

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

# Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида молибдена (VI) для здоровья человека

М.А. Землянова<sup>1,2,3</sup>, Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, М.С. Степанков<sup>1</sup>, А.М. Игнатова<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Российская Федерация;

<sup>4</sup> Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук, Пермь, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Расширяющийся спектр применения наночастиц оксида молибдена (VI) (НЧ MoO<sub>3</sub>) увеличивает риск развития патологических нарушений здоровья экспонированного населения, обусловленных негативными эффектами действия данного наноматериала. Необходима оценка потенциальной опасности НЧ MoO<sub>3</sub> для здоровья человека.

**Целью данного исследования** является определение степени потенциальной опасности наночастиц MoO<sub>3</sub> для здоровья человека.

**Материал и методы.** Потенциальную опасность НЧ MoO<sub>3</sub> оценивали в соответствии с МР 1.2.2522-09. Сравнительная оценка физических параметров частиц нано- и микропорошка MoO<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich, США) — размер, удельная площадь поверхности, общий объем пор, форма — проведена по результатам собственных экспериментальных исследований. Обобщение информации о физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, физиологических и экологических свойствах выполнено по данным, представленным в научной литературе. На основании прогнозно-аналитического моделирования свойств НЧ MoO<sub>3</sub> рассчитан коэффициент потенциальной опасности (*D*) и коэффициент неполноты оценки данных (*U*).

**Результаты.** Нанопорошок на 84,17% состоит из сферических частиц размером <100 нм, средний диаметр которых — 58,80 нм, удельная площадь поверхности — 3,66 м<sup>2</sup>/г, суммарный объем пор — 0,0133 см<sup>3</sup>/г. Микропорошок состоит из призматических частиц, размер которых в сравнении с НЧ MoO<sub>3</sub> в 57,99 раза больше, а удельная площадь поверхности и суммарный объем пор — в 1,17 и 1,18 раза меньше соответственно. НЧ MoO<sub>3</sub> усиливают генерацию внутриклеточных свободных радикалов, накапливаются в клетках, повреждают мембраны органоидов, вызывают разрывы нитей ДНК, влияют на экспрессию генов и протеомный профиль, что приводит к гибели клеток. Токсические эффекты НЧ MoO<sub>3</sub> *in vivo* проявляются в патоморфологических изменениях тканей печени, органов репродуктивной системы, в изменении показателей крови, также отмечаются гибель экспонированных животных и отдаленные эффекты. Установлено, что НЧ MoO<sub>3</sub> обладают средней степенью потенциальной опасности для здоровья человека (*D*=1,750), выполненная оценка статистически значима (*U*=0,147).

**Заключение.** Полученные результаты целесообразно учитывать при совершенствовании методологии гигиенического нормирования наноматериалов в объектах окружающей среды и разработке мер профилактики для работников и населения, подвергающихся воздействию НЧ MoO<sub>3</sub>.

**Ключевые слова:** наночастицы; оксид молибдена (VI); потенциальная опасность; токсичность.

## Как цитировать:

Землянова М.А., Зайцева Н.В., Степанков М.С., Игнатова А.М. Оценка потенциальной опасности наночастиц оксида молибдена (VI) для здоровья человека // Экология человека. 2022. Т. 29, № 8. С. 563–575. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

Рукопись получена: 26.05.2022

Рукопись одобрена: 06.07.2022

Опубликована online: 23.08.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

# Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health

Marina A. Zemlyanova<sup>1,2,3</sup>, Nina V. Zaitseva<sup>1</sup>, Mark S. Stepankov<sup>1</sup>, Anna M. Ignatova<sup>1,4</sup>

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

<sup>2</sup> Perm State University, Perm, Russian Federation;

<sup>3</sup> Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation;

<sup>4</sup> Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of Russian Academy of Science, Perm, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The expanding scope of molybdenum (VI) oxide (MoO<sub>3</sub> NPs) nanoparticle application has increased the risk of developing pathological disorders in the exposed population due to the negative effects of this nanomaterial. As such, there is a need to assess the potential hazard of MoO<sub>3</sub> NPs to human health.

**AIM:** To determine the degree of potential danger of MoO<sub>3</sub> nanoparticles for human health.

**MATERIAL AND METHODS:** The potential hazard of MoO<sub>3</sub> NPs was assessed in accordance with MR 1.2.2522-09. A comparative assessment of the physical parameters of nano- and micropowder MoO<sub>3</sub> particles (Sigma-Aldrich, USA) in terms of size, specific surface area, total pore volume, and shape was conducted based on the results of our own experimental studies. Generalization of information on physicochemical, molecular biological, cytological, physiological and ecological properties was performed according to the data presented in the scientific literature. Based on the predictive-analytical modeling of the properties of MoO<sub>3</sub> NPs, the potential hazard coefficient (*D*) and the coefficient of incompleteness of data assessment (*U*) was calculated.

**RESULTS:** Our findings showed that 84.17% of the nanopowders consists of spherical particles <100 nm in size with an average diameter of 58.80 nm, a specific surface area of 3.66 m<sup>2</sup>/g, and a total pore volume of 0.0133 cm<sup>3</sup>/g. Micropowders consist of prismatic particles that are 57.99 times larger in size and but 1.17 and 1.18 times smaller in specific surface area and total pore volume compared to the MoO<sub>3</sub> NPs, respectively. MoO<sub>3</sub> NPs enhance the generation of intracellular free radicals, accumulate in cells, damage organelle membranes, cause DNA strand breaks, affect gene expression and proteomic profile, which leads to cell death. The toxic effects of MoO<sub>3</sub> NPs *in vivo* are showed in pathomorphological changes in the tissues of the liver, organs of the reproductive system, changes in blood parameters, death of exposed animals, and long-term effects. It has been established that MoO<sub>3</sub> NPs have an average degree of potential hazard to human health (*D*=1.750), the assessment is statistically significant (*U*=0.147).

**CONCLUSION:** The obtained results should be taken into account to improve the methodology for the sanitary regulation of nanomaterials in environmental objects and develop preventive measures for workers and populations exposed to MoO<sub>3</sub> NPs.

**Keywords:** nanoparticles; molybdenum (VI) oxide; potential hazard; toxicity.

## To cite this article:

Zemlyanova MA, Zaitseva NV, Stepankov MS, Ignatova AM. Evaluation potential hazard of molybdenum (VI) oxide nanoparticles for human health. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(8):563–575. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco108248>

## ВВЕДЕНИЕ

С начала XXI века в хозяйственную деятельность человека активно внедряются наноматериалы и нанотехнологии. В 2020 году на мировой рынок наноматериалов приходилось 10,34 млрд долларов США. В ближайшее десятилетие прогнозируется совокупный среднегодовой темп роста в 17,80%, что приведёт к увеличению данного рынка до 38,17 млрд долларов США к 2029 году [1]. Одновременно с этим ожидается рост мирового рынка нанотехнологий с 57,70 млрд долларов США в 2020 году до 131 млрд в 2026 году [2]. В настоящее время благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам наноразмерные материалы активно внедряются в пищевую [3], химическую [4], металлургическую промышленность [5], биологию, медицину [6], сельское хозяйство [7], аэрокосмическую [8], нефтегазовую отрасли [9], автомобилестроение [10] и другие сферы. Результатом активного использования наноматериалов стало загрязнение атмосферного воздуха [11], воды [12] и почвы [13], что может привести к экспозиции населения. По результатам проведённых исследований выдвинуто предположение о большей проникающей и реакционной способности наноматериалов в сравнении с химическими микроразмерными аналогами, что, как предполагается, делает их более токсичными для живых систем, в частности для человека [14–16].

Характерным примером наноматериала, активно используемого в хозяйственной деятельности, являются наночастицы оксида молибдена (VI) — НЧ MoO<sub>3</sub>. Наиболее простыми способами синтеза НЧ MoO<sub>3</sub> считаются обжиг и мокрая химическая очистка, которые облегчают создание наночастиц с более строгим контролем размера и микроструктуры [17]. НЧ MoO<sub>3</sub> применяют в производстве нанооптики, в электрохимической, текстильной и химической промышленности [18, 19]. Кроме того, рассматривается возможность использования НЧ MoO<sub>3</sub> в нефтеперерабатывающей отрасли и производстве наноэлектроники [18, 20]. Расширяющийся спектр применения НЧ MoO<sub>3</sub> увеличивает риск загрязнения окружающей среды, что может привести к экспозиции работников и населения, контактирующих с данным наноматериалом в процессах производства и/или потребления продукции, а также к увеличению регистрации нарушений состояния здоровья, обусловленных негативными эффектами НЧ MoO<sub>3</sub>. В связи с этим возникает необходимость оценки потенциальной опасности НЧ MoO<sub>3</sub> для здоровья человека.

**Целью данного исследования** является определение степени потенциальной опасности наночастиц MoO<sub>3</sub> для здоровья человека.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Потенциальную опасность НЧ MoO<sub>3</sub> оценивали в соответствии с МР 1.2.2522-09 (методические рекомендации «Выявление наноматериалов, представляющих

потенциальную опасность для здоровья человека»), классифицируя информацию о свойствах изучаемого наноматериала в следующие функциональные блоки: физический, физико-химический, молекулярно-биологический, цитологический, физиологический и экологический. Физические параметры НЧ MoO<sub>3</sub> определяли в ходе собственных экспериментальных исследований. В качестве тестируемого материала выбрали нанопорошок MoO<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich, США). Химический состав подтверждали методом рентгеноспектрального микрозондового анализа с помощью дифрактометра D8 ADVANCE ECO с детектором SSD-160 (Bruker, Германия) с использованием базы данных ICDD PDF-4+ (2015). Размер частиц тестируемого материала оценивали методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) на сканирующем микроскопе высокого разрешения S-3400N (Hitachi, Япония). Форму частиц определяли методом анализа изображений с использованием универсального программного обеспечения ImageJ-Fiji, по результатам которого рассчитан коэффициент округлости. Удельную площадь поверхности определяли в соответствии с методом Брунауэра, Эммета и Теллера, общий объём пор — методом Баррета, Джойнера и Халенды с использованием автоматизированной системы для анализа площади поверхности ASAP 2020 (Micromeritics, США). Физические свойства НЧ MoO<sub>3</sub> изучали в сравнении с микрочастицами химического аналога (МЧ MoO<sub>3</sub>). Обобщение информации о свойствах НЧ MoO<sub>3</sub>, относящихся к физико-химическому, молекулярно-биологическому, цитологическому, физиологическому и экологическому блокам прогнозной модели, проведено по данным, представленным в научной литературе.

На основании выполненного ранжирования в соответствии с методическими рекомендациями анализируемых критериальных признаков опасности и последующего прогнозно-аналитического моделирования рассчитали «частную» опасность ( $D_k$ ) для каждого функционального блока. Расчёт  $D_k$  осуществляли по формуле:

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{max} \varphi_i}, \quad (1)$$

где  $k$  — порядковый номер функционального блока;  $i$  — порядковый номер признака;  $N$  — общее число признаков в функциональном блоке;  $R_i$  — оценка выраженности признака в баллах;  $R_i^{max}$  — максимально возможная балльная оценка данного признака;  $\varphi_i$  — значение «взвешивающей функции» для  $i$ -го признака в соответствии с его рангом, приведённым в МР 1.2.2522-09. По результатам расчёта  $D_k$  рассчитывали коэффициент потенциальной опасности ( $D$ ) НЧ MoO<sub>3</sub> по формуле:

$$D = \sqrt{\sum_{k=1}^6 D_k^2}, \quad (2)$$

где  $D_k$  — величина «частной» опасности;  $k$  — порядковый номер функционального блока.

На основании полученной величины  $D$  определяли степень потенциальной опасности по следующим критериям: при значениях  $D$ , входящих в диапазон 0,441–1,110, — низкая степень потенциальной опасности, 1,111–1,779 — средняя степень, 1,780–2,449 — высокая степень.

Для полученной величины  $D$  рассчитывали степень её неопределённости, выражаемую в виде коэффициента неполноты оценки ( $U$ ). Данный коэффициент тем больше, чем в большем числе случаев в анализируемой литературе отсутствуют сведения о каком-либо признаке. Коэффициент  $U$  рассчитывали по формуле:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{25} u_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{25} \varphi_i}, \quad (3)$$

где  $U$  — коэффициент неполноты оценки;  $u_i$  — коэффициент, принимающий значение «1», если  $i$ -й признак признаётся неопределённым (отсутствует информация в научной литературе), и «0» — при любой другой его оценке;  $\varphi_i$  — величина «взвешивающей функции» данного признака.

При значениях коэффициента  $U$ , входящих в диапазон 0,000–0,250, — оценка потенциальной опасности статистически значима, 0,251–0,750 — сомнительна, 0,751–1,000 — статистически незначима.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

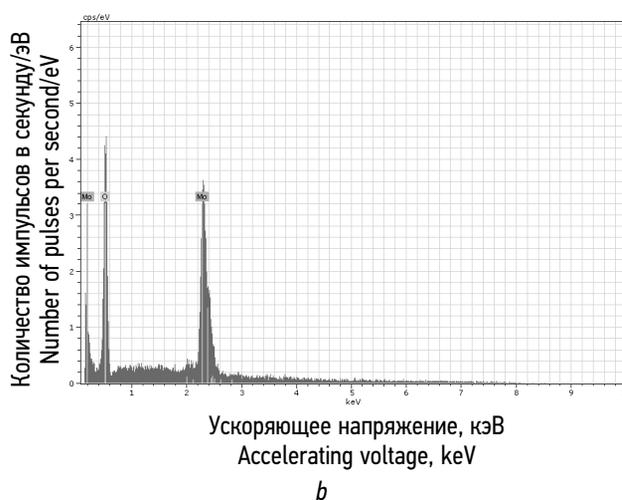
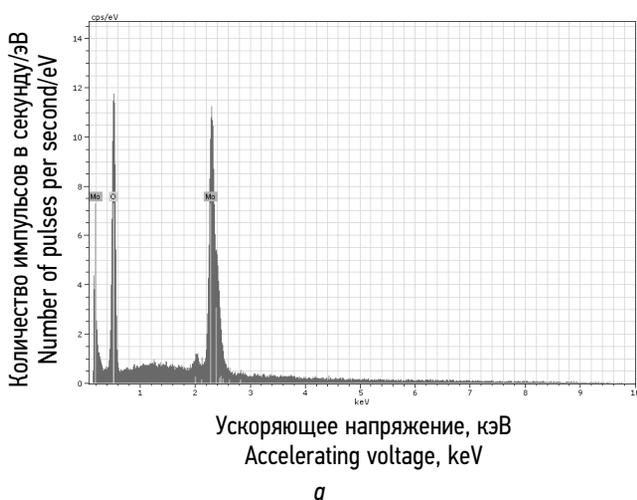
Согласно результатам рентгеноспектрального микронзондового анализа, химический состав нано- и микропорошков тестируемого вещества соответствует формуле, заявленной производителем (рис. 1, табл. 1). Метод РЭМ позволил установить, что нанопорошок  $\text{MoO}_3$  на 84,17% состоит из частиц размером  $<100$  нм, средний диаметр которых — 58,80 нм. В составе микропорошка отсутствуют частицы размером  $<100$  нм. Средний размер микрочастиц в сравнении с наночастицами в 57,99 раза больше (3410,0 нм) (рис. 2). С помощью анализа изображений,

**Таблица 1.** Химический состав образцов  $\text{MoO}_3$   
**Table 1.** Chemical composition of  $\text{MoO}_3$  samples

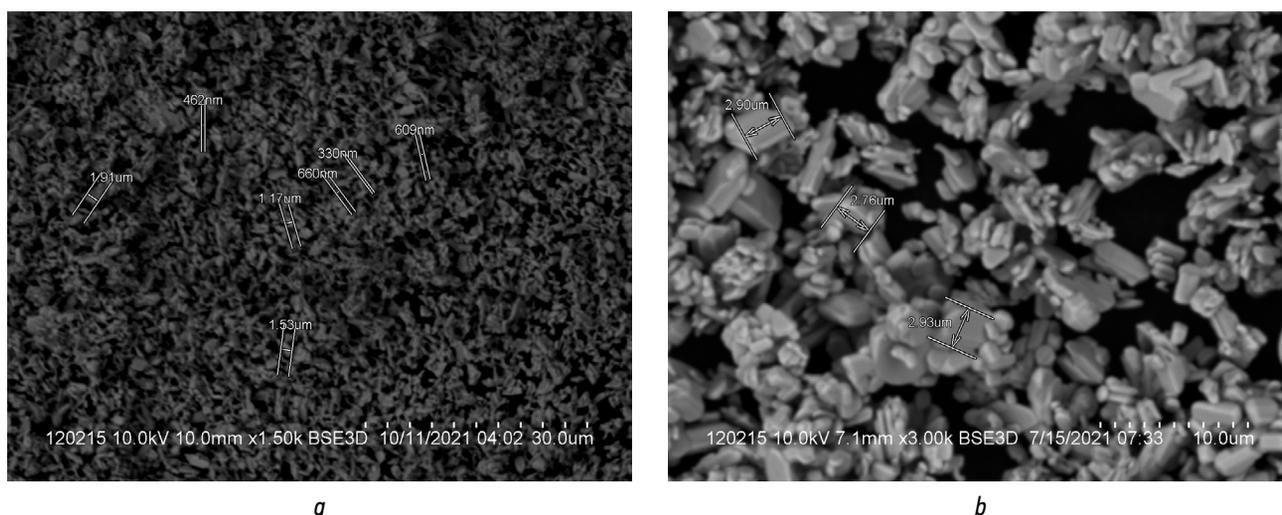
Образец Sample	Содержание, % Content, %	
	Mo	O <sub>2</sub>
Микродисперсный Microdispersed	23,64	76,36
Нанодисперсный Nanodispersed	24,07	75,93

полученных методом РЭМ, установлен коэффициент округлости НЧ  $\text{MoO}_3$ , составивший 0,94, что соответствует сферической форме. Для сравнения: форма МЧ  $\text{MoO}_3$  является призматической с коэффициентом округлости 0,59. Удельная площадь поверхности НЧ  $\text{MoO}_3$  составила 3,66 м<sup>2</sup>/г, что в 1,17 раза больше данного показателя у микроразмерного аналога (3,14 м<sup>2</sup>/г). На поверхности НЧ обнаружены поры, суммарный объём которых составил 0,0133 см<sup>3</sup>/г, что больше данного показателя у МЧ в 1,18 раза (0,0113 см<sup>3</sup>/г). Известно, что НЧ  $\text{MoO}_3$  частично растворяются в средах с различным значением pH с наибольшей степенью растворимости в щелочной среде [21, 22]. Растворимость в нейтральных условиях может указывать на гидрофильные свойства НЧ  $\text{MoO}_3$ . При увеличении значения pH среды снижается поверхностный заряд частиц, что приводит к увеличению адсорбционной ёмкости изучаемого наноматериала при взаимодействии с положительно заряженными молекулами [22]. Отмечено улучшение адгезионных свойств углеродных покрытий к металлу при добавлении в состав НЧ  $\text{MoO}_3$  [23].

В аннотируемой научной литературе отсутствуют данные о проникновении НЧ  $\text{MoO}_3$  через защитные барьеры организма, однако при внутрибрюшинном введении данного наноматериала самцам крыс установлены дезорганизация и уменьшение количества сперматогенных



**Рис. 1.** Рентгенограмма образцов  $\text{MoO}_3$ : *a* — нанодисперсного, *b* — микродисперсного.  
**Fig. 1.** Radiograph of  $\text{MoO}_3$ : *a* — nanodispersed, *b* — microdispersed.



**Рис. 2.** Изображение нано- (а) и микрочастиц (b)  $\text{MoO}_3$  с помощью растровой электронной микроскопии (на стрелках указаны размеры частиц,  $\mu\text{m}$  — мкм).

**Fig. 2.** SEM-image of nano- (a) and microparticles (b) of  $\text{MoO}_3$  using scanning electron microscopy (arrows indicate particle sizes), ( $\mu\text{m}$  —  $\mu\text{m}$ ).

клеток в семенных канальцах, снижение численности клеток Сертоли, что указывает на нарушение гематотестикулярного барьера [24]. При этом авторы не указывают на обратимость нарушения или обнаружение молибдена в тестикулах. Имеются сведения о преодолении барьера желудочно-кишечного тракта (энтерогематического барьера) микроразмерным материалом [25], в связи с чем можно предположить, что НЧ также обладают данной способностью. Установлено, что при однократном внутрибрюшинном введении крысам [26] НЧ  $\text{MoO}_3$  накапливаются в тканях печени, распространяясь по организму через кровеносное русло. Механизм бионакопления НЧ  $\text{MoO}_3$ , вероятно, связан с присутствующими в крови белками плазмы. При попадании в кровь молибден образует комплексное соединение с  $\alpha 2$ -макроглобулинами, большая часть которых в дальнейшем откладывается в тканях печени [27]. Сведений о бионакоплении изучаемого наноматериала при других путях поступления в организм в научной литературе не представлено, однако имеются данные о микроразмерном аналоге. При однократном пероральном введении морским свинкам возрастает концентрация молибдена в почках, печени и костях. Аналогичные особенности бионакопления отмечены при многократном введении крысам, козам и коровам. Авторы работы [28] наблюдали увеличение концентрации молибдена при экспозиции *Eisenia fetida* (навозный червь) НЧ  $\text{MoO}_3$  в 7,9–16,9 раза относительно контрольного значения.

Способность НЧ  $\text{MoO}_3$  растворяться в различных средах может привести к образованию внутри организма ионов  $\text{Mo}^{6+}$ , которые оказывают негативное воздействие на клеточно-молекулярном уровне. В исследовании *in vitro* на клеточной линии фибробластов дёсен человека, экспонированных  $\text{Mo}^{6+}$ , локализация большей части ионов обнаружена в плазматической мембране (64,4% от общего

количества) [29]. Ионы  $\text{Mo}^{6+}$ , преодолевшие мембрану клеток, накапливаются в цитоплазме (19,9%), митохондриях (8,4%), белках цитоплазмы и мембран (7,2%), в ядре (0,1%). НЧ  $\text{MoO}_3$  вызывают различные патологические изменения на клеточно-молекулярном уровне. В исследовании [30] установлено повреждение мембраны митохондрий клеток эпидермоидной карциномы (A431), экспонированных НЧ  $\text{MoO}_3$ , что привело к увеличению генерации активных форм кислорода (АФК) и развитию апоптоза. Негативные эффекты воздействия исследуемого наноматериала, вызванные ускорением темпов генерации свободных радикалов в виде АФК, отмечены в клеточной линии кератиноцитов эпидермиса кожи человека (HaCaT) [31]. Через 24 ч после экспозиции клеток HaCaT зафиксировано повышение экспрессии генов, отвечающих за генерацию таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли-альфа. Кроме того, воздействие НЧ  $\text{MoO}_3$  вызывает двупочечный разрыв ДНК, что зафиксировано по увеличению количества клеток с содержанием фосфорилированной формы гистона H2. В линии эпителиоподобных клеток инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека (iMCF-7) при экспозиции НЧ  $\text{MoO}_3$  отмечено повышение генерации АФК с одновременным увеличением экспрессии каспазы 9 и BCL-2-ассоциированного X-белка — протеинов, участвующих в сигнальной цепочке апоптоза [32]. Патологическое изменение структуры и функций клеточных компонентов приводит к снижению жизнеспособности клеток и увеличению их гибели. При экспозиции НЧ  $\text{MoO}_3$  установлена гибель клеток линий HaCaT, A431, эмбриональных фибробластов мышей, фибросаркомы человека, меланомы [30], сперматогонимальных стволовых клеток [33], iMCF-7, гепатоцеллюлярной карциномы человека [34], иммортализованных клеток печени крысы [35], глиобластомы человека [36]. Отмечено, что покрытие НЧ  $\text{MoO}_3$

полиэтиленгликолем снижает токсичность наноматериала для клеток. Выживаемость клеток линий карциномы шейки матки, iMCF-7 и рака поджелудочной железы человека, экспонированных полыми наноразмерными сферами  $\text{MoO}_3$  с полиэтиленгликолевым покрытием, составила около 80% [37].

Патологические изменения на клеточно-молекулярном уровне, вызываемые действием НЧ  $\text{MoO}_3$ , вероятно, обуславливают токсические эффекты изучаемого наноматериала, установленные в исследованиях *in vivo*. Однократное внутрибрюшинное введение НЧ  $\text{MoO}_3$  крысам способствует развитию гепатоза и некроза паренхиматозной ткани печени, сопровождающихся увеличением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и концентрации креатинина в крови [26]. Многократное внутрибрюшинное введение НЧ  $\text{MoO}_3$  вызывает нарушения в тканях органов репродуктивной системы самок. Обнаружены патоморфологические изменения матки в виде вакуолизации эпителия эндометрия, увеличения размеров маточных желёз, инфильтрации лейкоцитов в паренхиму [38]. В исследовании [39] отмечено уменьшение массы и объёма яичников, снижение количества первичных, вторичных, антральных, везикулярных и увеличение количества атретических фолликулов. Экспериментальное исследование по изучению изменения показателей крови крыс при многократном пероральном введении НЧ  $\text{MoO}_3$  позволило установить увеличение количества лейкоцитов и снижение содержания тромбоцитов; изменение биохимических параметров характеризуется

увеличением активностей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы,  $\alpha$ -амилазы, лактатдегидрогеназы, концентраций мочевины, билирубина общего и прямого, что, вероятнее всего, вызвано нарушением структуры и/или функций печени, почек и поджелудочной железы [40]. Токсический эффект нанопроволок  $\text{MoO}_3$  на *Daphnia magna* (большую дафнию) и *Artemia salina* (артемию) проявляется в ингибировании двигательной активности, накоплении агрегатов НЧ в желудочно-кишечном тракте, прилипанию агрегатов к поверхности организма и увеличении интенсивности линьки [41]. При экспозиции *E. fetida* НЧ  $\text{MoO}_3$  наблюдается снижение массы экспериментальных животных, активности глутатионредуктазы и каталазы [28]. Подтверждено снижение токсичности нанодисперсного  $\text{MoO}_3$ , покрытого полиэтиленгликолем, *in vivo*, доказанное отсутствием патологических изменений структуры тканей органов и биохимических показателей крови при внутривенном введении наноматериала [37].

Установлена гибель животных при различных путях воздействия НЧ  $\text{MoO}_3$ . Согласно информации, представленной в паспорте безопасности, среднетелесная доза ( $\text{LD}_{50}$ ) НЧ  $\text{MoO}_3$  при пероральном пути поступления для самцов крыс составляет 2689 мг/кг, самок крыс — 3830 мг/кг массы тела; при поступлении в организм крыс обоих полов ингаляционным путём среднетелесная концентрация ( $\text{KL}_{50}$ ) НЧ  $\text{MoO}_3$  составляет  $>5,05$  мг/дм<sup>3</sup>; при нанесении самцам и самкам  $\text{LD}_{50} >2000$  мг/кг массы тела; при 96-часовой экспозиции *Pimephales promelas* (толстоголовый гольян)  $\text{KL}_{50}$  — 577 мг/дм<sup>3</sup>;

**Таблица 2.** Признаки оценки потенциальной опасности наночастиц  $\text{MoO}_3$  для здоровья человека

**Table 2.** Assessing signs of the potential hazard of  $\text{MoO}_3$  nanoparticles for human health

Признаки   Signs	Ранг   Rank	$\varphi$	Состояние признака   Sign state	R
<b>Блок 1. Физические характеристики (минимальное значение <math>D_1=0,25</math>)</b> <b>Block 1. Physical characteristics (minimum value <math>D_1=0.25</math>)</b>				
Размер частиц   Particle size	1	2	Преобладают частицы 50–100 нм 50–100 nm predominate	2
Сферичность   Sphericity	1	2	Форма частиц близка к сферичной The particle shape is close to spherical	2
<b>Блок 2. Физико-химические свойства (минимальное значение <math>D_2=0,21</math>)</b> <b>Block 2. Physical and chemical properties (minimum value <math>D_2=0.21</math>)</b>				
Растворимость в воде   Solubility in water	1	2	Растворимы   Soluble	0
Растворимость в биологических жидкостях Solubility in biological fluids	2	1	Растворимы   Soluble	0
Заряд   Charge	1	2	Отрицательный   Negative	3
Адсорбционная ёмкость   Adsorption capacity	3	0,75	Высокая   High	4
Устойчивость к агрегации   Aggregation resistance	3	0,75	Неизвестно   Unknown	2
Гидрофобность   Hydrophobicity	4	0,5	Гидрофильны   Hydrophilic	2
Адгезия к поверхностям   Adhesion to surfaces	5	0,3125	Высокая   High	4

Окончание таблицы 2 | Ending of table 2

Признаки   Signs	Ранг   Rank	$\varphi$	Состояние признака   Sign state	R
Способность генерировать свободные радикалы Ability to generate free radicals	2	1	Выявлена   Revealed	4
<b>Блок 3. Молекулярно-биологические свойства (минимальное значение <math>D_3=0,25</math>)</b> <b>Block 3. Molecular biological properties (minimum value <math>D_3=0.25</math>)</b>				
Взаимодействие с ДНК   Interaction with DNA	1	2	Выявлено   Revealed	4
Взаимодействие с белками   Interaction with proteins	3	0,75	Выявлено   Revealed	4
Взаимодействие с мембранами Interaction with membranes	2	1	Выявлено   Revealed	4
<b>Блок 4. Цитологические свойства (минимальное значение <math>D_4=0,043</math>)</b> <b>Block 4. Cytological properties (minimum value <math>D_4=0.043</math>)</b>				
Способность к накоплению в клетках Ability to accumulate in cells	2	1	Накапливается в органеллах и цитозоле Accumulates in organelles and cytosol	4
Трансформирующая активность   Transforming activity	1	2	Не выявлена   Not revealed	0
Влияние на протеомный и/или метаболомный профиль Effect on proteomic and/or metabolomic profile	3	0,75	Выявлено   Revealed	4
Токсичность для клеток   Cell toxicity	1	2	Вызывает летальные изменения в нормальных клетках Causes lethal changes in normal cells	4
<b>Блок 5. Физиологические свойства (минимальное значение <math>D_5=0,136</math>)</b> <b>Block 5. Physiological properties (minimum value <math>D_5=0.136</math>)</b>				
Проникновение через барьеры организма Penetration through body barriers	4	0,5	Выявлено   Revealed	4
Накопление в органах и тканях Accumulation in organs and tissues	2	1	Накапливается в одном органе Accumulates in one organ	2
Усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов Increased permeability of body barriers to foreign toxicants	3	0,75	Неизвестно   Unknown	3
Острая токсичность   Acute toxicity	1	2	3-й класс опасности   Hazard class 3	2
Хроническая токсичность   Chronic toxicity	1	2	Токсично для теплокровных животных Toxic to homoithermic animals	4
Специфические и отдалённые эффекты токсичности Specific and long-term effects of toxicity	1	2	Выявлены   Revealed	4
<b>Блок 6. Экологическая характеристика (минимальное значение <math>D_6=0,065</math>)</b> <b>Block 6. Ecological characteristic (minimum value <math>D_6=0.065</math>)</b>				
Массовость производства в мире Mass nature of the production in the world	1	2	Неизвестно   Unknown	2
Возможность экспонирования людей Opportunity of exposure to people	1	2	Население в масштабе страны Population on a national scale	4
Данные о накоплении в организмах Data on accumulation in organisms	2	1	Неизвестно   Unknown	2
Данные о накоплении в объектах внешней среды Data on accumulation in environmental objects	3	0,75	Неизвестно   Unknown	3

Примечание:  $\varphi$  — величина взвешивающей функции; R — оценка выраженности признака.Note:  $\varphi$  is the value of the weighting function; R is assessment of the trait severity.

при 48-часовой экспозиции *D. magna* — 206,8 мг/дм<sup>3</sup> [21]. Согласно результатам ранее проведённых экспериментальных исследований [42], ЛД<sub>50</sub> НЧ МоО<sub>3</sub> при однократной пероральной экспозиции самок крыс составила 2000 мг/кг массы тела, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 позволило отнести тестируемый наноматериал к 3-му классу опасности. Летальность *E. fetida*, экспонированных НЧ МоО<sub>3</sub>, составляет 6,6–73,0% в зависимости от дозы и субстрата обитания червей [28].

Отмечено, что НЧ МоО<sub>3</sub> проявляют специфические и отдалённые эффекты токсичности. Согласно классификации химических канцерогенов Международного агентства по изучению рака, МоО<sub>3</sub> относится к группе 2В — вещества с возможным канцерогенным действием на человека [43]. Принимая во внимание способность НЧ МоО<sub>3</sub> вызывать разрывы цепей ДНК, можно предположить, что изучаемый наноматериал обладает потенциалом генотоксического действия.

По результатам аналитического обобщения данных научной литературы составлена генеральная определительная таблица (табл. 2). При определении значений «частной» опасности для каждого блока таблицы рассчитаны следующие коэффициенты  $D_k$ :

Блок 1.  $D_1 = (2 \times 2 + 2 \times 2) / (4 \times (2 + 2)) = 0,500$ ;

Блок 2.  $D_2 = (0 \times 2 + 0 \times 1 + 3 \times 2 + 4 \times 0,75 + 2 \times 0,75 + 2 \times 0,5 + 4 \times 0,3125 + 4 \times 1) / (4 \times (2 + 1 + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1)) = 0,504$ ;

Блок 3.  $D_3 = (4 \times 2 + 4 \times 0,75 + 4 \times 1) / (4 \times (2 + 0,75 + 1)) = 1,000$ ;

Блок 4.  $D_4 = (4 \times 1 + 0 \times 2 + 4 \times 0,75 + 4 \times 2) / (4 \times (1 + 2 + 0,75 + 2)) = 0,652$ ;

Блок 5.  $D_5 = (4 \times 0,5 + 2 \times 1 + 3 \times 0,75 + 2 \times 2 + 4 \times 2 + 4 \times 2) / (4 \times (0,5 + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2)) = 0,795$ ;

Блок 6.  $D_6 = (2 \times 2 + 4 \times 2 + 2 \times 1 + 3 \times 0,75) / (4 \times (2 + 2 + 1 + 0,75)) = 0,707$ .

Значение потенциальной опасности  $D$  НЧ МоО<sub>3</sub> составило:  $D = \sqrt{0,500^2 + 0,504^2 + 1,000^2 + 0,652^2 + 0,795^2 + 0,707^2} = 1,750$ , что укладывается в диапазон 1,111–1,779, оцениваемый как «средняя степень потенциальной опасности».

В ходе обобщения информации о НЧ МоО<sub>3</sub> в научной литературе не найдено данных об устойчивости к агрегации, способности усиливать проницаемость барьеров организма для посторонних токсикантов, объёме мирового производства, накоплении в организмах и объектах окружающей среды изучаемого наноматериала. Несмотря на это, коэффициент неполноты оценки  $U$  составил:  $U = (0,75 + 0,75 + 2 + 1 + 0,75) / (2 + 2 + 2 + 1 + 2 + 0,75 + 0,75 + 0,5 + 0,3125 + 1 + 2 + 0,75 + 1 + 1 + 2 + 0,75 + 2 + 0,5 + 1 + 0,75 + 2 + 2 + 2 + 2 + 1 + 0,75) = 0,147$ , что укладывается в диапазон 0–0,250 и оценивается как «оценка статистически значима».

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведённого исследования физических параметров нанопорошка МоО<sub>3</sub> установлено, что тестируемый материал в основном состоит из сферических частиц размером <100 нм со средним диаметром 58,80 нм, удельной площадью поверхности 3,66 м<sup>2</sup>/г и объёмом пор 0,0133 см<sup>3</sup>/г. В сравнении с наноматериалом частицы

в составе микропорошка МоО<sub>3</sub> имеют призматическую форму с диаметром, превышающим значение данного показателя у НЧ в 57,99 раза, удельная площадь поверхности и суммарный объём пор ниже в 1,17 и 1,18 раза соответственно. При сравнении с микропорошком в составе последнего не обнаружено частиц размером <100 нм. Исходя из полученной характеристики физических свойств, можно сделать предположение, что НЧ МоО<sub>3</sub> обладают большей проникающей способностью в сравнении с МЧ химического аналога, в связи с чем, вероятно, оказывают более выраженный негативный эффект на живые системы.

Согласно информации, представленной в аннотируемых источниках научной литературы, НЧ МоО<sub>3</sub> способны проникать через плазматическую мембрану клеток, нарушать функционирование и структуру органоидов, в частности митохондрий. Нарушение функций митохондрий — основной фактор увеличения генерации внутриклеточных АФК, усиливающих продукцию провоспалительных цитокинов и проапоптотических белков [44, 45], результатом чего становится клеточная гибель. Печень является одним из органов-мишеней НЧ МоО<sub>3</sub>, на что указывают увеличение концентрации молибдена в данном органе, жировая дистрофия и некроз паренхиматозной ткани, а также изменение биохимических показателей крови, связанных с печенью, при экспозиции крыс исследуемым наноматериалом. На основании вышесказанного можно предположить, что усиление генерации АФК в печени с дальнейшим некрозом ткани вызвано жировой дистрофией гепатоцитов, спровоцированной воздействием НЧ МоО<sub>3</sub>. Развитие стеатоза гепатоцитов при воздействии токсикантов обычно связывают с нарушением синтеза апопротеина, вызванного блокадой ферментных систем, что приводит к нарушению переноса липопротеидов через клеточную мембрану. Задерживаясь в цитоплазме, данные белки трансформируются и накапливаются в гепатоцитах в виде триглицеридов, результатом чего является жировая дистрофия [46, 47]. Накопление триглицеридов вызывает разрушение лизосом, приводящее к высвобождению в цитоплазму катепсина В, который способствует развитию митохондриальной дисфункции, что усиливает продукцию внутриклеточных АФК [48]. АФК в свою очередь запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и усиливает генерацию провоспалительных цитокинов, что приводит к некрозам клеток. Продукты реакции ПОЛ, некроз и провоспалительные цитокины способны активировать клетки Ито, повышающие продуцирование белков интерстициального матрикса, которые служат основой соединительной ткани, что способствует развитию фиброза и в дальнейшем — цирроза печени [49].

В целом стоит отметить, что в научной литературе описана цитотоксичность НЧ МоО<sub>3</sub> для различных клеточных линий, проявляющаяся в повреждении клеточных компонентов и ультраструктур и нарушении их функций, что приводит к гибели клеток. Негативные эффекты, оказываемые НЧ МоО<sub>3</sub> на клеточно-молекулярном уровне,

вероятно, обуславливают патоморфологические изменения тканей органов экспериментальных животных, экспонированных НЧ  $\text{MoO}_3$ , канцерогенные и генотоксические свойства изучаемого наноматериала.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения прогнозно-аналитической оценки и ранжирования критериальных признаков опасности установлено, что наночастицы  $\text{MoO}_3$  обладают средней степенью потенциальной опасности для здоровья человека. Полученные результаты целесообразно учитывать при решении задач совершенствования методологии гигиенического нормирования наноматериалов в объектах окружающей среды и при разработке мер профилактики для работников и населения, подвергающихся воздействию наночастиц  $\text{MoO}_3$ .

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.А. Землянова участвовала в постановке

задачи исследования, редактировании содержания статьи, утвердила присланную в редакцию рукопись; Н.В. Зайцева участвовала в постановке задачи исследования и аналитическом обобщении материала; М.С. Степанков участвовал в поиске и аналитическом обобщении материала, подготовил первый вариант статьи; А.М. Игнатова участвовала в поиске и аналитическом обобщении материала, определении физических параметров частиц, в подготовке первого варианта статьи.

**Author contributions.** All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors contributed significantly to concept development, research, and article preparation and have read and approved the final version before its publication). In particular, M.A. Zemlyanova participated in the research problem formulation, edited the content of the article, and approved the manuscript submitted to the editorial office; N.V. Zaitseva participated in the formulation of the research problem and the analytical generalization of the material; M.S. Stepankov participated in the search and analytical generalization of the material and preparation of the initial version of the article; A.M. Ignatova participated in the search and analytical generalization of the material, the determination of physical parameters of the particles, and the preparation of the initial version of the article.

**Финансирование исследования.** Финансирование исследования осуществлялось за счёт средств федерального бюджета.

**Funding source.** This study was supported by Russian Federation government.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global nanomaterials market (2021 to 2029) — featuring BASF, Bayer and Chasm Technologies among others // Research and markets. 2021. Режим доступа: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/18/2231307/28124/en/Global-Nanomaterials-Market-2021-to-2029-Featuring-BASF-Bayer-and-Chasm-Technologies-Among-Others.html>. Дата обращения: 05.04.2022.
2. 2021 Nanotechnology market — size, share, COVID impact analysis and forecast to 2027 // Research and markets. 2021. Режим доступа: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5308793/2021-nanotechnology-market-size-share-covid>. Дата обращения: 05.04.2022.
3. Shafiq M., Anjum S., Hano C., et al. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry // Foods. 2020. Vol. 9, N 2. P. 148. doi: 10.3390/foods9020148
4. Piracha S., Saleem S., Momil, et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications // Scholars International Journal of Chemistry Material Sciences. 2021. Vol. 4, N 4. P. 40–45. doi: 10.36348/sijcms.2021.v04i04.006
5. Borodianskiy K., Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes // Diffusion Foundations. 2016. V. 9. P. 30–41. doi: 10.4028/www.scientific.net/DF.9.30
6. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine // J Nanobiotechnology. 2004. Vol. 2, N 1. P. 3. doi: 10.1186/1477-3155-2-3
7. Neme K., Nafady A., Uddin S., Tola Y.B. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges // Heliyon. 2021. Vol. 7, N 12. P. e08539. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08539
8. Xie G., Bai H., Miao G., et al. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology // Nanomaterials (Basel). 2021. Vol. 11, N 12. P. 3282. doi: 10.3390/nano11123282
9. Fu L., Liao K., Tang B., et al. Applications of graphene and its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review // Nanomaterials (Basel). 2020. Vol. 10, N 6. P. 1013. doi: 10.3390/nano10061013
10. Shafique M., Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns // Materials (Basel). 2019. Vol. 12, N 15. P. 2493. doi: 10.3390/ma12152493
11. Sonwani S., Madaan S., Arora J., et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review // Front Sustain Cities. 2021. Vol. 3. P. 1–20. doi: 10.32493389/frsc.2021.690444
12. Bundshuh M., Filser J., Lüderwald S., et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? // Environ Sci Eur. 2018. Vol. 30, N 1. P. 6. doi: 10.1186/s12302-018-0132-6

13. Dror I., Yaron B., Berkowitz B. Abiotic soil changes induced by engineered nanomaterials: a critical review // *J Contam Hydrol*. 2015. Vol. 181. P. 3–16. doi: 10.1016/j.jconhyd.2015.04.004
14. Hewitt R.E., Chappel H.F., Powell J.J. Small and dangerous? Potential toxicity mechanisms of common exposure particles and nanoparticles // *Curr Opin Toxicol*. 2020. Vol. 19. P. 93–98. doi: 10.1016/j.cotox.2020.01.006
15. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., et al. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties // *Nanoscale Res Lett*. 2018. Vol. 13, N 1. P. 44. doi: 10.1186/s11671-018-2457-x
16. Yah C.S., Simate G.S., Iyuke S.E. Nanoparticles toxicity and their routes of exposures // *Pak J Pharm Sci*. 2012. Vol. 25, N 2. P. 477–491.
17. Molybdenum trioxide nanopowder market: global industry analysis, size, share, growth, trends, and forecasts 2020–2030 // *Transparency Market Research*. Доступ по ссылке: <https://www.transparencymarketresearch.com/molybdenum-trioxide-nanopowder-market.html>. Дата обращения: 05.04.2022.
18. Паренaго О.П., Бакунин В.Н., Кузьмина Г.Н., и др. Наночастицы сульфидов молибдена — новый класс добавок к углеводородным смазочным материалам // *Доклады Академии наук. Химия, науки о материалах*. 2002. Т. 383, № 1. P. 84–86.
19. Sobańska Z., Zapór L., Szparaga M., Stepnik M. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions // *Int J Occup Med Environ Health*. 2020. Vol. 33, N 1. P. 1–19. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01411
20. Lee S.H., Kim Y.H., Deshpande R., et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles // *Advanced Materials*. 2008. V. 20, N 19. P. 3627–3632. doi: 10.1002/adma.200800999
21. <https://www.sigmaaldrich.com/> [Internet]. Molybdenum (VI) oxide. Sigma-Aldrich. Доступ по ссылке: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/aldrich/775703>.
22. Peña-Bahamonde J., Wu C., Fanourakis S.K., et al. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO<sub>3</sub> nanostructures // *Journal of Catalysis*. 2020. Vol. 381. P. 508–519. doi: 10.1016/j.jcat.2019.11.035
23. Kolawole F.O., Ramirez M.A., Kolawole S.K., et al. Deposition and characterization of molybdenum oxide (MoO<sub>3</sub>) nanoparticles incorporated diamond-like carbon coating using pulsed-DC PECVD // *Materials Letters*. 2020. Vol. 278. P. 128420. doi: 10.1016/j.matlet.2020.128420
24. Kouchesfehiani H.M., Mohamadi M.M., Sohrabi D. The effect of the molybdenum trioxide (MoO<sub>3</sub>) nanoparticles on histological changes of testis and spermatogenesis process in adult male Wistar rats // *J Arak Uni Med Sci*. 2015. Vol. 17, N 12. P. 64–74.
25. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V–VII групп / под ред. В.А. Филова. Ленинград : Химия, 1989. 593 с.
26. Сизова Е.А., Мирошников С.А., Калашников В.В. Цитоморфологические и биохимические показатели крыс линии Wistar под влиянием молибденсодержащих наночастиц // *Сельскохозяйственная биология*. 2016. Т. 51, № 6. С. 929–936. doi: 10.15389/agrobiol.2016.6.929rus
27. Kapp Jr.R.W. Molybdenum. In: Wexler P., editor. *Encyclopedia of toxicology*. 3<sup>rd</sup> edition. Elsevier Inc., 2014. P. 383–388.
28. Lebedev S., Yausheva E., Galaktionova L., Sizova E. Impact of molybdenum nanoparticles on survival, activity of enzymes, and chemical elements in Eisenia fetida using test on artificial substrata // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016. Vol. 23, N 18. P. 18099–18110. doi: 10.1007/s11356-016-6916-6
29. Messer R.L., Lucas L.C. Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions // *J Biomed Mater Res*. 2002. Vol. 59, N 3. P. 466–472. doi: 10.1002/jbm.1262
30. Indrakumar J., Korrapati P.S. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action // *Biol Trace Elem Res*. 2020. Vol. 194, N 1. P. 121–134. doi: 10.1007/s12011-019-01742-2
31. Božinović K., Nestić D., Centra U.G., et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes // *Toxicology*. 2020. Vol. 444. P. 152564. doi: 10.1016/j.tox.2020.152564
32. Anh Tran T., Krishnamoorthy K., Song Y.W., et al. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014. Vol. 6, N 4. P. 2980–2986. doi: 10.1021/am405586d
33. Braydich-Stolle L., Hussain S., Schlager J.J., Hofmann M.C. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells // *Toxicol Sci*. 2005. Vol. 88, N 2. P. 412–419. doi: 10.1093/toxsci/kfi256
34. Fakhri A., Nejad P.A. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic effect of Molybdenum trioxide nanoparticles and application of this for degradation of ketamine under different light illumination // *J Photochem Photobiol B*. 2016. Vol. 159. P. 211–217. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.04.002
35. Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M., et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells // *Toxicol In Vitro*. 2005. Vol. 19, N 7. P. 975–983. doi: 10.1016/j.tiv.2005.06.034
36. Masjedi-Arani M., Amiri M., Amiri O., et al. Glioma cells eradication by photoexcitation of bioengineered molybdenum trioxide nanoparticles synthesized by wet chemical and microwave route: dose dependent photosensitizer bioactivity // *Int J Pharm*. 2020. Vol. 591. P. 120021. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120021
37. Bao T., Yin W., Zheng X., et al. One-pot synthesis of PEGylated plasmonic MoO(3-x) hollow nanospheres for photoacoustic imaging guided chemo-photothermal combinational therapy of cancer // *Biomaterials*. 2016. Vol. 76. P. 11–24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.048
38. Fazelipour S., Assadi F., Tootian Z., et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat // *Comp Clin Pathol*. 2020. Vol. 29. P. 991–999. doi: 10.1007/s00580-020-03137-5
39. Asadi F., Fazelipour S., Abbasi R.H., et al. Assessment of ovarian follicles and serum reproductive hormones in molybdenum trioxide nanoparticles treated rats // *Int J Morphol*. 2017. Vol. 35, N 4. P. 1473–1481.
40. Степанков М.С. Исследование и оценка показателей крови крыс при многократной пероральной экспозиции наночастицами оксида молибдена (VI) // *Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения»*, Октябрь 11–15, 2021; Пермь. С. 218–223.

41. Baumerte A., Sakale G., Zavickis J., et al. Comparison of effects on crustaceans: carbon nanoparticles and molybdenum compounds nanowires // *J Phys: Conf Ser.* 2013. Vol. 429. P. 012041.
42. Степанков М.С. Изучение острой токсичности и кумулятивных свойств наночастиц оксида молибдена (VI) при пероральном воздействии // *Материалы Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения».* Октябрь 11–15, 2021; Пермь. С. 215–218.
43. <https://monographs.iarc.who.int/> [Internet]. List of classifications. International agency for research on cancer [дата обращения: 15.09.2021]. Доступ по ссылке: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.
44. Zuo Y., Xiang B., Yang J. et al. Oxidative modification of caspase-9 facilitates its activation via disulfide-mediated interaction with Apaf-1 // *Cell Res.* 2009. Vol. 19, N 4. P. 449–457. doi: 10.1038/cr.2009.19
45. Li D., Ueta E., Kimura T., et al. Reactive oxygen species (ROS) control the expression of Bcl-2 family proteins by regulating their phosphorylation and ubiquitination // *Cancer Sci.* 2004. Vol. 95, N 8. P. 644–650. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03323.x
46. Малова И.Ю. *Общее учение о дистрофиях: учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов, ординаторов и врачей.* Майкоп, 2014. 108 с. Майкоп: МГТУ, 2014. 60 с.
47. Hautekeete M.L., Degott C., Benhamou J.P. Microvesicular steatosis of the liver // *Acta Clin Belg.* 1990. Vol. 45, N 5. P. 311–326. doi: 10.1080/17843286.1990.11718105
48. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M., et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid – induced hepatic lipotoxicity // *Hepatology.* 2008. Vol. 47, N 5. P. 1495–1503. doi: 10.1002/hep.22183
49. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П. *Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // Качество жизни. Медицина.* 2004. Т. 2, № 5. С. 53–59.

## REFERENCES

1. Global nanomaterials market (2021 to 2029) — featuring BASF, Bayer and Chasm Technologies among others. *Research an Markets.* 2021. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/18/2231307/28124/en/Global-Nanomaterials-Market-2021-to-2029-Featuring-BASF-Bayer-and-Chasm-Technologies-Among-Others.html>.
2. 2021 Nanotechnology market — size, share, COVID impact analysis and forecast to 2027. *Research and Markets.* 2021. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5308793/2021-nanotechnology-market-size-share-covid>.
3. Shafiq M, Anjum S, Hano C, et al. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Foods.* 2020;9(2):148. doi: 10.3390/foods9020148
4. Piracha S, Saleem S, Momil, et al. Nanoparticle: role in chemical industries, potential sources and chemical catalysis applications. *Scholars International Journal of Chemistry Material Sciences.* 2021;4(4):40–45. doi: 10.36348/sijcms.2021.v04i04.006
5. Borodianskiy K, Zinigrad M. Nanomaterials applications in modern metallurgical processes. *Diffusion Foundations.* 2016;9:30–41. doi: 10.4028/www.scientific.net/DF.9.30
6. Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J Nanobiotechnology.* 2004;2(1):3. doi: 10.1186/1477-3155-2-3
7. Neme K, Nafady A, Uddin S, Tola YB. Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges. *Heliyon.* 2021;7(12):e08539. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08539
8. Xie G, Bai H, Miao G, et al. The applications of ultra-thin nanofilm for aerospace advanced manufacturing technology. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(12):3282. doi: 10.3390/nano11123282
9. Fu L, Liao K, Tang B, et al. Applications of graphene and its derivatives in the upstream oil and gas industry: a systematic review. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(6):1013. doi: 10.3390/nano10061013
10. Shafique M, Luo X. Nanotechnology in transportation vehicles: an overview of its applications, environmental, health and safety concerns. *Materials (Basel).* 2019;12(15):2493. doi: 10.3390/ma12152493
11. Sonwani S, Madaan S, Arora J, et al. Inhalation exposure to atmospheric nanoparticles and its associated impacts on human health: a review. *Front Sustain Cities.* 2021;3:1–20. doi: 10.32493389/frsc.2021.690444
12. Bundshuh M, Filser J, Lüderwald S, et al. Nanoparticles in the environment: where do we come from, where do we go to? *Environ Sci Eur.* 2018;30(1):6. doi: 10.1186/s12302-018-0132-6
13. Dror I, Yaron B, Berkowitz B. Abiotic soil changes induced by engineered nanomaterials: a critical review. *J Contam Hydrol.* 2015;181:3–16. doi: 10.1016/j.jconhyd.2015.04.004
14. Hewitt RE, Chappel HF, Powell JJ. Small and dangerous? Potential toxicity mechanisms of common exposure particles and nanoparticles. *Curr Opin Toxicol.* 2020;19:93–98. doi: 10.1016/j.cotox.2020.01.006
15. Sukhanova A, Bozrova S, Sokolov P, et al. Dependence of nanoparticle toxicity on their physical and chemical properties. *Nanoscale Res Lett.* 2018;(13)1:44. doi: 10.1186/s11671-018-2457-x
16. Yah CS, Simate GS, Iyuke SE. Nanoparticles toxicity and their routes of exposures. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25(2):477–491.
17. Molybdenum trioxide nanopowder market: global industry analysis, size, share, growth, trends, and forecasts 2020–2030. *Transparency Market Research.* Available from: <https://www.transparencymarketresearch.com/molybdenum-trioxide-nanopowder-market.html>.
18. Parenago OP, Bakunin VN, Kuz'mina GN, et al. Molybdenum sulfide nanoparticles as new-type additives to hydrocarbon lubricants. *Doklady Chemistry.* 2002;383(1-3):86–88. (In Russ).
19. Sobańska Z, Zapór L, Szparaga M, Stepnik M. Biological effects of molybdenum compounds in nanosized forms under in vitro and in vivo conditions. *Int J Occup Med Environ Health.* 2020;33(1):1–19. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01411
20. Lee SH, Kim YH, Deshpande R, et al. Reversible lithium-ion insertion in molybdenum oxide nanoparticles. *Advanced materials.* 2008;20(19):3627–3632. doi: 10.1002/adma.200800999
21. <https://www.sigmaaldrich.com/> [Internet]. *Molybdenum (VI) oxide.* Sigma-Aldrich. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/product/aldrich/775703>.

22. Peña-Bahamonde J, Wu C, Fanourakis SK, et al. Oxidation state of Mo affects dissolution and visible-light photocatalytic activity of MoO<sub>3</sub> nanostructures. *Journal of Catalysis*. 2020;381:508–519. doi: 10.1016/j.jcat.2019.11.035
23. Kolawole FO, Ramirez MA, Kolawole SK, et al. Deposition and characterization of molybdenum oxide (MoO<sub>3</sub>) nanoparticles incorporated diamond-like carbon coating using pulsed-DC PECVD. *Materials Letters*. 2020;278:128420. doi: 10.1016/j.matlet.2020.128420
24. Kouchehfehni HM, Mohamadi MM, Sohrabi D. The effect of the molybdenum trioxide (MoO<sub>3</sub>) nanoparticles on histological changes of testis and spermatogenesis process in adult male Wistar rats. *J Arak Uni Med Sci*. 2015;17(12):64–74.
25. Filov VA, editor. *Vrednye himicheskie veshhestva. Neorganicheskie soedineniya jelementov V–VII grupp*. Leningrad: Himija; 1989. 593 p. (In Russ).
26. Sizova EA, Miroshnikov SA, Kalashnikov VV. Morphological and biochemical parameters in Wistar rats influenced by molybdenum and its oxide nanoparticles. *Sel'skokhozyajstvennaya biologija [Agricultural Biology]*. 2016;51(6):929–936. (In Russ). doi: 10.15389/agrobiol.2016.6.929rus
27. Kapp Jr RW. Molybdenum. In: Wexler P, editor. *Encyclopedia of Toxicology*. 3<sup>rd</sup> edition. Elsevier Inc.; 2014. P. 383–388.
28. Lebedev S, Yausheva E, Galaktionova L, Sizova E. Impact of molybdenum nanoparticles on survival, activity of enzymes, and chemical elements in Eisenia fetida using test on artificial substrate. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(18):18099–18110. doi: 10.1007/s11356-016-6916-6
29. Messer RL, Lucas LC. Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions. *J Biomed Mater Res*. 2002;59(3):466–472. doi: 10.1002/jbm.1262
30. Indrakumar J, Korrapati PS. Steering efficacy of nano molybdenum towards cancer: mechanism of action. *Biol Trace Elem Res*. 2020;194(1):121–134. doi: 10.1007/s12011-019-01742-2
31. Božinović K, Nestić D, Centa UG, et al. In-vitro toxicity of molybdenum trioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Toxicology*. 2020;444:152564. doi: 10.1016/j.tox.2020.152564
32. Anh Tran T, Krishnamoorthy K, Song YW, et al. Toxicity of nano molybdenum trioxide toward invasive breast cancer cells. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(4):2980–2986. doi: 10.1021/am405586d
33. Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann MC. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicol Sci*. 2005;88(2):412–419. doi: 10.1093/toxsci/kfi256
34. Fakhri A, Nejad PA. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic effect of Molybdenum trioxide nanoparticles and application of this for degradation of ketamine under different light illumination. *J Photochem Photobiol B*. 2016;159:211–217. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.04.002
35. Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol In Vitro*. 2005;19(7):975–983. doi: 10.1016/j.tiv.2005.06.034
36. Masjedi-Arani M, Amiri M, Amiri O, et al. Glioma cells eradication by photoexcitation of bioengineered molybdenum trioxide nanoparticles synthesized by wet chemical and microwave route: dose dependent photosensitizer bioactivity. *Int J Pharm*. 2020;591:120021. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120021
37. Bao T, Yin W, Zheng X, et al. One-pot synthesis of PEGylated plasmonic MoO(3-x) hollow nanospheres for photoacoustic imaging guided chemo-photothermal combinational therapy of cancer. *Biomaterials*. 2016;76:11–24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.048
38. Fazelipour S, Assadi F, Tootian Z, et al. Effect of molybdenum trioxide nanoparticles on histological changes of uterus and biochemical parameters of blood serum in rat. *Comp Clin Pathol*. 2020;29:991–999. doi: 10.1007/s00580-020-03137-5
39. Asadi F, Fazelipour S, Abbasi RH, et al. Assessment of ovarian follicles and serum reproductive hormones in molybdenum trioxide nanoparticles treated rats. *Int J Morphol*. 2017;35(4):1473–1481.
40. Stepankov MS. Issledovanie i ocenka pokazatelej krovi kryz pri mnogokratnoj peroral'noj jekspozicii nanochasticami oksida molibdena (VI). In: *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferencii molodyh uchjonyh i specialistov Rospotrebnadzora «Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'ju naselenija»*, 2021 Okt 11–15; Perm. P. 218–223. (In Russ).
41. Baumerte A, Sakale G, Zavickis J, et al. Comparison of effects on crustaceans: carbon nanoparticles and molybdenum compounds nanowires. *J Phys: Conf Ser*. 2013;429:012041.
42. Stepankov MS. Izuchenie ostroj toksichnosti i kumuljativnyh svojstv nanochastic oksida molibdena (VI) pri peroral'nom vozdejstvii. In: *Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy internet-konferencii molodyh uchjonyh i specialistov Rospotrebnadzora «Fundamental'nye i prikladnye aspekty analiza riska zdorov'ju naselenija»*. 2021 Okt 11–15; Perm. P. 215–218. (In Russ).
43. <https://monographs.iarc.who.int/> [Internet]. *List of classifications*. International agency for research on cancer [updated 2021 Sep 15]. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>.
44. Zuo Y, Xiang B, Yang J, et al. Oxidative modification of caspase-9 facilitates its activation via disulfide-mediated interaction with Apaf-1. *Cell Res*. 2009;19(4):449–457. doi: 10.1038/cr.2009.19
45. Li D, Ueta E, Kimura T, et al. Reactive oxygen species (ROS) control the expression of Bcl-2 family proteins by regulating their phosphorylation and ubiquitination. *Cancer Sci*. 2004;95(8):644–650. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03323.x
46. Malova IJu. *Obshee uchenie o distrofijah : uchebno-metodicheskoje posobie dlja studentov medicinskih vuzov, ordinatorov i vrachej*. Majkop: MGTU; 2014. 60 p. (In Russ).
47. Hautekeete ML, Degott C, Benhamou JP. Microvesicular steatosis of the liver. *Acta Clin Belg*. 1990;45(5):311–326. doi: 10.1080/17843286.1990.11718105
48. Li Z, Berk M, McIntyre TM, et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity. *Hepatology*. 2008;47(5):1495–1503. doi: 10.1002/hep.22183
49. Jakovenko JeP, Agafonova NA, Grigor'eva VP. Metabolicheskie zabolevanija pecheni: nealkogol'nyj steatoz i steatogepatit. Diagnostika i lechenie. *Kachestvo zhizni. Medicina*. 2004;2(5):53–59. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

**\*Марина Александровна Землянова**, д.м.н., профессор;  
адрес: Россия, 614045, Пермь, ул. Монастырская, 82;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>;  
eLibrary SPIN: 4308-0295;  
e-mail: zem@fcrisk.ru

**Нина Владимировна Зайцева**, д.м.н., профессор,  
академик РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>;  
eLibrary SPIN: 7036-3511; e-mail: znv@fcrisk.ru

**Марк Сергеевич Степанков**, младший научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>;  
eLibrary SPIN: 4404-5953;  
e-mail: stepankov@fcrisk.ru

**Анна Михайловна Игнатова**, д.т.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>;  
eLibrary SPIN: 7690-7783;  
e-mail: iampstu@gmail.com

## AUTHORS INFO

**\*Marina A. Zemlyanova**, Dr. Sci. (Med.), professor;  
address: 82 Monastyrskaya street, 614045, Perm, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>;  
eLibrary SPIN: 4308-0295;  
e-mail: zem@fcrisk.ru

**Nina V. Zaitseva**, Dr. Sci. (Med.), professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>;  
eLibrary SPIN: 7036-3511;  
e-mail: znv@fcrisk.ru

**Mark S. Stepankov**, junior research associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>;  
eLibrary SPIN: 4404-5953;  
e-mail: stepankov@fcrisk.ru

**Anna M. Ignatova**, Dr. Sci. (Tech.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>;  
eLibrary SPIN: 7690-7783;  
e-mail: iampstu@gmail.com

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author