



Титов Е.А.¹, Новиков М.А.¹, Соседова Л.М.¹, Абрамова В.А.¹, Панкова А.А.¹,
Вокина В.А.¹, Лисецкая Л.Г.¹, Александрова Г.П.²

Биологические эффекты нанокompозита Fe₃O₄AG при подостром воздействии на организм белых крыс

¹ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665826, Ангарск, Россия;

²ФГБУН «Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского» СО РАН, 664033, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время магнитные наночастицы оксидов железа широко применяются во многих отраслях человеческой деятельности. Среди производственных технологий наибольшую опасность представляют металлургическое производство, выплавка и резка металла на сталелитейных комбинатах, электродуговая и газовая сварка, при которых образуется значительное количество наночастиц оксидов металлов.

Материалы и методы. Самцам белых крыс перорально вводили в течение 10 дней водный раствор Fe₃O₄AG (наночастицы оксида железа, стабилизированные полимером арабиногалактаном) в дозах 500 мкг/кг. По окончании экспозиции животных декапитировали под лёгким эфирным наркозом. Отбирали кровь, головной мозг, печень и почки для биохимического, гистологического анализа, а также исследования генотоксических свойств методом ДНК-комет.

Результаты. Выявлено снижение содержания гемоглобина на единицу крови, снижение общего числа нейронов в тканях головного мозга, изменение площади камеры почечных клубочков и повреждение ДНК в клетках крови.

Ограничения исследования. Исследованы биохимические показатели периферической крови, проведён гистологический анализ тканей головного мозга, печени и почек, а также изучены генотоксические эффекты при воздействии на самцов белых крыс Fe₃O₄AG в дозах 500 мкг/кг на следующие сутки после десятидневной экспозиции.

Заключение. Биологический эффект Fe₃O₄AG характеризуется снижением количества гемоглобина, фрагментацией ДНК в ядросодержащих клетках крови, расширением площади камеры почечных клубочков коркового вещества почки и снижением общего числа нейронов сенсомоторной коры головного мозга.

Ключевые слова: нанокompозит; оксид железа; головной мозг; генотоксичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ (протокол № 1 от 18.12.2017 г.), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Для цитирования: Титов Е.А., Новиков М.А., Соседова Л.М., Абрамова В.А., Панкова А.А., Вокина В.А., Лисецкая Л.Г., Александрова Г.П. Биологические эффекты нанокompозита Fe₃O₄AG при подостром воздействии на организм белых крыс. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(6): 761–766. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-761-766> <https://elibrary.ru/bwrzir>

Для корреспонденции: Титов Евгений Алексеевич, e-mail: G57097@yandex.ru

Участие авторов: Титов Е.А. — концепция и дизайн исследования, проведение гистологических исследований, сбор и обработка данных, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Новиков М.А. — концепция и дизайн исследования, проведение внутрижелудочного введения препарата; Соседова Л.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Абрамова В.А. — проведение исследования генотоксичности препарата; Панкова А.А. — проведение внутрижелудочного введения и гистологического исследования; Вокина В.А. — проведение биохимических исследований; Лисецкая Л.Г. — проведение оценки содержания препарата в органах; Александрова Г.П. — синтез и исследование физико-химических свойств нанокompозита. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена по плану НИР в рамках государственного задания.

Поступила: 17.02.2025 / Поступила после доработки: 07.04.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликовано: 31.07.2025

Evgeny A. Titov¹, Mikhail A. Novikov¹, Larisa M. Sosedova¹, Vera A. Abramova¹, Anna A. Pankova¹, Vera A. Vokina¹, Lyudmila G. Lisetskaya¹, Galina P. Aleksandrova² Biological effect of the Fe₃O₄AG nanocomposite upon subacute exposure to the body in white rats

¹East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation;

²A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Irkutsk, 664033, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Currently, magnetic nanoparticles of iron oxides are widely used in many branches of human activity. Among the production technologies, the most dangerous are metallurgical production, electric arc and gas welding, metal smelting and cutting at steel mills, during which metal oxide nanoparticles are formed in significant quantities.

Materials and methods. Male white rats were orally introduced for 10 days with an aqueous solution of Fe₃O₄AG (iron oxide nanoparticles stabilized with the polymer arabinogalactan) at doses of 500 µg/kg. After the end of the exposure, the animals were decapitated under light ether anesthesia. Blood, brain, liver, and kidneys were taken for biochemical, histological, and genotoxic analysis using the DNA comet method.

Results. Studies have shown a decrease in the amount of hemoglobin per unit of blood, a decrease in the total number of neurons in brain tissue, an increase in the area of the renal glomeruli chamber and an increase in DNA damage in nucleated blood cells.

Limitations. The experiment is limited to the study of biochemical parameters of peripheral blood, histological analysis of brain, liver and kidney tissue, as well as the study of the effect of iron oxide nanocomposite at doses of 500 µg/kg on male white rats the next day after a ten-day exposure.

Conclusion. The biological effect of iron oxide nanocomposite is characterized by a decrease in the amount of hemoglobin, DNA fragmentation in nucleated blood cells, an expansion of the chamber area of the renal glomeruli of the renal cortex, and a decrease in the total number of neurons in the sensorimotor cortex.

Keywords: nanocomposite; iron oxide; brain; genotoxicity

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation (Protocol No. 1 dated December 18, 2017), conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and of the Council of the European Union 2010/63/EC dated September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Titov E.A., Novikov M.A., Sosodova L.M., Abramova V.A., Pankova A.A., Vokina V.A., Lisetskaya L.G., Alexandrova G.P. Biological effect of the Fe₃O₄AG nanocomposite upon subacute exposure to the body in white rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2025; 104(6): 761–766. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-6-761-766> <https://elibrary.ru/bwrzir> (In Russ.)

For correspondence: Evgeny A. Titov, e-mail: G57097@yandex.ru

Contribution: Titov E.A. – concept and design of the study, conducting histological examinations, data collection and processing, statistical data processing, writing, editing; Neighbor L.M. – concept and design of the study, editing; Novikov M.A. – concept and design of the study, conducting intragastric drug administration; Pankova A.A. – conducting intragastric administration and histological examination; Abramova V.A. – conducting a study of the genotoxicity of the drug; Vokina V.A. – conducting biochemical studies; Lisetskaya L.G. – assessment of the drug content in organs; Alexandrova G.P. – synthesis and investigation of the physico-chemical properties of the nanocomposite. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The work was carried out according to the research plan within the framework of the state assignment.

Received: February 17, 2025 / Revised: April 7, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: July 31, 2025

Введение

В настоящее время наночастицы различных оксидов железа имеют широкое применение во многих отраслях промышленности и медицины [1]. Они используются для магнитной сепарации клеток и других биологических материалов, в качестве контрастного агента в МРТ, в магнито-жидкостной гипертермии, для целевой доставки лекарственных веществ, являясь перспективными препаратами в онкотерапии и т. д. [2–6]. В военной и аэрокосмической индустрии также активно используются магнитные свойства наночастиц оксидов железа для создания новых композиций с высокими магнитными характеристиками в виде полимерных радиопоглощающих покрытий, источников упругих колебаний с частотой управляющего переменного магнитного поля. Флуоресцентные композиционные наночастицы на основе оксидов железа относятся к перспективным материалам для проведения магнитной дефектоскопии [7]. Сферобразные наночастицы Fe₃O₄ используются в качестве биокатализатора для производства биодизеля [8]. Наночастицы Fe₂O₃ проявляют хорошие каталитические свойства, в связи с чем их часто применяют в качестве катализаторов роста углеродных нанотрубок [9, 10]. Основные источники поступления наноразмерных частиц в окружающую среду и воздух рабочей зоны – промышленное производство, лабораторный синтез наноматериалов [11]. Наибольшую опасность представляют металлургическое производство, выплавка и резка металла на сталелитейных комбинатах, электродуговая и газовая сварка, при которых образуется значительное количество наночастиц оксидов металлов [12]. На рабочем месте плавильщика в воздухе рабочей зоны определяются наночастицы с размерами, находящимися в диапазоне 5–20 нм [13]. При этом можно предположить, что в процессе пиро-металлургического рафинирования металлов в составе наноразмерных аэрозолей преобладают наночастицы оксидов металлов. С учётом значения железа как одного из основных эссенциальных элементов для клеточного метаболизма и одновременной его токсичности при избыточном поступлении в организм необходимо оценить биологическую активность Fe₂O₃ в наноформе с точки зрения биобезопасности для животных и человека.

Материалы и методы

Исследование воздействия нанокомпозиата Fe₃O₄AG (наночастицы оксида железа, стабилизированные полимером арабиногалактаном) выполнили на 20 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 200–220 г. Животные были разделены на две группы по 10 животных в каждой. Животным опытной группы внутрижелудочно с помощью

зонда вводили 1 мл водного раствора Fe₃O₄AG в дозе 500 мкг/кг металла в течение 10 дней. Животные контрольной группы в аналогичном режиме получали дистиллированную воду. Выбор дозы в 500 мкг/кг обусловлен ранее проведёнными исследованиями [14], в которых при данной дозе наблюдались наиболее выраженные изменения морфологии ткани сенсомоторной коры головного мозга, печени и почек. На следующий день после окончания воздействия животных выводили из эксперимента путём декапитации под лёгким эфирным наркозом. Для исследования отбирали головной мозг, печень и почки. Органы животных фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине pH 7,4 (BioVitrum, Россия), далее проводили по спиртам восходящей концентрации и заливали в парафин. Из парафиновых блоков с помощью санного микротомы MC-1 (Россия) готовили срезы толщиной 5 мкм, ткань сенсомоторной коры головного мозга окрашивали 1%-м раствором крезолового фиолетового по методу Ниссля, срезы печени и почек окрашивали по общепринятой методике гематоксилином и эозином [15]. В окрашенных срезах подсчитывали общее число нейронов на единицу площади, глий, дегенеративно изменённых нейронов, каковыми считали тёмноокрашенные нейроны без чётко различимого ядра и цитоплазмы, и число актов нейронафагии. В срезах печени подсчитывали число звёздчатых макрофагов Купфера и количество полиядерных гепатоцитов. В ткани почки определяли площадь камеры Боумена. Кровь для исследования количества эритроцитов и концентрации гемоглобина брали из хвостовой вены крысы после 14–15-часового голодания в одно и то же время суток (9.00–11.00 ч). Уровень гемоглобина определяли гемиглобинцианидным методом с использованием набора реагентов ООО «VitalDiagnostics» (Санкт-Петербург, Россия).

Для подсчёта эритроцитов в видалевскую пипетку набирали 0,4 мл физиологического раствора хлорида натрия, затем 20 мкл крови и тщательно перемешивали. Полученным раствором заполняли камеру Горяева, которую помещали под микроскоп Olympus BX 51 (объектив 8×, окуляр 10× или 15×). Подсчёт количества эритроцитов проводили общепринятым методом [16]. Забор крови для биохимических исследований осуществляли методом тотального обескровливания путём декапитации животных после лёгкого эфирного наркоза. В сыроворотке крови анализировали следующие показатели: содержание общего белка, альбумина, мочевины, глюкозы, креатинина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланиноминотрансферазы (АЛТ), триглицеридов. Названные показатели определяли с помощью коммерческих наборов реагентов согласно инструкции производителя (ООО «VitalDiagnostics», Санкт-Петербург, Россия).

Для изучения возможных генотоксических эффектов исследуемого нанокомпозиата ткани мозга и кровь исследовали

Таблица 1 / Table 1

Содержание железа (мкг/г сухой массы) в органах при воздействии Fe₃O₄AG в дозе 500 мкг/кг, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Iron content in organs, µg/g of crude weight, when exposed to (iron oxide nanoparticles stabilized with the polymer arabinogalactan) Fe₃O₄AG at a dose of 500 µg/kg, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Орган Organ	Контрольная группа Control group n = 10	Опытная группа Experimental group n = 10	P
Почки / Kidney	0.084 (0.076–0.096)	0.103 (0.080–0.109)	0.22
Печень / Liver	0.266 (0.233–0.308)	0.358 (0.257–0.467)	0.15
Мозг / Brain	0.014 (0.014–0.015)	0.014 (0.013–0.015)	0.68

методом ДНК-комет [17]. Электрофорез проводили (300 мМ NaOH, 1 мМ EDTA-Na₂, pH > 13,0) в течение 20 мин при напряжённости поля 1 В/см и силе тока 300 мА. Препараты окрашивали асимметричным цианиновым красителем SYBR GreenI, регистрировали на микроскопе OLYMPUS BX-51, совмещённом с цифровой камерой OLYMPUS RX-420 при увеличении ×100. Изображения ДНК-комет (по 100 клеток от каждого животного) анализировали с помощью программы CASP 1.2.2. В качестве показателя повреждения ДНК использовали процентное содержание фрагментов ДНК в хвосте комет (% ДНК в хвосте).

Концентрации железа определяли в печени, почках и головном мозге, взятых у животных опытной и контрольной групп после окончания экспозиции. После извлечения органы сразу же тщательно высушивали в сухожаровом шкафу при температуре плюс 70 °С в течение трёх суток, затем измельчали. Далее, после взятия навески, пробы минерализовали в концентрированной азотной кислоте. Для этого приблизительно 0,2 г сухого остатка обрабатывали 0,8 мл дистиллированной воды и добавляли 9 мл концентрированной азотной кислоты. Минерализацию осуществляли в автоклавах под контролем температуры в микроволновой системе Milestone ETHOS с автоклавами ротора высокого давления SKISET при температуре плюс 190 °С. Концентрации железа определяли методом количественной масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на приборе Agilent 7500ce (Agilent Technologies, США) с использованием многоэлементного стандарта ICP-MS 68-A-A (High Purity Standards, США) и внутреннего стандарта индия. В связи с небольшим количеством исследованных образцов данные представлены как средняя концентрация металла в органах в каждой группе животных, выраженная в нг/г.

Синтез нанокомпозита (Fe₃O₄AG) с высокодисперсным оксидом железа осуществлён методом конденсации посредством сдвига pH растворов солей-прекурсоров в щелочную область, при этом была достигнута долговременная стабилизация получаемых железооксидных частиц на наноразмерном уровне за счёт использования арабиногалактана как протективного агента для наноразмерного контроля формирующихся НЧ оксидов железа. Гидрофiliation наночастиц и водорастворимость нанокомпозитов обеспечиваются исключительно путём проведения реакции в среде водного раствора полисахарида арабиногалактана за счёт его уникальных природных свойств. Концентрация железа в составе НК была определена с помощью РСЭДМА и атомно-абсорбционной спектрометрии и составила 3,7%. Наночастицы имеют узкое унимодальное распределение по размерам (от 2 до 7 нм) с максимумом распределения 5 нм (40%).

Для статистической обработки результатов применяли пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США, лицензия № AXXR004E642326FA). Результаты морфологических и генотоксических исследований приведены в виде медианы и интерквартильного диапазона, Me (Q₂₅–Q₇₅). Результаты определения биохимических и гематологических

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели периферической крови белых крыс при воздействии Fe₃O₄AG в дозе 500 мкг/кг, M ± m

Biochemical parameters of peripheral blood in white rats exposed to Fe₃O₄AG at a dose of 500 µg/kg, M ± m

Показатель Index	Контрольная группа Control group n = 10	Опытная группа Experimental group n = 10
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	5.56 ± 0.08	5.37 ± 0.23
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	145.01 ± 2.43	128.99 ± 4.90*
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	229.38 ± 16.56	223.32 ± 12.46
АСТ, Ед/л AST, U/L	104.50 ± 11.68	95.68 ± 6.34
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6.06 ± 0.45	7.08 ± 0.26
Общий белок, г/л Total protein, g/L	67.01 ± 1.55	66.13 ± 2.69
Альбумин, г/л Albumin, g/L	34.37 ± 0.89	33.07 ± 1.54
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/L	16.67 ± 1.69	14.11 ± 0.70
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0.42 ± 0.05	0.56 ± 0.15
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/L	55.63 ± 6.55	55.63 ± 3.91

Примечание. * – значение p = 0,037.

Note: * – value p = 0.037.

показателей представлены в виде среднего значения и ошибки среднего. Проверку нормальности распределения выполняли по методу Шапиро – Уилка.

Для сравнений достоверности различий полученных результатов между группами использовали параметрический критерий Стьюдента, а также непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия p ≤ 0,05.

Результаты

Результаты исследования свидетельствуют о том, что введение Fe₃O₄AG не вызвало статистически значимого увеличения концентрации металла в тканях головного мозга, печени и почек, хотя медианные значения свидетельствуют о повышении концентрации железа в ткани печени и почек (табл. 1) как органов кроветворения и выделения.

У крыс, подвергавшихся воздействию Fe₃O₄AG, к концу экспозиции наблюдалось статистически значимое снижение содержания гемоглобина (p = 0,037) (табл. 2). Возможно, это связано со способностью нанокомпозита железа угнетать синтез гемоглобина в эритроблестах.

Отсутствие статистически значимых изменений в биохимических показателях крови свидетельствует о том, что воздействие нанокомпозита железа не оказывает видимого влияния на интенсивность основных обменных процессов в организме.

При макроскопическом анализе тел подопытных животных не было обнаружено изменений в структуре внутренних органов опытных крыс по сравнению с животными из контрольной группы.

Гистологическая и морфометрическая оценка состояния сенсомоторной коры головного мозга белых крыс при подо-

Таблица 3 / Table 3

Морфометрические показатели ткани сенсомоторной коры головного мозга белых крыс при подостром воздействии $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в дозе 500 мкг/кг, Me (Q_{25} – Q_{75})

Morphometric parameters of the sensorimotor cortex tissue of white rats with subacute exposure to $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ at a dose of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Index	Контрольная группа Control group $n = 10$	Опытная группа Experimental group $n = 10$	P
Число нормальных нейронов на единицу площади The number of normal neurons per area unit	171.0 (170.0–177.0)*	201.0 (199.0–207.0)	0.001
Число астроглий на единицу площади Number of astroglia cells per area unit	163.5 (151.0–183.0)	184.0 (178.0–197.0)	0.050
Число дегенеративно изменённых нейронов на единицу площади The number of degeneratively altered neurons per area unit	3.5 (1.0–6.0)	1.0 (1.0–2.0)	0.193
Число актов нейронафагии The number of acts of neuronophagy	1.5 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–0.0)	0.073

Примечание. Здесь и в табл. 4: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$.
Note: Here and in Table 4: * – the differences are statistically significant compared to the control according to the Mann – Whitney criterion, $p < 0.05$.

стром воздействии на организм $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в дозе 500 мкг/кг в течение 10 дней сразу по окончании эксперимента показала следующее.

Головной мозг. Состояние сосудистой стенки без изменений. Выражено снижение общего числа нормальных нейронов на единицу площади по сравнению с контролем. Число глий в опытной группе также было снижено по сравнению с группой контроля (на уровне тенденции, $p = 0,05$). При этом число дегенеративно изменённых нейронов не имело статистически значимого различия с контролем. Число актов нейронафагии также не имело отличий от контрольной группы (табл. 3; см. рисунок на вклейке).

Таблица 4 / Table 4

Морфометрические показатели изменения площади капсулы Боумена в корковом веществе почек белых крыс при подостром воздействии $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в дозе 500 мкг/кг, Me (Q_{25} – Q_{75})

Morphometric parameters of changes in the area of the Bowman capsule in the renal cortex of white rats with subacute exposure to $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ at a dose of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Index	Контрольная группа Control group $n = 10$	Опытная группа Experimental group $n = 10$	P
Площадь капсулы Боумена Bowman's capsule Square	24 676.9 (23 657.4–29 280.0)*	20 741.8 (16 801.9–29 346.3)	0.018

Таблица 5 / Table 5

Результаты исследования фрагментации ДНК в крови при подостром воздействии нанокompозитов $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ в дозе 500 мкг/кг, Me (Q_{25} – Q_{75})

Results of a study of DNA fragmentation in blood under subacute exposure to $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ at a dose of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Index	Контрольная группа Control group $n = 10$	Опытная группа Experimental group $n = 10$	P
Процент ДНК в хвостах комет % of DNA in comet tails	2.39 (1.19–4.46)	3.15 (1.82–5.53)	0.001

Печень. Портальные тракты не расширены, без признаков склероза и воспаления. Центральные вены расширены и полнокровны. Балочно-радиарное строение печёночных долек сохранено. Число звёздчатых макрофагов Купфера в синусоидах не имело отличий от контрольной группы. Число многоядерных гепатоцитов также не имело статистически значимого отличия от контрольной группы.

Почки. Данные морфометрической оценки площади капсулы Боумена в корковом веществе почек белых крыс при подостром воздействии исследуемого препарата представлены в табл. 4. Отмечено статистически значимое увеличение площади капсулы Боумена по сравнению с контрольной группой. Нарушений реологии крови в органе не выявлено. Состояние стенок почечных артерий и артериол в норме. Интерстициальное пространство в норме. Строение почечных клубочков сохранено. Очагов воспаления или некроза почечной ткани не обнаружено. Эпителий дистальных и проксимальных почечных канальцев без видимых изменений. Структура канальцевого аппарата коркового вещества почек без видимых нарушений.

Исследование генотоксических эффектов данного нанокompозита показало увеличение фрагментации ДНК в ядро-содержащих клетках крови (табл. 5).

Обсуждение

Проведённые исследования показали, что при подостром введении $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ (в течение 10 дней) в дозе 500 мкг/кг массы тела отсутствуют статистически значимые отличия от контрольных показателей в различных органах и тканях организма.

В работе Александровой Г.П. и соавт. при определении острой токсичности установлено, что препарат $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ относится к малотоксичным веществам (4-я группа) [18]. Однако полученное нами увеличение медианных значений содержания железа в печени и почках – органах, участвующих в синтезе компонентов эритропоэза и выведении веществ из организма, – указывает на то, что при более продолжительной экспозиции вполне вероятно накопление железа в организме. При этом в организме человека практически отсутствуют естественные механизмы выведения этого эссенциального элемента [19]. Вместе с тем наблюдается снижение содержания гемоглобина в периферической крови, что может привести к ухудшению питания кислородом тканей организма и усугубить патологические процессы в организме. Вероятно, $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{AG}$ способны угнетать синтез гемоглобина в митохондриях либо в эритроблестах. Одновременное отсутствие снижения числа эритроцитов в перифериче-

ской крови указывает на то, что $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$ влияет именно на синтез гемоглобина, не затрагивая процессов эритропоэза. Поскольку в работе [20] показано, что нанокompозит достоверно увеличивает содержание гемоглобина в крови экспериментальных животных, необходимы дальнейшие исследования в данном направлении и изучение влияния $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$ на другие гемосодержащие белки.

Воздействие нанокompозита $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$ не вызвало каких-либо морфологических изменений в печени подопытных животных. Будучи органом детоксикации и трансформации поступающих в организм веществ и ксенобиотиков, печень обладает большими адаптационными возможностями.

Воздействие нанокompозита $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$ на ткани почки приводило к увеличению площади капсулы Боумена, что может изменять коэффициент фильтрации почечных клубочков и ухудшать функционирование органа в целом. Нарушение процесса формирования и выведения мочи, влияющее на ионно-солевой баланс организма, способно негативно воздействовать на состав крови и ткани организма. Одним из последствий подобных изменений может стать нарушение выведения экспозиционного материала и продуктов обмена из организма. На данном этапе мы не можем с точностью сказать, насколько воздействие исследуемого нанокompозита повлияло на процессы мочеобразования и мочеиспускания у подопытных животных. Однако отсутствие различий в показателе содержания мочевины в периферической крови животных опытной и контрольной групп может указывать на нормальное выведение из организма азотсодержащих продуктов распада.

Результатом воздействия исследуемых нанокompозитов на головной мозг стало резкое снижение общего числа нейронов в сенсомоторной коре, при этом число глиоцитов не имело статистически значимого отличия от контрольных показателей и показывало лишь тенденцию к снижению. Уменьшение числа нейронов может быть связано как с прямым токсическим действием $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$, так и с опосредованным влиянием на ткань сенсомоторной коры головного мозга. Так, ткань головного мозга является весьма чувствительной к недостатку кислорода. Уменьшение количества гемоглобина в крови и соответственно ухудшение переноса кровью кислорода могло оказать опосредованное действие на часть нейронов, ока-

завшихся особенно чувствительными к этому показателю, например, в результате гиперфункциональной нагрузки. Снижение числа глиоцитов не имело статистически значимых отличий от контрольных показателей, но показало явную тенденцию по этому признаку. По всей видимости, при более продолжительном воздействии нанокompозита в структуре популяции глиоцитов также может наблюдаться снижение их числа.

Исследования генотоксических эффектов нанокompозитов показали усиление фрагментации ДНК в клетках крови. Повреждение ДНК не может не отражаться на нормальном функционировании синтетического ядерного аппарата клетки, следовательно, воздействие нанокompозита железа оказывает влияние на функциональную составляющую ядросодержащих клеток крови. В настоящее время установлено, что генотоксичность наночастиц является результатом двух основных механизмов: первичного (прямого) либо вторичного, причём они способны реализоваться как вместе, так и раздельно. Первичная генотоксичность обусловлена прямым взаимодействием наночастиц с геномом и требует физического контакта веществ с ДНК в ядре, что приводит к различным её изменениям. Главными повреждающими факторами при вторичном механизме признаны активные формы кислорода (АФК) либо высвобождение токсичных ионов при растворении наночастиц [21]. Возможно, что в данном случае это связано с непосредственным контактом ядросодержащих клеток крови с $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$ [22].

Заключение

В результате проведённого исследования установлено, что биологический эффект воздействия $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{A}$ на подопытных животных характеризуется снижением количества гемоглобина, фрагментацией ДНК в ядросодержащих клетках крови, расширением площади камеры почечных клубочков коркового вещества почки и снижением общего числа нейронов сенсомоторной коры головного мозга.

В связи с этим врачам-пропатоологам предлагается учитывать профессиональный риск для работающих, непосредственно занятых на производстве с образованием аэрозоля наночастиц оксида железа или использующих наночастицы в трудовых процессах.

Литература

(п.п. 1–8, 10, 11, 21 см. References)

9. Цурин В.А., Ермаков А.Е., Уймин М.А., Мысик А.А., Шеголева Н.Н., Гавико В.С. и др. Синтез, структура и магнитные свойства наночастиц железа и никеля, капсулированных в углерод. *Физика твёрдого тела*. 2014; 56(2): 287–300. <https://elibrary.ru/ryzhhd>
12. Сутункова М.П. Экспериментальные данные и методические соображения к обоснованию предельно допустимой концентрации железно-оксидных наночастиц в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2016; (6): 11–7.
13. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Злобина А.В., Волкова М.В., Гилева М.И. Исследования наноразмерных частиц в составе промышленных аэрозолей и взвешенных веществ в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2017; (1): 20–6. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-20-26> <https://elibrary.ru/yfqfkt>
14. Титов Е.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Альтерация ткани головного мозга белых крыс, индуцированная воздействием нанокompозита серебра, инкапсулированного на полимерной матрице. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(4): 41–4. <https://elibrary.ru/vxpoim>
15. Коржевский Д.Э. *Краткое изложение основ гистологической техники для врачей и лаборантов-гистологов*. СПб.: Кроф; 2005. <https://elibrary.ru/rwxfhf>
16. Полозюк О.Н., Ушакова Т.М. *Гематология: учебное пособие*. Персиановский; 2019.
17. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Сиднева Е.С., Никитина В.А., Оганесянц Л.А. и др. *Методические рекомендации. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений*. М.; 2006. <https://elibrary.ru/sevvqt>
18. Медведева С.А., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Тюкавкина Н.А., Четверикова Т.Д., Красникова И.М. и др. Средство, обладающее противоянмической и иммуномодуляторной активностью. Патент РФ № 2208440 С2; 2003.
19. Николаев А.А., Белопасов В.В. Ферроптоз в патогенезе опухолей головного мозга. *Клиническая практика*. 2022; 13(4): 68–73. <https://doi.org/10.17816/clinpract114787> <https://elibrary.ru/qqxmxsp>
20. Александрова Г.П., Красникова И.М., Грищенко Л.А., Медведева С.А., Четверикова Т.Д. Синтез и антианемическая активность наноразмерного биокompозита ферроарабиногалактана. *Химия растительного сырья*. 2010; (3): 37–42. <https://elibrary.ru/mxsevl>
22. Тютрина В.А., Соседова Л.М., Новиков М.А. Анализ генотоксичности нанокompозита железа арабиногалактана методом ДНК-комет. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(10): 1251–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-10-1251-1256> <https://elibrary.ru/ngqwic>

References

1. Cornell R.M., Schwertmann U. *The Iron Oxides*. Weinheim: Wiley-VCH; 2003.
2. Wu C.Y., Chen Y.C. Riboflavin immobilized Fe_3O_4 magnetic nanoparticles carried with n-butylidenephthalide as targeting-based anticancer agents. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019; 47(1): 210–20. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1548473>
3. Lugert S., Unterweger H., Mühlberger M., Janko C., Draack S., Ludwig F., et al. Cellular effects of paclitaxel-loaded iron oxide nanoparticles on breast cancer using different 2D and 3D cell culture models. *Int. J. Nanomedicine*. 2018; 14: 161–80. <https://doi.org/10.2147/IJN.S187886>

4. Zhang L., Jin R., Sun R., Du L., Liu L., Zhang K., et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents and induced autophagy response in endothelial progenitor cells. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2019; 15(2): 396–404. <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2689>
5. Xie L., Jin W., Chen H., Zhang Q. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2019; 15(2): 215–416. <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2678>
6. Zanganeh S., Ho J.Q., Aienervava M. Chapter 9 – Drug Delivery. In: *Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications*. Elsevier; 2018: 247–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101925-2.00008-5>
7. Zaytseva M.P., Muradova A.G., Sharapaev A.I., Yurtov E.V., Grebennikov I.S., Savchenko A.G. Fe₃O₄/SiO₂ core shell nanostructures: preparation and characterization. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2018; 63: 1684–8. <https://doi.org/10.1134/s0036023618120239>
8. Miao C., Yang L., Wang Z., Luo W., Li H., Luo P., et al. Lipase immobilization on amino-silane modified superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles as biocatalyst for biodiesel production. *Fuel*. 2018; 224: 774–82. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2018.02.149>
9. Tsurin V.A., Yermakov A.Y., Uimin M.A., Mysik A.A., Shchegoleva N.N., Gaviko V.S., et al. Synthesis, structure, and magnetic properties of iron and nickel nanoparticles encapsulated into carbon. *Physics of the Solid State*. 2014; 56(2): 287–300. <https://doi.org/10.1134/S1063783414020309> <https://elibrary.ru/skmkvx>
10. Chen Z., Geng Z., Tao T., Wang Z. Shape-controlled synthesis of Fe₃O₄ rhombic dodecahedrons and nanodiscs. *Mater. Lett.* 2014; 117: 10–3. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.11.076>
11. Leonenko N.S., Demetska O.V., Leonenko O.B. Changes in concentrations of nanoparticles in working air under production environment over time. *Ukrainian Journal Of Modern Problems Of Toxicology*. 2019; (1): 53–61. <https://elibrary.ru/essgfw>
12. Sutunkova M.P. Experimental data and methodological considerations for justification of iron oxide nanoparticles maximum allowable concentration in occupational air. *Toxikologicheskii vestnik*. 2016; (6): 11–7. (in Russian)
13. Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Zlobina A.V., Volkova M.V., Gileva M.I. Investigations into nanoscale particles as part of industrial aerosols and particulate matter in the air of working area. *Toxikologicheskii vestnik*. 2017; (1): 20–6. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-20-26> <https://elibrary.ru/yfqfkt> (in Russian)
14. Titov E.A., Sosodova L.M., Novikov M.A. Alteration of white rats brain tissue induced by assessment of silver nanocomposite encapsulated in polymer matrix. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2015; 59(4): 41–4. <https://elibrary.ru/vxppoin> (in Russian)
15. Korzhevskii D.E. *Summary of the Basics of Histological Technique for Doctors and Laboratory Technicians [Kratkoe izlozhenie osnov gistologicheskoi tekhniki dlya vrachei i laborantov-gistologov]*. St. Petersburg: Krof; 2005. <https://elibrary.ru/rwxhfh> (in Russian)
16. Polozuyuk O.N., Ushakova T.M. *Hematology: a Textbook [Gematologiya: uchebnoe posobie]*. Persianovskii; 2019. (in Russian)
17. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Anisina E.A., Sidneva E.S., Nikitina V.A., Oganesyants L.A., et al. Methodological recommendations. The use of alkaline gel electrophoresis of isolated cells to evaluate the genotoxic properties of natural and synthetic compounds. Moscow; 2006. <https://elibrary.ru/sevvtq> (in Russian)
18. Medvedeva S.A., Aleksandrova G.P., Grishchenko L.A., Tyukavkina N.A., Chetverikova T.D., Krasnikova I.M., et al. A drug with antianemic and immunomodulatory activity. Patent RF № 2208440 C2; 2003. (in Russian)
19. Nikolaev A.A., Belopasov V.V. Ferroptosis in the pathogenesis of brain tumors. *Klinicheskaya praktika*. 2022; 13(4): 68–73. <https://doi.org/10.17816/clinpract.114787> <https://elibrary.ru/qxmxsp> (in Russian)
20. Aleksandrova G.P., Krasnikova I.M., Grishchenko L.A., Medvedeva S.A., Chetverikova T.D. Synthesis and antianemic activity of a nanoscale ferroarabinogalactane biocomposite. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2010; (3): 37–42. <https://elibrary.ru/mxsevl> (in Russian)
21. Doak S.H., Dusinska M. NanoGenotoxicology: present and the future. *Mutagenesis*. 2017; 32(1): 1–4. <https://doi.org/10.1093/mutage/gew066>
22. Tyutrina V.A., Sosodova L.M., Novikov M.A. Analysis of the genotoxicity of iron nanocomposite arabinogalactan using the DNA comet method. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(10): 1251–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-10-1251-1256> <https://elibrary.ru/ngqwic> (in Russian)

Сведения об авторах

Титов Евгений Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: G57097@yandex.ru

Новиков Михаил Александрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: novik-imt@mail.ru

Сосодова Лариса Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: sosedlar@mail.ru

Абрамова Вера Александровна, канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: tyutrina.v.a@yandex.ru

Панкова Анна Александровна, мл. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: nyuta.pankova.96@mail.ru

Вокина Вера Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: vokina.vera@gmail.com

Лисецкая Людмила Гавриловна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. аналитической экотоксикологии и биомониторинга ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: lis_lu154@mail.ru

Александрова Галина Петровна, канд. хим. наук, ст. науч. сотр., вед. науч. сотр., ИрХ СО РАН, 664033, Иркутск, Россия. E-mail: alexa@iriioch.irk.ru

Information about the authors

Evgeny A. Titov, PhD (Biology), senior researcher of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060> E-mail: G57097@yandex.ru

Mikhail A. Novikov, PhD (Biology), senior researcher of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6100-6292> E-mail: novik-imt@mail.ru

Larisa M. Sosodova, DSc (Medicine), Prof., head of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601> E-mail: sosedlar@mail.ru

Anna A. Pankova, junior research officer of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6012-0173> E-mail: anna.tropnikova.96@bk.ru

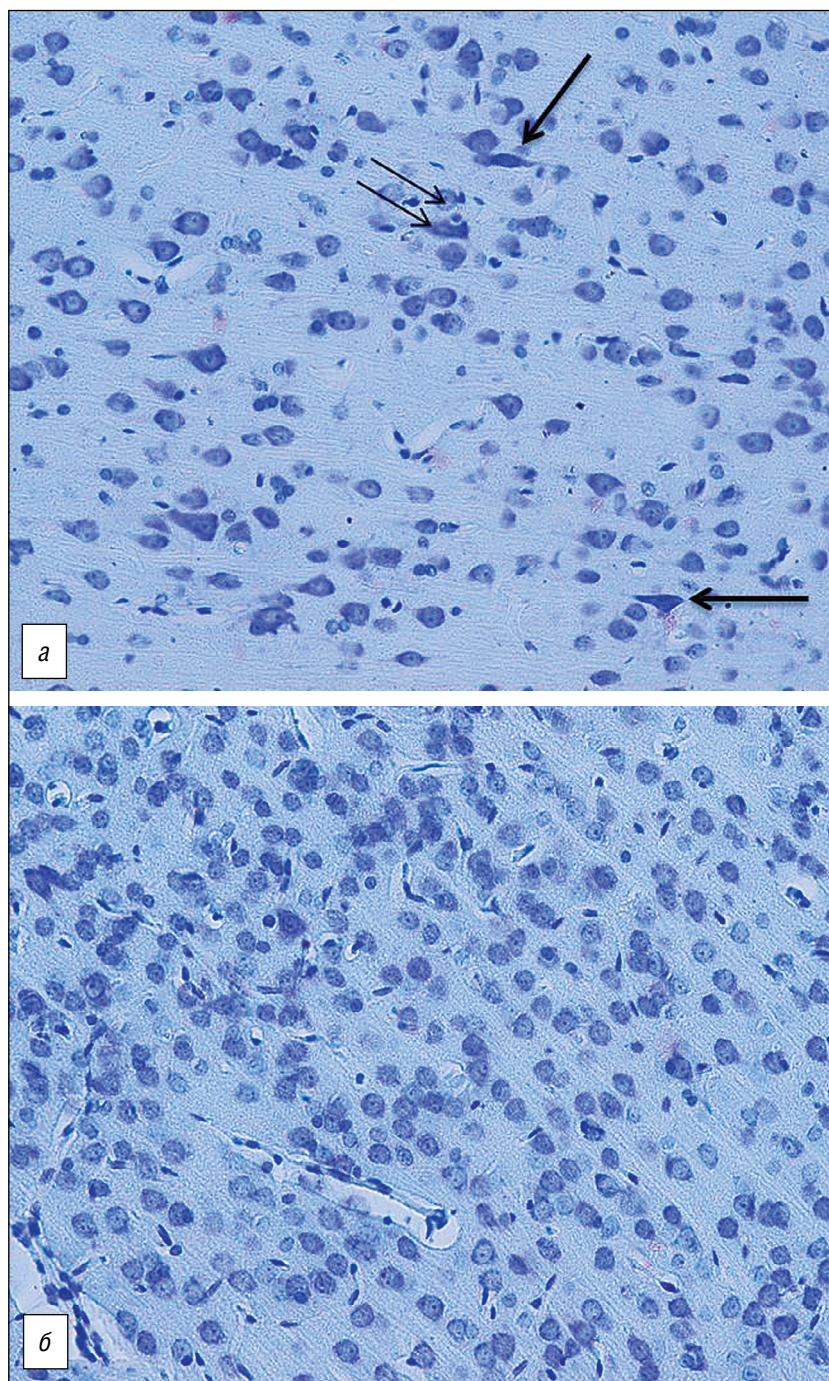
Vera A. Abramova, PhD (Pharmacology), senior researcher of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9406-5424> E-mail: tyutrina.v.a@yandex.ru

Vera A. Vokina, PhD (Biology), senior researcher of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8165-8052> E-mail: vokina.vera@gmail.com

Ludmila G. Lisetskaya, PhD (Biology), senior researcher of the Laboratory of analytical ecotoxicology and biomonitoring, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0876-2304> E-mail: lis_lu154@mail.ru

Galina P. Aleksandrova, PhD (Chemistry), senior researcher, leading researcher, A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Irkutsk, 664033, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4532-1372> E-mail: alexa@iriioch.irk.ru

К статье Е.А. Титов и соавт.
To the article by Evgeny A. Titov et al.



Ткань головного мозга белых крыс при воздействии нанокompозита Fe_3O_4 , инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана, в дозе 500 мкг/кг: а – опытная группа (↑ – дегенеративно изменённые нейроны, ↑↑ – нейронофагия); б – контрольная группа. Окрашивание кризильным фиолетовым по методу Ниссля. Увеличение $\times 400$.

Brain tissue in white rats exposed to Fe_3O_4 nanocomposite encapsulated in a polymer matrix of arabinogalactan at a dose of 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$: а – experimental group (↑ – degeneratively altered neurons, ↑↑ – neuronophagy); б – is the control group. Stain with cresyl violet according to the Nissl method. $\times 400$.