакционной способностью по сравнению с частицами аналогичного химического состава, но микроразмерного диапазона. Уникальные физико-химические свойства НЧ определяют потенциально большую опасность относительно микроразмерных материалов, что обусловлено их высокой проникающей способностью по отношению к организму, возможностью повреждения структуры и функций органи-

зов клеток и, как следствие, к развитию нарушений на тканево-органном уровне, увеличению риска возникновения заболеваний [5, 6].

Одним из активно применяемых в хозяйственной деятельности человека наноматериалов являются НЧ оксида молибдена (VI) (MoO₃). НЧ MoO₃ используют в электрохимической, текстильной и химической промышленности, производстве nanooptiki [7, 8]. Ожидается, что в ближайшем будущем спектр применения НЧ MoO₃ расширится. К указанным отраслям добавятся нефтепереработка, производство сенсоров и нанoelectronics [8, 9].

По информации, имеющейся в научной литературе, НЧ MoO₃ обладают токсическим действием на живые организмы. Установлено, что данный наноматериал, преодолев клеточную мембрану, усиливает продукцию внутриклеточных свободных радикалов, в результате чего гибнут органоиды клетки [10], запускается воспалительная

реакция [11], изменяются протеомный [12] и метаболомный профили [13], и в итоге развиваются патоморфологические изменения тканей органов [14, 15].

Расширяющийся спектр применения НЧ MoO_3 увеличивает возможность загрязнения атмосферного воздуха, что может привести к экспозиции населения и росту распространённости заболеваний, обусловленных токсическими свойствами НЧ MoO_3 .

В связи с этим изучение особенностей токсичности НЧ MoO_3 при ингаляционном пути поступления в организм является актуальным и продолжает работы российских учёных по исследованию нанотоксичности [16–18], что необходимо для совершенствования методологии гигиенического нормирования новых химических веществ и разработки мер профилактики.

Цель работы – исследование особенностей бионакопления и патоморфологических изменений тканей органов крыс при однократной ингаляционной экспозиции НЧ MoO_3 в сравнении с микродисперсным аналогом.

Материалы и методы

В качестве тестируемого материала выбрали образец порошка НЧ MoO_3 производства компании Sigma Aldrich (США). Сравнительный анализ проводили с образцом порошка микрочастиц MoO_3 (МЧ MoO_3) от тех же производителей. Определение размера частиц осуществляли методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) на сканирующем микроскопе S-3400N (НИТАСНИ, Япония). Для определения коэффициента сферичности и формы частиц полученные методом РЭМ изображения обрабатывали с применением универсального программного обеспечения ImageJ-FiJi. Удельную площадь поверхности установили с помощью автоматизированной системы для анализа площади поверхности ASAP 2020 (Micromeritics, США) в соответствии с методикой, разработанной С. Брунауэром, П. Эмметом и Э. Теллером (БЭТ) [19]. Объём пор определяли по адсорбции азота поверхностью частиц в соответствии с методом, предложенным Барретом, Джойнером и Халендой [20].

Исследование тестируемых материалов осуществляли на 30 самках крыс линии Wistar средней массой тела $265 \pm 11,82$ г. Животных содержали в полиэтиленовых клетках при температуре на уровне 22°C , относительной влажности воздуха 55%, с 12-часовым дневным циклом. Были соблюдены все требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123) (приложение А), виварное помещение организовано в соответствии с СанПиН 3.3686–21. Крысы были обеспечены полнорационным кормом и чистой водой.

После двухнедельного адаптационного периода для проведения однократной ингаляционной экспозиции сформировали три экспериментальные группы по 10 особей: опытная группа (экспозиция наноматериалом), группа сравнения (экспозиция микроматериалом), контрольная группа (экспозиция бидистиллированной водой). Исследование осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или иных научных целях (ETS № 123), и требованиями Этического комитета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», который одобрил проведение исследования (протокол № 1 от 15.01.2021 г.).

Эксперимент проводили в ингаляционной системе с камерой для экспозиции всего тела (TSE Systems GmbH, Германия) в соответствии с ГОСТ 32646–2014. Перед началом эксперимента на основе бидистиллированной воды подготовили суспензии НЧ и МЧ MoO_3 в концентрации 125 мг/см^3 , которые для равномерного распределения частиц по объёму подвергали воздействию ультразвука с помощью гомогенизатора Sonopuls Hd (Bandelin, Германия). Генерацию аэрозоля осуществляли подачей полученных суспензий в форсунку ингаляционной системы со скоростью $0,4 \text{ см}^3/\text{мин}$. Внутри камеры скорость входящего и исходящего воздушных потоков составила $10 \text{ дм}^3/\text{мин}$, колебания давления не превышали $0,4 \text{ мбар}$. Длительность экспозиции составила 4 ч, фактическая концентрация НЧ на протяжении опыта была установлена на уровне $1,41 \text{ мг/м}^3$, а фактическая концентрация МЧ – на уровне $1,58 \text{ мг/м}^3$.

После проведения экспозиции для установления возможной отложенной гибели осуществляли наблюдение за крысами в течение 14 сут. На 15-е сутки от начала эксперимента животных эвтанировали цервикальной дислокацией с последующей немедленной декапитацией и отбором сердца, лёгких, печени, почек и головного мозга. Одну половину отобранных органов использовали для изучения бионакопления тестируемых материалов, другую половину – для выявления развития патоморфологических изменений.

Степень бионакопления НЧ и МЧ MoO_3 определяли по концентрации молибдена в указанных выше органах. С помощью муфельной печи органы доводили до состояния несгораемой золы, после чего растворяли азотной кислотой. Полученные растворы тестировали на количественное содержание молибдена методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent, США). Предел обнаружения молибдена данным методом составляет $0,001 \text{ мкг/дм}^3$.

Для установления изменений структуры тканей органов проводили гистологическое исследование. Изучение микропрепаратов сердца, лёгких, печени, почек и головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, осуществляли

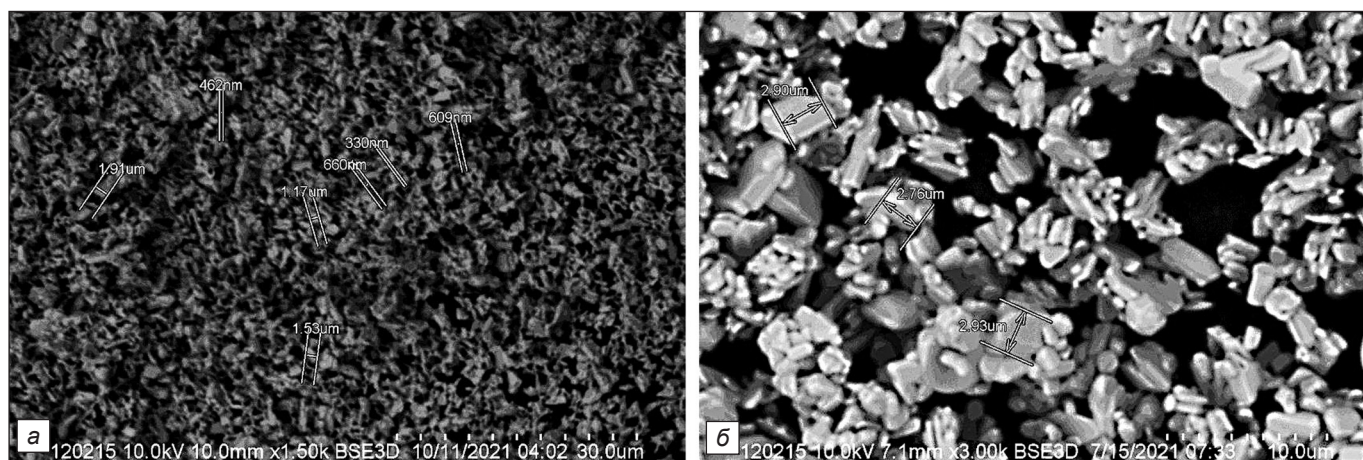


Рис. 1. Изображение методом РЭМ наночастиц MoO_3 (а) и микрочастиц MoO_3 (б) в составе нативных порошков.

Fig. 1. Image by SEM of nanoparticles (a) and microparticles MoO_3 (b) in the composition of native powders.

методом световой микроскопии на светооптическом микроскопе Axio Lab A1 (Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ результатов исследования бионакопления молибдена проводили расчётом *U*-критерия Манна–Уитни в программе Statistica 10. Статистически значимыми результаты считались при $p \leq 0,05$.

Результаты

Изучение нанопорошка MoO_3 методом РЭМ показало, что средний размер частиц составлял $662,5 \pm 1336,5$ нм. Доля частиц, размер которых не превышал 100 нм, составила 84,17% от общего количества (рис. 1, а). Средний размер частиц микропорошка MoO_3 составил $3410 \pm 735,14$ нм и превысил данное значение у наноразмерного аналога в 5,15 раза. Частиц размером < 100 нм не установлено (рис. 1, б). Форма НЧ MoO_3 соответствовала сферической с коэффициентом округлости 0,94; форма МЧ MoO_3 – призматической форме с коэффициентом округлости 0,59. Удельная площадь поверхности НЧ MoO_3 , установленная методом БЭТ, составила $3,66 \text{ м}^2/\text{г}$, что в 1,17 раза больше данного показателя у микроразмерного аналога ($3,14 \text{ м}^2/\text{г}$). Поверхность частиц наноматериала покрыта порами, суммарный объём которых составил $0,0133 \text{ см}^3/\text{г}$, что больше данного показателя у частиц микроматериала в 1,18 раза ($0,0113 \text{ м}^3/\text{г}$).

Во время экспозиции и в период наблюдения не было зафиксировано гибели экспериментальных животных.

По результатам исследования бионакопления НЧ и МЧ MoO_3 не установлено статистически значимых различий по показателю концентрации молибдена в сердце, лёгких, печени, почках и головном мозге между животными групп опыта, сравнения и контроля (см. таблицу).

Концентрация молибдена ($M \pm SD$, мкг/г) в органах крыс ($p \leq 0,05$)

Concentration of molybdenum ($M \pm SD$, $\mu\text{g/g}$) in the rats organs ($p \leq 0.05$)

Орган Organ	Контрольная группа Control group	Группа сравнения (МЧ MoO_3) Comparison group (MoO_3 MPs)	Опытная группа (НЧ MoO_3) Experimental group (MoO_3 NPs)
Сердце / Heart	0.06 ± 0.03	0.03 ± 0.008	0.04 ± 0.01
Лёгкие / Lungs	0.07 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.10 ± 0.05
Печень / Liver	0.79 ± 0.07	0.54 ± 0.08	0.84 ± 0.16
Почки / Kidney	0.41 ± 0.08	0.34 ± 0.07	0.43 ± 0.16
Мозг / Brain	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.006	0.09 ± 0.05

По результатам гистологического исследования органов крыс из групп опыта и сравнения установлено развитие патоморфологических изменений тканей лёгких, головного мозга и печени относительно контроля. В лёгких отмечены острая очаговая интерстициальная пневмония, васкулиты, бронхит, гиперплазия лимфоидной ткани; в головном мозге – очаговое субарахноидальное кровоизлияние; в печени – распространённая выраженная гидропическая и гиалиново-капельная дистрофия. Отличительной особенностью воздействия НЧ MoO_3 относительно микроразмерного аналога является развитие острого полнокровия и формирование реактивных фолликулов в лёгких. В тканях органов животных контрольной группы отсутствуют патоморфологические изменения (рис. 2).

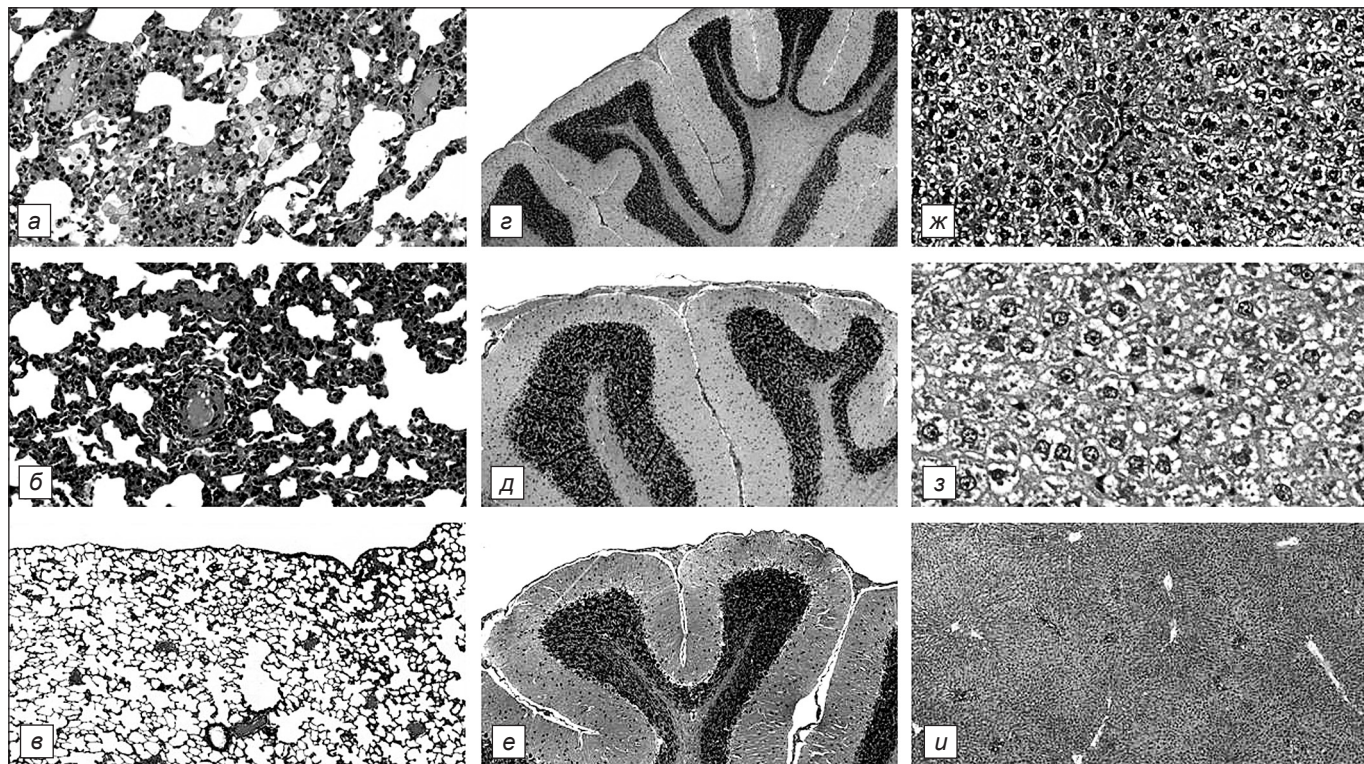


Рис. 2. Микрофотографии органов крыс, окрашивание гематоксилин-эозин: а – лёгкие, опытная группа (НЧ MoO_3), ув. $\times 400$; б – лёгкие, группа сравнения (МЧ MoO_3), ув. $\times 400$; в – лёгкие, контрольная группа, ув. $\times 100$; г – головной мозг, опытная группа (НЧ MoO_3), ув. $\times 100$; д – головной мозг, группа сравнения (МЧ MoO_3), ув. $\times 100$; е – головной мозг, контрольная группа, ув. $\times 100$; ж – печень, опытная группа (НЧ MoO_3), ув. $\times 200$; з – печень, группа сравнения (МЧ MoO_3), ув. $\times 400$; и – печень, контрольная группа, ув. $\times 100$.

Fig. 2. Microphotographs of rat organs, stained with hematoxylin-eosin: а – lungs, experimental group (MoO_3 NPs), magnification $\times 400$; б – lungs, comparison group (MoO_3 MPs), magnification $\times 400$; в – lungs, control group, magnification $\times 100$; г – brain, experimental group (MoO_3 NPs), magnification $\times 100$; д – brain, comparison group (MoO_3 MPs), magnification $\times 100$; е – brain, control group, magnification $\times 100$; ж – liver, experimental group (MoO_3 NPs), magnification $\times 200$; з – liver, comparison group (MoO_3 MPs), magnification $\times 400$; и – liver, control group, magnification $\times 100$.

Обсуждение

По совокупности физических параметров установлено, что тестируемый образец MoO_3 является наноматериалом, имеющим в своём составе сферические частицы размером < 100 нм.

При однократной ингаляционной экспозиции как нано-, так и микроматериалом не установлено повышения концентрации молибдена в исследуемых органах крыс, однако отмечено развитие патоморфологических изменений. Вероятно, это связано с тем, что избыток молибдена полностью элиминировался из организма в течение 14-суточного периода наблюдения, но обусловил токсические эффекты в тканях органов.

В результате экспозиции, возможно, молибден распространялся по организму через кровеносное русло. Известно, что при попадании в кровь грызунов данный элемент образует комплекс с $\alpha 2$ -макроглобулинами, большая доля которого откладывается в печени, при этом 36–90% от общего количества поступившего вещества выводится в течение двух недель, преимущественно с мочой [1, 21]. Период полувыведения отложенного молибдена из печени оценивается от нескольких часов до трёх суток [21].

В лёгких крыс групп опыта и сравнения отмечены патологические процессы в виде воспаления интерстициальной ткани, бронхов и сосудов. Известна способность тестируемых материалов усиливать генерацию свободных радикалов [10–12, 22], которые могут являться причиной окислительного стресса и, как следствие, развития воспаления [23, 24]. В результате воспалительного процесса в лёгких было отмечено развитие гиперплазии лимфоидной ткани [25]. В отличие от воздействия МЧ MoO_3 в лёгких животных, экспонированных наноматериалом, зафиксировано острое полнокровие, что, вероятно, вызвано разрывом сосудов, повреждённых васкулиту, в результате дегенеративных изменений внутренней эластической мембраны [26, 27]. Предполагается, субархноидальное кровоизлияние в головном мозге развивается по схожему механизму [28]. Дегенерацию паренхиматозной тка-

ни печени в виде гидропической и гиалиново-капельной дистрофии обычно связывают с извращённым синтезом белка [29, 30]. При гиалиново-капельной дистрофии тело гепатоцитов заполняется белковыми каплями, разрушаются органоиды клетки, что может привести к коагуляционному некрозу [29, 31]. Принимая во внимание способность НЧ MoO_3 повреждать мембраны клеток и органоидов [32], можно сделать предположение о развитии гидропической дистрофии как результата фанероза клеточной мембраны, вызванной распадом включённых в неё липопротеидных комплексов [30]. Через разрушенную клеточную мембрану клетка наполняется водой и ионами Na^+ . Одновременно с этим активируются гидролитические ферменты лизосом, разрывающих внутримолекулярные связи с присоединением воды, что способствует формированию вакуолей и гидропической дистрофии гепатоцитов [29, 33]. В дальнейшем гидропическая дистрофия может развиться в колликвационный некроз, при этом вакуоли сливаются в одну, занимающую почти весь объём клетки [31].

Ограничение исследования заключается в том, что оно было выполнено только на одном виде животных – крысах линии Wistar. Изучался только один путь поступления – ингаляционный. Экспозиция осуществлялась однократно НЧ и МЧ MoO_3 .

Заключение

По результатам выполненного исследования подтверждено, что тестируемые частицы MoO_3 являются наноматериалом. Как и микроразмерный химический аналог, они не накапливаются в исследованных органах и тканях при однократной ингаляционной экспозиции, но вызывают более выраженные патологические изменения структуры ткани органов относительно МЧ MoO_3 . Установленные особенности бионакопления и патоморфологических изменений необходимо учитывать при разработке мер профилактики для работников и населения, подвергающихся воздействию НЧ MoO_3 , и совершенствования методологических подходов к гигиеническому нормированию новых химических веществ.

Литература

(п.п. 2–6, 8–13, 15, 20–28, 32, 33 см. References)

- Бандман А.Л., Волкова Н.В., Грехова Т.Д., Гудзовский Г.А., Давыдова В.И., Дворкин Э.Л. и др. *Вредные химические вещества. Неорганические соединения V–VIII групп: Справочное издание*. Ленинград: Химия; 1989.
- Паренаго О.П., Бакунин В.Н., Кузьмина Г.Н., Суслев А.Ю., Веденева Л.М. Наночастицы сульфидов молибдена – новый класс добавок к углеводородным смазочным материалам. *Доклады Академии наук*. 2002; 383(1): 84–6.
- Сизова Е.А., Мирошников С.А., Калашников В.В. Цитоморфологические и биохимические показатели крыс линии Wistar под влиянием молибденосодержащих наночастиц. *Сельскохозяйственная биология*. 2016; 51(6): 929–36. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.6.929rus>
- Гмошинский И.В., Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсикологическая оценка наночастиц диоксида титана в составе пищевой добавки E171 (обзор данных литературы и метаанализ). *Анализ риска здоровью*. 2019; (2): 145–63. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.17>
- Гмошинский И.В., Багрянцева О.В., Арнаутов О.В., Хотимченко С.А. Наноглины в пищевой продукции: польза и возможные риски (обзор литературы). *Анализ риска здоровью*. 2020; (1): 142–64. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.16>
- Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Оценка риска никельсодержащих наноматериалов: характеристика опасности *in vivo*. *Анализ риска здоровью*. 2021; (3): 177–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.18>
- Грег С., Синг К. *Адсорбция, удельная поверхность, пористость*. Пер. с англ. М.: Мир; 1984.
- Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия: учебник*. М.: Литтерра; 2010.
- Малова И.Ю. *Общее учение о дистрофиях (методическое пособие)*. Майкоп; 2014.
- Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: дистрофии. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2017; (12): 140–51.

References

- Bandman A.L., Volkova N.V., Grekhova T.D., Gudzovskiy G.A., Davydova V.I., Dvorkin E.L., et al. *Harmful Chemicals. Inorganic Compounds of Groups V–VIII: Reference Edition [Vrednye khimicheskie veshchestva. Neorganicheskie soedineniya V–VIII grupp: Spravochnoe izdanie]*. Leningrad: Khimiya; 1989. (in Russian)
- Stone V., Miller M.R., Clift M.J.D., Elder A., Mills N.L., Moller P., et al. Nanomaterials versus ambient ultrafine particles: an opportunity to exchange toxicology knowledge. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(10): 106002. <https://doi.org/10.1289/EHP424>
- Smita S., Gupta S.K., Bartonova A., Dusinska M., Gutleb A.C., Rahman Q. Nanoparticles in the environment: assessment using the casual diagram approach. *Environ. Health*. 2012; 11(Suppl. 1): 1–11. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-S1-S13>
- Rönkkö T., Timonen H. Overview of sources and characteristics of nanoparticles in urban traffic-influenced areas. *J. Alzheimer's Dis.* 2019; 72(1): 15–28. <https://doi.org/10.3233/JAD-190170>
- Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., Berestovoy M., Karaullov A., Nabiev I. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Res. Lett.* 2018; 13(44): 1–21. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2457-x>
- Khan Ib., Saeed K., Khan Id. Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arabian J. Chem.* 2019; 12(7): 908–31. <https://doi.org/10.1016/j.arabj.2017.05.011>
- Parenago O.P., Bakunin V.N., Kuz'mina G.N., Suslov A.Yu., Vedeneva L.M. Molybdenum sulfide nanoparticles as new-type additives to hydrocarbon lubricants. *Doklady akademii nauk*. 2002; 383(1): 86–6.
- Sobańska Z., Zapór L., Szparaga M., Stępnik M. Biological effects of molybdenum compounds in various forms under *in vitro* and *in vivo* conditions. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2020; 33(1): 1–19. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01411>
- Lee S.H., Kim Y.H., Deshpande R., Parilla P.A., Whitney E., Gillaspie D., et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles. *Adv. Mater.* 2008; 20(19): 3627–32. <https://doi.org/10.1002/adma.200800999>

Original article

10. Indrakumar J., Korrapati P.S. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: Mechanism of action. *Biolog. Trace Element Res.* 2020; 194(1): 121–34. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01742-2>
11. Božinović K., Nestić D., Centra U.G., Ambriović-Ristov A., Dekanić A., De Bisschop L., et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Toxicology.* 2020; 444: 15264. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152564>
12. Tran T.A., Krishnamoorthy K., Song Y.W., Cho S.K., Kim S.J. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2014; 6(4): 2980–6. <https://doi.org/10.1021/am405586d>
13. Assadi F., Amirmoghaddami H.R., Shamseddin M., Nedaei K., Heidari A. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles (MoO₃ NPs) on thyroid hormones in female rats. *J. Human Environ. Health Prom.* 2016; 1(4): 189–95. <https://doi.org/10.29252/jhehp.1.4.189>
14. Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Kalashnikov V.V. Morphological and biochemical parameters in wistar rats influenced by molybdenum and its oxide nanoparticles. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya.* 2016; 51(6): 929–36. <https://doi.org/10.15389/agrobiologiya.2016.6.929rus> (in Russian)
15. Fazelipour S., Assadi F., Tootian Z., Sheibani M.T., Dahmardeh M., Zentabvar O., et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat. *Comparative Clin. Pathol.* 2020; 29(6): 991–9. <https://doi.org/10.1007/s00580-020-03137-5>
16. Gmshinskiy I.V., Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A. Toxicological and hygienic assessment of titanium dioxide nanoparticles as a component of E171 food additive (review of the literature and metahanalysis). *Analiz riska zdorov'yu.* 2019; (2): 145–63. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.17> (in Russian)
17. Gmshinskiy I.V., Bagryantseva O.V., Arnavtsov O.V., Khotimchenko S.A. Nanoclays in food products: benefits and possible risks (literature review). *Analiz riska zdorov'yu.* 2020; (1): 142–64. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.1.16> (in Russian)
18. Gmshinskiy I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-containing nanomaterials: hazard characterization *in vivo*. *Analiz riska zdorov'yu.* 2021; (3): 177–91. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2021.3.18> (in Russian)
19. Gregg S.J., Sing K.S.W. *Adsorption, Surface Area and Porosity.* Academic press; 1982.
20. Barrett E.P., Joyner L.G., Halenda P.P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73: 373–80.
21. Kapp Jr. R.W. Molybdenum. In: *Encyclopedia of toxicology (Third edition).* Elsevier Inc.; 2014: 383–8.
22. Lebedev S., Yasheva E., Galaktionova L., Sizova E. Impact of molybdenum nanoparticles on survival, activity of enzymes, and chemical elements in *Eisenia fetida* using test on artificial substrata. *Environ. Sci. Pollution Res. Internat.* 2016; 23(18): 18099–110. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6916-6>
23. Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Internat. J. Biomed. Sci.* 2008; 4(2): 89–96.
24. Phanindra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J. Clin. Biochem.* 2015; 30(1): 11–26. <https://doi.org/10.1007%2Fs12291-014-0446-0>
25. Sirajuddin A., Raparia K., Lewis V.A., Franks T.J., Dhand S., Galvin J.R., et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. *Radiographics.* 2016; 36(1): 53–70. <https://doi.org/10.1148/rg.2016140339>
26. Kaptein F.H.J., Kroft L.J.M., Hammerschlag G., Ninaber M.K., Bauer M.P., Huisman M.V., et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2021; 202: 162–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.022>
27. Overview of vasculitis. MSD Manual professional version. Available at: <https://www.msmanual.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/vasculitis/overview-of-vasculitis>
28. Fuller G., Manfred M. Subarachnoid hemorrhage. In: *Neurology (Third edition).* Elsevier Inc; 2010: 72–3.
29. Strukov A.I., Serov V.V. *Pathological Anatomy: Textbook [Patologicheskaya anatomiya: uchebnik].* Moscow: Litterra; 2010. (in Russian)
30. Malova I.Yu. *The General Doctrine of Dystrophies (Methodical Manual) [Obshchee uchenie o distrofiyakh (metodicheskoe posobie)].* Maykop; 2014. (in Russian)
31. Tsyrukunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P., Kravchuk R.I. Clinical morphology of liver: dystrophies. *Gepatologiya i gastroenterologiya.* 2017; 1(2): 140–51. (in Russian)
32. Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J.J., Hoffman M.C. *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol. Sci.* 2005; 88(2): 412–9. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi256>
33. Abdelhalim M.A.K., Jarrar B.M. Gold nanoparticles induced cloudy swelling to hydropic degeneration, cytoplasmic hyaline vacuolation, polymorphism, binucleation, karyopyknosis, karyolysis, karyorrhexis and necrosis in the liver. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 166. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-166>