

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-186-192>

Анализ морфологических и морфометрических характеристик стенки желудка мышей при пероральном введении наночастиц оксида железа*

Киреева А.В.¹, Коленчукова О.А.^{2,3}, Бирюкова Е.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», (Академгородок 50/12 корпус 2, г. Красноярск, 660036, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, (ул. Партизана Железняка 3Г, г. Красноярск, 660022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный аграрный университет, (пр. Мира 90, г. Красноярск, 660049, Россия)

Для цитирования: Киреева А.В., Коленчукова О.А., Бирюкова Е.А. Анализ морфологических и морфометрических характеристик стенки желудка мышей при пероральном введении наночастиц оксида железа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(12): 186–192
doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-186-192

✉ Для переписки:

Бирюкова

Елена Антоновна

helenabiryukova.1996@gmail.com

Киреева Анна Валериевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела Международного научного центра исследования экстремальных состояний организма

Коленчукова Оксана Александровна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии; зав. кафедрой эпизоотологии, микробиологии, паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ИПБивМ

Бирюкова Елена Антоновна, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. V–VII).

Наночастицы оксида железа привлекают внимание в научной среде из-за широкого спектра их уникальных физико-химических свойств, получаемых в ходе различных методов синтеза. Однако их воздействие на организм при пероральном введении изучено недостаточно.

Цель исследования – изучение морфологических и морфометрических характеристик слизистой оболочки желудка лабораторных мышей при использовании синтетических и биогенных наночастиц оксида железа в качестве кормовой добавки.

Материалы и методы. В работе были использованы синтетические (без оболочки) и биогенные (инкапсулированные) наночастицы оксида железа. Исследование проводилось на лабораторных мышах (55 особей), разделенных на 3 группы. 1 группа мышей (15 особей) – интактные животные, получавшие стандартное кормление; 2 группа (20 особей) получала корм с синтетическими наночастицами; 3 группа (20 особей) получала корм с биогенными наночастицами. Длительность эксперимента составляла 36 суток. Забор образцов осуществляли на 1, 22 и 36 сутки. Окрашивание гистологических срезов осуществляли гематоксилин-эозином и по Перлсу. Морфометрический анализ препаратов выполнялся в программе «БиодеТест – Морфология 7.0».

Результаты. При пероральном поступлении в организм наночастиц оксида железа в обеих группах обнаружены следующие патологические изменения слизистой оболочки желудка: лимфогистиоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, расширение желудочных желез, кисты и дистрофические изменения клеток поверхностного эпителия. При этом у животных 3 группы на 36 сутки отмечались очаги атрофического гастрита и выраженные очаги деструкции желудочных желез.

Заключение. Поступление как синтетических, так и биогенных наночастиц оксида железа в желудочно-кишечный тракт в течение 36 дней вызывают патологические изменения ткани желудка в виде метаплазии эпителия с дистрофическими изменениями в желудочных железах.

Ключевые слова: наночастицы оксида железа синтетические, наночастицы оксида железа биогенные, стенка желудка, морфометрия, морфология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QNNFXM





Analysis of morphological and morphometric characteristics of the mouse stomach wall after oral administration of iron oxide nanoparticles*

A.V. Kireeva¹, O.A. Kolenchukova^{2,3}, E.A. Biryukova²

¹ Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, (50, Akademgorodok str., Krasnoyarsk, 660036, Russia)

² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North Federal Research Center Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, (3G, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia)

³ Krasnoyarsk state agricultural university, (90, Mira str., Krasnoyarsk, 660049, Russia)

For citation: Kireeva A.V., Kolenchukova O.A., Biryukova E.A. Analysis of morphological and morphometric characteristics of the mouse stomach wall after oral administration of iron oxide nanoparticles. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 186–192. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-186-192

✉ **Corresponding author:**

Elena A. Biryukova
helenabiryukova.1996@gmail.com

Anna V. Kireeva, Candidate of Biological Science, Senior Researcher, International Scientific Center for Organism Extreme Conditions Research; ORCID: 0000-0001-8134-0899

Oksana A. Kolenchukova, Doctor of Biological Science, Associate Professor, Head of the Department of Epizootology, Microbiology, Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise; Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; ORCID: 0000-0001-9552-447X

Elena A. Biryukova, Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; ORCID: 0000-0002-7650-0170

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. V–VII).

Iron oxide nanoparticles attract attention in the scientific community due to the wide range of their unique physico-chemical properties obtained during various synthesis methods. However, their effects on the body when administered orally have not been sufficiently studied.

This work was aimed to study of morphological and morphometric characteristics of the gastric mucosa of laboratory mice using synthetic and biogenic iron oxide nanoparticles as a feed additive.

Materials and methods. Nanoparticles of synthetic and biogenic iron origin were used in the work. The laboratory mice (n = 55) were allocated into 3 groups: 1 group of mice (n = 15) were intact animals that received standard feeding; group 2 (n = 20) fed food with synthetic nanoparticles; group 3 (n = 20) fed food with biogenic nanoparticles. The biological material (mouse stomach) was sampled on days 1, 22, and 36. Histological sections were stained with hematoxylin-eosin and Perls. Morphometric analysis of the drugs was performed in the program "ViodeoTest – Morphology 7.0".

Results. Upon oral administration of iron oxide nanoparticles into the body, lymphohistiocytic infiltration, hemorrhages, enlargement of the gastric glands, cysts, and dystrophic changes in the cells of the columnar epithelium were detected in both groups. At the same time, foci of atrophic gastritis and pronounced foci of destruction of the gastric glands were noted in animals of group 3 on day 36.

Conclusion. The entry of both synthetic and biogenic iron oxide nanoparticles into the gastrointestinal tract for 36 days causes pathological changes in the stomach tissue in the form of epithelial metaplasia with dystrophic changes in the gastric glands.

Keywords: synthetic iron nanoparticles, biogenic iron nanoparticles, stomach wall, morphometry, morphology

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Успешное применение бионанотехнологий привело к разработке наноматериалов с определенными заданными свойствами, которые имеют большой потенциал для применения в различных областях биомедицины [1]. Особый интерес для использования в биомедицинской инженерии представляют магнитные наночастицы железа (НЧЖ). Это

обусловлено их уникальными химическими, биологическими и магнитными характеристиками [2]. Благодаря сильным магнитным свойствам и чрезвычайно высокой удельной площади поверхности, наночастицы железа являются перспективными агентами для адресной доставки лекарств, в том числе в слизистые оболочки [3].

Пероральный путь является наиболее распространенным путем введения лекарственных препаратов в желудочно-кишечный тракт, поскольку он безболезнен, позволяет пациенту самостоятельно вводить препараты и обеспечивает большую гибкость в режиме дозирования [4]. Исследования показывают, что с уменьшением размера наночастиц возрастает их биодоступность, поэтому наноструктурные соединения также рассматриваются в качестве перспективных пищевых добавок железа [5]. Наночастицы оксида железа размером менее 100 нм так же используются в пищевой промышленности в качестве добавки E172 [6].

Наночастицы могут помочь в улучшении эффективности диагностики и лечения инфекций *Helicobacter pylori*. Ранее сообщалось, что металлические наночастицы обладают способностью убивать широкий спектр бактерий, включая *H. Pylori*, посредством окислительного стресса [7]. Наноматериалы также могут использоваться как системы доставки нанолекарств для лечения хеликобактериозов [8]. Поскольку слизистая оболочка ЖКТ может снижать эффективность лекарственных средств, большинство препаратов плохо проникают в слизистую оболочку желудка [9]. Исследования показывают, что способность проходить через слизистый барьер имеет обратную корреляцию с размером наночастиц, что делает наночастицы малых размеров (менее 100 нм) перспективными объектами для этого направления [10, 11].

Материалы и методы

Используемые в работе НЧЖ получены гидролизом нитрата железа (III) и в процессе культивации бактерий *Klebsiella oxytoca* [14] в отделе МНЦИЭСО Красноярского научного центра СО РАН. Размер НЧЖ составлял 2–3 нм. Изучение ИК-спектров биогенных наночастиц на Bruker-Vertex 80V (Bruker Elemental GmbH, Германия) показало, что наночастицы железа встроены в полисахаридную матрицу.

Исследование проводилось на лабораторных мышках (самцы) аутбредной популяции ICR, полученные в питомнике Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор». Масса животных на начало эксперимента составляла 22–24 г, возраст – 3 месяца. Всего в эксперименте использовано 55 особей, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу (15 особей) вошли интактные животные, получавшие стандартное кормление (16 гр. корма «Дельта Фидс» Р-22 на одну голову в сутки). Животным 2-й группы (20 особей) в корм добавляли синтетические НЧЖ. Животным 3-й группы (20 особей) в корм добавляли биогенные НЧЖ. Группам 2 и 3 к корму «Дельта Фидс» объемом 10 кг добавляли 500 мг сухого золя синтетических и биогенных НЧЖ из расчета 25 мг/кг на 1 животное, после чего корм смесь перемешивали в лабораторном смесителе СЛ-12 пнд (ООО «Зернотехника», Россия). Для раздачи корма использовался мерный стакан. Доступ к воде и пище был свободным. Кормовую смесь начинали давать с первого дня эксперимента.

На сегодняшний момент данные по изучению воздействия наночастиц железа на органы пищеварительной системы немногочисленны, не сформировано однозначного представления о механизмах взаимодействия НЧЖ с клетками и тканями ЖКТ [12]. При этом понимание характера данного взаимодействия осложняется большим разнообразием физических характеристик наночастиц (размер, форма, наличие покрытий), а также способов их получения, что обуславливает различное воздействие НЧЖ на модельные организмы [13, 14]. Так, например, покрытие наночастиц различными оболочками способно снизить токсические эффекты [15, 16].

При исследовании НЧЖ *in vivo* оценивается их биораспределение по органам и тканям животного, фармакокинетика, а также проводится анализ цитотоксичности [17]. Данные литературы указывают на то, что НЧЖ оказывают токсическое действие на почки, репродуктивный аппарат, щитовидную железу, систему мононуклеарных фагоцитов [18, 19]. В исследованиях цитотоксичности отмечалось, что НЧЖ могут изменять гомеостаз на различных уровнях организма [20]. В то же время, в других *in vitro* и *in vivo* исследованиях указывается на то, что НЧЖ не оказывают выраженного токсического воздействия [21, 12].

Цель исследования: изучение морфологических и морфометрических характеристик слизистой оболочки желудка лабораторных мышей при использовании синтетических и биогенных наночастиц оксида железа в качестве кормовой добавки.

Все экспериментальные процедуры соответствовали этическим стандартам и были проведены в соответствии с принципами Европейской конвенции (г. Страсбург, 1986 г.), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996 г.), правовыми актами РФ. Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол заседания комиссии № 6 от 10.06.2024).

Забор образцов желудочной ткани производили из фундальной части железистой зоны желудка. После использования эфирного наркоза осуществлялась эвтаназия путем дислокации шейных позвонков. Для контроля взятие образцов желудка проводили в 1-е сутки эксперимента до начала кормления (интактные особи, n=5); далее, после введения прикорма на 22-е (1-я группа, n=5; 2-я группа, n=10; 3-я группа, n=10) и на 36-е сутки (1-я группа, n=5; 2-я группа, n=10; 3-я группа, n=10).

Исследуемые органы фиксировали в забуференном 10%-м формалине HistoSafe (Биовитрум, Россия). Проводка осуществлялась на автоматическом тканевом процессоре Thermo Scientific STP 120 (Thermo Scientific, Германия). Заливка в парафиновые блоки выполнялась на станции заливки ESD-2800 (MtPoint, Россия). Серийные срезы исследуемой ткани толщиной 2,5 мкм делали с помощью микротомы HM 340E HistoStar (Thermo Scientific, Германия). Окрашивание гистологических срезов желудка гематоксилином и эозином,

а также ферроцианидом калия по методу Перлса проводили на аппарате АФОМК-16-26 ПРО (ООО ЭМКО, Россия). Микропрепараты анализировали на микроскопе AxioLab 5 (Carl Zeiss, Германия) с фотосъемкой на фотокамеру AxioCam 208 color (Carl Zeiss, Германия). Фотографии случайных полей зрения гистологических препаратов желудка получали при увеличении $\times 100$, $\times 400$ (не менее 10 полей зрения в каждом гистологическом срезе).

Морфометрический анализ препаратов выполнялся в программе «ВиодеоТесТ – Морфология 7.0» (ВиодеоТесТ, Санкт-Петербург). В гистологическом срезе изучали следующие морфометрические параметры (Рисунок 1): толщина желудка (от серозной оболочки до поверхности слизистой) в 5 равноудаленных положениях по длине; глубина желудочных

ямок, мкм; ширина желудочных ямок, мкм; ширина валиков слизистой желудка, мкм; высота покровного эпителия слизистой желудка, мкм.

База данных формировалась при помощи программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Описание выборки производили с учетом нормального распределения с помощью подсчета среднего результата (M) и ошибки среднего (m). Достоверность различий (p) оценивали между показателями независимых выборок с помощью программы Statistica 10.0. Соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни с поправкой на критерий Бонферрони. Различия считали значимыми от $p < 0.05$.

Результаты

Изучение морфометрических показателей стенки желудка (табл. 1) 2-й группы на 22-е сутки показало, что при добавлении в рацион наночастиц железа без покрытия, полученных методом гидролиза, происходит достоверное увеличение ширины желудочных ямок ($p < 0,001$) и высоты покровного эпителия ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. У животных 3-й группы, получавших прикорм с наночастицами биогенного происхождения, на 22-е сутки отмечалась уменьшение ширины желудочных ямок ($p < 0,001$) по сравнению со 2-й группой.

При морфологическом исследовании образцов желудка, полученных на 22-е сутки эксперимента, у животных 2-й группы отмечались дистрофические изменения в поверхностно-ямочном эпителии: однослойный цилиндрический эпителий видоизменялся в кубический, отмечались очаги инфильтрации лимфоцитами, гистиоцитами, очаги

десквамации эпителия, местами мелкими очагами некроза, мелкие кровоизлияния (рис. 2 А).

Парietальные и главные клетки желудочных желез были с признаками белковой и очаговой гидропической дистрофии. Зимогенные клетки характеризовались набухшей цитоплазмой, при этом стирались границы между клетками, ядра располагались близко друг к другу, отмечались безъядерные клетки. Выявлялось расширение желудочных желез, переходящее в кисты. Кисты были разного диаметра и очертаний, с наличием клеточного детрита или белковых масс (рис. 2 В). В мышечной пластинке и подслизистой оболочке слизистой желудка была выявлена неравномерно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, местами переходящая на желудочные железы (рис. 2 С). Реакция по Перлсу положительная. Местами отмечалась окраска секрета и единичные НЧЖ в поверхностном эпителии желудка (рис. 2 D).

Таблица 1.
Морфометрические показатели железистого отдела желудка при пероральном введении синтетических и биогенных наночастиц железа
Table 1.
Morphometric parameters of the glandular part of the stomach after oral administration of synthetic and biogenic iron nanoparticles

Морфометрический параметр Morphometric parameter	Группа 1 Group 1			Группа 2 Group 2		Группа 3 Group 3	
	1 сутки 1 day	22 сутки 22 days	36 сутки 36 days	22 сутки 22 days	36 сутки 36 days	22 сутки 22 days	36 сутки 36 days
	1	2	3	5	6	8	9
Глубина ямок The depth of pits	48,56 $\pm 19,75$	59,43 $\pm 10,65$	59,5 $\pm 2,57$	66,18 $\pm 11,08$	67,98 $\pm 10,15$	57,67 $\pm 5,95$	70,07 $\pm 8,71$
Ширина Валика The ridges width	25,62 $\pm 4,88$	25,9 $\pm 4,65$	24,9 $\pm 1,86$	28,63 [*] $\pm 4,05$	29,6 ^s $\pm 3,22$	26,02 $\pm 1,59$	29,39 $\pm 4,48$
Ширина желудочных ямок The width of the gastric pits	10,68 $\pm 1,63$	10,25 $\pm 1,65$	10,00 $\pm 1,65$	13,89 [®] $\pm 1,24$	12,78 $\pm 1,94$	12,13 ^s $\pm 1,10$	12,01 $\pm 2,05$
Высота покровного эпителия The height of the columnar epithelium	10,8 $\pm 1,02$	13,08 $\pm 1,44$	13,5 $\pm 0,79$	16,48 ^{®®} $\pm 2,04$	17,95 ^{®s} $\pm 4,09$	14,99 $\pm 0,45$	17,81 [*] $\pm 2,19$
Толщина желудка The thickness of the stomach	511,91 $\pm 53,90$	489,18 $\pm 61,31$	465,53 $\pm 84,22$	485,79 $\pm 42,73$	481,62 $\pm 46,04$	486,69 $\pm 46,12$	467,59 $\pm 43,26$

Примечания:

Значимость различий по сравнению с показателями группы контроля: ^{*}($p < 0,05$) на 1-е сутки эксперимента, [®]($p < 0,05$) на 22-е сутки эксперимента, ^s($p < 0,05$) на 36-е сутки эксперимента; Значимость различий по сравнению с показателями 2-й группы: ^s($p < 0,05$) на 22-е сутки эксперимента, [^]($p < 0,05$) на 36-е сутки эксперимента; n – число животных

Notes:

The significance of the differences compared to the indicators of the 1 group: ^{*}($p < 0,05$) on the 1st day of the experiment, [®]($p < 0,05$) on the 22nd day of the experiment, ^s($p < 0,05$) on the 36th day of the experiment; The significance of the differences compared to the indicators of the 2 group: ^s($p < 0,05$) on the 22nd day of the experiment, [^]($p < 0,05$) on the 36th day of the experiment; n – the number of animals

При анализе образцов ткани желудка 3-й группы на 22-е сутки в эпителии слизистой желудка отмечались такие же признаки дистрофического характера, как и во 2-й, при этом кровоизлияния были средних размеров с выраженными признаками десквамации эпителия (рис. 3 А).

Собственный слой слизистой желудка расширялся за счет желудочных желез, переходящих в формирующиеся кисты. Выявлялись дистрофические изменения главных и обкладочных клеток желудочных желез. Зимогенные клетки с некробиотическими изменениями. В глубоких слоях слизистой и подслизистого слоя отмечаются кровоизлияния средних размеров с лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 3 В, С). Реакция по Перлсу отрицательная. В химусе около покровно-ямочного эпителия желудка отмечались НЧЖ (рис. 3 D).

На 36-е сутки, по сравнению с 22-ми, во 2-й группе наблюдались более выраженные дистрофическими изменения с очагами дисплазии в покровно-ямочном эпителии (рис. 4 А) и в собственной слизистой желудка, кисты (рис. 4 В). В глубоких слоях слизистой отмечались участки ткани с некробиотическими признаками и атипизацией клеток

(рис. 4 С). Выявлялись крупные кровоизлияния над мышечной пластинкой и в подслизистом слое с выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Положительная реакция по Перлсу отмечалась в подслизистой желудка (рис. 4 D).

В 3-й экспериментальной группе на 36-е сутки по сравнению с 22-ми наблюдались выраженные деструктивные изменения эпителия с признаками дисплазии, десквамации, лимфогистиоцитарной инфильтрации, кровоизлияниями (рис. 5 А). Выявлены клетки желудочных желез с признаками некробиоза, в нижних слоях и подслизистой – кровоизлияния. В железах отмечалось уменьшение количества специализированных главных и обкладочных клеток, они замещались кубическими клетками со светлой пенистой цитоплазмой (рис. 5 В).

В собственной слизистой выявлялись множественные участки с деструкцией желез (рис. 5 С). В зимогенных клетках желез наблюдалось нарушение полярности с перемещением зимогенных гранул в базальный отдел. Реакция по Перлсу положительная. НЧЖ отмечаются во всех зонах желудочных желез, при этом выраженное накопление происходит в зимогенных клетках (рис. 5 D).

Обсуждение

Железо участвует в жизненно важных биохимических процессах, таких как метаболизм, биосинтез, репликация, транспорт и ферментативные реакции с участием цитохрома, дофамина [22, 23]. Двенадцатиперстная кишка и верхняя часть тощей кишки являются важными областями для всасывания железа (90%), тогда как на желудок приходится <2% этого процесса [24, 25], поэтому исследования по токсическому воздействию НЧЖ на слизистую оболочку желудка крайне немногочисленны.

При попадании в желудок НЧЖ сталкиваются с его двумя барьерными системами. Первая – надэпителиальный слой слизи, второй – различные типы клеток желудочных желез. В случае, когда НЧЖ остаются в просвете желудка, их повреждающее действие в первую очередь проявляется в местном раздражении и даже в разрушении тканей слизистой оболочки. Взаимодействие между частицами и клетками может включать сближение, поверхностную адгезию, проникновение через эпителиальный слой и дальнейшее перемещение во внутреннюю среду организма с кровотоком (транслокацию) [26]. Эти процессы описываются как поглощение микрочастиц, или персорбция [27]. Адсорбция пепсина на поверхности НЧЖ может так же оказывать влияние на формирование «белковой короны», что впоследствии усиливает агрегацию наночастиц [28].

Сравнительный анализ изменений в ткани желудка на 36 суток при пероральном введении НЧЖ синтетического и биогенного происхождения показал, что наиболее выраженные изменения отмечались у животных, которые получали биогенные НЧЖ, покрытых полисахаридной оболочкой.

У животных обеих экспериментальных групп, в слизистой оболочке желудка (глубокие слои) отмечалась лимфогистиоцитарная инфильтрация,

кровоизлияния, расширение желудочных желез, кисты и дистрофические изменения клеток поверхностного эпителия. При этом на 36-е сутки в обеих экспериментальных группах отмечались очаги кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки желудка. Чем больше участки дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка, тем выше степень атипии клеток, что приводит к угрозе неопластического развития. У животных 3-й группы на 36-е сутки отмечались очаги атрофического гастрита и выраженные очаги деструкции желудочных желез. Подобные патологические изменения, вероятно, могли быть вызваны сильным окислительным стрессом посредством высокой реактивной способности сверхмалых размеров наночастиц, что согласуется с результатами исследования Lin Wu и др., где наночастицы размером менее 5 нм показали высокую токсичность *in vivo* [29].

Таким образом, на особенностях взаимодействия НЧЖ с тканью желудка отражается как способ их получения, так и способ их введения. Пероральное введение оказывает влияние на проникновение и длительность воздействия НЧЖ на слизистую желудка. Так, на 22-е сутки у животных 2-й группы, получавших с кормом НЧЖ синтетического происхождения, частицы отмечались в слизистом секрете поверхностного эпителия, в то время как у 3-й группы частицы в слизистой отсутствовали. На 36-е сутки НЧЖ отмечались в подслизистом слое в обеих экспериментальных группах, при этом во 2-й группе накопление НЧЖ отмечено в зимогенных клетках. Этот факт позволяет предположить, что НЧЖ как синтетического, так и биогенного метода синтеза на 36-е сутки проходят все защитные барьеры слизистой желудка. Проникновение множественных НЧЖ биогенного происхождения в глубокие слои стенки желудка на

36 сутки может быть связано с полисахаридным покрытием наночастиц, при этом, на повышенную биодоступность, которая ведет к формированию очагов атрофического гастрита, могут влиять различия в кристаллической ультраструктуре

биогенного ферригидрита [30]. В литературе данные по зависимости токсичности от кристаллической структуры наночастиц встречаются только на примере диоксида титана [31], подобных исследований с соединениями железа не обнаружено.

Заключение

Показано, что, несмотря на существование биологических барьеров, которые в целом достаточно эффективно защищают организм от проникновения чужеродных частиц, поступление НЧЖ, вне

зависимости от способа их получения, через ЖКТ в течение 36 дней вызывает изменения в слизистой оболочке желудка в виде метаплазии эпителия с дистрофическими изменениями в желудочных железах.

Литература | References

- Zhang L., Zhao D. Applications of nanoparticles for brain cancer imaging and therapy. *J Biomed Nanotechnol.* 2014;10(9):1713–31. doi: 10.1166/jbn.2014.1896.
- Mittal A., Roy I., Gandhi S. Magnetic nanoparticles: an overview for biomedical applications. *Magnetochemistry.* 2022;8(9):107. doi: 10.3390/magnetochemistry8090107.
- Öztürk K., Kaplan M., Çalış S. Effects of nanoparticle size, shape, and zeta potential on drug delivery. *Int J Pharm.* 2024;666:124799. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124799.
- Hua S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract – Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors. *Front Pharmacol.* 2020;11:524. doi: 10.3389/fphar.2020.00524.
- Ghosh R., Arcot J. Fortification of foods with nano-iron: its uptake and potential toxicity: current evidence, controversies, and research gaps. *Nutr Rev.* 2022;80(9):1974–84. doi: 10.1093/nutrit/nuac011.
- Voss L., Hsiao I.L., Ebisch M. et al. The presence of iron oxide nanoparticles in the food pigment E172. *Food Chem.* 2020;327:127000. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.127000.
- Zhang Q., Wu W., Zhang J., Xia X. Eradication of *Helicobacter pylori*: The power of nanosized formulations. *Nanomedicine.* 2020;15(5):527–542. doi: 10.2217/nmm-2019-0329.
- Zhu X., Su T., Wang S. et al. New Advances in Nano-Drug Delivery Systems: *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:834934. doi: 10.3389/fonc.2022.834934.
- Date A.A., Hanes J., Ensign L.M. Nanoparticles for oral delivery: Design, evaluation and state-of-the-art. *J Control Release.* 2016;240:504–526. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.06.016.
- Maisel K., Ensign L., Reddy M. et al. Effect of surface chemistry on nanoparticle interaction with gastrointestinal mucus and distribution in the gastrointestinal tract following oral and rectal administration in the mouse. *J Control Release.* 2015;197:48–57. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.10.026.
- Banerjee A., Qi J., Gogoi R. et al. Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery. *J Control Release.* 2016;238:176–185. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.07.051.
- Garcia-Fernandez J., Turiel D., Bettmer J. et al. In vitro and in situ experiments to evaluate the biodistribution and cellular toxicity of ultrasmall iron oxide nanoparticles potentially used as oral iron supplements. *Nanotoxicology.* 2020;14(3):388–403. doi: 10.1080/17435390.2019.1710613.
- Egbuna C., Parmar V.K., Jeevanandam J. et al. Toxicity of nanoparticles in biomedical application: nanotoxicology. *J Toxicol.* 2021;9954443. doi: 10.1155/2021/9954443.
- Stolyar S.V., Kolenchukova O.A., Boldyreva A.V. et al. Biogenic ferrihydrite nanoparticles: synthesis, properties in vitro and in vivo testing and the concentration effect. *Biomedicines.* 2021;9(3):323. doi: 10.3390/biomedicines9030323.
- Mohamed E.K., Fathy M.M., Sadek N.A. et al. The effects of rutin coat on the biodistribution and toxicities of iron oxide nanoparticles in rats. *J Nanopart Res.* 26:49. doi: 10.1007/s11051-024-05949-w.
- Göring J., Schwarz C., Unger E. et al. The Long-Term Impact of Polysaccharide-Coated Iron Oxide Nanoparticles on Inflammatory-Stressed Mice. *J. Xenobiot.* 2024;14:1711–1728. doi: 10.3390/jox14040091.
- Vakili-Ghartavol R., Momtazi-Borojeni A.A., Vakili-Ghartavol Z. et al. Toxicity assessment of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in different tissues. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology.* 2020;48(1):443–51. doi: 10.1080/21691401.2019.1709855.
- Kireeva A.V., Kolenchukova O.A., Biryukova E.A. et al. Effect of synthetic and biogenic iron oxide nanoparticles on histopathological parameters of mouse kidneys. *J Evol Biochem Phys.* 2025;61:261–72. doi: 10.1134/S0022093025010211.
- Chrishtop V.V., Mironov V.A., Prilepskii A.Y. et al. Organ-specific toxicity of magnetic iron oxide-based nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2021;15(2):167–204. doi: 10.1080/17435390.2020.1842934.
- Strugari A.F.G., Stan M.S., Gharbia S. et al. Characterization of nanoparticle intestinal transport using an in vitro co-culture model. *Nanomaterials (Basel).* 2018;9(1):5. doi: 10.3390/nano9010005.
- Chamorro S., Gutiérrez L., Vaquero M.P. et al. Safety assessment of chronic oral exposure to iron oxide nanoparticles. *Nanotechnology.* 2015;26(20):205101. doi: 10.1088/0957-4484/26/20/205101.
- González A., Gálvez N., Martín J. et al. Identification of the key excreted molecule by *Lactobacillus fermentum* related to host iron absorption. *Food Chem.* 2017;228:374–80. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.02.008.
- Skolmowska D., Głabska D. Analysis of heme and non-heme iron intake and iron dietary sources in adolescent menstruating females in a national polish sample. *Nutrients.* 2019;11(5):1049. doi: 10.3390/nu11051049.
- Skrypnik K., Bogdański P., Sobieska M. et al. Hepcidin and erythroferrone correlate with hepatic iron transporters in rats supplemented with multispecies probi-

- otics. *Molecules*. 2020;25(7):1674. doi: 10.3390/molecules25071674.
25. Portilla Y., Mellid S., Paradelo A. et al. Iron oxide nanoparticle coatings dictate cell outcomes despite the influence of protein coronas. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2021;13(7):7924–44. doi: 10.1021/acsami.0c20066.
 26. des Rieux A., Ragnarsson E.G., Gullberg E. et al. Transport of nanoparticles across an in vitro model of the human intestinal follicle associated epithelium. *Eur. J. Pharmaceut. Sci.* 2005; 25(4–5):455–465. doi: 10.1016/j.ejps.2005.04.015.
 27. Carr K.E., Smyth S.H., McCullough M.T. et al. Morphological aspects of interactions between microparticles and mammalian cells: intestinal uptake and onward movement. *Prog Histochem Cytochem*. 2012;46(4):185–252. doi: 10.1016/j.proghi.2011.11.001.
 28. Wang X., Gong J., Tan W. et al. Adsorption of proteins on oral Zn²⁺ doped iron oxide nanoparticles in mouse stomach and in vitro: triggering nanoparticle aggregation. *Nanoscale*. 2020;12(44):22754–67. doi: 10.1039/d0nr06315k.
 29. Wu L., Wen W., Wang X. et al. Ultrasmall iron oxide nanoparticles cause significant toxicity by specifically inducing acute oxidative stress to multiple organs. *Part Fibre Toxicol*. 2022;19:24. doi: 10.1186/s12989-022-00465-y.
 30. Raïkher Yu.L., Stepanov V.I., Stolyar S.V. et al. Magnetic properties of biomineral particles produced by bacteria *Klebsiella oxytoca*. *Physics of the Solid State*. 2010;52:298–305. doi: 10.1134/S1063783410020125.
 31. Vandebriel R.J., Vermeulen J.P., van Engelen L.B. et al. The crystal structure of titanium dioxide nanoparticles influences immune activity in vitro and in vivo. *Part Fibre Toxicol*. 2018;15:9. doi: 10.1186/s12989-018-0245-5.

К статье

Анализ морфологических и морфометрических характеристик стенки желудка мышей при пероральном введении наночастиц оксида железа (стр. 186–192)

To article

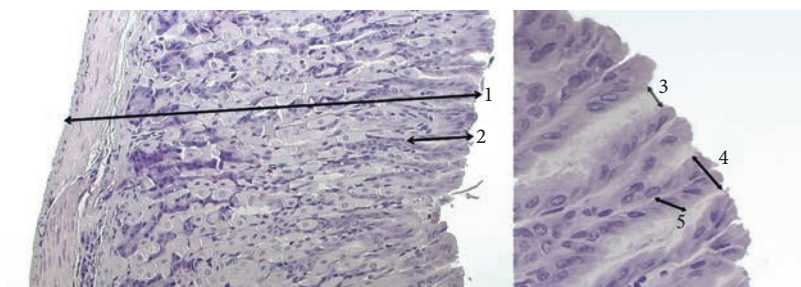
Analysis of morphological and morphometric characteristics of the mouse stomach wall after oral administration of iron oxide nanoparticles (p. 186–192)

Рисунок 1.

Микрофотографии под световым микроскопом, демонстрирующие метод измерения выбранных параметров железистого отдела желудка мышей.

Figure 1.

Micrographs under a light microscope demonstrating a method for measuring selected parameters of the glandular part of the stomach of mice.



1 – толщина желудка в 5 равноудаленных положениях по длине, $\times 100$; 2 – глубина желудочных ямок, $\times 100$; 3 – ширина желудочных ямок, $\times 400$; 4 – ширина валиков слизистой желудка, $\times 400$; 5 – высота покровного эпителия слизистой желудка, $\times 400$.

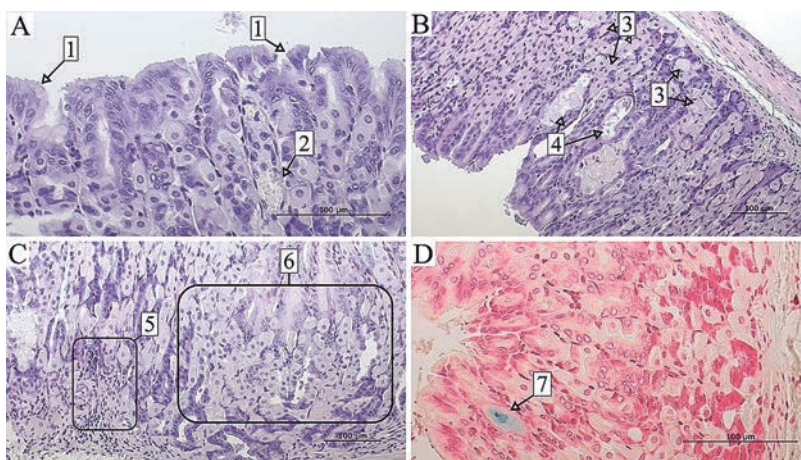
1 – the thickness of the stomach in 5 equidistant positions along the length, $\times 100$; 2 – the depth of the gastric pits, $\times 100$; 3 – the width of the gastric pits, $\times 400$; 4 – the width of the rolls of the gastric mucosa, $\times 400$; 5 – the height of the columnar epithelium of the gastric mucosa, $\times 400$.

Рисунок 2.

Стенка желудка. Гр. 2. 22 сутки. Окраска гематоксилин-эозином.

Figure 2.

Stomach wall. Gr. 2. 22 days. Hematoxylin-eosin staining.

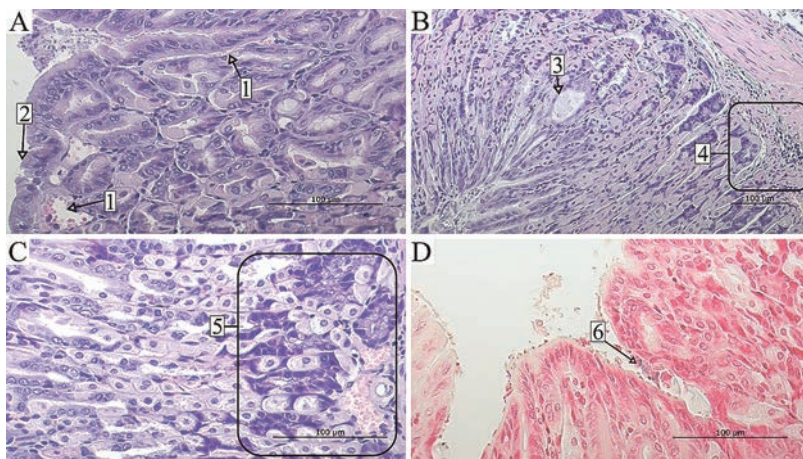


A – деструктивные изменения поверхностного эпителия желудка – 1, кровоизлияние – 2, $\times 400$; B – деструктивные изменения обкладочных клеток – 3, кисты в слизистой желудка – 4, $\times 200$; C – лимфогистиоцитарная инфильтрация – 5, расширение желудочных желез, деструктивные изменения клеток желудочных желез – 6, $\times 200$; D – положительная реакция по Перлсу – 7, $\times 400$.

A – destructive changes in the columnar epithelium of the stomach – 1, hemorrhage – 2, $\times 400$; B – destructive changes in parietal cells – 3, cysts in the gastric mucosa – 4, $\times 200$; C – lymphohistiocytic infiltration – 5, gastric gland enlargement, destructive changes in gastric gland cells – 6, $\times 200$; D – the positive Perls reaction – 7, $\times 400$.

Рисунок 3. Стенка желудка. Гр. 3. 22 сутки. Окраска гематоксилин-эозином.

Figure 3. Stomach wall. Gr. 3. 22 days. Hematoxylin-eosin staining.

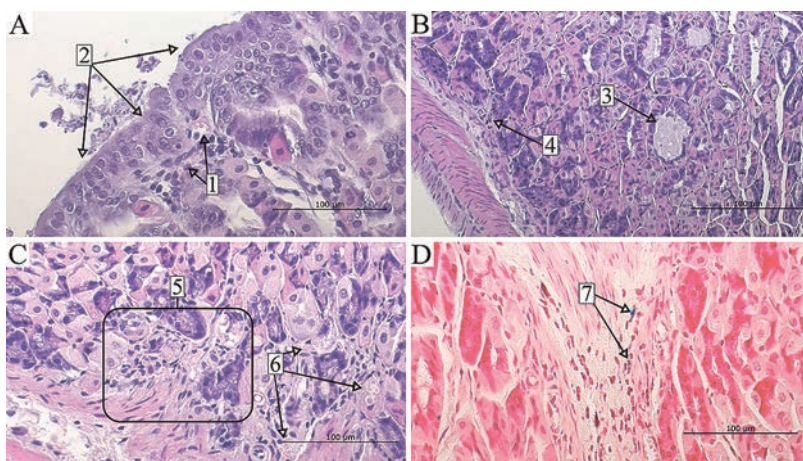


A – кровоизлияния – 1, деструктивные изменения эпителия – 2, ×400; B – кисты в слизистой желудка – 3, лимфогистиоцитарная инфильтрация – 4, ×200; C – деструктивные изменения желудочных желез, очаг кровоизлияния – 5, ×400; D – реакция по Перлсу отрицательная, НЧЖ в химусе – 6, ×400.

A – hemorrhages – 1, destructive changes in the epithelium – 2, ×400; B – cysts in the gastric mucosa – 3, lymphohistiocytic infiltration – 4, ×200; C – destructive changes in the gastric glands, hemorrhage – 5, ×400; D – the negative Perls reaction, iron oxide nanoparticles in chyme – 6, ×400.

Рисунок 4. Стенка желудка. Гр. 2. 36 сутки. Окраска гематоксилин-эозином.

Figure 4. Stomach wall. Gr. 2. 36 days. Hematoxylin-eosin staining.



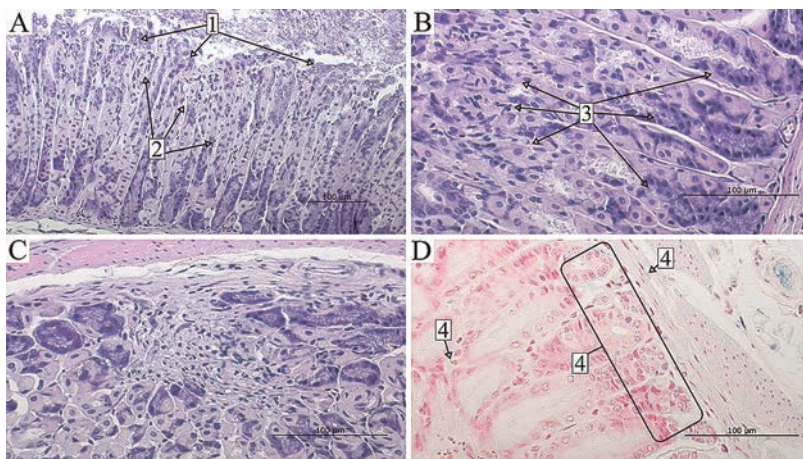
A – кровоизлияния – 1, дисплазия покровно-ямочного эпителия – 2, ×400; B – кисты в слизистой желудка – 3, лимфогистиоцитарная инфильтрация – 4, ×200; C – лимфогистиоцитарная инфильтрация в нижних слоях слизистой желудка – 5, кровоизлияния – 6, ×400; D – положительная реакция по Перлсу в подслизистой желудка – 7, ×400.

A – hemorrhages – 1, dysplasia of the columnar epithelium – 2, ×400; B – cysts in the gastric mucosa – 3, lymphohistiocytic infiltration – 4, ×200; C – lymphohistiocytic infiltration in the lower layers of the gastric mucosa – 5, hemorrhages – 6, ×400; D – the positive Perls reaction in gastric mucosa – 7, ×400.

Рисунок 5.

Стенка желудка. Гр. 3.
36 суток. Окраска
гематоксилин-эозином.
Stomach wall. Gr. 3. 36 days.
Hematoxylin-eosin staining.

Figure 5.



A – деструкция покровно-ямочного эпителия – 1, кровоизлияния – 2, $\times 200$; B – некробиотические изменения клеток желудочных желез – 3, $\times 400$; C – очаг деструкции желудочных желез, $\times 400$; D – положительная реакция по Перлсу – 4, $\times 400$.

A – destruction of the columnar epithelium – 1, hemorrhages – 2, $\times 200$; B – necrobiotic changes in the cells of the gastric glands – 3, $\times 400$; C – foci of destruction of the gastric glands, $\times 400$; D – the positive Perls reaction – 4, $\times 400$.