



**ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»**



**ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»**

# **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОДИСПЕРСНОГО ОКСИДА МАРГАНЦА В ПОДОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТАХ**

**Акафьева Т.И.**

**Научный руководитель –  
д.м.н. Землянова М.А.**

**VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием  
«Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения  
при воздействии факторов среды обитания»  
13-15 мая 2015 года г.Пермь**

# Актуальность исследования

**Наноразмерные частицы  $MnO_2$**  - высокоперспективный наноматериал для создания высокотехнологичных компонентов, используемых **в нанoeлектронике, нанооптике, нанохимии, при производстве:**

- ✓ матриц наномангнитных и сорбирующих материалов
- ✓ сенсорных электродов, биосенсоров, катодных катализаторов, полупроводниковых термистеров

✓ Прогнозируемые объемы поступления в объекты окружающей среды нанодисперсного оксида марганца (в том числе и водные объекты) – 100 тонн в год. (10% от объема производства)

**Ожидаемые объемы получения и использования** данного материала при производстве продукции составляют **до 1000 тонн в год**

Оценивается как **массово выпускаемый продукт** (в соответствии с МР 1.2.2522-09 по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека)

# **Цель исследования:**

**выявление и сравнительная характеристика  
негативных эффектов при пероральном  
поступлении водной суспензии нанодисперсного  
оксида марганца в условиях подострого и  
хронического эксперимента**

# Физико-химические свойства нанодисперсного оксида марганца (рег. номер CAS 313-13-09)

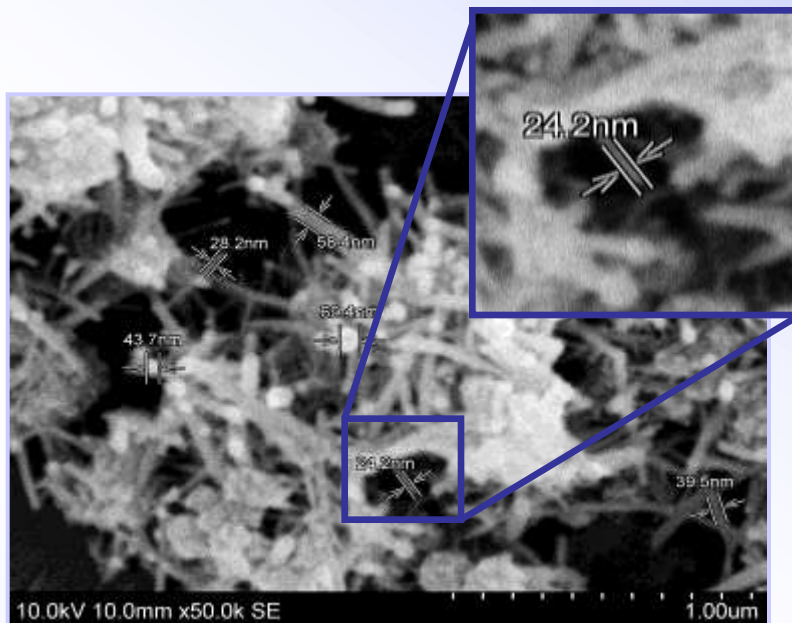
Структурная формула  
(мол. масса) -  $\text{MnO}_2$   
(86,94 а. е. м.)

Фазовый состав частиц  
- **аморфный**  
(структура бернессита)

Размер частиц  
(% от общего числа)  
**15-25 нм (93,4%)**  
**30-90 нм (6,6 %)**

Форма частиц –  
**несферическая**  
(игольчатая)

Растворимость в воде,  
жирах - **нерастворимы,**  
**гидрофильны**

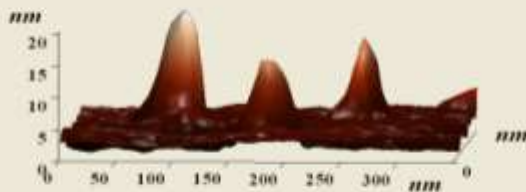


Изображение частиц нанодисперсного  $\text{MnO}_2$  с помощью метода сканирующей электронной микроскопии

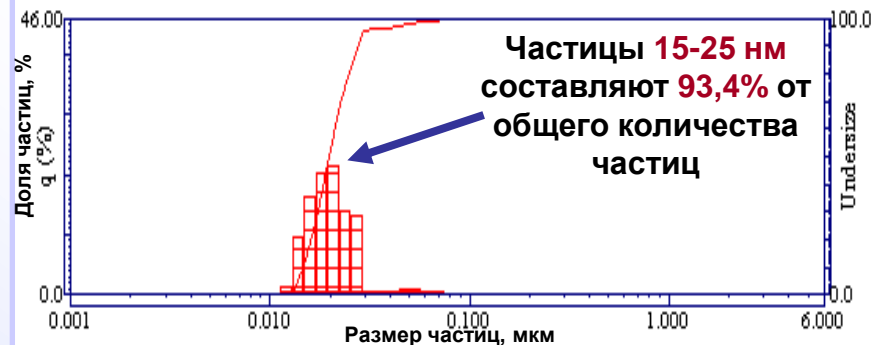
Химический состав;  
концентрация  
наноразмерной фазы в  
водной суспензии:  
**металлический, темно-  
коричневого цвета**  
**оксид марганца; 36 мг/см<sup>3</sup>**

Заряд частиц - **нейтральный**  
при pH=7,4

Удельная площадь  
поверхности частиц –  
**150,2 м<sup>2</sup>/г**  
Общий объем пор –  
**0,676 см<sup>3</sup>/г**



3D-конфигурация поверхности синтезированных частиц нанодисперсного оксида марганца



Гистограмма распределения частиц  $\text{MnO}_2$  в водной суспензии в зависимости от размера

# Нормативно-методическая база:

1. МУ 1.2.2520-09 «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов»
2. МУ 1.2.2869-11 «Порядок оценки токсического действия наноматериалов на лабораторных животных»
3. МР 1.2.2522-09 Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека
4. ГОСТ 12.1.007.76 «Классификация и общие требования безопасности»
5. МУ 2.1.5.720-98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»
6. МУ 1.2. 2635-10 «Медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов»

# Материалы и методы исследования

## Подострый эксперимент

## Хронический эксперимент

Предмет исследования	половозрелые крысы самцы линии Wistar, массой $190 \pm 20$ г, в количестве 50 особей (по 10 в группе)	половозрелые крысы самцы линии Wistar, массой $90 \pm 5$ г, в количестве 144 особей (по 36 в группе)
Длительность исследования	90 дней	180 дней
Способ введения исследуемого вещества	внутрижелудочно через зонд;	внутрижелудочно через зонд
Опытные группы получали водную суспензию нанодисперсного оксида марганца в дозах:	группа № 1 – 260 мг/кг (1/10 LD <sub>50</sub> ) группа № 2 – 50 мг/кг (1/50 LD <sub>50</sub> ) группа № 3 – 10 мг/кг (1/250 LD <sub>50</sub> ) группа № 4 – 5 мг/кг (1/500 LD <sub>50</sub> )	группа № 1 – 2,5 мг/кг (1/1000 LD <sub>50</sub> ) группа № 2 – 0,25 мг/кг (1/10000 LD <sub>50</sub> ) группа № 3 – 0,05 мг/кг (1/50000 LD <sub>50</sub> )
Контрольная группа	группа № 5 – получала дистиллированную воду	группа № 4 – получала дистиллированную воду

## Оценка негативных эффектов проводилась по:

Анализу биохимических и гематологических показателей негативных эффектов

- ✓ Автоматический биохимический анализатор Konelab20 (Thermo Scientific, Финляндия) (19 показателей)
- ✓ Автоматический гематологический анализатор Coulter Ac\*T 5diff AL (Beckman Culter, США) (10 показателей)

Математическая обработка результатов осуществлялась в пакете статистического анализа Statistica 6.0

Анализу морфологических изменений тканей внутренних органов

- ✓ Приготовление срезов на санном микротоме JUNG SM 2000R (Leica, Германия)
- ✓ Исследование препаратов на светооптическом микроскопе Axiostar (Carl Zeiss, Германия)



# Результаты подострого эксперимента

Внутрижелудочное поступление водной суспензии **наноразмерного оксида марганца в дозах подострого эксперимента 260, 50, 10** мг/кг массы тела (группы №№ 1, 2, 3) на 90 день обуславливает:

**Окислительно-антиокислительный дисбаланс**



**Цитолитический эффект**



**Воспалительная реакция**

▲ МДА в 1,6-1,9 раза

▲ ГЛ в 2,4-3,2 раза

▼ Cu/Zn-СОД в 1,3-2,2 раза

▼ АОС в 1,8-5,5 раза

▲ АЛАТ в 1,2-1,5 раза

▲ АСАТ в 1,3-1,4 раза

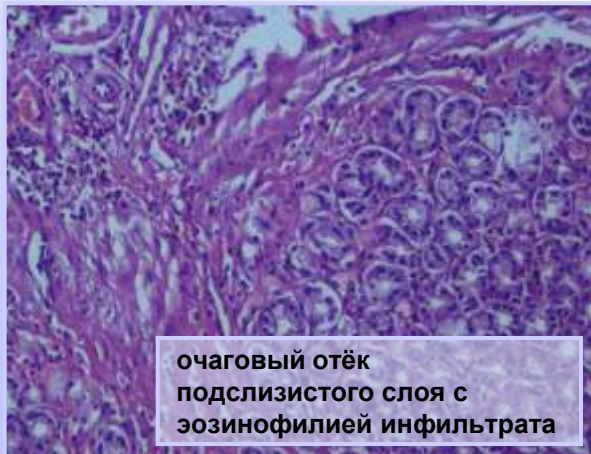
▲ СРБ выс. в 1,6-1,8 раза

▲ γ-глобулины в 1,3-1,6 раза



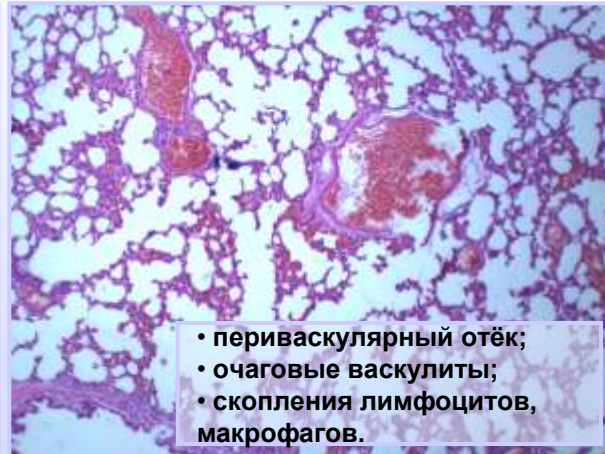
- дистрофические изменения кардиомиоцитов;
- очаги мукоидного набухания волокон

Сердце крысы опытной группы № 1 (г-э, х200)



- очаговый отёк подслизистого слоя с эозинофилией инфильтрата

Желудок крысы опытной группы № 1 (г-э, х400)



- периваскулярный отёк;
- очаговые васкулиты;
- скопления лимфоцитов, макрофагов.

Легкие крысы опытной группы № 1 (г-э, х400)



- очаговая гидропическая дистрофия;
- цитоплазма части клеток оптически прозрачна.

Печень крысы опытной группы № 1 (г-э, х400)



# Результаты подострого эксперимента

Внутрижелудочное поступление водной суспензии **наноразмерного оксида марганца в дозах подострого эксперимента 260, 50, 10** мг/кг массы тела (группы №№ 1, 2, 3) на 90 день обуславливает:

**Нарушение баланса возбуждения и торможения в ЦНС**

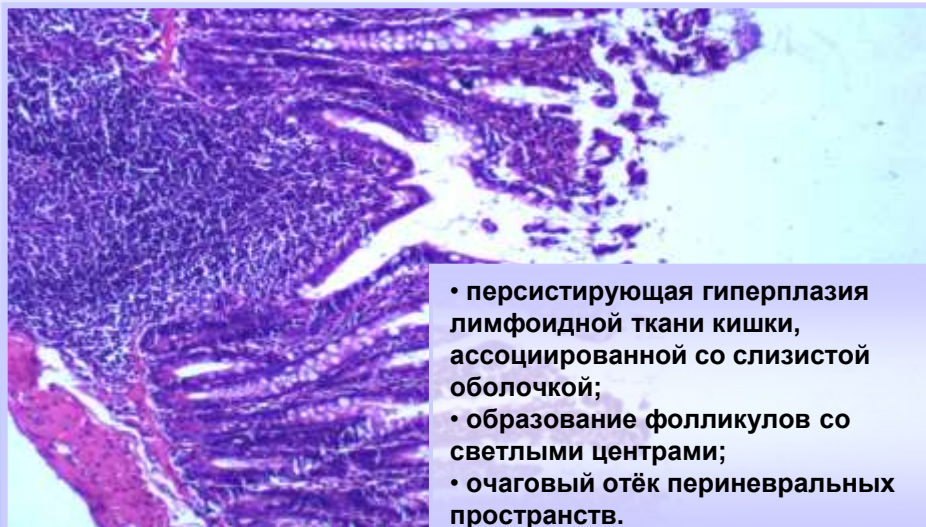
▲ Глутамат в 2,0-3,8 раза

▼ Дофамин в 1,4-1,7 раза

▼ γ-аминомасляная кислота в 2,2-2,5 раза

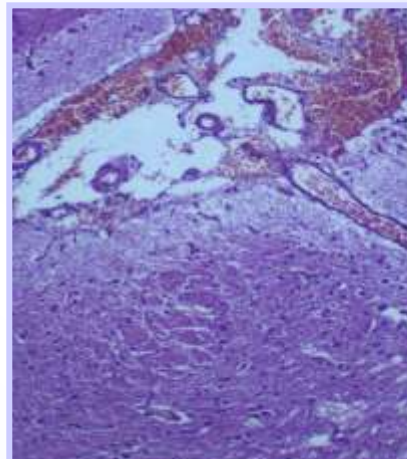
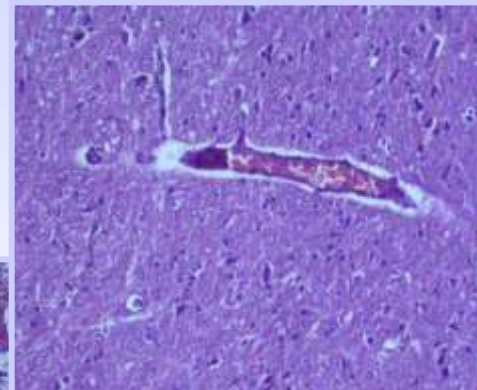
**Недостаточность щеточно-каемочного эпителия кишечника**

▼ В-галактозидаза в 1,3-1,6 раза



- персистирующая гиперплазия лимфоидной ткани кишки, ассоциированной со слизистой оболочкой;
- образование фолликулов со светлыми центрами;
- очаговый отёк периневральных пространств.

Тонкий кишечник крысы опытной группы № 1 (г-э, x200)



- отёк с расширением периваскулярных и перичеселлюлярных пространств;
- очаги демиелинизации нервных волокон.

Головной мозг крысы опытной группы № 1 (г-э, x200)

При введении нанодисперсного оксида марганца в **дозе 5 мг/кг** на протяжении всего времени эксперимента **достоверных изменений исследованных показателей относительно контрольных значений не установлено**



# Результаты хронического эксперимента

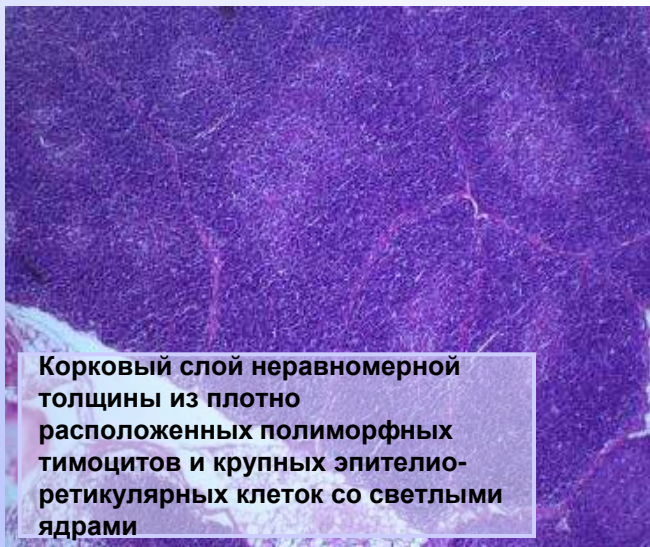
По результатам хронического эксперимента установлено, что нанодисперсный оксид марганца в диапазоне доз 0,25, 2,5 мг/кг массы тела (группы № 1, 2) на 180 день вызывает:

## 1. Развитие эффектов аналогичных наблюдаемым в подостром эксперименте:

- ✓ окислительно-антиокислительного дисбаланса;
- ✓ дисбаланса нейромедиаторов;
- ✓ воспалительных реакций;
- ✓ недостаточности щеточно-каемочного эпителия кишечника.

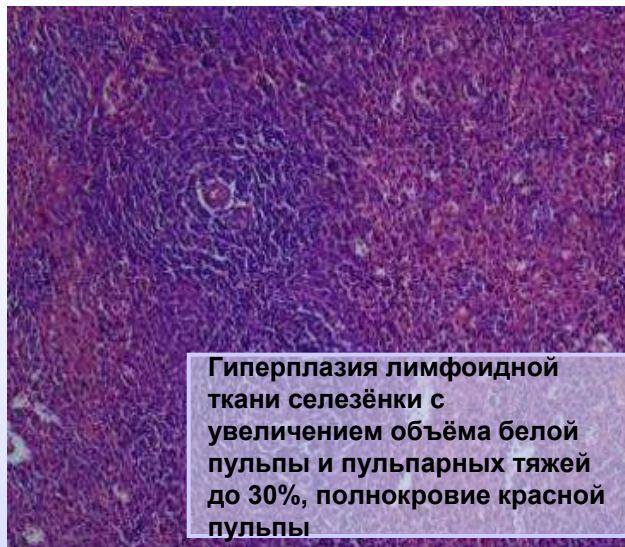
## 2. Сенсбилизацию

▲ Абсолютное число эозинофилов	в 2,0-3,8 раза
▲ Эозинофильно-лимфоцитарный индекс	в 2,2-2,5 раза
▼ Количество сегментоядерных нейтрофилов	в 2,2-2,5 раза
▲ Количество моноцитов	в 2,2-2,5 раза



Корковый слой неравномерной толщины из плотно расположенных полиморфных тимоцитов и крупных эпителио-ретикулярных клеток со светлыми ядрами

Тимус крысы опытной группы № 1  
(г-э, x200)



Гиперплазия лимфоидной ткани селезёнки с увеличением объёма белой пульпы и пульпарных тяжей до 30%, полнокровие красной пульпы

Селезенка крысы опытной группы № 1  
(г-э, x200)

При введении нанодисперсного оксида марганца в дозе **0,05 мг/кг** на протяжении всего времени эксперимента **достоверных изменений исследованных показателей относительно контрольных значений не установлено**

# Заключение

Внутрижелудочное поступление водной суспензии наноразмерного оксида марганца обуславливает:

В **подостром** эксперименте

В **хроническом** эксперименте

- Развитие окислительно-антиокислительного дисбаланса
- Формирование дисбаланса нейромедиаторов,
- Развитие воспалительных реакций подострого течения
- Развитие недостаточности щеточно-каемочного эпителия кишечника

Повышение цитолитической активности

Сенсибилизация

**Пороговая доза**, при которой выявлены минимальные негативные эффекты  
- **10 мг/кг** массы тела

**Пороговая доза**, при которой выявлены минимальные негативные эффекты  
- **0,25 мг/кг** массы тела.

✓ Результаты подострого эксперимента, верифицированы результатами хронического эксперимента

✓ Обоснованы параметры токсичности водной суспензии нанодисперсного оксида марганца – пороговые дозы подострого и хронического эксперимента, необходимые для составления токсиколого-гигиенической характеристики водной суспензии нанодисперсного оксида марганца при обосновании гигиенических нормативов содержания в объектах среды обитания



**ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»**



**ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»**

# Благодарю за внимание!

**VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием  
«Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения  
при воздействии факторов среды обитания»**

**13-15 мая 2015 года г.Пермь**