

УДК 615.9

# Исследование острой токсичности аэрозоля нанодисперсного оксида марганца при ингаляционном поступлении

Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, М.А. Землянова<sup>1</sup>, В.Н. Звездин<sup>1</sup>, Т.И. Акафьева<sup>2</sup>, Е.В. Саенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15

<sup>3</sup>Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3  
E-mail: zvezdin@crisk.ru

Поступила в редакцию: 24.06.2014

Принята в печать: 12.02.2015

Получен оксид марганца взаимодействием ионов  $Mn^{2+}$  +  $MnO_4^-$  в присутствии нанореакторов – мицелл цетилтриметиламмония бромид-да, которые не входили в состав конечного продукта. Синтезированное вещество исследовали методами сканирующей электронной микроскопии, рентгенофазового анализа, динамического лазерного светорассеяния, методами Брунауэра, Эммета, Тейлора и Баррета, Джойнера, Халенды. Установлено, что исследуемое вещество является наноматериалом с размером сечения частиц нитевидной формы до 100 нм. Выполнена оценка острой ингаляционной токсичности, в соответствии с межгосударственным стандартом «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая ингаляционная токсичность – метод определения класса острой токсичности (метод АТС)» (OECD, Test № 436:2008, IDT), позволила установить, что синтезированный нанодисперсный оксид марганца обладает острой токсичностью при ингаляционном поступлении в виде аэрозоля.  $CL_{50}$  при 4-часовой экспозиции для крыс линии Wistar массой тела  $190 \pm 10$  г составляет 0.12 мг/л. Клиническая картина острой интоксикации характеризуется раздражающим, нейротоксическим эффектами действия, угнетением дыхания. По критерию  $CL_{50}$  (>0.05–0.5) мг/л относится ко 2 классу опасности в соответствии с международной классификацией опасности химических соединений (GHS).

## ACUTE TOXICITY STUDY OF MANGANESE OXIDE NANOPARTICLES UNDER INHALATION EXPOSURE

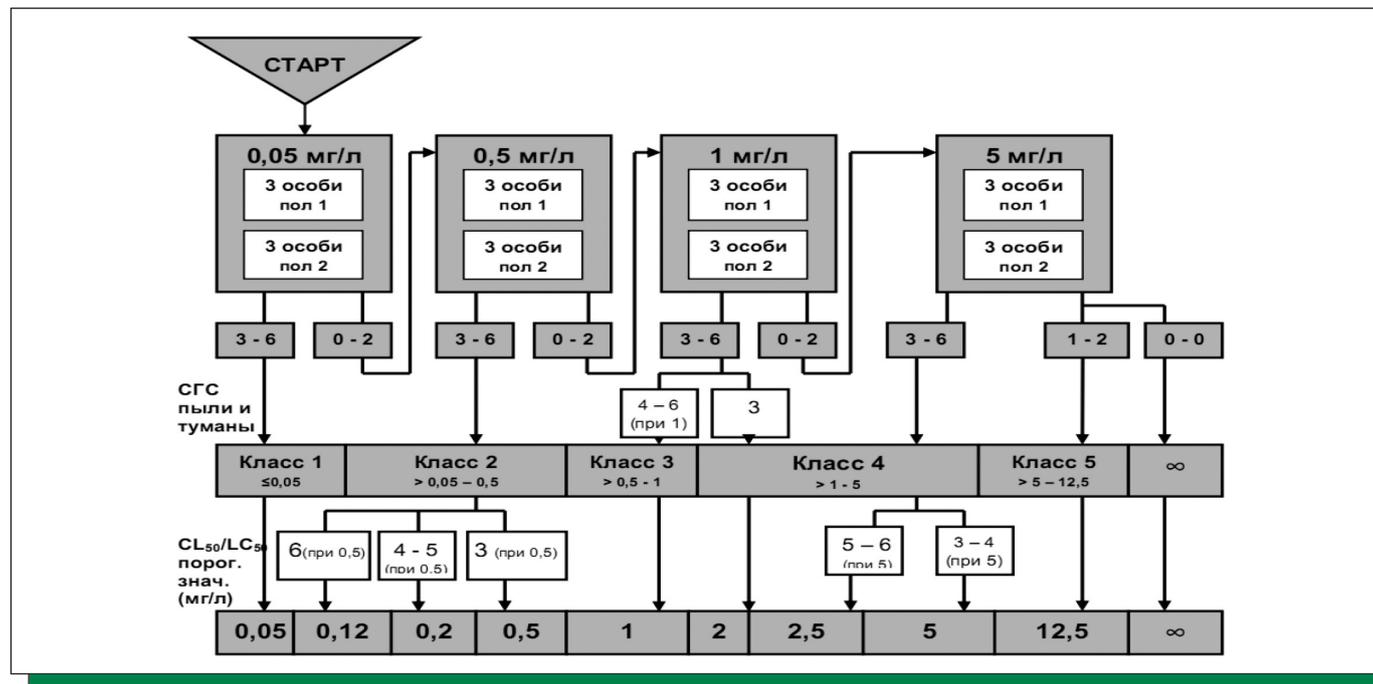
Manganese oxides have been synthesized by interaction of  $Mn^{2+}$  and  $MnO_4^-$  in the presence of nanoreactor – cetyltrimethylammonium bromide micelles that were not presented in the end product composition. Synthesized substance was investigated using scanning electron microscopy, X-ray diffraction analysis, dynamic light scattering, Brunauer–Emmett–Teller method and method of Barrett–Joyner–Halenda. It was determined that substance under examination is filamentous nanometer-scale material with cross-section size up to 100 nm. Acute inhalation toxicity study was performed according to interstate standard on method of acute toxicity class determination (ATC method) (OECD, Test № 436:2008, IDT). ATC method allowed to identify that synthesized nanosized manganese oxide has acute toxicity property by inhalation as an aerosol.  $CL_{50}$  at 4 hour exposure to Wistar rats weighing  $190 \pm 10$  g is 0.12 mg/l. The clinical picture of acute intoxication is characterized by irritation, neurotoxic effects and respiratory depression. By  $CL_{50}$  (> 0.05–0.5) mg/l criterion synthesized nanosized manganese oxide belongs to hazard class 2 in accordance with Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).

## ВВЕДЕНИЕ

Работы многих исследователей в последнее десятилетие связаны с практическим использованием одного из приоритетных наноматериалов – нанодисперсного оксида марганца [1]. Внедрение новых материалов, содержащих нанодисперсный оксид марганца, способствует повышению эффективности технологий, применяемых в высокотехнологичных отраслях отечественной промышленности – нанооптике и нанoeлектронике. В настоящее время нанодисперсный оксид марганца широко используется в качестве активного компонента в портативных источниках тока [2], солнечных батареях, электроприборах, катализаторах и сорбирующих материалах [3].

Особый интерес у исследователей вызывает возможность использования нитевидных наноразмерных частиц оксида марганца для создания сенсорных электродов [4]. В процессе изготовления данных продуктов возможно ингаляционное экспонирование работающих наночастицами оксида марганца при их поступлении в процессе производства в воздух рабочей зоны. По данным ряда работ [5–7], можно предположить, что в определенных условиях наночастицы оксида марганца могут оказывать неблагоприятное, в том числе токсическое, воздействие на организм при ингаляционном поступлении. Характерно усиление каталитической генерации активных форм кислорода (АФК), выявленное в альвеолярных эпителиальных клетках человека после 24-часовой экспозиции [7], при этом увеличивается уровень внеклеточной

и внутриклеточной окисленной формы глутатиона (GSSG) на 30 и 80 % соответственно [5]. Наночастицы оксида марганца (IV) размером до 30 нм при ингаляционном воздействии способны проникать внутрь нейроноподобных клеток РС-12 головного мозга по обонятельному нерву [8], накапливаться в клетках головного мозга – астроцитах [9, 10]. При этом наблюдается незначительное угнетение митохондриальной деятельности, происходит дозозависимое уменьшение концентрации дофамина и его метаболитов: дигидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты. Данный процесс сопровождается многократным увеличением АФК [6, 11] и проявляется у экспериментальных животных нейродегенеративными нарушениями уже через 2–3 недели экспозиции [8, 12], активацией протеолитического расщепления, опосредованного каспазой-3 и протеинкиназой Сδ (ферментами, участвующими в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах), а также активацией цикла фосфорилирования [11, 13–15]. При повышении концентрации частиц линейно повышается уровень р38 мутаген активной протеинкиназы, запускающей апоптотический механизм преждевременной клеточной гибели [16]. В обонятельной луковице, лобной коре, среднем мозге и полосатом теле в 2 раза увеличивается экспрессия гена фактора некроза опухоли-α [8]. При длительном ингаляционном воздействии наночастиц оксида марганца (III, IV) выявлена зависящая от времени активация белка трансферрина в дофаминергических нерв-



**РИСУНОК 1** | Схема тестирования острой ингаляционной токсичности в течение 4 ч для аэрозолей при начальной концентрации 0.05 мг/л

ных клетках, а также структурные изменения в белках Becl1n 1 и LC3, что, в свою очередь, может указывать на потенциальную активацию процесса аутофагии [6].

В связи с этим, для более широкого внедрения перспективных технологий использования наноразмерного оксида марганца в промышленном производстве и обеспечения безопасности работающих актуальным является изучение параметров острой токсичности аэрозоля нанодисперсного оксида марганца при ингаляционном поступлении в организм.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В качестве исследуемого вещества использована водная суспензия нанодисперсного оксида марганца, синтезированная непосредственным взаимодействием ионов  $Mn^{2+} + MnO_4^-$  в присутствии нанореакторов – мицелл цетилтриметиламмония бромид (СТАВ,  $C_{16}H_{33}(CH_3)_3NBr$ ). Синтез осуществлен в лаборатории многофазных дисперсных систем Института технической химии Уральского отделения РАН. Для этого навеску СТАВ растворяли в спирте при комнатной температуре в условиях интенсивного перемешивания в течение 30 мин (СТАВ/EtOH = 1 : 10). В спиртовой раствор СТАВ добавляли предварительно приготовленный водный раствор 0.4 М  $MnSO_4 \times 5H_2O$  и перемешивали в течение 24 ч. Затем при постоянном перемешивании медленно, по каплям, добавляли 0.05 М водный раствор  $KMnO_4$ . Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч до завершения реакции. Темно-коричневый осадок отмывали от растворимых продуктов реакции дистиллированной водой. СТАВ удаляли экстракцией этанолом. Степень экстракции темплатта составила не менее 98 %. Остаточную концентрацию цетилтриметиламмония бромид в нанодисперсном растворе оксида марганца после экстракции определяли на жидкокристаллическом хроматографе с тандемным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6460 (США). Матриком суспензии являлась бидистиллированная вода, соответствующая ТУ 6-09-2502-77.

Размер и форму частиц оксида марганца в водной суспензии оценивали методом динамического лазерного светорассеяния на анализаторе Horiba LB-550 (Horiba, Япония),

методом электронной микроскопии на сканирующем микроскопе высокого разрешения (3–10 нм, максимальное увеличение  $\times 300000$ ) S-3400N (НИТАСНІ, Япония) с приставкой для рентгеновского энергодисперсионного микроанализа (Bruker, Германия).

Текстурные параметры определяли сорбцией азота при температуре  $-196\text{ }^\circ\text{C}$  на приборе ASAP 2020 (Micromeritics, США) после дегазации исследуемого материала в вакууме при температуре  $350\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Удельную площадь поверхности образцов ( $S_{\text{ВЕТ}}$ ) рассчитывали по методу, предложенному Брунауэром, Эмметом и Тейлором [17]. Общий объем пор ( $V_{\text{tot}}$ ) рассчитывали из количества азота, адсорбированного при относительном давлении  $p/p_0 \approx 0.99$ . Распределение пор по размерам определяли по изотермам десорбции, используя метод Баррета, Джойнера и Халенды [18]. Структуру образца исследовали методом рентгенофазового анализа (РФА) с помощью дифрактометра XRD-7000 Shimadzu (Япония) при использовании  $Cu_{K\alpha}$ -излучения в интервале углов  $2\alpha = 1-8^\circ$ .

Концентрацию оксида марганца в водной суспензии оценивали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500сх (США) с октопольной реакционной/столкновительной ячейкой, в качестве газореактанта использовали гелий. Непосредственно перед проведением аналитических исследований осуществляли диспергирование тестируемого вещества для разрушения агрегатов и агломератов, возможно, образовавшихся в жидкой фазе в условиях старения, и для равномерного распределения частиц в объеме с помощью ультразвукового гомогенизатора Sonopuls Hd 3200 (Bandelin, Германия) при комнатной температуре в режиме непрерывной пульсации при 65%-ной мощности в течение 2 мин.

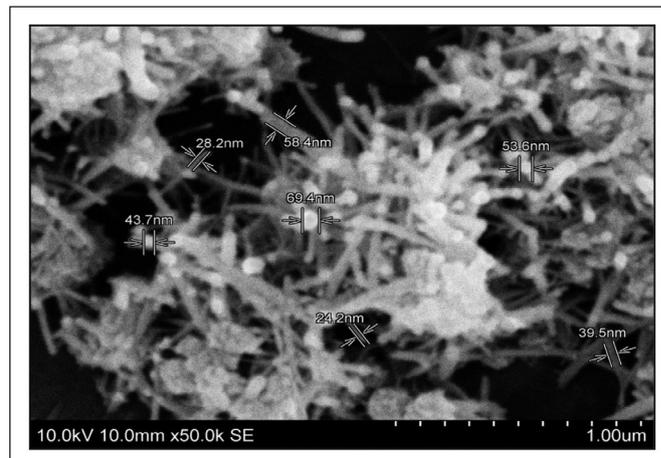
Исследование и оценка острой токсичности водной суспензии нанодисперсного оксида марганца при ингаляционном поступлении в виде аэрозоля выполнена в соответствии с Межгосударственным стандартом «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая ингаляционная токсичность – метод определения класса острой токсичности (метод АТС)» (OECD, Test

№ 436:2008, IDT) (2012 г.).

Для установления параметров острой токсичности выполнен эксперимент на половозрелых крысах самцах и самках линии Wistar с массой тела  $190 \pm 10$  г, приобретенных в ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАН. Все животные до начала эксперимента находились в карантине в течение 14 сут и содержались по 2 особи в клетках, выполненных из полипропилена и имеющих стандартный размер. Клетки находились в помещении с вентиляцией, постоянной температурой воздуха  $23.0 \pm 2.0$  °C и влажностью воздуха  $60.0 \pm 5.0$  %. Животные получали полусинтетический рацион, пищевая и биологическая ценность которого полностью удовлетворяли физиологические потребности. Доступ к пище и воде не ограничивали. Все исследования и процедуры выполнены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986), и Этическим комитетом ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Моделирование ингаляционного поступления вещества в организм экспериментальных животных осуществляли в ингаляционной системе с интегрированным программным обеспечением с использованием камеры для всего тела (TSE Systems GmbH, Германия). Для предотвращения заглатывания частиц вещества с шерсти животные были помещены в индивидуальные домики. Экспериментальные животные разделены на 2 опытные группы, по 3 самки и 3 самца в каждой. Первая опытная группа подвергалась ингаляционной экспозиции тестируемого вещества при номинальной концентрации вещества в камере на уровне  $0.05$  мг/дм<sup>3</sup>, вторая группа –  $0.5$  мг/л. Длительность экспозиции составила 4 ч. На период экспозиции животные корм не получали. После проведения ингаляционной экспозиции период наблюдения за животными составил 4 дня для установления возможной отложенной токсичности вещества. Класс опасности и среднюю смертельную концентрацию вещества ( $CL_{50}$ ) определяли по результатам выживаемости животных с применением алгоритма, представленного в Межгосударственном стандарте «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая ингаляционная токсичность – метод определения класса острой токсичности (метод АТС)» (рис. 1). Для подсчета значения  $CL_{50}$  использовали только фактическую концентрацию нанодисперсного оксида марганца в ингаляционной камере.

На протяжении всего эксперимента осуществляли приток и отток воздуха в ингаляционную камеру со скоростью 10 л/мин, обеспечивающую создание и равномерную циркуляцию аэрозоля нанодисперсного оксида марганца из водной суспензии. Давление внутри камеры поддерживалось на уровне  $-0.2 \pm 0.2$  миллибара при температуре  $22-25$  °C. Концентрация кислорода в камере составляла не менее 19 %, концентрация углекислого газа не более 1 %. Для генерирования номинальных концентраций аэрозоля нанодисперсного оксида марганца в ингаляционной системе на уровне  $0.05$  мг/л и  $0.5$  мг/л скорость подачи суспензии в генератор аэрозоля составила  $0.014$  мл/мин и  $0.17$  мл/мин соответственно. Фактическую концентрацию тестируемого вещества в ингаляционной камере оценивали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500cx (США) с октопольной реакционной/столкновительной ячейкой, в качестве газа-реактанта использовали гелий. Отбор проб воздуха в ингаляционной камере осуществляли на фильтр АФА-ВГ-10-1 со скоростью 2 л/мин в течение 5 мин через 2 и 4 ч экспозиции.



**РИСУНОК 2** | Изображение частиц нанодисперсного оксида марганца с помощью сканирующей электронной микроскопии

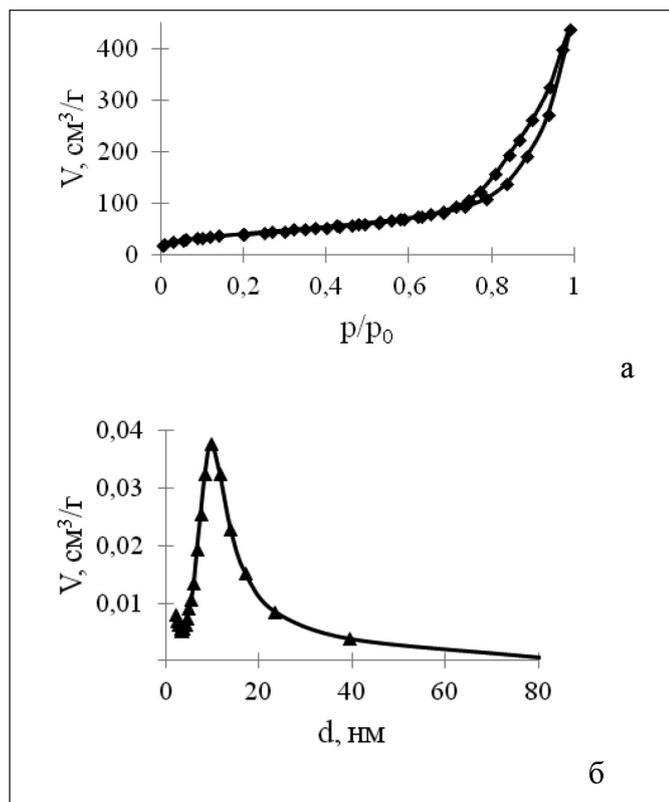
Определение количества наночастиц в камере (концентрации) выполнено с использованием диффузионного аэрозольного спектрометра (ООО «Аэронанотех», Россия). Отбор проб воздуха проводили со скоростью 0.5 л/мин в течение 5 мин через 2 и 4 ч экспозиции.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании результатов проведенных исследований размера и формы частиц независимыми методами установлено, что изученный образец оксида марганца является наноматериалом. Об этом свидетельствует исследование суспензии образца в концентрации  $36 \pm 2.3$  мг/мл с остаточным содержанием СТАВ в суспензии ниже порога определения ( $0.00001$  мг/мл). Распределение частиц по размеру (соответствующего размеру поперечного сечения) на гистограмме представлено следующим образом: 13 нм (1.2 % от общего количества частиц), 15–29 нм (94.4 % от общего количества частиц), 33–100 нм (4.1 % от общего количества частиц). Максимальный пик по размеру частиц соответствовал величине  $19 \pm 4$  нм (доля частиц составила 41.2 % от общего количества частиц). По результатам сканирующей электронной микроскопии установлено, что визуализируемые частицы превышают размер 20 нм. Различие с предыдущим методом может быть обусловлено невозможностью фокусировки сканирующего микроскопа на наночастицах размером меньше 20 нм, несмотря на заявленную в техническом паспорте 3–10 нм. Как видно из рис. 2, частицы имели нитевидную форму (97.8 % от общего количества частиц).

Результаты исследования текстурных характеристик полученного материала показали, что изотерма адсорбции-десорбции азота соответствует IV типу (изотерма с четко выраженной капиллярной конденсацией) при этом форма петли гистерезиса принадлежит к H3-типу с выраженной областью заполнения мезопор в интервале относительных давлений ( $p/p_0$ ) 0.7–1. Другими словами заполнение мезопор в области более высоких относительных давлений подтверждает присутствие мезопор крупного диаметра (рис. 3). Максимум распределения пор по размеру приходится на область ~ 10 нм. Удельная площадь поверхности частиц нанодисперсного оксида марганца составила  $150.23$  м<sup>2</sup>/г, общий объем пор –  $0.676$  см<sup>3</sup>/г. Результаты рентгенофазового анализа показали отсутствие упорядоченной структуры мезопор (рис. 4).

Анализ полученных физических характеристик наночастиц оксида марганца, синтезированных методом темплатного



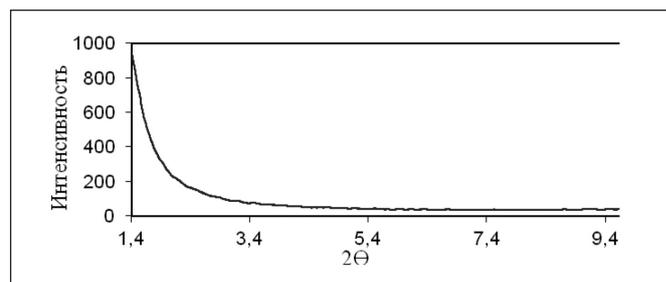
**РИСУНОК 3** | Изотерма адсорбции-десорбции азота (а) и распределение пор по размерам  $d$  (нм) (б) нанодисперсного оксида марганца

синтеза, свидетельствует, что они соответствуют необходимым параметрам частиц, используемых для создания сенсорных электродов [3]. Это позволило использовать нанодисперсный оксид марганца для моделирования острой ингаляционной экспозиции.

Оценка параметров ингаляционной экспозиции показала, что при номинальной концентрации оксида марганца 0.05 мг/л в ингаляционной камере формируется фактическая концентрация на уровне  $0.029 \pm 0.001$  мг/л, при номинальной концентрации 0.6 мг/л – фактическая соответствует  $0.472 \pm 0.005$  мг/л.

Оценка количества наночастиц в воздухе ингаляционной камеры позволила установить, что при подаче в камеру нанодисперсная фракция, переходя в аэрозоль, не агломерирует до микрометрового диапазона (рис. 5, 6). Наибольшее количество частиц при исследованных фактических концентрациях через 2 и 4 ч экспозиции не превышает размерности 100 нм.

Установлено, что клиническая картина эффектов острой интоксикации при ингаляционной экспозиции аэрозолем нанодисперсного оксида марганца в фактической концентрации  $0.029 \pm 0.001$  мг/л характеризовалась на первом этапе (с первого по третий час экспозиции) раздражением дыхательных путей, которое проявлялось у всех животных чиханием, кашлем. У 3 самцов и 2 самок наблюдалось прозрачное отделяемое из носа. На втором этапе (с третьего по четвертый час экспозиции) у 2 самцов и 2 самок зафиксировано учащенное дыхание, отдышка, в акте дыхания участвовала вспомогательная мускулатура, животные принимали вынужденную позу (выгибали спину, наклоняли голову). С четвертого часа экспозиции картина интоксикации характеризовалась развитием у экспериментальных животных угнетенного состояния, характеризующегося заторможенностью, отсутствием реакции на звуковые раздражители. На четвертый час после



**РИСУНОК 4** | Рентгенограмма нанодисперсного оксида марганца

окончания экспозиции у 2 самцов и 2 самок установлено нарушение координации движения. В течение 24 ч после экспозиции животные сбивались в углу клетки, отмечалась дрожь тела, двигательная активность отсутствовала, слабо реагировали на звуковые раздражители, отказывались от корма и воды. Через 72 ч после экспозиции признаки угнетенного состояния не наблюдались, животные поедали корм, но двигательная активность и реакция на звуковые раздражители были снижены. Гибели животных через 96 ч наблюдения не установлено.

При оценке клинической картины интоксикации экспериментальных животных при экспозиции аэрозолем нанодисперсного оксида марганца в фактической концентрации  $0.472 \pm 0.005$  мг/л установлено, что реализация дыхательной недостаточности началась с 30 минуты экспозиции. Дыхательная недостаточность к третьему часу экспозиции привела к угнетению и гибели животных. Первая гибель была зарегистрирована на 150 минуте эксперимента. Большинство животных (3 самца и 2 самки) погибли в период 150–190 мин от начала эксперимента. Последняя самка погибла через 2 ч после окончания эксперимента (6 ч от начала экспозиции). Перед принятием бокового положения животное была заторможено, реакция на звуковые раздражители и двигательная активность отсутствовали. Отмечены выраженные явления дыхательной недостаточности. Динамика гибели экспериментальных животных приведена в *таблице*.

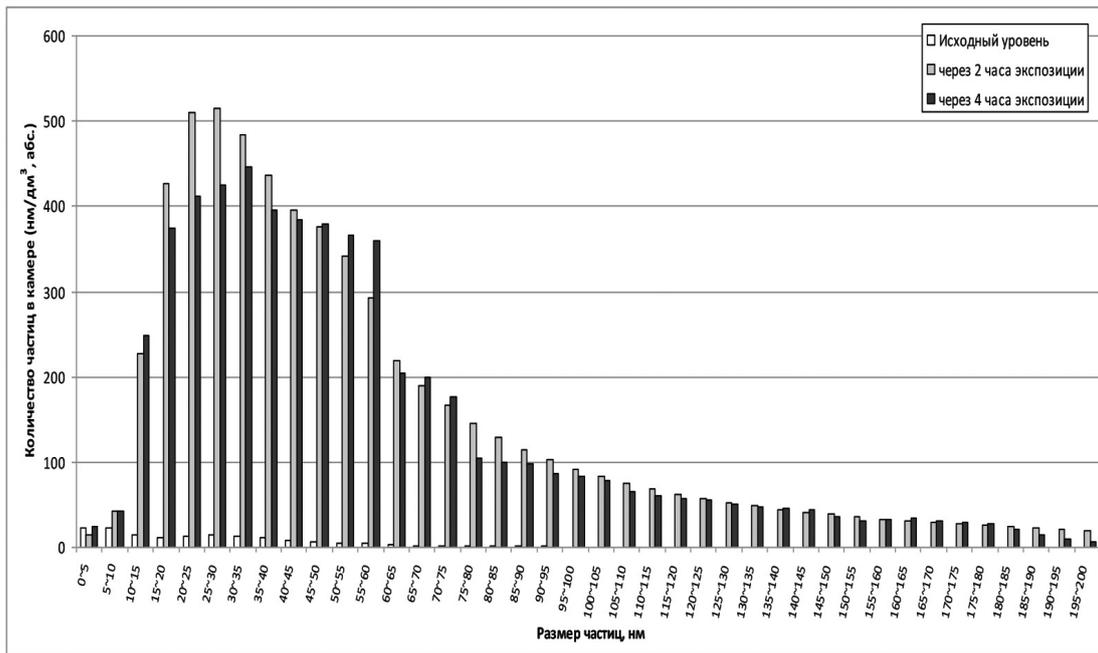
В соответствии со схемой, регламентирующей процедуру оценки параметров острой ингаляционной токсичности,  $CL_{50}$  исследованного нанодисперсного оксида марганца составила 0.12 мг/л. Данная концентрация соответствует диапазону 0.05–0.5 мг/л, что позволяет отнести тестируемое вещество ко 2 классу опасности.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

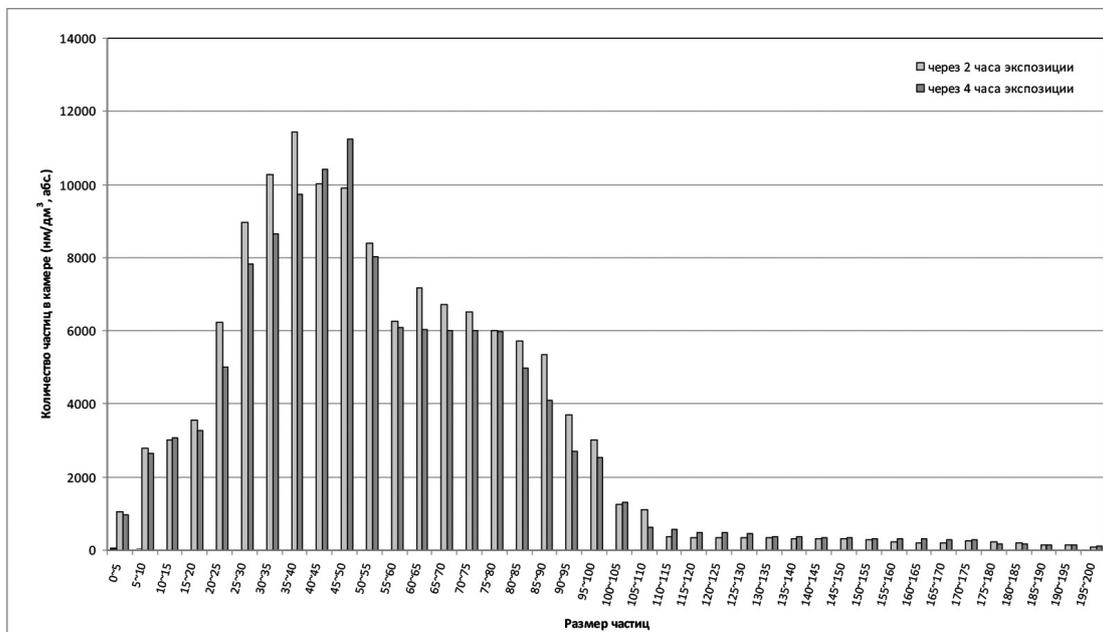
Использование методики темплатного синтеза позволило синтезировать нитевидные частицы нанодисперсного оксида марганца, которые в перспективе могут использоваться для создания сенсорных электродов и аккумуляторных батарей, широко применяемых в нанoeлектронике. В процессе производства возможно образование аэрозоля, содержащего нанодисперсные частицы, устойчивые к агломерации во взвешенном состоянии, что при их поступлении в воздух рабочей зоны может обуславливать экспозицию работников, занятых на производстве [19].

Полученные в рамках исследования результаты свидетельствуют о способности исследуемых наноразмерных частиц оксида марганца вызывать негативные эффекты: раздражающий, нейротоксический, угнетение дыхания, сочетание которых могло обусловить гибель животных.

Наличие токсического действия на клетки нервной системы доказано как для наночастиц [11, 14], так и на развитие негативных нейропсихологических эффектов при низкодоз-



**РИСУНОК 5** | Концентрации наночастиц в воздухе ингаляционной камеры при фактической концентрации оксида марганца  $0.029 \pm 0.001$  мг/л



**РИСУНОК 6** | Концентрации наночастиц в воздухе ингаляционной камеры при фактической концентрации оксида марганца  $0.472 \pm 0.005$  мг/л

**ТАБЛИЦА** | Динамика гибели экспериментальных животных при исследовании острой ингаляционной токсичности аэрозоля водной суспензии нанодисперсного оксида марганца

Группа животных	Фактическая концентрация, мг/л	Число животных в группе, абс.	Сроки наблюдения в сут (ч)				Число погибших животных	
			1 (1)	2 (2)	3 (3)	4 (6)	абс.	%
№ 1	$0.029 \pm 0.001$	6	0/6	0/6	0/6	0/6	0	0
№ 2	$0.472 \pm 0.005$	6	0/6	0/6	5/6	6/6	6	100

зовом воздействии микродисперсного аналога [20]. В основе нейротоксического механизма действия может лежать нарушение функций мембран нейронов в результате перекисного окисления мембранных липидов, вызванного прямым цитотоксическим действием наночастиц, установленным для дофаминэргических нейронов [11, 14, 21]. Данный эффект у нанодисперсных частиц может быть более выраженным по сравнению с действием микродисперсного аналога в связи с большей удельной площадью поверхности нанодисперсных частиц. Клиническая картина острой интоксикации подтверждает описанный механизм токсического действия нанодисперсных частиц оксида марганца в ранее проведенных работах ряда авторов [22–24]. Развитие дыхательной недостаточности также может быть связано с потенциальной возможностью исследуемых наночастиц вызывать воспалительные изменения с последующим апоптозом альвеолярных эпителиоцитов. При этом, обладая большей резистентностью к мукоцилиарному удалению, наноразмерные частицы оксида марганца более длительно контактируют с клетками дыхательных путей по сравнению с микродисперсным аналогом [22]. На основании полученной величи-

ны  $CL_{50}$ , равной 0.12 мг/л, нанодисперсный оксид марганца относится к веществам 2 класса опасности в соответствии с международной классификацией опасности химических соединений [25].

### Выводы

Синтезированный образец оксида марганца методом темплатного синтеза является наноматериалом с размером сечения частиц нитевидной формы до 100 нм. Нанодисперсный оксид марганца обладает острой токсичностью при ингаляционном поступлении в виде аэрозоля.  $CL_{50}$  при 4-часовой экспозиции для крыс линии Wistar составляет 0.12 мг/л. Клиническая картина острой интоксикации характеризуется раздражающим, нейротоксическим эффектами действия, угнетением дыхания. Нейротоксический эффект сохраняется у выживших экспериментальных животных через 92 ч после экспозиции. Исследуемое вещество по величине  $CL_{50}$ , равной 0.12 мг/л, относится ко 2 классу опасности в соответствии с международной классификацией опасности химических соединений (GHS).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уйтсайндс Дж., Эйглер Д., Андерс Р и др. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований / Под ред. Роко М.К., Уильямса Р.С. и Аливисатоса П. Пер. с англ. М.: Мир, 2002. 292 с.
2. Трусов Л.И., Федотов В.П., Красько Л.Б., Гринберг В.А., Скундин А.М. Портативный источник тока. Патент РФ № 2396638 07.05.2009.
3. The World's Manufacturer of Engineered & Advanced Materials // American Elements. <http://www.americanelements.com/mnoxnp.html> (дата обращения: 23.06.2014).
4. Донцова Е.А. Сенсорные электроды на основе наночастиц диоксида марганца: Дис... канд. хим. наук. М., 2011. 170 с.
5. Stefanescu D., Khoshnan A., Patterson P., Hering J. Neurotoxicity of manganese oxide nanomaterials // *J. Nanoparticle Research*. 2009. № 11(8). P. 1957–1969.
6. Hussan Saber M. The interaction of manganese nanoparticles with pc-12 cells induces dopamine depletion // *Toxicol. Science*. 2006. V. 92. № 2. P. 456–463.
7. Frick R., Müller-Edenborn B., Schlicker A., Rothen-Rutishauser B. Comparison of manganese oxide nanoparticles and manganese sulfate with regard to oxidative stress, uptake and apoptosis in alveolar epithelial cells // *Toxicol Lett*. 2011. № 205. P. 163–172. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.05.1037.
8. Elder A., Gelein R., Silva V., Feikert T., Orpanashuk L., Carter J., Potter R., Maynard A., Ito Y., Finkelstein J., Oberdorster G. Translocation of Inhaled Ultrafine Manganese Oxide Particles to the Central Nervous System // *Environ. Health Perspectives*. 2006. № 114. P. 1172–1178.
9. Meynen V., Cool P., Vansant E.F. Verified syntheses of mesoporous materials // *Microporous and Mesoporous Materials*. 2009. № 125. P. 170–223.
10. Ostiguy C., Asselin P., Malo S., Nadeau D. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle: Consensus d'un groupe d'experts: rapport IRSST, № 416 // IRSST. Montreal, 2005. 62 p.
11. Wang J., Rahman M., Duhart H., Newport G. Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, silver, or copper nanoparticles // *NeuroToxicology*. 2009. № 30. P. 926–933.
12. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain // *Inhal. Toxicol*. 2004. № 16. P. 437–445.
13. Horváth E., Máté Z., Takács S., Pusztai P. General and electrophysiological toxic effects of manganese in rats following subacute administration in dissolved and nanoparticle form // *The Scientific World J*. 2012. URL: <http://dx.doi.org/10.1100/2012/520632> (дата обращения: 23.06.2014).
14. Afesh Ngwa H., Kanthasamy A., Gu Y., Fang N. Manganese nanoparticle activates mitochondrial dependent apoptotic signaling and autophagy in dopaminergic neuronal cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2011. № 256. P. 227–240.
15. Oberdorster G. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles/ Oberdorster G. // *Environmental Health Perspective*. 2005. № 7. P. 823–839.
16. Crittenden P.L., Filipov N.M. Manganese-induced potentiation of in vitro pro-inflammatory cytokine production by activated microglial cells is associated with persistent activation of p38 MAPK // *Toxicology in Vitro*. 2008. № 22. P. 18–27.
17. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. М.: Мир, 1984. 306 с.
18. Barrett E.P., Joyner L.G., Halenda P.P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms // *J. Am. Chem. Soc*. 1951. V. 73. P. 373–380.
19. Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / Под ред. Измерова Н.Ф. и Денисова Э.И. М.: Травант, 2003. 448 с.
20. Wisanti L., Lin X., Herrick R.F., Fang S.C., Cavallari J.M., et al. Neuropsychological Effects of Low-Level Manganese Exposure in Welders // *Neurotoxicology*. 2011. V. 32(2). P. 171–179.
21. Li T., Shi T., Li X., Zeng S., Yin L., Pu Y. Effects of Nano-MnO<sub>2</sub> on Dopaminergic Neurons and the Spatial Learning Capability of Rats // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014. № 11. P. 7918–7930. (Published online Aug 6, 2014. doi: 10.3390/ijerph110807918)
22. Sárközy L., Horváth E., Kónya Z., Kiricsi I. Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioral, electrophysiological, and general toxicological effects // *Inhal Toxicol*. 2009. Suppl 1. P. 83–91. doi: 10.1080/08958370902939406.
23. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Akafieva T.I. Biological Effects of Manganese Oxide Nanoparticles after Peroral Intake // *J. Pharmacy and Nutrition Sciences*. 2013. V. 3. № 4. <http://dx.doi.org/10.6000/1927-5951.2013.03.04.3> (дата обращения: 23.06.2014).
24. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Саенко Е.В., Тарантин А.В., Махмулов Р.Р., Лебединская О.В., Мелехин С.В., Акафьева Т.И. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности нано- и микродисперсного оксида марганца (III, IV) // *Вопросы питания*. 2012. Т. 81. № 5. С. 13–19.
25. A Guide to The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). <https://www.osha.gov/dsg/hazcom/ghs.html> (дата обращения: 23.06.2014).