

Читать  
онлайн  
Read  
onlineСтепанков М.С.<sup>1</sup>, Землянова М.А.<sup>1,2,3</sup>

## Исследование и сравнительная оценка бионакопления и негативных эффектов при хроническом ингаляционном воздействии нано- и микрочастиц оксида алюминия в эксперименте

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** В связи с загрязнением атмосферного воздуха наночастицами  $Al_2O_3$  (НЧ), обладающими отличными от микрочастиц (МЧ) физическими свойствами, актуальным является выявление особенностей негативного воздействия НЧ  $Al_2O_3$  при длительном ингаляционном поступлении.

**Цель работы** — исследование и сравнительная оценка бионакопления и негативных эффектов, ассоциированных с хроническим ингаляционным воздействием нано- и микрочастиц  $Al_2O_3$ , в эксперименте.

**Материалы и методы.** Исследованы физические свойства НЧ  $Al_2O_3$  в сравнении с МЧ. На крысах линии Wistar определены отличительные особенности бионакопления и негативные эффекты, ассоциированные с хронической ингаляционной экспозицией НЧ  $Al_2O_3$  в концентрации 0,017 мг/м<sup>3</sup> в течение 180 сут.

**Результаты.** НЧ  $Al_2O_3$  обладают меньшим размером, большей удельной площадью поверхности и суммарным объёмом пор, что способствует их лучшей по сравнению с МЧ проникающей активности через защитные барьеры. Благодаря этому в соответствующих органах биораспределения НЧ обладают большей степенью бионакопления. Воздействие НЧ вызывает окислительно-восстановительный дисбаланс, цитотоксический эффект, нарушение процессов возбуждения и торможения нервной системы, тромбоцитоз. При экспозиции МЧ менее выражены окислительно-восстановительный дисбаланс, цитотоксический эффект и нарушение нейротрансмиссии. НЧ вызывают патоморфологические изменения в виде воспаления и нарушения циркуляции крови в тканях лёгких, нарушения циркуляции крови в головном мозге и печени. При экспозиции МЧ установлено лишь развитие воспалительного процесса в лёгких.

**Ограничения исследования.** Исследование выполнено только при хронической ингаляционной экспозиции НЧ и МЧ  $Al_2O_3$  на крысах линии Wistar.

**Заключение.** НЧ  $Al_2O_3$  обладают более выраженным бионакоплением, большим спектром и степенью проявления негативных эффектов в сравнении с МЧ. Полученные результаты целесообразно применять для повышения эффективности научного обоснования рекомендаций, направленных на предотвращение и минимизацию негативных эффектов со стороны здоровья, ассоциированных с хроническим ингаляционным воздействием НЧ  $Al_2O_3$ .

**Ключевые слова:** оксид алюминия; наночастицы; бионакопление; негативные эффекты; ингаляционная экспозиция; хроническое 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 № 3 от 27.03.2018 г.).

**Для цитирования:** Степанков М.С., Землянова М.А. Исследование и сравнительная оценка бионакопления и негативных эффектов при хроническом ингаляционном воздействии нано- и микрочастиц оксида алюминия в эксперименте. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(6): 527–532. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-527-532> <https://elibrary.ru/aaaxnz0>

**Для корреспонденции:** Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, доцент, 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, редактирование; Степанков М.С. — сбор материала, обработка материала, написание текста. 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: 03.04.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 17.07.2024

Mark S. Stepankov<sup>1</sup>, Marina A. Zemlyanova<sup>1,2,3</sup>

## Research and comparative assessment of bioaccumulation and negative effects during chronic inhalation exposure to nano- and microparticles of aluminum oxide in an experiment

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

<sup>2</sup>Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation;

<sup>3</sup>Perm National Research Polytechnic University, Perm 614990 Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** In connection with atmospheric air pollution by  $Al_2O_3$  nanoparticles (NPs), which have physical properties different from microparticles (MPs), it is relevant to identify the key features of the negative impact of  $Al_2O_3$  NPs during long-term inhalation intake.

**The aim of the study.** Research and comparative assessment of bioaccumulation and negative effects associated with  $Al_2O_3$  nano- and microparticles chronic inhalation intake the body in an experiment.

**Materials and methods.** The physical properties of  $Al_2O_3$  NPs were studied in comparison with MPs. Using Wistar rats, the distinctive features of bioaccumulation and negative effects associated with chronic inhalation exposure to  $Al_2O_3$  NPs at a concentration of 0.017 mg/m<sup>3</sup> for 180 days were determined.

**Results.**  $Al_2O_3$  NPs have a smaller size, larger specific surface area and total pore volume, which contributes to their greater penetrating activity through protective barriers compared to MPs. Due to this, with the same range of biodistribution organs, NPs have a higher degree of bioaccumulation. Exposure to NPs causes redox imbalance, cytolysis, hepatotoxic effect, disruption of the processes of excitation and inhibition of the nervous system, and thrombocytosis. When exposed to MP, less pronounced redox imbalance, cytolysis, and disruption of the process of neurotransmission of excitation were noted. NPs cause pathomorphological changes in the form of inflammation and impaired blood circulation in lung tissues, impaired blood circulation in the brain and liver. When exposed to MP, only the development of an inflammatory process in the lungs was established.

**Limitations.** The study was carried out only with chronic inhalation exposure to  $Al_2O_3$  NPs and MPs on Wistar rats.

**Conclusion.**  $Al_2O_3$  NPs have more pronounced bioaccumulation, a larger spectrum and degree of manifestation of negative effects in comparison with MPs. It is advisable to use the obtained results to improve the effectiveness of scientific substantiation of recommendations aimed at preventing and minimizing negative health effects associated with chronic inhalation exposure to  $Al_2O_3$  NPs.

**Keywords:** aluminum oxide; nanoparticles; bioaccumulation; negative effects; inhalation exposure; chronic 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. 3 of 27.03.2018).

**For citation:** Stepankov M.S., Zemlyanova M.A. Research and comparative assessment of bioaccumulation and negative effects during chronic inhalation exposure to nano- and microparticles of aluminum oxide in an experiment. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(6): 527–532. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-527-532> <https://elibrary.ru/aaaxno> (In Russ.)

**For correspondence:** Marina A. Zemlyanova, Doctor of Medical Sciences, Assoc. Prof., Head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614045, Perm. E-mail: zem@fcrisk.ru

**Contribution:** Zemlyanova M.A. – the concept and design of the study, processing of the material, editing, statistical processing; Stepankov M.S. – collection of material, processing of material, writing the text. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

**Acknowledgement.** The study was carried out at the expense of the federal budget.

Received: April 3, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 17, 2024

## Введение

Одной из современных тенденций в различных сферах хозяйственной деятельности человека является активный переход к внедрению новых материалов, в том числе наноразмерного диапазона, в состав продукции и технологические и производственные процессы. Прогнозируют, что в ближайшие пять лет данная тенденция сохранится. На это указывают результаты маркетингового исследования, согласно которым мировой рынок наноматериалов к 2027 г. будет оцениваться в ~ 44 млрд долларов США, что в четыре раза превышает показатель в 2020 г. (~ 12 млрд долларов США) [1].

К наиболее активно внедряемым наноматериалам относятся наночастицы оксида алюминия (НЧ  $Al_2O_3$ ), которые широко используют в составе продукции химической, пищевой, медицинской, парфюмерно-косметической, оборонной отраслей промышленности [2–7].

Активное использование и расширение области применения могут способствовать повышению содержания НЧ  $Al_2O_3$  в объектах окружающей среды, в том числе в атмосферном воздухе, поэтому значительная часть населения окажется в условиях длительной ингаляционной экспозиции НЧ [8]. Предполагают, что физические свойства НЧ могут обуславливать более выраженные негативные эффекты на различных уровнях организации биосистем в сравнении с эффектами, развивающимися при экспозиции микроразмерным химическим аналогом, что требует детального изучения.

Для повышения эффективности мер профилактики актуально выявление ключевых, отличных от микрочастиц, особенностей негативного воздействия НЧ  $Al_2O_3$  на различных уровнях при длительном ингаляционном поступлении в организм.

Цель работы – исследование и сравнительная оценка биоаккумуляции и негативных эффектов, ассоциированных с хроническим ингаляционным воздействием на организм нано- и микрочастиц  $Al_2O_3$  в эксперименте.

## Материалы и методы

В экспериментах изучали коммерчески реализуемые образцы НЧ и микрочастиц (МЧ)  $Al_2O_3$  в форме сухой пыли. При исследовании физических свойств материалов измеряли диаметр, удельную площадь и пористость поверхности ча-

стиц, входящих в состав пылей. Диаметр частиц установили, анализируя изображения, полученные методом растровой электронной микроскопии (РЭМ), удельную площадь и пористость оценивали по адсорбции азота поверхностью частиц.

Хроническую ингаляционную экспозицию моделировали на крысах-альбиносах линии Wistar массой 265 г. Сформировали три группы по десять особей в каждой. Экспозиции НЧ  $Al_2O_3$  подвергали крысы опытной группы, экспозиции МЧ – крысы группы сравнения, контрольную группу содержали в аналогичных условиях без ингаляционной экспозиции.

Эксперименты проводили с использованием методики, изложенной в ГОСТ 32383–2013. В камеру ингаляционной системы подавали водные суспензии с концентрацией НЧ или МЧ  $Al_2O_3$  50 мг/см<sup>3</sup>. Условия воздушных потоков задавали таким образом, чтобы в камере формировались аэрозоли с концентрацией  $Al_2O_3$  на уровне ~ 1/100 (0,017 мг/м<sup>3</sup>) от максимально достижимой в используемой ингаляционной системе (1,7 мг/м<sup>3</sup>). Длительность периода экспозиции составила 180 сут, длительность каждой экспозиции – 6 ч в сутки.

После завершения периода экспозиции для изучения клеточно-молекулярных эффектов у крыс отбирали образцы крови объемом 3 см<sup>3</sup> из подязычной вены. Проводили гематологический анализ отобранных образцов цельной крови с помощью автоматического анализатора ВС-5150 (Mindray, Китай). В сыворотке крови проводили изучение биохимических показателей на анализаторе Konelab 20 (Thermo Fisher, Финляндия). Биораспределение и биоаккумуляция НЧ и МЧ изучали методом атомной абсорбции по количественному содержанию алюминия в органах. Патологические изменения на органно-тканевом уровне идентифицировали общепринятыми методиками по результатам гистологического исследования.

В обращении с экспериментальными животными придерживались правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123). Проведение хронического ингаляционного эксперимента одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 3 от 27.03.2018 г.).

Статистические различия выявляли по методике Манна – Уитни расчётом  $U$ -критерия с помощью программы Statistica 10. Статистически значимыми считали результаты при  $p \leq 0,05$ .

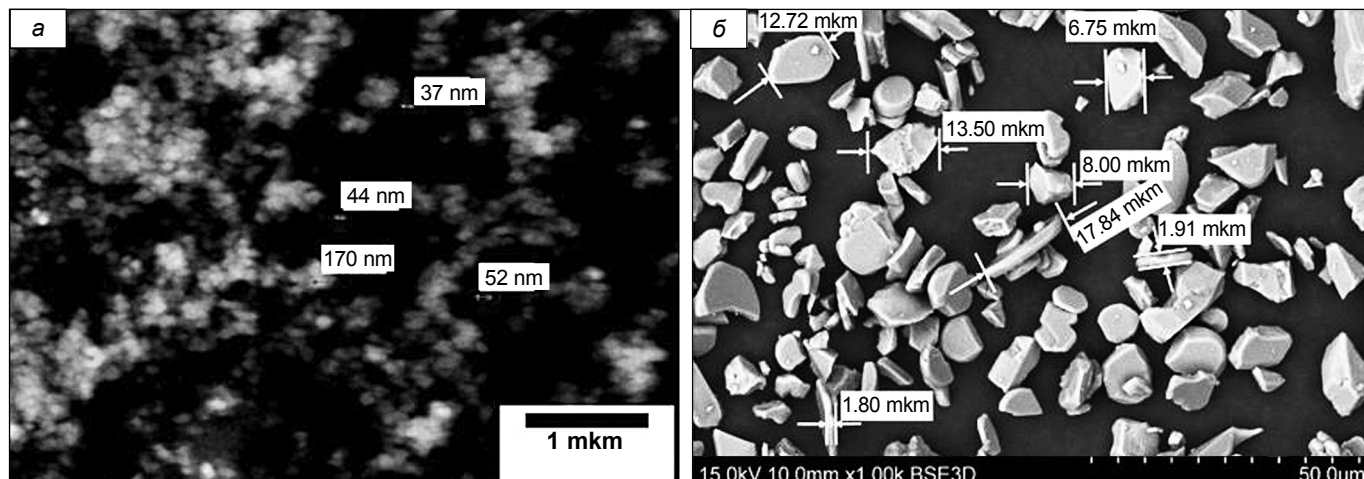


Рис. 1. Изображение методом РЭМ наночастиц (а) и микрочастиц Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (б).

Fig. 1. Image by SEM of nanoparticles (a) and microparticles Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (b).

### Результаты

Сравнительный анализ физических свойств частиц нано- и микропорошка Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> показал, что НЧ обладают меньшим в 1118 раз диаметром (40,5/45 250 нм), большей в 161 раз удельной площадью поверхности (113,8/0,7 м<sup>2</sup>/г) и большим в 379 раз суммарным объёмом пор (0,379/0,001 см<sup>3</sup>/г) относительно частиц микроразмерного химического аналога. Изображения НЧ и МЧ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, полученные методом РЭМ, с указанием размеров представлены на рис. 1.

Биораспределение НЧ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> отмечено в лёгких, печени и головном мозге по увеличению концентрации алюминия в 57,2 ( $p = 0,0002$ ), 40,98 ( $p = 0,0002$ ) и 4,45 раза ( $p = 0,0002$ ) соответственно относительно контроля. Содержание алюминия в крови крыс опытной группы увеличивалось в 1,88 раза ( $p = 0,004$ ). Биораспределение МЧ характеризуется повышением концентрации исследуемого элемента в тех же органах в 4,27 ( $p = 0,0002$ ), 3,05 ( $p = 0,0002$ ) и 2,47 раза ( $p = 0,0003$ ) соответственно относительно контроля. В крови значение изучаемого показателя возрастает в 1,36 раза ( $p = 0,003$ ). Сопоставление значений концентрации алюминия в органах крыс групп опыта и сравнения позволило установить более выраженную степень бионакопления НЧ в лёгких, пече-

ни и головном мозге: в 13,41 ( $p = 0,0002$ ), 13,45 ( $p = 0,0002$ ) и 1,80 раза ( $p = 0,011$ ) соответственно. Содержание алюминия в крови крыс, экспонированных НЧ, было выше в 1,38 раза ( $p = 0,026$ ) относительно группы сравнения. Результаты исследования бионакопления представлены на рис. 2.

Установлено изменение биохимических показателей в сыворотке крови крыс, экспонированных НЧ: увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентраций билирубина прямого, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и малонового диальдегида (МДА) в 2,82 ( $p = 0,0002$ ), 4,25 ( $p = 0,0002$ ), 2,18 ( $p = 0,0003$ ), 2,00 ( $p = 0,0002$ ), 1,78 ( $p = 0,03$ ), 1,99 ( $p = 0,0002$ ) и 2,44 раза ( $p = 0,0002$ ) соответственно относительно контроля, уменьшение антиоксидантной активности (АОА) в 1,95 ( $p = 0,0002$ ) и концентрации глутаминовой кислоты в 2,02 раза ( $p = 0,0002$ ). Изменение биохимических показателей крови крыс группы сравнения характеризуется увеличением активности ЛДГ в 1,43 ( $p = 0,0002$ ) и концентрации МДА в 1,44 раза ( $p = 0,0008$ ) относительно контроля; снижением АОА в 1,24 ( $p = 0,001$ ) и концентрации глутаминовой кислоты в 1,44 раза ( $p = 0,0002$ ). Биохимический статус крови крыс, экспонированных НЧ,

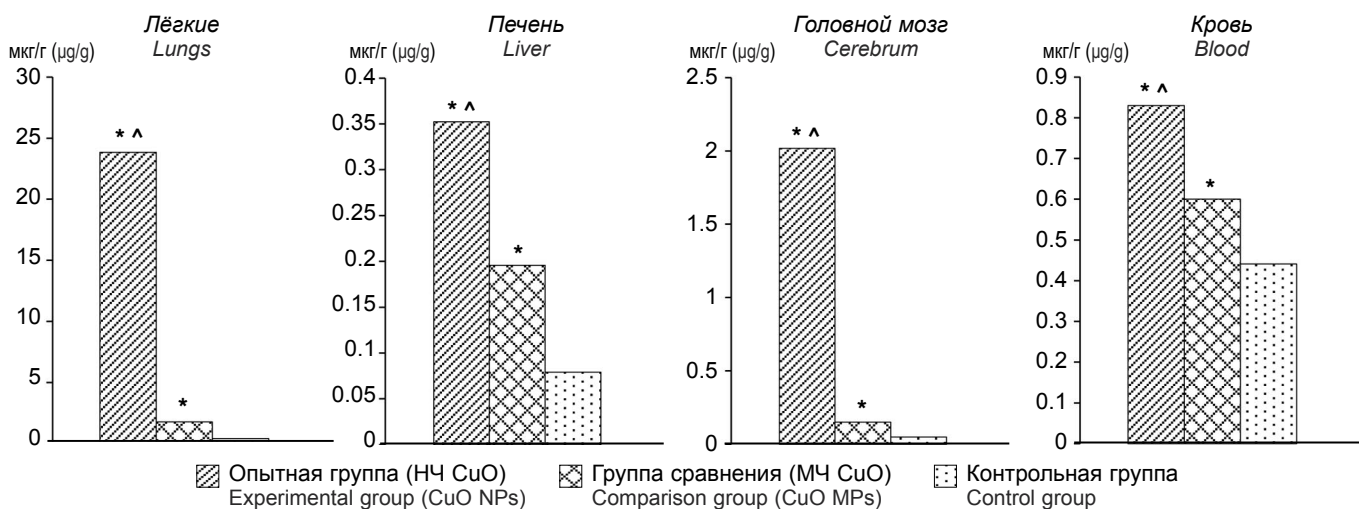
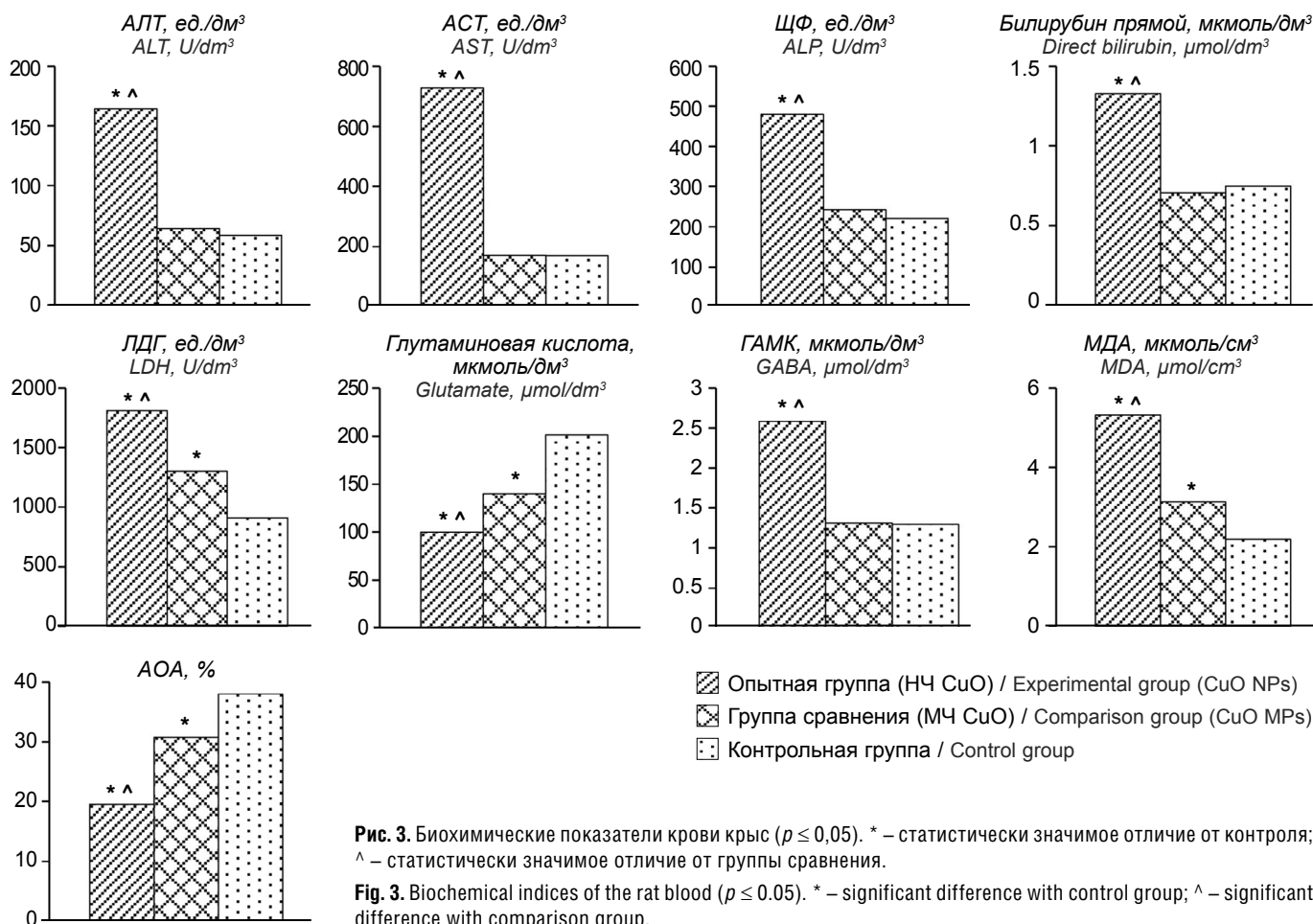


Рис. 2. Концентрация алюминия в органах и крови крыс ( $p \leq 0,05$ ). \* – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 2. Aluminum concentration in the rats' organs and blood ( $p \leq 0.05$ ). \* – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group.



характеризуется большей активностью АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, увеличением концентраций билирубина прямого, ГАМК и МДА в 2,57 ( $p = 0,0002$ ), 4,24 ( $p = 0,0002$ ), 1,98 ( $p = 0,0002$ ), 1,39 ( $p = 0,0004$ ), 1,88 ( $p = 0,02$ ), 1,96 ( $p = 0,0003$ ) и 1,70 раза ( $p = 0,0002$ ) соответственно в сравнении с эффектом, оказываемым МЧ. При этом отмечено снижение АОА в 1,57 раза ( $p = 0,0002$ ) и концентрации глутаминовой кислоты в 1,40 раза ( $p = 0,0002$ ). Результаты исследования биохимических показателей крови представлены на рис. 3.

У крыс, экспонированных НЧ  $Al_2O_3$ , отмечено увеличение количества тромбоцитов в цельной крови в 1,50 раза ( $p = 0,0002$ ) относительно контроля. При экспозиции МЧ значение данного показателя не имеет статистически значимого отличия от контрольной группы.

При гистологическом исследовании в лёгких крыс, экспонированных НЧ и МЧ  $Al_2O_3$ , выявлены патоморфологические изменения в виде пролиферации клеток лимфоидной ткани и эозинофилии инфильтрата (рис. 4, а, б, см. на вклейке). Эффект, оказываемый НЧ на лёгкие, более выражен, что проявляется в виде геморрагических инфарктов (см. рис. 4, а, на вклейке). Воздействие НЧ, в отличие от эффекта, вызываемого МЧ, обуславливает развитие патоморфологических изменений в тканях головного мозга и печени. В головном мозге крыс опытной группы отмечено излияние крови в субарахноидальное пространство (рис. 4, ж, см. на вклейке); в печени – венозное полнокровие (рис. 4, г, см. на вклейке). Состояние тканей печени и головного мозга крыс группы сравнения не отличается от контроля (рис. 4, д, з, см. на вклейке). В тканях органов крыс контрольной группы не установлено патоморфологических изменений (рис. 4, в, е, и, см. на вклейке).

## Обсуждение

В результате проведённых исследований подтверждено, что частицы тестируемого нанопорошка  $Al_2O_3$  существенно отличаются (в 161–1118 раз) по показателям размера, удельной площади поверхности и суммарного объёма пор от частиц микроразмерного химического аналога. Выявленные особенности позволяют предположить, что  $Al_2O_3$  в наноразмерной форме эффективнее преодолевает защитные барьеры организма. НЧ, обладающие большей проникающей активностью, способны накапливаться в органах в более высоких концентрациях, что может обуславливать развитие значительно выраженных негативных эффектов на клеточно-молекулярном и органно-тканевом уровнях [9].

Биораспределение как НЧ, так и МЧ  $Al_2O_3$  отмечено в лёгких, печени и головном мозге. При этом НЧ, обладающие большей проникающей активностью через гематогематический и гематоэнцефалический барьеры, обуславливают более высокое содержание алюминия в крови (в 1,38 раза в сравнении с МЧ) и большую степень накопления в головном мозге (в 13,45 раза). Известна способность частиц в размерном диапазоне 10–300 нм поступать в головной мозг из носовой полости по волокнам обонятельных нервов [10], что может способствовать более выраженному накоплению НЧ в данном органе. Кроме того, более высокая проникающая активность позволяет НЧ кумулировать в большем количестве в ткани лёгких и печени (в ~ 13,4 раза относительно МЧ).

В ранее проведённых исследованиях установлено, что одним из основных механизмов развития негативных эффектов, ассоциированных с воздействием НЧ  $Al_2O_3$ , явля-

ется окислительно-восстановительный дисбаланс, обусловленный избыточной генерацией свободных радикалов [11]. Это согласуется с результатами проведенного биохимического анализа крови крыс, показавшего увеличение концентрации МДА и снижение АОА. Отмечено, что НЧ вызывают больший дисбаланс (до 1,7 раза) окислительно-антиоксидантных процессов в сравнении с микроразмерным химическим аналогом, что может приводить к более выраженной цитотоксичности и нарушениям метаболизма [12].

Цитотоксический эффект подтвержден по увеличению показателей, характеризующих цитолиз. В крови крыс опытной группы увеличивается активность ЛДГ, АЛТ, АСТ и ЩФ (в 2–4,25 раза относительно контроля); в крови крыс группы сравнения возрастает активность ЛДГ (в 1,43 раза). Большой спектр показателей и более выраженный характер установленных изменений (в 1,39–4,24 раза) подтверждает большую степень цитотоксичности НЧ  $Al_2O_3$  относительно МЧ. Стоит отметить, что повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и концентрации билирубина прямого, установленные при экспозиции НЧ  $Al_2O_3$ , указывают на развитие гепатотоксического эффекта, не выявленного при воздействии МЧ [13]. В ряде экспериментальных исследований *in vivo* повышение данных ферментов в сыворотке крови связывают с увеличением проницаемости мембраны гепатоцитов вследствие деструкции, вызванной развитием окислительного стресса, инициированного токсикантом [14–16]. Кроме того, деструкция мембраны гепатоцитов нарушает экскрецию прямого билирубина в желчные капилляры, он попадает непосредственно в кровь, что приводит к увеличению его концентрации [17, 18].

Нарушение метаболизма при экспозиции НЧ и МЧ  $Al_2O_3$  подтверждено развитием дисбаланса нейромедиаторов, ответственных за процесс передачи возбуждения и торможения в нейрональных синапсах (глутаминовая кислота и ГАМК). При этом воздействие НЧ оказывает более выраженный эффект (в 1,4–1,96 раза) в сравнении с МЧ. Гомеостаз данных нейромедиаторов играет ключевую роль в поддержании двигательной функции и способности к обучению [19, 20]. Дисбаланс ГАМК и глутаминовой кислоты отмечается при торможении передачи импульсов по нервной ткани, развитии моторного дефицита и таких нейродегенеративных патологиях, как болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Паркинсона [21–24].

Отличительным негативным эффектом воздействия НЧ  $Al_2O_3$  на органно-тканевом уровне является нарушение циркуляции крови в виде геморрагических инфарктов в лёгких, субарахноидального кровоизлияния в головном мозге и полнокровия в печени, не установленных при экспозиции микроразмерным химическим аналогом. Это может быть связано также с отрицательным поверхностным зарядом НЧ  $Al_2O_3$ , способствующим развитию тромбоза и, как следствие, снижению проходимости сосудов [25–27]. На развитие тромбоза указывает увеличение количества тромбоцитов в крови крыс опытной группы (в 1,5 раза относительно контроля), которого не наблюдается в группе сравнения.

## Заключение

По результатам проведенного исследования биораспределение НЧ и МЧ  $Al_2O_3$  при хронической ингаляционной экспозиции в концентрации  $0,017 \text{ мг/м}^3$  отмечено в лёгких, головном мозге и печени. НЧ обладают большей проникающей активностью в данном спектре органов, что выражается в большей степени бионакопления относительно микроразмерного химического аналога (концентрация алюминия выше до  $\sim 13,5$  раза). Большая степень бионакопления НЧ обуславливает более выраженные негативные эффекты на клеточно-молекулярном уровне в виде окислительно-восстановительного дисбаланса (увеличение концентрации МДА в 1,7 и снижение АОА в 1,57 раза), цитолиза (увеличение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ до 4,24 раза), гепатотоксичности (увеличение концентрации билирубина прямого в 1,88 раза), нарушения процессов передачи возбуждения и торможения в нейрональных синапсах (изменения концентрации ГАМК и глутаминовой кислоты до 1,96 раза), тромбоцитоза (увеличение количества тромбоцитов в 1,5 раза). Большая степень токсичности НЧ отмечена на тканево-органном уровне в виде нарушений циркуляции крови в тканях лёгких (геморрагические инфаркты), головного мозга (субарахноидальное кровоизлияние) и печени (венозное полнокровие), возможно, связанных с тромбозом, что не установлено при экспозиции МЧ.

Полученные результаты целесообразно применять для научного обоснования рекомендаций, направленных на предотвращение и минимизацию негативных эффектов со стороны здоровья, ассоциированных с хроническим ингаляционным воздействием НЧ  $Al_2O_3$  при процессах производства, потребления и утилизации содержащей их продукции.

## Литература

(п.п. 1–16, 18–27 см. References)

17. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина; 2006.

## References

- Maximize Market Research. Aluminium Oxide Nanoparticles Market – Global Industry Analysis and Forecast (2021–2027) by Application, End-User and Region. Available at: <https://www.maximizemarketresearch.com/market-report/global-aluminium-oxide-nanoparticles-market/44118/>
- Piracha S., Saleem S., Basharat G., Anjum A., Yaseen Z. 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>
- Shafiq M., Anjum S., Hano C., Anjum I., Abbasi B.H. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Food*. 2020; 9(2): 148. <https://doi.org/10.3390/foods9020148>
- Shafique M., Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns. *Materials (Basel)*. 2019; 12(15): 2493. <https://doi.org/10.3390/ma12152493>
- Salata O. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J. Nanobiotechnology*. 2004; 2(1): 3. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>
- Liu X., Luo L., Ding Y., Xu Y. Amperometric biosensors based on alumina nanoparticles-chitosan-horseradish peroxidase nanobiocomposites for the determination of phenolic compounds. *Analyst*. 2011; 136(4): 696–701. <https://doi.org/10.1039/c0an00752h>
- Robertson T.A., Sanchez W.Y., Roberts M.S. Are commercially available nanoparticles safe when applied to the skin? *J. Biomed. Nanotechnol.* 2010; 6(5): 452–68. <https://doi.org/10.1166/jbn.2010.1145>
- Krewski D., Yokel R.A., Nieboer E., Borchelt D., Cohen J., Harry J., et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.* 2007; 10(Suppl. 1): 1–269. <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>
- Gupta R., Xie H. Nanoparticles in daily life: applications, toxicity and regulations. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2018; 37(3): 209–30. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026009>
- Boyuklieva R., Pilicheva B. Micro- and nanosized carriers for nose-to-brain drug delivery in neurodegenerative disorders. *Biomedicines*. 2022; 10(7): 1706. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071706>
- Yousef M.I., Roychoudhury S., Jafaar K.S., Slama P., Kesari K.K., Kamel M.A. Aluminum oxide and zinc oxide induced nanotoxicity in rat brain, heart, and lung. *Physiol. Res.* 2022; 71(5): 677–94. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934831>
- Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2017; 1863(5): 1066–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.11.010>

13. Bosco M., Kish T. Hepatotoxicity with elevated bilirubin secondary to prophylactic doses of unfractionated heparin: a case report and review of heparin-induced hepatotoxicity. *J. Pharm. Technol.* 2019; 35(1): 36–40. <https://doi.org/10.1177/8755122518803363>
14. Al-Megrin W.A., Alkhuriji A.F., Yousef A.O.S., Metwally D.M., Habotta O.A., Kassab R.B., et al. Antagonistic efficacy of luteolin against lead acetate exposure-associated with hepatotoxicity is mediated via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 9(1): 10. <https://doi.org/10.3390/antiox9010010>
15. Alhusaini A., Fadda L., Hasan I.H., Zakaria E., Alenazi A.M., Mahmoud A.M. Curcumin ameliorates lead-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation, and modulating Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Biomolecules*. 2019; 9(11): 703. <https://doi.org/10.3390/biom9110703>
16. Ilesanmi O.B., Adeogun E.F., Odewale T.T., Chikere B. Lead exposure-induced changes in hematology and biomarkers of hepatic injury: protective role of TrévoTM supplement. *Environ. Anal. Health Toxicol.* 2022; 37(2): e2022007-0. <https://doi.org/10.5620/eaht.2022007>
17. Nazarenko G.I., Kishkun A.A. *Clinical Evaluation of Laboratory Research Results [Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy]*. Moscow: Meditsina; 2006. (in Russian)
18. Ahmed R.A. Hepatoprotective and antiapoptotic role of aged black garlic against hepatotoxicity induced by cyclophosphamide. *J. Basic Appl. Zool.* 2018; 79: 8. <https://doi.org/10.1186/s41936-018-0017-7>
19. Modaberi S., Heysieattalab S., Shahbazi M., Naghdi N. Combination effects of forced mild exercise and GABAB receptor agonist on spatial learning, memory, and motor activity in striatum lesion rats. *J. Mot. Behav.* 2019; 51(4): 438–50. <https://doi.org/10.1080/00222895.2018.1505711>
20. Kolasinski J., Hinson E.L., Divanbeighi Zand A.P., Rizov A., Emir U.E., Stagg C.J. The dynamics of cortical GABA in human motor learning. *J. Physiol.* 2019; 597(1): 271–82. <https://doi.org/10.1113/JP276626>
21. Hsu Y.T., Chang Y.G., Chern Y. Insights into GABAergic system alteration in Huntington's disease. *Open Biol.* 2018; 8(12): 180165. <https://doi.org/10.1098/rsob.180165>
22. Ambrad Giovannetti E., Fuhrmann M. Unsupervised excitation: GABAergic dysfunctions in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2019; 1707: 216–26. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.11.042>
23. Kaur R., Mehan S., Singh S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management. *Neurol. Sci.* 2019; 40(1): 13–23. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3585-x>
24. Diana A., Pillai R., Bongioanni P., O'Keeffe A.G., Miller R.G., Moore D.H. Gamma aminobutyric acid (GABA) modulators for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1(1): CD006049. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006049.pub2>
25. Dicks O.A., Cottom J., Shluger A.L., Afanas'ev V.V. The origin of negative charging in amorphous Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> films: the role of native defects. *Nanotechnology*. 2019; 30(20): 205201. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab0450>
26. Manuja A., Kumar B., Kumar R., Chhabra D., Ghosh M., Manuja M., et al. Metal/metal oxide nanoparticles: Toxicity concerns associated with their physical state and remediation for biomedical applications. *Toxicol. Rep.* 2021; 8: 1970–8. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.11.020>
27. 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>

## Информация об авторах

**Степанков Марк Сергеевич**, мл. науч. сотр., аспирант ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: [stepankov@fcrisk.ru](mailto:stepankov@fcrisk.ru)

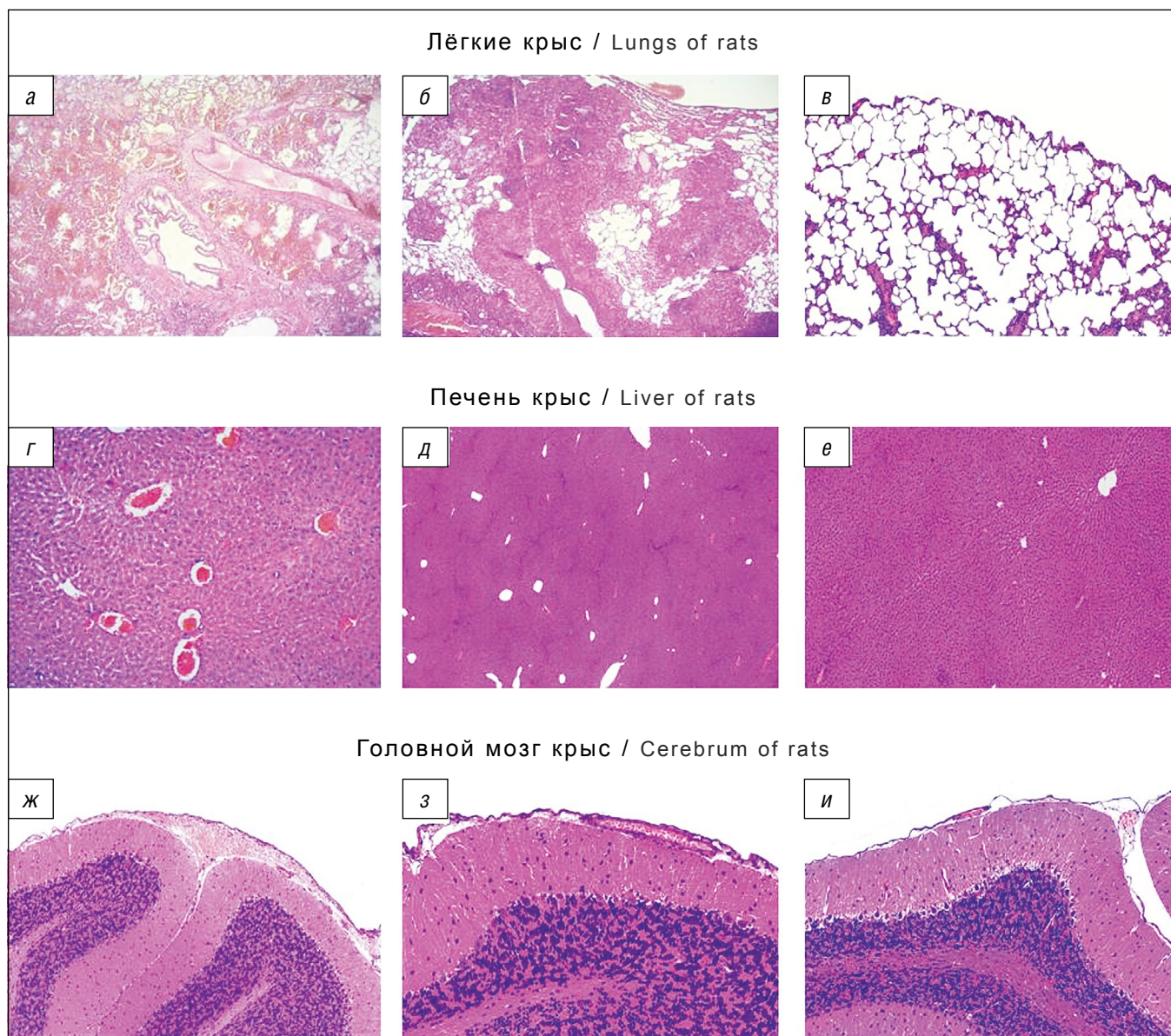
**Землянова Марина Александровна**, доктор мед. наук, доцент, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: [zem@fcrisk.ru](mailto:zem@fcrisk.ru)

## Information about the authors:

**Mark S. Stepankov**, MD, junior researcher, postgraduate student of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682> E-mail: [stepankov@fcrisk.ru](mailto:stepankov@fcrisk.ru)

**Marina A. Zemlyanova**, MD, PhD, DSci., assistant professor, head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation; Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation; Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: [zem@fcrisk.ru](mailto:zem@fcrisk.ru)

**К статье М.С. Степанкова, М.А. Земляновой**  
*To the article by Mark S. Stepankov, Marina A. Zemlyanova*



**Рис. 4.** Микрофотографии гистологических препаратов органов (лёгких, печени, головного мозга) крыс:  
*а, г, ж* – опытная группа; *б, д, з* – группа сравнения; *в, е, и* – контрольная группа.  
Окраска гематоксилином-эозином, увеличение  $\times 100$ .

**Fig. 4.** Micrographs of rats' organs (lungs, liver, brain) of rats:  
*а, г, ж* – experimental group; *б, д, з* – comparison group; *в, е, и* – control group.  
Stained with hematoxylin-eosin, scale 100 : 1.