

ГИГИЕНА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК: 613.6.02

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СВИНЦА НА СОСТОЯНИЕ МИЕЛИНОВЫХ ОБОЛОЧЕК МОЗГА КРЫС

Лев Александрович Амромин¹, Иван Глебович Шеломенцев², Анастасия Валерьевна Тажигулова³

¹⁻³ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий», Екатеринбург, Россия

¹amrominla@ymrc.ru

Аннотация

Введение. Нарушения миелиновой оболочки сопутствуют некоторым неврологическим расстройствам. Ранее было показано, что экспозиция металлосодержащих наночастиц приводит к дезорганизации миелина в ЦНС.

Цель исследования – оценить воздействие наночастиц оксида свинца на миелиновые оболочки мозга крыс после интраназальной экспозиции.

Материалы и методы. Самки белых крыс подвергались интраназальному введению суспензии наночастиц свинца в течение 6 недель. Образцы ткани головного мозга были изучены посредством электронной микроскопии.

Результаты. Визуализированные миелиновые оболочки образцов базальных ядер и обонятельных луковиц были определены как нарушенные (316) и не нарушенные (225).

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают влияние НЧ PbO на состояние миелиновых оболочек ЦНС крыс, что согласуется с общей для металлосодержащих наночастиц тенденцией к нейротоксичности. **Выводы.** Нарушения миелиновой оболочки чаще встречаются в группе крыс, подвергнутых интраназальной экспозиции наночастиц оксида свинца.

Ключевые слова: наночастицы оксида свинца, миелиновая оболочка.

EFFECTS OF LEAD OXIDE NANOPARTICLES ON MYELIN SHEATHS IN THE RAT BRAIN

Lev A. Amromin¹, Ivan G. Shelomentsev², Anastasia V. Tazhigulova³

¹⁻³Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

¹amrominla@ymrc.ru

Abstract

Introduction. Myelin sheath abnormalities are associated with some neurological disorders. It has been shown that exposure to metal-containing nanoparticles induces myelin breakdown in the central nervous system. **The aim of the study** - to evaluate effects of intranasal exposure to lead oxide nanoparticles on myelin sheaths in the rat brain. **Materials and methods.** A suspension of lead nanoparticles was administered intranasally to female albino rats during 6 weeks. Brain tissue samples were then examined by electron microscopy. **Results.** Observed myelin sheaths of the basal ganglia and olfactory bulb specimens were defined as impaired (316) or intact (225).

Discussion. Our findings confirm the adverse effect of PbO NPs on myelin sheaths of the CNS in rats, which is consistent with the general trend towards neurotoxicity for metal-containing nanoparticles. **Conclusions.** Myelin sheath disorders are more common in the group of rats following exposure to PbO NPs.

Keywords: lead oxide nanoparticles, myelin sheath.

ВВЕДЕНИЕ

Корректная передача электрических импульсов в ЦНС возможна благодаря миелиновой оболочке, которая окружает аксоны. Защита и изоляция сигнала, а также увеличение скорости передачи нейронных импульсов – главные функции этой мембранной структуры. Нарушение целостности миелиновой оболочки приводит к ошибкам в передаче сигнала аксонами, которые обуславливают различные поведенческие аномалии. Важность роли миелина в ЦНС человека подчеркивается широким спектром тяжелых неврологических расстройств, таких как лейкодистрофия, рассеянный склероз и периферические невропатии, все эти заболевания объединяет факт нарушения миелиновых оболочек [1]. Дезорганизованный и поврежденный миелин может активировать микроглию, которая может закрепить в организме повреждение миелина за счет высвобождения медиаторов воспалительного процесса [2]. Воздействие металлсодержащих наночастиц на миелиновые оболочки отмечалось исследователями и ранее, однако обширных исследований токсического воздействия наночастиц оксида свинца на миелин ранее не проводилось [3].

Цель исследования – оценить воздействие наночастиц оксида свинца (НЧ PbO) на миелиновые оболочки мозга крыс после интраназальной экспозиции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводился на аутбредных крысах-самках собственного разведения, по 14 животных в каждой группе. Средний возраст животных на начало эксперимента составил 3-4 месяца, масса тела – около 200 г. Крысы содержались в специально оборудованном помещении вивария, при условиях содержания, соответствующих «Международным руководящим принципам по этическим аспектам биомедицинских исследований на животных», разработанных CIOMS и ICLAS (2012).

Интраназальные введения осуществлялись зафиксированным животным без анестезии. В каждый носовой ход вводилось по 50 мкл суспензии наночастиц оксида свинца концентрацией 0,5 мг/мл три раза в неделю в течение 6 недель. Суммарная доза за весь экспозиционный период составила 0,9 мг на крысу. Контрольной группе вводили деионизированную воду в том же объеме. Эвтаназия осуществлялась путем быстрой декапитации.

Образцы головного мозга препорировали на кубики ~1 мм³. Ткани фиксировали в растворе 2,5 % глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере (pH=7,4) в течении 20 часов при температуре 4°C. Образцы постфиксировали в 1 % тетроксиде осмия на 0,1 М фосфатном буфере (pH=7,4) в течение 90 минут, обезвоживали в восходящей серии этанола и заливали в смолу Epon812. Тонкие

срезы (70 нм) вырезали с использованием ультрамикротомы Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Австрия) и помещали на медные сетки 200 mesh. Срезы были окрашены растворами ацетата уранила и цитрата свинца. Затем, срезы были визуализированы с использованием сканирующего электронного микроскопа (SEM) Hitachi REGULUS SU8220 в режиме STEM.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка ультраструктуры миелиновой оболочки методами STEM подтверждает наличие повреждений, как в обонятельных луковицах, так и в базальных ядрах (рис. 1).

Методами сканирующей-просвечивающей электронной микроскопии были изучены образцы обонятельных луковиц и базальных ядер головного мозга 14 крыс контрольной ($n=7$) и опытной ($n=7$) групп. Суммарно было ранжировано 541 уникальных участков миелиновых оболочек, 225 были определены как участки без нарушений, 316 как участки с повреждениями миелиновой оболочки.

Анализ STEM-изображений показал увеличение доли нарушенных миелиновых оболочек у животных, обработанных НЧ РbO, в обонятельных луковицах на 19 % по сравнению с контрольной группой, в базальных ядрах увеличение составило 21,8 % (рис. 2).

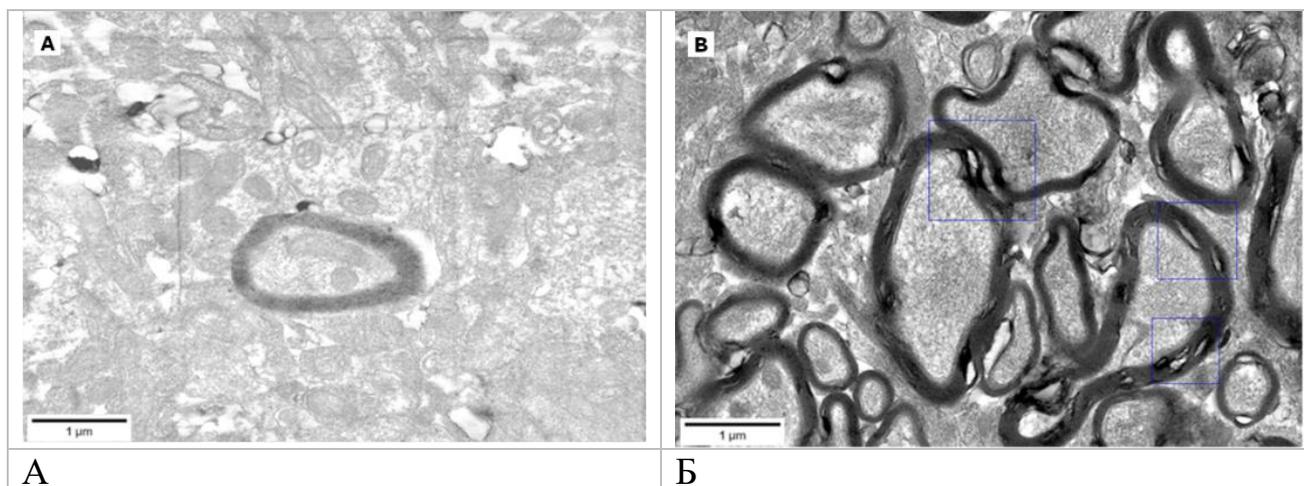


Рис. 1. Репрезентативные STEM-изображения миелиновых оболочек: (А) нормальные, (Б) нарушенные

Урон миелиновой оболочке представлен множественными кратерными отверстиями разного диаметра и окружности. Данная патология была обнаружена у всех крыс, получавших суспензию наночастиц оксида свинца.

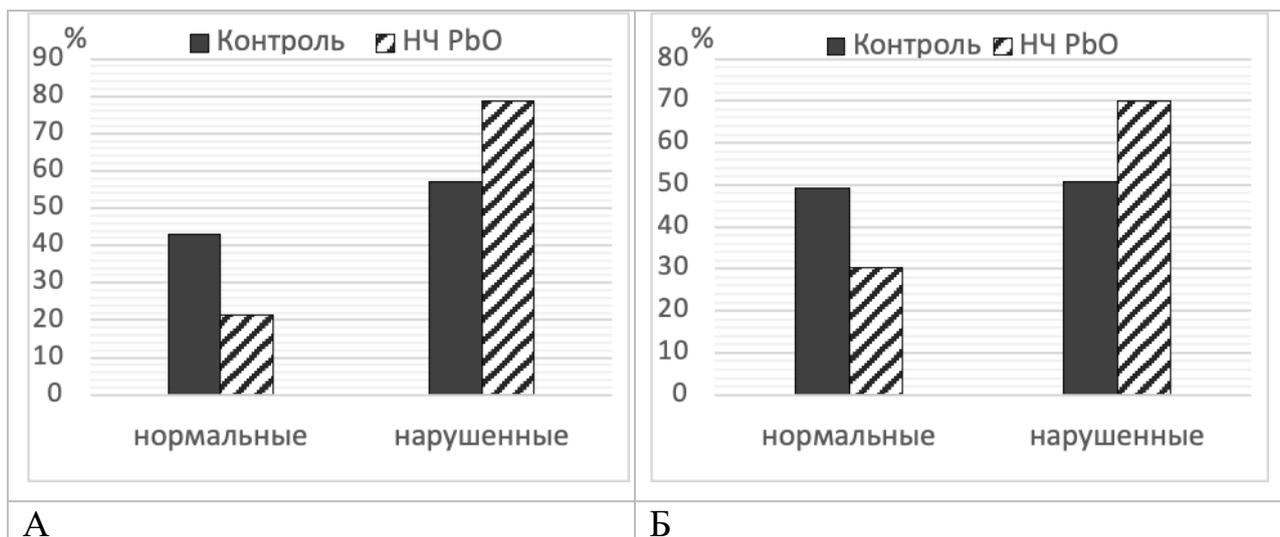


Рис. 2. Оценка повреждений ультраструктуры миелиновой оболочки по STEM-изображениям в контроле и в группе, обработанной НЧ РbО: (А) Обонятельные луковицы, (Б) Базальные ядра.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разрушение миелиновой оболочки было показано на ультраструктурном уровне методами сканирующей-просвечивающей электронной микроскопии. Нарушения могут быть характеризованы, как расслоение миелиновой оболочки с увеличением доли цитоплазмы на поврежденном участке. Стоит отметить, что данное нарушение имеет очаговый характер и не затрагивает всей протяженности исследуемых оболочек, оставаясь локализованным.

Подобные нарушения миелина были выявлены и ранее после ингаляционной экспозиции наночастиц свинца в обонятельных луковицах головного мозга, однако, данное исследование отличается большой выборкой с точного количества исследованных оболочек [4]. В данном контексте сравнение долей нарушенных оболочек имеет ключевую роль, поскольку, факт повреждения миелина подтвержден не только для группы, экспонированной НЧ РbО, но и для группы контроля.

Точный механизм воздействия наночастиц оксида свинца на миелиновые оболочки предстоит установить в будущих исследованиях. На данном этапе можно заключить, что механизм прямого физического повреждения и накопления НЧ непосредственно в оболочках является не единственным путем возникновения подобных нарушений, на что указывают данные контрольной группы.

Димиелинизация нервных волокон в головном мозге крысы, подвергшейся воздействию НЧ CuO и ZnO уже была продемонстрирована в предыдущих исследованиях, что, по мнению авторов, позволяет указать на общую для металлсодержащих наночастиц тенденцию к низкоуровневой токсичности в отношении ЦНС [5].

ВЫВОДЫ

Методами электронной микроскопии в данном исследовании установлено:

- Нарушения миелиновой оболочки чаще встречаются в группе крыс, подвергнутых интраназальной экспозиции наночастиц оксида свинца.

- Данное утверждение справедливо как для образцов обонятельных луковиц, так и для образцов базальных ядер, что представлено увеличением доли нарушенных оболочек на 19 % и 21,8 % соответственно.

Полученные данные подтверждают негативное влияние экспозиции наночастиц оксида свинца на состояния миелиновых оболочек мозга крыс, что позволяет рассматривать ЦНС в качестве органа-мишени токсичности НЧ PbO.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Baumann N., Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiological reviews*. – 2001; 81, 2: 871-927.
2. Minocycline attenuates lipopolysaccharide-induced white matter injury in the neonatal rat brain / Fan L-W., Pang Y., Lin S., et al. // *Neuroscience*. – 2005; 133: 159–168.
3. The most important inferences from the Ekaterinburg nanotoxicology team's animal experiments assessing adverse health effects of metallic and metal oxide nanoparticles / Sutunkova M.P., Privalova L.I., Minigalieva I.A., et al. // *Toxicol Rep*. – 2018; 5: 363-376.
4. Manifestation of Systemic Toxicity in Rats after a Short-Time Inhalation of Lead Oxide Nanoparticles / Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Chernyshov I.N., et al. // *Int. J. Mol. Sci*. – 2020; 21: 690.
5. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zincoxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors / Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., et al. // *Toxicology*. – 2017; 380(1): 72-93.

Сведения об авторах

Л.А. Амромин – младший научный сотрудник

И.Г. Шеломенцев – младший научный сотрудник

А.В. Тажигулова – младший научный сотрудник

Information about the authors

L.A. Amromin – researcher

I.G. Shelomentsev – researcher

A.V. Tazhigulova – researcher

УДК: 613.2

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ СРЕДИ СТУДЕНТОВ УГМУ И ИХ СВЯЗЬ С ПИТАНИЕМ

Алёна Александровна Балянова¹, Анна Сергеевна Аркаева², Ирина

Александровна Рыжкова³

¹⁻³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург, Россия

balyanova.alyona2016@yandex.ru