

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ НА ОРГАНИЗМ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А.М. Игнатова,  
М.А. Землянова

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614000, г. Пермь, Российская Федерация

**Н**аноразмерные частицы оксида алюминия используются при производстве и входят в состав множества товаров народного потребления, таких как, фармацевтические препараты, пищевые добавки и т.д. Изучение биологической опасности оксида алюминия представляет наибольшую актуальность относительно других соединений алюминия, а возрастающий спрос на наноразмерные материалы, содержащие оксид алюминия, подчеркивают необходимость выявления специфических механизмов воздействия его наноразмерных частиц в сравнении с более крупными микроразмерными аналогами.

Выявлено, что специфической реакцией со стороны нервной системы при однократном внутрижелудочном введении нанодисперсных частиц оксида алюминия является изменение морфометрических параметров нейронов зернистого слоя и корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка головного мозга, так увеличивается размер нейронов зернистого слоя коры мозжечка крыс в 1,2 раза и уменьшается размер корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка крыс в 1,1 раза относительно аналогичных показателей при воздействии микродисперсных частиц. Установлено, что специфической реакцией при однократном внутрижелудочном введении нанодисперсных частиц оксида алюминия является кровенаполнение синусоидных пространств тканей печени, тромбоз, прогрессирующий без видимых компенсаторных изменений, и повреждение ядер гепатоцитов; при аналогичном введении микроразмерных частиц оксида алюминия - увеличение доли синусоидных пространств тканей печени без резкого увеличения кровяных скоплений и апоптоз гепатоцитов на уровне 3%. Характер реакции тканей печени зависит от общей удельной поверхности действующих частиц и при превышении величины 80 м<sup>2</sup> проявляются реакции, характерные для воздействия наноразмерных частиц.

**Ключевые слова:** оксид алюминия, острая токсичность, печень, мозг, мозжечок, анализ изображений, промышленная экология.

Цит: А.М. Игнатова, М.А. Землянова. Биологическая оценка воздействия микро- и наноразмерных частиц оксида алюминия на организм лабораторных животных в условиях острой токсичности. Токсикологический вестник. 2020; 3:33-40.

**Введение.** Наноразмерные частицы оксида алюминия используются при производстве и входят в состав множества товаров народного потребления, таких как, фармацевтические препараты, пищевые добавки (консерванты, наполнители, красители, эмульгаторы и порошки для выпечки; соевая детская смесь, может содержать оксид алюминия), косметика, фильтрационные волокна, абразивы, огнеупоры, керамика,

электрические изоляторы, катализаторы, бумага, свечи зажигания, лампочки, искусственные камни, стеклообразные и жаропрочные волокна [1-3].

В ряде стран существуют ограничения на производственные процессы, реализация которых предполагает образование или использование оксида алюминия [4-6], поскольку международное агентство по исследованию рака (МАИР)

**Игнатова Анна Михайловна (Ignatova Anna Mikhailovna)**, кандидат технических наук, научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», iampstu@gmail.com

**Землянова Марина Александровна (Zemlyanova Marina Aleksandrovna)**, доктор медицинских наук, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

определило «производство алюминия» как канцерогенное [7].

С точки зрения оценки риска для здоровья человека, интерес представляют исследования по определению острой токсичности (однократная экспозиция в дозе  $LD_{50}$ ) и кумуляции (многократная экспозиция в дозе  $\approx 0,1LD_{50}$ ) [8]. Возрастающие темпы производства и увеличение потенциальных источников наноразмерных частиц оксида алюминия, вызывают необходимость оценки его токсичности именно при однократной экспозиции.

Изучение биологической опасности оксида алюминия представляет наибольшую актуальность относительно других соединений алюминия, а возрастающий спрос на наноразмерные частицы оксида алюминия подчеркивают необходимость выявления специфических механизмов воздействия наноразмерных частиц в сравнении с более крупными микроразмерными частицами.

В соответствии с выявленной актуальностью, *цель исследования* определена, как биологическая оценка воздействия микро- и наноразмерных частиц оксида алюминия на организм лабораторных животных в условиях острой токсичности.

**Материалы и методы исследования.** В качестве лабораторных животных использовали половозрелых самцов белых крыс линии Wistar, средняя масса животных составила 410 г.

Эксперимент проводили согласно указаний по определению острой токсичности в соответствии с Методическими рекомендациями (МР 1.2.2522-09) «Выявление наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека».

В качестве тестируемых материалов использовали оксид алюминия (Aluminum oxide, рег. номер CAS 1344-28-1, номер продукта 718475) производства Sigma-Aldrich (США) с размером частиц 13-20 нм и микродисперсный аналог (Aluminum oxide, рег. номер CAS 1344-28-1, номер продукта 265497) производства Sigma-Aldrich (США) с размером частиц 10-20 мкм (10 000-20 000 нм).

Экспериментальные животные были разделены на три группы по 12 особей в каждой (общее количество составило 36 особей). Животным группы опыта вводили водную суспензию нанодисперсного оксида алюминия в концентрации 540 мг/мл однократно зондом внутрижелудочно в дозе  $1,5 \text{ см}^3$ , что соответствует 810 мг действующего вещества на одну особь ( $2000 \text{ мг/кг}$ ;  $LD_{50} > 10000$ ). Животным группы сравнения в аналогичной дозе и способом вводили микродисперсный водный раствор оксида алюминия. Животным группы контроля вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

По истечению периода в 14 дней с момента экспозиции лабораторные животные были выведены из эксперимента методом декапитации, затем осуществлялся забор печени и головного мозга.

В рамках работы исследования проведены на микроскопе марки Hitachi S-3400N с в соответствии с ГОСТ Р 8.631-2007

Оценка статистической значимости различий между групповыми средними показателями, проводили методом определения F-критерия Фишера при заданном уровне значимости 0,05. Показатели изменения тканей выявляли универсальным программным обеспечением ImageJ.

**Результаты и обсуждение.** Гистологические изображения тканей коры мозжечка головного мозга крыс групп опыта, сравнения и контроля представлены на рисунке 1.

Методом анализа изображений были проанализированы параметры корзинчатых и звездчатых нейронов молекулярного слоя, грушевидных нейроцитов (клетки Пуркинье) промежуточного (ганглионарного) слоя и клетки нейронов зернистого слоя коры мозжечка головного мозга крыс [9]. Морфометрические параметры клеток коры мозжечка головного мозга, установленные для крыс групп опыта, сравнения и контроля представлены в таблице 1.

Диаграммы Вороного для различных участков коры представлены на рисунке 2, в таблице 2 приведены характеристики полученных диаграмм.

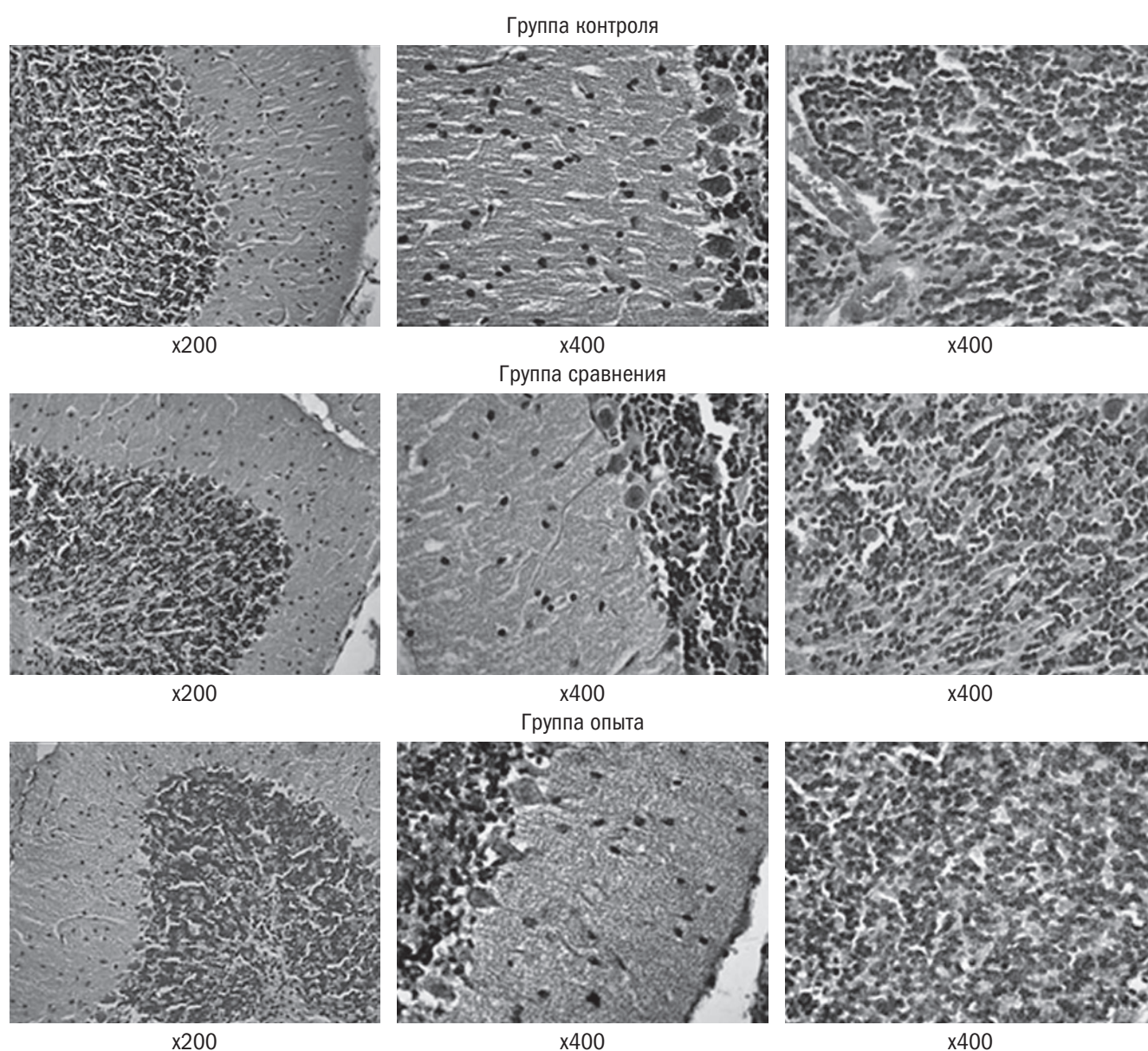
Гистологические изображения тканей печени крыс групп опыта, сравнения и контроля представлены на рисунке 3, в таблице 3 представлены данные о долевом соотношении элементов ткани печени экспериментальных животных. Морфометрические характеристики синусоидных пространств незаполненных кровяными скоплениями и тромбами были проанализированы отдельно (табл. 4).

В таблице 5 представлены сведения о повреждениях ядер гепатоцитов.

На рисунке 4 и 5, представлены характеристики и диаграммы Вороного, полученных в ходе анализа тканей печени животных, участвовавших в эксперименте. Характеристика на рисунке 4 показывает процентное соотношение ячеек различной площади в структуре диаграмм.

**Заключение.** Таким образом установлено, что:

1. Под воздействием частиц оксида алюминия у нейронов коры мозжечка изменяются их морфометрические параметры, изменения зависят от размера действующих частиц. Изменениям подвержены нейроны зернистого слоя и корзинчатые нейроны молекулярного слоя коры мозжечка. Размер нейронов зернистого слоя коры мозжечка у крыс, подвергнутых действию наноразмерных частиц оксида алюминия составил  $12,04 \pm 0,12 \text{ мкм}$ , что в 1,17 раза больше чем, у осо-



**Рис. 1.** Гистологические срезы коры мозжечка головного мозга крыс групп контроля, сравнения и опыта: белыми стрелками обозначены корзинчатые нейроны молекулярного слоя, черными стрелками звездчатые нейроны молекулярного слоя, светло-серыми стрелками обозначены грушевидные нейроны (клетки Пуркинье), темно-серыми стрелками обозначены нейроны зернистого слоя.

Таблица 1

**Морфометрические параметры нейронов коры мозжечка головного мозга крыс групп опыта, сравнения и контроля**

Вид клеток (слой коры мозжечка)	Морфометрические показатели			
	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Периметр, мкм	Диаметр (по Ферету), мкм	Коэффициент сферичности, у.е.
Группа опыта (размер частиц оксида алюминия в вводимой суспензии 13-20 нм)				
Корзинчатые нейроны (молекулярный слой)	105,30±0,59* (F <sub>1,71</sub> =2,03; p=0,0150)	42,82±0,98* (F <sub>1,71</sub> =3,10; p=0,0003)	14,20±0,80* (F <sub>1,71</sub> =3,50; p=0,0001)	0,66±0,01* (F <sub>1,82</sub> =2,30; p=0,0119)
Звездчатые нейроны (молекулярный слой)	68,77±0,61	33,80±0,63	12,25±0,49	0,72±0,01

Вид клеток (слой коры мозжечка)	Морфометрические показатели			
	Площадь, мкм <sup>2</sup>	Периметр, мкм	Диаметр (по Ферету), мкм	Коэффициент сферичности, у.е.
Клетки Пуркинье (промежуточный слой)	1122±0,84	196,09±0,73	55,10±0,31	0,46±0,01
«Зернисты» нейроны (зернистый слой)	65,08±0,93* (F <sub>1,21</sub> =1,27; p=0,0112)	33,69±0,38* (F <sub>1,21</sub> =1,32; p=0,0094)	12,95±0,12* (F <sub>1,21</sub> =1,25; p=0,0135)	0,70±0,02** (F <sub>1,19</sub> =1,51; p=0,0001)
Группа сравнения (размер частиц оксида алюминия в вводимой суспензии 10-20 мкм)				
Корзинчатые нейроны (молекулярный слой)	98,35±0,57	40,08±0,87* (F <sub>1,64</sub> =2,19; p=0,0046)	13,92±0,60* (F <sub>1,64</sub> =2,54; p=0,0010)	0,70±0,02*** (F <sub>1,84</sub> =1,90; p=0,0417)
Звездчатые нейроны (молекулярный слой)	84,65±0,52	36,38±0,97	13,42±0,38	0,74±0,01
Клетки Пуркинье (промежуточный слой)	669,06±0,21	121,80±0,33	36,56±0,22	0,56±0,04
«Зернисты» нейроны (зернистый слой)	64,28±0,74*** (F <sub>1,19</sub> =1,46; p=0,0002)	31,20±0,23*** (F <sub>1,19</sub> =1,49; p=0,0001)	11,93±0,08*** (F <sub>1,19</sub> =1,23; p=0,0057)	0,83±0,01* (F <sub>1,16</sub> =1,25; p=0,0069)
Группа контроля (нет частиц)				
Корзинчатые нейроны (молекулярный слой)	135,22±0,33	47,07±1,10	15,93±1,14	0,75±0,02
Звездчатые нейроны (молекулярный слой)	80,55±0,48	35,05±0,99	13,04±1,34	0,77±0,01
Клетки Пуркинье (промежуточный слой)	923,87±1,08	205,66±1,07	52,35±1,09	0,45±0,03
«Зернисты» нейроны (зернистый слой)	62,58±0,96	31,47±0,30	11,05±1,01	0,79±0,01

Примечание: \* достоверные различия с группой контроля; \*\* достоверные различия с группой сравнения; \*\*\* достоверные различия с группой опыта

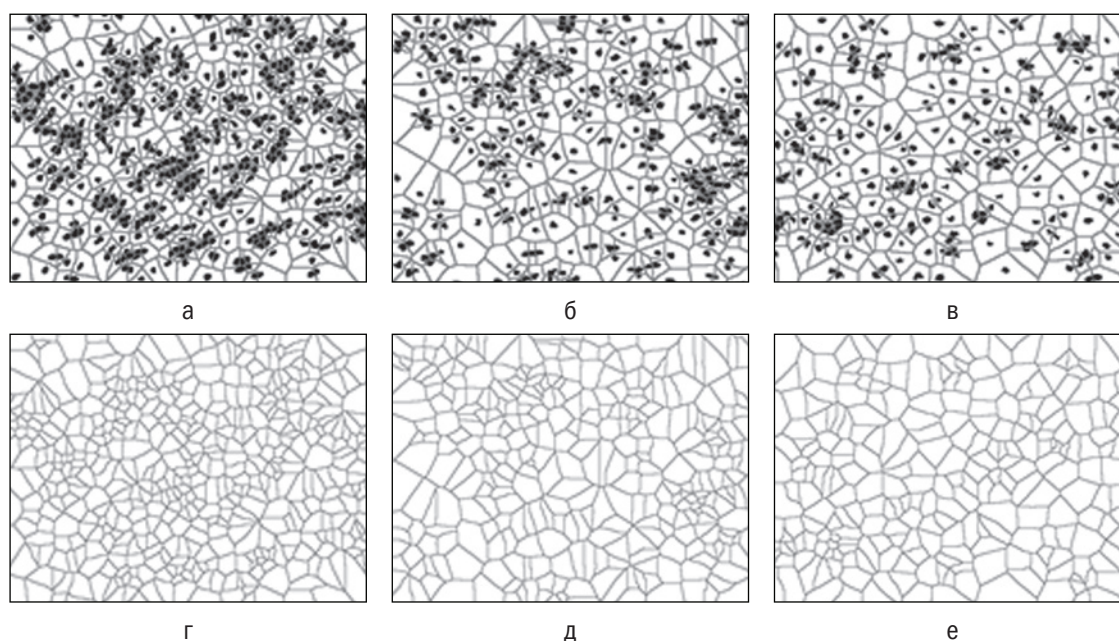


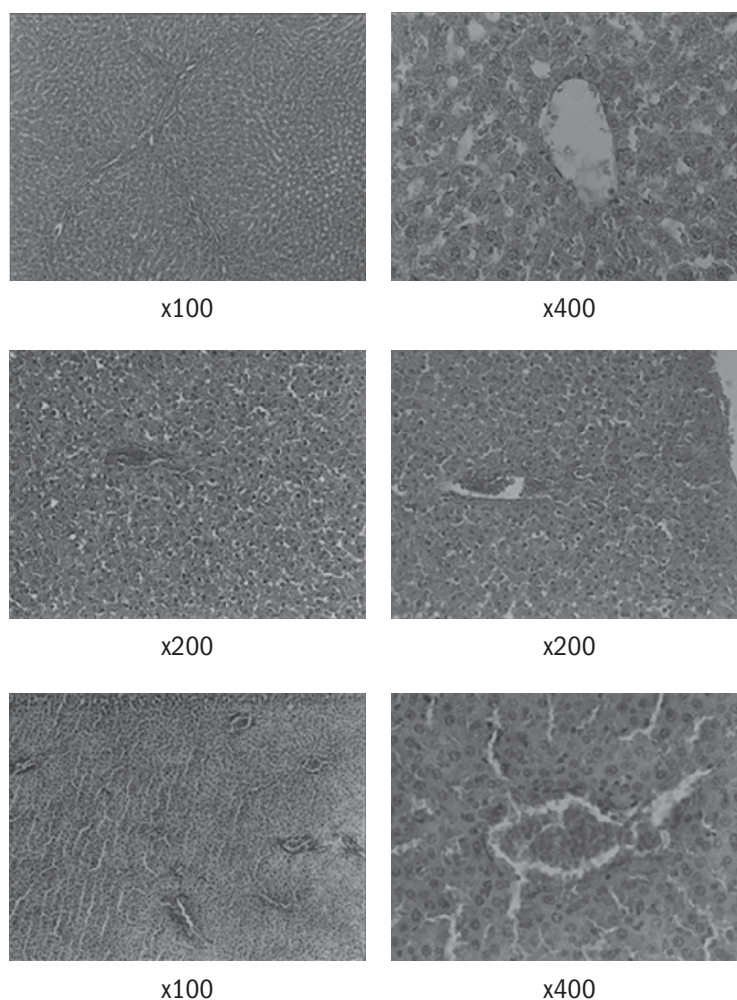
Рис. 2. Диаграммы Вороного по нейронам зернистого слоя коры мозжечка головного мозга крыс: а, г – группа контроля; б, д- группа сравнения; в,е – группа опыта

Таблица 2

**Характеристика диаграмм Вороного, описывающих распределение нейронов зернистого слоя коры мозжечка головного мозга крыс групп опыта (воздействие наноразмерных частиц оксида алюминия 13-20 нм), сравнения (воздействие микродисперсных частиц оксида алюминия 10-20 мкм) и контроля (частиц нет)**

Группа	Характеристика			
	Среднее количество ячеек, ед.	Средняя площадь ячейки, мкм <sup>2</sup>	Средний периметр ячейки, мкм	Средний коэффициент вогнутости [10], у.е.
Группа опыта	210±10* (F <sub>6,4</sub> =8,35; p=0,0018)	744,75±1,81* (F <sub>1,19</sub> =2,85; p=0,0008)	113,02±2,14* (F <sub>1,19</sub> =1,61; p=0,0010)	0,90±0,002
Группа сравнения	314±4*** (F <sub>6,4</sub> =18,1; p=0,008)	576,10±2,12*** (F <sub>1,21</sub> =1,38; p=0,0032)	99,92±1,81	0,90±0,002
Группа контроля	492±6	353,10±2,28** (F <sub>1,18</sub> =2,06; p=0,0005)	76,85±1,23** (F <sub>1,18</sub> =1,47; p=0,0001)	0,89±0,002

Примечание: \*достоверные различия с группой контроля; \*\*достоверные различия с группой сравнения; \*\*\*достоверные различия с группой опыта



**Рис. 3.** Гистологические срезы печени крыс белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг: а – группа контроля, б – группа сравнения, в – группа опыта.

Таблица 3

**Долевой состав тканей печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг**

Группа наблюдения	Состав тканей печени, %			
	Синусоидные пространства	Кровяные скопления	Паренхима печени	
			Ядра	Цитоплазма
Группа опыта (частицы 13-20 нм)	1,09±0,219* (F6,4=7,3; p=0,0401)	2,89±0,19* (F6,4=403,75; p=0,0001)	35,53±0,79* (F6,4=22,5; p=0,0053)	60,35±0,09* (F6,6=26,07; p=0,0044)
Группа сравнения (частицы 10000-20000 нм)	10,42±0,73*** (F6,4=12,04; p=0,0167)	0,83±0,07*** (F6,4=7,8; p=0,0358)	21,56±0,08*** (F6,4=40,33; p=0,0017)	67,17±0,05* (F6,4=62,95; p=0,0007)
Группа контроля (нет частиц)	4,49±0,56** (F6,4=7,01; p=0,0265)	0,06±0,009** (F6,4=51,78; p=0,0011)	15,41±0,164 (F6,4=40,33; p=0,0017)	81,13±0,55

Примечание: \* достоверные различия с группой контроля; \*\* достоверные различия с группой сравнения; \*\*\* достоверные различия с группой опыта

Таблица 4

**Морфометрические показатели синусоидных пространств в тканях печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг**

Группа наблюдения	Морфометрические показатели синусоидных пространств		
	Протяжённость, мкм	Толщина, мкм	Площадь, мкм <sup>2</sup>
Группа опыта (частицы 13-20 нм)	6,80±0,44* (F2,9=5,5; p=0,0004)	1,50±0,09* (F2,9=11,67; p=0,0003)	6,155±0,52* (F2,18=26,38; p=0,0001)
Группа сравнения (частицы 10000-20000 нм)	12,02±2,01*** (F2,27=20,9; p=0,0002)	6,05±1,13*** (F2,27=245,65; p=0,0001)	37,85±1,33*** (F2,27=759,47; p=0,0004)
Группа контроля (нет частиц)	8,90±0,33** (F2,07=3,9; p=0,0014)	3,20±0,20** (F2,07=21,07; p=0,0002)	14,17±2,27** (F2,07=28,8; p=0,0006)

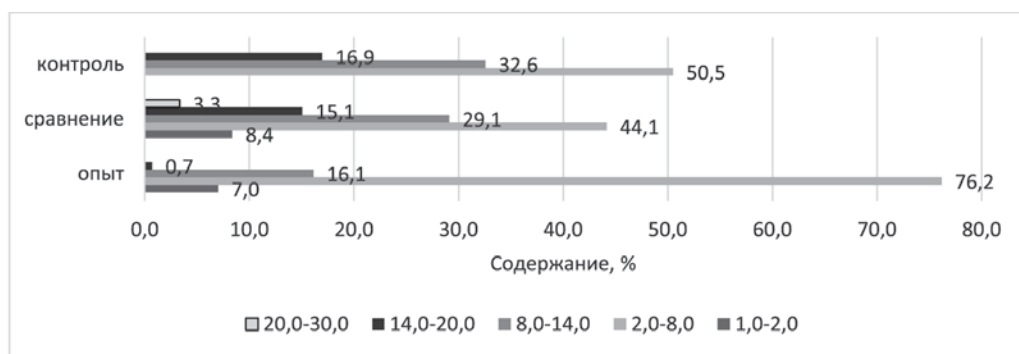
Примечание: \* достоверные различия с группой контроля; \*\* достоверные различия с группой сравнения; \*\*\* достоверные различия с группой опыта

Таблица 5

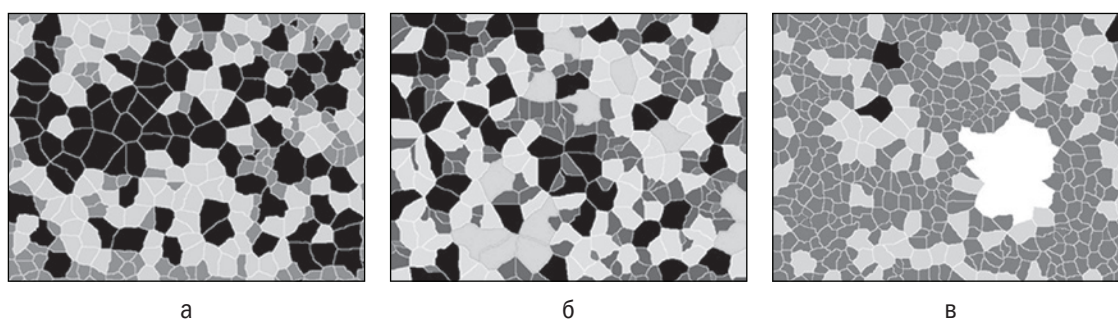
**Характеристика поврежденности ядер гепатоцитов в тканях печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг**

Группа наблюдения	Средняя величина доли повреждений ядер, %
Группа опыта (частицы 13-20 нм)	6,91±0,08*(F <sub>6,28</sub> =12,27; p=0,0162)
Группа сравнения (частицы 10000-20000 нм)	1,70±0,02**(F <sub>6,28</sub> =6,65; p=0,0059)
Группа контроля (нет частиц)	1,56±0,11

Примечание: \* достоверные различия с группой контроля; \*\* достоверные различия с группой опыта



**Рис. 4.** Соотношение ячеек разной площади ( $\mu\text{м}^2$ ) в диаграммах Вороного, характеризующих состояние тканей печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг



**Рис. 5.** Диаграммы Вороного, характеризующие состояние тканей печени белых крыс линии Wistar в эксперименте по определению токсичности нано- и микроразмерного оксида алюминия при пероральном поступлении в дозе 2000 мг/кг: а – группа контроля, б – группа сравнения, в – группа опыта; красным цветом обозначены ячейки площадью 1-2  $\mu\text{м}^2$ ; серым цветом обозначены ячейки площадью 2- 8  $\mu\text{м}^2$ ; светло-серым цветом обозначены ячейки площадью 8-14  $\mu\text{м}^2$ ; черным цветом обозначены ячейки площадью 14-20  $\mu\text{м}^2$ ; зеленым цветом обозначены ячейки площадью более 20-30  $\mu\text{м}^2$ , не закрашенные области образованы на месте сосудов, не вошедших в анализ.

бей, подвергнутых воздействию микроразмерных частиц и особей из группы контроля. Размер корзинчатых нейронов молекулярного слоя коры мозжечка у особей, подвергнутых воздействию нанодисперсных частиц оксида алюминия составил  $14,90 \pm 0,80 \mu\text{м}$ , что в 1,06 раз меньше аналогичного показателя в группе контроля.

2. Специфичной реакцией на воздействие нанодисперсных частиц оксида алюминия, является уменьшение доли синусоидных пространств тканей печени за счет наполнения их кровью.

3. Специфичной реакцией на воздействие микроразмерных частиц является увеличение доли синусоидных пространств тканей печени без резкого увеличения кровяных скоплений.

4. Характер реакции тканей печени на воздействие наноразмерных частиц оксида алюминия зависит от общей удельной поверхности частиц, действующих на организм, превышение величины общей удельной площади поверхности частиц равной  $80 \text{ м}^2$  при водит к тому, что кровенаполнение и тромбоз прогрессирует без видимых компенсаторных изменений; в группе животных, подвергнутых воздействию наночастиц с общей удельной площадью поверхности  $95 \text{ м}^2$ , средняя

протяженность свободного синусоидного пространства в 1,3 раза меньше синусоидного пространства, чем у животных из группы контроля, и в 1,76 раз меньше, чем в группе животных, подвергнутых воздействию микроразмерных частиц, где общая удельная площадь поверхности частиц составила  $0,6 \text{ м}^2$ ; в группе животных, подвергнутых воздействию наночастиц с общей удельной площадью поверхности  $95 \text{ м}^2$ , средняя толщина свободного синусоидного пространства составила в 2,12 раза меньше толщины синусоидного пространства группы контроля и в 4 раз меньше, чем в группе животных, подвергнутых воздействию микроразмерных частиц, где общая удельная площадь поверхности частиц составила  $0,6 \text{ м}^2$ .

5. Специфической реакцией, на воздействие наночастиц оксида алюминия является повреждение ядер гепатоцитов. При экспозиции наноразмерными частицами оксида алюминия повреждения ядер составила 7 %, что больше чем в группе контроля в 4,4 раза и больше чем в группе экспозиции микрочастицами в 4 раза.

6. Неспецифической реакцией на действие частиц оксида алюминия является формирование

воспаления, которое более выражено при воздействии наноразмерных частиц, а специфической реакцией на действие микроразмерных частиц является апоптоз гепатоцитов на уровне 3%.

7. Степень тяжести наносимого урона тканям печени и мозга выше при воздействии наноразмерного оксида алюминия по сравнению с микроразмерным аналогом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bange D, Gary R; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (2002). NY, NY: John Wiley & Sons; Abrasives. Online Posting Date: December 20, 2002.
2. O'Neil, M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 61.
3. Вакалова Т.В., Хабас Т.А., Эрдман С.В., Верещагин В.И. Практикум по основам технологии тугоплавких неметаллических

- и силикатных материалов. – Томск: Изд. ТПУ, 1999. 160 с.
4. Englert N. Fine particles and human health-a review of epidemiological studies. Toxicol. Lett. 2004; 149: 235-242.
  5. EPA (Environmental Protection Agency) National ambient air quality standards for particulate matter; final rule. Fed Reg. 1997; 62: 38651.
  6. Leigh HD; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (1997). NY: John Wiley & Sons; Refractories. Online Posting

- Date: December 4, 200.
7. IAI (International Aluminium Institute) Alternative source data, Aluminium recovered from purchased or tolled scrap. 2005. [online] Cited 27 November 2005 Available from www.world-aluminium.org/iai/stats/.
  8. Игнатова А.М., Землянова М.А., Степанко М.С., Игнатов М.Н. Определение морфометрических характеристик микродисперсной системы оксида алюминия методом анализа изобра-

- жений. // Программные системы и вычислительные методы. - 2017. - № 3. - С. 70-85.
9. Шевцов П.Н. Влияние ионов алюминия на фосфорилирование тубулина и микротулярных белков мозга / П.Н. Шевцов, Г.Ш. Бурбаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1999. – №9.
  10. Karlik S.J., Eichhorn G.L., Crapper D.R. Molecular interactions of aluminum with DNA. Neurotoxicology. 1980a; 1: 83-88.

## REFERENCES:

1. Bange D, Gary R; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (2002). NY, NY: John Wiley & Sons; Abrasives. Online Posting Date: December 20, 2002.
2. O'Neil M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 61.
3. Vakalova T.V., Habas T.A., Erdman S.V., Vereshchagin V.I. Workshop on the basics of the technology of refractory non-metallic

- and silicate materials. – Tomsk: Izd. TPU, 1999. 160 p. (in Russian).
4. Englert N. Fine particles and human health-a review of epidemiological studies. Toxicol. Lett. 2004; 149: Pp. 235-242.
  5. EPA (Environmental Protection Agency) National ambient air quality standards for particulate matter; final rule. Fed Reg. 1997; 62: 38651.
  6. Leigh HD; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. (1997). NY: John Wiley & Sons; Refractories. Online Posting

- Date: December 4, 200.
7. IAI (International Aluminium Institute) Alternative source data, Aluminium recovered from purchased or tolled scrap. 2005. [online] Cited 27 November 2005 Available from www.world-aluminium.org/iai/stats/.
  8. Ignatova A.M., Zemlyanova M.A., Stepanko M.S., Ignatov M.N. Determination of morphometric characteristics of the microdisperse system of aluminum oxide by image analysis. // Software systems and

- computational methods. - 2017. - No. 3. - Pp. 70-85. (in Russian).
9. Shevtsov P.N. Influence of aluminum ions on phosphorylation of tubulin and microtubular proteins of the brain / P.N. Shevtsov, G.Sh. Burbaeva // Korsakov journal of neurology and psychiatry. - 1999. - No. 9. (in Russian).
  10. Karlik S.J., Eichhorn G.L., Crapper D.R. Molecular interactions of aluminum with DNA. Neurotoxicology. 1980a; 1: Pp. 83-88.

A.M. Ignatova, M.A. Zemlyanova

## BIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE IMPACT OF ALUMINUM OXIDE MICRO- AND NANOPARTICLES ON THE ORGANISM OF LABORATORY ANIMALS IN CONDITIONS OF ACUTE TOXICITY

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614000, Perm, Russian Federation

Aluminum oxide nanoparticles widely used in the production are part of many consumer goods, such as pharmaceuticals, food additives etc. The study of the biological hazard of aluminum oxide is of greatest relevance to other aluminum compounds, and the increasing demand for aluminum oxide nanomaterials emphasizes the need to identify specific mechanisms of action of its nanoparticles in comparison with larger micro-sized analogues.

It has been found that a specific response from the nervous system to a single intragastric injection of aluminum oxide nanoparticles was a change in the morphometric parameters of the neurons of the granular layer and basket neurons of the molecular layer of the cerebellum of the brain, so the size of the neurons of the granular layer of the cerebellum in rats increases by 1,2 times and the size of the basket neurons of the molecular layer of the cerebellum in rats decreases by 1,1 times relative to similar indicators when exposed to microparticles.

In case of intragastric administration of the aluminum oxide nanoparticles, the blood filling of sinusoid spaces of liver tissues, thrombosis progressing without visible compensatory changes, and damage to the nuclei of hepatocytes occur in comparison to an increase in the proportion of sinusoid spaces of liver tissues without a sharp increase in blood accumulations and apoptosis of hepatocytes at the level of 3% specific to the injection of aluminum oxide microparticles.

The nature of the liver tissue reaction depends on the total specific surface area of the active particles: when exceeding the value of 80 m<sup>2</sup>, reactions specific for the action of nanoparticles are manifested.

**Keywords:** aluminum oxide, acute toxicity, liver, brain, cerebellum, image analysis, industrial ecology.

Quote: A.M. Ignatova, M.A. Zemlyanova. Biological assessment of the impact of aluminum oxide micro- and nanoparticles on the organism of laboratory animals in conditions of acute toxicity. Toxicological Review. 2020; 3:33-40.

Материал поступил в редакцию 15.02.2019 г.