

Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, М.А. Землянова<sup>1</sup>, В.Н. Звездин<sup>1</sup>, О.В. Лебединская<sup>2</sup>, С.В. Мелехин<sup>2</sup>, Е.В. Саенко<sup>3</sup>,  
Р.Р. Махмудов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,  
Пермь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, Российская Федерация

<sup>3</sup> Институт технической химии Уральского отделения РАН, Пермь, Российская Федерация

## Морфологические особенности тканей внутренних органов и систем при воздействии нанодисперсного оксида марганца (III, IV)

*Исследование морфологических особенностей тканей внутренних органов экспериментальных животных при однократном внутрижелудочном введении водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в дозах 2000, 3500 и 5000 мг/кг продемонстрировало комплекс морфологических изменений в виде нарушения кровообращения вплоть до стаза крови и кровоизлияний, приводящих к изменению структуры органов, усиленному апоптозу клеток; активизацию макрофагальной системы в виде пролиферации и фагоцитоза макрофагами продуктов разрушения клеток; гипертрофию лимфоидной ткани в органах иммуногенеза и формирование лимфогистиоцитарных инфильтратов в паренхиматозных органах, органах центральной нервной системы. В случае введения микроразмерного аналога в тех же дозах морфологические изменения в системе кровообращения, макрофагальной системе и органах иммуногенеза обнаружены преимущественно при применении дозы в 5000 мг/кг. Изменения носили значительно менее выраженный характер и заключались в активации макрофагальной системы в печени в виде активизации клеток Купфера, пролиферации лимфоидной ткани в селезенке, лимфогистиоцитарных инфильтратов средних размеров в печени и почках.*

**Ключевые слова:** нанодисперсный и микродисперсный оксид марганца (III, IV), морфологические изменения.

18

### Введение

Наряду с информационными и биотехнологиями нанотехнологии являются фундаментом научно-технической революции в XXI в., одним из наиболее перспективных и востребованных направлений науки, технологий и промышленности в индустриально развитых странах.

По оценкам экспертов исследовательского агентства Global Industry Analysts, Inc. (США), мировой объем рынка продукции наноиндустрии в 2008 г. составил около 700 млрд долларов США. К 2015 г. прогнозируемый объем рынка возрастет до 1,2–1,5 трлн долларов США. Рынок нанопродукции России, составляющий сегодня порядка 81 млрд рублей, вырастет к 2016 г. до 1 трлн рублей,

N.V. Zaitseva<sup>1</sup>, M.A. Zemlyanova<sup>1</sup>, V.N. Zvezdin<sup>1</sup>, O.V. Lebedinskaya<sup>2</sup>, S.V. Melekhin<sup>2</sup>,  
E.V. Sayenko<sup>3</sup>, R.R. Makhmudov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> E.A. Wagner Perm State Medical Academy, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Technical Chemistry, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

## Toxicological Evaluation of Nanodispersed Manganese Oxide (III, IV) Effect on Morphological Peculiarities of Different Tissues Under Experiment

*The study of morphological features of tissue organs of experimental animals after a single intragastric administration of an aqueous suspension nanodispersed manganese (III, IV) at doses of 2000, 3500 and 5000 mg/kg showed complex of morphological changes in the form of circulatory disorders up to hemostasis and bleeding which lead to changes in the structure of organs, enhanced apoptosis, activation of macrophage system by proliferation and macrophage phagocytosis of degradation products of cells, hypertrophy of lymphoid tissue of immune system; development of histiocytic infiltrates in parenchymal organs and central nervous system. With the introduction of microsized analogues in the same doses of the morphological changes in the circulatory system, macrophage system and immune organs found predominantly in a dose of 5000 mg/kg. Changes were less significant and were presented as activation of macrophages in the liver in the form of activation of Kupffer cells, proliferation of lymphoid tissue in the spleen, lymph histiocytic infiltrates in the liver, kidney, medium size.*

**Key words:** nanoparticles and microparticles of manganese oxide (III, IV), morphological changes.

т.е. более чем в 10 раз, а доля отечественной продукции наноиндустрии в общем объеме продукции наноиндустрии, реализованной на мировом рынке высоких технологий, составит около 3,0% при 0,04% в 2008 г. [1, 2].

Формирование национальной наноиндустрии, обозначенное Программой развития наноиндустрии в Российской Федерации до 2015 г., как важнейшее приоритетное стратегическое направление, определяющее новые подходы к преобразованию отечественной промышленности, диктует необходимость системного развития работ по изучению потенциальных угроз в сфере жизнедеятельности человека, связанных с мировым развитием и распространением нанотехнологий и нанобиотехнологий.

Прогнозируемый рост экономики, вызванный внедрением нанотехнологий, требует ясного понимания всех возможных рисков для здоровья, связанных с их использованием [3, 4]. Наличие совершенно иных физико-химических свойств у наноматериалов может обуславливать и другие виды биологического, в т.ч. токсического, действия, чем у веществ в обычном физико-химическом состоянии [3]. В связи с постоянным увеличением контакта населения с продуктами наноиндустрии в различных сферах производства и потребления особую значимость приобретают вопросы токсиколого-гигиенической оценки безопасности наноматериалов для здоровья человека.

Недостаточная изученность особенностей проникновения, локализации и развивающихся морфологических эффектов действия наноразмерных частиц в органах и тканях при поступлении в организм диктует необходимость изучения структурных изменений тканей внутренних органов в эксперименте для прогнозирования и разработки критериев безопасности продукции, содержащей в своем составе наночастицы.

В перечень синтезируемых наноматериалов входит нанодисперсный оксид марганца, являющийся высокоперспективным для использования в качестве активной субстанции в производстве магнитных материалов, сорбентов, катализаторов, полупроводниковых термисторов [2]. При этом возможно прямое экспонирование персонала, участвующего в процессе производства, и населения, являющегося потребителями данной продукции.

Предварительная оценка потенциальной опасности для здоровья человека, выполненная в соответствии с «Методическими рекомендациями по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека» (МР 1.2.2522-09), на основании аналитического обобщения результатов собственных исследований и данных аннотируемой литературы о физико-химических, молекулярно-биологических, биохимических, цитологических, экологических характеристиках свидетельствует об опасности нанодисперсного оксида марганца для здоровья человека (критерий «частной» опасности D составил 1,75, что соответствует диапазону 1,111–1,779 — «средняя степень потенциальной опасности» [5, 6]) и требует дальнейших токсиколого-гигиенических исследований. Вместе с тем практически отсутствуют сведения о морфологических особенностях тканей внутренних органов и систем при воздействии на них наночастиц оксида марганца.

**Цель работы:** исследовать и оценить морфологические особенности тканей внутренних органов и систем при воздействии нанодисперсного оксида марганца (III, IV).

## Материалы и методы

В экспериментальных условиях была изучена водная суспензия нанодисперсного оксида марганца (III, IV), полученная методом непосредственного взаимодействия ионов  $Mn^{2+}+MnO_4^-$  в присутствии нанореакторов — мицелл цетилтриметиламмония бромид (СТАВ,  $C_{16}H_{33}(CH_3)_3NBr$ ) [6]. Использование мицелл поверхностно-активного вещества предотвращало рост частиц и позволило синтезировать стабилизированные частицы определенных размеров, коррелирующие с размерами мицелл [7]. 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. Оценка размера и формы нано- и микродисперсных частиц вещества в водной суспензии выполняли методом динамического светорассеяния на анализаторе «Horiba LB-550» (Япония) и на лазерном анализаторе «Microtrac S3500» (США), соответственно. Удельную площадь поверхности ( $S_{ВЕТ}$ ) частиц определяли методом ВЕТ (Брунауэра, Эммета и Тейлора) [8], текстурные параметры — сорбцией азота при температуре  $-196\text{ }^\circ\text{C}$  на анализаторе «ASAP 2020» (Micromeritics, США). Концентрацию частиц в водной суспензии определяли методом атомно-адсорбционной спектроскопии с ацетилено-воздушным пламенем на анализаторе «Perkin Elmer 3110» (Perkin Elmer Inc., США).

Оценку морфологических особенностей тканей внутренних органов и систем 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 оксида марганца (III, IV) в концентрации 41 мг/мл вводили животным 1-й, 2-й, 3-й опытной группы однократно зондово внутрижелудочно в дозах 2000, 3500 и 5000 мг/кг, соответственно. Животным 1-й, 2-й, 3-й группы сравнения в аналогичных дозах и таким же способом вводили микродисперсный водный раствор оксида марганца (III, IV) в концентрации 54,6 мг/кг. Животным 1-й, 2-й, 3-й контрольных групп вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме (1,3; 2,3 и 3,0 мл). Объем, превышающий 1,5 мл, вводили в 2 приема с интервалом 30 мин. Срок наблюдения за животными после введения тестируемых веществ составил 14 сут. В ходе наблюдения оценивали летальный эффект, среднее время гибели животных, клиническую картину развития интоксикации.

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  $23,0\pm 2,0\text{ }^\circ\text{C}$ , 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, селезенку, почки, сердце, полу-

шария головного мозга, мозжечок. Органы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем заливали в парафин. Серийные срезы с блоков окрашивали гематоксилином и эозином. Визуализацию микропрепаратов осуществляли на световом микроскопе «Micros» (Австрия) при увеличении  $\times 100$ – $1000$ .

### Результаты и обсуждение

Исследованная в эксперименте водная суспензия нанодисперсного оксида марганца (III, IV) имела структуру бернессита. Размер частиц в 97,8% случаев от общего количества частиц в дисперсном растворе составил 34–39 нм, форма — несферическая. Микродисперсный аналог имел размер частиц в 98,0% случаев 5,5–37,0 мкм, форма — несферическая. Удельная площадь поверхности наночастиц составила 150,23 м<sup>2</sup>/г, что в 1,2 раза выше удельной площади поверхности микродисперсного аналога.

Острая токсичность (LD<sub>50</sub>, LD — летальная доза) наноразмерного и микроразмерного оксидов марганца (III, IV) в дисперсных растворах составила, соответственно, 2340 (3-й класс опасности) и 6000 мг/кг (4-й класс опасности). Гибель экспериментальных животных при введении нанодисперсного оксида марганца (III, IV) отмечалась преимущественно в 1-е сут, при введении микродисперсного раствора — в период от 24 до 48 ч. Клиническая картина интоксикации была однотипной и имела общий неспецифический характер.

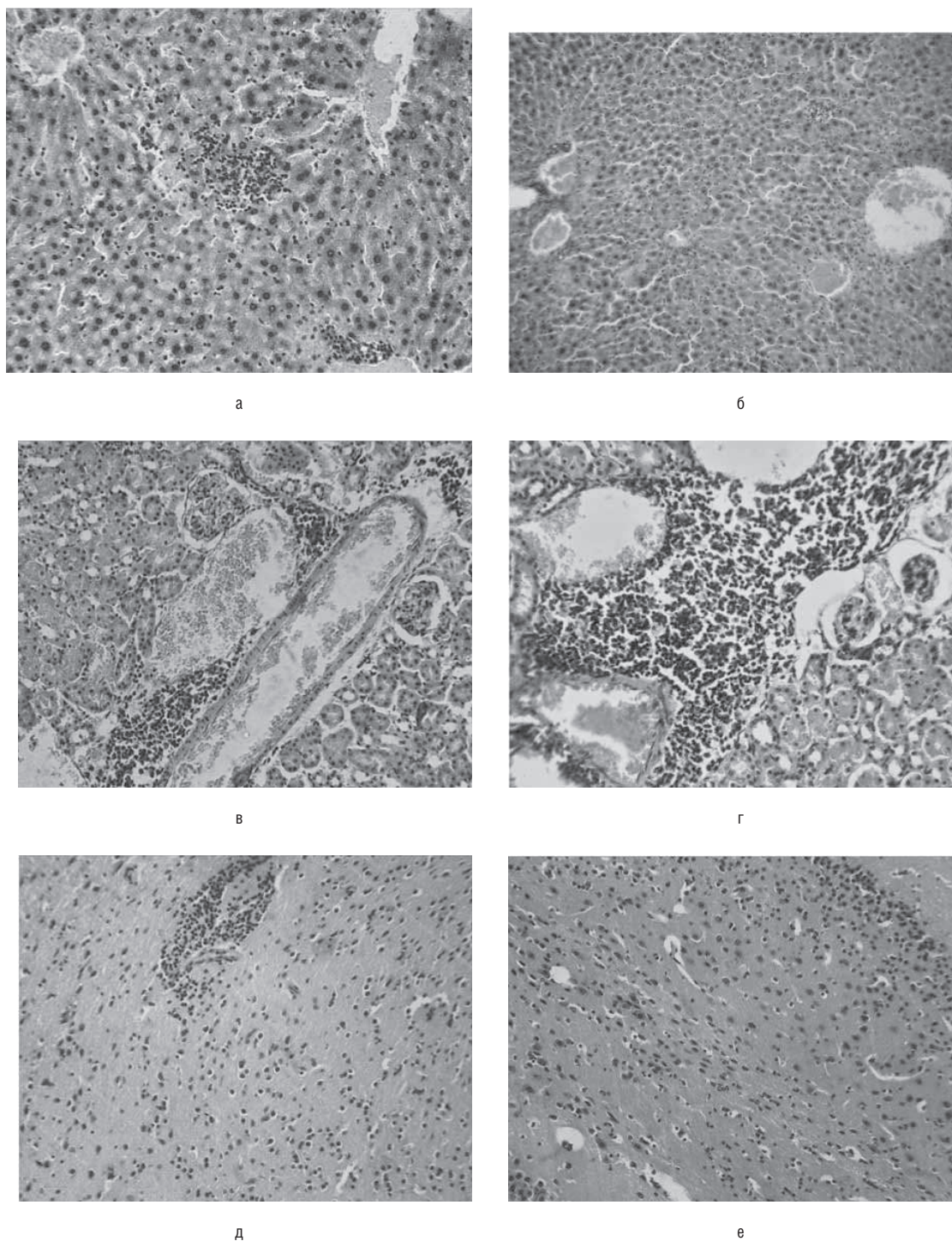
Результаты морфологических исследований свидетельствуют, что после введения водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в дозе 2000 мг/кг у погибших животных через 1 сут от начала эксперимента регистрировались изменения в структуре тканей всех изученных органов. Обнаружено умеренное расширение и полнокровие венозных сосудов в печени, почках, головном мозге. У животных группы сравнения изменений и нарушений в системе кровообращения не выявлено, морфология соответствовала контролю. При введении нанодисперсных частиц зафиксирована лимфогистиоцитарная инфильтрация разной степени выраженности в паренхиматозных органах. Определялись единичные перипортальные, перисинусоидальные лимфоидные инфильтраты средних и крупных размеров в печени, многочисленные мелкоочаговые межканальцевые — в почках, диффузная лимфоидная инфильтрация — в рыхлой соединительной ткани перикарда сердца. Инфильтрация органов лимфоцитами была настолько активной, что мелкоочаговые лимфоидные инфильтраты обнаруживались даже в веществе больших полушарий головного мозга и в коре мозжечка. Это свидетельствует о преодолении гематоэнцефалического барьера. Наблюдался заметный периваскулярный отек наружного зернистого и пирамидного слоя серого и некоторых участков белого вещества больших полушарий головного мозга. В группе сравнения изменений лимфоидной ткани в органах иммуногенеза (селезенка, тимус) не обнаружили. У животных опытной группы отмечено увеличение числа клеток макрофагальной системы, их активизация и дифференцировка в печени, почках, не выявленные у животных группы сравнения. Во многих печеночных дольках синусоидные капилляры расширены с умеренной активацией в стенке звездчатых макрофагов (клетки Купфера). Большое число почечных телец имело капсулы с расширенными

просветами, а в части сосудистых клубочков отмечалась гипертрофия мезангиальных клеток, выполняющих фагоцитарную функцию.

Результаты морфологических исследований показали, что введение водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в дозе 3500 мг/кг у погибших животных в 1-е сут приводит к еще более выраженным морфологическим изменениям в тканях изученных органов. Отмечено резкое расширение и полнокровие венозных сосудов печени, почек. При умеренном расширении венозных сосудов в сердце было заметно переполнение кровью микроциркуляторного русла миокарда и эпикарда, а также камер сердца. В миокарде определялись тонкостенные полости с неровными контурами, выстланные эндотелием, с форменными элементами в них. Обнаружены кровоизлияния в корковом и мозговом веществе почек с расположением эритроцитарных масс не только между канальцами, но и вокруг почечных телец. В печени выявлялись дольки с дезинтегрированными балками, с резко расширенными синусоидными капиллярами и стазом эритроцитов в них. Многие гепатоциты имели гипертрофированные ядра (рис. 1, а). У животных группы сравнения наблюдалось расширение синусоидных капилляров печени (рис. 1, б) и сосудов микроциркуляторного русла почки.

Во всех исследованных органах животных опытной группы имели место пролиферативные процессы клеток макрофагальной системы и лимфоидного ряда. В печени клетки Купфера были увеличены в размерах и вдавались в просвет синусоидных капилляров, часто отделяясь от их стенок. Мезангиальные клетки в почечных тельцах гипертрофированы. В селезенке преобладала красная пульпа с явлениями выраженной диффузно-очаговой лимфатизации и умеренной гиперемии с повышенным числом мегакариоцитов. В результате гемолиза эритроцитов в красной пульпе определялся как свободный гемосидерин, так и гемосидерин, содержащийся в цитоплазме сидерофагов. Лимфоидные узелки белой пульпы органа имели средние и крупные размеры без типичного подразделения на зоны с очагами разрежения, заметным апоптозом лимфоидных элементов и скоплением клеточного детрита. Хорошо заметны гипертрофированные стромальные клетки и макрофаги, фагоцитирующие детрит и апоптотные тельца. Пролиферация клеток лимфоцитарного и макрофагального ряда приводила к лейкоцитарной инфильтрации паренхиматозных органов: выявлялись многочисленные перипортальные и внутридольковые лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты в печени, периваскулярные и межканальцевые — в почках (рис. 1, в). В группе сравнения отмечались ограниченные признаки лимфоидной пролиферации только в печени и почках (рис. 1, г); активации макрофагальной системы практически не зарегистрировано. В опытной группе обнаруживали более крупные, чем в предыдущей группе, лимфоидные инфильтраты в белом веществе больших полушарий головного мозга и мозжечка. В ткани головного мозга периллюлярный и периваскулярный отек усиливался, особенно в коре больших полушарий (рис. 1, д). В группе сравнения аналогичных изменений выявлено не было (рис. 1, е).

Наибольшие изменения структуры тканей изученных органов экспериментальных животных обнаружили после введения водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) в дозе 5000 мг/кг. У погибших животных через 1 сут от начала эксперимента отметили выраженные расстройства кровообращения в виде резкого расширения



**Рис. 1 (а–е).** Морфологические изменения при однократном внутривенном введении в дозе 3500 мг/кг водного раствора нанодисперсного оксида марганца (III, IV) (а, в, д) и водного раствора микродисперсного оксида марганца (III, IV) (б, г, е); а, б — печень; в, г — левая почка; д, е — кора больших полушарий. Окраска гематоксилином и эозином. а–е — об.  $\times 20$ , ок.  $\times 10$ .

и заполнения эритроцитами практически всех кровеносных сосудов (особенно венозных) в изученных органах. Между расширенными и полнокровными сосудами в рыхлой соединительной ткани мягкой мозговой оболочки выявлялась диффузно-очаговая лейкоцитарная инфильтрация и очаговые кровоизлияния. По сравнению с пре-

дыдущими группами в сером и белом веществе головного мозга перипеллюлярный и периваскулярный отек был более заметным. Повышенный объем рыхлой волокнистой соединительной ткани и жировых клеток определялся во многих участках срезов миокарда сердца. Расширенные капилляры, проходившие между кардиомиоцитами, были

полнокровны. У животных группы сравнения наблюдалось значительное расширение и полнокровие синусоидных капилляров печени, сосудов почки, незначительное расширение сосудов мягкой мозговой оболочки без явлений стаза крови. В опытной группе имела место диффузная и среднеочаговая лимфоидная инфильтрация в мио- и эпикарде. Определялось значительное увеличение полости капсул почечных телец, расширение и разрушение апикальных частей эпителиальных клеток канальцев в корковом веществе почек. В мозговом веществе встречались многочисленные кровоизлияния. В печени была слабо выражена дольчатость с нарушением балочного типа строения долек. Определялось умеренное число гепатоцитов с гипертрофией и гиперхромией ядер, в расширенных синусоидных капиллярах выявлены многочисленные «лимфоидные пробки». Наблюдалась деструкция печеночных клеток с явлениями некроза. Яркая пролиферативная реакция лимфоидной ткани отмечалась в лимфоидных органах. Лимфоидные узелки белой пульпы селезенки приобретали большие размеры с тенденцией к сливанию, но не имели герминативных центров; зафиксирован выраженный апоптоз лимфоцитов с большим количеством клеточного детрита и гипертрофированных макрофагов, фагоцитирующих его. В красной пульпе органа определялась выраженная диффузно-очаговая лимфоидная инфильтрация и массивные кровоизлияния. В паренхиматозных органах увеличено число лимфогистиоцитарных очаговых инфильтратов крупных размеров: в печени — множественные периваскулярные, внутридольковые; в почках — периваскулярные, межканальцевые, вокруг почечных телец. Зафиксирована более активная, по сравнению с предыдущими группами, реакция макрофагальной системы в печени, почках. В печени клетки Купфера активизировались, увеличивались в размерах, дифференцировались в макрофаги и выходили в просвет синусоидных капилляров. В почках зарегистрирована реакция многих мезангиальных клеток. В группе сравнения отмечали выраженные признаки активации макрофагальной системы в печени в виде активизации клеток ретикулоэндотелиальной системы; также отмечена пролиферация лимфоидной ткани в селезенке, лимфогистиоцитарные инфильтраты средних размеров в печени и почках.

При введении водной суспензии нанодисперсного оксида марганца в тканях всех изученных внутренних органов экспериментальных животных наблюдали комплекс морфологических изменений, которые включали нарушения кровообращения вплоть до стаза крови и кровоизлияний, приводящих к нарушению нормальной структуры органов; усиление апоптотических процессов; активацию макрофагальной системы в виде дифференцировки, пролиферации и активного фагоцитоза сформированными макрофагами продуктов разрушения клеток и эритроцитов; размножение клеток лимфоидного ряда, ведущее к гипертрофии лимфоидной ткани в органах иммуногенеза и формированию лимфогистиоцитарных инфильтратов в паренхиматозных органах и органах центральной нервной системы. При этом с увеличением дозы тестируемого вещества степень выраженности и распространенности морфологических изменений увеличивались. При введении микроразмерного оксида марганца морфологические изменения в системе кровообращения паренхиматозных органов, макрофагальной системе и органах иммуногенеза выявлены преимущественно в дозе 5000 мг/кг. Изменения носили значительно менее выраженный характер по сравнению с таковыми при введении нанодисперсных частиц.

Характер морфологических изменений при действии водной суспензии нанодисперсного оксида марганца определяется, вероятно, рядом физических свойств. Значительная удельная площадь поверхности наночастиц и несферическая форма способствуют снижению скорости их выведения из организма фагоцитирующими клетками иммунной системы и обуславливают возрастание времени контакта частиц с тканями [5]. Эти факты объясняют выявленные нарушения в сосудистой системе органов и высокую степень активности макрофагов в тканях.

Известно, что наночастицы оксида марганца при взаимодействии с клеточными мембранами стимулируют избыточное образование активных форм кислорода [9–11]. Активация перекисного окисления липидов и избыточная продукция активных форм кислорода из поврежденных мембран приводят к индукции выработки цитокинов (в основном фактора некроза опухоли альфа) и повреждению ДНК, что может вызывать активацию факторов транскрипции, в частности NF- $\kappa$ B, отвечающего за полигенную экспрессию. В результате запускается апоптотический механизм преждевременной клеточной гибели [12]. Данные свойства наночастиц оксида марганца объясняют установленную в эксперименте высокую степень апоптотических процессов, приводящих к нарушению структуры изученных органов и активации макрофагальной и лимфоидной системы.

Морфологические признаки отрицательного воздействия наночастиц оксида марганца на органы центральной нервной системы, имеющие характер периваскулярных и периваскулярных отеков, а также лимфоцитарной инфильтрации мягкой мозговой оболочки и ткани коры больших полушарий и мозжечка, согласуются с известными данными о появлении нейродегенеративных нарушений уже через 2–3 нед экспозиции и о накоплении в клетках головного мозга наночастиц оксида марганца в эксперименте [13, 14].

## Заключение

Таким образом, результаты морфологических исследований по влиянию водной суспензии нанодисперсного оксида марганца (III, IV) на структуру тканей внутренних органов экспериментальных животных демонстрируют сосудистые нарушения, приводящие к кровоизлияниям и некротическим изменениям в паренхиматозных органах (печени, почках); выраженной лимфоидной пролиферации и активации макрофагальной системы в паренхиматозных органах и органах центральной нервной системы (в больших полушариях головного мозга, мозжечке). Степень выраженности и распространенности нарушений зависит от дозы нанодисперсного оксида марганца (III, IV). При этом установленные морфологические изменения могут носить компенсаторный характер, ряд из них имеет признаки иммунных и аутоиммунных реакций, что находит подтверждение в работах других авторов и может быть объяснено особыми физико-химическими свойствами наночастиц оксида марганца (III, IV). Водная суспензия микродисперсного оксида марганца вызывает морфологические изменения в системе кровообращения, макрофагальной системе и органах иммуногенеза преимущественно в наибольшей из изученных доз. Глубина и распространенность изменений значительно менее выражены относительно морфологических изменений при введении нанодисперсных частиц.

## REFERENCES

1. *Programma razvitiya nanoindustrii v Rossiiskoi Federatsii do 2015 g* [The program of nanoindustry development in the Russian Federation up to 2015] Available at: [http://www.portalnano.ru/read/documents/met/mon-sm-538\\_16\\_16072010/program\\_2015](http://www.portalnano.ru/read/documents/met/mon-sm-538_16_16072010/program_2015) (accessed 08.10.2012).
2. *Marketingovoe issledovanie rynka nanoporoshkov (ver. 5): Analiticheskii otchet ot 16.12.2011* [Marketing research of nanopowders (ver. 5): The analytical report of 16.12.2011] Available at: <http://www.research-techart.ru/-report-/nanopowder-market.htm> (accessed 02.10.2012).
3. Onishchenko G.G. Security Strategy of nanoindustry. *Zdorov'e nasele-niya i sreda obitaniya — Public health and environment*. 2011; 5: 4–8.
4. Onishchenko G.G., Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A. *Gigienicheskaya identifikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshtesredovoi ekspozitsii khimicheskikh faktorov* [Hygienic identification of health consequences by exogenous chemical exposure factors]. Pod red. G.G. Onishchenko [G.G. Onishchenko (editor)]. Perm; Knizhnyi format. 2011. 529 p.
5. Zaitseva 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. Hygienic and toxicological safety estimation of nano- and microdispersed manganese oxide (III, IV). *Voprosy pitaniya — Nutritional issues*. 2012; 5; 81: 13–19.
6. Gyrdasova O.I., Krasil'nikov V.N., Bazuev G.V. Synthesis of micro- and nanosized manganese oxides from hydrated manganese oxalates and products of their chemical modification with ethylene glycol. *Neorg.khimiya — Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 2009; 7: 1097–1102.
7. Uaitsaids Dzh., Eigler D., Anders R. *Nanotekhnologiya v blizhaish-em desyatiletii. Prognoz napravleniya issledovaniy* [Nanotechnology in the coming decade. Forecast research directions]. Pod red. M.K. Roko, R.S. Uil'yamsa i P. Alivisatos [M.K. Roco, R.S. Williams and P. Alivisatos (editors)]. Moscow; Mir. 2002. 292 p. (Translation from English)
8. Greg S., Sing K. *Adsorbtsiya, udel'naya poverkhnost', poristost'* [Adsorption, surface area and porosity]. Moscow; Mir. 1984. 306 p. (Translation from English)
9. Lison D., Lardot C., Huaux F., Zanetti G., Fubini B. Influence of particle surface area on the toxicity of insoluble manganese dioxide dusts. *Arch. Toxicol.* 1997; 71: 725–729.
10. Oberdorster G. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspective*. 2005; 7: 823–839.
11. Pahl H.L. Activators and target genes of Rel/NF- $\kappa$ B transcription factors. *Oncogene*. 1999; 18: 6853–6866.
12. Sakon S., Xue X., Takekawa M., Sasazuki T., Okazaki T., Kojima Y., Piao J.H., Yagita H., Okumura K., Doi T., Nakano H. NF- $\kappa$ B inhibits TNF-induced accumulation of ROS that mediate prolonged MAPK activation and necrotic cell death. *EMBO J.* 2003; 22: 3898–3909.
13. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004; 16: 437–445.
14. Ostiguy C., Malo S., Asselin P. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse: rapport IRSST N° 339. *Montreal*. 2003. 41 p.

## FOR CORRESPONDENCE

**Zaitseva Nina Vladimirovna**, PhD, Professor, RAMS academician, Honored Worker of Science of Russian Federation, Director of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

**Address:** 614045, Perm, Monastyrskaya St., 82; **tel.:** (342) 237-25-34; **e-mail:** root@fcrisk.ru

**Zemlyanova Marina Aleksandrovna**, PhD, Head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

**Address:** 614045, Perm, Monastyrskaya St., 82; **tel.:** (342) 236-39-30; **e-mail:** zem@fcrisk.ru

**Lebedinskaya Olga Vital'evna**, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Perm State Medical Academy named after Ac. E.A. Wagner

**Address:** Perm, 614000, Petropavlovskaya St., 26; **tel.:** (342) 217-10-30; **e-mail:** lebedinska@mail.ru

**Zvezdin Vasilii Nikolaevich**, Junior Research Worker, Cytogenetics laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

**Address:** 614045, Perm, Monastyrskaya St., 82; **tel.:** (342) 237-25-34; **e-mail:** zvezdin@fcrisk.ru

**Saenko Ekaterina Vladimirovna**, PhD, Senior Research Worker, Laboratory of Multiphase Dispersible Systems, Institute of Technical Chemistry Ural Branch of Russian Academy of Sciences

**Address:** 614013, Perm, Ac. Koroleva St., 3, **tel.:** (342) 237-82-72; **e-mail:** saenko\_ekaterina@mail.ru

**Melekhin Sergei Vladimirovich**, Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Perm State Medical Academy named after Ac. E.A. Wagner

**Address:** Perm, 614000, Petropavlovskaya St., 26; **tel.:** (342) 217-10-30; **e-mail:** rector@psma.ru

**Makhmudov Ramiz Ragibovich**, PhD, Senior Research Worker, Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

**Address:** 614045, Perm, Ordzhonikidze St., 82; **tel.:** (342) 237-25-34; **e-mail:** bav@psu.ru