

УДК 615.916 : 615.099.036.2

# НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ХРОНИЧЕСКУЮ ИНГАЛЯЦИЮ SiO<sub>2</sub> – СОДЕРЖАЩИХ СУБМИКРОННЫХ (ПРИЕМУЩЕСТВЕННО НАНОРАЗМЕРНЫХ) ЧАСТИЦ РЕАЛЬНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО АЭРОЗОЛЯ

М.П. Сутункова<sup>1</sup>, С.Н. Соловьёва<sup>1</sup>,  
Б.А. Кацнельсон<sup>1</sup>, В.Б. Гурвич<sup>1</sup>,  
Л.И. Привалова<sup>1</sup>, И.А. Минигалиева<sup>1</sup>,  
Т.В. Слышкина<sup>1</sup>, И.Е. Валамина<sup>2</sup>,  
В.Я. Шур<sup>3</sup>, И.В. Зубарев<sup>3</sup>, Д.К. Кузнецов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета, 620109, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>3</sup>Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии», ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», 620000, г.Екатеринбург, Российская Федерация

**К**рысы-самки были подвергнуты в установке типа «только нос» продолжавшемуся 3 или 6 мес ингаляционному воздействию аэрозоля, преобладающую часть которого составляют субмикронные (включая наноразмерные) частицы аморфного диоксида кремния, в суммарной концентрации  $2,6 \pm 0,6$  или  $10,6 \pm 2,1$  мг/м<sup>3</sup>. Во вспомогательном эксперименте с однократным интратрахеальным введением этих частиц было показано, что они вызывают клеточную реакцию лёгких, сопоставимую с таковой на введение высоко цитотоксичной и высоко фиброгенной стандартной кварцевой пыли DQ<sub>12</sub>. Однако в условиях хронического ингаляционного эксперимента изучаемый аэрозоль оказался обладающим очень низким общетоксическим и фиброгенным действием. Этот парадокс может быть объяснён низкой задержкой SiO<sub>2</sub> в лёгких и других органах из-за относительно высокой растворимости данных наночастиц «in vivo». Тем не менее, их генотоксическое действие и трансакзальное проникновение в головной мозг побуждают к осторожности общей оценки этого аэрозоля в качестве фактора профессионального или экологического риска.

**Ключевые слова:** промышленные аэрозоли, содержащие нано-кремнезём; хроническое ингаляционное воздействие; токсичность; фиброгенность; токсикокинетика.

**Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna)**, к.м.н., зав. лабораторией токсикологии среды обитания, ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, marinasutunkova@yandex.ru

**Соловьёва Светлана Николаевна (Solovyeva Svetlana Nikolaevna)**, м.н.с. лаборатории токсикологии среды обитания, ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, solovyevasn@yandex.ru

**Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich)**, д.м.н., проф., и.о. зав. отделом токсикологии и биопрофилактики, ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Россия, bkaznelson@etel.ru

**Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich)**, д.м.н., директор ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия, gurvich@yandex.ru

**Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna)**, д.м.н., проф., зав. лабораторией научных основ биологической профилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, privaloval@yandex.ru

**Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna)**, к.б.н., зав. лабораторией промышленной токсикологии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, ilzira-minigalieva@yandex.ru

**Слышкина Татьяна Вадимовна (Slyshkina Tat'jana Vadimovna)**, к.т.н., зав. отделом физико-химических методов исследований ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, slyshkina@yandex.ru

**Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina Irina Evgenyevna)**, к.м.н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», 620109, г. Екатеринбург, ivalamina@mail.ru

**Шур Владимир Яковлевич (Shur Vladimir Yakovlevich)**, д. физ.-мат.н., проф., директор, Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620000, г. Екатеринбург, vladimir.shur@urfu.ru

**Зубарев Илья Владимирович (Zubarev Ilya Vladimirovich)**, к.б.н., с.н.с., Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620000, г. Екатеринбург, i.v.zubarev@urfu.ru

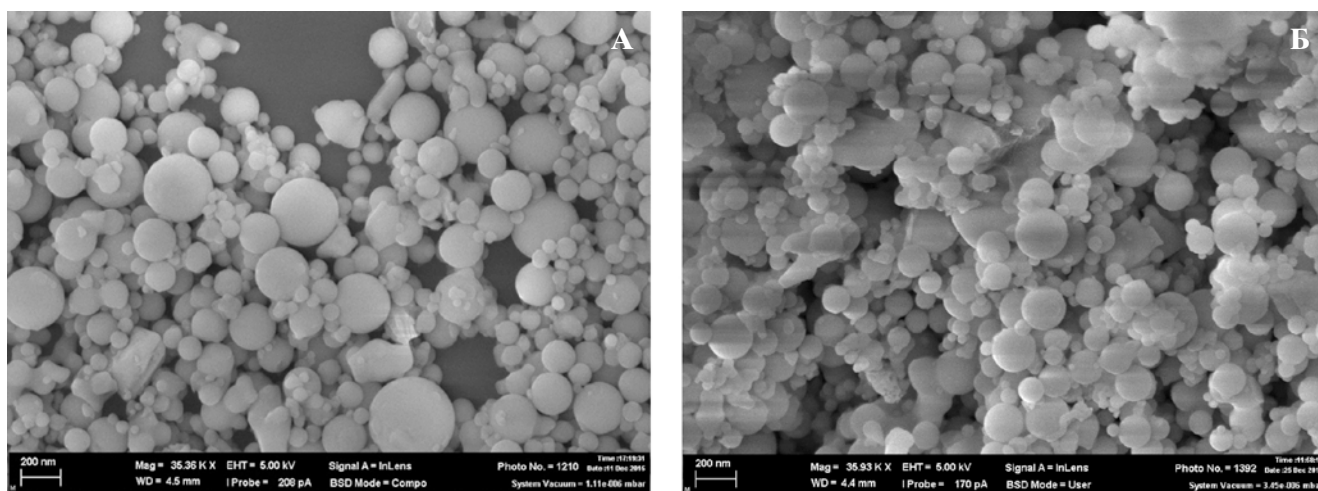
**Кузнецов Дмитрий Константинович (Kuznetsov Dmitry Konstantinovich)**, к.физ.-мат.н., инженер, Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620000, г. Екатеринбург, dimak@urfu.ru

**Введение.** В предыдущих экспериментальных исследованиях нашей группы и обобщающих статьях, основанных на их результатах [1-3], было показано, что при однократном интратрахеальном и многократном внутрибрюшинном введении токсичность ряда металлических и металло-оксидных наночастиц (НЧ) «ин виво» на всех биологических уровнях от клеточного до системно-организменного значительно выше токсичности их микрометровых химических аналогов и что одной из вероятных причин этого является выраженная способность таких НЧ к растворению в биологических средах. Вместе с тем, при хронической ингаляции крысами НЧ оксида железа ( $Fe_2O_3$ ) преобладающим эффектом той же растворимости «ин виво» оказалась их низкая задержка в организме и поэтому – низкие как фиброгенность, так и общая токсичность [4, 5]. Как будет показано в настоящей статье, подобного рода парадоксально низкая вредность при хронической ингаляционной экспозиции может быть свойственна и другим относительно хорошо растворимым НЧ.

Особый интерес токсикологического изучения металлооксидных НЧ, определяется тем, что наряду со специальным производством многих из них (так называемых *engineered nanoparticles*) в различных технологических, научных и медицинских целях, большие контингенты лиц, занятых в металлургических, сварочных и т.п. производствах, а также проживающих в зонах, которые находятся под воздействием атмосферных эмиссий этих производств, подвергаются хроническому ингаляционному воздействию таких НЧ, составляющих более или менее значительную долю субмикронной фракции аэрозолей конденсации, образующихся как побочный продукт соответствующих технологий. Всё это с полным основанием может быть ска-

зано и о диоксиде типичного неметалла – кремния, загрязнение которым воздуха рабочих помещений и окружающей атмосферы характерно и для сталеварения, и для электродуговой сварки, и в особенности для производства элементного кремния путём восстановления коксом кварцевого расплава в руднотермических печах с открытым колошником. Высокая биологическая агрессивность таких  $SiO_2$ -содержащих субмикронных (включая нанометровые) частиц смешанных аэрозолей конденсации известна очень давно [6], но хронический ингаляционный эксперимент при реалистичных, а не чрезмерно высоких концентрациях проведен нами впервые. Что же касается искусственных (*engineered*) НЧ аморфного диоксида кремния, которые в настоящее время относятся к пятёрке наиболее широко потребляемых нанопроductов [7], то подавляющее большинство экспериментов с ними были проведены «ин витро» на клеточных культурах, реже «ин виво» в острых опытах [8-14 и др.], но мы не нашли сведений о хронических ингаляционных экспериментах с этим наноматериалом

**Материалы и методы исследования.** В пылеподатчик (диспергатор) типа RBG 1000 ID фирмы Palas засыпался порошок, полученный при просеивании через сито < 2 мкм пыли, собранной в горизонтальном участке газохода от зонта над руднотермической печью. Сканирующая электронная микроскопия этого материала выявляет численное преобладание частиц правильной сферической формы и диаметром менее 100 нм (рис. 1А). Следует учесть, что в процессе руднотермической выплавки кремния выделяется газообразный моно-оксид кремния  $SiO$ , который при охлаждении газового потока подмешиваемым воздухом окисляется и конденсируется в форме  $SiO_2$ . Нет особых оснований сомневаться в том, что этими



**Рис. 1.** (А) частицы порошка, отобранного из газохода от зонта над руднотермической печью плавки кремния и просеянного через сито < 2 мкм; (Б) проба витающих частиц, отобранных на фильтр из ингаляционной установки при загрузке пылеподатчика этим порошком (сканирующая электронная микроскопия, увеличение  $\times 35\ 930$ )



**Рис. 2.** Общий вид экспериментальной установки (сфотографировано со снятыми дверцами вытяжной кабины). Вне кабины видна аналогичная установка для псевдо-экспозиции контрольных крыс.

сферическими НЧ и такими же субмикронными частицами с диаметром  $> 100$  нм представлен как раз такой аэрозоль конденсации диоксида кремния. Они же преобладают в СЭМ-образе (рис. 1Б) поликарбонатного фильтра, через который протягивался воздух из автоматически управляемой многоярусной ингаляционной установки типа «только нос» (фирмы CH Technologies, USA) на 60 крыс (рис. 2) в точках, соответствующих зоне дыхания крыс. Определение элементного состава НЧ на этих фильтрах, которое проводилось мето-

дом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии с помощью сканирующего электронного микроскопа AURIGA CrossBeam (Carl Zeiss NTS, Германия), показало, что в нём действительно преобладают кремний и кислород. Это косвенно подтверждает нашу идентификацию этих НЧ как частиц аэрозоля конденсации  $\text{SiO}_2$ .

Однако в обоих случаях заметны отдельные относительно крупные частицы неправильной формы, свойственные аэрозольным дезинтеграции и связанные, вероятнее всего, с выносом газовым потоком шихтовых материалов (кварцита и кокса) из поверхностных слоёв колошника. Такая трактовка подтверждается химическим составом смешанного аэрозоля, в котором обнаружено 78% свободного  $\text{SiO}_2$ , в том числе 72% аморфного и только 6% кристаллического. Далее этот аэрозоль условно обозначается как «улёт».

Было использовано два режима работы ингаляционной установки со средними концентрациями  $2,6 \pm 0,6 \text{ мг/м}^3$  и  $10,6 \pm 2,1 \text{ мг/м}^3$ . При обоих режимах ингаляционный период (по 4 часа в день, 5 раз в неделю) продолжался до 6 месяцев с промежуточным сроком умерщвления части животных – 3 месяца.

Был проведен также дополнительный эксперимент, в котором изучалась клеточная реакция глубоких дыхательных путей крыс на интратрахеальное введение «улёта» в сравнении со стандартной кварцевой пылью  $\text{DQ}_{12}$ .

**Результаты и их обсуждение.** Наблюдаемое (табл. 1) после интратрахеального введения частиц 3-4-кратное увеличение общей клеточности жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) за счёт усиленной мобилизации в глубокие дыхательные пути альвеолярных макрофагов (АМ) и особенно нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) является хорошо изученной компенсаторной реакцией на действие продуктов цитотоксического разрушения макрофагов пылевыми частицами [15]. Судя по этим показателям, цитотоксичность частиц

Таблица 1

**Число клеток в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛЖ) через 24 часа после интратрахеального введения крысам суспензии частиц в дозе 7 мг в 1мл физ. раствора ( $X \pm Sx$ )**

| Что введено            | Число клеток* $10^6$ |                             |                              | НЛ/АМ             |
|------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------|
|                        | Общее                | Альвеолярные макрофаги (АМ) | Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) |                   |
| «Улёт»                 | $5,85 \pm 0,56^*$    | $3,03 \pm 0,66$             | $2,86 \pm 0,79^*$            | $2,24 \pm 1,16^*$ |
| Кварц $\text{DQ}_{12}$ | $7,44 \pm 1,30^*$    | $3,79 \pm 0,94^*$           | $3,10 \pm 0,80^*$            | $1,69 \pm 0,64^*$ |
| Физ. раствор           | $1,96 \pm 0,29$      | $1,49 \pm 0,28$             | $0,52 \pm 0,24$              | $0,37 \pm 0,16$   |

Примечание: статистически значимо отличается: \* от контрольной группы, получившей физ. раствор ( $P < 0,05$  по t-критерию Стьюдента)

«улёта» и кварца  $DQ_{12}$  практически в равной мере высока.

В основном эксперименте общее состояние организма крыс оценивалось по большому числу информативных показателей, приведенных в таблице 2.

Хотя некоторые из них и выявили статистически значимые отклонения от контрольного показателя при той или иной концентрации в тот или иной срок воздействия, однако отсутствие дозо-временных зависимостей этих отклонений от условий экспозиции не позволяет с уверенностью расценивать их как эффекты последней. Вместе с тем, некоторые сдвиги, не имеющие достаточной статистической значимости, проявляют именно такую тенденцию к зависимости от уровня экспозиции. В частности, снижение суммарно порогового показателя (СПП), могущее свидетельствовать о преобладании возбуждательных процессов над тормозными, к концу 6-месячного периода экспозиции было при концентрации  $10,6 \text{ мг/м}^3$  несколько более выраженным, чем при концентрации

$2,6 \text{ мг/м}^3$ . Однако подобного рода зависимости от уровня экспозиции не обнаруживались при 3-месячной ингаляции, а также по другим показателям состояния центральной нервной системы (число заглядываний в «норки» и количество пересеченных квадратов за 3 минуты). В целом, следует прийти к выводу, что даже при относительно высокой концентрации и большой длительности экспозиционного периода пыль «улёта» не проявила резорбтивной токсичности.

Однако основным органом-мишенью при действии ингалируемых частиц свободного диоксида кремния (как кристаллического, так и аморфного) являются легкие, в которых эти частицы могут вызвать развитие узелкового фибропродуктивного процесса, известного как экспериментальная модель одного из самых тяжёлых профессиональных заболеваний – силикоза [6, 16]. Одним из проявлений этого обычно является увеличение относительной массы легких, однако, как видно из таблицы 3 и этот показатель, статистически значимо и дозо-зависимо увеличенный в 3-месячный

Таблица 2

**Показатели состояния организма крыс, подвергшихся ингаляционной экспозиции частицами «улёта» ( $X \pm Sx$ )**

| Показатели:                                 | Ингаляция 3 месяца |                                  |                                   | Ингаляция 6 месяцев |                                  |                                   |
|---|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|   | Контроль           | $SiO_2$<br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | $SiO_2$<br>10,6 мг/м <sup>3</sup> | Контроль            | $SiO_2$<br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | $SiO_2$<br>10,6 мг/м <sup>3</sup> |
| Масса тела до затравки, г                   | 233,50<br>±2,62    | 240,11<br>±3,66                  | 233,41<br>±2,39                   | 229,20<br>±2,75     | 244,71<br>±2,73                  | 240,36<br>±2,37                   |
| Прирост массы тела, %                       | 18,12<br>±4,52     | 10,88<br>±0,84•                  | 14,08<br>±1,26                    | 16,86<br>±4,58      | 14,59<br>±1,77                   | 19,79<br>±4,18                    |
| СПП, сек.                                   | 13,29<br>±0,43     | 11,71<br>±0,52*                  | 13,37<br>±0,66                    | 12,65<br>±0,41      | 10,99<br>±0,55                   | 9,34<br>±0,52                     |
| Число заглядываний в норки за 3 мин.        | 5,11<br>±0,58      | 6,61<br>±0,74                    | 6,80<br>±0,97                     | 7,00<br>±0,81       | 4,00<br>±0,60                    | 8,14<br>±0,67                     |
| Количество пересеченных квадратов за 3 мин. | 8,16<br>±1,31      | 10,72<br>±1,73                   | 14,00<br>±2,32*                   | 17,32<br>±1,70      | 9,38<br>±1,86                    | 19,14<br>±1,65                    |
| Масса печени, г на 100 г массы тела         | 3,32<br>±0,08      | 3,24<br>±0,10                    | 2,80<br>±0,42                     | 3,00<br>±0,23       | 3,18<br>±0,06                    | 3,32<br>±0,09                     |
| Масса почек, г на 100 г массы тела          | 0,60<br>±0,02      | 0,58<br>±0,01                    | 0,51<br>±0,05                     | 0,62<br>±0,03       | 0,62<br>±0,01                    | 0,61<br>±0,01                     |
| Масса селезенки, г на 100 г массы тела      | 0,24<br>±0,01      | 0,22<br>±0,01                    | 0,27<br>±0,05                     | 0,22<br>±0,01       | 0,21<br>±0,01                    | 0,23<br>±0,01                     |
| Масса мозга, г на 100 г массы тела          | 0,73<br>±0,02      | 0,70<br>±0,03                    | 1,10<br>±0,44                     | 0,76<br>±0,02       | 0,69<br>±0,02*                   | 0,70<br>±0,01*                    |
| Гемоглобин, г/л                             | 146,67<br>±2,00    | 154,22<br>±2,91*•                | 144,22<br>±2,32                   | 146,50<br>±2,97     | 153,64<br>±4,20                  | 165,64<br>±15,84                  |

| Показатели:   | Ингаляция 3 месяца |   |  | Ингаляция 6 месяцев |   |  |
|---|--------------------|---|--|---------------------|---|--|
|   | Контроль           | SiO <sub>2</sub><br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | SiO <sub>2</sub><br>10,6 мг/м <sup>3</sup> | Контроль            | SiO <sub>2</sub><br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | SiO <sub>2</sub><br>10,6 мг/м <sup>3</sup> |
| Гематокрит %  | 0,37<br>±0,01      | 0,40<br>±0,01* •                          | 0,37<br>±0,01                              | 0,38<br>±0,01       | 0,39<br>±0,01                             | 0,42<br>±0,04                              |
| Эритроциты, 1012/литр   | 6,47<br>±0,10      | 6,84<br>±0,18                             | 6,56<br>±0,12                              | 6,68<br>±0,16       | 6,43<br>±0,35                             | 7,41<br>±0,71                              |
| Лейкоциты, 109/литр   | 8,62<br>±0,42      | 10,27<br>±0,52*                           | 11,51<br>±0,49*                            | 10,20<br>±0,98      | 10,09<br>±0,66                            | 12,78<br>±1,14                             |
| Тромбоциты, 109/литр  | 781,78<br>±20,98   | 814,00<br>±25,22                          | 809,56<br>±42,75                           | 743,75<br>±30,28    | 755,45<br>±45,88                          | 668,55<br>±38,78                           |
| Лимфоциты, %  | 72,00<br>±1,41     | 72,11<br>±1,12                            | 70,33<br>±1,13                             | 73,00<br>±1,04      | 73,73<br>±0,93 •                          | 69,82<br>±1,55                             |
| Палочкоядерные<br>нейтрофилы, %                                   | 0,89<br>±0,11      | 1,56<br>±0,24*                            | 1,44<br>±0,24*                             | 1,50<br>±0,19       | 1,00<br>±0,00*                            | 1,27<br>±0,14                              |
| Сегментоядерные<br>нейтрофилы, %                                  | 20,11<br>±1,10     | 19,67<br>±0,83                            | 21,22<br>±0,91                             | 17,00<br>±0,94      | 16,27<br>±0,81 •                          | 20,64<br>±1,37*                            |
| Моноциты, %   | 5,00<br>±0,47      | 4,22<br>±0,40                             | 4,44<br>±0,50                              | 5,63<br>±0,65       | 6,82<br>±0,50                             | 5,64<br>±0,39                              |
| Эозинофилы, %   | 2,00<br>±0,24      | 2,44<br>±0,44                             | 2,56<br>±0,53                              | 2,88<br>±0,52       | 2,18<br>±0,46                             | 2,64<br>±0,43                              |
| Базофилы, %   | 0±0                | 0±0                                       | 0±0  | 0±0                 | 0±0                                       | 0±0  |
| Активность СДГ, количество<br>гранул формазана в 50<br>лимфоцитах | 578,89<br>±36,51   | 537,78<br>±19,20                          | 581,33<br>±13,78                           | 674,00<br>±25,04    | 707,17<br>±12,12                          | 722,00<br>±26,88                           |
| Билирубин в сыворотке<br>крови, мкмоль/л                          | 1,88<br>±0,24      | 2,31<br>±0,40                             | 2,51<br>±0,32                              | 2,31<br>±0,17       | 2,39<br>±0,22                             | 2,04<br>±0,18                              |
| Общий белок сыворотки<br>крови, г/л                               | 81,32<br>±1,31     | 80,11<br>±1,15                            | 80,83<br>±1,10                             | 80,71<br>±3,07      | 80,25<br>±1,86                            | 81,48<br>±1,63                             |
| Альбумины в сыворотке<br>крови, г/л                               | 52,49<br>±1,48     | 49,79<br>±1,03                            | 49,23<br>±0,81                             | 45,44<br>±1,93      | 47,11<br>±1,36                            | 46,36<br>±1,34                             |
| Глобулины в сыворотке<br>крови, г/л                               | 30,32<br>±0,95     | 31,60<br>±1,30                            | 28,83<br>±0,61                             | 33,14<br>±1,35      | 35,12<br>±1,28                            | 35,27<br>±1,91                             |
| А/Г индекс  | 1,83<br>±0,08      | 1,66<br>±0,07                             | 1,59<br>±0,09*                             | 1,31<br>±0,08       | 1,45<br>±0,07                             | 1,34<br>±0,07                              |
| Активность АсАТ в<br>сыворотке крови, Е/л                         | 226,22<br>±21,88   | 253,32<br>±24,34                          | 283,62<br>±36,59                           | 413,61<br>±51,17    | 294,58<br>±17,58*                         | 297,77<br>±32,25                           |
| Активность АлАТ в<br>сыворотке крови, Е/л                         | 53,10<br>±4,09     | 55,52<br>±4,05                            | 56,03<br>±4,94                             | 120,95<br>±30,01    | 75,35<br>±6,20                            | 74,62<br>±11,31                            |
| Козф. Де Ритиса   | 4,27<br>±0,30      | 4,54<br>±0,28                             | 5,05<br>±0,40                              | 4,06<br>±0,46       | 4,02<br>±0,22                             | 4,15<br>±0,19                              |

| Показатели:   | Ингаляция 3 месяца |   |  | Ингаляция 6 месяцев |   |  |
|---|--------------------|---|--|---------------------|---|--|
|   | Контроль           | SiO <sub>2</sub><br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | SiO <sub>2</sub><br>10,6 мг/м <sup>3</sup> | Контроль            | SiO <sub>2</sub><br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | SiO <sub>2</sub><br>10,6 мг/м <sup>3</sup> |
| SH-группы в плазме крови, ммоль/л                   | 0,44<br>±0,03      | 0,43<br>±0,07                             | 0,42<br>±0,05                              | 0,53<br>±0,23       | 0,76<br>±0,17                             | 0,67<br>±0,28                              |
| Мочевая кислота в сыворотке крови, мкмоль/л         | 86,33<br>±9,70     | 95,89<br>±9,29                            | 90,11<br>±10,52                            | 154,88<br>±14,49    | 124,55<br>±7,42                           | 124,09<br>±11,48                           |
| Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л                 | 4,71<br>±0,32      | 4,58<br>±0,23                             | 4,28<br>±0,26                              | 5,28<br>±0,45       | 4,42<br>±0,24                             | 4,84<br>±0,45                              |
| Щелочная фосфатаза в сыворотке крови, Е/л           | 101,90<br>±10,94   | 70,57<br>±9,27*                           | 64,20<br>±3,17*                            | 86,93<br>±13,66     | 74,68<br>±4,59                            | 99,23<br>±15,80                            |
| Каталаза в сыворотке крови, мкмоль/л                | 0,90<br>±0,12      | 0,92<br>±0,10                             | 0,87<br>±0,09                              | 1,33<br>±0,05       | 1,40<br>±0,03                             | 1,34<br>±0,04                              |
| Восстановленный глутатион в цельной крови, мкмоль/л | 20,99<br>±5,75     | 23,44<br>±5,65                            | 25,87<br>±7,88                             | 22,05<br>±1,66      | 18,52<br>±1,17                            | 18,16<br>±1,29                             |
| Церулоплазмин в сыворотке крови, мг/%               | 146,39<br>±14,09   | 157,08<br>±10,68•                         | 195,56<br>±6,27*                           | 109,22<br>±7,30     | 111,78<br>±9,85                           | 146,31<br>±14,63*                          |
| МДА в сыворотке крови, мкмоль/л                     | 3,60<br>±0,18      | 3,65<br>±0,16                             | 3,75<br>±0,29                              | 6,47<br>±0,33       | 5,59<br>±0,20*                            | 4,98<br>±0,31*                             |
| Глюкоза в сыворотке крови, ммоль/л                  | 6,67<br>±0,18      | 6,81<br>±0,21                             | 6,73<br>±0,34                              | 7,61<br>±0,21       | 7,74<br>±0,30                             | 7,08<br>±0,34                              |
| Амилаза в сыворотке крови, Е/л                      | 3416,00<br>±448,36 | 3245,67<br>±217,09                        | 2917,11<br>±61,01                          | 4306,63<br>±650,33  | 3799,64<br>±191,25                        | 3964,73<br>±395,29                         |
| ГГП в сыворотке крови, Е/л                          | 2,22<br>±0,94      | 3,41<br>±0,63                             | 3,83<br>±1,20                              | 6,40<br>±2,40       | 4,16<br>±0,68                             | 9,24<br>±3,69                              |
| Суточный объём мочи, мл                             | 50,11<br>±3,56     | 53,17<br>±2,25•                           | 42,24<br>±4,50                             | 45,21<br>±2,53      | 42,00<br>±2,90                            | 42,33<br>±3,14                             |
| Общий белок в моче, мг/л                            | 146,31<br>±13,82   | 115,49<br>±9,22                           | 125,83<br>±7,14                            | 97,50<br>±8,20      | 92,42<br>±12,16                           | 91,42<br>±17,88                            |
| Мочевина в моче, ммоль/л                            | 71,25<br>±2,56     | 66,58<br>±1,74                            | 88,08<br>±10,54                            | 87,36<br>±3,49      | 91,25<br>±3,83                            | 84,56<br>±4,62                             |
| Мочевая кислота в моче, мкмоль/л                    | -                  | -   | -  | 65,00<br>±5,40      | 73,05<br>±6,05                            | 58,33<br>±6,77                             |
| Креатинин в моче, ммоль/л                           | 0,84<br>±0,06      | 0,78<br>±0,03                             | 0,85<br>±0,05                              | 0,87<br>±0,03       | 0,97<br>±0,04                             | 0,87<br>±0,04                              |
| Копропорфирин в моче, нмоль/л                       | 38,87<br>±6,75     | 69,05<br>±8,97*                           | 45,40<br>±8,21                             | 50,57<br>±9,42      | 37,16<br>±8,25                            | 37,28<br>±7,77                             |
| Билирубин в моче, мкмоль/л                          |                    |   |  | 1,56<br>±0,13       | 1,73<br>±0,11                             | 1,72<br>±0,19                              |

Примечание: статистически значимо отличается: \* от соответствующих контрольных групп; • между двумя опытными группами (P< 0.05 по t Стьюдента)

срок, оказался даже ниже контрольного значения в 6-месячный.

Относительная масса сухой легочной ткани не была увеличена в оба срока. Не дал увеличения и такой чувствительный показатель развития силикотического процесса как абсолютное содержание липидов в легких, а наиболее характерное для силикоза усиленное коллагенообразование, отражающееся увеличением содержания суммарного оксипролина, было статистически значимо только в 3 месяца и при том практически не зависело от уровня экспозиции.

Столь незначительное увеличение рассмотренных показателей развития экспериментального силикоза отличается от собственного опыта и литературных данных, относящихся к воздействию микроразмерных частиц диоксида кремния, в частности, кварца. В то же время, в данном эксперименте оно полностью согласуется с результатами морфологического исследования препаратов легочной ткани. Только при концентрации 10,6 мг/м<sup>3</sup> к концу 6-месячного периода в утолщенных альвеолярных перегородках видны единичные скопления пылевых частиц и округлые клеточные узелки. Однако ни вокруг узелков, ни в их толще не обнаруживаются коллагеновых волокон, хотя при серебрении по Гомори видна сеточка тонких аргирофильных ретикулиновых волокон, что является ранней стадией развития узелкового склероза. В трахеобронхиальных лимфоузлах обнаруживаются клеточные узелки также с самыми начальными признаками склерозирования.

Столь слабая выраженность изменений в легочной ткани связана с малым количеством задерживающихся частиц исследуемого «улёта», что подтверждается результатами химического определения содержания диоксида кремния в лёгких и трахеобронхиальных лимфоузлах. Как видно из таблицы 4, оно существенно выше, чем в контроле, причём это нарастание является зависимым как от уровня, так и от продолжительности ингаляционной экспозиции, что подтверждает причинно-следственную связь с последней.

Однако, по данным Bellman et al. [17], примерно такая же задержка SiO<sub>2</sub> в лёгких крыс за 6 месяцев (0,550 мг) наблюдалась при ингаляции стандартной кварцевой пыли DQ<sub>12</sub> в концентрации 1 мг/м<sup>3</sup>, то есть в 10 раз менее высокой, чем в нашем эксперименте с «улётом».

Поскольку эти материалы влияют на фагоцитарный механизм самоочищения лёгких примерно в одинаковой степени (табл. 1), то объяснить столь существенную разницу их задержки в лёгких можно только тем, что в случае «улёта» наиболее важную роль играет не этот физиологический, а физико-химический клиренс, связанный с растворением субмикронных (в особенности, наноразмерных) частиц диоксида кремния «ин vivo» – особенно в жидкой выстилке пульмонарной области, на которой они отлагаются при ингаляции. Этот механизм моделируется «ин vitro» растворением частиц в надосадочной (бесклеточной) фракции БАЛЖ интактных крыс. После инкубации в течение 24 часов при 37°C концентрация Si в растворе

Таблица 3

**Некоторые показатели состояния легких у крыс, подвергшихся ингаляционной экспозиции частицами «улёта» (X±Sx)**

| Показатели:  | Ингаляция 3 месяца |   |  | Ингаляция 6 месяцев |   |  |
|--|--------------------|---|--|---------------------|---|--|
|  | Контроль           | SiO <sub>2</sub><br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | SiO <sub>2</sub><br>10,6 мг/м <sup>3</sup> | Контроль            | SiO <sub>2</sub><br>2,6 мг/м <sup>3</sup> | SiO <sub>2</sub><br>10,6 мг/м <sup>3</sup> |
| Масса сырых лёгких, г на 100 г массы тела                | 0,75<br>±0,04      | 0,89<br>±0,05* •                          | 1,08<br>±0,07*                             | 1,05<br>±0,15       | 0,89<br>±0,07                             | 0,97<br>±0,10                              |
| Масса сухих лёгких, г на 100 г массы тела                | 0,08<br>±0,01      | 0,08<br>±0,01 •                           | 0,09<br>±0,01                              | 0,17<br>±0,02       | 0,17<br>±0,02                             | 0,16<br>±0,01                              |
| Абсолютное содержание липидов в лёгких, мг               | 33,82<br>±2,74     | 31,84<br>±2,98                            | 37,66<br>±4,57                             | 68,02<br>±5,63      | 36,98<br>±4,81*                           | 60,64<br>±4,56                             |
| Абсолютное содержание оксипролина в лёгких, мкг          | 2060,53<br>±84,60  | 4977,58<br>±1187,24*                      | 4641,25<br>±1022,41*                       | 4112,15<br>±578,34  | 3048,12<br>±532,91 •                      | 6141,72<br>±945,94                         |
| Содержание оксипролина в лёгких, мкг на 100 г массы тела | 775,92<br>±40,75   | 1897,81<br>±458,68*                       | 1711,90<br>±380,78*                        | 1652,98<br>±208,81  | 1145,94<br>±209,42 •                      | 2227,05<br>±342,47                         |

Примечание: статистически значимо отличается: \* от соответствующих контрольных групп; • между двумя опытными группами (P < 0.05 по t Стьюдента)

достигает 18,2 мг/л, в то время как при инкубации в физ. растворе только 8,25 мг/л, а в растворе Рингера-Лока – 6,76 мг/л. Вместе с тем, просвечивающая электронная микроскопия подтверждает, что частицы «улёта», хотя и в небольшом количестве, всё-таки в легких задерживаются. Однако такое количество наночастиц, несмотря на их высокую цитотоксичность, не вызвало развития сколь-ко-нибудь существенных патологических изменений в легочной ткани.

С растворением SiO<sub>2</sub> в лёгких несомненно связано дозозависимое повышение концентрации кремния в крови, а отсюда – в моче, а также во внутренних органах. Заметное повышение этой концентрации в кале также отчасти можно связать с переходом кремния из крови в печень (в которой она действительно повышена), а из неё с желчью в ЖКТ, но с другой стороны, оно объясняется и физиологическим механизмом самоочищения дыхательных путей от отложившихся в них частиц по пути трахея – глотка – пищевод. Однако мы затрудняемся объяснить, почему и в моче, и в кале у крыс, подвергавшихся более высокой экспозиции, концентрации кремния были во второй срок значимо ниже, чем в первый.

Резорбция вещества из органа первичной задержки частиц в кровоток, приводящая не только к его ускоренной элиминации из организма, но и к накоплению в различных органах, является предпосылкой системной токсичности, однако в нашем случае существенных проявлений таковой не было. Другими словами, реальное накопление кремния в крови и органах было ниже порога его токсических эффектов.

Известная из литературы [18-20] способность ингалируемых наночастиц, первично отложившихся в носовых ходах, проникать по волокнам обонятельного нерва в ольфакторную область мозга, подтверждается и в нашем эксперименте. Как видно из рисунка 5, даже у крыс, подвергавшихся воздействию меньшей концентрации, уже к первому сроку при электронной микроскопии в теле отдельных нейронов этой области обнаруживается значительное количество наноразмерных электронно-плотных округлых образований, которые, вероятнее всего, являются наночастицами «улёта», воздействовавшими на крыс. Что же касается результатов химического определения содержания SiO<sub>2</sub> в головном мозгу, взятом в целом, то в оба срока при обоих уровнях экспозиции отмечено

Таблица 4

**Содержание кремния (в пересчёте на SiO<sub>2</sub>) в органах, крови и выделениях крыс, X±Sx**

| Срок  | Группа   | Органы, мг         |                    |                    |                    |                 | Кровь, мг/л      | Моча, мг/л       | Кал, мг/г        |
|---|----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
|   |          | лёгкие             | печень             | почка              | селезёнка          | мозг            |                  |                  |                  |
| при действующей концентрации 2,6 мг/м <sup>3</sup>  |          |                    |                    |                    |                    |                 |                  |                  |                  |
| 3 мес   | Опыт     | 0,114±<br>0,022*   | 0,022±<br>0,003*   | 0,025±<br>0,003*   | 0,024±<br>0,004    | 0,016±<br>0,002 | 0,39±<br>0,16*   | 1,47±<br>0,21*   | 2,18±<br>0,12*   |
|   | Контроль | 0,023±<br>0,005    | 0,012±<br>0,006    | 0,012±<br>0,006    | 0,021±<br>0,005    | 0,013±<br>0,002 | 0,24±<br>0,06    | 0,44±<br>0,07    | 1,36±<br>0,10    |
| 6 мес   | Опыт     | 0,202±<br>0,013*+  | 0,041±<br>0,006*+  | 0,044±<br>0,006*+  | 0,047±<br>0,006*+  | 0,018±<br>0,002 | 0,46±<br>0,04*+  | 1,68±<br>0,07*+  | 2,32±<br>0,28*   |
|   | Контроль | 0,036±<br>0,006    | 0,014±<br>0,002    | 0,013±<br>0,001    | 0,018±<br>0,003    | 0,014±<br>0,001 | 0,27±<br>0,04    | 0,44±<br>0,07    | 1,38±<br>0,08    |
| при действующей концентрации 10,6 мг/м <sup>3</sup> |          |                    |                    |                    |                    |                 |                  |                  |                  |
| 3 мес   | Опыт     | 0,630±<br>0,067*@  | 0,033±<br>0,004*@  | 0,036±<br>0,007*@  | 0,062±<br>0,007*@  | 0,016±<br>0,002 | 0,60±<br>0,14*@  | 4,57±<br>0,23*@  | 7,24±<br>0,30*@  |
|   | Контроль | 0,023±<br>0,005    | 0,012±<br>0,006    | 0,012±<br>0,006    | 0,021±<br>0,005    | 0,013±<br>0,002 | 0,24±<br>0,06    | 0,44±<br>0,07    | 1,36±<br>0,10    |
| 6 мес   | Опыт     | 0,742±<br>0,052*+@ | 0,061±<br>0,007*+@ | 0,070±<br>0,006*+@ | 0,072±<br>0,002*+@ | 0,018±<br>0,001 | 0,71±<br>0,05*+@ | 3,06±<br>0,11*+@ | 4,39±<br>0,53*+@ |
|   | Контроль | 0,036±<br>0,006    | 0,014±<br>0,002    | 0,013±<br>0,001    | 0,018±<br>0,003    | 0,014±<br>0,001 | 0,27±<br>0,04    | 0,44±<br>0,07    | 1,38±<br>0,08    |

Примечание: статистически значимо отличается: \* от контрольного показателя того же срока; + в тот же срок при меньшей концентрации; @ от показателя, полученного в предыдущий срок при той же концентрации (P < 0.05 по t Стьюдента)



Таблица 5

**Коэффициент фрагментации геномной ДНК в клетках крови и костного мозга у крыс, подвергшихся 6 месячной ингаляционной экспозиции к частицам «улёта» ( $X \pm S_x$ )**

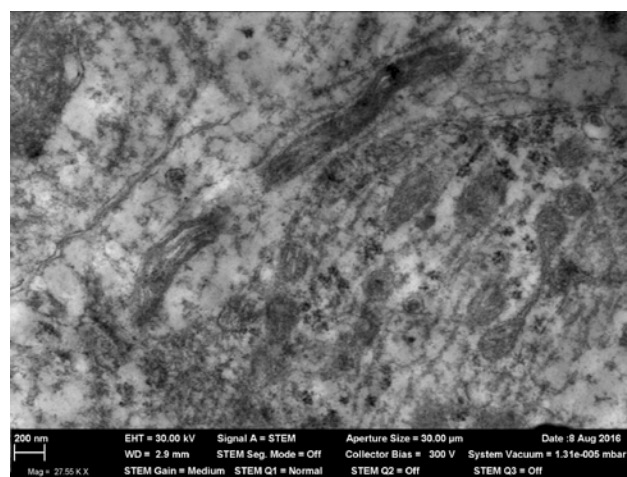
| Ткань                       | Контроль      | Концентрация SiO <sub>2</sub> |                        |
|-----------------------------|---------------|-------------------------------|------------------------|
|                             |               | 2,6 мг/м <sup>3</sup>         | 10,6 мг/м <sup>3</sup> |
| Ядросодержащие клетки крови | 0,4240±0,0005 | 0,4622±0,0004*                | 0,4704±0,0005* •       |
| Костный мозг                | 0,3995±0,0005 | 0,4043±0,0003*                | 0,4316±0,0003* •       |

Примечание: статистически значимо отличается: \* от соответствующих контрольных групп; • между двумя опытными группами (P < 0.05 по t Стьюдента)

лишь очень небольшое его увеличение. При этом никаких признаков нарушения ультраструктуры нагруженного наночастицами нейрона обнаружено не было. Как было отмечено выше, мы не обнаружили и достоверных отклонений показателей активности головного мозга крыс. Однако нельзя не отметить, что к концу 6-месячного периода относительная масса мозга была при воздействии обеих концентраций статистически значимо ниже контрольного показателя.

Хотя трансакзальное проникновение ингалируемых НЧ в мозг является неизбежным, а чётких данных о повреждающем мозг действии этих наночастиц мы не находим ни в литературе, ни в собственном эксперименте, все же мы полагаем, что потенциальный риск такого действия не может не приниматься во внимание при итоговой экспертной оценке токсичности и опасности изученного аэрозоля. Так же должен быть принят во внимание и генотоксический эффект изученного воздействия (табл. 5); при этом повышенная фрагментация геномной ДНК была обнаружена как в ядросодержащих клетках крови, так и в клетках костного мозга, причем в последних особенно ясно видна зависимость этого эффекта от уровня воздействия. Судя по нашему опыту и многим литературным данным генотоксичность является свойством большинства изученных металлических и металло-оксидных наночастиц [2].

**Заключение.** Клеточная реакция глубоких дыхательных путей на отложение в них субмикронных (преимущественно наноразмерных) частиц, основным химическим компонентом которых является аморфный диоксид кремния, свидетельствует об их высокой цитотоксичности. Несмотря на это, их способность вызывать в лёгких развитие



**Рис. 5.** Наночастицы в теле нейрона при ингаляционном воздействии «улёта» в концентрации 2,6 мг/м<sup>3</sup> в течение 3 месяцев, увеличение  $\times 27550$

силикоза при хронической ингаляционной экспозиции даже на уровне, в 10 раз превышающем установленную для такого аэрозоля ПДК в воздухе рабочей зоны, найдена крайне мало существенной. Ближайшей причиной этого парадоксального несоответствия друг другу вредных эффектов, которые при действии фиброгенных аэрозолей обычно тесно связаны, является малое накопление диоксида кремния в лёгких, которое может быть объяснено относительно высокой растворимостью в них этих частиц. Та же растворимость является предпосылкой к их резорбтивной токсичности, но и она при данном уровне экспозиции оказалась низкой. Тем не менее, оценка опасности изученного аэрозоля должна быть настороженной, учитывая его генотоксичность, а также способность к проникновению частиц в мозг.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:**

1. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сулункова М.П., Гурвич В.Б., Минигалиева И.А., Логинова Н.В. и др. Основные результаты токсикологических экспериментов «in vivo» с некоторыми металлическими и металло-оксидными наночастицами. Токсикологический

Вестник. 2015; 3: 26-39.  
2. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Minigaliev I.A., Loginova N.V. et al. Some inferences from in vivo experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response subchronic systemic toxicity

and genotoxicity, regulatory proposals, search for bioprotectors (a self-overview). International J. Nanomedicine. 2015;10: 3013-3029.

3. Минигалиева И.А. Некоторые закономерности комбинированной токсичности металлооксидных наночастиц. Токсиколо-

гический Вестник. 2016; 6:18-24.

4. Сулункова М.П. Экспериментальные данные и методические соображения к обоснованию предельно допустимой концентрации железоксидных наночастиц в воздухе рабочей зоны. Токсикологический Вестник. 2016; (6):11-17.

5. *Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Konyshova L.K., Shur V.Ya.* et al. On the contribution of the phagocytosis and the solubilization to the iron oxide nanoparticles retention in and elimination from lungs under long-term inhalation exposure. *Toxicology*. 2016; 363-364: 19.
6. *Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А.* Этиология и патогенез силикоза. М., Медицина; 1964.
7. *Vance M.E., Kuiken T., Vejerano E.P., McGinnis S.P., Hochella Jr M. F., Rejeski D.* et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J. Nanotechnology*. 2015; 6:1769-178
8. *Eom H.J., Choi J.* Oxidative stress of silica nanoparticles in human bronchial epithelial cell, Beas-2B. *Toxicology in Vitro*. 2009; 23(7):1326-1332.
9. *Kim Y.J., Yu M., Park H.O., Yang S.I.* Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by silica nanomaterials in human neuronal cell line. *Molecular and Cellular Toxicology*. 2010; 6(4):336-343.
10. *Sergent J.A., Paget V., Chevillard S.* Toxicity and genotoxicity of nano-SiO<sub>2</sub> on human epithelial intestinal HT-29 cell line. *Annals Occupational Hygiene*. 2012; 56(5): 622-630
11. *Du Z.J., Zhao D.L., Jing L., Cui G., Jin M., Li Y.* et al. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovascular Toxicology*. 2013; 13(3): 194-207.
12. *Petrick L., Rosenblatt M., Paland N., Aviram M.* Silicon dioxide nanoparticles increase macrophage atherogenicity: stimulation of cellular cytotoxicity, oxidative stress, and triglycerides accumulation. *Environmental Toxicology*. 2016; 31(6):713-7
13. *Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y.* et al. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor- B signaling. *International J. Nanomedicine*. 2015;10:1463-1477
14. *Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y.* et al. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *International J. Nanomedicine*. 2016; 11: 5257-5276
15. *Privalova L.I., Katsnelson B.A., Osipenko A.B., Yushkov B.H., Babushkina L.G.* Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity. *Environmental Health Perspectives*. 1980; 35: 205-218.
16. *Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В.*
17. «Пневмококозис. Патогенез и биологическая профилактика», Екатеринбург, УрО РАН 1995.
18. *Bellmann B., Muhle H., Creutzenberg O., Dasenbrock C., Kilpper R., Mackenzie J.C.* et al. Lung clearance and retention of toner utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1991; 17: 300-313
19. *Elder A., Gelein R., Silva V., Feikert T., Opanashuk L., Carter J.* et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*. 2006; 114 (8): 1172-1178.
20. *Kao Y.-Y., Cheng T.-J., Yang D.-M., Liu P.-Sh.* Demonstration of an olfactory bulb-brain translocation pathway for ZnO nanoparticles in rodent cells in vitro and in vivo. *J. Molecular Neuroscience*. 2012; 48 (2): 464-471.
21. *Oberdorster G., Sharp Z., Atudore V., Elder A., Gelein R., Kreylin W.* Translocation of inhaled ultrafine particle to the brain. *Inhalation Toxicology*. 2004; 16 (6/7), 437-445
22. REFERENCES:
23. *Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Minigalieva I.A., Loginova N.V.* et al. Main results of toxicological experiments in vivo with some metal and metal oxides nanoparticles. *Toksikologicheskij Vestnik*. 2015; 3: 26-39 (in Russian).
24. *Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Minigalieva I.A., Loginova N.V.* et al. Some inferences from in vivo experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searchin for bioprotectors (a self-overview). *International J. Nanomedicine*. 2015;10: 3013-3029.
25. *Minigalieva I.A.* Some regularities of metal oxide nps combined toxicity. *Toksikol Vestnik*. 2016; 6:18-24 (in Russian).
26. *Sutunkova M.P.* Experimental data and methodological considerations for
27. justification of iron oxide nanoparticles maximum allowable
28. concentration in occupational air. *Toksikol Vestnik*. 2016; 6:11-17 (in Russian).
29. *Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Konyshova L.K., Shur V.Ya.* et al. On the contribution of the phagocytosis and the solubilization to the iron oxide nanoparticles retention in and elimination from lungs under long-term inhalation exposure. *Toxicology*. 2016; 363-364: 19-
30. *Velichkovsky B.T., Katsnelson B.A.* Aetiology and Pathogenesis of Silicosis. Moscow: "Meditsina" Publishing House. 1964, (in Russian).
31. *Vance M.E., Kuiken T., Vejerano E.P., McGinnis S. P., Hochella Jr M. F., Rejeski D.* et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J. Nanotechnology*. 2015; 6:1769-178
32. *Eom H.J., Choi J.* Oxidative stress of silica nanoparticles in human bronchial epithelial cell, Beas-2B. *Toxicology in Vitro*. 2009; 23(7):1326-1332.
33. *Kim Y.J., Yu M., Park H.O., Yang S.I.* Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by silica nanomaterials in human neuronal cell line. *Molecular and Cellular Toxicology*. 2010; 6(4):336-343.
34. *Sergent J.A., Paget V., Chevillard S.* Toxicity and genotoxicity of nano-SiO<sub>2</sub> on human epithelial intestinal HT-29 cell line. *Annals Occupational Hygiene*. 2012; 56(5): 622-630
35. *Du Z.J., Zhao D.L., Jing L., Cui G., Jin M., Li Y.* et al. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovascular Toxicology*. 2013; 13(3): 194-207.
36. *Petrick L., Rosenblatt M., Paland N., Aviram M.* Silicon dioxide nanoparticles increase macrophage atherogenicity: stimulation of cellular cytotoxicity, oxidative stress, and triglycerides accumulation. *Environmental Toxicology*. 2016; 31(6):713-7
37. *Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y.* et al. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor- B signaling. *International J. Nanomedicine*. 2015;10:1463-1477
38. *Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y.* et al. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *International J. Nanomedicine*. 2015;10:1463-1477
39. *Privalova L.I., Katsnelson B.A., Osipenko A.B., Yushkov B.H., Babushkina L.G.* Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity. *Environmental Health Perspectives*. 1980; 35: 205-218.
40. *Katsnelson B.A., Alekseeva O.G., Privalova L.I., Polzik E. V.*
41. "Pneumoconiosis. The pathogenesis and biological prophylaxis", Ekaterinburg, UrB RAS,
42. 1995 (in Russian).
43. *Bellmann B., Muhle H., Creutzenberg O., Dasenbrock C., Kilpper R., Mackenzie J.C.* et al. Lung clearance and retention of toner utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1991; 17: 300-3
44. *Elder A., Gelein R., Silva V., Feikert T., Opanashuk L., Carter J.* et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*. 2006; 114 (8): 1172-1178.
45. *Kao Y.-Y., Cheng T.-J., Yang D.-M., Liu P.-Sh.* Demonstration of an olfactory bulb-brain translocation pathway for ZnO nanoparticles in rodent cells in vitro and in vivo. *J. Molecular Neuroscience*. 2012; 48 (2): 464-471.
46. *Oberdorster G., Sharp Z., Atudore V., Elder A., Gelein R., Kreylin W.* Translocation of inhaled ultrafine particle to the brain. *Inhalation Toxicology*. 2004; 16 (6/7), 437-445.

*M.P. Sutunkova<sup>1</sup>, S.N. Solovyeva<sup>1</sup>, B.A. Katsnelson<sup>1</sup>, V.B. Gurvich<sup>1</sup>, L.I. Privalova<sup>1</sup>, I.A. Minigalieva<sup>1</sup>, T.V. Slyshkina<sup>1</sup>, I.E.Valamina<sup>2</sup>, V.Ya. Shur<sup>3</sup>, I.V. Zubarev<sup>3</sup>, D.K. Kuznetsov<sup>3</sup>*

## SOME PECULIARITIES OF THE ORGANISM'S RESPONSES TO A LONG-TERM INHALATION OF SILICA-CONTAINING SUBMICRON (PREDOMINANTLY, NANOSCALE) PARTICLES IN A REAL INDUSTRIAL AEROSOL

<sup>1</sup> Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Research Laboratory, Ural State Medical University, 620109, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Ural Center for Shared Use «Modern nanotechnologies», Ural Federal University, 620000, Ekaterinburg, Russian Federation

Female white rats were exposed in a «nose only» inhalation device to an aerosol containing predominantly submicron (nanoscale included) particles of amorphous silica in a total concentration of 2.6±0.6 or 10.6±2.1 mg/m<sup>3</sup>, 4 h/day, 5 times a week, during up to 6 months. In an auxiliary experiment with a single-shot intratracheal instillation of these particles, it was shown that they induced a pulmonary cell response comparable with that when administrated a highly cytotoxic and fibrogenic standard quartz dust DQ<sub>12</sub>. However in a long-term inhalation test, the aerosol investigated proved to be of a very low systemic toxicity and fibrogenicity. This paradox may be explained by a low retention of SiO<sub>2</sub> in lungs and other organs due to a relatively high in vivo solubility of those nanoparticles. Nevertheless their genotoxic action and transnasal penetration into the brain urge caution when assessing occupational or environmental hazard of that aerosol.

**Keywords:** nano-silica-containing industrial aerosol; long-term inhalation exposure; toxicity; fibrogenicity; toxicokinetics.

Материал поступил в редакцию 03.02.2017 г.