

УДК 615.9,614.7

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НАНОДИСПЕРСНОГО ОКСИДА МАРГАНЦА (III, IV)

М.А. Землянова¹, В.Н. Звездин¹, А.А. Довбыш¹,
Н.Б. Кондрашова², Т.И. Акафьева³

¹ ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82,

² Институт технической химии Уральского отделения РАН, Россия, 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3,

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Исследование морфологических особенностей органов желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных при субхроническом (в течение 30 дней) внутрижелудочном введении водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в дозе 10,4 мг/кг показало комплекс патоморфологических изменений в виде умеренно выраженной диффузно-распространенной воспалительной реакции в слизистом и подслизистом слое желудка, тонкого и толстого кишечника, проявляющейся лимфомакрофагальной инфильтрацией со значительной примесью эозинофилов и плазмочитов. В межмышечных нервных ганглиях зафиксированы дистрофические изменения с выраженным периневральным отёком.

При введении микродисперсного аналога таким же способом воспалительная реакция в исследуемых органах имела очаговый характер, слабую степень выраженности. Явления периневрального отека и дистрофии в межмышечных нервных ганглиях не установлены.

Ключевые слова: нанодисперсный оксид марганца, морфологические изменения, желудок, тонкий и толстый кишечник, субхроническое воздействие.

Мировое развитие и распространение нанотехнологий и нанобиотехнологий диктует необходимость системного развития работ по изучению потенциальных угроз в сфере жизнедеятельности человека [5]. В ведущих странах мира – в России, США, Канаде, Японии, Китае, Южной Корее, странах Евросоюза – осуществляются масштабные исследования по оценке безопасности и потенциальных рисков, связанных с производимыми наноматериалами [12]. В силу неизученности уникальных физических, химических и био-

логических свойств наноразмерных частиц, отличающих их от веществ в форме макроскопических дисперсий и сплошных фаз, актуальным является детальное исследование токсических эффектов и патофизиологических механизмов действия наноразмерных материалов на жизненно важные органы и системы [11].

Наиболее перспективными для использования в ведущих отраслях промышленности – наноэлектронике, нанооптике, синтетической нанохимии, в потребительском секто-

© Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А., Кондрашова Н.Б., Акафьева Т.И., 2013

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

Звездин Василий Николаевич – научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики (e-mail: zvezdin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-15).

Довбыш Анастасия Александровна – научный сотрудник лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: dovnastja@yandex.ru; тел.: 8 (912) 988-87-17).

Кондрашова Наталья Борисовна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории многофазных дисперсных систем (e-mail: Kondrashova_n_b@mail.ru; тел.: 8 (342) 237-82-81).

Акафьева Татьяна Игоревна – специалист по нанотехнологиям лаборатории биохимической и наносенсорной диагностики (e-mail: tania.akafeva@gmail.com; тел.: 8 (912) 589-11-49).

ре – являются оксиды металлов, в том числе оксид марганца [4]. Планируемое производство матриц на основе наноразмерного оксида марганца для наноманитных и сорбирующих материалов, нанокатализаторов, полупроводниковых термисторов в объеме до 1000 тонн в год оценивается как «массово выпускаемый продукт» [8]. При этом возможно прямое экспонирование персонала, участвующего в процессе производства, и населения, находящегося в зоне экспозиции.

Растущие по экспоненте разработка, производство и коммерциализация продуктов нанотехнологий, содержащих наноразмерный оксид марганца, требуют фундаментального исследования особенностей токсического действия на органы-мишени, включающие патоморфологические аспекты изменений, при различных путях поступления. Накопление и обобщение информации необходимо для прогнозирования и разработки критериев безопасности для человека продукции, содержащей в своем составе наночастицы.

Исследование и оценка параметров острой токсичности нанодисперсного оксида марганца (III, IV) и его химического аналога в микродисперсном состоянии, выполненные в соответствии с действующими МУ 1.2.2520-09 «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов» [9], свидетельствуют о большей степени опасности наноразмерного оксида марганца по сравнению с микроразмерным аналогом. Средняя смертельная доза (ЛД₅₀) для крыс при однократном внутрижелудочном зондовом введении составила – $2577 \pm 669,6$ мг/кг веса тела (3-й класс опасности по классификации токсичности летальных эффектов, ГОСТ 12.1.007.76 «Классификация и общие требования безопасности») и $6000 \pm 542,5$ мг/кг (4-й класс опасности) [7]. Известно, что при пероральном поступлении металлов непосредственному воздействию подвергается желудочно-кишечный тракт. Чаще, чем при контакте с другими металлами, при поступлении марганца встречается повышение кислотопродуцирующей функции желудка, нарушение всасывания микроворсинами кишечника [13].

Цель настоящей работы – экспериментальное исследование и оценка морфологических особенностей тканей желудка, тонкого и толстого кишечника при хроническом пероральном воздействии нанодисперсного оксида марганца (III, IV). Экспериментальные исследования являются продолжением работ, выполненных в рамках реализации научного направления «Гигиеническая оценка безопасности материалов, содержащих наночастицы», отраслевой программы «Гигиеническое обоснование минимизации рисков для здоровья населения России на 2011–2015 гг.» [1].

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях изучена водная суспензия нанодисперсного оксида марганца (III, IV), полученная методом непосредственного взаимодействия ионов $Mn^{2+} + MnO_4^-$ в присутствии нанореакторов – мицелл цетилтриметиламмония бромида (СТАВ, $C_{16}H_{33}(CH_3)_3NBr$) [3]. Синтез осуществлен в лаборатории многофазных дисперсных систем Института технической химии Уральского отделения РАН. Использование мицелл поверхностно-активного вещества предотвращало рост частиц и позволило синтезировать стабилизированные частицы определенных размеров, коррелирующих с размерами мицелл [10]. СТАВ удаляли многократной экстракцией этанолом в подкисленной среде (с помощью соляной кислоты), степень экстракции составила не менее 98 %. Для сравнительного анализа при оценке морфологических особенностей синтезирован водный микродисперсный раствор оксида марганца (III, IV) по аналогичной методике, но без добавления СТАВ. Оценку размера и формы нано- и микродисперсных частиц вещества в водной суспензии выполняли методом динамического светорассеяния на анализаторе Horiba LB-550 (Horiba, Япония) и на лазерном анализаторе Microtrac S3500 (Microtrac, США) соответственно. Удельную площадь поверхности ($S_{вет}$) частиц определяли методом Брунауэра, Эммета и Тейлора [2], текстурные параметры – сорбцией азота при температуре -196 °C на анализаторе ASAP 2020 (Micromeritics, США). Концен-

трацию оксида марганца в водной суспензии оценивали методом атомно-адсорбционной спектроскопии с ацетиленовоздушным пламенем на анализаторе Perkin Elmer 3110 (Perkin Elmer Inc. США).

Оценку морфологических особенностей тканей органов желудочно-кишечного тракта при субхроническом введении (30 дней) тестируемых веществ проводили на материале половозрелых крыс линии Wistar, самцов массой $190,0 \pm 20,0$ г. Экспериментальные животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой. Животным 1-й группы (опытной) вводили водную суспензию нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в концентрации $41,0 \text{ мг/дм}^3$ однократно зондово внутрижелудочно в дозе $10,4 \text{ мг/кг}$ ($1/250 \text{ LD}_{50}$). Животным 2-й группы (сравнения) в аналогичной дозе и способом вводили микродисперсный водный раствор оксида марганца (III, IV) в концентрации $54,6 \text{ мг/дм}^3$. Животным 3-й группы (контрольной) вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме (1,2 мл).

Животные на протяжении всего эксперимента содержались в условиях лабораторного вивария (по 5 особей в полипропиленовых клетках стандартного размера Т/3) на полусинтетическом рационе согласно методическим указаниям «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов» (МУ 1.2.2520-09). Доступ к корму и питью не ограничивали. Температура в помещениях в период наблюдения составляла $23,0 \pm 2,0 \text{ C}^\circ$, влажность воздуха – $60,0 \pm 5,0 \%$. Экспериментальные манипуляции производили в соответствии с международными рекомендациями (этическим кодексом) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных [6].

У животных через 30 дней после выведения из эксперимента методом декапитации забирали кровь, желудок, тонкую и толстую кишку. Отобранный материал (толстый и тонкий кишечник) фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, далее обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, пропитывали хлороформом и парафином,

а затем заливали гомогенизированной парафиновой средой «Histomix». Серийные срезы с блоков толщиной 4 мкм изготавливали на санном микротоме Leica JUNG SM 2000R и окрашивали по общепринятой методике гематоксилином и эозином. Полученные гистологические препараты исследовали в светооптическом микроскопе Axiostar (Carl Zeiss, Германия). Микрофотографии выполняли на светооптическом микроскопе МЕШ (Япония) с установленной камерой microscope VISION (Канада) при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 800$.

Идентификацию нано- и микроразмерных частиц оксида марганца в пробах крови экспериментальных животных осуществляли методом электронной микроскопии на сканирующем микроскопе высокого разрешения (3–10 нм, максимальное увеличение 300000X) S-3400N (НИТАСИ, Япония) с приставкой для рентгеновского энергодисперсионного микроанализа (Bruker, Германия) и на автоэмиссионном сканирующем электронном микроскопе Ultra 55 (Carl Zeiss, Германия) в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении в диапазоне 1–20 кВ и увеличении от 1000 до 50 000 крат. Пробоподготовка образцов заключалась в нанесении нативного материала на кварцевую подложку в виде тонкого мазка без фиксации, высушивании при комнатной температуре в эксикаторе, напылении углеродного проводящего слоя толщиной до 15 нм на поверхность образца. Оценка размеров частиц в образцах выполнена с использованием программного обеспечения Smart SEMTM, анализ элементного состава – с помощью энергодисперсионного спектрометра Inca Energy (Oxford Instrument, Великобритания) с разрешением $< 137 \text{ эВ}$, совмещенного со сканирующим электронным микроскопом Ultra 55 (Carl Zeiss, Германия).

Результаты и их обсуждение. Исследованная в эксперименте водная суспензия нанодисперсного оксида марганца (III, IV) имела структуру бернессита. Размер частиц в 97,8 % случаев от их общего количества в дисперсном растворе составил 34–39 нм, форма – несферическая (рис. 1–3).

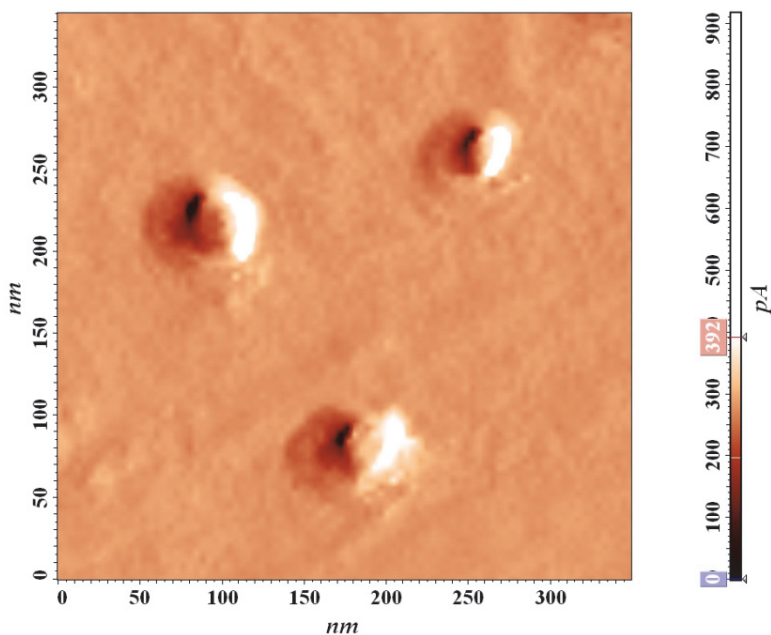


Рис. 1. Изображение синтезированных частиц нанодисперсного оксида марганца с помощью атомно-силовой микроскопии

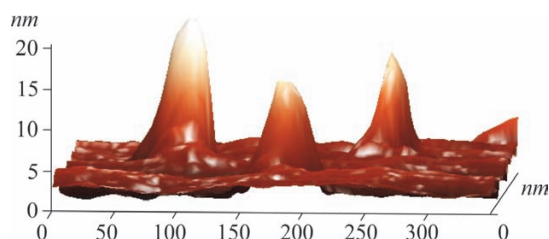


Рис. 2. 3D-конфигурация поверхности синтезированных частиц нанодисперсного оксида марганца

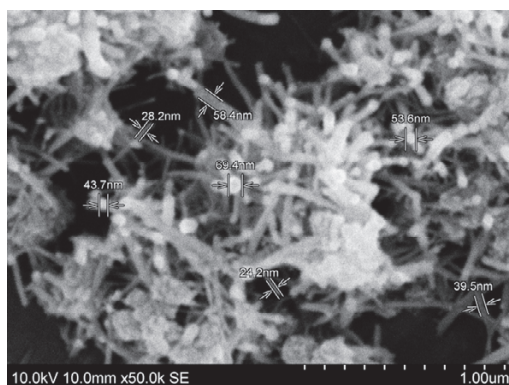


Рис. 3. Электронное изображение синтезированных частиц нанодисперсного оксида марганца с помощью сканирующей электронной микроскопии, ув. $\times 50$ тыс. Визуализация методом обратных электронов (S-3400N «НИТАСНИ»)

Микрочастицы оксида марганца являлись частицами «традиционной» дисперсности» (1 мкм и более), в 98,0 % случаев в меньшей из осей имели размер частиц 5,5 мкм, форму частиц – несферическую.

Удельная площадь поверхности наночастиц оксида марганца составила $150,23 \text{ м}^2/\text{г}$, что в 1,2 раза выше таковой поверхности микродисперсного аналога.

При электронной микроскопии в образцах крови экспериментальных животных опытной группы по всему полю зрения на поверхности агрегированных эритроци-

тов визуализируются частицы несферической формы, имеющие наноразмерный диапазон (менее 0,1 мкм) (рис. 4).

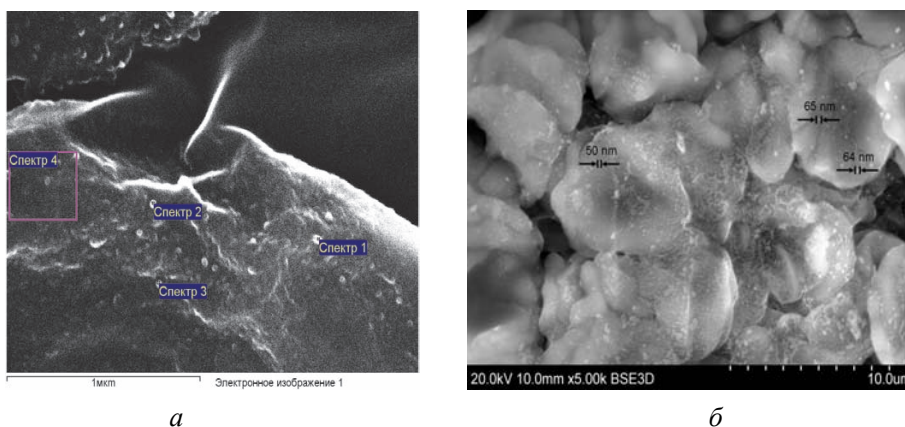


Рис. 4. Электронное изображение образца крови крысы опытной группы.

Доза нанодисперсного оксида марганца 10,4 мг/кг. Визуализация методом сканирующей электронной микроскопии с обратным захватом электронов: а – ув. × 5 тыс.; б – ув. × 50 тыс.

Оценка результатов элементного анализа свидетельствует, что данные частицы по химическому составу относятся к марганцу, доля которого составляет 3,4 %.

Анализ электронных снимков крови животных группы сравнения показал, что на фоне единичных эритроцитов все поле зрения заполнено частицами, соответствующими микроразмерному диапазону

(рис. 5). Результаты элементного анализа состава изучаемого образца крови подтверждают, что данные частицы являются частицами марганца. Данные электронной микроскопии и элементного анализа состава образцов крови животных контрольной группы свидетельствует об отсутствии в образцах нано- и микроразмерных частиц марганца (рис. 6).

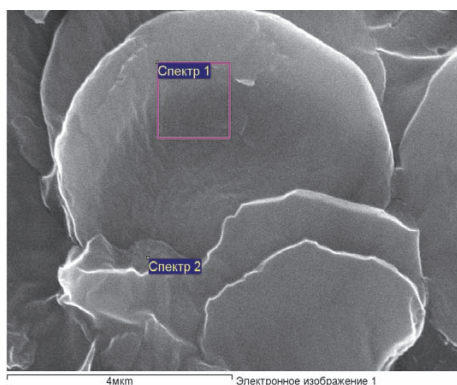


Рис. 5. Электронное изображение образца крови крысы группы сравнения. Доза микродисперсного оксида марганца 10,4 мг/кг. Визуализация методом сканирующей электронной микроскопии с обратным захватом электронов (ув. × 1000)

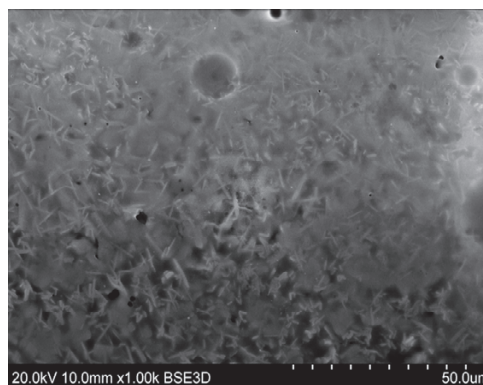


Рис. 6. Электронное изображение образца крови крысы контрольной группы. Визуализация методом автоэмиссионной сканирующей электронной микроскопии (ув. × 30000)

Морфологический анализ органов желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных при субхроническом внутривнутреннем введении водной су-

спензии нано- и микродисперсного оксида марганца в дозе 10,4 мг/кг показал наличие воспалительных изменений в слизистом и подслизистом слое желудка, тонкого и тол-

стого кишечника, характер и степень выраженности которых имели определенные различия. У животных опытной группы в лимфомакрофагальной инфильтрации от-

мечается значительное включение эозинофильных и плазматических клеток, умеренная степень выраженности, диффузный характер распространения (рис. 7, а).

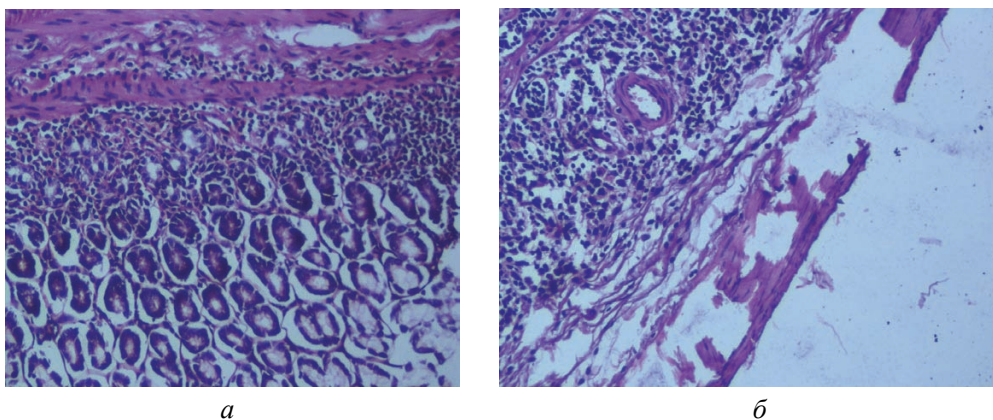


Рис. 7. Желудок крысы при субхроническом зондовом внутрижелудочном введении тестируемого вещества в дозе 10,4 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$: а – нанодисперсный оксид марганца; б – микродисперсный оксид марганца

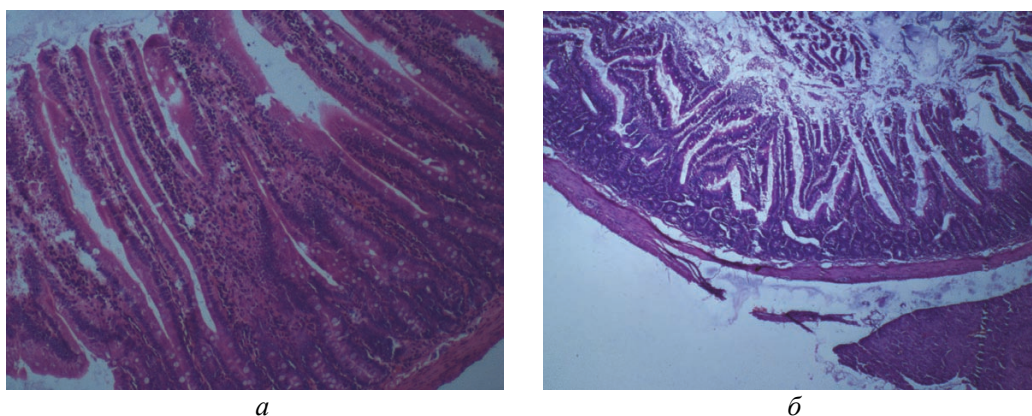


Рис. 8. Тонкая кишка крысы при субхроническом зондовом внутрижелудочном введении тестируемого вещества в дозе 10,4 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином: а – нанодисперсный оксид марганца, ув. $\times 100$; б – микродисперсный оксид марганца, ув. $\times 200$

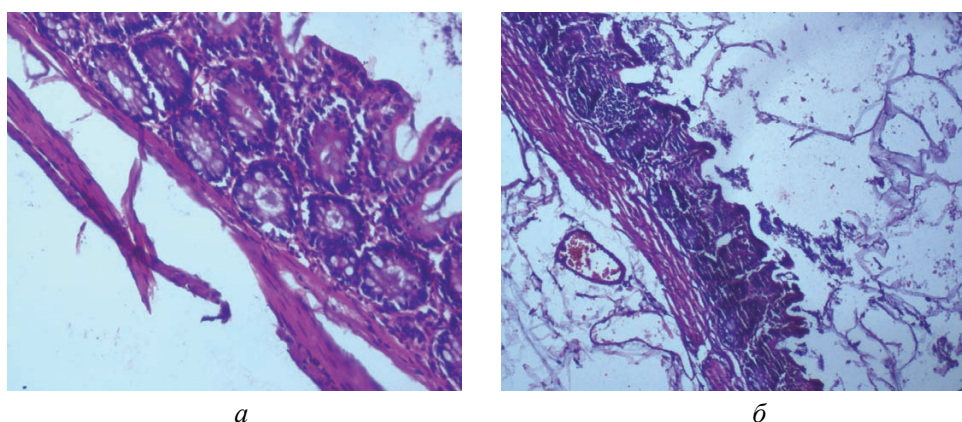


Рис. 9. Толстая кишка крысы при субхроническом зондовом внутрижелудочном введении тестируемого вещества в дозе 10,4 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином: а – нанодисперсный оксид марганца, ув. $\times 200$; б – микродисперсный оксид марганца, ув. $\times 400$

Кроме этого, в тонкой и толстой кишке воспалительные изменения сопровождались развитием выраженного отека слизистого и подслизистого слоев, гиперплазией лимфоидной ткани кишки, ассоциированной со слизистой оболочкой с образованием фолликулов со светлыми центрами. В межмышечных нервных ганглиях с зернистой эозинофильной цитоплазмой установлены дистрофические изменения с выраженным периневральным отёком (рис. 8, а, 9, а). У животных группы сравнения при субхроническом введении микроразмерной суспензии в анализируемых органах отмечается очаговая слабо выраженная воспалительная реакция, характеризующаяся слабой лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью единичных эозинофилов в слизистой и подслизистой оболочке (рис. 7, б – 9, б).

Выводы. Патоморфологические изменения тканей органов желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных при внутрижелудочном введении водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в течение 30 дней в дозе

10,4 мг/кг характеризуются диффузно-распространенными умеренно выраженными воспалительными изменениями слизистой и подслизистой желудка, тонкого и толстого кишечника, проявляющимися лимфомакрофагальной инфильтрацией со значительной примесью эозинофилов и плазмочитов. Кроме этого, в межмышечных нервных ганглиях засвидетельствованы дистрофические изменения с выраженным периневральным отёком, не установленные при введении микродисперсного аналога. При введении микродисперсного аналога воспалительная реакция имела очаговый характер, слабую степень выраженности.

Для получения комплексного представления об особенностях патоморфологических изменений органов желудочно-кишечного тракта при пероральном поступлении изучаемого вещества и для решения задач гигиенического регламентирования необходимо проведение развернутых экспериментальных исследований в условиях хронического поступления нанодисперсного оксида марганца.

Список литературы

1. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты: в 2 т / под ред. Л.К. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – Т. II. – 496 с.
2. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. – М.: Мир, 1984. – 306 с.
3. Гырдасова О.И., Красильников В.Н., Базуев Г.В. Синтез микро- и наноразмерных оксидов марганца из гидратированных оксалатов марганца и продуктов их химического модифицирования этиленгликолем // Неорганическая химия. – 2009. – № 7. – С. 1097–1102.
4. Маркетинговое исследование рынка нанопорошков (вер. 5): аналитический отчет от 16.12.2011 [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.research-techart.ru/-report/-nanopowder-market.htm> (дата обращения: 02.09.2013).
5. Маркетинговый анализ рынков нанопродуктов. – М.: Техносфера, 2008. – 349 с.
6. Международные рекомендации (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных / Совет международных научных организаций. – М., 1985. – С. 1–2.
7. Морфологические особенности тканей внутренних органов и систем при воздействии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, О.В. Лебединская, С.В. Мелехин, Е.В. Саенко, Р.Р. Махмудов // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 18–23.
8. МР 1.2.2522–09. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека [Электронный ресурс]. – URL: <http://snip.ruscable.ru/Data1/56/56401/> (дата обращения: 12.07.13).
9. МУ 1.2.2520–09. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов [Электронный ресурс]. – URL: http://www.tuk.ru/wiki/index.php/МУ_1.2.2520-09 (дата обращения: 09.07.13).
10. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований: пер. с англ. / Дж. Уайтсайдс, Д. Эйглер, Р. Андерс [и др.]; под ред. М.К. Роко, Р.С. Уильямса и П. Аливисатоса. – М.: Мир, 2002. – 292 с.
11. Онищенко Г.Г. Стратегия безопасности наноиндустрии // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 5. – С. 4–8.
12. Проект долгосрочного прогноза научно-технологического развития Российской Федерации (до 2025 года) [Электронный ресурс]. – URL: www.strf.ru/attach/prognoz (дата обращения: 12.09.2013).

13. 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.

References

1. Vozdejstvie na organizm cheloveka opasnyh i vrednyh jekologicheskikh faktorov. Metrologicheskie aspekty [The impact of hazardous and harmful ecological factors. Metrological aspects]. Ed. L.K. Isaev. PAIMS, 1997, vol. 2, 496 p.

2. Greg S., Sing K. Adsorbciya, udel'naja poverhnost', poristost' [Adsorption, surface area and porosity]. Moscow: Mir, 1984, 306 p.

3. Gyrdasova O.I., Krasil'nikov V.N., Bazuev G.V. Sintez mikro- i na-norazmernyh oksidov marganca iz gidratirovannyh oksalatov marganca i pro-dukтов ih himicheskogo modificirovaniya jetilenglikolem [Synthesis of micro- and nano-sized manganese oxides from hydrated manganese oxalates and products of their chemical modification with ethylene glycol]. *Neorganicheskaja himija*, 2009, no. 7, pp. 1097–1102.

4. Marketingovoe issledovanie rynka nanoporoshkov (ver. 5): Analiti-cheskij otchet ot 16.12.2011 [Marketing research of the market of nanopowders (version 5): Analytical report as of 16 December, 2011], available at: <http://www.research-techart.ru/-report/-nanopowder-market.htm>.

5. Marketingovyy analiz rynkov nanoproduktov [Marketing analysis of nanoproduct markets]. Moscow: Tehnosfera, 2008, 349 p.

6. Mezhdunarodnye rekomendacii (jeticheskij kodeks) po provedeniju me-diko-biologicheskikh issledovanij s ispol'zovaniem zhivotnyh [International guiding principles for biomedical research involving animals]. Moscow: Sovet mezhdunarodnyh nauchnyh organizacii, 1985, p. 1–2.

7. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Zvezdin V.N., Lebedinskaja O.V., Melekhin S.V., Saenko E.V., Mahmudov R.R. Morfologicheskie osobennosti tkanej vnutrennih organov i sistem pri vozdejstvii nanodispersnogo oksida marganca (III, IV) [Morphological characteristics of the tissues of internal organs and systems under exposure to nano-dispersed manganese oxide (III, IV)]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*, 2013, no. 2, pp. 18–23.

8. MR 1.2.2522–09. Metodicheskie rekomendacii po vyjaveniju nanomaterialov, predstavljajushih potencial'nuju opasnost' dlja zdorov'ja cheloveka [MR 1.2.2522–09. Methodical guidelines for identifying nanomaterials, which are potentially hazardous to human health]. – URL: <http://snip.ruscable.ru/Data1/56/56401/> (дата обращения: 12.07.13)

9. MU 1.2.2520–09. Toksikologo-gigienicheskaja ocenka bezopasnosti nanomaterialov [MU 1.2.2520–09. Toxicological and hygienic safety assessment of nanomaterials]. available at: http://www.tuk.ru/wiki/index.php/MY_1.2.2520-09 (дата обращения: 09.07.13).

10. Uajtsajds Dzh., Jejgler D., Anders R. [et. al.]. Nanotehnologija v blizhaj-shem desjatiletii. Prognoz napravlenija issledovanij [Nano-technology in the nearest decade. Forecast for the research areas]. Eds. M.K. Roko, R.S. Uil'jamsa, P. Alivisatos. Moscow: Mir, 2002, 292 p.

11. Onishhenko G.G. Strategija bezopasnosti nanoindustrii [Nanoindustry security strategy]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*, 2011, no. 5, pp. 4–8.

12. Proekt dolgosrochnogo prognoza nauchno-tehnologicheskogo razvitija Rossijskoj Federacii (do 2025 goda) [Draft forecast of long-term scientific and technological development of the Russian Federation (until 2025)], available at: www.strf.ru/attach/prognoz.

13. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Zvezdin V.N., Saenko E.V. Toksikologo-gigienicheskaja ocenka bezopasnosti vodnoj suspenzii nanodispersnogo dioksida kremnija, sintezirovannogo metodom zhidkokristallicheskogo templatirovaniya [Toxicological and hygienic safety assessment of the aqueous suspension of nano-dispersed silicon dioxide, synthesized using liquid-crystal templating]. *Analiz riska zdorov'ju*, 2013, no. 1, pp. 65–72.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT UNDER SUBCHRONIC EXPOSURE TO NANO-DISPERSED MANGANESE OXIDE (III, IV)

**M.A. Zemlyanova¹, V.N. Zvezdin¹, A.A. Dovbysh¹,
N.B. Kondrashova², T.I. Akafyeva³**

¹ Federal Budget Scientific Institution "Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies", Russian Federation, Perm, 82 Monastyrskaya st., 614045

² Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Perm, 3 Akademika Korovela st., 614013

³ Perm State National Research University, Russian Federation, Perm, 15 Bukireva st., 614990

A study of morphological characteristics of the gastrointestinal tract in laboratory animals during a subchronic (over a 30 day period) intra-gastric administration of the aqueous suspension of nano-dispersed manganese oxide (III, IV) at a dose of 10.4 mg/kg demonstrated a complex of pathomorphological changes. These included an evenly distributed moderate inflammatory response in the mucosal and submucosal layers of the stomach and in the small and large intestines, which was manifested via lymphocyte and macrophage infiltration admixed with eosinophils and plasma cells. In the ganglia of the intermuscular nerve plexus, dystrophic changes with a pronounced perineural edema were observed.

When a microfine equivalent was administered in a similar way, the inflammatory response in the studied organs was local and mild. No events of perineural edema or dystrophy in the ganglia of the intermuscular nerve plexus were detected.

Keywords: nano-dispersed manganese oxide, morphological changes, stomach, small and large intestines, subchronic exposure.

© Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Kondrashova N.B., Akafyeva T.I., 2013

Zemlyanova Marina Alexandrovna – DSc in Medicine, Professor, Head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics (e-mail: zem@fcrisk.ru; tel.: 8 (342) 236-39-30).

Zvezdin Vasily Nikolayevich – Researcher of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics (e-mail: zvezdin@fcrisk.ru; tel.: 8 (342) 237-18-15).

Dovbysh Anastasia Alexandrovna – Researcher of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics (e-mail: dovnastja@yandex.ru; tel.: 8 (912) 988-87-17)

Kondrashova Natalya Borisovna – PhD in Chemistry, Senior Researcher of the laboratory of Multiphase Dispersed Systems (e-mail: Kondrashova_n_b@mail.ru.; tel.: 8 (342) 237-82-81).

Akafyeva Tatyana Igorevna – Specialist on Nanotechnologies of the Laboratory of Biochemical and Nanosensor Diagnostics (e-mail: tania.akafeva@gmail.com; tel.: 8 (912) 589-11-49).