

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека (Роспотребнадзор)

Учредитель: Федеральное бюджетное учреж-
дение науки «Федеральный научный центр
медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»

Адрес редакции:

614045, Россия, Пермский край, г. Пермь,
ул. Монастырская, 82
Тел.: 8 (342) 237-25-34
E-mail: journal@fcrisk.ru
Сайт: http://fcrisk.ru/journal/

Редактор и корректор – М.Н. Афанасьева
Технический редактор – М.М. Цинкер
Переводчик – ООО «Линкс Динамикс»

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письмен-
ного разрешения издателя.

Подписано в печать 30.09.2015.

Формат 90×60/8.

Усл. печ. л. 13,0.

Заказ № 1617/2015.

Тираж 500 экз.

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ № ФС 77-52552
от 21.01.2013

Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в которых
должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора наук.

Журнал включен в базу данных
Ulrich's Periodicals Directory и Российский
индекс научного цитирования (РИНЦ)

Адрес издательства и типографии:
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29,
к. 113, тел. 2-198-033

Отпечатано в Издательстве Пермского
национального исследовательского
политехнического университета (614990,
Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113,
тел. 2-198-033)

Журнал распространяется по подписке

**Подписной индекс журнала
по каталогу «Межрегионального агентства
подписки» «Почта России» – 04153**

ISSN 2308-1155

Цена свободная

АНАЛИЗ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

Научно-практический журнал. Основан в 2013 г.

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Г.Г. Онищенко – главный редактор, акад. РАН, д.м.н.,
проф. (г. Москва)

Н.В. Зайцева – заместитель главного редактора, акад. РАН,
д.м.н., проф. (г. Пермь)

И.В. Май – ответственный секретарь, д.б.н., проф. (г. Пермь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Л. Авалиани – д.м.н., проф. (г. Москва)

А.Б. Бакиров – акад. АН РБ, д.м.н., проф. (г. Уфа)

Е.Н. Беляев – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

В.М. Боев – д.м.н., проф. (г. Оренбург)

И.В. Брагина – д.м.н. (г. Москва)

Р.В. Бузинов – д.м.н. (г. Архангельск)

И.В. Бухтияров – д.м.н., проф. (г. Москва)

А.И. Верещагин – к.м.н. (г. Москва)

В.Б. Гурвич – д.м.н. (г. Екатеринбург)

И. Дардынская – д.м.н., проф. (г. Чикаго, США)

М.А. Землянова – д.м.н. (г. Пермь)

Н.Ф. Измеров – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

У.И. Кенесариев – д.м.н., проф., чл.-корр. АМН Казахстана
(г. Алматы, Казахстан)

Т. Кронберг – д.э.н., д.т.н. (г. Руваслахти, Финляндия)

С.В. Кузьмин – д.м.н., проф. (г. Екатеринбург)

В.В. Кутырев – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Саратов)

В.Р. Кучма – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

А.В. Мельцер – д.м.н., проф. (г. Санкт-Петербург)

А.Я. Перевалов – д.м.н., проф. (г. Пермь)

Ю.П. Пивоваров – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

А.Ю. Попова – д.м.н., проф. (г. Москва)

В.Н. Ракитский – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

С.И. Савельев – д.м.н., проф. (г. Липецк)

В.Ф. Спириин – д.м.н., проф. (г. Саратов)

В.А. Тутельян – акад. РАН, д.м.н., проф. (г. Москва)

Х.Х. Хамидулина – д.м.н., проф. (г. Москва)

В.А. Хорошавин – д.м.н. (г. Пермь)

С.А. Хотимченко – д.м.н., проф. (г. Москва)

Л.М. Шевчук – к.м.н. (г. Минск, Белоруссия)

Н.В. Шестопалов – д.м.н., проф. (г. Москва)

П.З. Шур – д.м.н. (г. Пермь)

4(12)

Октябрь 2015 Декабрь

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА: АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА РИСКА ЗДОРОВЬЮ	PREVENTIVE MEDICINE: URGENT ASPECTS OF RISK ANALYSIS
<i>А.Ю. Попова, Н.В.Зайцева, И.В.Май, Д.А.Кирьянов</i> О РАЗВИТИИ СИСТЕМЫ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО НАДЗОРА В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ САНИТАРНО- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ И ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ	4 <i>A.Y. Popova, N.V. Zaitseva, I.V. Mai, D.A. Kiryanov</i> ON THE DEVELOPMENT OF THE SYSTEM OF RISK-BASED SUPERVISION IN THE FIELD OF SANITARY AND EPIDEMIOLOGICAL WELFARE OF THE POPULATION AND CONSUMER PROTECTION
ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ РИСКА	LEGAL ASPECTS OF RISK ASSESSMENT
<i>Э.В. Седусова, С.В. Клейн, И.В. Май, Н.В. Никифорова</i> ПРАКТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА В ДОСУДЕБНЫХ И СУДЕБНЫХ РАЗБИРАТЕЛЬСТВАХ ВРЕДА ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА, НАНОСИМОГО ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ВОЗДУХА ЗАКРЫТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ	13 <i>E.V. Sedusova, S.V. Klein, I.V. Mai, N.V. Nikiforova</i> PRACTICE AND PROSPECTS OF PROVING HARM TO HUMAN HEALTH CAUSED BY ATMOSPHERIC AIR POLLUTION AND INDOOR AIR IN PRE-TRIAL AND TRIAL
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА	MEDICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS OF THE ASSESSMENT OF THE RISK FACTORS
<i>Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, А.В. Кривцов, К.Г. Старкова, В.А. Лучникова, О.А. Бубнова, Е.А. Отавина, Н.В. Безрученко, Н.А. Вдовина</i> ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМА КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С ДЛИТЕЛЬНОЙ НИЗКОУРОВНЕВОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ СТРОНЦИЕМ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ	21 <i>N.V. Zaitseva, O.V. Dolgikh, A.V. Krivtsov, K.G. Starkova, V.A. Luchnikova, O.A. Bubnov, E.A. Otavina, N.V. Bezruchenko, N.A. Vdovina</i> POLYMORPHISM'S ASSESSMENT OF CHILDREN'S CANDIDATE GENES ASSOCIATED WITH LOW-LEVEL LONG-TERM EXPOSURE TO STRONTIUM IN DRINKING WATER
<i>К.П. Луژهцкий, П.З. Шур, О.Ю. Устинова, О.В. Долгих, Д.А. Кирьянов, В. М. Чигвинцев</i> ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ ХЛОРОФОРМОМ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ	28 <i>K.P. Luzhetskiy, P.Z. Shur, O.Yu. Ustinova, O.V. Dolgikh, D.A. Kiryanov, V.M. Chigvintsev</i> INDIVIDUAL RISK ASSESSMENT OF METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN AT EXPOSURE TO CHLOROFORM IN DRINKING WATER
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL MODEL AND MEASUREMENT STUDIES
<i>М.А. Землянова, Т.И. Акафьева, А.А. Довбыш, С.А. Смирнов</i> ИССЛЕДОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И МАТЕРИАЛЬНОЙ КУМУЛЯЦИИ НАНО- И МИКРОДИСПЕРСНОГО ОКСИДА НИКЕЛЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ	36 <i>M.A. Zemlyanova, T.I. Akafeva, A.A. Dovbysh, S.A. Smirnov</i> AND MATERIAL CUMULATION OF NANO AND MICRODISPERSE NICKEL OXIDE CONSUMED BY THE PERORAL ROUTE
<i>Т.С. Уланова, О.В. Гилева, М.В. Волкова</i> ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТИЦ МИКРО- И НАНОДИАПАЗОНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ГОРНОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ	44 <i>T.S. Ulanova, O.V. Gileva, M.V. Volkova</i> DETERMINATION OF MICRO AND NANOPARTICLES IN THE WORKPLACE AREA AT THE ENTERPRISES OF MINING INDUSTRY

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 544.773: 546.57: 57.044: 613.2615.9

ИССЛЕДОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И МАТЕРИАЛЬНОЙ КУМУЛЯЦИИ НАНО- И МИКРОДИСПЕРСНОГО ОКСИДА НИКЕЛЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ

М.А. Землянова¹, Т.И. Акафьева¹, А.А. Довбыш¹, С.А. Смирнов²

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Россия, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29

Представлены результаты исследования и сравнительной оценки кумулятивных свойств нанодисперсного и микродисперсного оксида никеля в эксперименте. Установлено, что нанодисперсный оксид никеля при внутрижелудочном введении через зонд в течение 16 дней (суммарная введенная доза составила 16250 мг/кг) обладает функциональной кумуляцией, о чем свидетельствуют морфологические изменения в тканях желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, и материальной кумуляцией, показателем которой является увеличение его концентрации в головном мозге, печени и почках относительно контроля (в 4,7, 8,1 и 23,6 раза соответственно). Микродисперсный аналог также обладает функциональной и материальной кумуляцией, но степень выраженности отличается от кумуляции нанодисперсного оксида никеля. Накопление вещества происходит только в мозге и печени и в меньших концентрациях по сравнению с нанодисперсным оксидом никеля (в 1,7 и 3,6 раза). Морфологические изменения тканей желудочно-кишечного тракта и селезенки менее выражены, изменений в ткани печени не установлено.

Ключевые слова: *нано, микродисперсный оксид никеля, пероральное поступление, материальная кумуляция, функциональная кумуляция, морфологические изменения.*

На сегодняшний день увеличивающиеся темпы разработки и коммерциализации продукции, содержащей наноматериалы, а также расширение рынка производства продукции с использованием нанотехнологий требуют особенного внимания к вопросам оценки безопасности наноматериалов для здоровья человека и объектов среды обитания [1, 6, 7]. Маркетинговое исследование мирового рынка в 2014 г. показало, что количество произведенных порошков нанодисперсных оксидов металлов составило 400000 т, при этом около 20 % произведенной продукции приходится на наночастицы оксида никеля [8]. Нанодисперсный оксид никеля входит в перечень

наноматериалов, которые активно внедряются в сферу электроприборостроения, нанооптики, биодиагностики (в качестве биохимических сенсоров), химической и металлургической отраслей промышленности, а также используются для создания различных покрытий, полимеров, текстиля [1]. В процессе деятельности предприятий данных промышленных отраслей возможно загрязнение водных объектов наночастицами исследуемого вещества, что обуславливает возможность его перорального поступления с питьевой водой в организм человека.

В связи с вышесказанным актуальным является исследование и определение параметров

© Землянова М.А., Акафьева Т.И., Довбыш А.А., Смирнов С.А., 2015

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: zem@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30).

Акафьева Татьяна Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: akafievat@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30).

Довбыш Анастасия Александровна – токсиколог лаборатории метаболизма и фармакокинетики (e-mail: dov-nastja@yandex.ru; тел.: 8 (342) 236-39-30).

Смирнов Сергей Александрович – младший научный сотрудник кафедры химической технологии (e-mail: ro4tamoia@mail.ru; тел.: 8 (342) 239-16-44).

токсичности нанодисперсного оксида никеля при пероральном поступлении, в том числе его способности к кумуляции в организме. Данные исследования продолжают цикл работ по гигиенической оценке безопасности материалов, содержащих наночастицы, проводимых Федеральным научным центром медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения [3].

Материалы и методы. Для оценки кумулятивного эффекта использовали порошок нанодисперсного оксида никеля с размером частиц менее 50 нм (Sigma-Aldrich, США) [7]. Для сравнительного анализа – порошок микродисперсного оксида никеля с размером частиц 10–50 мкм (Sigma-Aldrich, США) [6]. Тестируемые вещества непосредственно перед экспериментальным исследованием переводили в форму водных суспензий посредством внесения порошков в дистиллированную воду, соответствующую ТУ 6-09-2502-77. После чего для разрушения агрегатов и агломератов частиц в исследуемой суспензии нанодисперсного оксида никеля и для равномерного распределения частиц в объеме проводили ультразвуковую обработку на ультразвуковом гомогенизаторе Sonopuls Hd 3200 (Bandelin, Германия) при комнатной температуре в течение 2 минут в режиме непрерывной пульсации на 65%-ной мощности. Концентрация исследуемого вещества как в суспензии нанодисперсного оксида никеля, так и в суспензии микродисперсного аналога составила 400 мг/см³.

Исследование кумулятивного эффекта водной суспензии нанодисперсного оксида никеля в сравнении с микродисперсным аналогом выполнено по схеме, предложенной R.K.S. Lim и соавт., и в соответствии с МУ 1.2.2869-11 [2, 5]. Для установления параметров кумулятивного действия исследуемых суспензий проведен развернутый эксперимент на белых крысах-самцах линии Wistar массой 290±10 г. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы: опытная группа № 1, группа сравнения № 2, контрольная группа № 3 (по 10 особей в каждой группе). Исследуемые водные суспензии нано- и микродисперсного оксида никеля вводили ежедневно однократно внутривентрикулярно через зонд животным в группах № 1 и 2 соответственно. Расчет доз для ежедневного введения осуществляли с учетом установленной на предварительном этапе исследований ЛД₅₀ для нанодисперсного оксида никеля при пероральном введении, составившей более

5000 мг/кг массы тела. Введение водной суспензии нанодисперсного оксида никеля осуществляли по схеме: в первые 4 дня вводили дозу 500 мг/кг веса тела в сутки (1/10 ЛД₅₀), каждые последующие 4 дня дозу увеличивали в 1,5 раза до достижения максимально возможной вводимой дозы при однократном введении. Суммарная введенная доза нанодисперсного оксида никеля и соответственно микродисперсного аналога в течение всего эксперимента составила 16250 мг/кг массы тела. Варьирование доз тестируемого вещества достигалось за счет изменения объема вводимой суспензии (в мл раствора) без разбавления. Водную суспензию микродисперсного оксида никеля вводили в аналогичных дозах. Контрольной группе ежедневно однократно внутривентрикулярно через зонд вводили дистиллированную воду, соответствующую ТУ 6-09-2502-77, в объеме, аналогичном вводимым суспензиям. Длительность эксперимента по оценке кумуляции исследуемых веществ составила 16 дней. Функциональную кумуляцию – по гибели животных и наличию морфологических изменений в тканях висцеральных органов, материальную кумуляцию оценивали по величине накопления тестируемых веществ в головном мозге, почках, печени. Оценку связи морфологических изменений в тканях с экспозицией тестируемых веществ выполняли по расчету отношения шансов и его доверительного интервала (*OR*, *DI*). Критерием наличия связи являлось *OR*>1 [4].

Контроль концентрации вещества в суспензиях нано- и микродисперсного оксида никеля осуществляли непосредственно перед введением животным. В ходе проведения эксперимента оценивали летальный эффект и динамику массы тела животных. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 16-й день щадящим методом эвтаназии при помощи углекислого газа.

Для изучения морфологических изменений тканей органов у 50 % животных из каждой группы выполняли отбор висцеральных органов (сердца, легких, селезенки, печени, почек, желудка и поджелудочной железы, тонкой и толстой кишки) методом полной эвисцерации по Шору. Извлечение головного мозга, бедренной кости для гистологического анализа осуществляли специализированным инструментом. Отобранный материал немедленно после отбора фиксировали в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина. Дегидратацию фиксированных кусочков тканей проводи-

ли в автоматическом гистологическом процессе Excelsior ES (Thermo Scientific, Германия). Гистологические препараты изготавливали из парафиновых срезов толщиной 3–4 микрона, окрашивая по общепринятой методике гематоксилином и эозином в роботе-окрашивателе Varistain Gemini ES (Thermo Scientific, Германия). Полученные микропрепараты исследовали на светооптическом микроскопе Axio Lab A1 (Carl Zeiss, Германия), микрофотографии выполняли с помощью камеры Mikroskopkamera AxioCam ERc 5s (Carl Zeiss, Германия) при увеличении $\times 200$, $\times 400$, $\times 1000$. Морфологические изменения в исследуемых органах экспериментальных животных групп № 1 и 2 оценивали в сравнении с морфологическим строением тканей и органов животных контрольной группы № 3.

Для оценки материальной кумуляции никеля у 50 % животных из каждой группы выполняли отбор головного мозга, почек, печени. Количественное определение содержания никеля в образцах осуществляли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent, США) с октопольной реакционной/столкновительной ячейкой, в качестве газа-реактанта использовали гелий. Для перевода проб в анализируемый раствор образцы в течение 9 часов подвергали термическому озолению в муфельной печи при температуре 450–500 °С. Расчет концентрации никеля осуществлялся с учетом массы органа. Оценку изменения концентрации никеля в исследуемых органах экспериментальных животных групп № 1 и № 2 выполняли на основании сравнительного анализа с показателями животных контрольной группы № 3.

Все исследования и процедуры осуществлены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для эксперименталь-

ных и иных целей (Страсбург, 1986), и Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования функциональной кумуляции нанодисперсного оксида никеля показал, что на протяжении всего эксперимента гибели животных в опытной группе № 1, группе сравнения № 2 и контрольной группе № 3 не установлено. Анализ динамики массы тела экспериментальных животных в группах № 1 и 2 показал, что достоверного изменения данного показателя относительно контрольной группы не наблюдалось (табл. 1).

При этом выявлены морфологические изменения в ткани желудочно-кишечного тракта животных опытной группы № 1, которые характеризовались гиперплазией лимфоидной ткани с образованием реактивных фолликулов и эозинофилией реактивного инфильтрата в тонкой кишке (рис. 1, а), а также эозинофилией инфильтрата в толстой кишке на фоне гиперплазии клеток Панета (рис. 2, а). Установлена связь морфологических изменений в желудочно-кишечном тракте животных с экспозицией тестируемого вещества ($OR=3,5$, $DI=2,35-4,78$).

При исследовании тканей экспериментальных животных группы № 2, получавших внутривенно через зонд водную суспензию микродисперсного аналога, установлены аналогичные морфологические изменения в ткани тонкой и толстой кишки, выявленные у животных группы № 1 (рис. 1, б, 2, б), но гиперплазии клеток Пеннета не наблюдалось (см. рис. 2, б).

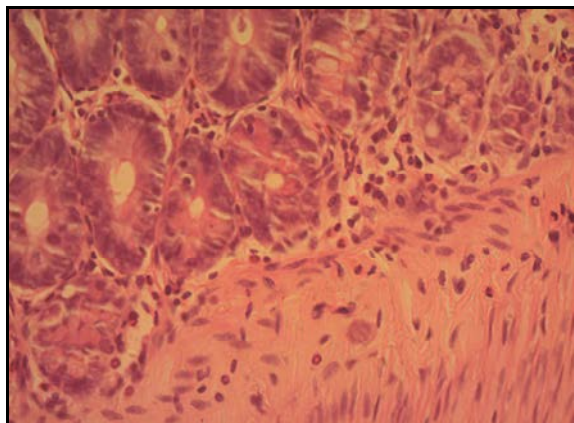
Установлена связь морфологических изменений в желудочно-кишечном тракте животных с экспозицией тестируемого вещества ($OR=1,8$, $DI=1,25-2,95$).

Выявлены морфологические изменения в паренхиматозных органах (селезенке и печени)

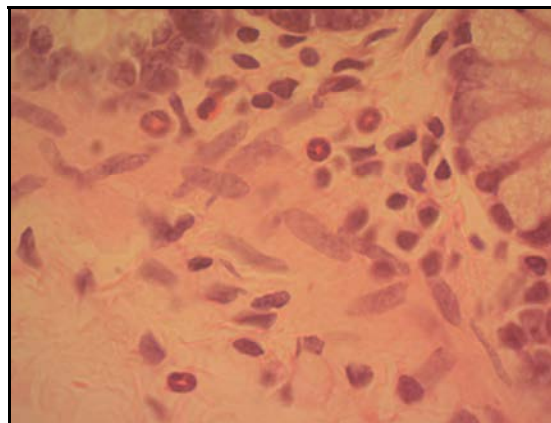
Таблица 1

Динамика массы тела экспериментальных животных при исследовании кумулятивного действия нано- и микродисперсного оксида никеля

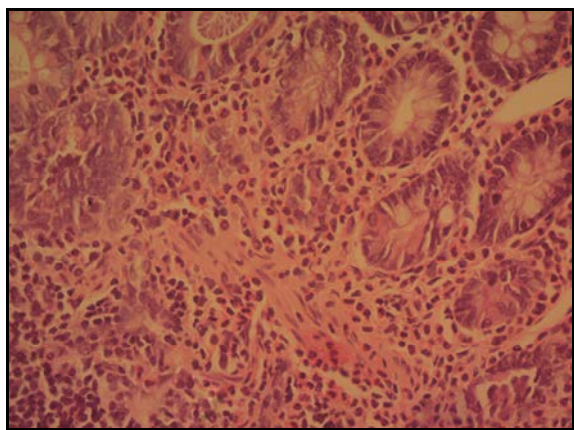
Группа	Средняя масса тела в группе, г ($M \pm m$)		Прирост средней массы тела в группе относительно исходного уровня, %	Межгрупповое различие массы тела относительно контроля на 16-й день эксперимента ($p < 0,05$)
	до начала эксперимента	на 16-й день		
№ 1	275,9 \pm 14,8	260,5 \pm 19,0	-5,6	0,098
№ 2	289,9 \pm 18,2	280,1 \pm 38,6	-3,4	0,876
№ 3 (контроль)	281,2 \pm 19,1	282,5 \pm 15,3	+0,2	-



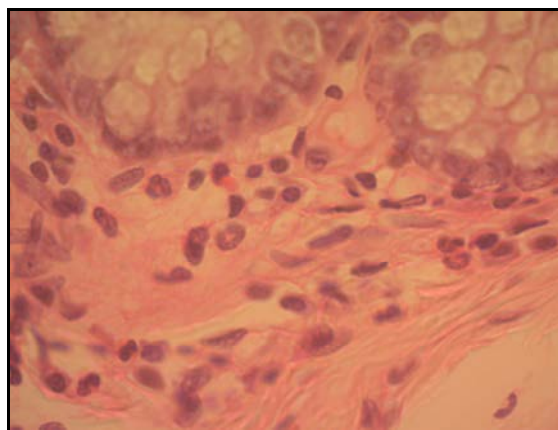
a



a



б



б

Рис. 1. Подвздошная кишка крысы, окраска гематоксилином и эозином, x200: *a* – суммарная доза нанодисперсного оксида никеля 16250 мг/кг; *б* – суммарная доза микродисперсного оксида никеля 16250 мг/кг

Рис. 2. Толстая кишка крысы, окраска гематоксилином и эозином, x1000: *a* – суммарная доза нанодисперсного оксида никеля 16250 мг/кг; *б* – суммарная доза микродисперсного оксида никеля 16250 мг/кг

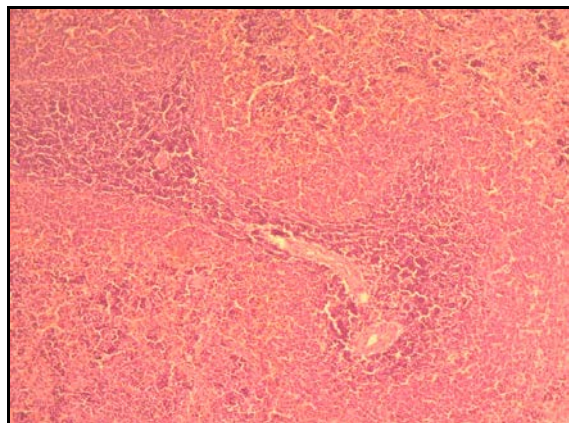
животных группы № 1, проявляющиеся в виде гиперплазии лимфоидной ткани селезенки с увеличением объема белой пульпы до 45 % (рис. 3, *a*) и образования реактивных фолликулов и паренхиматозной белковой дистрофией печени, сопровождающейся инфильтрацией с примесью эозинофилов в портальных трактах и просветах синусоид (рис. 4, *a*). Установлена связь выявленных морфологических изменений в селезенке и печени с экспозицией нанодисперсного оксида никеля ($OR=4,5$, $DI=3,25-5,74$).

Морфологическое исследование тканей паренхиматозных органов животных группы сравнения № 2 показало менее выраженные по сравнению с группой № 1 изменения в селезенке, характеризующиеся гиперплазией лимфоидной ткани селезенки с увеличением объема белой пульпы до 35 % и эозинофилией маргина-

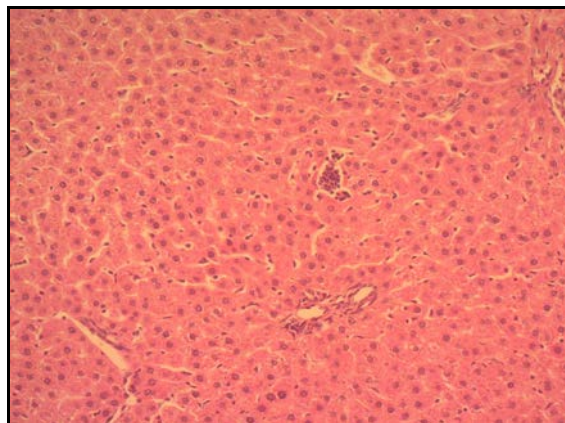
льных зон и красной пульпы (рис. 3, *б*). Морфологических изменений ткани печени в данной группе не установлено (рис. 4, *б*). Установлена связь морфологических изменений в селезенке с экспозицией микродисперсного оксида никеля ($OR=1,5$, $DI=3,12-2,47$).

При исследовании тканей головного мозга, сердца, легких, почек, надпочечников, костного мозга животных в группах № 1 и 2 морфологических отличий относительно контроля не выявлено.

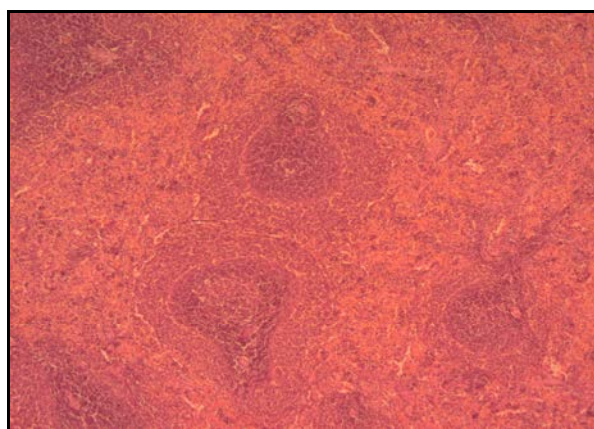
Анализ результатов исследования материальной кумуляции показал, что у животных группы № 1, получавших водную суспензию нанодисперсного оксида никеля, наблюдается повышение концентрации исследуемого вещества относительно контроля в головном мозге, печени и почках в 4,7, 8,1 и 23,6 раза соответ-



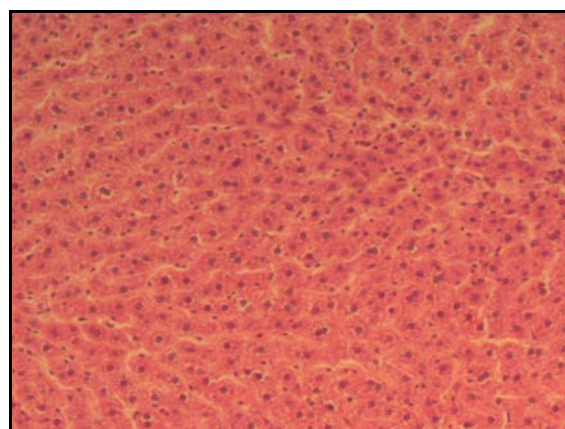
a



a



б



б

Рис. 3. Селезенка крысы, окраска гематоксилином и эозином, x200:
a – суммарная доза нанодисперсного оксида никеля 16250 мг/кг; *б* – суммарная доза микродисперсного оксида никеля 16250 мг/кг

Рис. 4. Печень крысы, окраска гематоксилином и эозином, x200:
a – суммарная доза нанодисперсного оксида никеля 16250 мг/кг; *б* – суммарная доза микродисперсного оксида никеля 16250 мг/кг

ственно. У животных группы № 2, получавших водную суспензию микродисперсного оксида никеля в аналогичных дозах, увеличение концентрации относительно контроля зафиксировано только в мозге и печени – в 2,8 и 2,2 раза соответственно. При сравнении содержания никеля в органах животных групп № 1 и 2 достоверно установлено, что у получавших нанодисперсный оксид никеля концентрация данного вещества в головном мозге, печени и почках выше в 1,7, 3,6 и 33,0 раза соответственно, чем у получавших микродисперсный аналог (табл. 2).

При введении нанодисперсного оксида никеля экспериментальным животным группы № 1, установлено, что исследуемое вещество преимущественно депонируется в почках, чего не наблюдается при получении микродисперсного аналога, и в больших концентрациях об-

наруживается в мозге и печени. Данный эффект может быть обусловлен большей адгезией наночастиц к поверхности, что усиливает их проникновение через тканевые барьеры (эпителиальный барьер кишки, гематоэнцефалический барьер).

Выводы. Выполненное исследование показало, что водные суспензии нано- и микродисперсного оксида никеля при пероральном пути поступления обладают функциональным кумулятивным действием, но при этом различной степенью выраженности. Несмотря на отсутствие гибели экспериментальных животных, при экспозиции нанодисперсного оксида никеля установлены выраженные морфологические изменения в тканях тонкой и толстой кишки, селезенке и печени. При экспозиции микродисперсного аналога зафиксированы менее

Таблица 2

Результаты исследования материальной кумуляции водной суспензии
нано- и микродисперсного оксида никеля при внутрижелудочном введении

Группа животных	Показатель	Концентрация никеля оксида в ткани органа, мг/кг		
		мозг	печень	почки
Контрольная, № 3	Среднее значение ($M \pm m$)	0,0225±0,009	0,104±0,01	0,046±0,005
№ 2	Среднее значение ($M \pm m$)	0,062±0,015	0,233±0,02	0,033±0,008
	Межгрупповое различие с контролем ($p < 0,05$)	0,026	0,001	0,026
	Кратность различий с контролем	выше	2,76	2,24
ниже		–	–	1,39
№ 1	Среднее значение ($M \pm m$)	0,1063±0,019	0,843±0,10	1,09±0,13
	Межгрупповое различие с контролем ($p < 0,05$)	0,001	0,001	0,001
	Кратность превышения контроля	4,7	8,1	23,6
	Межгрупповое различие с группой № 2 ($p < 0,05$)	0,030	0,003	0,001
	Кратность превышения значений группы № 2	1,7	3,62	33,03

выраженные изменения в тканях тонкой и толстой кишки, селезенке.

Установлено наличие материальной кумуляции у обоих исследуемых веществ, но увеличение концентрации нанодисперсного оксида никеля в ткани головного мозга, печени и почках выше в 1,7, 3,6 и 33,0 раза соответственно по отношению к аналогичным показателям при введении микродисперсного оксида никеля. При этом наблюдается большая выраженность морфологических изменений тканей тонкой (подвздошной) и толстой кишки в виде гиперплазии лимфоидной ткани с формированием реактивных фолликулов, селезенки в виде гиперплазии лимфоидной ткани с увеличением объема белой пульпы до 45 % и печени в виде паренхиматозной белковой дистрофии. При морфологическом исследовании тканей органов наблюдается меньшая выраженность изменений в желудочно-кишечном тракте и селезенке, изменений в ткани печени не установлено.

Таким образом, наночастицы оксида никеля характеризуются высоким потенциалом преодоления наружных и внутренних барьеров организма (желудочно-кишечного тракта и гематоэнцефалический барьер) по сравнению с микродисперсным аналогом. При длительном поступлении и накоплении обладают потенциальной способностью вызывать морфофункциональные нарушения тканей желудочно-кишечного тракта, паренхиматозных органов, мозга. Медленный процесс элиминации и отсутствие выраженного токсического действия как нано-, так и микродисперсного оксида никеля может быть обусловлено высокой степенью связывания с белками плазмы крови.

Результаты выполненных исследований и сравнительной оценки кумулятивного действия нано- и микродисперсного оксида никеля при внутрижелудочном введении через зонд в суммарной дозе, равной 16250 мг/кг, позволили заключить, что тестируемые вещества обладают функциональной и материальной кумуляцией, но степень выраженности кумулятивного эффекта у нанодисперсного оксида никеля выше по сравнению микродисперсным аналогом. Подтверждением функциональной кумуляции у нанодисперсного оксида никеля является наличие также степени выраженности морфологических изменений в тканях тонкой и толстой кишки, печени, селезенки, у микродисперсного оксида никеля – менее выраженные морфологические изменения тканей тонкой и толстой кишки и селезенки, изменений в ткани печени не установлено. Подтверждением материальной кумуляции нанодисперсного оксида никеля является увеличение его концентрации в головном мозге, печени и почках относительно контроля в 4,7, 8,1 и 23,6 раза соответственно, микродисперсного оксида никеля – увеличение концентрации только в мозге и печени, которая в 1,7 и 3,6 раза соответственно меньше таковой в данных органах при экспозиции нанодисперсного оксида никеля. Для более детальной оценки характера действия нано- и микродисперсного оксида никеля на организм при повторных введениях необходимо проведение экспериментов по изучению негативных эффектов и параметров токсичности исследуемых веществ при хроническом поступлении в организм.

Список литературы

1. Алешина И.В., Алешин Э.Б. Глобализация рынков, наноиндустрия и стратегия интернет-продвижения нанопродуктов РФ // Маркетинг в России и за рубежом. – 2010. – № 3. – С. 104–116.
2. МУ 1.2.2869-11. Гигиена, токсикология, санитария. Порядок оценки токсического действия наноматериалов на лабораторных животных / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2011. – 25 с.
3. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния, синтезированного методом жидкокристаллического темплатирования / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, Е. В. Саенко // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 65–72.
4. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
5. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / R.K. Lim [et al.] // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1961. – № 130. – P. 336–353.
6. Nickel (II) oxide powder, 99.8 % trace metals: material safety data sheet (MSDS) // Sigma-Aldrich. – 2014. – 7 p.
7. Nickel (II) oxide nanopowder, <50 nm particle size (TEM), 99.8 % trace metals: material safety data sheet (MSDS) // Sigma-Aldrich. – 2014. – 8 p.
8. The Global Market for Metal and Metal Oxide Nanoparticles to 2025 [Электронный ресурс] // Market Reports Online. – 2015. – URL: <http://www.marketreportsonline.com/401808-toc.html> (дата обращения: 09.10.2015).

References

1. Aleshina I.V., Aleshin Je.B. Globalizacija rynkov, nanoindustrija i strategija internet-prodvizhenija nanoproduktov RF [Globalization of markets, nanotech industry and Internet promotion strategy of nanoproducts in Russian Federation]. *Marketing v Rossii i za rubezhom*, 2010, no. 3, pp. 104–116. (in Russian).
2. Gигиена, toksikologija, sanitarija. Porjadok ocenki toksicheskogo dejstvija nanomaterialov na laboratornyh zhivotnyh MU 1.2.2869-11 [Hygiene, toxicology, sanitation. The procedure of evaluation of the nanomaterials' toxic effect to the laboratory animals RP 1.2.2869-11]. Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka, 2011, 25 p. (in Russian).
3. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Saenko E. V. Toksikologo-gigienicheskaja ocenka bezopasnosti vodnoj suspenzii nanodispersnogo dioksida kremnija, sintezirovannogo metodom zhidkokristallicheskogo templatirovanija [Toxicological-hygienic assessment of aqueous suspension's security of the nanodisperse silica dioxide, synthesized by a liquid crystal self-assembly]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 1, pp. 65–72. (in Russian).
4. Fletcher R., Fletcher S., Vagner Je. Klinicheskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny [Clinical epidemiology. Basics of evidence based medicine]. Moscow: Media Sfera, 1998, 352 p. (in Russian).
5. Lim R.K. [et al.]. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1961, no. 130, pp. 336–353.
6. Nickel (II) oxide powder, 99.8 % trace metals: material safety data sheet (MSDS). *Sigma-Aldrich*, 2014, 7 p.
7. Nickel (II) oxide nanopowder, <50 nm particle size (TEM), 99.8 % trace metals: material safety data sheet (MSDS). *Sigma-Aldrich*, 2014, 8 p.
8. The Global Market for Metal and Metal Oxide Nanoparticles to 2025. *Market Reports Online*, 2015. Available at: <http://www.marketreportsonline.com/401808-toc.html> (09.10.2015).

STUDIES AND COMPARATIVE EVALUATION OF THE FUNCTIONAL AND MATERIAL CUMULATION OF NANO AND MICRODISPERSE NICKEL OXIDE CONSUMED BY THE PERORAL ROUTE

M.A. Zemlyanova¹, T.I. Akafeva¹, A.A. Dovbysh¹, S.A. Smirnov²

¹ FBFSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya St., 614045

² FSBEI HPE «Perm National Research Polytechnic University», Russian Federation, Perm, 29, Komsomolsky Prospect St., 614990

The results of the research and comparative assessment of the cumulative properties of nanodisperse and microdisperse nickel oxide in the experiment are presented. It is found that after the intragastric gavage of the nanodisperse nickel oxide for 16 days (total dose administered was 16250 mg / kg) it possesses a functional accumulation, as it is evidenced by the morphological changes in the tissues of the gastrointestinal tract, liver, spleen, and material accumulation indicator which is an increase of its concentration in the brain, liver and kidneys relative to controls (4.7, 8.1 and 23.6 times, respectively).

Microdisperse analogue also has a functional and material accumulation, but the degree of manifestation is different from the accumulation of nanodisperse nickel oxide. The accumulation of the substance occurs only in brain and liver, and in lower concentrations as compared to the nanodisperse nickel oxide (1.7 and 3.6 times). The morphological changes of tissues of the gastrointestinal tract and the spleen are less pronounced, any change in liver tissue is not established.

Key words: *nanodisperse and microdisperse nickel oxide, peroral route, material accumulation, functional accumulation, morphological changes.*

© Zemlyanova M.A., Akafeva T.I., Dovbysh N.A., Smirnov S.A., 2015

Zemlyanova Marina Aleksandrovna – M.D., Head of the Department biochemical and cytogenetic diagnostic methods (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30).

Akafeva Tatiana Igorevna – junior researcher of the Laboratory of biochemical and nanosensory diagnostics (e-mail: akafievat@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30).

Dovbysh Anastasia Aleksandrovna – toxicologist of the Laboratory of metabolism and pharmacokinetics (e-mail: dov-nastja@yandex.ru; tel.: +7 (342) 236-39-30).

Smirnov Sergey Aleksandrovich – junior researcher of the chair of chemical engineering (e-mail: po4tamoia@mail.ru; tel.: +7 (342) 239-16-44).