

ЭКОЛОГИЯ

УДК 546.62;546.73;546.711

DOI: 10.17072/1994-9952-2019-3-320-....

М. А. Землянова^{a,b,c}, А. М. Игнатова^{a,c}

^a ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь, Россия

^b Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

^c Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия

**ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
ТКАНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОДИСПЕРСНЫХ
ОКСИДОВ ПЕРЕХОДНЫХ И ЛЕГКИХ МЕТАЛЛОВ И
НЕМЕТАЛЛОВ**

Проведено исследование морфологических изменений тканей внутренних органов у мышей линии *BALB/C* при пероральном введении суспензий нанодисперсных оксидов алюминия, кобальта, марганца и кремния. Расчет доз для ежедневного введения животным опытной группы осуществляли с учетом установленной ранее LD_{50} для каждого вещества. В результате исследования установлено, что характерными морфологическими изменениями при воздействии нанодисперсных частиц оксидов переходных металлов (марганца и кобальта) являются изменения в тканях тимуса, при воздействии оксидов легких металлов (алюминия) – ткани костного мозга, оксидов неметаллов (кремния) – ткани надпочечников. Наибольшие морфологические изменения в тканях легких при воздействии исследуемых наноразмерных частиц наблюдаются при воздействии оксидов переходных металлов (марганца и кобальта).

Ключевые слова: наночастицы; оксид алюминия; оксид кобальта; оксид марганца; оксид кремния; морфологические изменения в тканях.

М. А. Zemlianova^{a,b,c}, А. М. Ignatova^{a,c}

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

^b Perm State University, Perm, Russian Federation

^c Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

**INVESTIGATION OF MORPHOLOGICAL CHANGES
OF TISSUES OF THE INTERNAL BODIES OF THE
LABORATORY ANIMALS UNDER EXPOSURE TO
NANODISPERSED OXIDES OF TRANSIENT AND LIGHT
METALS AND NONMETALS**

A comparative study of morphological changes in the tissues of internal organs was performed in *BALB/C* mice by oral administration. The introduction of suspensions of nanodispersed oxides of aluminum, cobalt, manganese and silicon. Calculation of doses for daily administration to animals of the experimental group was carried out taking into account the previously established LD_{50} for each substance. As a result of the study, it was established that characteristic morphological changes when exposed to nodisperse particles of transition metal oxides (manganese and cobalt) are changes in thymus tissues, when exposed to light metal oxides (aluminum) – bone marrow tissue, exposure to oxides non-metals (silicon) - adrenal tissue. The greatest morphological changes in the tissues of the lungs when exposed to the studied nano-scale particles are observed when exposed to oxides of transition metals (manganese and cobalt).

Key words: nanoparticles; aluminum oxide; cobalt oxide; manganese oxide; silicon oxide; morphological changes in tissues.

В настоящее время индустрия производства нанодисперсных материалов и товаров с их использованием находится в состоянии стабильного роста [Макаров, 2012; Фролов, Рыжкин, 2015; Фролов, Лаврентьева, Польшинцев 2016]. По данным международного патентного поиска, проведенного

за 2007–2017 гг. количество изобретений в области синтеза новых наноразмерных частиц ежегодно увеличивается на 5–7%. Среди всех изобретений в области использования нанодисперсных материалов, доля относящихся к медицине составляет порядка 23%. При этом в общей доле инноваций, количество разработок с оксидными нанодисперсными частицами составляет 38%. Доля инноваций в области химических технологий, предполагающих применение нанодисперсных материалов за анализируемый период возрастает стабильными темпами на 3% в год, доля использования оксидных наноразмерных частиц – от 9 до 18%.

По данным международных баз цитирования количество индексируемых англоязычных и русскоязычных публикаций по результатам исследований в области нанотоксикологии за последние 6 лет составило порядка 3 120 и 986 публикаций соответственно.

В совокупности результаты патентного поиска и анализа баз цитирования подтверждают тенденцию активного темпа развития и внедрения нанодисперсных материалов, опережающего изучения последствий воздействия данных материалов на организм человека и окружающую среду [Трифорова, Ширкин, 2009; О концепции..., 2011; Развитие системы..., 2013; Хмельницкий, Ларин, Лучинин, 2015].

За последние 10 лет накоплен значительный опыт в области нанотоксикологии по вопросу воздействия оксидных наноразмерных частиц. При этом анализ данных системы цитирования показал, что доля исследований, проводимых *in vitro*, значительно больше по сравнению с исследованиями *in vivo* [Богатырев, 2014; Характеристика регуляторных..., 2014; Хайруллин, Самарин, 2014]. В работах ряда авторов показано, что исследования, проведенные на клеточном материале, не позволяют выявить характерные морфологические изменения тканей внутренних органов, что недостаточно для всесторонней оценки негативного эффекта воздействия нанодисперсного вещества [Руководство ..., 2010; Землянова, Акафьева, 2014].

Таким образом, исследования комплексного характера, проводимые зарубежными исследователями [Genotoxicity induced..., 2018; Direct evidence..., 2018; Response of..., 2018; Cellular alterations..., 2019], позволяющие в сравнении наблюдать эффекты различных нанодисперсных веществ, остаются актуальными на сегодняшний день.

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение морфологических изменений тканей внутренних органов (сердце, легкие, печень, селезенка, желудок, почки, тонкий и толстый

кишечник, костный мозг, тимус, семенники, надпочечники, головной мозг) при воздействии нанодисперсных оксидов лёгких и переходных металлов и неметаллов.

Материал и методы исследования

Материал

Для проведения исследований по оценке воздействия переходных металлов использовали порошок нанодисперсного оксида кобальта (рег. номер CAS 1308-06-1, размер частиц 20–50 нм) и оксида марганца (рег. номер CAS 313-13-09, размер частиц 34–39 нм); для оценки воздействия легких металлов – порошок нанодисперсного оксида алюминия (рег. номер CAS 1344-28-1, размер частиц 13–20 нм); для оценки воздействия неметаллов – порошок нанодисперсного оксида кремния (рег. номер CAS 7631-86-9, размер частиц 25–35 нм).

Для получения рабочей суспензии исследуемых веществ в качестве растворителя использовали бидистиллированную воду (ТУ 6-09-2502-77). Для равномерного распределения частиц в объеме суспензии проводили ультразвуковую обработку на ультразвуковом гомогенизаторе Sonopuls Hd 3200 (Bandelin, Германия) при комнатной температуре в течение 15 мин. в режиме непрерывной пульсации на 80%-ной мощности.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов белых мышей линии BALB/C массой 15–30 г.

Методы исследования

Эксперименты с лабораторными животными выполнены в соответствии с требованиями методических указаний (МУ 1.2.2520-09) «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов» методом Лима [A method for..., 1961], этического комитета ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения и в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных [Guide for the care..., 2011]. Животные на протяжении всего эксперимента содержались в условиях лабораторного вивария (по 4 особи в полипропиленовых клетках стандартного размера Т/3) на полусинтетическом рационе. Доступ к корму и питью не ограничивали. Температура в помещениях в период наблюдения составляла $23.0 \pm 2.0^\circ\text{C}$, влажность воздуха – $60.0 \pm 5.0\%$.

При оценке каждого нанодисперсного вещества рандомизация животных выполнена на четыре опытные группы и одну контрольную группу по 12 особей в каждой. Всего в исследовании использовано 60 особей. Животным опытных групп ежедневно однократно в объеме 0.2 мл вводили водные суспензии исследуемых веществ при помощи

металлического атравматического зонда (ГОСТ 32296-2013) в течение 14 сут. Контрольная группа получала бидистиллированную воду без веществ в эквивалентном объеме. Расчет доз для ежедневного введения животным опытной группы осуществляли с учетом установленной ранее LD50 для каждого вещества (CoO = 2000 мг/кг, MnO = 2340 мг/кг, Al₂O₃ = 2000 мг/кг, SiO₂ = 4638 мг/кг).

Введение веществ осуществляли по схеме: в первые 4 дня ежедневно вводили дозу, равную 1/10 LD50, затем каждые последующие 4 дня дозу увеличивали в 1.5 раза. У животных после выведения из эксперимента методом декапитации извлекали висцеральные органы (сердце, легкие, печень, селезенка, желудок, почки, тонкий и толстый кишечник, костный мозг, тимус, семенники, надпочечники, головной мозг).

Отобранные образцы фиксировали в 10%-ном забуференном нейтральном формалине. Дегидратацию фиксированных кусочков тканей в спиртах и инфильтрацию в парафине проводили в автоматическом гистологическом процессоре «Excelsior ES» (Thermo Scientific, Германия). Далее фрагменты заливали гомогенизированной парафиновой средой «Histomix» на станции заливки блоков модульного типа «Histo Star» (Thermo Scientific, Германия). Для получения гистологических препаратов изготавливали парафиновые срезы (3–4 микрона) на санном микротоме «Microm HM 450» (Thermo Scientific, Германия), которые окрашивали по общепринятой методике гематоксилином и эозином в роботе-окрашивателе «Varistain Gemini ES» (Thermo Scientific, Германия). Заключение покровными стеклами выполняли аппаратом «Clearvue ES» (Thermo Scientific, Германия). Полученные микропрепараты исследовали на светоптическом микроскопе Axio Lab A1 (Carl Zeiss, Германия), микрофотографии выполняли на светоптическом микроскопе MEIJI (Япония) с установленной камерой microscopy VISION (Канада) при увеличении × 100, × 200, × 400. Анализ изображений был проведен с помощью программного обеспечения ImageJ-FiJi.

Для сравнительной оценки тяжести морфологических изменений тканей легких были определены: фрактальная размерность альвеолярного рисунка и коэффициент сферичности альвеолярных пространств. Коэффициент сферичности определяет близость формы элемента альвеолярного пространства к идеальной сфере. Для этого были отобраны наиболее показательные изображения тканей легких животных опытных и контрольной групп. Предварительно эти изображения были обработаны методами бинаризации и скелетонизации.

Оценку статистической значимости различий между групповыми показателями проводили мето-

дом определения F-критерия Фишера при заданном уровне значимости ($p \leq 0.05$).

Результаты и их обсуждение

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка морфологических изменений исследуемых тканей и органов животных опытной группы после однократного введения нанодисперсных частиц оксидов легких, переходных металлов и неметаллов позволила установить общие изменения в тканях легких, селезенки и тонкого кишечника. В опытных группах относительно контрольной группы отмечены более выраженные изменения в тканях легких в виде дистрофических явлений эндотелия, гиперплазии лимфоидной ткани и эозинофилии инфильтрата; в тканях селезенки в виде гиперплазии лимфоидной ткани с увеличением объема белой пульпы до 70%; в тканях тонкого кишечника – в виде энтерита с увеличением количества эозинофилов. Данные морфологические изменения сопоставимы с результатами ряда отечественных исследований [Зайцева, Землянова, Акафьева, 2013; Зайцева и др., 2018]. При воздействии нанодисперсных частиц оксида кобальта и марганца установлены морфологические изменения тканей тимуса в виде признаков умеренного иммунного ответа. Морфологические изменения костного мозга в виде гиперплазии с частичной редукцией жировой ткани и костных балок характерны при воздействии нанодисперсных частиц оксида алюминия. При воздействии нанодисперсного оксида кремния установлены морфологические изменения тканей надпочечников в виде полнокровия синусоидных капилляров с диапедозом единичных эритроцитов. При микроскопировании и оценке гистологических препаратов сердца, печени, селезенки, желудка, почек, толстого кишечника, семенников, головного мозга самцов мышей опытных групп, видимых морфологических изменений в структуре тканей относительно контрольной группы не установлено. Визуальная оценка гистологических срезов органов животных контрольной группы не выявила морфологических изменений.

Количественная сравнительная оценка тяжести морфологических изменений в тканях легких проведена по показателям фрактальной размерности альвеолярного рисунка и коэффициента сферичности альвеолярных пространств [Зайцева и др., 2018]. Пример исходных изображений, использованных для оценки количественных показателей, представлен на рис. 1.

На рис. 2 представлена графическая зависимость, демонстрирующая фрактальную размерность альвеолярного рисунка легких у животных контрольной и опытных групп. В таблице представлены численные характеристики коэффициен-

та сферичности альвеолярных пространств и показателя фрактальной размерности.

Показатели фрактальной размерности и коэффициента сферичности альвеолярного рисунка всех опытных групп достоверно отличаются от показателя контроля ($p = 0.0001-0.012$). При воздействии наноразмерных частиц оксида кобальта и марганца величина фрактальной размерности в 1.2 раза меньше, чем аналогичный показатель в контроле ($F_{3,3} = 5.1$; $F_{4,8} = 11.7$; $p = 0.007-0.012$). При воздействии наноразмерных частиц оксида кобальта, марганца, алюминия и кремния величина коэффициента сферичности превысила в 1.3-2.2 раза аналогичный показатель в контрольной группе ($p = 0.0001-0.0054$).

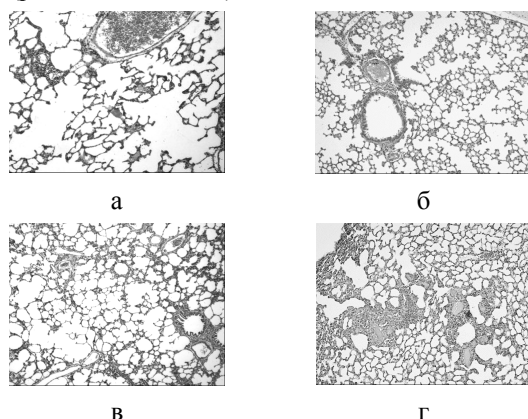


Рис. 1. Ткани легких животных опытных групп при воздействии нанодисперсных частиц:

а – оксида кобальта (окр. г-э, $\times 100$), б – оксида марганца (окр. г-э, $\times 200$), в – оксида алюминия (окр. г-э, $\times 100$), г – оксида кремния (окр. г-э, $\times 100$)

Таким образом, сравнительное исследование морфологических изменений тканей внутренних органов самцов мышей линии *BALB/C* при воздействии нанодисперсных оксидов лёгких и переходных металлов и неметаллов показало, что воздействие нанодисперсных частиц оксидов переходных металлов и легких металлов и неметаллов приводит к морфологическим изменениям тканей легких, селезенки и тонкого кишечника. Характерными при воздействии нанодисперсных частиц оксидов переходных металлов являются изменения в тканях тимуса, при воздействии оксидов легких металлов – ткани костного мозга, воздействию оксидов неметаллов – ткани надпочечников.

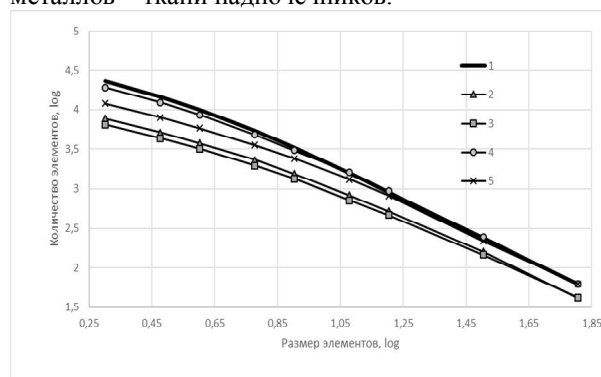


Рис. 2. Зависимости, характеризующие фрактальную размерность альвеолярного рисунка легких мышей:

1 – контрольная группа и многократное воздействие оксидных наноразмерных частиц: 2 – оксид кобальта, 3 – оксид марганца, 4 – оксид алюминия, 5 – оксид кремния

Характеристика фрактальной размерности альвеолярного рисунка и коэффициента сферичности альвеолярных пространств тканей легких самцов мышей линии *BALB/C* при воздействии нанодисперсных оксидов кобальта, марганца, алюминия и кремния

Показатель	Контрольная группа	Нанодисперсные частицы			
		Оксиды переходных металлов		Оксид легкого металла (оксид алюминия)	Оксид неметалла (оксид кремния)
		Оксид кобальта	Оксид марганца		
Фрактальная размерность альвеолярного рисунка, D ($M \pm m$)	1.750 ± 0.001	$1.418 \pm 0.001^*$ ($F_{3,3} = 5.1$; $p = 0.012$)	$1.398 \pm 0.001^*$ ($F_{4,8} = 11.7$; $p = 0.007$)	$1.670 \pm 0.001^*$ ($F_{6,2} = 10.5$; $p = 0.001$)	$1.541 \pm 0.001^*$ ($F_{5,1} = 12.8$; $p = 0.006$)
Коэффициент сферичности альвеолярных пространств, $k_{сф}$ ($M \pm m$)	0.30 ± 0.02	$0.67 \pm 0.04^*$ ($F_{1,2} = 1.4$; $p = 0.0004$)	$0.57 \pm 0.03^*$ ($F_{1,4} = 3.0$; $p = 0.0001$)	$0.41 \pm 0.05^*$ ($F_{1,2} = 1.8$; $p = 0.0012$)	$0.52 \pm 0.04^*$ ($F_{1,6} = 1.9$; $p = 0.0054$)

* достоверное отличие от контрольной группы.

Наибольшие морфологические изменения в тканях легких при воздействии исследуемых наноразмерных частиц наблюдаются при воздействии оксидов переходных металлов (марганца и кобальта).

Библиографический список

Богатырев В.А. Лабораторная диагностическая система токсичности наноматериалов // Извест-

- тия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика. 2014. № 6. С. 3–14.
- Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акафьева Т.И. Негативные эффекты наночастиц оксида марганца при ингаляционном поступлении в организм // Экология человека. 2013. № 11. С. 25–29.
- Зайцева Н.В. и др. Морфологические изменения тканей легких мышей при воздействии наноразмерных частиц оксида никеля // Российские нанотехнологии. 2018. Т. 13, № 7–8. С. 44–50.
- Землянова М.А., Акафьева Т.И. Оценка кумулятивного действия нанодисперсного диоксида кремния в эксперименте *in vivo* // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2014. Вып. 4. С. 101–104.
- Макаров Д.В. Конкуренентоспособность нанотехнологической индустрии Российской Федерации как сегмента мирового рынка нанотехнологий // Вестник КРАУНЦ. Физико-математические науки. 2012. № 2. С. 74–79.
- О концепции обеспечения единства измерений, стандартизации, оценки соответствия и безопасности использования нанотехнологий, наноматериалов и продукции наноиндустрии в Российской Федерации до 2015 года / Элькин Г.И. и др. // Метрологическое обеспечение нанотехнологий и продукции наноиндустрии. М.: Логос, 2011. С. 132–146.
- Развитие системы оценки безопасности и контроля наноматериалов и нанотехнологий в Российской Федерации / Онищенко Г.Г. и др. // Гигиена и санитария. 2013. № 1. С. 4–11.
- Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н. Карпищенко, С.В. Грачева. М.: Профиль-2С, 2010. 358 с.
- Трифонов Т.А., Ширкин Л.А. Экологическая безопасность наночастиц, наноматериалов и нанотехнологий: учеб. пособие. Владимир: Изд-во Владимир. гос. ун-та, 2009. 64 с.
- Фролов Д.П., Лаврентьева А.В., Польшцев И.Д. Институциональные проблемы развития наноиндустрии: мировой и Российский опыт // Национальные интересы: приоритеты и безопасность. 2016. Т. 12, № 3 (336). С. 79–92.
- Фролов Д.П., Рыжкин В.В. Дискуссионные вопросы политики регулирования российской наноиндустрии // Вестник Волгоградского государственного университета. Сер. 3: Экономика. Экология. 2015. № 1. С. 50–59.
- Хайруллин Р.З., Самарин Е.В. Особенности обеспечения безопасных условий труда работников предприятий наноиндустрии // Вестник Казанского технологического университета. 2014. № 15. С. 331–333.
- Характеристика регуляторных систем у детей при воздействии химических факторов среды обитания / Ланин Д.В. и др. // Гигиена и санитария. 2014. № 2. С. 23–26.
- Хмельницкий И.К., Ларин А.В., Лучинин В.В. Современное состояние нормативно-методического обеспечения безопасности нанотехнологий в Российской Федерации // Биотехносфера. 2015. № 5(41). С. 95–103.
- A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / Lim R.K. et al. // Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. 1961. № 130. P. 336–353.
- Cellular alterations in midgut cells of honey bee workers (*Apis mellifera* L.) exposed to sublethal concentrations of CdO or PbO nanoparticles or their binary mixture / Dabour K. et al. // Science of the Total Environment. 2019. Vol. 651 (Pt. 1). P. 1356–1367.
- Direct evidence for surface long-lived superoxide radicals photo-generated in TiO₂ and other metal oxide suspensions / Wang D. et al. // Physical Chemistry Chemical Physics. 2018. Vol. 20, № 28. P. 18978–18985.
- Genotoxicity induced by metal oxide nanoparticles: a weight of evidence study and effect of particle surface and electronic properties / Golbamaki A. et al. // Nanotoxicology. 2018. Vol. 12, № 10. P. 1113–1129.
- Guide for the care and use of laboratory animals / National Research Council of the national academies. Washington: The national academies press, 2011. 248 p.
- Response of the antioxidant enzymes of rats following oral administration of metal-oxide nanoparticles (Al₂O₃, CuO, TiO₂) / Canli E.G. et al. // Environmental science and pollution research international. 2019. Vol. 26, № 1. P. 938–945.

References

- Bogatyrev V.A. [Laboratory diagnostic system for the toxicity of nanomaterials]. *Izvestija vysšich učebnyh zavedenij. Prikladnaja nelinejnaja dinamika*. N 6 (2014): pp. 3-14. (In Russ.)
- Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Akaf'eva T.I. [Negative effects of manganese oxide nanoparticles upon inhalation]. *Ėkologiya čeloveka*. N 11 (2013): pp. 25-29. (In Russ.)
- Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Ignatova A.M., Stepankov M.S. [Morphological changes in the tissues of the lungs of mice when exposed to nanoscale particles of nickel oxide]. *Rossijskie nanotechnologii*. V. 13, N 7-8 (2018): pp. 44-50. (In Russ.)
- Zemlyanova M.A., Akaf'eva T.I. [Evaluation of the cumulative effect of nano-dispersed silicon dioxide in an *in vivo* experiment]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 4 (2014): pp.

- 101-104. (In Russ.)
- Makarov D.V. [Competitiveness of the nanotechnology industry of the Russian Federation as a segment of the global nanotechnology market]. *Vestnik KRAUNC. Fiziko-matematičeskie nauki*. N 2 (2012): pp. 74-79. (In Russ.)
- El'kin G.I., Krutikov V.N., Lakhov V.M., Kononogov S.A., Zolotarevskii Yu.M. [About "The concept of ensuring the uniformity of measurement, standardization, conformity assessment and safety of the use of nanotechnology, nanomaterials and nanoindustry products in the Russian Federation until 2015". *Metrologičeskoe obespečenie nanotekhnologii i produkcii nanoindustrii* [Metrological support of nanotechnology and nanoindustry products]. Moscow, Logos Publ., 2011, pp. 132-146. (In Russ.)
- Onishchenko G G., Tutel'yan V A., Gmshinskii I V., Khotimchenko S.A. [Development of a safety assessment and control system for nanomaterials and nanotechnologies in the Russian Federation]. *Gigiena i sanitarija*. N 1 (2013): pp. 4-11. (In Russ.)
- Karpishchenko S.V. Grachev N.N., eds.. *Rukovodstvo po laboratornym životnym i al'ternativnym modeljam v biomedicinskih issledovanijach* [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Moscow, Profil'-2S Publ., 2010, 358 p. (In Russ.)
- Trifonova T.A., Shirkin L.A. *Ėkologičeskaja bezopasnost' nanočastic, nanomaterialov i nanotekhnologii* [Ecological safety of nanoparticles, nanomaterials and nanotechnologies]. Vladimir, Izd-vo Vladim. gos. un-ta Publ., 2009, 64 p. (In Russ.)
- Frolov D.P., Lavrent'eva A.V., Polyntsev I.D. [Institutional problems of the development of nanoindustry: global and Russian experience]. *Nacional'nye interesy: priority i bezopasnost'*. V. 12, N 3 (336) (2016): pp. 79-92. (In Russ.)
- Frolov D.P., Ryzhkin V.V. [Discussion policy issues of regulation of the Russian nanoindustry]. *Vestnik VolGU. Serija 3: Ėkonomika. Ėkologija*. N 1 (2015): pp. 50-59. (In Russ.)
- Khairullin R.Z., Samarin E.V. [Features of ensuring safe working conditions for workers of nanoindustry enterprises]. *Vestnik Kazanskogo tehnologičeskogo universiteta*. N 15 (2014): pp. 331-333. (In Russ.)
- Lanin D.V., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V., Dianova D.G. [Characteristic of regulatory systems in children when exposed to chemical factors of the environment]. *Gigiena i sanitarija*. N 2 (2014): pp. 23-26. (In Russ.)
- Khmel'nitskii I.K., Larin A.V., Luchinin V.V. [The current state of regulatory and methodological safety of nanotechnology in the Russian Federation]. *Biotechnosfera*. N 5(41) (2015): pp. 95-103. (In Russ.)
- Lim R.K., Rink K. G., Glass H.G. et al. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. N 130 (1961): pp. 336-353.
- Dabour K., Al Naggar Y., Masry S., Naiem E., Giesy J.P. Cellular alterations in midgut cells of honey bee workers (*Apis mellefera* L.) exposed to sublethal concentrations of CdO or PbO nanoparticles or their binary mixture. *Science of the Total Environment*. V. 651 (Pt 1) (2019): pp. 1356-1367.
- Wang D., Zhao L., Wang D., Yan L., Jing C., Zhang H., Guo L.H., Tang N. Direct evidence for surface long-lived superoxide radicals photo-generated in TiO₂ and other metal oxide suspensions. *Physical Chemistry Chemical Physics*. V. 20(28) (2018): pp. 18978-18985.
- Golbamaki A., Golbamaki N., Sizochenko N., Rasulev B., Leszczynski J., Benfenati E. Genotoxicity induced by metal oxide nanoparticles: a weight of evidence study and effect of particle surface and electronic properties. *Nanotoxicology*. V. 12, N 10 (2018): pp. 1113-1129.
- Guide for the care and use of laboratory animals. National Research Council of the national academies. Washington, The national academies press, 2011, 248 p.
- Canli E.G., Ila H.B., Canli M. Response of the antioxidant enzymes of rats following oral administration of metal-oxide nanoparticles (Al₂O₃, CuO, TiO₂). *Environmental science and pollution research international*. V. 26, N 1 (2019): pp. 938-945.

Поступила в редакцию 22.07.2019

Об авторах

Землянова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0002-8013-9613

About the authors

Zemlianova Marina Alexandrovna, Doctor of Medical Science, professor, Head of the Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods
FBSI «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health».

614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
zem@fcrisk.ru; (342)2363930
профессор кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности
ФГБОУВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
614990, Пермь, ул. Букирева, 15
профессор кафедры охраны окружающей среды
ФГБОУВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29

Игнатова Анна Михайловна, кандидат технических наук, научный сотрудник
ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
ORCID: 0000-0001-9075-3257
614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;
iampstu@gmail.ru; (342) 2198369
ведущий научный сотрудник Пермского краевого центра охраны труда
ФГБОУВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»
614990, Пермь, Комсомольский пр., 29

ORCID: 0000-0002-8013-9613
82, Monastyrskaja str., Perm, Russia, 614045;
zemlyanova@fcrisk.ru (342) 2363930
Professor of the Department of human ecology and life safety
Perm State University.
15, Bukirev str., Perm, Russia, 614990
Professor of the Department of environmental protection
Perm National research Polytechnic University.
29, Komsomolsky Pr., Perm, Russia, 614990

Ignatova Anna Mihailovna, candidate of technical sciences, Researcher of the the Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods
FBSI «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health».
ORCID: 0000-0001-9075-3257
82, Monastyrskaja str., Perm, Russia, 614045;
iampstu@gmail.ru; (342) 2198369
Leading Researcher of the Perm Territory Center for Occupational Safety and Health Federal State Educational Institution of Higher Education
Perm National Research Polytechnic University.
29, Komsomolskij pr. Perm, Russia, 614990

Информация для цитирования:

Землянова М.А., Игнатова А.М. Исследование морфологических изменений тканей внутренних органов лабораторных животных при воздействии нанодисперсных оксидов переходных и легких металлов и неметаллов // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2019. Вып. 3. С. 320–326. DOI: 10.17072/1994-9952-2019-3-320-326.

Zemlianova M.A., Ignatova A.M. [Investigation of morphological changes of tissues of the internal bodies of the laboratory animals under exposure to nanodispersed oxides of transient and light metals and nonmetals]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 3 (2019): pp.320-326. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2019-3-320-326.

