

Читать
онлайнRead
onlineЗемлянова М.А.^{1,2}, Зайцева Н.В.^{1,3}, Степанков М.С.¹

Исследование и оценка подострой токсичности наночастиц оксида молибдена (VI) при ингаляционном пути поступления в организм крыс линии Wistar в сравнении с микроразмерным химическим аналогом

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия;

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

³ФГБУ «Российская академия наук», 119071, Москва, Россия

Введение. Наночастицы оксида молибдена (VI) (HЧ MoO_3) активно внедряются в практическое использование в составе катализаторов, оптики, пластика, текстиля, покрытий и смазочных материалов, газовых сенсоров и в процессах переработки сырой нефти. Известно, что HЧ MoO_3 при взаимодействии с живыми системами проявляют токсические свойства. Загрязнение атмосферного воздуха потенциально опасными HЧ MoO_3 может способствовать ингаляционной экспозиции населения и, как следствие, развитию нарушений здоровья, вызванных токсическим действием наноматериала. В связи с этим актуально изучение негативных эффектов, обусловленных HЧ MoO_3 , поступающими в организм при аэрогенной экспозиции.

Цель работы — исследование и оценка подострой токсичности HЧ MoO_3 при ингаляционном пути поступления в организм в сравнении с микроразмерным химическим аналогом.

Материалы и методы. Исследованы физические свойства HЧ MoO_3 в сравнении с микрочастицами (МЧ). В эксперименте на крысах линии Wistar выполнен сравнительный анализ и дана характеристика патогенетических особенностей токсического действия частиц при подострой ингаляционной экспозиции в концентрации $1,84 \text{ мг/м}^3$.

Результаты. По совокупности физических свойств исследуемый образец MoO_3 является наноматериалом со средним размером частиц $58,8 \text{ нм}$, составляющих $84,2\%$ от общего количества частиц. HЧ MoO_3 накапливаются в сердце, лёгких, почках и головном мозге. Концентрация молибдена в $2,5\text{--}15,85$ раза выше контрольных уровней. Наибольшее содержание изучаемого элемента установлено в лёгких. Бионакопление MЧ MoO_3 отмечено только в лёгких, при этом концентрация молибдена в 3 раза ниже в сравнении с экспозицией HЧ . При экспозиции HЧ MoO_3 отмечены более выраженные изменения биохимических (увеличение активности ЩФ, ЛДГ, концентрации билирубина общего и креатинина в $1,29\text{--}2,11$ раза) и гематологических (снижение количества тромбоцитов и тромбокрит в $1,2$ раза) параметров крови относительно воздействия микроразмерного аналога. При воздействии HЧ и MЧ MoO_3 развиваются патоморфологические изменения тканей лёгких, головного мозга и печени. При экспозиции HЧ установлены компенсаторная эмфизема в лёгких, очаговый микровезикулярный стеатоз гепатоцитов и острое полнокровие в печени, не выявленные при экспозиции MЧ .

Ограничения исследования. Исследование выполнено только при подострой ингаляционной экспозиции HЧ и MЧ MoO_3 на крысах линии Wistar.

Заключение. HЧ MoO_3 обладают большей степенью бионакопления и токсичности относительно MЧ . Результаты исследования позволяют расширить теоретические представления и получить новые знания в области нанотоксикологии об особенностях токсического действия наноразмерного MoO_3 при многократном ингаляционном поступлении в организм в концентрации $1,84 \text{ мг/м}^3$.

Ключевые слова: оксид молибдена (VI); наночастицы; токсичность; патоморфологические изменения; бионакопление; ингаляционная экспозиция; подострое воздействие

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 (протокол № 6 от 20.01.2021 г.).

Для цитирования: Землянова М.А., Зайцева Н.В., Степанков М.С. Исследование и оценка подострой токсичности наночастиц оксида молибдена (VI) при ингаляционном пути поступления в организм крыс линии Wistar в сравнении с микроразмерным химическим аналогом. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(10): 1119–1124. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1119-1124> <https://elibrary.ru/ohmiv>

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», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста; Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, редактирование; Степанков М.С. — сбор материала, 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: 21.08.2023 / Принята к печати: 26.09.2023 / Опубликовано: 20.11.2023

Marina A. Zemlyanova^{1,2}, Nina V. Zaitseva^{1,3}, Mark S. Stepankov¹

Research and assessment of the molybdenum oxide (VI) nanoparticles toxicity under inhalation in WISTAR line rats in comparison with the micro-sized chemical analog

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

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

³Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071, Russian Federation

Introduction. Molybdenum (VI) oxide nanoparticles (MoO_3 NPs) are being actively introduced into practical use as part of catalysts, optics, plastics, textiles, coatings, and lubricants, gas sensors, and crude oil refining processes. MoO_3 NPs are known to exhibit toxic properties when interacting with living systems. Atmospheric air pollution with potentially dangerous MoO_3 NPs can contribute to the inhalation exposure in the population and, as a result, the development of health disorders caused by the toxic effect of the nanomaterial. In this regard, the study of the adverse effects caused by MoO_3 NPs entering the body during aerogenic exposure is particularly relevant.

The aim of the study. Investigation and evaluation of subacute toxicity of MoO_3 NPs by the inhalation route of entry into the body in comparison with a micro-sized chemical analogue.

Materials and methods. The physical properties of MoO_3 NPs were studied in comparison with microparticles (MPs). In an experiment on Wistar rats, a comparative analysis was performed and a characteristic of the pathogenetic features of the toxic effect of particles during subacute inhalation exposure at a concentration of 1.84 mg/m^3 was given.

Results. According to the totality of physical properties, the MoO_3 sample under study is a nanomaterial with an average particle size of 58.8 nm, constituting 84.2% of the total number of particles. MoO_3 NPs accumulate in the heart, lungs, kidneys, and brain. The concentration of molybdenum is by 2.50–15.85 times higher than the control levels. The highest content of the studied element was found in the lungs. Bioaccumulation of MP MoO_3 was noted only in the lungs, while the concentration of molybdenum is by 3.00 times less in comparison with the exposure to NPs. When exposed to MoO_3 NPs, more pronounced changes in biochemical (an increase in the activity of alkaline phosphatase, LDH, the concentration of total bilirubin and creatinine by 1.29–2.11 times) and hematological parameters (a decrease in the number of platelets and thrombocrit by 1.2 times) of blood were noted relative to the impact of a microscale analogue. Under the influence of NPs and MPs of MoO_3 , pathomorphological changes develop in the lungs, brain, and liver tissues. When exposed to NPs, compensatory lung emphysema, focal microvesicular steatosis in hepatocytes, and acute plethora in the liver were found, which were not detected during exposure to NPs.

Limitations. The study was performed only with subacute inhalation exposure to NPs and MPs of MoO_3 in Wistar rats.

Conclusion. MoO_3 NPs have a higher degree of bioaccumulation and toxicity relative to MPs. The results of the study make it possible to expand theoretical concepts and gain new knowledge in the field of nanotoxicology about the features of the toxic effect of nano-sized MoO_3 with multiple inhalation routes of entry into the body at a concentration of 1.84 mg/m^3 .

Keywords: molybdenum (VI) oxide; nanoparticles; toxicity; pathomorphological changes; bioaccumulation; inhalation exposure; subacute exposure

Compliance with ethical standards. The study was carried out 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 Technologies for Public Health Risk Management (protocol No. 6 of 20.01.2021).

For citation: Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Stepankov M.S. Research and assessment of the molybdenum oxide (VI) nanoparticles toxicity under inhalation in WISTAR line rats in comparison with the micro-sized chemical analog. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(10): 1119–1124. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-10-1119-1124> <https://elibrary.ru/ohmivv> (In Russ.)

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

Contribution: Zemlyanova M.A. — the concept and design of the study, processing of the material, writing the text; Zaitseva N.V. — concept and design of the study, statistical processing of the material, editing; Stepankov M.S. — collection of material, processing of 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: August 21, 2023 / Accepted: September 26, 2023 / Published: November 20, 2023

Введение

Наноразмерные частицы (НЧ) — частицы, размер которых соответствует диапазону 1–100 нм. Малые размеры и высокая удельная площадь поверхности придают НЧ уникальные физико-химические свойства, отличные от свойств микроразмерных частиц сходного химического состава [1]. В связи с этим НЧ активно используются во многих технологических процессах и в составе продукции различных отраслей промышленности. НЧ оксида молибдена (VI) (MoO_3) являются одним из интенсивно применяемых в хозяйственной деятельности наноматериалов. В 2022 г. мировой рынок наноразмерного MoO_3 оценивался в 1,55 млрд долларов США. Согласно анализу компании The Business Research Company, совокупный среднегодовой темп роста рынка данного наноматериала в ближайшие пять лет составит 12,7%, благодаря чему можно прогнозировать его увеличение в 1,8 раза, то есть до 2,84 млрд долларов США к 2027 г. [2]. Увеличение рынка НЧ MoO_3 обусловлено возрастающей потребностью

в катализаторах и эффективных системах аккумуляции энергии, что сопряжено с применением материалов, содержащих переходные металлы, в том числе молибден [3]. Кроме того, НЧ MoO_3 активно используются в качестве компонента оптики, покрытий, смазочных материалов, пластиковых и текстильных изделий [4, 5]. В перспективе рассматривается возможность применения НЧ MoO_3 в металлооксидных газовых сенсорах и процессах производства нефтепродуктов [5].

Расширение спектра применения и возрастающие объемы производства НЧ MoO_3 обуславливают загрязнение объектов окружающей среды, в том числе атмосферного воздуха [6]. Согласно результатам проведенных ранее исследований, НЧ MoO_3 при проникновении в клетку увеличивают продукцию активных форм кислорода (АФК) [7], разрушают мембраны митохондрий [7], вызывают экспрессию генов, инициирующих синтез провоспалительных цитокинов [8], изменяют протеомный [9] и метаболомный профили [10], что, вероятно, является основой развивающихся патоморфологических изменений тканей органов [11, 12].

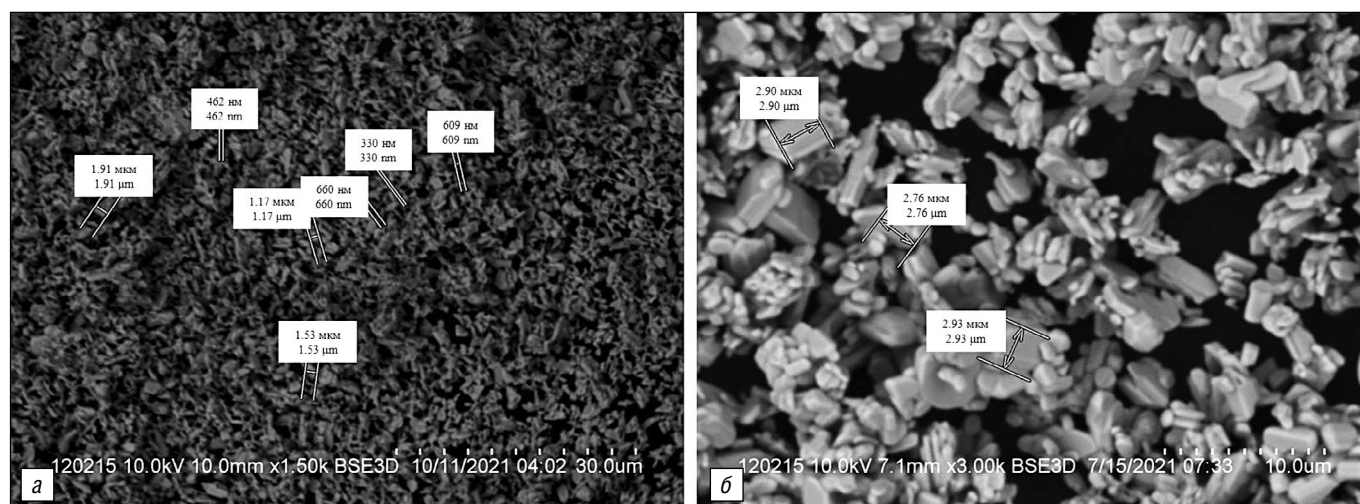


Рис. 1. Изображение методом РЭМ наночастиц (а) и микрочастиц MoO_3 (б).

Fig. 1. SEM image of nanoparticles (a) and microparticles MoO_3 (b).

Загрязнение атмосферного воздуха потенциально опасными для здоровья человека НЧ MoO_3 может способствовать ингаляционной экспозиции населения и развитию нарушений здоровья, вызванных токсическим действием наноматериала. В связи с этим актуально изучение негативных эффектов, обусловленных НЧ MoO_3 , поступающими в организм аэрогенным путём.

Цель работы — исследование и оценка подострой токсичности НЧ MoO_3 при ингаляционном пути поступления в организм в сравнении с микроразмерным химическим аналогом.

Материалы и методы

При проведении экспериментов использовали НЧ и микрочастицы (МЧ) MoO_3 в виде порошка производства компании Sigma-Aldrich (США). Для подтверждения принадлежности тестируемого материала к продукту нанотехнологии определяли физические параметры составляющих его частиц. Размер частиц определяли методом растровой электронной микроскопии (РЭМ), используя сканирующий микроскоп S-3400N (НИТАСН, Япония). С помощью программного обеспечения ImageJ-FiJi полученные изображения анализировали для расчёта коэффициента сферичности и определения формы частиц. Удельную площадь поверхности частиц MoO_3 оценивали методом Брунауэра, Эммета и Теллера на приборе ASAP 2020 (Micromeritics, США), а суммарный объём пор — в соответствии с методикой Баррета, Джойнера и Халенды.

В качестве экспериментальных животных использовали самок крыс линии Wistar. Содержание крыс и манипуляции с ними осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123), и комитета по этике ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 6 от 20.01.2021 г.). Экспериментальных животных содержали в полиэтиленовых клетках в виварном помещении, поддерживая постоянную температуру в диапазоне 22–24 °C, относительную влажность воздуха — 44–50%, цикл «день — ночь» составлял 12/12 ч. Крысы имели неограниченный доступ к сбалансированному корму и чистой воде за исключением времени проведения экспозиции.

Крысы, размещённые в виварии, проходили двухнедельный период адаптации, после чего были распределены на три группы по десять особей: опытная группа — для исследования воздействия наноматериала, группа сравнения —

для изучения воздействия микроразмерного химического аналога. Контрольная группа содержалась в аналогичных условиях без воздействия тестируемых веществ. Экспозицию осуществляли в соответствии с ГОСТ 32643–2020. Моделирование подострого ингаляционного воздействия осуществляли в системе для экспозиции всего тела (TSE Systems GmbH, Германия). Воздействие на всё тело выбрано как соответствующее в большей степени реальным условиям экспозиции по сравнению с воздействием только через нос. Для генерации аэрозоля внутри камеры подготавливали суспензии НЧ и МЧ MoO_3 на основе бидистиллированной воды в концентрации 125 мг/см³. При подаче суспензии со скоростью 0,4 см³/мин в камеру, внутри которой поддерживались постоянный входящий и исходящий потоки воздуха со скоростью 10 дм³/мин, были сгенерированы аэрозоли с концентрацией тестируемых веществ на уровне ~1/3000 от КЛ₅₀ (КЛ₅₀ НЧ MoO_3 5000 мг/м³). Концентрация НЧ MoO_3 в камере ингаляционной системы составила $1,84 \pm 0,41$ мг/м³, концентрация МЧ MoO_3 — $1,43 \pm 0,42$ мг/м³. Период экспозиции длился 28 сут, время воздействия — 6 ч в сутки.

Через 24 ч после последней экспозиции у крыс проводили отбор крови из подъязычной вены в объёме 3 см³. Биохимические параметры отобранных образцов крови определяли на анализаторе KeyLab (BPC BioSed, Италия), гематологические — с помощью автоматического анализатора CoulterAc* T 5diff AL (Beckman Coulter, США). После отбора крови у крыс извлекали сердце, лёгкие, печень, почки и головной мозг для дальнейшего изучения бионакопления НЧ и МЧ MoO_3 и гистологического исследования.

Для определения статистически значимых различий по показателям концентрации молибдена и параметров крови между экспериментальными группами применяли метод Манна — Уитни с расчётом U-критерия в программе Statistica 10. Статистически значимыми различия считали при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

Методом РЭМ установлено, что 84,17% нанопорошка MoO_3 представляют собой частицы со средним размером 58,8 нм (рис. 1, а). Размер частиц, входящих в состав микропорошка, в 57,99 раза больше, чем частиц наноразмерного химического аналога (3410 нм), при этом не наблюдается частиц размером < 100 нм (рис. 1, б). Частицы нанопорошка имеют близкую к сферической форму (икосаэдр) с коэффициентом сферичности 0,94; частицы микропорошка — дисковидную форму с коэффициентом сферичности 0,59. Удельная площадь поверхности НЧ составила 3,66 м²/г,

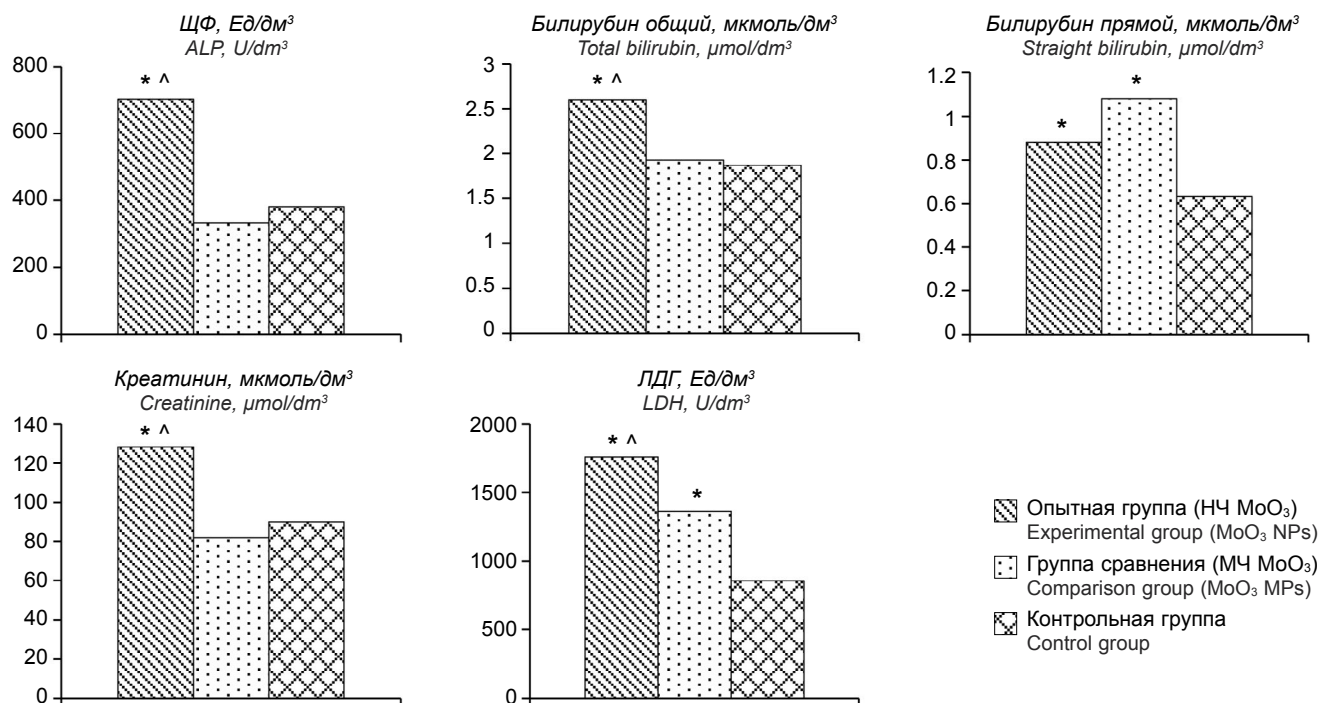


Рис. 2. Биохимические показатели крови крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 2. Biochemical parameters of the rat blood ($p \leq 0,05$); * – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group.

что в 1,17 раза больше данного показателя у микрочастиц (3,14 м²/г). Суммарный объем пор на поверхности частиц нанопорошка составил 0,0133 см³/г, что в 1,18 раза больше, чем у МЧ (0,0113 см³/г).

Согласно данным, полученным при изучении биохимических показателей сыворотки крови, у крыс, подвергшихся воздействию НЧ МоО₃, в отличие от животных группы контроля увеличивается активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,85 ($p < 0,05$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – в 2,06 ($p < 0,01$), концентрация креатинина – в 1,43 ($p < 0,05$), билирубина общего – в 1,39 ($p < 0,05$), билирубина прямого – в 1,4 раза ($p < 0,05$). При сопоставлении изучаемых показателей крыс группы сравнения с контролем установлено увеличение активности ЛДГ в 1,59 ($p < 0,05$) и концентрации билирубина прямого в 1,71 раза ($p < 0,05$). При сравнении значений биохимических параметров крови крыс опытной группы с группой сравнения выявлены более высокая активность ЩФ в 2,11 ($p < 0,05$), ЛДГ – в 1,29 ($p < 0,05$), концен-

трация билирубина общего – в 1,35 ($p < 0,05$) и креатинина – в 1,57 раза ($p < 0,05$). Результаты исследования биохимических параметров крови крыс представлены на рис. 2.

У крыс, экспонированных НЧ МоО₃, наблюдаются изменения гематологических показателей в сравнении с контрольной группой в виде снижения абсолютного числа тромбоцитов в 1,31 ($p < 0,05$), тромбокрита – в 1,25 ($p < 0,05$) и относительного числа сегментоядерных нейтрофилов – в 1,21 раза ($p < 0,05$). При воздействии МЧ МоО₃ отличие от контроля установлено по увеличению относительного числа моноцитов в 2,08 раза ($p < 0,05$) и снижению относительного числа сегментоядерных нейтрофилов в 1,31 раза ($p < 0,05$). Статистически значимые отличия гематологических показателей между группами опыта и сравнения заключаются в меньшем абсолютном числе тромбоцитов – в 1,24 раза ($p < 0,05$), более низком тромбокрите – в 1,25 раза ($p < 0,05$) при экспозиции животных НЧ МоО₃. Результаты исследования гематологических параметров представлены на рис. 3.

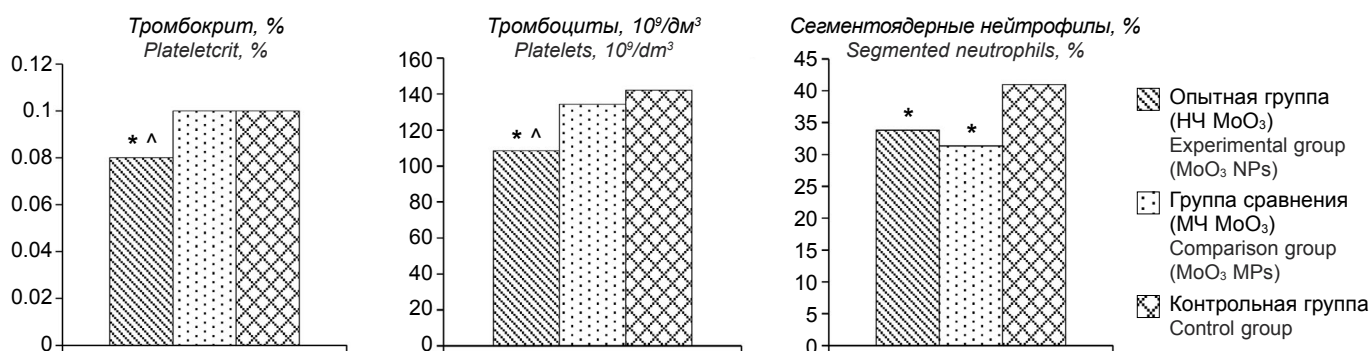


Рис. 3. Гематологические показатели крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 3. Hematological parameters in the rats ($p \leq 0,05$); * – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group.

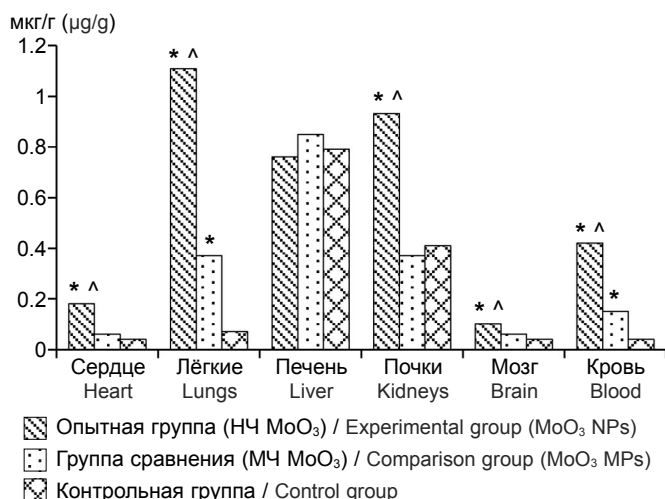


Рис. 4. Концентрация молибдена в органах и крови крыс ($p \leq 0.05$). * – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 4. Concentration of molybdenum in the rats organs and blood ($p \leq 0.05$). * – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group.

При изучении бионакопления НЧ MoO₃ повышение содержания молибдена относительно контроля установлено в сердце, лёгких, почках, головном мозге и крови крыс: в 4,5 ($p < 0,05$), 15,85 ($p < 0,05$), 2,27 ($p < 0,05$), 2,5 ($p < 0,05$) и 10,5 раза ($p < 0,01$) соответственно. При экспозиции МЧ MoO₃ концентрация исследуемого химического элемента возрастает по сравнению с контролем в лёгких и крови соответственно в 5,29 ($p < 0,05$) и 3,75 раза ($p < 0,01$). Концентрации молибдена в сердце, лёгких, почках, головном мозге и крови крыс опытной группы выше в 3 ($p < 0,05$), 3 ($p < 0,05$), 2,51 ($p < 0,05$), 1,67 ($p < 0,05$) и 2,8 раза ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей группы сравнения. Значения концентраций молибдена в органах и крови крыс представлены на рис. 4.

Согласно результатам, полученным в ходе гистологического исследования, НЧ и МЧ MoO₃ при подостром ингаляционном воздействии вызывают патоморфологические изменения тканей лёгких, головного мозга и печени животных. В лёгких идентифицированы очаги интерстициальной пневмонии острого течения, острое воспаление слизистой оболочки бронхов, васкулиты, пролиферация лимфоидной ткани, острое полнокровие, геморрагические инфаркты; в головном мозге обнаружены очаги излияния крови в субарахноидальное пространство; в печени – паренхиматозные диспротеинозы в виде гидропической и гиалиново-капельной дистрофии. В отличие от воздействия микроразмерного химического аналога при экспозиции НЧ MoO₃ у крыс в лёгких развивается компенсаторная эмфизема, в печени – очаговый микровезикулярный стеатоз гепатоцитов и острое полнокровие (рис. 5, см. на вклейке).

Обсуждение

По результатам изучения физических свойств тестируемый материал относится к продуктам наноиндустрии. Отличия физических свойств НЧ от МЧ обуславливают их способность эффективно избегать защитных механизмов организма [13]. В выполненном исследовании установлено, что НЧ MoO₃ по сравнению с микроразмерным химическим аналогом обладают большей проникающей способностью при ингаляционном пути поступления. Это подтверждается более высокими концентрациями молибдена и широким перечнем органов бионакопления. НЧ MoO₃ подвержены частичной диссоциации при нахождении в кислой, щелочной или нейтральной среде [14]. Следовательно, можно предпо-

ложить, что НЧ MoO₃ и ионы Mo⁶⁺ при ингаляционном пути поступления проникают в кровеносное русло и распространяются в органах-мишенях.

При ингаляционном пути поступления НЧ взаимодействуют с клетками дыхательного эпителия респираторного тракта. Результатом этого взаимодействия становится усиленная генерация внутриклеточных АФК и провоспалительных цитокинов. Цитокины запускают процесс выделения арахидоновой кислоты, находящейся в фосфолипидах клеточной мембраны, что приводит к образованию эйкозаноидов, способствующих секреции слизи бокаловидными клетками и воспалению тканей [15]. Характерным изменением тканей при воспалительной реакции является гиперплазия [16], что зафиксировано в настоящем исследовании. Образование в эндотелиальных клетках стенок сосудов, подверженных васкулиту, таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкин-1, может привести к развитию апоптоза [17]. Апоптоз эндотелиальных клеток нарушает проницаемость стенок сосудов, что способствует кровоизлиянию и геморрагическим инфарктам [18]. Повреждения тканей лёгких крыс, экспонированных НЧ MoO₃, приводят к появлению компенсаторной эмфиземы, необходимой для восстановления нормального функционирования органа через гиперплазию и (или) гипертрофию ткани с неизменённой морфологией [19]. В головном мозге крыс зафиксировано развитие субарахноидального кровоизлияния. Данная патология может быть спровоцирована нарушением целостности стенок сосудов [20]. Имеются сведения об увеличении экспрессии гена, отвечающего за генерацию ФНО-α, при субарахноидальном кровоизлиянии [21]. Следовательно, можно предположить, что развитие кровоизлияния в головном мозге имеет схожий механизм с развитием данной патологии в лёгких. Формирование паренхиматозных диспротеинозов в виде гиалиново-капельной и гидропической дистрофии гепатоцитов может быть связано с изменением процессов синтеза белка [22] и (или) разрушением мембран клеток и органоидов, обусловленных воздействием НЧ MoO₃ [23]. В клетках, подверженных гиалиново-капельной дистрофии, наблюдается образование белковых капель и разрушение органоидов, итогом чего является коагуляционный некроз [22, 24]. Гидропическая дистрофия связана с формированием «вакуолей» в результате разрыва внутримембранных связей и присоединением воды под воздействием гидролитических ферментов лизосом [22, 25]. В дальнейшем «вакуоли» могут увеличиваться и занимать практически весь объём клетки, что расценивается как коликационный некроз [24]. Жировая дистрофия гепатоцитов или стеатоз установлены только при воздействии НЧ MoO₃. Вероятным механизмом развития данных морфологических изменений является увеличение синтеза триглицеридов в результате окислительного стресса [22]. Накопление триглицеридов способствует разрушению лизосом, из-за чего в цитоплазму клетки высвобождается катепсин В, вызывающий нарушение функций митохондрий и, как следствие, усиление свободнорадикальных процессов [26]. Прогрессирование стеатоза предполагает развитие фиброза и цирроза печени [27]. Развитие патоморфологических изменений клеток печени установлено на фоне отсутствия увеличения концентрации молибдена в данном органе. Период полувыведения накопившегося в печени молибдена составляет от нескольких часов до трёх суток [28]. В связи с этим можно предположить, что избыток молибдена полностью элиминировался из печени, но активировал механизмы развития дистрофических изменений гепатоцитов. При экспозиции НЧ MoO₃ в органах крыс проявляются более выраженные изменения морфологии тканей лёгких и печени по сравнению с экспозицией микродисперсным аналогом, что указывает на большую токсичность наноматериала. В сердце и почках крыс опытной группы не установлено патоморфологических изменений, несмотря на бионакопление НЧ MoO₃. Вероятно, данный факт объясняется начальным этапом развития морфологических изменений, происходящих в органеллах

клетки, что невозможно установить световой микроскопией, или недостаточной концентрацией вещества для активации токсического процесса в изучаемых органах.

Выявленные патоморфологические состояния тканей подтверждают развитие функциональных нарушений со стороны критических органов. Увеличение активности ЩФ, ЛДГ и концентрации билирубина общего и прямого может быть следствием дистрофических процессов в гепатоцитах и нарушений их функций [29]. Кроме того, патологические изменения морфологии головного мозга и лёгких могут способствовать увеличению уровня активности ЛДГ, содержащейся практически во всех клетках организма [29]. Снижение абсолютного числа тромбоцитов в крови крыс, экспонированных НЧ MoO_3 , связано, вероятно, с нарушением тромбоцитопоэза в результате уменьшения синтеза тромбопоэтина – стимулятора выработки и дифференцировки мегакариоцитов, произошедшего в результате нарушения структуры и функций тканей печени [30]. Более выраженные изменения биохимических и гематологических показателей крови крыс опытной группы относительно группы сравнения указывают на большую степень токсичности наноматериала.

Заключение

По результатам выполненных исследований установлено, что НЧ MoO_3 обладают большей степенью бионакопления относительно микродисперсного химического аналога, депонируют преимущественно в сердце, лёгких, почках, головном мозге и крови. Изученный наноматериал токсичнее микроразмерного аналога, что подтверждено более выраженными патоморфологическими изменениями тканей лёгких и печени, а также сопровождающими их изменениями биохимических (увеличение активности ЩФ, ЛДГ, концентраций билирубина общего и креатинина) и гематологических (снижение количества тромбоцитов и тромбокрита) параметров крови. Результаты исследования позволяют расширить теоретические представления и получить новые знания в области нанотоксикологии об особенностях токсического действия наноразмерного MoO_3 при многократном ингаляционном поступлении в организм в концентрации $1,84 \text{ мг/м}^3$. Эти данные необходимы для разработки адекватных мер профилактики нарушений здоровья человека.

Литература

(п.п. 1–3, 5–10, 12–21, 23, 25–28, 30 см. References)

- Паренго О.П., Бакунин В.Н., Кузьмина Г.Н., Суслов А.Ю., Веденеева Л.М. Наночастицы сульфидов молибдена – новый класс добавок к углеводородным смазочным материалам. *Доклады Академии наук*. 2002; 383(1): 84–6. <https://elibrary.ru/ukifcl>
- 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> <https://elibrary.ru/xgvren>
- Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия*. М.: Литтерра; 2010. <https://elibrary.ru/qlvnot>
- Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: дистрофии. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2017; 1(2): 140–51. <https://elibrary.ru/fkfyxz>
- Назаренко Г.И., Кishkun А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина; 2006.
- Khan I., Saeed K., Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arab. J. Chem.* 2019; 12(7): 908–31. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
- ReportLinker. Molybdenum Oxide Nanopowder Global Market Report – 2023. Available at: <https://www.reportlinker.com/p06456748/Molybdenum-Trioxide-Nanopowder-Global-Market-Report.html>
- Transparency Market Research. Molybdenum Trioxide Nanopowder Market. Available at: <https://www.transparencymarketresearch.com/molybdenum-trioxide-nanopowder-market.html>
- Parengo O.P., Bakunin V.N., Kuz'mina G.N., Suslov A.Yu., Vedenееva L.M. Molybdenum sulfide nanoparticles as new-type additives to hydrocarbon lubricants. *Doklady Akademii nauk*. 2002; 383(1): 86–8. <https://elibrary.ru/36cVgP> (in Russian)
- Sobańska Z., Zapór L., Szparaga M., Stepnik M. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under *in vitro* and *in vivo* conditions. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2020; 33(1): 1–19. <https://doi.org/10.13075/ijomh.1896.01411>
- Sonwani S., Madaan S., Arora J., Suryanarayan S., Rangra D., Mongia N., et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review. *Front. Sustain. Cities*. 2021; 3: 1–20. <https://doi.org/10.3389/frsc.2021.690444>
- 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>
- 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: 152564. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152564>
- 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>
- Assadi F., Amir moghadami H.R., Shamseddin M., Nedaee K., Heidari A. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles (MoO_3 NPs) on thyroid hormones in female rats. *J. Hum. Environ. Health Promot.* 2016; 1(4): 189–95. <https://doi.org/10.29252/jhehp.1.4.189>
- 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 biologiia*. 2016; 51(6): 929–36. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.6.929eng> <https://elibrary.ru/xgvren>
- 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. *Comp. Clin. Pathol.* 2020; 29(6): 991–9. <https://doi.org/10.1007/s00580-020-03137-5>
- Zhang N., Xiong G., Liu Z. Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022; 10: 1001572. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1001572>
- Peña-Bahamonde J., Wu C., Fanourakis S.K., Louie S.M., Bao J., Rodrigues D.F. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO_3 nanostructures. *J. Catal.* 2020; 381(1): 508–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2019.11.035>
- Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X., Guardiola J., et al. Inflammatory mechanisms in the lung. *J. Inflamm. Res.* 2009; 2: 1–11.
- 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>
- Lentsch A.B., Ward P.A. Regulation of inflammatory vascular damage. *J. Pathol.* 2000; 190(3): 343–8. <https://elibrary.ru/36cVko>
- 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>
- 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>
- Fuller G., Manford M. Subarachnoid hemorrhage. In: *Neurology*. London: Elsevier; 2010: 72–3.
- Weng Y. Investigation of molecular regulation mechanism under the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage. *Open Life Sci.* 2021; 16(1): 1377–92. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0138>
- Strukov A.I., Serov V.V. *Pathological Anatomy [Patologicheskaya anatomiya]*. Moscow: Litterra; 2010. <https://elibrary.ru/qlvnot> (in Russian)
- 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>
- Tsykunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P., Kravchuk R.I. Clinical morphology of liver: dystrophies. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2017; 1(2): 140–51. <https://elibrary.ru/fkfyxz> (in Russian)
- 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>
- 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>
- Carvajal S., Perramón M., Oró D., Casals E., Fernandez-Varo G., Casals G., et al. Cerium oxide nanoparticles display antilipogenic effect in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49262-2>
- Kapp R.W. Jr. Molybdenum. In: *Encyclopedia of Toxicology*. Waltham: Elsevier; 2014: 383–8.
- Nazarenko G.I., Kishkun A.A. *Clinical Evaluation of Laboratory Results [Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy]*. Moscow: Meditsina; 2006. (in Russian)
- Mitchell O., Feldman D.M., Diakow M., Sigal S.H. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat. Med.* 2016; 8: 39–50. <https://doi.org/10.2147/HMER.S74612>

К статье М.А. Земляновой и соавт.
To the article by Marina A. Zemlyanova et al.

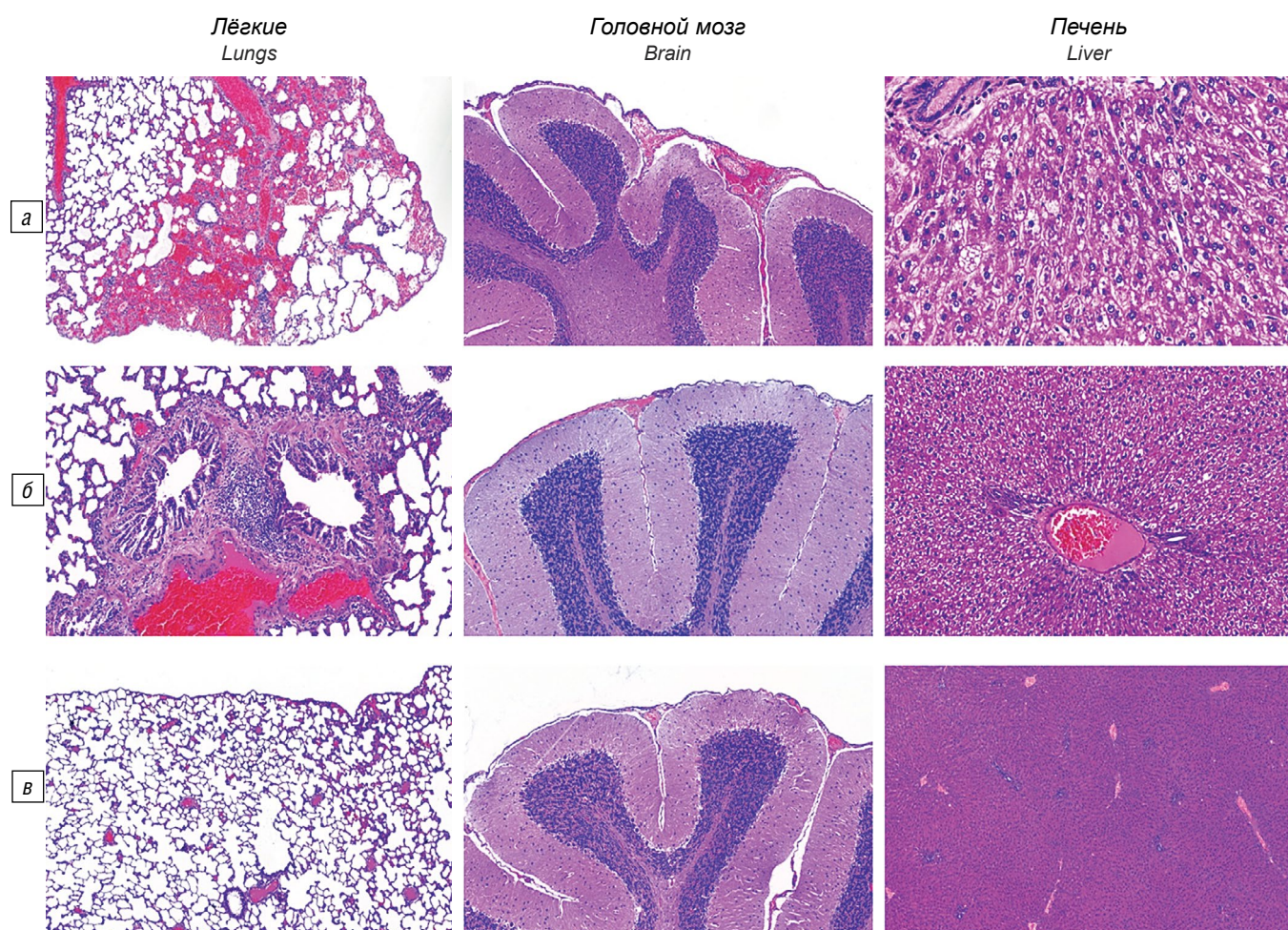


Рис. 5. Микрофотографии гистологических препаратов органов крыс (окраска гематоксилином и эозином, масштаб 100).

* – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 5. Micrographs of histological preparations of rat organs (stained with hematoxylin-eosin, scale 100).

* – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group