

УДК 577.125:577.152:615.382-022.532:591.4.068.1:599.323.4

© Коллектив авторов

ПРО- И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ГИСТОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

И.В. Мильто^{1,2}, Т.К. Климентьева¹, И.В. Суходоло¹, Н.А. Кривова³*

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет
Минздравсоцразвития России, 634050, Томск, Московский тракт, 2;
эл. почта: milto_bio@mail.ru

²ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский
Томский политехнический университет, Томск

³Обособленное структурное подразделение “Научно-исследовательский институт
биологии и биофизики Томского государственного университета”, Томск

Методом люминол-зависимой хемилюминесценции исследовано влияние однократного и многократного внутривенного введения суспензии наноразмерного магнетита на общую про- и антиоксидантную активность плазмы крови крыс.

Наноразмерные частицы магнетита обладают дозозависимыми прооксидантными свойствами за счёт входящих в их состав атомов железа и вызывают компенсаторную активацию антиоксидантных систем плазмы крови крыс.

Изменения про- и антиоксидантной активности плазмы крови после однократного внутривенного введения магнетита нормализуются к концу эксперимента по мере выведения наноразмерных частиц из организма. При многократном введении суспензии магнетита эти изменения сохраняются на протяжении всего эксперимента и носят дозозависимый характер.

Накопление частиц магнетита в клетках системы мононуклеарных фагоцитов печени, лёгкого и почек крыс сопровождается дисциркуляторными расстройствами, очаговыми дистрофическими и некротическими изменениями паренхимы этих органов. Наноразмерные частицы магнетита после однократного внутривенного введения определяются в органах крыс в течение 40 суток, однако их количество снижается к концу эксперимента.

Ключевые слова: наномангнетит, плазма крови, прооксидантная и антиоксидантная активность.

ВВЕДЕНИЕ. Использование наноразмерных материалов неорганического происхождения является одним из перспективных направлений применения нанотехнологии в биологии и медицине. Несмотря на многолетнее экспериментальное исследование наноразмерных частиц, некоторые принципиально важные вопросы относительно механизмов их взаимодействия с органами, тканями и клетками остаются неясными [1, 2].

Информация о негативных эффектах наночастиц на организменном уровне плохо систематизирована, сведения о влиянии наноматериалов на ту или иную систему организма часто противоречивы, отсутствуют

* - адресат для переписки

однозначные представления о механизмах повреждения клеток наноразмерными частицами [3, 4].

Цель исследования: изучить влияние наноразмерных частиц магнетита (НЧМ) в различные сроки после однократного и многократного внутривенного введения на общую про- и антиоксидантную активность плазмы крови, а также на морфо-функциональное состояние печени, лёгкого и почек крыс.

МЕТОДИКА. Из НЧМ (получены механохимическим способом в Отделе структурной макрокинетики Томского научного центра СО РАН) готовили суспензию в водно-солевом стабилизирующем растворе (рН 7,4), содержащем хлорид натрия (108 мМ), натрия цитрат (20 мМ) (“Реахим”, Россия) и НЕРЕС (10 мМ) (“AppliChem GmbH”, Германия) [5, 6]. Полученную суспензию подвергали обработке ультразвуком (УЗДН-2Т), после чего центрифугировали при 500 g. Супернатант фильтровали через поликарбонатные фильтры (“Sartorius”, Германия) с диаметром пор 100 нм под избыточным давлением аргона. Концентрацию НЧМ в стабилизирующем растворе определяли рентгено-флуоресцентным методом на спектрометре Quant’X. Распределение частиц магнетита по размерам в суспензии устанавливали на Zetasizer nano zs. Форму и структуру частиц в растворе устанавливали с помощью трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100 CX II.

Исследование проведено на 120 беспородных крысах-самцах (средняя масса 150 г), из которых были сформированы 4 группы: 1-я группа (20 крыс) – интактные животные; 2-я группа (20 крыс) – контрольные животные – многократное введение стабилизирующего раствора – в хвостовую вену каждые двое суток вводили по 2 мл стабилизирующего раствора; 3-я (40 крыс) и 4-я (40 крыс) группы – однократное и многократное (каждые двое суток) внутривенное введение стандартизированной суспензии магнетита (2 мл из расчёта 0,1 г НЧМ на кг массы тела животных соответственно).

За период наблюдения спонтанной гибели животных не отмечалось. Выведение животных из эксперимента проводили методом декапитации под эфирным наркозом через 1, 7, 14, 21 и 40 суток после инъекции, взятие материала у животных всех групп производили в одни и те же сроки. Крыс 4-ой группы выводили из эксперимента, начиная с 7 суток. Суммарная доза магнетита в группе с многократным введением составила на 7 сутки – $300 \text{ мг}_{(\text{Fe}_3\text{O}_4)}/\text{кг}_{\text{массы тела}}$ (3 инъекции), на 14 сутки – $600 \text{ мг}_{(\text{Fe}_3\text{O}_4)}/\text{кг}_{\text{массы тела}}$ (6 инъекций), на 21 сутки – $1 \text{ г}_{(\text{Fe}_3\text{O}_4)}/\text{кг}_{\text{массы тела}}$ (10 инъекций) и на 40 сутки – $2 \text{ г}_{(\text{Fe}_3\text{O}_4)}/\text{кг}_{\text{массы тела}}$ (20 инъекций).

Для морфологического исследования брали печень, лёгкое и почки животных. Материал фиксировали в 10% формалине (“BioVitrum”, Россия, рН 7,4), обезжизняли в изопропанол (“BioVitrum”) и заливали в парафиновую смесь HistoMix (“BioVitrum”). Для идентификации в тканях НЧМ, использовали гистохимическую реакцию с ферроцианидом калия – метод Перлса, после чего срезы докрашивали гематоксилином и эозином [7].

Спонтанную и индуцированную (с введением в пробу прооксидантов) хемилюминесценцию плазмы крови крыс определяли с помощью люминометра Lumat LB 9507 (Bertold technologies GmbH&Co, Германия). В основе метода лежит люминол-зависимая хемилюминесценция. В работе использовался 0,01 Н раствор люминола (“Sigma”, США) на фосфатном буфере. Результаты представлены в относительных единицах света – RLU (1 RLU=10 фотонов), которые испускает 1 мл пробы за 1 с ($\text{RLU} \times \text{мл}/\text{с}$).

О спонтанной общей антиоксидантной активности плазмы крови крыс судили по разнице между интенсивностью хемилюминесценции в пробе

(плазма+люминол) через 1 минуту (RLU_1) и исходным значением (RLU_0) хемилюминесценции пробы.

Индукцированную общую антиоксидантную активность плазмы определяли как разницу между интенсивностью хемилюминесценции в пробе с добавлением прооксидантов (плазма+люминол+пероксид водорода+сульфат железа II) через 1 минуту (RLU_1) и исходным значением (RLU_0) интенсивности хемилюминесценции пробы.

Разница между исходной интенсивностью хемилюминесценции пробы и интенсивностью хемилюминесценции через 1 минуту прямо пропорциональна содержанию антиоксидантов в плазме крови и характеризует её общую антиоксидантную активность (D).

$$D = (|RLU_0 - RLU_1|) \text{ мл/с}$$

Общей антиоксидантной активностью называли суммарную активность плазмы крови, противостоящую свободнорадикальным процессам и обеспечиваемую всеми имеющимися молекулярными механизмами.

Обработку результатов производили с помощью статистического пакета "SPSS 11.5". Результаты представлены в виде средней \pm ошибка средней. Так как распределение соответствовало нормальному (критерий Шапиро-Уилкса), то для выяснения достоверности различий средних значений биохимических показателей между экспериментальными группами использовали t-тест для независимых выборок и t-тест для зависимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Частицы магнетита в стабилизирующем растворе имеют преимущественно сферическую форму и представлены как отдельными частицами, так и их агрегатами. Средний размер свободных частиц составляет 10 нм, средний размер агрегатов – 60 нм (рис. 1). Концентрация НЧМ в полученной суспензии составила 7 мг (Fe_3O_4)/мл.

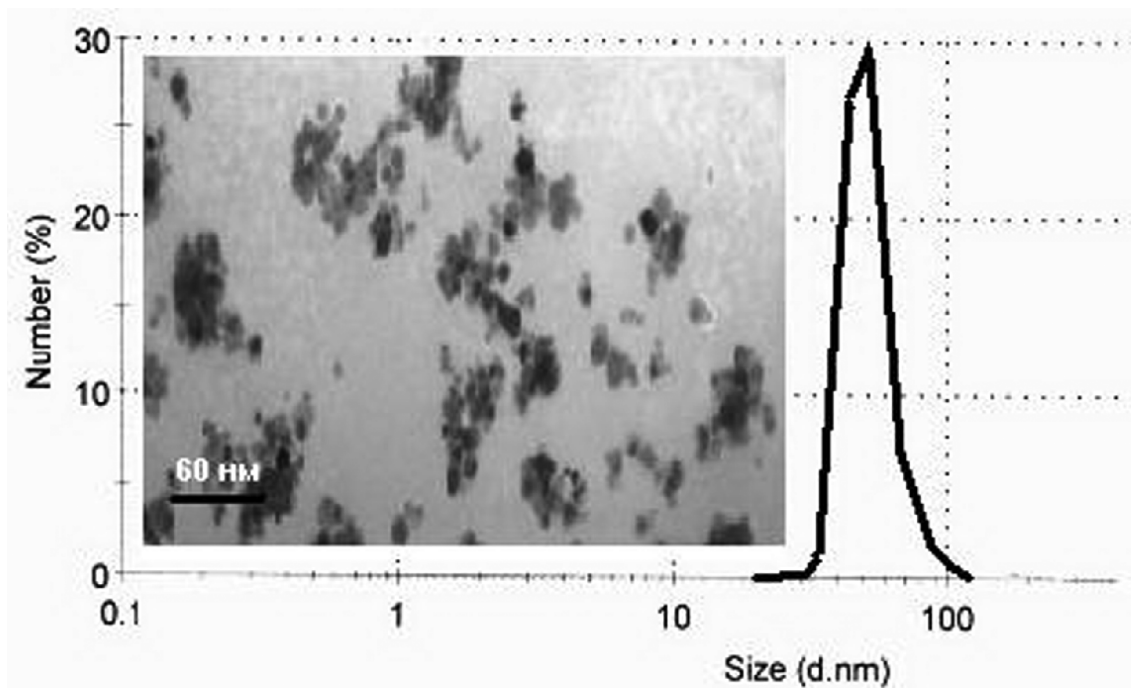


Рисунок 1.

Суспензия наноразмерного магнетита.

А. Отдельные наноразмерные частицы (1) и их агломераты (2) в стабилизирующем растворе. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 300000$. Б. Распределение по размерам в стабилизирующем растворе частиц суспензии магнетита (Nanosizer nano ZS).

ВЛИЯНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Структура печени, лёгкого и почек крыс после внутривенного введения стабилизирующего раствора имеет обычное строение и не отличается от таковой intactных крыс в аналогичные сроки. Реакция Перлса на препаратах печени, лёгкого и почек животных intactной и контрольной групп была отрицательной.

В печени крыс после однократного введения НЧМ в ранние сроки (1, 7 и 14 суток) в перипортальных и промежуточных отделах печёночных долек встречаются единичные некротизированные гепатоциты. Начиная с 7 суток, гепатоциты промежуточных и перипортальных отделов печеночных долек находятся в состоянии баллонной дистрофии. Артерии в портальных трактах спазмированы, центральные и поддольковые вены полнокровны. Синусоиды в центральных и промежуточных отделах долек расширены. К концу эксперимента (21 и 40 суток) выраженность описанных выше гемодинамических нарушений и органических повреждений снижается. При многократном введении НЧМ описанные выше изменения более выражены и нарастают к 14 суткам, после чего стабилизируются и сохраняются в течение всего эксперимента. Положительную реакцию Перлса в печени дают только звёздчатые макрофаги (клетки Купфера), которые лежат перисинусоидально (рис. 2).

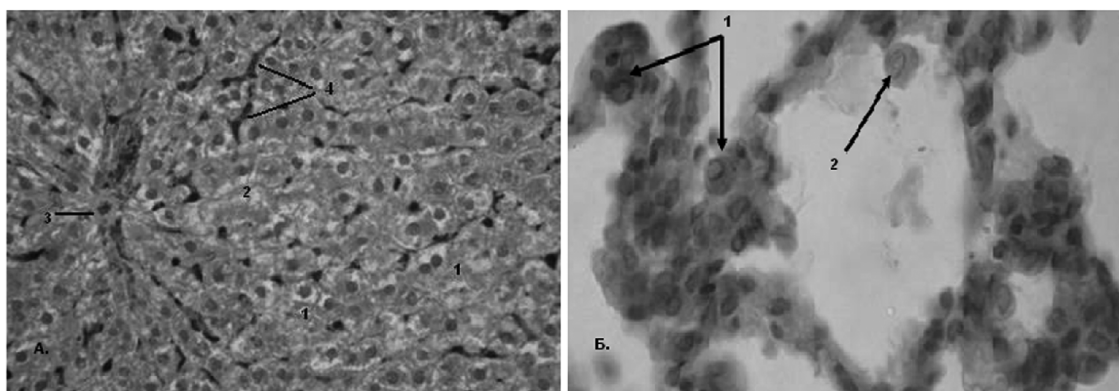


Рисунок 2.

А. Печень крысы через 7 суток после однократного внутривенного введения суспензии магнетита. Дискомплексация печеночных пластинок, дистрофические изменения (1) и моноцеллюлярный некроз гепатоцитов (2). Гиалиноз междольковых артерий (3), Перлс-положительные клетки располагаются перисинусоидально (4).

Б. Лёгкое крысы на 40 сутки после однократного внутривенного введения суспензии магнетита. Перлс-положительные альвеолярные макрофаги в межалвеолярных перегородках (1) и в просвете альвеол (2).

Окрашивание: реакция Перлса с докраской гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$.

В лёгком животных как после однократного, так и после многократного введения НЧМ наблюдали только комплекс дисциркуляторных расстройств, который выражается в расширении межалвеолярных перегородок и полнокровии сосудов микроциркуляторного русла. Артериальные сосуды спазмированы, вены расширены, полнокровны, отмечается периваскулярный отёк. Эти изменения полностью нивелируются к 40 суткам после однократного введения. В группе животных с многократным введением подобные изменения прогрессируют к 14 суткам, после чего стабилизируются и сохраняются до конца эксперимента. Реакция Перлса положительна в интерстициальных и альвеолярных макрофагах (рис. 2).

В почках животных 3-ей группы, выведенных из эксперимента через 1, 7 и 14 сутки, наблюдали полнокровие капилляров клубочков, значительное расширение просвета капсул Шумлянського, отёк интерстиция. Просвет проксимальных и дистальных извитых канальцев расширен, эпителий уплощен, в дистальных извитых канальцах встречаются цилиндры. В строме органа выявляли единичные Перлс-позитивные макрофаги. На 21 и 40 сутки дисциркуляторные изменения, описанные выше, нормализуются. Реакция Перлса на препаратах почек животных в этот срок – отрицательна. У крыс 4-ой группы наблюдали описанные выше гемодинамические изменения, которые нарастали к 21 суткам, после чего их выраженность снижалась. Начиная с 7 суток, в корковом веществе наблюдали моноцеллюлярный, а с 14 суток очаговый некроз эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев. В более поздние сроки (21 и 40 суток) некротические изменения не выражены. В межканальцевой соединительной ткани почек крыс 4-ой группы встречаются единичные Перлс-позитивные клетки, количество которых на 7, 14, 21 и 40 сутки представляется одинаковым.

Таким образом, внутривенное введение магнетита сопровождается накоплением его частиц в клетках системы мононуклеарных фагоцитов печени, лёгкого и почек крыс, вызывая комплекс дисциркуляторных и органических изменений, которые нивелируются к 40 суткам после однократного введения НЧМ и сохраняются в течение всего эксперимента при многократном введении наноматериала.

Морфологические изменения в изученных органах могут являться как результатом непосредственного действия наноразмерных частиц на клетки: накопление в цитоплазме, сорбция на мембране, повреждение плазматической или цитоплазматических мембран, денатурирующее действие на белки мембран и цитоплазмы [8, 9], так и быть опосредованными (например, нарушение микроциркуляции, за счёт эмболии сосудов микроциркуляторного русла агрегатами наноразмерных частиц; внутрисосудистая или внутриклеточная активация свободно радикальных процессов; инициация освобождения клеточных медиаторов клетками, участвующими в элиминации наноматериала и т.д.), которые вызывают ишемическую, токсическую или рецептор-опосредованную гибель клеток [10, 11].

Помимо токсического повреждения, сопровождающих внутривенное введение НЧМ, возможен пероксидный тип повреждения клеток. Вследствие развитой удельной поверхности и избыточной поверхностной энергии наночастицы активно участвуют в каталитических процессах клетки. Роль наночастиц как катализаторов, на поверхности которых может протекать множество реакций с участием органических (например, убихинон) и неорганических (H_2O_2) веществ на сегодняшний день доказана. На поверхности НЧМ происходит разложение перекиси водорода с образованием гидроксильных радикалов, которые обуславливают повреждение клеток [2, 10, 12, 13].

Следует отметить, что большое количество Перлс-позитивных макрофагов в печени и лёгком крыс является следствием присутствия в них хорошо развитой системы мононуклеарных фагоцитов.

Многократное введение стабилизирующего раствора не вызывает изменений спонтанной и индуцированной хемилюминесценции плазмы крови, в сравнении с интактной группой. Отсутствие повреждающего эффекта раствора-стабилизатора на клетки исследованных органов объясняется тем, что его компоненты (хлорид натрия, цитрат натрия и HEPES) являются биосовместимыми соединениями и на протяжении многих лет широко используются в биологических

ВЛИЯНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

исследованиях. Данные литературы свидетельствуют, что культивирование различных клеточных линий (перитонеальных макрофагов, лимфоцитов селезенки, лимфатических узлов и периферической крови) в средах с добавлением НЕРЕС не вызывает повреждения этих клеток [14].

Однократное введение НЧМ вызывает повышение спонтанной хемилюминесценции плазмы крови крыс на 1, 7 и 14 сутки, после чего данные показатели нормализуются. Интенсивность спонтанной хемилюминесценции в сравнении с 1 сутками уменьшается к 14 суткам, а начиная с 21 суток, и до конца эксперимента, не отличается от соответствующих показателей плазмы крови интактных крыс. Многократное введение НЧМ вызывает повышение спонтанной хемилюминесценции на 7, 14, 21 и 40 сутки, которая увеличивается от 7 к 40 суткам (рис. 3).

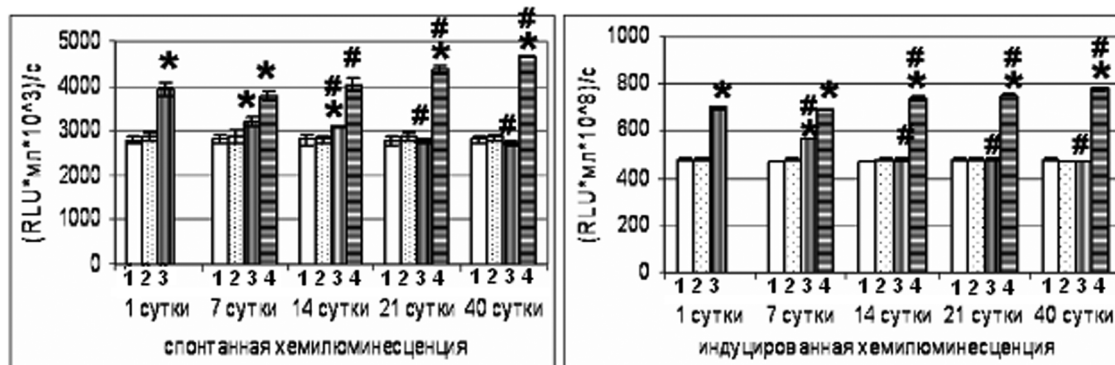


Рисунок 3.

Спонтанная ($RLU \cdot \text{мл}_{\text{плазмы}}^{-1} \cdot 10^3/\text{с}$) и индуцированная ($RLU \cdot \text{мл}_{\text{плазмы}}^{-1} \cdot 10^8/\text{с}$) хемилюминесценция плазмы крови крыс интактной (1) и контрольной (2) групп, а также групп с однократным (3) и многократным (4) внутривенным введением суспензии наноразмерных частиц магнетита.

Примечание. Здесь и на рисунке 4: * - отличие параметра от соответствующего показателя крыс интактной группы ($p < 0,05$). # - отличие параметра относительно его величины на 1 сутки для группы с однократным или относительно его величины на 7 сутки для группы с многократным внутривенным введением суспензии наноразмерных частиц магнетита ($p < 0,05$).

Спонтанная общая антиоксидантная активность плазмы после однократного введения НЧМ повышена лишь на 1 и 7 сутки, а начиная с 14 суток, этот параметр не отличается от соответствующих показателей интактных крыс. Спонтанная общая антиоксидантная активность после многократного введения НЧМ повышена в плазме крови крыс на 7, 14, 21 и 40 сутки и по сравнению с 7 сутками, нарастает к концу эксперимента (рис. 4).

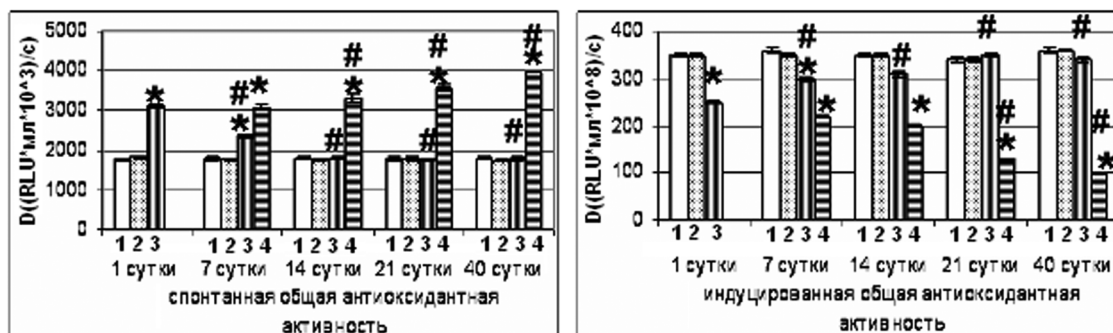


Рисунок 4.

Спонтанная ($D(RLU \cdot \text{мл}_{\text{плазмы}}^{-1} \cdot 10^3/\text{с})$) и индуцированная ($D(RLU \cdot \text{мл}_{\text{плазмы}}^{-1} \cdot 10^8/\text{с})$) общая антиоксидантная активность плазмы крови крыс интактной (1) и контрольной (2) групп, а также групп с однократным (3) и многократным (4) внутривенным введением суспензии наноразмерных частиц магнетита.

Однократное введение НЧМ вызывает повышение индуцированной хемилюминесценции плазмы крови крыс лишь на 1 и 7 сутки. Интенсивность индуцированной хемилюминесценции плазмы крови крыс 3-ей группы, в сравнении с 1 сутками, уменьшается к 7 суткам, а начиная с 14 суток и до конца эксперимента, не отличается от соответствующих показателей плазмы крови интактных крыс. Многократное введение суспензии НЧМ вызывает повышение интенсивности индуцированной хемилюминесценции плазмы крови крыс на 7, 14, 21 и 40 сутки. Интенсивность индуцированной хемилюминесценции плазмы крови крыс, в сравнении с 7 сутками, увеличена на 14, 21 и 40 сутки и нарастает к концу эксперимента (рис. 3).

Индуцированная общая антиоксидантная активность плазмы после однократного введения НЧМ понижена на 1 и 7 сутки, начиная с 14 суток, этот параметр не отличается от соответствующих показателей плазмы крови интактных крыс. Индуцированная общая антиоксидантная активность после многократного введения суспензии НЧМ понижена в плазме крови крыс на 7, 14, 21 и 40 сутки и снижается с 21 по 40 сутки (рис. 4).

Таким образом, внутривенное введение суспензии НЧМ сопровождается повышением (спонтанной и индуцированной) хемилюминесценции плазмы крови, которое нивелируется к 40 суткам в группе с однократным введением суспензии магнетита и продолжает нарастать к 40 суткам в группе с многократным введением при увеличении суммарной дозы введённых НЧМ. Спонтанная общая антиоксидантная активность увеличена на 1 сутки после однократного введения суспензии НЧМ и нормализуется к 40 суткам, тогда как в группе с многократным введением магнетита нарастает к концу эксперимента. Индуцированная общая антиоксидантная активность снижается на 1 сутки после однократного введения НЧМ и нормализуется к 40 суткам, в то время как в группе с многократными инъекциями НЧМ снижается к концу эксперимента.

Результаты исследования плазмы крови хорошо согласуются с данными о морфологии печени, лёгкого и почек крыс после однократного и многократного введения НЧМ и иллюстрируют пероксидный механизм повреждения клеток. Их динамика свидетельствует об обратимом характере изменений при однократном применении наночастиц и о дозозависимом – при многократном.

Увеличение интенсивности хемилюминесценции после введения НЧМ относительно аналогичных показателей животных интактной группы свидетельствует о повышении содержания в плазме крови свободных радикалов. Атомы железа, входящие в состав кристаллической решетки магнетита переходят в раствор и инициируют свободнорадикальные процессы в плазме [10, 15]. Ввиду большой удельной поверхности наноматериала можно предположить, что интенсивность обменных процессов ионами между твёрдой и жидкой фазой очень высока.

После однократного введения НЧМ содержание свободных радикалов в плазме крови крыс повышено в ранние сроки и снижается по мере увеличения времени наблюдения, что, вероятно, связано с постепенным выведением магнетита из организма. Нарастание суммарной дозы магнетита к концу эксперимента при многократном введении НЧМ ведет к увеличению содержания радикалов в плазме крови крыс. Таким образом, между содержанием радикалов в плазме крови крыс и концентрацией введённого магнетита прослеживается связь.

Однократное введение НЧМ вызывает повышение антиоксидантной активности плазмы крови в ранние сроки после инъекции, которая нормализуется по мере его выведения к 14 суткам. В группе с многократным введением НЧМ общая антиоксидантная активность нарастает с увеличением дозы магнетита, что подтверждает участие последнего в активации антиоксидантных систем плазмы.

Повышение индуцированной хемилюминесценции плазмы после введения НЧМ, в сравнении с аналогичными показателями плазмы крови крыс интактной группы, свидетельствует о прооксидантных свойствах НЧМ, которые вносят вклад в активацию свободнорадикальных процессов плазмы, являясь дополнительным источником радикалов [13, 16].

Повышение спонтанной общей антиоксидантной активности плазмы крови крыс может быть обусловлено как компенсаторной стимуляцией антиоксидантных систем плазмы, так и антиоксидантными свойствами самих частиц (связывание свободных радикалов, протективное влияние на ферменты антиоксидантных систем и др.) [17]. Индукция свободнорадикальных процессов в плазме добавлением прооксидантов позволяет однозначно определить механизм усиления антиоксидантой активности плазмы. Добавление в пробу пероксида водорода и двухвалентного железа вызывает активацию антиоксидантных систем плазмы и сводит к минимуму её антиоксидантный резерв. Дальнейшее усиление антиоксидантных свойств плазмы за счёт её внутренних ресурсов становится невозможным и может произойти только при добавлении антиоксидантов извне. Общая антиоксидантная активность будет максимальной в плазме крови крыс интактной группы при добавлении в пробу пероксида водорода и сульфата железа (II), только при условии отсутствия у НЧМ антиоксидантных свойств.

Таким образом, наноразмерные частицы магнетита обладают прооксидантными свойствами за счёт входящего в их состав железа. Прооксидантные свойства магнетита проявляются сильнее с увеличением дозы. Увеличение активности антиоксидантных систем плазмы, сопровождающее введение магнетита, объясняется компенсаторной активацией в ответ на усиление свободнорадикальных процессов. Кроме того, внутривенное введение НЧМ крысам сопровождается развитием комплекса морфологических изменений в исследованных органах, выраженность которых снижается к концу эксперимента после однократного введения магнетита и имеет дозозависимый характер при многократном введении наноматериала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко Л.В., Фолманис Г.Э. (2006) Биологически активные нанопорошки железа, Наука, М.
2. Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K., Dobson J. (2003) J. Phys. D: Appl. Phys., **36**, 167-181.
3. Donaldson K., Brown D., Clouter A. (2002) J. Aerosol. Med., **15**, 213-220.
4. Oberdorster G. (2002) Inhal. Toxicol., **14**, 29-56.
5. Martina M.S., Fortin J-P., Menager C., Clement O., Barratt G., Grabielle-Madelmont C., Gazeau F., Cabuil V., Lesieur S. (2005) J. Am. Chem. Soc., **127**(30), 10676–10685.
6. Терехова О.Г., Итин В.И., Магаева А.А., Найденов Е.П., Иванов Ю.Ф., Максимов Ю.М., Болдырев В.В. (2008) Порошковая металлургия и функциональные покрытия, **1**, 45–50.

7. *Саркисов В.М.* (2002) Гистологическая техника, Просвещение, М.
8. *Knaapen A., Shi T., Borm P.J., Schins R.P.F.* (2002) *Mol. Cell. Biochem.*, **234**, 317-326.
9. *Hong J., Gong P., Xu D., Dong L., Yao S.* (2007) *J. Biotechnology*, **128**, 597-605.
10. *Nel A., Xia T., Madler L., Li N.* (2006) *Science*, **311**, 622-627.
11. *Salata O.V.* (2004) *J. Nanobiotechnology*, **2**, 120-127.
12. *Borm P.J.A., Robbins D., Haubold S., Kuhlbusch T., Fissan H., Donaldson K., Schins R., Stone V., Kreyling W., Lademann J., Krutmann J., Warheit D., Oberdorster E.* (2006) *Particle and fibre toxicology*, **3**(11), 1-36.
13. *Goldstein S., Megerstein D., Czapski G.* (1993) *Free Rad. Biol. Med.*, **15**(4), 435-445.
14. *Moore A., Marecos E., Bogdanov A., Weissleder R.* (2000) *Radiology*, **214**(2), 568-574.
15. *Vallyathan V., Mega J.F., Shi X., Dalal N.S.* (1992) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **6**, 404-413.
16. *Brown D.M., Donaldson K., Borm P.J., Schins P.R., Denhart M., Gilmour P., Jimenez L.A., Stone V.* (2004) *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **286**, 344-353.
17. *Koneracka M., Kopcansky P., Antalik M., Timko M., Ramchand C.N., Lobo D., Mehta R., Upadhyay R.V.* (1999) *J. Magn. Magn. Mater.*, **201**, 427-430.

Поступила: 18. 10. 2011.

**PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD PLASMA
AND HISTOLOGY OF INTERNAL ORGANS OF RATS AFTER
INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES**

I.V. Milto^{1,2}, T.K. Klimenteva¹, I.V. Suhodolo¹, N.A. Krivova³

¹Siberian State Medical University, Moskovskiy tract, 2, Tomsk, 634050 Russia;
e-mail: milto_bio@mail.ru

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³Scientific Research Institute of Biology and Biophysics, Tomsk, Russia

The effect of a single and multiple intravenous injections of a nanosized magnetite suspension on total prooxidant and antioxidant activity of blood plasma has been investigated by the method of luminol-dependent chemoluminescence. Magnetite nanoparticles possess dose-dependent prooxidant properties due to their iron atoms and at the same time their trigger compensatory activation of antioxidant systems in the rat blood plasma.

After a single intravenous administration of magnetite the studied parameters of blood plasma returned to the normal level by the end of the experiment as due to removal of nanoparticles from the body. In the case of multiple administration of the magnetite suspension dose-dependent changes in the pro- and antioxidant plasma activity persist during the whole experiment.

Accumulation of magnetite particles in the cells of the mononuclear phagocytic system in the rats' liver, lungs and kidneys is associated with hemodynamic damages, local dystrophic and necrotic changes of parenchyma in these organs. After a single intravenous injection magnetite nanoparticles are identified in the rat organs for 40 days, but their number decreases by the end of the experiment.

Key words: nanomagnetite, blood plasma, prooxidant and antioxidant activity.