

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.9, 614.7

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ВОДНОЙ СУСПЕНЗИИ НАНОДИСПЕРСНОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ, СИНТЕЗИРОВАННОГО МЕТОДОМ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ТЕМПЛАТИРОВАНИЯ

Н.В. Зайцева¹, М.А. Землянова¹, В.Н. Звездин¹, Е.В. Саенко²

¹ 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 Королёва, 3

В результате экспериментального исследования водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния, синтезированного методом темплатирования, при однократном внутрижелудочном зондовом введении установлен 3-й класс опасности тестируемого продукта по критерию ЛД₅₀. Выявлен комплекс морфологических изменений в наименьшей исследованной дозе 500 мг/кг в виде выраженных изменений системы кровообращения, проявляющихся значительным расширением и полнокровием крупных венозных сосудов печени, почек, тимуса. Обнаружены активация пролиферативных процессов в лимфоидной и макрофагальной системах, развитие дегенеративных изменений в печени, почках, красной пульпе селезенки, легких.

При введении микродисперсного аналога таким же способом гибели экспериментальных животных не установлено (4-й класс опасности). В дозе 500 мг/кг выявлен комплекс морфологических изменений в виде умеренных сосудистых модификаций в почках, сердце, головном мозге, в печени; незначительных пролиферативных изменений в печени, пролиферативная реакция лимфоидной ткани, лимфоидная инфильтрация в ткани пищевода, желудка, печени, почках, в толстой кишке.

Ключевые слова: водная суспензия нанодисперсного диоксида кремния, потенциальная опасность, токсиколого-гигиеническая оценка, здоровье населения.

В соответствии с мировыми тенденциями развития рынка высоких технологий формирование национальной nanoиндустрии, обозначенное Программой развития nanoиндустрии в Российской Федерации до 2015 г., как важнейшее приоритетное стратегическое направление определяет новые подходы к преобразованию оте-

чественной промышленности. Рынок nanoпродукции в России к 2016 г. должен вырасти более чем в 10 раз по сравнению с 2011 г. – до 900 млрд рублей, что повысит конкурентоспособность отечественной продукции [1].

Интенсивное формирование нанокластеров за рубежом и в Российской Федера-

© Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Саенко Е.В., 2013

Зайцева Нина Владимировна – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор; директор (e-mail: znv@fcrisk.ru, root@fcrisk.ru, тел.: 8 (342) 237-25-34)

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).

Саенко Екатерина Владимировна – кандидат химических наук; научный сотрудник лаборатории многофазных дисперсных систем (e-mail: saenko_ekaterina@mail.ru, тел.: 8 (342) 237-82-80).

ции, развитие сегментов мирового рынка нанопродуктов в разрезе группы «Наноматериалы», рост коммерческих применений в ключевых отраслях – в медицине, биотехнологиях, энергетике, электронике и информационных технологиях, обрабатывающей промышленности, в потребительском секторе [2] – диктуют необходимость системного развития работ по изучению потенциальных угроз в сфере жизнедеятельности человека, связанных с широкомасштабным развитием и распространением нанотехнологий и нанобиотехнологий.

На сегодняшний день для научного мирового сообщества проблемы нанотоксикологии и биобезопасности используемых наноматериалов выходят на одно из первых мест по значимости и, соответственно, по числу работ в этой области. В рамках исследования взаимодействия наноструктур с биологическими системами особое внимание уделяется выявлению связи между физическими и химическими свойствами наноматериалов (такими как размер, форма, структура поверхности, состав и степень агрегации, растворимость) с индукцией токсического ответа в биологических структурах [3–6]. Данное направление развивается в ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», в рамках которого выполняется токсиколого-гигиеническая оценка безопасности синтезируемых наноматериалов [7].

В перечень синтезируемых наноматериалов входят аморфные мезопористые нанодисперсные частицы диоксида кремния. В перспективе высока вероятность их использования в качестве активной субстанции, осуществляющей адресную доставку в организме человека лекарственных препаратов нового поколения [8]. Ожидаемые объемы получения и использования данного продукта могут составлять до 1000 т в год, что оценивается как массово выпускаемый продукт [9]. При этом возможно прямое экспонирование персонала, участвующего в процессе производства (ингаляционное поступление), и населения, являю-

щегося потребителями данной продукции (пероральное применение лекарственных форм). Также возможно использование мезопористых нанодисперсных частиц диоксида кремния в качестве биосенсоров, контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии в медицине [10]. Ожидаемый объем получения и использования в этих целях данного продукта может составлять до 1 т в год, экспонируемая категория населения – персонал в лабораторных масштабах.

Предварительная оценка потенциальной опасности нанодисперсного диоксида кремния для здоровья человека, выполненная на основании аналитического обобщения комплекса физико-химических, молекулярно-биологических, биохимических, цитологических, экологических характеристик по результатам собственных исследований и данных аннотируемой литературы, свидетельствует о средней степени опасности по критерию «частной» опасности (D). Значение D составило 1,75, что соответствует диапазону 1,111–1,779, оцениваемому как «средняя степень потенциальной опасности» [9], и требует дальнейших токсиколого-гигиенических исследований.

Цель настоящей работы – экспериментальное исследование и оценка токсичности и морфологических особенностей тканей внутренних органов и систем при воздействии нанодисперсного диоксида кремния, синтезированного методом жидкокristаллического темплатирования.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях изучена водная суспензия нанодисперсного диоксида кремния ($\text{SiO}_2 \times 0,14\text{H}_2\text{O}$), полученная стандартным способом синтеза наноструктур – методом жидкокristаллического темплатирования с использованием в качестве структурообразующего агента (темплата) поверхностно-активного вещества (ПАВ) – цетилтриметиламмония бромида ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}(\text{CH}_3)_3\text{NBr}$, ЦТАБ) [11, 12]. 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 [13]. ЦТАБ удаляли многократной экстракцией этанолом в подкисленной среде (с помощью соляной кислоты), степень экстракции составила не менее 98 %. Остаточную концентрацию ЦТАБ в нанодисперсном растворе диоксида кремния определяли на жидкокristаллическом хроматографе с tandemным масс-спектрометрическим детектором Agilent 6460 (США). Для сравнительного анализа параметров токсичности и морфологических особенностей тканей внутренних органов и систем в остром эксперименте синтезирован водный микродисперсный раствор диоксида кремния ($\text{SiO}_2 \times 0,08\text{H}_2\text{O}$) по методу Штобера [14].

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). Удельную площадь поверхности ($S_{\text{ВЕТ}}$) частиц определяли методом Брунауэра, Эммета и Тейлора [15], текстурные параметры – сорбцией азота при температуре -196°C на анализаторе ASAP 2020 (Micromeritics, США). Распределение пор по размерам осуществляли по изотермам десорбции по методу Баррета, Джойнера и Халенды [16]. Концентрацию кремния в водной суспензии определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии с ацетилено-воздушным пламенем на анализаторе Perkin Elmer 3110 (Perkin Elmer Inc., США).

Оценку токсичности и морфологических особенностей тканей внутренних органов и систем в остром эксперименте при введении тестируемых веществ проводили на материале половозрелых мышей линии C57BL/6J, самцов массой $27,0 \pm 2,0$ г. Экспериментальные животные были разделены на 10 групп по 10 мышей в каждой. Водную суспензию нанодисперсного диоксида кремния в концентрации 41 мг/см^3 вводили животным 1, 2, 3-й опытных групп однократно зондово внутрижелудочно в дозе 500, 1000,

1500 мг/кг в объеме 0,3, 0,6, 0,9 мл соответственно. Животным 1, 2, 3-й групп сравнения вводили микродисперсный водный раствор вещества в концентрации $15,8 \text{ мг/см}^3$ в аналогичных дозах и тем же способом в объеме 0,8, 1,6, 2,4 мл. Животным 4, 5, 6-й групп сравнения аналогичным способом вводили водный раствор, содержащий ЦТАБ в концентрации $0,96 \text{ мг/см}^3$, что в 10 раз превышает остаточную концентрацию вещества в водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния, в объеме 0,3, 0,6, 0,9 мл (в дозах 1,15, 2,30, 3,46 мг/кг). Контрольной группе вводили дистиллированную воду в объеме, эквивалентном объему введенной суспензии экспериментальным животным опытных групп. Критериями токсического действия соединений служили: летальный эффект, среднее время гибели животных, клиническая картина развития интоксикации. Срок наблюдения составил 14 дней.

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 $23,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, влажность воздуха – $60,0 \pm 5,0\%$. Экспериментальные манипуляции производили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Выживших животных выводили из эксперимента методом декапитации.

У животных, погибших во время эксперимента и выведенных из опыта после его завершения, забирали последовательно печень, селезёнку, почки, сердце, пищевод, тонкий и толстый кишечник, легкие, семенники, тимус, паховые лимфоузлы, полушария головного мозга, мозжечок. Органы фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, затем заливали в парафин. Для подготовки микропрепаратов серийные срезы окрашивали гематоксилином

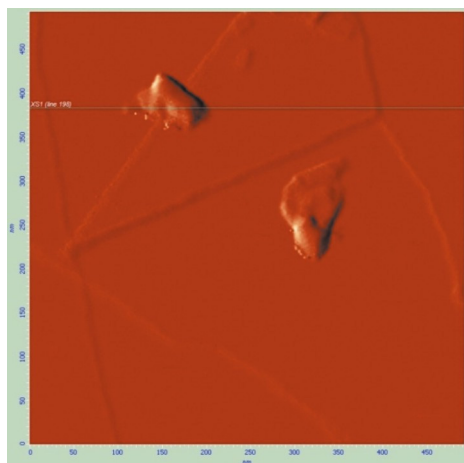


Рис. 1. Изображение синтезированных частиц нанодисперсного диоксида кремния с помощью атомно-силовой микроскопии

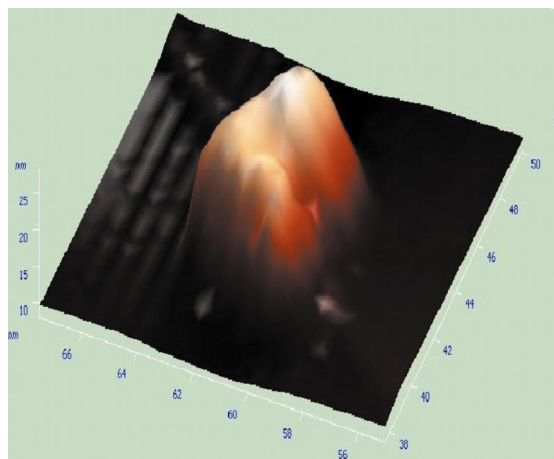


Рис. 2. 3D-конфигурация поверхности синтезированных частиц нанодисперсного диоксида кремния

и эозином, метиловым зелёным и пиронином по Браше с контрольной обработкой РНК-азой, шифф-йодной кислотой с контролем амилазой на гликоген и нейтральные гликозаминогликаны (ГАГ), альциановым синим для выявления кислых ГАГ. Визуализацию микропрепаратов осуществляли на световом микроскопе Micros (Micros, Австрия) при увеличении 100–1000^x.

Результаты и их обсуждение. 67 % диспергированных частиц водной суспензии, исследованной в эксперименте, имели эллипсоидную форму с размером меньшей осей 25–35 нм, 33 % частиц имели сферическую форму диаметром 25 нм (рис. 1, 2). Микрочастицы диоксида кремния являлись частицами «традиционной» дисперсности (1 мкм и более), в меньшей из осей имели размер 3,9 мкм.

Удельная площадь поверхности наночастиц составила 96,96 м²/г, что соответствует удельной площади поверхности частиц наноразмерного диапазона (от 50 до 380 м² на 1 г вещества) и превышает в 7,6 раза удельную площадь поверхности микроразмерного аналога (12,54 м²/г).

Острая токсичность (ЛД₅₀) наноразмерного диоксида кремния в дисперсном растворе при однократном пероральном зондовом введении составила 4638 мг/кг, что соответствует 3-му классу опасности. Клиническая картина эффектов острой интоксикации характеризовалась в первые 20 мин

эксперимента снижением двигательной активности, слабой реакцией на звуковые раздражители. На 2–3-и сутки отмечалось значительное вздутие брюшной полости, поверхностное дыхание, ограничение подвижности. Преимущественная гибель экспериментальных животных зафиксирована на 2–4-е сутки (таблица). Гибели животных с исследованным диапазоном доз для водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния и раствора ЦТАБ за период наблюдения не установлено (4-й класс опасности).

Установлено, что наночастицы водной суспензии диоксида кремния в дозах 1000 и 1500 мг/кг обладают токсическим действием на форменные элементы крови экспериментальных животных, характеризующимся наличием полихроматофильных эритроцитов (до 25 % от общего числа эритроцитов крови), патологических телец Жоли в эритроцитах крови (до 10 % от общего числа эритроцитов крови), выраженной агрегации тромбоцитов в крови. При введении нанодисперсного диоксида кремния в аналогичных дозах негативных эффектов в отношении форменных элементов крови не установлено.

Установлено, что наночастицы водной суспензии диоксида кремния в дозах 1000 и 1500 мг/кг обладают токсическим действием на форменные элементы крови экспериментальных животных, характеризующимся наличием полихроматофильных эритроцитов

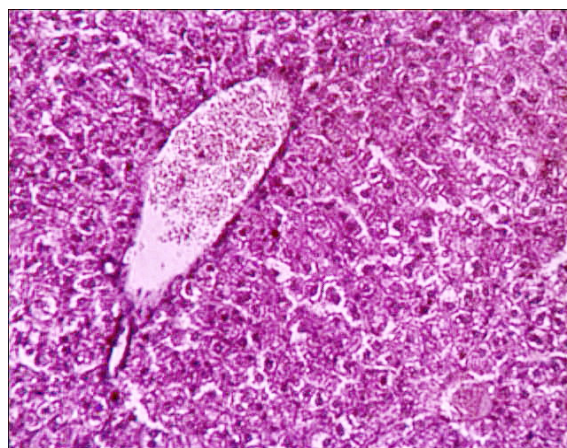
Динамика гибели экспериментальных животных после однократного зондового внутрижелудочного введения нано- и микродисперсной водной суспензии диоксида кремния и раствора ЦТАБ

№ п/п	Экспериментальная группа	Доза, мг/кг	Число животных в группе	Сроки наблюдения, сут					Число погибших животных	% гибели
				1-е	2-е	3-е	4-е	14-е		
1	Опытная	500,0	10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1	10
2	Опытная	1000,0	10	0/10	0/10	0/10	4/10	0/10	4	40
3	Опытная	1500,0	10	0/10	0/10	2/10	2/10	2/10	2	20
4	Сравнения	500,0	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0
5	Сравнения	1000,0	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0
6	Сравнения	1500,0	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0
7	Сравнения	1,15	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0
8	Сравнения	2,30	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0
9	Сравнения	3,46	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0
10	Контрольная	–	10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	0

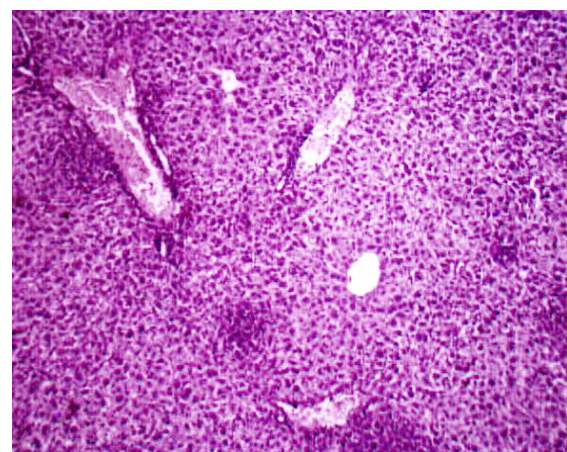
(до 25 % от общего числа эритроцитов крови), патологических телец Жоли в эритроцитах крови (до 10 % от общего числа эритроцитов крови), выраженной агрегации тромбоцитов в крови. При введении микродисперсного диоксида кремния в аналогичных дозах негативных эффектов в отношении форменных элементов крови не установлено.

Анализ морфологических изменений тканей внутренних органов при однократном внутрижелудочном введении водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния в наименьшей из исследованных доз (500 мг/кг) показал наличие выраженных изменений системы кровообращения, проявляющихся резким расширением и полнокровием крупных венных сосудов печени, почек, тимуса, мягкой мозговой оболочки, сердечной мышцы; резким расширением сосудов слизистой оболочки и подслизистой основы пищевода и желудка (рис. 3, а, 4, а).

Установлены активные пролиферативные процессы в лимфоидной и макрофагальной системах, характеризующиеся множественной мелкоочаговой, реже среднеочаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией в печени с перипортальными среднеочаговыми инфильтратами; немногочисленными мелкими диффузными межканальцевыми инфильтратами в почках, выраженной реакцией мезангиальных клеток и умеренным расширением просветов капсул Шумлянско-Боумана почечных телец; заполнением

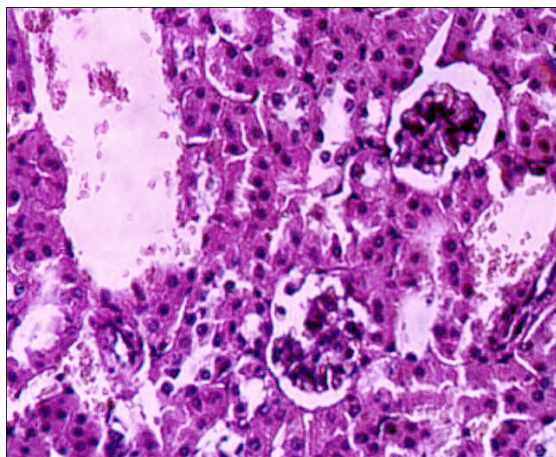


а

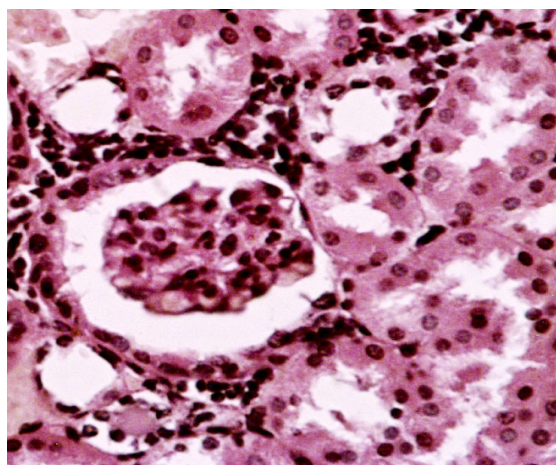


б

Рис. 3. Печень выжившей мыши при однократном зондовом внутрижелудочном введении водной суспензии: а – нанодисперсного диоксида кремния в дозе 500 мг/кг (ув. $\times 200$); б – микродисперсного диоксида кремния в дозе 500 мг/кг (ув. $\times 200$)



а



б

Рис. 4. Почка выжившей мыши (ув. $\times 400$) при однократном зондовом внутрижелудочном введении водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния в дозе 500 мг/кг (*а*) и микродисперсного диоксида кремния в дозе 500 мг/кг (*б*)

лимфоидными клетками красной пульпы селезёнки, сливным характером лимфатических узелков белой пульпы селезенки; практическим отсутствием мозгового вещества в дольках тимуса, которые в результате этого выглядят гомогенными.

Засвидетельствовано развитие дегенеративных изменений в печени по выраженному полиморфизму ядер гепатоцитов, в почках – по резкому цветовому контрасту между проксимальными и дистальными канальцами, в селезёнке – по увеличению количества апоптотических клеток и клеточного детрита, в легких – по утолщению межальвеолярных перегородок за счёт разрастания интерстициальной ткани.

При введении микродисперсной суспензии в дозе 500 мг/кг установлены умеренные сосудистые изменения в основном в почках, сердце, головном мозгу. В печени наблюдается расширение крупных портальных сосудов (рис. 3, *б*, 4, *б*). Установлены незначительные пролиферативные изменения в печени по единичным мелкоочаговым периваскулярным инфильтратам. Проллиферативные реакции лимфоидной ткани характеризуются признаками гипертрофии и пролиферации в селезёнке, о чем свидетельствуют расширение площади лимфоидных узелков, лимфатизация красной пульпы, появление большого количества бластных форм, лимфоидная инфильтрация в ткани внутренних органов: диффузная – в пищеводе, желудке и очаговая – в печени, почках, переходе пищевода в желудок и в толстой кишке.

Выводы. Водная суспензия нанодисперсного диоксида кремния, синтезированного методом темплатирования, при однократном внутрижелудочном зондовом введении по критерию LD_{50} относится к 3-му классу опасности ($LD_{50} - 4638$ мг/кг). Микродисперсный аналог относится к 4-му классу опасности. Гистологические изменения тканей внутренних органов и систем экспериментальных животных при однократном внутрижелудочном введении водной суспензии нанодисперсного диоксида кремния в дозе 500 мг/кг характеризуются выраженными модификациями системы кровообращения, проявляющимися значительным расширением и полнокровием крупных венозных сосудов печени, почек, тимуса, не обнаруженными при введении микродисперсного аналога. Установлена активация пролиферативных процессов в лимфоидной и макрофагальной системах, печени, почках, красной пульпе селезёнки, в то время как при введении микродисперсного аналога установлены лишь незначительные пролиферативные изменения в печени. Засвидетельствовано развитие дегенеративных изменений в печени по выраженному полиморфизму ядер гепатоцитов, в почках – по резкому цветовому контрасту между проксимальными и дистальными

канальцами, в селезёнке – по увеличению количества апоптотических клеток и клеточного детрита, не установленных при введении микродисперсного аналога.

При внедрении нанодисперсного диоксида кремния, синтезированного методом темплатирования, имеющего мезопористое строение, в практическое использование для

направленной доставки лекарств необходимо уточнение параметров хронической токсичности при пероральном поступлении. Для обеспечения безопасности персонала, который будет привлечен к процессу производства продукции, целесообразно уточнение параметров острой и хронической токсичности при ингаляционном поступлении.

Список литературы

1. Товкайло М. Нано в массы [Электронный ресурс] // Ведомости. – 2011. – № 40. – URL: <http://www.vedomosti.ru> (дата обращения: 18.01.2013).
2. Маркетинговый анализ рынков нанопродуктов. – М.: Техносфера, 2008. – 349 с.
3. Хамидулина Х.Х., Давыдова Ю.О. Международные подходы к оценке токсичности и опасности наночастиц и наноматериалов // Токсикологический вестник. – 2011. – № 6. – С. 53–57.
4. Donaldson K., Stone V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles // *Ann Ist. Super Sanita.* – 2003. – № 39 (3). – P. 405–410.
5. Elder A.C.P. The toxicology of nanomaterials. – Rochester, 2007. – 37 p.
6. Morgan D.L. NTP Toxicity Study Report on the atmospheric characterization, particle size, chemical composition, and workplace exposure assessment of cellulose insulation (CELLULOSEINS) // *Toxic Rep Ser.* – 2006. – Vol. 74. – P. 1–62.
7. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности нано- и микродисперсного оксида марганца (III, IV) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Н. Звездин, Е.В. Саенко, А.В. Тарантин, Р.Р. Махмудов, О.В. Лебединская, С.В. Мелехин, Т.И. Акафьева // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 5. – С. 13–19.
8. Meynen P., Cool E., Vansant F. Verified syntheses of mesoporous materials // *Microporous and mesoporous materials.* – 2009. – № 125. – P. 170–223
9. МР 1.2.2522-09. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека [Электронный ресурс]. – URL: http://www.epidemiolog.ru/law/san/?ELEMENT_ID=3240021 (дата обращения: 17.01.2013).
10. Magnetic hollow spheres of periodic mesoporous organosilica and Fe₃O₄ nanocrystals: fabrication and structure control / L. Zhang, S.Z. Qiao, Y.G. Jin, Z.G. Chen [et al.] // *Advanced Materials.* – 2008. – Vol. 20, is. 4. – P. 805–809.
11. Vallet-Regi M., Balas F., Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – № 46. – P. 7548–7558.
12. Нанонаука и нанотехнологии. Энциклопедия систем жизнеобеспечения / под ред. О. Авалелькарим, Чуньли Бай, С.П. Капица. – М.: МАГИСТР-ПРЕСС; ЮНЕСКО; EOLSS, 2009. – 1040 с.
13. Третьяков Ю.Д., Лукашин А.В., Елисеев А.А. Синтез функциональных нанокompозитов на основе твердофазных нанореакторов // *Успехи химии.* – 2004. – Т. 73, № 9. – С. 974–998.
14. Stöber W., Fink A., Bohn E. Controlled growth of monodispersed spheres in the micron size range // *J. Colloid and Interface Sci.* – 1968. – Vol. 26. – P. 62–69.
15. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms / E.P. Barrett [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73. – P. 373–380.

References

1. Tovkaylo M. Nano v massy [Nanoproducts – mass production]. *Vedomosti*, 2011, no. 40. Available at: <http://www.vedomosti.ru>.
2. Marketingovyy analiz rynkov nanoproductov [Marketing analysis of nanoproduct markets]. Moskva: Tekhnosfera, 2008. 349 p.
3. Khamidulina Kh.Kh., Davydova Yu.O. Mezhdunarodnye podkhody k otsenke toksichnosti i opasnosti nanochastits i nanomaterialov [International approaches to the assessment of the toxicity and hazards of nanoparticles and nanomaterials]. *Toksikologicheskiy vestnik*, 2011, no 6, pp. 53–57.
4. Donaldson K., Stone V. Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann Ist. Super Sanita.*, 2003, no 39 (3). pp. 405–410.
5. Elder A.C.P. The toxicology of nanomaterials. Rochester, 2007. 37 p.
6. Morgan D.L. NTP toxicity study report on the atmospheric characterization, particle size, chemical composition, and workplace exposure assessment of cellulose insulation (CELLULOSEINS). *Toxic Rep Ser.*, 2006, vol. 74, pp. 1–62.
7. Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Saenko E.V., Tarantin A.V., Makhmudov R.R., Lebedinskaya O.V., Melekhin S.V., Akaf'eva T.I. Toksikologo-gigenicheskaya otsenka bezopasnosti nано- i mikrodis-

persnogo oksida mar-gantsa (III, IV) [Hygienic and toxicological assessment of nano- and micro-dispersed manganese (III, IV) safety]. *Voprosy pitaniya*, 2012, vol. 81, no. 5, pp. 13–19.

8. Meynen P., Cool E., Vansant F. Verified syntheses of mesoporous materials. *Microporous and mesoporous materials*, 2009, no. 125, pp. 170–223.

9. MR 1.2.2522-09. Metodicheskie rekomendatsii po vyyavleniyu nanomaterialov, predstavlyayushchikh potentsial'nyu opasnost' dlya zdorov'ya cheloveka [Methodical guidelines for the identification of nanomaterials which pose a potential risk to human health]. Available at: http://www.epidemiolog.ru/law/san/?ELEMENT_ID=3240021.

10. Zhang L., Qiao S.Z., Jin Y.G., Chen Z.G. et al. Magnetic hollow spheres of periodic mesoporous organosilica and Fe₃O₄ Nanocrystals: fabrication and structure control. *Advanced Materials*, 2008, vol. 20, is. 4, pp. 805–809.

11. Vallet-Regi M., Balas F., Arcos D. Mesoporous materials for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, no. 46, pp. 7548–7558.

12. Nanonauka i nanotekhnologii. Entsiklopediya sistem zhizneobespecheniya [Nanoscience and nanotechnology]. Ed. O. Avalel'karim, Chun'li Bay, S.P. Kapitsa. Moscow: MAGISTR-PRESS; YUNESKO; EOLSS, 2009. 1040 p.

13. Tret'yakov Yu.D., Lukashin A.V., Eliseev A.A. Sintez funktsional'nykh nanokompozitov na osnove tverdogfaznykh nanoreaktorov [Synthesis of functional nanocomposites based on solid-phase nanoreactors]. *Uspekhi khimii*, 2004, vol. 73, no. 9, pp. 974–998.

14. Stöber W., Fink A., Bohn E. Controlled growth of monodispersed spheres in the micron size range. *J. Colloid and Interface Sci.*, 1968, vol. 26, pp. 62–69.

15. Barrett E. P. et al. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, vol. 73, pp. 373–380.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC SAFETY ASSESSMENT OF THE AQUEOUS SUSPENSION OF NANO-DISPERSED SILICON DIOXIDE, SYNTHESIZED USING LIQUID-CRYSTAL TEMPLATING

N.V. Zaitseva¹, M.A. Zemlyanova¹, V.N. Zvezdin¹, Ye.V. Sayenko²

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

² Institute of Technical Chemistry, the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, 3 Academician Korolev St., Perm, 614045

An experimental study of the aqueous suspension of nano-dispersed silicon dioxide, which had been synthesized using liquid-crystal templating, by a single intra-gastric administration resulted in assigning the tested product to class of hazard 3 according to LD50. We identified a complex of morphological changes in the lowest tested dose of 500 mg/kg which manifested through pronounced changes in the circulatory system – a significant vasodilation and plethora of large blood vessels of the liver, kidneys and the thymus. We also observed the activation of proliferative processes in the lymphatic and macrophage system, the development of degenerative processes in the liver, the kidneys, the red pulp of the spleen and the lungs.

No death of the animals was observed when administering the micro-dispersed analog of the compound intra-gastrically (class of hazard 4). When administering 500 mg/kg, we observed a complex of morphological changes – moderate vascular changes in the kidneys, the heart, the brain, and the liver, insignificant proliferative changes in the liver, a proliferative reaction in the lymphoid tissue, lymphocytic infiltration in the tissues of the oesophagus, the stomach, the liver, the kidneys and the large intestine.

Keywords: aqueous suspension of nano-dispersed silicon dioxide, potential hazard, toxicological and hygienic assessment, population health.

© Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Sayenko Ye.V., 2013

Zaitseva Nina Vladimirovna – Fellow of the Russian Academy of Medical Sciences, DSc, Professor, Center Director (e-mail: znv@fcrisk.ru, root@fcrisk.ru, tel.: 8 (342) 237-25-34).

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

Zvezdin Vasilii Nikolaevich – Research Fellow of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics (e-mail: zvezdin@fcrisk.ru, tel.: 8 (342) 237-18-15).

Saenko Ekaterina Vladimirovna – Ph.D., Research Fellow of Laboratory of Multiphase Dispersible Systems (e-mail: saenko_ekaterina@mail.ru, tel.: 8 (342) 237-82-80).