

© СТЕПАНКОВ М.С., 2023

Степанков М.С.

Оценка бионакопления и токсического действия наночастиц оксидов алюминия и молибдена, используемых в качестве активного компонента бактерицидных средств

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

Введение. Наночастицы (НЧ) оксида алюминия (Al_2O_3) и оксида молибдена (MoO_3) обладают потенциалом применения в качестве активного компонента бактерицидных средств. Одновременно с этим в научной литературе имеются сведения о негативных эффектах данных НЧ для организма. В связи с этим актуальным является изучение и сравнительный анализ токсичности НЧ Al_2O_3 и MoO_3 .

Материал и методы. Исследованы физические свойства НЧ Al_2O_3 и MoO_3 . В эксперименте на крысах линии Wistar изучены особенности бионакопления и токсического действия тестируемых наноматериалов при многократной ингаляционной экспозиции.

Результаты. По параметрам размера, формы, площади поверхности и суммарного объёма пор изучаемые образцы являются наноматериалами. При экспозиции НЧ Al_2O_3 установлено статистически значимое относительно контроля увеличение концентрации алюминия в лёгких, головном мозге, печени и крови; при экспозиции НЧ MoO_3 – молибдена в сердце, лёгких, головном мозге, почках и крови. При экспозиции НЧ MoO_3 установлен более широкий спектр изменённых относительно контроля биохимических показателей негативных эффектов (повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации билирубина общего и прямого, мочевины, креатинина), чем при экспозиции НЧ Al_2O_3 (повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), ЩФ, ЛДГ, концентрации билирубина прямого).

Патоморфологические изменения тканей лёгких, головного мозга, сердца и печени установлены при воздействии НЧ Al_2O_3 ; тканей лёгких, головного мозга и печени – при воздействии НЧ MoO_3 . Однако изменения тканей при экспозиции НЧ MoO_3 более выражены, что при воздействии НЧ Al_2O_3 .

Ограничения исследования. Исследование выполнено только при многократной ингаляционной экспозиции НЧ Al_2O_3 и MoO_3 на крысах линии Wistar.

Заключение. Различия в токсикокинетике НЧ Al_2O_3 и MoO_3 не позволяет выделить среди них более опасное для здоровья человека, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: наночастицы; оксид алюминия; оксид молибдена; ингаляционная экспозиция; 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 ФНЦ Медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (протоколы № 5 и 6 от 20.01.2021 г.).

Для цитирования: Степанков М.С. Оценка бионакопления и токсического действия наночастиц оксидов алюминия и молибдена, используемых в качестве активного компонента бактерицидных средств. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(3): 169-177. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-3-169-177>

Для корреспонденции: Степанков Марк Сергеевич, аспирант, младший научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Российская Федерация. E-mail: stepankov@fcrisk.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт федерального бюджета.

Поступила в редакцию: 23 января 2023 / Принята в печать: 26 мая 2023 / Опубликовано: 30 июня 2023

Stepankov M.S.

Evaluation of bioaccumulation and toxic effect of aluminum and molybdenum oxide nanoparticles used as an active component of bactericidal agents

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

Introduction. Nanoparticles (NPs) of aluminum oxide (Al_2O_3) and molybdenum oxide (MoO_3) have the potential to be used as an active component of bactericidal agents. At the same time, there is information in the scientific literature about the negative effects of these NPs on organism. Given that, it seems relevant to perform the study and comparative analysis of the toxicity of Al_2O_3 and MoO_3 NPs.

Materials and methods. We examined physical properties of Al_2O_3 NPs and MoO_3 NPs. In an experiment on Wistar rats, peculiarities of bioaccumulation and toxic action at multiply inhalation exposure was researched.

Results. The examined samples were a nanomaterial judging by such parameters as particle size, shape, surface area and total pore volume. Under exposure to Al_2O_3 NPs, aluminum concentrations were statistically significant increase in the lungs, brain, liver and blood relative to the control; under exposure to MoO_3 NPs – molybdenum concentration in heart, lungs, brain, kidney and blood. Under exposure to MoO_3 NPs, a wider range of negative effects changed relative to the control of biochemical parameters (increased activity of ALP, LDH, concentrations of total and direct bilirubin, urea, creatinine) was established than during exposure to Al_2O_3 NPs (increased activity of ALT, AST, ALP, LDH, concentrations direct bilirubin).

Pathomorphological changes were identified in the lungs, brain, heart and liver under exposure to Al_2O_3 NPs; in lungs, brain and liver under exposure to MoO_3 NPs in the lungs.

However, tissue changes upon exposure to MoO_3 NPs are more pronounced than those upon exposure to Al_2O_3 NPs.

Limitations. The study involved only multiple inhalation exposure to Al_2O_3 NPs and MoO_3 NPs in an experiment on Wistar rats.

Conclusion. Differences in the toxicokinetics of Al_2O_3 and MoO_3 NPs do not make it possible to single out among them those that are more dangerous for human health, and therefore additional studies are needed.

Keywords: nanoparticles; aluminum oxide; molybdenum oxide; inhalation exposure; toxicity

Compliance with ethical standards. The study was accomplished in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123) and re-quirements of the Local Committee on Ethics of the Federal Scientific Center for Medical and Pre-ventive Health Risk Management Technologies (the Meeting Report No. 5 and 6 issued on January 20, 2021).

For citation: Stepankov M.S. Evaluation of bioaccumulation and toxic effect of aluminum and molybdenum oxide nanoparticles used as an active component of bactericidal agents. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2023; 31(3): 169-177. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-3-169-177> (In Russian)

For correspondence: Mark S. Stepankov, graduate student, junior researcher of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rospotrebnadzor, 614045, Perm, Russian Federation. E-mail: stepankov@fcrisk.ru

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Funding. The research was granted financial support from the federal budget.

Received: December 27, 2022 / Accepted: May 26, 2023 / Published: June 30, 2023

Введение

В настоящее время наблюдается активное внедрение наноматериалов и нанотехнологий в различные производственные процессы и сферы хозяйственной деятельности. Прогнозируется, что данная тенденция сохранится и к 2029 г., мировой рынок наноматериалов будет оцениваться в 38,17 млрд долларов США, что в 3,69 раза больше, чем в 2020 г. (10,34 млрд долларов США) [1]. Аналогичная ситуация ожидается и на мировом рынке нанотехнологий: предполагается увеличение в 2,27 раза к 2026 г. (до 131 млрд долларов США против 57,70 млрд в 2020 г.) [2]. Ожидание роста рынков связано с расширяющимся спектром продукции металлургии [3], сельского хозяйства [4], автомобилестроения [5], медицины [6], аэрокосмической [7], нефтегазовой [8], пищевой [9] и химической отраслей промышленности [10], содержащей в своём составе наноразмерные частицы.

Несоблюдение правил использования антибиотиков и связанное с этим загрязнение объектов окружающей среды способствуют развитию у бактерий антибиотикорезистентности, что вызывает необходимость создания новых эффективных средств борьбы с опасными для жизни и здоровья человека микроорганизмами [11].

Использование наноматериалов на основе металлов в качестве активных компонентов бактерицидных средств является одним из актуальных направлений в решении данной проблемы [12–15]. Положительно заряженные наночастицы металлов притягиваются к отрицательно заряженной поверхности бактериальной клетки, разрушают её клеточную стенку и мембрану, увеличивая их проницаемость. Внутри бактерии наночастицы через усиление генерации активных форм кислорода вызывают окислительный стресс и нарушают структуру и функцию органоидов [16].

Примером металлических наночастиц, имеющих потенциал применения в бактерицидных средствах, являются наночастицы оксидов алюминия (НЧ Al_2O_3) и молибдена (НЧ MoO_3), антибактериальные свойства которых подтверждены экспериментальными методами [17–19]. Однако в источниках научной литературы имеется информация о токсичности НЧ Al_2O_3 и MoO_3 не только к бактериальным клеткам, но и к клеткам животных и человека [20–22]. По результатам исследований *in vitro* и *in vivo* установлена способность данных наноматериалов изменять экспрессию генов и белков, что нарушает метаболические процессы, вызывает

гибель клеток, приводит к морфофункциональным нарушениям тканей органов [23, 24].

Потенциал применения НЧ Al_2O_3 и MoO_3 в качестве антибактериального агента и негативные эффекты данных наноматериалов, проявляющиеся при воздействии на организм, обуславливают актуальность исследований, направленных на детальное изучение их токсического действия для определения более безопасного для здоровья человека наноразмерного металлооксидного компонента бактерицидных средств.

Целью данного исследования является проведение сравнительной оценки бионакопления и токсического действия НЧ Al_2O_3 и MoO_3 при многократной ингаляционной экспозиции.

Материал и методы

В экспериментах использовали нанодисперсные порошки Al_2O_3 (CAS 1344-28-1) и MoO_3 (CAS 1313-27-5) производства Sigma-Aldrich (США). Для измерения размера и определения формы частиц в составе порошков изображения, полученные методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) с помощью сканирующего электронного микроскопа JSM-63090LV (JEOL, Япония), анализировали программным обеспечением ImageJ-FiJi в модуле "Analyze Particles". Расчёт удельной площади поверхности частиц в соответствии с методикой Брунауэра, Эммета и Теллера (БЭТ) и определение суммарного объёма пор согласно методу Баррета, Джойнера и Халенды (БДХ) выполнили на анализаторе ASAP 2020 (Micromeritics, США).

Экспериментальные исследования проводили в соответствии с требованиями ETS № 123 и комитета по этике ФБУН «Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». Токсикологическое исследование тестируемых материалов выполнено на 30 самках крыс линии Wistar средней массой тела $265 \pm 11,82$ г. Экспериментальных крыс содержали в полиэтиленовых клетках, температуру помещения поддерживали в диапазоне 22–24 °С, относительную влажность воздуха – 44–50%, цикл день/ночь – 12/12 ч.

Крыс, прошедших двухнедельный карантин, случайным образом распределили на 3 группы по 10 особей. Опытная группа № 1 – подвергалась экспозиции НЧ Al_2O_3 , опытная группа № 2 – НЧ MoO_3 , контрольная группа – содержалась в аналогичных условиях без воздействия тестируемых веществ. Многократную ингаляционную экспозицию моделировали в соответствии

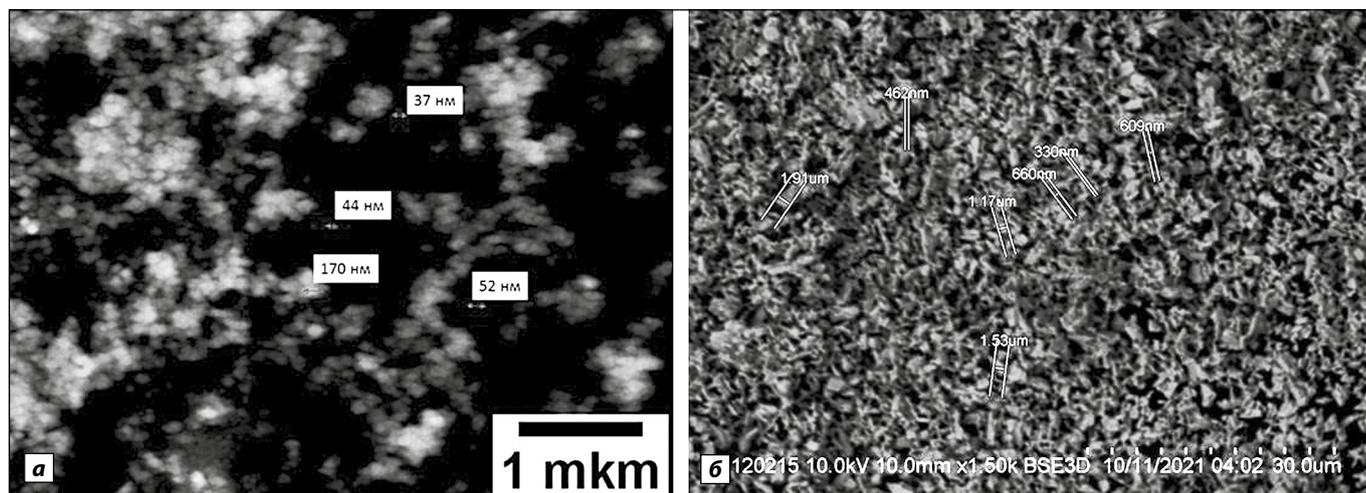


Рис. 1. Изображение методом РЭМ наночастиц Al_2O_3 (а) и наночастиц MoO_3 (б).
Fig. 1. Image by SEM of nanoparticles Al_2O_3 (a) and nanoparticles MoO_3 (b) in the composition of native powders.

с ГОСТ 32383–2013*. Для генерирования аэрозолей использовали водные суспензии НЧ Al_2O_3 и НЧ MoO_3 в концентрации 125 мг/см^3 , обеспечивающей фактическую концентрацию веществ в камере, рекомендуемую для многократной экспозиции, на уровне $\sim 0,0001$ от KL_{50} (KL_{50} для НЧ $\text{Al}_2\text{O}_3 > 5000 \text{ мг/м}^3$, НЧ $\text{MoO}_3 > 5000 \text{ мг/м}^3$). Суспензии подавали в ингаляционную систему с камерой для экспозиции всего тела (TSE Systems GmbH, Германия) со скоростью $0,4 \text{ см}^3/\text{мин}$. Внутри камеры на протяжении эксперимента входящий и выходящий воздушные потоки поддерживали постоянными на скорости $10 \text{ дм}^3/\text{мин}$. Экспозиции осуществляли в течение 10 сут по 4 ч/сутки. Для определения фактической концентрации тестируемых материалов в камере на протяжении всего времени экспозиций отбирали пробы воздуха со скоростью $2 \text{ дм}^3/\text{мин}$ на фильтр АФА-ХП-10-1. Фильтры подвергали термическому озолению в муфельной печи до получения негорячего остатка, который растворяли азотной кислотой. Полученный раствор анализировали методом атомно-абсорбционной спектрометрии на спектрофотометре AAnalyst 400 (Perkin Elmer, США).

После последней экспозиции у крыс из подязычной вены отбирали кровь в объёме 3 см^3 для определения значений биохимических парамет-

ров в сыворотке крови (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина общего и прямого, креатинина, мочевины) с помощью биохимического анализатора Keylab (BPC BioSed, Италия).

Через 24 ч после последней экспозиции осуществляли отбор органов (сердца, лёгких, печени, почек и головного мозга) для определения массы, гистологических исследований и оценки бионакопления тестируемых веществ в тканях органов. Массу органов измеряли сразу после извлечения с помощью лабораторных весов EW-1500i (AND, Япония). Содержание НЧ Al_2O_3 и MoO_3 в органах и крови оценивали по значению концентраций алюминия и молибдена, установленных методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Патоморфологические изменения в структуре тканей отобранных органов изучали на основании анализа гистологических микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, методом световой микроскопии.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли по расчёту U критерия Манна–Уитни при уровне значимости $p \leq 0,05$ в компьютерной программе Statistica 10 (США).

Результаты

Методом РЭМ установлено, что тестируемый порошок Al_2O_3 на $74,10 \%$ состоит из наночастиц додекаэдрической или октаэдрической формы со средним размером $40,48 \pm 11,24 \text{ нм}$ (рис. 1, а). В составе порошка MoO_3 идентифицированы додекаэдрические наночастицы размером $58,80 \pm 20,00 \text{ нм}$, доля которых от общего ко-

* ГОСТ 32383–2013. Межгосударственный стандарт «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при ингаляционном поступлении. Methods for testing of chemicals of human hazard. Chronic inhalation toxicity studies». Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 812-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 32383–2013 введён в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 августа 2014 г.

Таблица 1 / Table 1

Биохимические параметры крови крыс ($p \leq 0,05$), $M \pm SD$
Biochemical parameters of the rat blood ($p \leq 0.05$), $M \pm SD$

Параметр	Опытная группа № 1 НЧ Al_2O_3	Опытная группа № 2 НЧ MoO_3	Контрольная группа
АЛТ, Е/дм ³	144,00 ± 36,83 ^{к*}	53,17 ± 3,30	62,91 ± 6,76
АСТ, Е/дм ³	799,00 ± 232,19 ^{к*}	228,17 ± 39,81	257,18 ± 24,24
ЩФ, Е/дм ³	438,40 ± 104,68 ^{к*}	702,50 ± 83,65 ^к	343,91 ± 38,25
ГГТ, Е/дм ³	1,60 ± 0,37 [*]	0,83 ± 0,40	1,44 ± 0,25
Амилаза, Е/дм ³	1062,00 ± 228,82	1035,00 ± 67,99	1045,00 ± 62,77
Билирубин общий, мкмоль/дм ³	1,96 ± 0,34 [*]	2,60 ± 0,27 ^к	1,87 ± 0,18
Билирубин прямой, мкмоль/дм ³	0,86 ± 0,18 ^к	0,88 ± 0,08 ^к	0,63 ± 0,03
Креатинин, мкмоль/дм ³	64,40 ± 15,19 [*]	128,17 ± 12,76 ^к	74,09 ± 6,08
ЛДГ, Е/дм ³	1790,60 ± 305,02 ^к	1758,33 ± 234,02 ^к	987,46 ± 76,88
Мочевина, ммоль/дм ³	3,34 ± 0,70 [*]	4,70 ± 0,28 ^к	3,76 ± 0,20

Примечание. Здесь и в табл. 3: статистически значимое отличие: ^к – от контроля; * – от опытной группы № 2.

Note. Here and in Tables 3: ^к – significant difference with control group; * – with experimental group № 2

личества частиц составила 84,17 %, рис. 1, б). Удельная площадь поверхности НЧ Al_2O_3 и MoO_3 составляет 113,80 и 3,66 м²/г соответственно; суммарный объём пор, находящихся на поверхности наночастиц – 0,379 и 0,013 см³/г соответственно.

Таблица 2 / Table 2

Массы (г) органов крыс ($p \leq 0,05$), $M \pm SD$
Mass (g) of the rat organs ($p \leq 0.05$), $M \pm SD$

Орган	Опытная группа № 1 НЧ Al_2O_3	Опытная группа № 2 НЧ MoO_3	Контрольная группа
Сердце	1,10 ± 0,10	1,32 ± 0,06	1,27 ± 0,09
Лёгкие	2,17 ± 0,11	2,20 ± 0,17	2,23 ± 0,19
Печень	11,9 ± 1,75	11,25 ± 0,47	11,27 ± 1,25
Почки	2,17 ± 0,33	2,00 ± 0,08	2,06 ± 0,17
Мозг	1,87 ± 0,11	1,98 ± 0,06	1,86 ± 0,06

Во время экспозиций средняя концентрация НЧ Al_2O_3 в ингаляционной камере установлена на уровне $1,70 \pm 0,22$ мг/м³ и НЧ MoO_3 – $1,84 \pm 0,41$ мг/м³. Гибели крыс в период экспозиции не установлено.

При исследовании сыворотки крови экспериментальных животных зарегистрированы изменения биохимических показателей после многократного ингаляционного воздействия тестируемых веществ. При экспозиции НЧ Al_2O_3 установлено увеличение относительно показателей в контроле активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ и концентрации билирубина прямого в 2,29 ($p = 0,002$), 3,11 ($p = 0,002$), 1,27 ($p = 0,041$), 1,81 ($p = 0,0002$) и 1,36 раза ($p = 0,002$) соответственно. При экспозиции НЧ MoO_3 установлено увеличение относительно контроля активности ЩФ, ЛДГ, концентрации креатинина, мочевины, билирубина общего и прямого в 2,04 ($p = 0,003$), 1,78 ($p = 0,007$),

Таблица 3 / Table 3

Концентрация (мкг/г) алюминия и молибдена в органах и крови крыс ($p \leq 0,05$), $M \pm SD$
Concentration (µg/g) of aluminum and molybdenum in the rats organs and blood ($p \leq 0.05$), $M \pm SD$

Орган	Контрольная группа		Опытная группа № 1 НЧ Al_2O_3	Опытная группа № 2 НЧ MoO_3
	концентрация Al	концентрация Mo		
Сердце	6,84 ± 1,36	0,06 ± 0,003	7,46 ± 0,44	0,18 ± 0,02 [*]
Лёгкие	0,41 ± 0,10	0,07 ± 0,01	22,63 ± 0,09 [*]	1,11 ± 0,15 [*]
Печень	0,04 ± 0,01	0,79 ± 0,03	1,52 ± 0,01 [*]	0,76 ± 0,07
Почки	0,40 ± 0,11	0,41 ± 0,04	0,34 ± 0,03	0,93 ± 0,15 [*]
Мозг	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,003	0,45 ± 0,05 [*]	0,10 ± 0,01 [*]
Кровь	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,004 [*]	0,42 ± 0,08 [*]

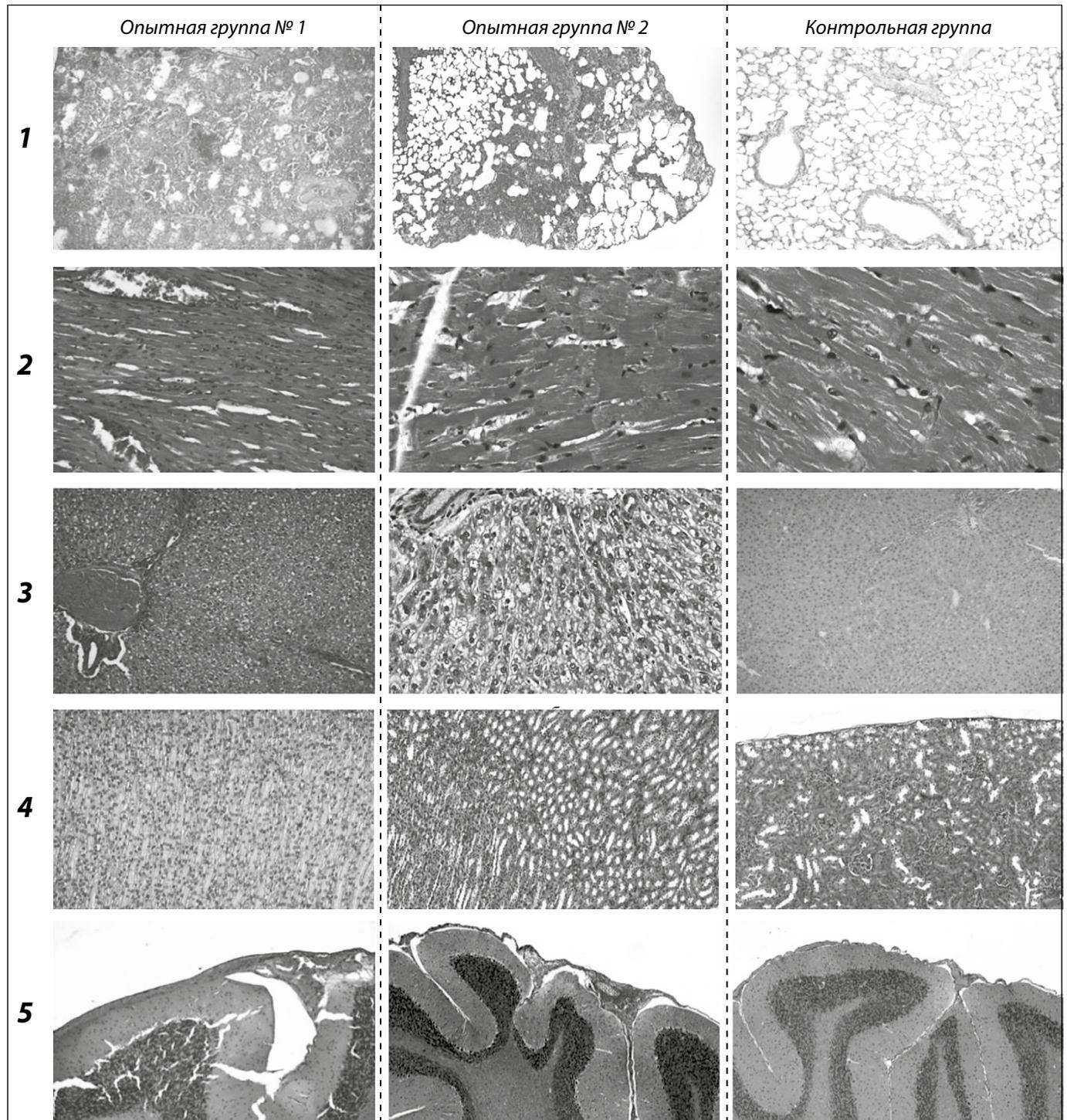


Рис. 2. Микрофотографии препаратов лёгких (1), сердца (2), печени (3), почек (4) и головного мозга (5) крыс в исследуемых группах. Окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$.

Fig. 2. Micrographs of lung (1), heart (2), liver (3), kidney (4) and brain (5) preparations of rats in the study groups. Stained with hematoxylin-eosin, $\times 100$.

1,73 ($p = 0,004$), 1,25 ($p = 0,020$), 1,39 ($p = 0,020$) и 1,39 раза ($p = 0,037$) соответственно. Биохимические показатели у крыс опытной группы, экспонированной НЧ Al_2O_3 , в отличие от группы, экспонированной НЧ MoO_3 , характеризуются более высокими значениями активности АЛТ (в 2,71 раза, $p = 0,008$) и АСТ (в 3,50 раза,

$p = 0,008$); меньшими значениями активности ЩФ, концентраций креатинина, мочевины и общего билирубина в 1,60 ($p = 0,044$), 1,99 ($p = 0,003$), 1,41 раза ($p = 0,034$) и 1,33 раза ($p = 0,004$) соответственно. Результаты исследования биохимических параметров крови крыс представлены в табл. 1.

По результатам исследования изменения масс органов не установлено статистически значимого изменения данного параметра у сердца, лёгких, печени, почек и головного мозга между опытной группой № 1, опытной группой № 2 и контролем. Результаты исследования масс органов представлены в табл. 2.

Результаты исследования концентрации алюминия при экспозиции НЧ Al_2O_3 показали увеличение относительно контроля содержания изучаемого химического элемента в лёгких, головном мозге, печени и крови в 55,20 раза ($p = 0,016$), 5,96 раза ($p = 0,02$), 34,55 раза ($p = 0,028$) и 1,62 раза ($p = 0,005$) соответственно. Увеличение концентрации молибдена у крыс, экспонированных НЧ MoO_3 , относительно контроля отмечено в сердце, лёгких, почках, головном мозге и крови в 2,81 ($p = 0,037$), 15,86 ($p = 0,020$), 2,23 ($p = 0,020$), 1,57 ($p = 0,020$) и 11,41 ($p = 0,003$). Результаты исследования концентраций веществ в органах и крови крыс представлены в табл. 3.

При гистологическом исследовании установлены патоморфологические изменения тканей органов крыс, экспонированных НЧ Al_2O_3 , не наблюдающиеся в контрольной группе. В головном мозге идентифицировано субарахноидальное кровоизлияние; в лёгких – гиперплазия лимфоидной ткани, эозинофилия инфильтрата и геморрагические инфаркты; в сердце и печени – острое полнокровие. В почках не установлено изменения структуры тканей. При воздействии НЧ MoO_3 в лёгких зафиксированы острая очаговая интерстициальная пневмония, острый бронхит, васкулиты, гиперплазия лимфоидных тканей, острое полнокровие, геморрагические инфаркты, компенсаторная эмфизема; в головном мозге – очаговое субарахноидальное кровоизлияние; в печени – гидропическая и гиалиново-капельная дистрофия, очаговый микровезикулярный стеатоз и острое полнокровие. Не наблюдается нарушений морфологии тканей сердца и почек. Микрофотографии, полученные по результатам гистологического исследования, представлены на рис. 2.

Обсуждение

Результаты исследования физических параметров частиц тестируемых порошков Al_2O_3 и MoO_3 подтвердили их принадлежность к наноматериалам. Особые физические свойства, такие как малый размер и высокая удельная площадь поверхности, позволяют НЧ эффективно проникать через защитные барьеры организма и вызывать морфофункциональные изменения на клеточно-молекулярном и органно-тканевом уровнях.

Органами бионакопления частиц алюминия при ингаляционной экспозиции НЧ Al_2O_3 в концентрации $1,70 \pm 0,22$ мг/м³ являются лёгкие, головной мозг и печень. При практически аналогичной экспозиции НЧ MoO_3 (в концентрации $1,84 \pm 0,41$ мг/м³) частицы молибдена депонируют в сердце, лёгких, почках и головном мозге. Повышенные, относительно контроля, концентрации алюминия и молибдена в крови, указывают на возможность НЧ Al_2O_3 и MoO_3 преодолеть аэрогематический барьер и поступать к другим органам из лёгких через кровеносное русло. Депонирование тестируемых НЧ в головном мозге указывает на их способность проникать через гематоэнцефалический барьер. Данное предположение подтверждается для НЧ Al_2O_3 в научной литературе. В исследовании [25] по результатам экспериментов *in vitro* и *in vivo* установлена способность НЧ Al_2O_3 подавлять экспрессию белков плотных контактов, фрагментировать молекулы клаудина-5 и окклюдина, что подтверждает нарушение структуры гематоэнцефалического барьера. Следует отметить, что НЧ Al_2O_3 накапливаются в значительно больших количествах в лёгких и головном мозге, чем НЧ MoO_3 , однако превышение контрольных значений концентраций молибдена установлено в большем перечне органов (сердце, лёгкие, почки, головной мозг). В крови также зарегистрирована значительно более высокая относительно контроля концентрация частиц молибдена по сравнению с частицами алюминия.

В тканях лёгких крыс, экспонированных НЧ MoO_3 , отмечено развитие выраженных воспалительных процессов в виде пневмонии, бронхита и васкулита, в то время как при воздействии НЧ Al_2O_3 в лёгких зафиксированы начальные проявления воспаления в виде эозинофилии инфильтрата. Воспалительные изменения тканей лёгких разной степени выраженности могут быть результатом окислительного стресса [26, 27], вызванного увеличением генерации свободных радикалов при воздействии тестируемых наноматериалов [22, 28]. Гиперплазия лимфоидной ткани, установленная в лёгких экспонированных крыс, характерна для развития воспалений [29], как и геморрагические инфаркты, вызываемые васкулитами [30]. Компенсаторная эмфизема в лёгких крыс при экспозиции НЧ MoO_3 необходима для восстановления нормальной функции органа через гиперплазию и/или гипертрофию ткани, не подверженной патоморфологическим изменениям [31]. Кроме этого, для НЧ MoO_3 характерна способность разрушать липопротеидные комплексы клеточной мембраны [32],

что может являться причиной паренхиматозных диспротеинозов гепатоцитов [33]. Гиалиново-капельная дистрофия проявляется в заполнении тела клеток белковыми каплями, что приводит к нарушению структуры и функции органоидов и приводит к развитию коагуляционного некроза [33]. Разрушение липопротеидных комплексов является причиной нарушения целостности клеточной мембраны, в результате чего в клетку может поступать избыточное количество воды и ионов Na^+ , приводящих к развитию гидропической дистрофии и колликвационному некрозу [33, 34]. Развитие стеатоза, предположительно, связано с нарушением транспорта липопротеидов, которые, задерживаясь в цитоплазме, трансформируются в триглицериды, способствующие высвобождению из лизосом катепсина В, нарушающего функцию митохондрий [35]. В дальнейшем стеатоз развивается до фиброза и цирроза печени [36]. Патологические изменения структуры ткани печени крыс при воздействии НЧ Al_2O_3 менее выражены и представлены только в виде острого полнокровия. Патоморфологические изменения тканей печени крыс, экспонированных НЧ Al_2O_3 и MoO_3 , верифицируются изменением таких биохимических показателей, как АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, билирубин общий и

прямой [37]. В целом патологические изменения структуры тканей органов при многократной ингаляционной экспозиции НЧ MoO_3 более выражены в сравнении с действием НЧ Al_2O_3 .

Заключение

Таким образом, по результатам проведённого исследования установлено, что НЧ Al_2O_3 при многократной ингаляционной экспозиции менее активно преодолевают аэрогематический барьер, на что указывает высокая материальная кумуляция алюминия в лёгких и низкая концентрация в крови; накапливаются в головном мозге, вызывая патоморфологические изменения, что формирует риск развития нейродегенеративных заболеваний; элиминируются из организма преимущественно печенью, нарушая её функцию. НЧ MoO_3 при аналогичном воздействии на организм активно проникают в кровеносное русло, депонируют в сердце и головном мозге, выводятся из организма преимущественно почками, нарушая функцию последних без структурных изменений тканей. Различия в токсикокинетике НЧ Al_2O_3 и MoO_3 не позволяет выделить среди них более опасное для здоровья человека, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–23, 25–33, 35–37 см. в References)

- 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>
- Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. М.: Литтерра; 2010.
- Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина; 2006.
- Global nanomaterials market (2021 to 2029) – featuring BASF, Bayer and Chasm Technologies among others. Research and Markets. Available at: <https://clck.ru/34jnjq> (accessed 05.12.2022)
- 2021 Nanotechnology market – size, share, COVID impact analysis and forecast to 2027. Research and Markets. Available at: <https://clck.ru/34kxtw> (accessed 05.12.2022)
- Borodianskiy K., Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes. *Diffusion Foundations*. 2016; 9:30–41. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/DF.9.30>
- Neme K., Nafady A., Uddin S., et al. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges. *Heliyon*. 2021; 7(12): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08539>
- Shafiq M., Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns. *Materials (Basel)*. 2019; 12(15): 1–32. <https://doi.org/10.3390/ma12152493>
- Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J. Nanobiotechnology*. 2004; 2(1): 1–6. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>
- Xie G., Bai H., Miao G. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology. *Nanomaterials (Basel)*. 2021; 11(12): 1–9. <https://doi.org/10.3390/nano11123282>
- Fu L., Liao K., Tang B. Applications of graphene and its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10(6): 1–31. <https://doi.org/10.3390/nano10061013>
- Shafiq M., Anjum S., Hano C., et al. An Overview of the Applications of Nanomaterials and Nanodevices in the Food Industry. *Foods*. 2020; 9(2): 1–27. <https://doi.org/10.3390/foods9020148>
- Piracha S., Saleem S., Momil et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications. *Sch. Int. J. Chem. Mater. Sci.* 2021; 4(4): 40–5. <https://doi.org/10.36348/sijcms.2021.v04i04.006>
- Rouch D.A., Lee B.T., Morby A.P. Understanding cellular responses to toxic agents: a model for mechanism-choice in bacterial metal resistance. *J. Ind. Microbiol.* 1995; 14(2): 132–41. <https://doi.org/10.1007/BF01569895>
- Xu C., Akakuru O.U., Zheng J., Wu A. Applications of Iron Oxide-Based Magnetic Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Bacterial Infections. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2019; 7: 1–17. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00141>
- Gold K., Slay B., Knackstedt M., Gaharwar A.K. Antimicrobial Activity of Metal and Metal-Oxide Based Nanoparticles. *Adv. Ther.* 2018; 1(3): 1–15. <https://doi.org/10.1002/adtp.201700033>
- Raghunath A., Perumal E. Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: A promise for the future. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017; 49: 137–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.011>
- Susanty D., Haris M.S., Taher M., Khotib J. Natural Products-Based Metallic Nanoparticles as Antimicrobial Agents. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.895616>
- Sanchez-Lopez E., Gomes D., Esteruelas G., et al. Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials*. 2020; 10(2): 1–39. <https://doi.org/10.3390/nano10020292>
- Gudkov S.V., Burmistrov D.E., Smirnova V.V. et al. A Mini Review of Antibacterial Properties of Al_2O_3 Nanoparticles. *Nanomaterials*. 2022; 12(15): 1–17. <https://doi.org/10.3390/nano12152635>

18. Picarra S., Lopes E., Almeida P. Novel coating containing molybdenum oxide nanoparticles to reduce *Staphylococcus aureus* contamination on inanimate surfaces. *PLoS One*. 2019; 14(3): 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213151>
19. Dighore N., Jadhav S., Anandgaonker P., et al. Molybdenum Oxide Nanoparticles as Antimicrobial Agents. *J. Clust. Sci.* 2017; 28: 109–18. <https://doi.org/10.1007/s10876-016-1048-1>
20. Indrakumar J., Korrapati P.S. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 194(1): 121–34. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01742-2>
21. Fakhri A., Nejad P.A. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic effect of molybdenum trioxide nanoparticles and application of this for degradation of ketamine under different light illumination. *J. Photochem. Photobiol. B.* 2016; 159: 211–7. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.04.002>
22. Arul Prakash F., Dushendra Babu G.J., Lavanya M., et al. Toxicity studies of aluminium oxide nanoparticles in cell lines. *Int. J. Nanotech. Appl.* 2011; 5(2): 99–107.
23. El-Hussainy el-H.M., Hussein A.M., Abdel-Aziz A. et al. Effects of aluminum oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, myocardial inflammatory cytokines, redox state, and connexin 43 and lipid profile in rats: possible cardioprotective effect of gallic acid. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016; 94(8): 868–78. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0446>
24. Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Kalashnikov V.V. Morphological and biochemical parameters in Wistar rats influenced by molybdenum and its oxide nanoparticles. *Sel'skhozyaistvennaya biologiya*. 2016; 51(6): 929–36. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.6.929rus> (In Russian)
25. Chen L., Yokel R., Henning B., et al. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J. Neuroimmune. Pharmacol.* 2008; 3(4): 286–95. <https://doi.org/10.1007/s11481-008-9131-5>
26. Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci.* 2008; 4(2): 89–96.
27. 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>
28. Božinović K., Nestić D., Centra U.G. et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Toxicology*. 2020; 444: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152564>
29. Sirajuddin A., Raparia K., Lewis V.A., et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. *Radiographics*. 2016; 36(1): 53–70. <https://doi.org/10.1148/rg.2016140339>
30. Kaptein F.H.J., Kroft L.J.M., Hammerschlag G., et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2021; 202: 162–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.03.022>
31. Hsia C.C.W. Signals and mechanisms of compensatory lung growth. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97(5): 1992–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00530.2004>
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://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi256>
33. Strukov A.I., Serov V.V. *Pathological anatomy a textbook [Patologicheskaya anatomiya: uchebnik]*. Moscow: Litterra; 2010 (In Russian)
34. 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: 1–6. <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-166>
35. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M., Gores G.J., Feldstein A.E. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*. 2008; 47(5): 1495–503. <https://doi.org/10.1002/hep.22183>
36. Carvajal S., Perramón M., Oró D. et al. Cerium oxide nanoparticles display antilipogenic effect in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49262-2>
37. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. *Clinical evaluation of laboratory results [Klinicheskaya ocenka rezul'tatov laboratornyh issledovanij]*. Moscow: Medicina; 2006. (In Russian)

ОБ АВТОРЕ:

Степанков Марк Сергеевич (Stepankov Mark Sergeevich) – аспирант, младший научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Российская Федерация. E-mail: stepankov@fcrisk.ru

