ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.9, 614.7

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ВОДНОЙ СУСПЕНЗИИ НАНО- И МИКРОДИСПЕРСНОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ В СУБХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

М.А. Землянова[1], В.Н. Звездин[1], А.А. Довбыш[1], Т.И. Акафьева[1,2]

[1] ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»,
Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82,
[2] ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15

В субхроническом эксперименте на белых крысах-самцах линии Wistar изучены негативные эффекты и выполнена сравнительная оценка токсичности водной суспензии нано- и микродисперсного диоксида кремния. Установлено, что при внутрижелудочном введении в течение 90 дней в дозе 14,6 мг/кг, соответствующей прогнозируемой пороговой дозе (LOAEL), водная суспензия нанодисперсного диоксида кремния вызывает иммунораздражающий, цитолитический и воспалительный эффекты, верифицированные отклонением биохимических, гематологических показателей и морфологическими изменениями тканей органов или систем-мишеней (печень, желудок, тощая и ободочная кишка, иммунная система). Микроразмерный диоксид кремния вызывает преимущественно воспалительный эффект в слизистой оболочке желудка, тощей и ободочной кишки.

Ключевые слова: диоксид кремния, наночастицы, микрочастицы, негативные эффекты, субхроническая токсичность, внутрижелудочное введение, экспериментальные исследования.

Согласно прогнозным оценкам Исследовательской службы Конгресса США (Congressional Research Service), на сегодняшний день мировая промышленность использует нанотехнологии в процессе производства 80 групп потребительских товаров и свыше 600 видов сырьевых материалов, комплектующих изделий и промышленного оборудования [12]. Динамичное развитие глобального сектора промышленного производства нанопорошков, наибольшая доля которого приходится на диоксид кремния (до 40 % всего мирового объема производства нанопорошков) [3], обусловливает лидирующие позиции в их применении в наиболее перспективных отраслях промышленности: нанооптике, наноэлектронике, нанобиотехнологии, фармации и др.

В связи с широкомасштабным развитием мирового рынка нанотехнологической продукции проблемы нанотоксикологии и биобезопасности используемых наноматериалов выходят на одно из первых мест

© Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А., Акафьева Т.И., 2014

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: zem@fcrisk.ru, тел.: 8 (342) 236-39-30).

Звездин Василий Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: zvezdin@fcrisk.ru, тел.: 8 (342) 236-39-30).

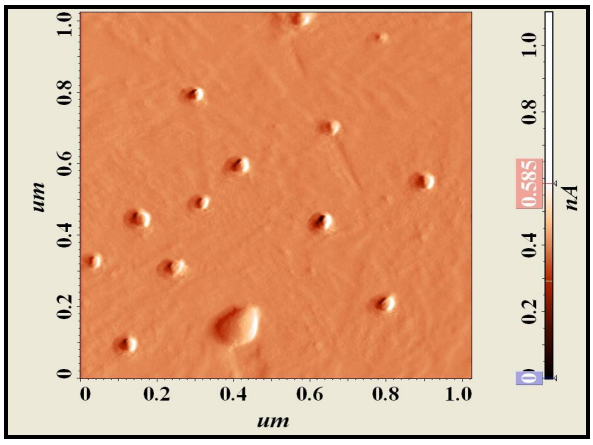
Довбыш Анастасия Александровна – токсиколог лаборатории метаболизма и фармакокинетики (e-mail: dovnastja@yandex.ru, тел.: 8 (342) 236-39-30).

Акафьева Татьяна Игоревна – специалист по нанотехнологиям лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: akafieva@fcrisk.ru, тел.: 8 (342) 236-39-30).

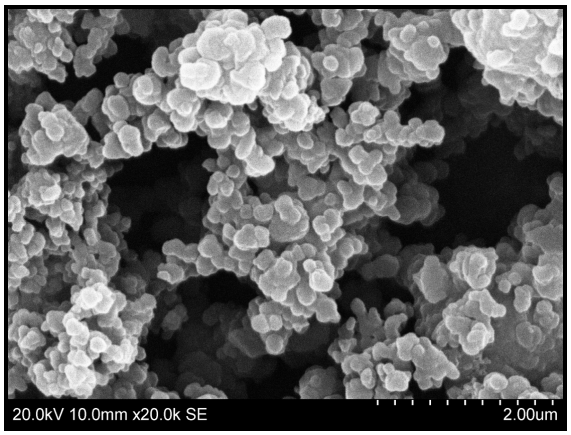
по важности и, соответственно, по числу работ в этой области. Анализ имеющегося экспериментального материала о биологических эффектах наночастиц и наноматериалов, представленного в зарубежных и отечественных публикациях [7, 9], позволяет сделать теоретическое предположение о том, что токсичность частиц в наноразмерном состоянии выше, чем таковая аналогичных по химическому составу частиц в микро- и макрометровом диапазоне. При этом данные, касающиеся сравнительной оценки токсичности вещества в нано- и микродисперсном виде в условиях хронического и субхронического воздействия, крайне малочисленны и разобщены. Учитывая появление массово выпускаемого продукта, контактировать с которым предполагается широкой категории населения, актуальным является выявление и сравнительная оценка негативных эффектов многократного воздействия нанодисперсного диоксида кремния на организм.

Целью проведенных работ являлось исследование и сравнительная оценка субхронической токсичности водной суспензии нано- и микродисперсного диоксида кремния при внутрижелудочном введении.

Материалы и методы. Для проведения исследований использовали водную суспензию нанодисперсного диоксида кремния ($SiO_2 \times 0{,}14H_2O$), полученную методом синтеза наноструктур – метод жидкокристаллического темплатирования, позволяющего получать материалы с уникальными текстурно-структурными характеристиками (высокой удельной поверхностью, однородным распределением пор по размерам и их упорядоченностью) [6, 11]. Матриксом суспензии являлась бидистиллированная вода. Для сравнительного анализа эффектов субхронической токсичности использовали водную суспензию микродисперсного диоксида кремния ($SiO_2 \times 0{,}08H_2O$), синтезированную методом Штобера [10] (синтез выполнен в лаборатории многофазных дисперсных систем Института технической химии Уральского отделения РАН).



а



б

Рис. 1. Изображение синтезированных частиц нанодисперсного диоксида кремния:
а – атомно-силовая микроскопия;
б – электронная микроскопия

Наночастицы в исследуемом образце имели 67 % частиц эллипсовидной формы размером в меньшей из осей 25–35 нм и 33 % частиц сферической формы диаметром 25 нм (рис. 1).

Микрочастицы диоксида кремния являлись частицами «традиционной» дисперсности» (размер 1,63–2,35 мкм в 100 % случаев) несферической формы. Нанодисперсный диоксид кремния имел удельную площадь поверхности частиц 96,96 $м^2/г$, соответствующую таковой поверхности частиц наноразмерного диапазона аморфного диоксида кремния (от 50 до 380 $м^2$ на 1 г вещества), и превышал в 7,6 раза удельную площадь поверхности микроразмерного аналога (12,54 $м^2/г$).

Концентрация кремния в водной суспензии наноразмерного диоксида кремния, определяемая методом атомно-абсорбционной спектрометрии с ацетилено-воздушным пламенем на анализаторе Perkin Elmer 3110 (Perkin Elmer Inc., США), составила 65 мг/см^3, микродисперсного аналога – 40 мг/см^3.

Непосредственно перед проведением аналитических исследований для предотвращения образования агрегатов и агломератов в жидкой фазе в условиях старения для равномерного распределения частиц SiO_2 в объеме проводили ультразвуковую обработку суспензии на ультразвуковом гомогенизаторе Sonopuls Hd 3200 Bandelin (Германия) при комнатной температуре в течение 2 минут в режиме непрерывной пульсации на 65%-ной мощности.

Экспериментальные исследования осуществляли на белых крысах-самцах линии Wistar массой 190 ± 20 г в количестве 30 особей (по десять животных в группе), приобретенных в питомнике «Андреевка» ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» РАН (Правила лабораторной практики: приказ Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г.). Работа с экспериментальными животными выполнена в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных (ILAR, DELS) [5]. Животных содержали в стандартных условиях вивария на полусинтетическом рационе, пищевая и биологическая ценность которого полностью удовлетворяли физиологические потребности. Доступ к пище и воде не ограничивали. Все животные до начала эксперимента находились в карантине не менее 14 суток.

Сравнительный анализ эффектов субхронической токсичности выполнен при введении веществ в дозе 14,6 мг/кг веса тела (1/250 $ЛД_{50}$), соответствующей прогнозируемой пороговой дозе подострого эксперимента (LOAEL), установленной расчетным методом по результатам оценки острой токсичности водной суспензии наноразмерного диоксида кремния [4]. Водную суспензию нанодисперсного диоксида кремния вводили животным внутрижелудочно через зонд в объеме 0,3 ± 0,1 см^3 (группа 1 – опытная), микродисперсного диоксида кремния – в объеме 0,6 ± 0,1 см^3 (группа 2 – сравнения). Животным контрольной группы вводили внутрижелудочно через зонд бидистиллированную воду в максимальном объеме 0,6 ± 0,1 см^3 (группа 3 – контроль). Длительность эксперимента составила 90 дней.

У животных всех групп проводили отбор крови из хвостовой вены и определяли гематологические и биохимические показатели до начала (исходный фон) и на 90-й день эксперимента. Перечень анализируемых показателей, составленный с учетом результатов предварительной оценки опасности нанодисперсного диоксида кремния, позволял выявить развитие негативных эффектов и оценить функциональное состояние органов/или систем-мишеней:

– системы крови и кроветворных органов (концентрация гемоглобина, гематокрит, общее количество эритроцитов, средний объем эритроцита и концентрация гемоглобина в эритроците в цельной крови);

– иммунной системы (относительное число эозинофилов, лимфоцитов, эозинофильно-лимфоцитарный индекс крови);

– печени (содержание малонового диальдегида (МДА), гидроперекиси липидов (ГЛ), активность антиоксидантного статуса (АОС); супероксиддисмутазы (СОД), аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГТП) в сыворотке крови);

– ЖКТ (количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула цельной крови; уровень С-реактивного белка и протеинограмма сыворотки крови).

Определение изучаемых показателей выполнено в соответствии с протоколом использования автоматического гематологического (Coulter Ac*T 5diff AL, Beckman Culter, США), биохимического (Konelab20, Thermo Scientific, Finland), иммуноферментного (Infinite-F50, Tecan, Австрия) анализаторов.

Для оценки достоверности различий полученных данных использовали *t*-критерий Стьюдента (сравнение групп опыта и контроля по количественным признакам). Различия полученных результатов являлись статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [2].

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 90-й день щадящим методом эвтаназии при помощи углекислого газа. Для изучения морфологических изменений тканей внутренних органов у экспериментальных животных выполняли отбор висцеральных органов (легкие, сердце, желудочно-кишечный тракт, печень, селезенка, почки) методом полной эвисцерации по Шору. Извлечение головного мозга, бедренной кости для гистологического анализа производили специализированным инструментом.

Морфологическое исследование включало фиксацию материала в 10%-ном забуференном нейтральном формалине, обезвоживание в спиртах восходящей концентрации, пропитывание фрагментов органов хлороформом и парафином, а затем заливку гомогенизированной средой Histomix. Срезы толщиной 4 мкм изготавливали на санном микротоме JUNG SM 2000R (Leica, Германия) и окрашивали по общепринятой методике гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты исследовали в светооптическом микроскопе Axiostar (Carl Zeiss, Германия).

Результаты и их обсуждение. Исследование и сравнительная оценка отклонений гематологических и биохимических показателей крови, морфологических изменений тканей внутренних органов позволило установить негативные эффекты, характеризующие токсическое действие тестируемых веществ.

У экспериментальных животных группы 1 выявлен цитолитический эффект, реализующийся через активацию перекисного окисления липидов мембран клеток, по достоверному увеличению уровня МДА и гидроперекиси липидов в сыворотке крови в 1,5 и 1,9 раза соответственно относительно контрольных значений ($p = 0,001$) (таблица).

У животных, получавших микродисперсный аналог, наблюдалось достоверное увеличение уровня гидроперекиси липидов в сыворотке крови в 1,3 раза относительно контроля ($p = 0,039$). На фоне активации перекисного окисления липидов у животных группы 1 установлено истощение резервов антиоксидантной защиты. Об этом

Биохимические и гематологические показатели крови, токсические эффекты при внутрижелудочном введении крысам линии Wistar нано- и микродисперсного диоксида кремния в течение 90 дней

Эффект	Показатель	Нанодисперсный диоксид кремния	Микродисперсный диоксид кремния	Контроль
Цитолитический	МДА, мкмоль/см^3	3,4±0,4*	2,4±0,3	2,3±0,2
	ГЛ, моль/дм^3	59,7±16,6*	40,2±3,8*	30,9±3,0
	СОД, нг/см^3	3,7±0,6*	5,5±0,4	5,5±0,1
	АОС, мкмоль/дм^3	81,3±8,4*	170,6±4,5	174,6±17,3
	АЛАТ, Е/дм^3	65,5±18,52*	54,8±8,8	55,7±4,3
	АСАТ, Е/дм^3	122,3±59,3	130,5±27,7	129,1±13,1
	ГТП, Е/дм^3	4,1±0,4	3,7±0,5	3,9±0,4
	Орган-мишень	Печень	–	–
Воспалительный	СРБ, мг/дм^3	8,3±0,7*	7,4±0,7*	5,25±0,21
	Орган-мишень	Желудок, тощая и ободочная кишка	Желудок, тощая и ободочная кишка	–
Иммуно-раздражающий	Эозинофильно-лимфоцитарный индекс, усл. ед.	0,02±0,006*	0,0034±0,006	0,0032±0,003
	Орган-мишень	Селезенка	–	–

Примечание: * – статистически достоверные различия с показателем в контроле ($p \leq 0,05$).

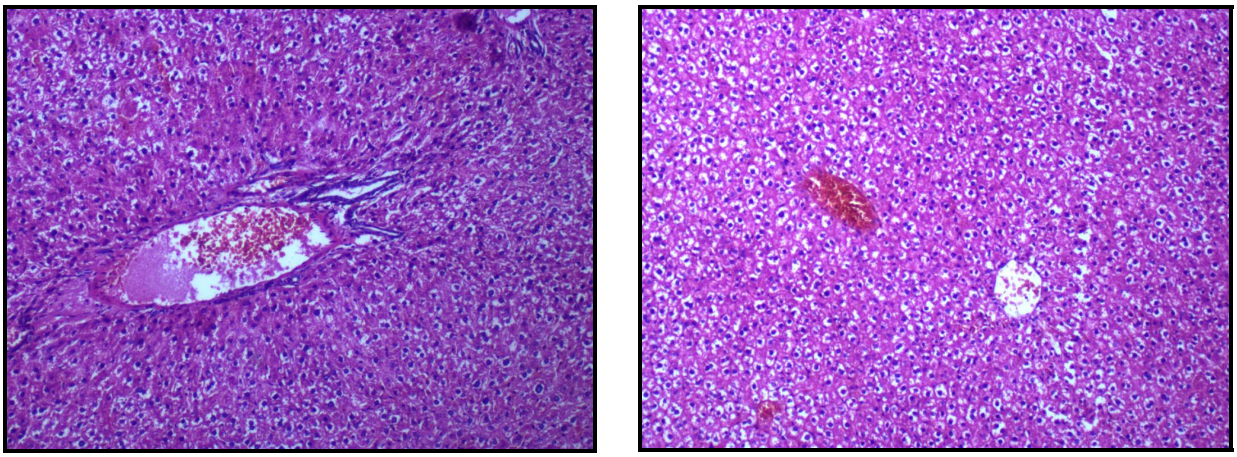


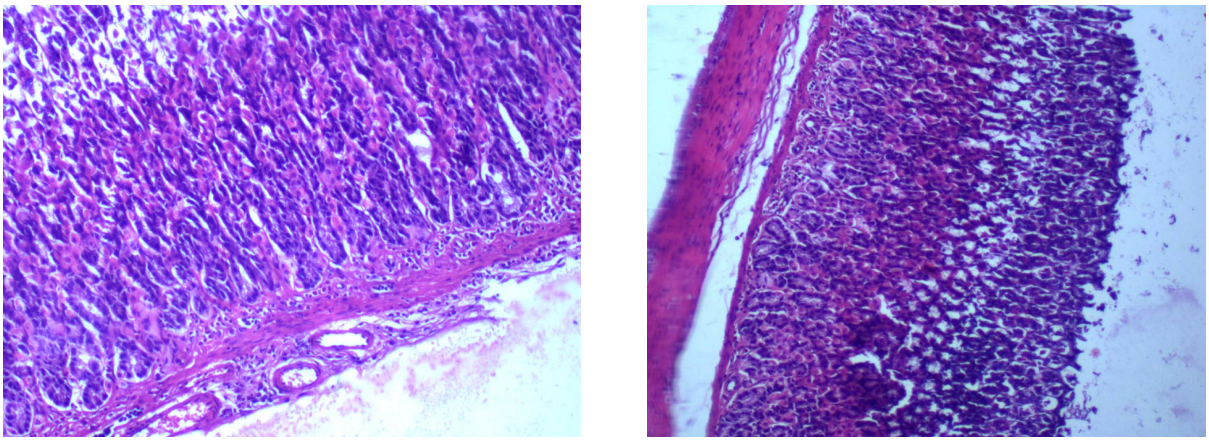
Рис. 2. Печень крысы на 90-й день эксперимента при внутрижелудочном введении тестируемых веществ в дозе 14,6 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином: *а* – нанодисперсный диоксид кремния, ув. × 400; *б* – микродисперсный диоксида кремния, ув. × 200

свидетельствует достоверное снижение активности СОД и АОС сыворотки крови в 1,5 и 2,2 раза относительно значений контрольной группы (p = 0,001–0,007). Показатели антиоксидантной системы животных группы 2 в течение всего эксперимента соответствовали контрольному уровню.

Установленные изменения свидетельствуют о развитии оксидантно-антиоксидантного дисбаланса, что, в свою очередь, может вызвать структурные нарушения в билипидном слое клеточных мембран за счет преимущественного окисления ненасыщенных жирных кислот [8]. Следствием этого является нарушение ассоциации и активности мембраносвязанных ферментов, окисление *SH*-групп трансмембранных белков и образование комплексов окисленных липидов с белками, способствующих полимеризации белковых молекул [1]. Указанный спектр молекулярной патологии ведет к разрушению субклеточных и клеточных мембран гепатоцитов (эффект цитолиза), что может приводить к повышению активности в сыворотке крови внутриклеточных ферментов. Начальные проявления цитолитического эффекта зарегистрированы у животных группы 1 по увеличению активности АЛАТ в сыворотке крови в 1,2 раза (p = 0,041). У животных группы 2 активность данного фермента соответствовала показателю контрольной группы. Подтверждением повышения цитолитической активности является изменение морфологической структуры клеток печени. Показано, что у экспериментальных животных группы 1 гепатоциты находятся в состоянии мелкоочаговой гидропической дистрофии, цитоплазма части клеток (особенно субкапсулярно) оптически прозрачна. В группе животных, получавшей микродисперсный аналог, не установлено увеличения активности внутриклеточных ферментов в сыворотке крови и морфологических изменений клеток печени (рис. 2).

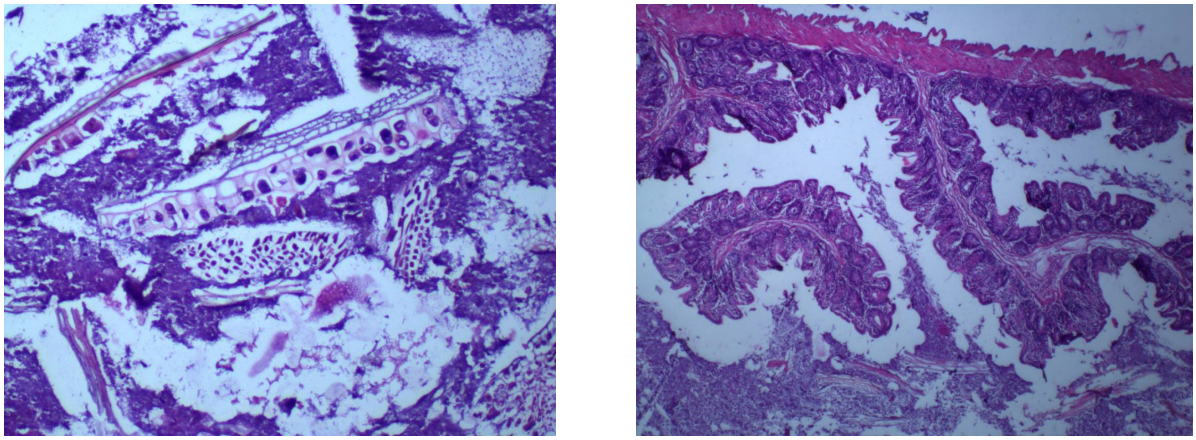
Воспалительный эффект установлен у животных сравниваемых групп по увеличению уровня С-реактивного белка в сыворотке крови в 1,6 и 1,4 раза соответственно относительно показателя контрольной группы (p = 0,001–0,031). Гистологическое исследование зафиксировало наличие воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте животных как группы 1, так и группы 2, которые характеризовались умеренной лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью единичных плазматических клеток и эозинофилов в подслизистом слое желудка, отеком слизистой оболочки тощей и ободочной кишки (рис. 3, 4).

У животных контрольной группы (данные не приведены) в гистологических препаратах тощей кишки отмечается сохранность структуры стенки, кишечные ворсинки тонкие, с рыхлой стромой, прослеживаются бокаловидные клетки. В гис-



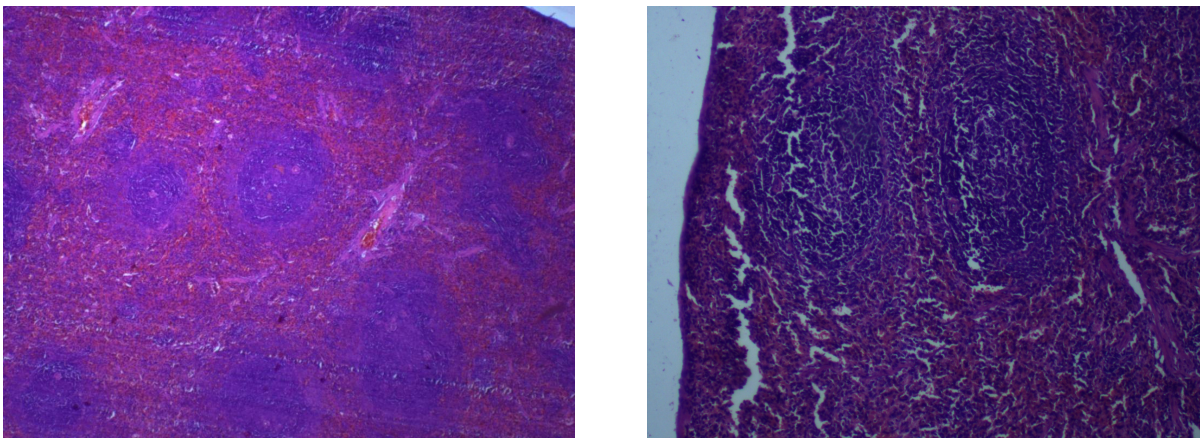
а *б*

Рис. 3. Желудок крысы на 90-й день эксперимента при внутрижелудочном введении тестируемых веществ в дозе 14,6 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 400: *а* – нанодисперсный диоксид кремния; *б* – микродисперсный диоксида кремния



а *б*

Рис. 4. Ободочная кишка крысы на 90-й день эксперимента при внутрижелудочном введении тестируемых веществ в дозе 14,6 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200: *а* – нанодисперсный диоксид кремния; *б* – микродисперсный диоксида кремния



а *б*

Рис. 5. Селезенка крысы на 90-й день эксперимента при внутрижелудочном введении тестируемых веществ в дозе 14,6 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином: *а* – нанодисперсный диоксид кремния, ув. × 200; *б* – микродисперсный диоксида кремния, ув. × 400

тологических препаратах ободочной кишки визуализируется неизмененная структура стенки.

О развитии иммунораздражающего эффекта у животных группы 1 свидетельствует достоверное снижение эозинофильно-лимфоцитарного индекса цельной крови в 1,5 раза относительно значений контрольной группы (p = 0,004–0,043). Данный токсический эффект подтверждается наличием скоплений лимфоцитов, макрофагов, лейкоцитов и плазматических клеток в пульпарных тяжах селезенки. В группе животных, получавших микродисперсный диоксид кремния, отклонений данного показателя и патологических изменений в ткани селезенки по сравнению с контролем не обнаружено (рис. 5).

Выводы. В результате сравнительной оценки эффектов субхронической токсичности тестируемых веществ при внутрижелудочном введении через зонд в течение 90 дней в дозе 14,6 мг/кг установлено, что водная суспензия наноразмерного диоксида кремния обладает большим спектром токсических эффектов и степенью их выраженности по сравнению с микроразмерным аналогом. Нанодисперсный диоксид кремния обусловливает развитие цитолиза, иммунораздражающего и воспалительного эффектов, которые подтверждаются отклонением по сравнению с контролем биохимических (повышение содержания МДА, гидроперекиси липидов, активности АЛАТ, СРБ; снижение активности АОС, СОД) и гематологических (снижение эозинофильно-лимфоцитарного индекса) данных, а также изменением морфологической структуры клеток печени, селезенки, желудка, тощей и ободочной кишки. При введении микродисперсного аналога в дозе 14,6 мг/кг установлен только эффект воспаления в желудочно-кишечном тракте, который подтверждается повышением СРБ и морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка, тощей и ободочной кишки.

Полученные результаты согласуются с вышеупомянутым теоретическим предположением о большей степени токсичности наноразмерных частиц диоксида кремния по сравнению с его микроразмерным аналогом, что необходимо учитывать при решении задач гигиенического регламентирования содержания наноразмерных частиц в воде и пищевых продуктах.

Список литературы

1. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Проблемы перекисного окисления липидов в гепатологии // Успехи гепатологии. – 1978. – № 7. – С. 22–54.

2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили и соавт. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

3. Нанопорошки: описание и объемы производства: маркетинговый отчет Исследовательской компании «Abercade». – 2008. – URL: http: //www.abercade.ru/research/analysis/66.html (дата обращения: 19.02.2014).

4. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния, синтезированного методом жидкокристаллического темплатирования / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, Е.В. Саенко // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 1. – С. 65–72.

5. Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth Edition. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. – Washington: The national academies press, 2011.

6. Meynen V., Cool P., Vansant E.F. Verified syntheses of mesoporous materials // Microporous and mesoporous materials. – 2009. – Vol. 125. – P. 170–223.

7. Nanotoxicology (editorial) / K. Donaldson, V. Stone, C.K. Tran et al. // Occupat. and Environm. Med. – 2004. – Vol. 61. – P. 727–728.

8. Predictive tests to evaluate oxidative potential engineered nanomaterials: Nanotechnology and nanotoxicology / M. Ghiazza, E. Carella, M. Tomatis, M. Corazzari, M. Cristina. – Grenoble, 2012.

9. Reactivity of engineered inorganic nanoparticles and carbon nanostructures in biological media / N.G. Bastus, E. Casals, V.S. Socono, V. Puntes // Nanotoxicology. – 2008. – Vol. 2. – P. 99–112.

10. Smart Control of Monodisperse Stolber Silica Particles: Effect of Reactant Addition Rate on Growth Process / K. Nozawa, H. Gailhanou, L. Raison, P. Panizza // Langmuir. – 2005. – Vol. 21. – P. 1516–1523.

11. Vallet-Regi M., Balas F., Arcos D. Mesoporous Materials for Drug Delivery // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – Vol. 46. – P. 7548–7558.

12. World Nanotechnology: Innovation and Technology Trends. Nanotechnology Industry Market Research Reports. 2012. – URL: http: //www.reportlinker.com/ci02344-p2/Nanotechnology.html/mode/public 319_1.pdf (дата обращения: 12.01.2014).

References

1. Bljuger A.F., Majore A.Ja. Problemy perekisnogo okislenija lipidov v gepatologii [Problems of lipid peroxidation in hepatology]. *Uspehi gepatologii*, 1978, no. 7, pp. 22–54.

2. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]. Ed. N.E. Buzikashvili i soavt. Moscow: Praktika, 1998. 459 p.

3. Nanoporoshki: opisanie i ob#emy proizvodstva: Marketingovyj otchet Is-sledovatel'skoj kompanii «Abercade» [Nanopowders: description and production: Market Report of the Research company «Abercade». 2008]. 2008. Avaible at: URL: http: //www.abercade.ru/research/analysis/66.html.

4. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Zvezdin V.N., Saenko E.V. Toksikologo-gigienicheskaja ocenka bezopasnosti vodnoj suspenzii nanodispersnogo dioksida kremnija, sintezirovannogo metodom zhidkokristallicheskogo templatirovanija [Toxicological and hygienic evaluation of the safety of an aqueous suspension of nanopowder silica synthesized by the liquid crystal templating]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 1, pp. 65–72.

5. Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth Edition. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: The national academies press, 2011. 246 p.

6. Meynen V., Cool P., Vansant E.F. Verified syntheses of mesoporous materials. *Microporous and mesoporous materials*, 2009, vol. 25, pp. 170–223.

7. Donaldson K. Stone V., Tran C.K. et al. Nanotoxicology (editorial). *Occupat. and Environm. Med.*, 2004, vol. 61, pp. 727–728.

8. Ghiazza M., Carella E., Tomatis M., Corazzari M., Cristina M. Predictive tests to evaluate oxidative potential engineered nanomaterials. Nanotechnology and nanotoxicology, Grenoble, 13–15 November 2012.

9. Bastus N.G., Casals E., Socono V.S., Puntes V. Reactivity of engineered inorganic nanoparticles and carbon nanostructures in biological media. *Nanotoxicology*, 2008, vol. 2, pp. 99–112.

10. Nozawa K. Gailhanou H., Raison L., Panizza P. Smart Control of Monodisperse Stolber Silica Particles: Effect of Reactant Addition Rate on Growth Process. *Langmuir*, 2005, vol. 21, pp. 1516–1523.

11. Vallet-Regi M., Balas F., Arcos D. Mesoporous Materials for Drug Delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, vol. 46, pp. 7548–7558.

12. World Nanotechnology: Innovation and Technology Trends. Nanotechnology Industry Market Research Reports. 2012. Avaible at: http: //www.reportlinker.com/ci02344-p2/Nanotechnology.html/mode/public 319_1.pdf.

COMPARISON OF TOXICITY OF AQUEOUS SUSPENSION OF NANO-AND MICROFINE SILICA IN SUBCHRONIC EXPERIMENT

M.A. Zemlyanova[1], V.N. Zvezdin[1], A.A. Dovbysh[1], T.I. Akafyeva [1,2]

[1] FBSI "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies",
82, Monastyrskaya St., Perm, 614045, Russia,
[2] FSBEI HPE "Perm State National Research University",
15, Bukireva St., Perm, 614990, Russia

In subchronic experiment on Wistar's white male rats the negative effects have been studied and the comparative assessment of toxicity of an aqueous suspension of nano-and microfine silica has been carried out. It was found that by intragastric administration for 90 days of the dose of 14.6 mg/kg, corresponding to the predicted threshold dose (LOAEL), the aqueous suspension of nanosized silica causes immune irritating, cytolytic and inflammatory effects, verified by the deviation of hematologic parameters and morphological changes in tissues bodies / or target systems (liver, stomach, jejunum and colon, immune system). Micro-sized silica causes predominantly an inflammatory effect in the mucosa of stomach, jejunum and colon.

Key words: silica nanoparticles, microparticles, negative effects, subchronic toxicity, intragastric administration, experimental studies.

© Zemlyanova O.V., Zvezdin A.V., Dovbish O.A., Akafyeva V.B., 2014

Zemlyanova Marina Aleksandrovna – MD, Head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostic Methods (e-mail: zem@fcrisk.ru, tel.: 8 (342) 236-39-30).

Zvezdin Vasiliy Nikolaevich – MD, senior research associate of the Laboratory of Biochemical and Nanosensor Diagnosics (e-mail: zvezdin@fcrisk.ru, tel.: 8 (342) 236-39-30).

Dovbish Anastasia Aleksandrovna – toxicologist of the Laboratory of Metabolism and Pharmacokinetics (e-mail: dovnastja@yandex.ru, tel.: 8 (342) 236-39-30).

Akafyeva Tatiana Igorevna – expert on nanotechnologies of the Laboratory of Biochemical and Nanosensor Diagnostics (e-mail: akafieva@fcrisk.ru, tel.: 8 (342) 236-39-30).