

ЭКОЛОГИЯ

Научная статья

УДК 546.776+615.916

doi: 10.17072/1994-9952-2022-3-241-249.

Исследование и сравнительная оценка токсичности наночастиц оксида молибдена (VI) при однократной пероральной экспозиции

Н. В. Зайцева¹, М. А. Землянова^{2,7,8}, М. С. Степанков³, А. М. Игнатова⁹,
А. А. Довбыш⁴, А. В. Недошитова⁵, М. В. Волкова⁶

¹⁻⁶ Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

⁷ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

⁸ Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

⁹ Институт механики сплошных сред, Пермь, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Александровна Землянова, zem@fcrisk.ru

Аннотация. Изучено токсическое воздействие наночастиц оксида молибдена (VI) (НЧ MoO₃) при однократном пероральном поступлении. Тестируемое вещество вводили крысам в виде водной суспензии в дозе 2000 мг/кг массы тела. Через 14 сут. после экспозиции у выживших животных отбирали органы для изучения бионакопления НЧ MoO₃ и патоморфологических изменений, вызываемых действием данного наноматериала. На вторые сутки после экспозиции зафиксирована гибель 50% группы, экспонированной НЧ. Установлено, что НЧ MoO₃ накапливаются в сердце, лёгких, печени, почках и головном мозге в концентрациях, превышающих контрольные значения в 15.59–221.86 раз. Гистологическими методами исследования в печени экспонированных крыс установлено развитие гепатита и микровезикулярного стеатоза; в лёгких – острого бронхита, васкулитов; в головном мозге – субарахноидального кровоизлияния. НЧ MoO₃ обладают более выраженной степенью бионакопления и токсического действия в сравнении с микродисперсным аналогом при однократном пероральном поступлении в организм.

Ключевые слова: оксид молибдена (VI), наночастицы, микрочастицы, пероральная экспозиция, бионакопление, патоморфологические изменения

Для цитирования: Исследование и сравнительная оценка токсичности наночастиц оксида молибдена (VI) при однократной пероральной экспозиции / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, М. С. Степанков, А. М. Игнатова, А. А. Довбыш, А. В. Недошитова, М. В. Волкова // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2022. Вып. 3. С. 241–249. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2022-3-241-249>.

ECOLOGY

Original article

Study and comparative evaluation of the toxicity of molybdenum (VI) oxide nanoparticles at a single oral exposure

N. V. Zaitseva¹, M. A. Zemlyanova^{2,7,8}, M. S. Stepankov³, A. M. Ignatova⁹,
A. A. Dovbysh⁴, A. V. Nedoshytova⁵, M. V. Volkova⁶

¹⁻⁶ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

⁷ Perm State University, Perm, Russia

⁸ Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

⁹ Institute of Continuous Media Mechanics, Perm, Russia

Corresponding author: Marina A. Zemlyanova, zem@fcrisk.ru

Abstract. The toxic effect of nanoparticles of molybdenum (VI) oxide (MoO₃ NPs) after a single oral intake was studied. We administered the test substance as an aqueous suspension at a dose of 2000 mg/kg body weight. Organs were taken from surviving animals 14 days after exposure to study the bioaccumulation of MoO₃ NPs and pathomorphological changes caused by the action of this nanomaterial. On the second day after exposure, the death of 50% of the group exposed to NPs was recorded. It has been established that MoO₃ NPs accumulate

in the heart, lungs, liver, kidneys and brain in concentrations 15.59-221.86 times higher than the control values. In the liver of exposed rats revealed by histological methods the development of hepatitis and microvesicular steatosis; in the lungs – acute bronchitis, vasculitis; in the brain – subarachnoid hemorrhage. MoO₃ NPs have a more apparent ability to bioaccumulate and produce toxic effects in comparison with their microdispersed analogue under single oral introductions into the body.

Keywords: molybdenum (VI) oxide, nanoparticles, microparticles, oral exposure, bioaccumulation, pathomorphological changes

For citation: Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Stepankov M. S., Ignatova A. M., Dovbysh A. A., Nedoshytova A. V., Volkova M. V. [Study and comparative evaluation of the toxicity of molybdenum (VI) oxide nanoparticles at a single oral exposure]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 3 (2022): pp. 241-249. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2022-3-241-249>.

Введение

Наноматериалы обладают набором уникальных физико-химических параметров, таких как малый размер, большое соотношение площади поверхности к объёму, высокая реакционная способность и другие, что качественно отличает их от химических аналогов микроразмерного диапазона. Благодаря этому, в настоящее время для улучшения свойств и качества выпускаемой продукции наноразмерные материалы интенсивно используются в пищевой [Shafiq et al., 2020], химической [Piracha et al., 2021], металлургической промышленности [Borodianskiy, Zinigrad, 2016], медицине [Salata, 2004], сельском хозяйстве [Neme et al., 2021], аэрокосмической [Xie et al., 2021], нефтегазовой отраслях [Fu et al., 2020], автомобилестроении [Shafique, Luo, 2019] и прочих сферах хозяйственной деятельности человека. В результате процессов производства, использования и утилизации продукции наноиндустрии в окружающую среду поступают наночастицы (НЧ), что приводит к загрязнению атмосферного воздуха [Sonwani et al., 2021], воды [Bundshuh et al., 2018], почвы [Dror, Yaron, Berkowitz, 2015] и, как следствие, увеличению риска экспозиции населения. Воздействие наноматериалов на организм вызывает опасение, так как НЧ обладают высокой степенью проникающей и реакционной способностей, в связи с чем, как предполагается, более токсичны для живых систем, в частности для человека, в сравнении с частицами более крупной размерности [Sukhanova et al., 2018; Hewitt, Chappel, Powell, 2020].

Характерным примером подобного наноматериала являются НЧ оксида молибдена (VI) (MoO₃), применяющиеся в электрохимической, текстильной и химической промышленности, производстве нанооптики [Паренаго и др., 2002; Sobańska et al., 2020]. Также перспективными направлениями использования НЧ MoO₃ являются нефтепереработка, производство сенсоров и наноэлектроники [Паренаго и др., 2002; Lee et al., 2008]. Известно, что молибден присутствует в растениях в составе нитратредуктазы – фермента, участвующего в восстановлении нитратов до нитритов в ходе процесса усвоения азота растениями [Ma et al., 2021; Moussa et al., 2021]. В связи с этим изучается возможность применения НЧ MoO₃ в сельском хозяйстве в качестве удобрения. В исследованиях на *Oryza sativa* L. (рис посевной) установлено, что НЧ MoO₃ способствуют ассимиляции азота, усиливая активность нитратредуктазы, глутаминсинтазы и глутаматсинтазы, а также увеличению объёма корня, площади поверхности, общей и активной площадей поглощения у экспонированных проростков [Zhang et al., 2022]. Применение НЧ MoO₃ в качестве некорневой подкормки *Phaseolus vulgaris* L. (фасоль обыкновенная) приводит к повышению количества семян на ~80% и количества побегов на ~30% [Osman et al., 2020]. Использование НЧ MoO₃ в составе удобрений может привести к накоплению данного наноматериала в сельскохозяйственных растениях, что открывает потенциальный путь воздействия на организм человека при алиментарном поступлении и увеличивает риск возникновения патологических изменений со стороны здоровья, вызванных токсическими эффектами.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* установлена способность НЧ MoO₃ усиливать продукцию внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) [Indrakumar, Koggarati, 2020], нарушать функции органелл, в частности митохондрий [Indrakumar, Koggarati, 2020], увеличивать синтез провоспалительных цитокинов [Božinović et al., 2020], индуцировать изменения протеомного [Tran et al., 2014] и метаболомного профилей [Assadi et al., 2016], нарушать структуру тканей органов [Sizova, Miroshnikov, Kalashnikov, 2016; Fazelipour et al. 2020].

В связи с вероятностью поступления токсичных НЧ MoO₃ в организм человека с пищей возникает необходимость проведения исследований, направленных на изучение негативных эффектов данного наноматериала на организм при пероральной экспозиции.

Цель данной работы – исследование и сравнительная оценка токсичности НЧ MoO₃ при однократной пероральной экспозиции.

Материал и методы исследования

В качестве тестируемого материала использовали порошок НЧ MoO_3 производства Sigma-Aldrich (США). Сравнительную оценку проводили на примере микрочастиц MoO_3 (МЧ MoO_3) производства той же компании.

Размер частиц тестируемых материалов определяли методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) на сканирующем микроскопе S-3400N (НИТАСНІ, Япония); удельную площадь поверхности – методом Брунауэра, Эммета и Теллера с помощью автоматизированной системы для анализа площади поверхности ASAP 2020 (Micromeritics, США); общий объем пор – методом Баррета, Джойнера и Халенды.

Эксперимент проводили на 18 самках крыс линии Wistar возрастом 8 недель, массой 180–200 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» национального исследовательского центра «Курчатowski институт». Животных содержали в полиэтиленовых клетках при соблюдении температуры воздуха в помещении на уровне 22°C, относительной влажности воздуха – 55%, 12-часовым циклом день/ночь в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123, приложение А) в виварном помещении, организованном в соответствии с СанПиН 3.3686-21. Крысы были обеспечены полнорационным кормом и чистой водой.

Через 14 сут. после прохождения акклиматизации животных разделили на 3 группы по 6 особей: опытная группа – крысы, подвергавшиеся экспозиции НЧ MoO_3 , группа сравнения – экспозиции МЧ MoO_3 , контрольная группа – крысы, содержащиеся в аналогичных условиях, получавшие бидистиллированную воду без тестируемого вещества. Вещества вводили однократно перорально в виде суспензии на основе бидистиллированной воды в концентрации 2000 мг/кг массы тела в объеме 1.5 см³/крысу в соответствии со схемой, представленной в ГОСТ 32644-2014. Для равномерного распределения вещества в объеме суспензии проводили ультразвуковую обработку с помощью гомогенизатора Sonopuls Hd (Bandelin, Германия) при комнатной температуре в течение 2 мин. в режиме непрерывной пульсации на 80%-ной мощности. Через 14 сут. после экспозиции крыс эвтанировали цервикальной дислокацией с последующей немедленной декапитацией, после чего проводили отбор сердца, легких, печени, почек и головного мозга для изучения бионакопления и патоморфологических изменений.

Бионакопление НЧ и МЧ MoO_3 исследовали по показателю концентрации молибдена в органах. Отобранные образцы держали в муфельной печи при температуре 450–500°C до перехода в состояние несгораемой золы, которую в дальнейшем растворяли в азотной кислоте. Полученный раствор анализировали на количественное содержание молибдена методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7500cx (Agilent, США).

Для проведения гистологического анализа образцы органов фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина с добавлением фосфатного буфера. Дегидратацию фиксированных кусочков тканей проводили в автоматическом гистологическом процессоре “Excelsior ES” (Thermo Scientific, Германия). Гистологические препараты изготавливали из парафиновых срезов толщиной 3–4 мкм, окрашивая гематоксилином и эозином в роботе-окрашивателе “Varistain Gemini ES” (Thermo Scientific, Германия). Микрофотографии сделаны с помощью камеры “Mikroskopkamera AxioCam ERc 5s” (Carl Zeiss, Германия).

Значения концентрации молибдена в органах представлены в виде среднее \pm стандартная ошибка среднего. Определение статистической значимости различий данных значений между экспериментальными группами осуществляли по U критерию Манна-Уитни при уровне значимости $p \leq 0.05$ рассчитанному в программе STATISTICA 10.

Результаты и их обсуждение

По результатам исследования нанопорошка MoO_3 методом РЭМ установлено, что тестируемый материал на 84.17% состоит из частиц размером менее 100 нм, средним размером 58.80 ± 20 нм. В составе микропорошка MoO_3 , в отличие от наноматериала, не обнаружено частиц размером менее 100 нм, средний размер частиц в 57.99 раза больше (3410.00 нм) (рис. 1 (а, б)). Удельная площадь поверхности НЧ MoO_3 составила 3.66 м²/г, что 1.17 раза больше данного показателя у МЧ MoO_3 . Общий объем пор, порывающих поверхность НЧ, составил 0.0133 см³/г, что больше в 1.18 раза относительно МЧ MoO_3 (0.0113 см³/г).

Через 24 ч. после экспозиции НЧ и МЧ MoO_3 в дозе 2000 мг/кг массы тела отмечено ухудшение общего состояния экспонированных крыс. На вторые сутки зафиксирована гибель 50% опытной группы ($n = 3$) и 16.67% группы сравнения ($n = 1$). В следующие 12 сут. гибель не зафиксирована. В контрольной группе негативных эффектов и гибели крыс не наблюдали.

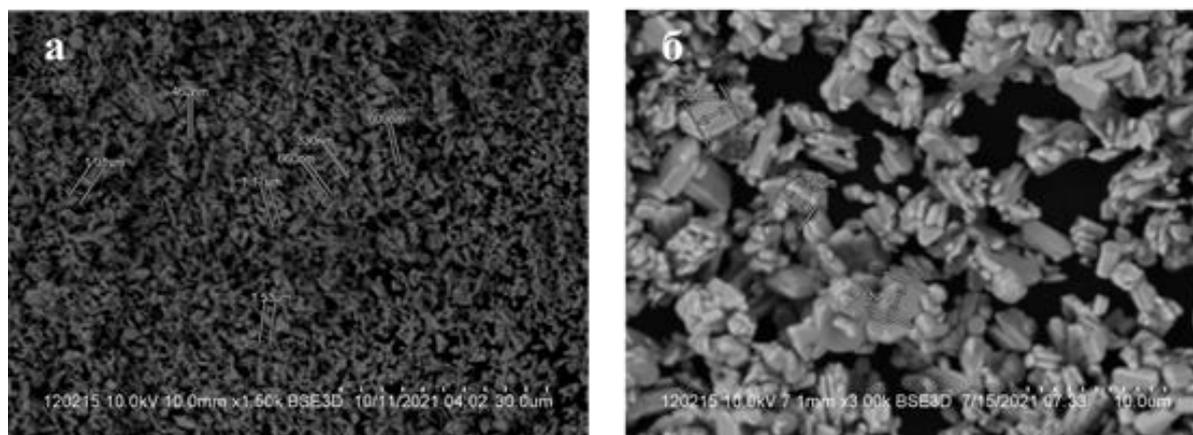


Рис. 1. Изображение образцов MoO_3 методом РЭМ:
[Images of MoO_3 samples:]

а – нанопорошок, б – микропорошок
[a – nanopowder, б – micropowder]

При исследовании и оценке бионакопления у крыс опытной группы установлено увеличение концентрации молибдена в сердце, лёгких, печени, почках и головном мозге, превышающее контрольные уровни в 108.17 ($p < 0.05$), 221.86 ($p < 0.05$), 15.59 ($p < 0.05$), 62.71 ($p < 0.05$) и 50.00 раза ($p < 0.05$) соответственно. Схожие изменения наблюдаются при экспозиции МЧ MoO_3 : концентрация исследуемого вещества в сердце, лёгких, печени, почках и головном мозге возрастает в 51.67 ($p < 0.05$), 111.71 ($p < 0.05$), 7.42 ($p < 0.05$), 43.07 ($p < 0.05$) и 18.50 раза ($p < 0.05$) соответственно относительно контроля. Содержание молибдена в данном перечне органов при экспозиции НЧ выше, чем при экспозиции МЧ в 2.09 ($p < 0.05$), 1.99 ($p < 0.05$), 2.10 ($p < 0.05$), 1.46 ($p < 0.05$) и 2.70 раза ($p < 0.05$) соответственно. Результаты исследования бионакопления представлены в таблице.

Концентрация молибдена в органах крыс [Concentration of molybdenum in the rat organs]

Группа	M ± m, мкг/г				
	Сердце	Лёгкие	Печень	Почки	Мозг
Контрольная	0.06 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.79 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.06 ± 0.02
Сравнения	3.10 ± 0.20*	7.82 ± 0.36*	5.86 ± 0.13*	17.66 ± 0.68*	1.11 ± 0.01*
Опытная	6.49 ± 0.85*^	15.53 ± 1.59*^	12.32 ± 1.28*^	25.71 ± 2.38*^	3.00 ± 0.46*^

Примечание. * – статистически значимое отличие от контрольной группы ($p < 0.05$); ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения ($p < 0.05$).

Гистологическими методами исследования у крыс групп опыта и сравнения установлены патоморфологические изменения ткани печени в виде острого гепатита с эозинофилией воспалительного инфильтрата и микровезикулярным стеатозом гепатоцитов; ткани головного мозга – очагового субарахноидального кровоизлияния. В тканях лёгких крыс опытной группы зафиксированы острый бронхит, васкулиты, эозинофилия; в группе сравнения – гиперплазия лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой бронхов, мелкие геморрагические инфаркты. У крыс контрольной группы не установлено патоморфологических изменений тканей органов (рис. 2).

В научной литературе, посвящённой изучению токсичности НЧ MoO_3 при однократном поступлении, имеется информация о накоплении данного наноматериала в печени крыс при внутрибрюшинной инъекции [Sizova, Miroshnikov, Kalashnikov, 2016]. В исследованиях, направленных на изучение токсических свойств микроразмерного аналога при однократной пероральной экспозиции, установлено увеличение концентрации молибдена в почках, печени и костях крыс, морских свинок, коз и коров [Бандман и др., 1989]. Согласно данным, представленным в токсикологическом профиле, микроразмерный молибден при пероральном поступлении депонирует практически во всех органах крыс и морских свинок [Agency for Toxic..., 2020]. В проведённом исследовании бионакопление НЧ и МЧ MoO_3 зафиксировано в одинаковом перечне органов. Отличительной особенностью бионакопления наноматериала является большая концентрация молибдена в органах крыс, чем при воздействии микроразмерного аналога (в 1.46–2.70 раза выше). Более выраженная степень бионакопления НЧ относительно МЧ, предположительно, обусловлена меньшими размерами, благодаря которым наноматериал эффективнее проникает через защитные барьеры организма [Huang, Cambre, Lee, 2017; Sukhanova et al., 2018; Truong et al., 2019]. Раствори-

мость НЧ MoO_3 возрастает с увеличением pH среды [Peña-Bahamonde et al., 2020], в связи с чем вероятно, что большая часть тестируемого наноматериала, поступившего в организм крыс, растворилась в щелочной среде кишечника, откуда вместе с получившимися в результате диссоциации ионами Mo^{6+} попадают в кровеносное русло и распространяются к органам и тканям. Исследование внутриклеточного распределения Mo^{6+} , проведённого на фибробластах дёсен человека, показало наибольшее содержание ионов в плазматической мембране (64.4% от общего количества). Ионы Mo^{6+} , преодолевшие плазматическую мембрану, накапливаются в цитоплазме (19.9%), митохондриях (8.4%), белках цитоплазмы и мембран (7.2%), ядре (0.1%) [Messer, Lucas, 2002].

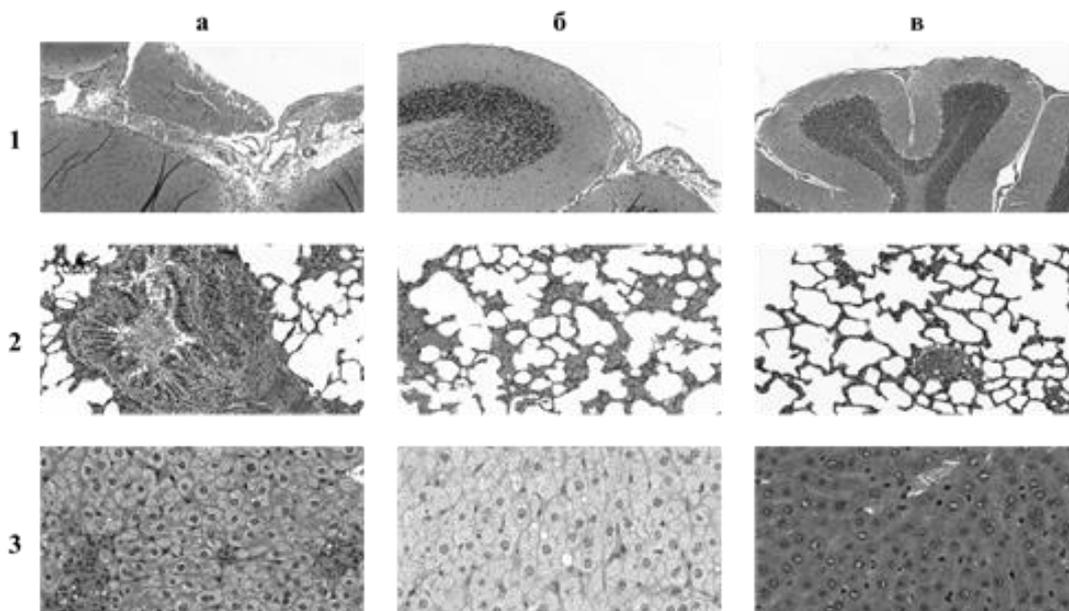


Рис. 2. Микрофотографии гистологических препаратов органов крыс, окраска гематоксилином и эозином:

1 – головной мозг (масштаб 100:1), 2 – лёгкие (масштаб 200:1), 3 – печень (масштаб 400:1); а – опытная группа, б – группа сравнения, в – контрольная группа

[Micrographs of histological preparations of the rat organs, hematoxylin and eosin stain:

1 – brain (scale 100:1), 2 – lungs (scale 200:1), 3 – liver (scale 400:1); а – experimental group, б – comparison group, в – control group]

В ряде исследований показано, что НЧ MoO_3 вызывают патоморфологические изменения тканей органов при внутрибрюшинных инъекциях. При однократном внутрибрюшинном введении в печени крыс зафиксированы обширные участки, подверженные дистрофическим изменениям и некрозу, что сопровождалось увеличением активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы [Sizova, Mirosnikov, Kalashnikov, 2016]. В настоящем исследовании при однократной пероральной экспозиции НЧ и МЧ MoO_3 патоморфологические изменения обнаружены в печени, лёгких и головном мозге. Развитие стеатоза паренхиматозной ткани печени при воздействии токсических веществ обуславливают нарушением синтеза апопротеина, вызванным блокадой ферментных систем, что приводит к нарушению переноса липопротеидов через мембрану гепатоцитов. Задерживаясь в цитоплазме, данные белки трансформируются и накапливаются в гепатоцитах в виде триглицеридов [Hautekeete, Degott, Benhamou, 1990; Малова, 2014]. Последствием накопления триглицеридов может стать разрушение лизосом, приводящее к высвобождению в цитоплазму катепсина В, способствующего развитию митохондриальной дисфункции, что усиливает продукцию внутриклеточных свободных радикалов [Li et al., 2008]. Свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов и усиливают продукцию провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), IL-8, IL-1 β , фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [Vožinović et al., 2020]. Продукты перекисного окисления липидов, ФНО- α и IL-6 способствуют активации клеток Ито (звёздчатые клетки печени), продуцирующих компоненты соединительной ткани, что проявляется в виде фиброза и, при дальнейшем развитии, цирроза [Zhang et al., 2016]. Способность НЧ MoO_3 вызывать окислительный стресс, приводящий к увеличению активности провоспалительных цитокинов, предположительно, является причиной развития воспалительных процессов в тканях лёгких и печени. Характерным явлением в ходе развития воспалительного процесса является гиперплазия лимфоидной ткани [Sirajuddin et al., 2016], что наблюдается в данном исследовании в лёгких крыс группы сравнения. Веро-

ятной причиной геморрагических инфарктов лёгких крыс группы сравнения может быть разрыв стенок сосудов, подверженных васкулиту в связи с дегенеративными изменениями внутренней эластической мембраны [Villa-Forte, 2020; Kaptein et al., 2021]. Предположительно, субарахноидальное кровоизлияние в головном мозге экспонированных крыс развивается по схожему механизму [Fuller, Manford, 2010].

В сердце и почках крыс не установлено патоморфологических изменений, несмотря на бионакопления тестируемых материалов. Возможно, это объясняется начальным этапом изменений, происходящих на субклеточном уровне, что невозможно установить с помощью световой микроскопии.

Заключение

По результатам выполненного исследования установлено, что тестируемый образец порошка MoO_3 является наноматериалом. НЧ MoO_3 обладают большей степенью бионакопления относительно микро-размерного химического аналога при однократном пероральном поступлении в сердце, лёгких, печени, почках и головном мозге. Как НЧ, так и МЧ MoO_3 вызывают патоморфологические изменения тканей органов. НЧ более токсичны, что подтверждается большим количеством погибших крыс в опытной группе относительно группы сравнения. Полученные результаты доказывают наличие токсических свойств у НЧ MoO_3 при пероральном поступлении, что накладывает ограничения на их использование в сельскохозяйственной отрасли и требует дальнейшего изучения возможных негативных эффектов, вызываемых данным наноматериалом.

Список источников

1. Бандман А.Л. и др. Вредные химические вещества. Неорганические соединения V-VIII групп: справочное издание. Л.: Химия, 1989. С. 313–323.
2. Малова И.Ю. Общее учение о дистрофиях (методическое пособие). Майкоп, 2014. 108 с.
3. Паренаго О.П. и др. Наночастицы сульфидов молибдена – новый класс добавок к углеводородным смазочным материалам // Доклады Академии Наук. 2002. Т. 383, № 1. С. 84–86.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Molybdenum. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2020. 246 p.
5. Assadi F. et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles (MoO_3 NPs) on thyroid hormones in female rats // Journal of Human Environment and Health Promotion. 2016. Vol. 1, № 4. P. 189–195.
6. Borodianskiy K., Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes // Diffusion Foundations. 2016. Vol. 9. P. 30–41.
7. Božinović K. et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes // Toxicology. 2020. Vol. 444. P. 1–11.
8. Bundshuh M. et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? // Environmental Science Europe. 2018. Vol. 30, № 1. P. 1–17.
9. Dror I., Yaron B., Berkowitz B. Abiotic soil changes induced by engineered nanomaterials: A critical review // Journal of Contaminant Hydrology. 2015. Vol. 181. P. 3–16.
10. Fazelipour S. et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat // Comparative Clinical Pathology. 2020. Vol. 29. P. 991–999.
11. Fu L. et al. Applications of graphene and Its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review // Nanomaterials (Basel). 2020. Vol. 10, № 6. P. 1–31.
12. Fuller G., Manford M. Subarachnoid hemorrhage // Neurology (Third edition). Elsevier Inc, 2010. P. 72–73.
13. Hautekeete M.L., Degott C., Benhamou J.P. Microvesicular steatosis of the liver // Acta Clinica Belgica. 1990. Vol. 45, № 5. P. 311–326.
14. Hewitt R.E., Chappel H.F., Powell J.J. Small and dangerous? Potential toxicity mechanisms of common exposure particles and nanoparticles // Current Opinion in Toxicology. 2020. Vol. 19. P. 93–98.
15. Huang Y.-W., Cambre M., Lee H.-J. The toxicity of nanoparticles depends on multiple molecular and physicochemical mechanisms // International Journal of Molecular Science. 2017. Vol. 18, № 12. P. 1–13.
16. Indrakumar J., Korrapati P.S. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action // Biological Trace Element Research. 2020. Vol. 194, № 1. P. 121–134.
17. Kaptein F.H.J. et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism // Thrombosis Research. 2021. Vol. 202. P. 162–169.
18. Lee S.H. et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles // Advanced Materials. 2008. Vol. 20, № 19. P. 3627–3632.
19. Li Z.Z. et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid – induced hepatic lipotoxicity // Hepatology. 2008. Vol. 47, № 5. P. 1495–1503.
20. Ma H.L. et al. Rice planting increases biological nitrogen fixation in acidic soil and the influence of light and food layer thickness // Journal of Soil Science and Plant Nutrition. 2021. Vol. 21. P. 341–348.
21. Messer R.L.W., Lucas L.C. Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions // Journal of Biomedical Materials Research. 2002. Vol. 59, № 3. P. 466–472.

22. Moussa M.G. et al. Molybdenum-induced effects on nitrogen uptake efficiency and recovery in wheat (*Triticum aestivum* L.) using ¹⁵N-labeled nitrogen with different N forms and rates // *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*. 2021. Vol. 184. P. 613–621.
23. Neme K. et al. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges // *Heliyon*. 2021. Vol. 7, № 12. P. 1–12.
24. Osman S.A. et al. The influence of MoO₃-NPs on agro-morphological criteria, genomic stability of DNA, biochemical assay, and production of common dry bean (*Phaseolus vulgaris* L.) // *Plant Physiology and Biochemistry*. 2020. Vol. 151. P. 77–87.
25. Peña-Bahamonde J. et al. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO₃ nanostructures // *Journal of Catalysis*. 2020. Vol. 381. P. 508–519.
26. Piracha S. et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications // *Scholar International Journal of Chemistry and Material Science*. 2021. Vol. 4, № 4. P. 40–45.
27. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine // *Journal of Nanobiotechnology*. 2004. Vol. 2, № 1. P. 1–6.
28. Shafiq M. et al. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry // *Foods*. 2020. Vol. 9, № 2. P. 1–27.
29. Shafique M., Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns // *Materials (Basel)*. 2019. Vol. 12, № 15. P. 1–32.
30. Sirajuddin A. et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings // *Radiographics*. 2016. Vol. 36, № 1. P. 53–70.
31. Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Kalashnikov V.V. Morphological and biochemical parameters in Wistar rats influenced by molybdenum and its oxide nanoparticles // *Agricultural Biology*. 2016. Vol. 6. P. 929–936.
32. Sobańska Z. et al. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2020. Vol. 33, № 1. P. 1–19.
33. Sonwani S. et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and Its associated impacts on human health: a review // *Front Sustain Cities*. 2021. Vol. 3. P. 1–20.
34. Sukhanova A. et al. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties // *Nanoscale Research Letters*. 2018. Vol. 13, № 44. P. 1–21.
35. Tran T.A. et al. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells // *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2014. Vol. 6, № 4. P. 2980–2986.
36. Truong L. et al. Systematic determination of the relationship between nanoparticle core diameter and toxicity for a series of structurally analogous gold nanoparticles in zebrafish // *Nanotoxicology*. 2019. Vol. 13, № 7. P. 879–893.
37. Villa-Forte A. Overview of vasculitis // *MSD Manual Professional Version*. 2020. URL: <https://www.msmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/vasculitis/overview-of-vasculitis> (дата обращения: 08.09.2022)
38. Xie G. et al. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology // *Nanomaterials (Basel)*. 2021. Vol. 11, № 12. P. 1–9.
39. Zhang C.-Y. et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, № 48. P. 10512–10522.
40. Zhang H. et al. Nanoscale molybdenum oxide improves plant growth and increases nitrate utilisation in rice (*Oryza sativa* L.) // *Food and Energy Security*. 2022. Vol. 11, № 2. 14 p.

References

1. Bandman A. L. et al. *Vrednye chimičeskie veščestva. Neorganičeskie soedineniya V-VIII grupp* [Harmful chemicals. Inorganic compounds of groups V-VIII. Reference book.]. Leningrad, Chimija Publ., 1989, pp. 313–323. (In Russ.).
2. Malova I. Yu. *Obščee učenie o distrofijach* [General doctrine of dystrophies (methodological guide)]. Majkop, 2014. 108 p. (In Russ.).
3. Parenago O.P. et al. [Molybdenum sulfide nanoparticles – a new class of application for hydrocarbon lubricants]. *Doklady Akademii Nauk*. V. 383, No 1 (2002): pp. 84–86. (In Russ.).
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Molybdenum. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2020. 246 p.
5. Assadi F. et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles (MoO₃ NPs) on thyroid hormones in female rats. *Journal of Human Environment and Health Promotion*. V. 1, No 4 (2016): pp. 189–195.
6. Borodianskiy K., Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes. *Diffusion Foundations*. V. 9 (2016): pp. 30–41.
7. Božinović K. et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Toxicology*. V. 444 (2020): pp. 1–11.
8. Bundshuh M. et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? *Environmental Science Europe*. V. 30, No 1 (2018): pp. 1–17.
9. Dror I., Yaron B., Berkowitz B. Abiotic soil changes induced by engineered nanomaterials: A critical re-

view. *Journal of Contaminant Hydrology*. V. 181 (2015): pp. 3-16.

10. Fazelpour S. et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat. *Comparative Clinical Pathology*. V. 29 (2020): pp. 991-999.

11. Fu L. et al. Applications of graphene and Its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review. *Nanomaterials* (Basel). V. 10, No 6 (2020): pp. 1-31.

12. Fuller G., Manford M. Subarachnoid hemorrhage. In: *Neurology* (Third edition). Elsevier Inc., 2010. pp. 72-73.

13. Hautekeete M.L., Degott C., Benhamou J.P. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clinica Belgica*. V. 45, No 5 (1990): pp. 311-326.

14. Hewitt R.E., Chappel H.F., Powell J.J. Small and dangerous? Potential toxicity mechanisms of common exposure particles and nanoparticles. *Current Opinion in Toxicology*. V. 19 (2020): pp. 93-98.

15. Huang Y.-W., Cambre M., Lee H.-J. The toxicity of nanoparticles depends on multiple molecular and physicochemical mechanisms. *International Journal of Molecular Science*. V. 18, No 12 (2017): pp. 1-13.

16. Indrakumar J., Korrapati P.S. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action. *Biological Trace Element Research*. V. 194, No 1 (2020): pp. 121-134.

17. Kaptein F.H.J. et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. V. 202 (2021): pp. 162-169.

18. Lee S.H. et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles. *Advanced Materials*. V. 20, No 19 (2008): pp. 3627-3632.

19. Li Z.Z. et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid – induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*. V. 47, No 5 (2008): pp. 1495-1503.

20. Ma H.L. et al. Rice planting increases biological nitrogen fixation in acidic soil and the influence of light and food layer thickness. *Journal of Soil Science and Plant Nutrition*. V. 21 (2021): pp. 341-348.

21. Messer R.L.W., Lucas L.C. Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions. *Journal of Biomedical Materials Research*. V. 59, No 3 (2002): pp. 466-472.

22. Moussa M.G. et al. Molybdenum-induced effects on nitrogen uptake efficiency and recovery in wheat (*Triticum aestivum* L.) using ¹⁵N-labeled nitrogen with different N forms and rates. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*. V. 184 (2021): pp. 613-621.

23. Neme K. et al. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges. *Heliyon*. V. 7, No 12 (2021): pp. 1-12.

24. Osman S.A. et al. The influence of MoO₃-NPs on agro-morphological criteria, genomic stability of DNA, biochemical assay, and production of common dry bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Plant Physiology and Biochemistry*. V. 151 (2020): pp. 77-87.

25. Peña-Bahamonde J. et al. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO₃ nanostructures. *Journal of Catalysis*. V. 381 (2020): pp. 508-519.

26. Piracha S. et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications. *Scholar International Journal of Chemistry and Material Science*. V. 4, No 4 (2021): pp. 40-45.

27. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*. V. 2, No 1 (2004): pp. 1-6.

28. Shafiq M. et al. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Foods*. V. 9, No 2 (2020): pp. 1-27.

29. Shafique M., Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of Its applications, environmental, health and safety concerns. *Materials* (Basel). V. 12, No 15 (2019): pp. 1-32.

30. Sirajuddin A. et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. *Radiographics*. V. 36, No 1 (2016): pp. 53-70.

31. Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Kalashnikov V.V. Morphological and biochemical parameters in Wistar rats influenced by molybdenum and its oxide nanoparticles. *Agricultural Biology*. V. 6 (2016): pp. 929-936.

32. Sobańska Z. et al. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. V. 33, No 1 (2020): pp. 1-19.

33. Sonwani S. et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and Its associated impacts on human health: a review. *Front Sustain Cities*. V. 3 (2021): pp. 1-20.

34. Sukhanova A. et al. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Research Letters*. V. 13, No 44 (2018): pp. 1-21.

35. Tran T.A. et al. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*. V. 6, No 4 (2014): pp. 2980-2986.

36. Truong L. et al. Systematic determination of the relationship between nanoparticle core diameter and toxicity for a series of structurally analogous gold nanoparticles in zebrafish. *Nanotoxicology*. V. 13, No 7 (2019): pp. 879-893.

37. Villa-Forte A. Overview of vasculitis. MSD Manual Professional Version. Available at: <https://www.msdmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/vasculitis/overview-of-vasculitis> (accessed 08.09.2022)

38. Xie G. et al. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology. *Nanomaterials* (Basel). V. 11, No 12 (2021): pp. 1-9.

39. Zhang C.-Y. et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World Journal of Gastroenterology*. V. 22, No 48 (2016): pp. 10512-10522.

40. Zhang H. et al. Nanoscale molybdenum oxide improves plant growth and increases nitrate utilisation in rice (*Oryza sativa* L.). *Food and Energy Security*. V. 11, No 2 (2022): 14 p.

Статья поступила в редакцию 12.09.2022; одобрена после рецензирования 21.09.2022; принята к публикации 29.09.2022.

The article was submitted 12.09.2022; approved after reviewing 21.09.2022; accepted for publication 29.09.2022.

Информация об авторах

Нина Владимировна Зайцева – znv@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, доктор медицинских наук, академик РАН, научный руководитель;

Марина Александровна Землянова – zem@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>, доктор медицинских наук, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики, профессор кафедры микробиологии и иммунологии ПГНИУ, профессор кафедры охраны окружающей среды ПНИПУ;

Марк Сергеевич Степанков – stepankov@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>, младший научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики;

Анна Михайловна Игнатова – iampstu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>, доктор технических наук, научный сотрудник лаборатории физических основ прочности;

Анастасия Александровна Довбыш – dovnastja@yandex.ru, токсиколог отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики;

Анна Владимировна Недошитова – nedoshitova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6514-7239>, научный сотрудник отдела химико-аналитических методов исследования;

Марина Валерьевна Волкова – volkova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0600-4075>, научный сотрудник отдела химико-аналитических методов исследования.

Information about the authors

Nina V. Zaitseva – znv@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>, doctor of medicine, academician of RAS, Scientific Director;

Marina A. Zemlyanova – zem@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>, doctor of medicine, head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics, professor of Department of Microbiology and Immunology of PSU, professor of Department of Environmental Security of PNRPU;

Mark S. Stepankov – stepankov@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>, junior researcher of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics;

Anna M. Ignatova – iampstu@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>, doctor of technical science, researcher of laboratory of physical foundations of strength;

Anastasiya A. Dovbysh – dovnastja@yandex.ru, toxicologist of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics;

Anna V. Nedoshytova – nedoshitova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6514-7239>, researcher of Department of Analytical Chemistry Analysis;

Marina V. Volkova – volkova@fcrisk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0600-4075>, researcher of Department of Analytical Chemistry Analysis.

Вклад авторов:

Зайцева Н. В. – научное руководство; доработка текста; итоговые выводы.

Землянова М. А. – концепция исследования; доработка текста; итоговые выводы.

Степанков М. С. – проведение эксперимента *in vivo*; написание исходного текста; статистическая обработка материала.

Игнатова А. М. – проведение эксперимента *in vivo*; изучение физических свойств нано- и микрочастиц.

Довбыш А. А. – гистологическое исследование.

Недошитова А. В. – определение концентрации молибдена в органах.

Волкова М. В. – определение концентрации молибдена в органах.

Contribution of the authors:

Zaitseva N. V. - scientific management; revision of the text; final conclusions.

Zemlyanova M. A. – research concept; revision of the text; final conclusions.

Stepankov M. S. – conducting an experiment *in vivo*; writing the draft; statistical processing of the material.

Ignatova A. M. – conducting an experiment *in vivo*; physical properties of nano- and microparticles research.

Dovbysh A. A. – histological examination.

Nedoshytova A. V. – determination of the concentration of molybdenum in organs.

Volkova M. V. – determination of the concentration of molybdenum in organs.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.