

Оценка токсического действия наночастиц NiO при ингаляционном поступлении

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»

Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, Екатеринбург, Россия, 620014

Введение. Наночастицы NiO (НЧ NiO) загрязняют воздух рабочей зоны при металлургическом производстве никеля и легированных сталей (во время их использования при электросварке). Токсичность НЧ NiO изучена экспериментально в ряде исследований, однако вопрос о механизмах их токсического действия не может считаться решенным и требует расширения базы экспериментальных данных.

Цель исследования — изучить токсическое действие наночастиц оксида никеля при хронической ингаляционной экспозиции.

Материалы и методы. Аутбредные крысы-самки подвергались повторным низкоуровневым ингаляционным экспозициям к НЧ NiO 99,99% чистоты, размером 23 ± 5 нм, по 4 часа в день, 5 раз в неделю, продолжительностью до 10 месяцев в установке типа «только нос» при концентрации $0,2 \pm 0,01$ мг/м³. Для выбора этой концентрации предварительно был проведен пилотный эксперимент с 5-кратным воздействием при концентрации $1,00 \pm 0,12$ мг/м³.

Результаты. НЧ NiO как при краткосрочном, так и при хроническом ингаляционном поступлении оказывают влияние на перекисное окисление липидов, показатели красной крови, функцию печени и почек, окислительно-восстановительный баланс в организме; во все три срока хронического ингаляционного эксперимента вызывают активную реакцию альвеолярного фагоцитоза и обладают высокоцитотоксическим действием, судя по отношению нейтрофильных лейкоцитов к альвеолярным макрофагам и уровню ферментов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Выводы. Наночастицы NiO при ингаляционном поступлении в концентрации $0,2$ мг/м³ оказывают умеренное токсическое действие на организм экспериментальных животных.

Ключевые слова: ингаляционная экспозиция, наночастицы никеля, токсичность, цитотоксичность

Для цитирования: Сутункова М.П. Оценка токсического действия наночастиц NiO при ингаляционном поступлении. *Мед. труда и пром. экол.* 2019. 59 (2): 86–91. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-86-91>

Для корреспонденции: Сутункова Марина Петровна, ст. науч. сотр., зав. лаб. токсикологии окружающей среды ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора. E-mail: marinasutunkova@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующему отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» д.м.н., проф., Б.А. Кацнельсону за руководство проводимых экспериментов и ценные советы при написании статьи, всем сотрудникам отдела, а также канд. мед. наук. Валаминой И.Е., совместно с которой проведено гистологическое исследование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mariya P. Sutunkova

The experimental assessment of NiO nanoparticles toxicity in inhalation exposure

Ekaterinburg Medical Centre of Science Preventive Maintenance and Health Protection of Workers of the Industrial Enterprises, 30, Popova str., Ekaterinburg, 620014

Introduction. Nanoparticles of NiO pollute air of workplace in metallurgic production of nickel and alloyed steel (during their use in electric welding). Toxicity of NiO nanoparticles was studied in some experiments, but mechanisms underlying their toxic effects are not understood and require wider base of experimental data.

Objective. To study toxic effects of NiO nanoparticles in chronic inhalation exposure.

Materials and methods. Outbred female rats were subjected to repeated low-level inhalation exposure to NiO nanoparticles of 99.99% purity, measured 23 ± 5 nm, 4 hours per day, 5 days per week, up to 10-month duration in an “only nose” device with concentration 0.2 ± 0.01 mg/m³. To select this concentration, preliminary pilot experiment included 5-fold exposure with concentration 1.00 ± 0.12 mg/m³.

Results. NiO nanoparticles in short-term and chronic inhalation exposure affect lipids peroxidation, red blood parameters, liver and kidney functions, oxidation-reduction balance. All three terms of chronic inhalation experiment cause active alveolar phagocytosis reaction, and their high cytotoxicity is proved by relation of neutrophils to alveolar macrophages and by enzymes levels in bronchoalveolar lavage.

Conclusions. NiO nanoparticles if inhaled in concentration 0.2 mg/m³ cause moderate toxic effect in experimental animals.

Key words: inhalation exposure; nickel nanoparticles; toxicity; cytotoxicity

For citation: Sutunkova M.P. The experimental assessment of NiO nanoparticles toxicity in inhalation exposure. *Med. truda i prom. ekol.* 2019. 59 (2): 86–91. <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-86-91>

For correspondence: Maria P. Sutunkova, senior researcher, Chief of environmental toxicology laboratory in Ekaterinburg Medical Centre of Science Preventive Maintenance and Health Protection of Workers of the Industrial Enterprises. E-mail: marinasutunkova@yandex.ru

Funding: The study had no funding.

Acknowledgment. The authors express appreciation to Dr. Med. Sci, professor Katsnelson B.A., Chief of toxicology and bioprophylaxis department of Ekaterinburg Medical Centre of Science Preventive Maintenance and Health Protection of Workers of the Industrial Enterprises, for leadership in the experiments and valuable advices in writing the article, and to all the department staffers, as well as to Cand. Med. Sci. Valamina I.E. who assisted in histologic study.

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

Введение. Несмотря на увеличивающееся число литературных данных о вредном действии наночастиц (НЧ), количественных и даже описательных характеристик для обоснования достоверной оценки рисков для здоровья, связанных с профессиональным и экологическим воздействием НЧ NiO, все еще недостаточно. Такая критическая оценка ситуации наиболее справедлива в отношении изучения хронической токсичности рассматриваемого агента, наиболее важной для профилактической токсикологии. Токсикология наночастиц NiO была и остается объектом многих экспериментальных исследований. Подавляющее большинство их проводилось *in vitro* на культивируемых клетках и мелких водных организмах [1–4]. Имеются лишь единичные исследования *in vivo* при субхроническом и хроническом воздействии этих наночастиц [5–9].

Цель исследования — изучить токсическое действие наночастиц оксида никеля при хронической ингаляционной экспозиции наиболее важной, с позиции промышленной токсикологии и гигиены труда.

Материалы и методы. Витавшие НЧ, полученные с помощью искрового разряда между стержнями 99,99% химически чистого никеля в атмосфере азота (генератор наночастиц Palas DNP-3000), окислялись в воздушном потоке и подавались в автоматически управляемую многоярусную ингаляционную установку («башню») типа «только нос» (фирмы CH Technologies, USA) на 60 крыс. Аналогичная «башня», снабжаемая чистым воздухом от того же компрессора, использовалась для параллельно проводимой псевдо-экспозиции контрольных крыс.

В качестве экспериментальной модели хронической интоксикации наночастицами оксида никеля (НЧ NiO) использована реакция аутбредных крыс-самок, подвергающихся ингаляционному воздействию НЧ NiO в стандартном режиме, принятом при проведении ингаляционных экспериментов — 5 раз в неделю по 4 часа в день в течение 3, 6 или 10 месяцев. Для выбора уровня концентрации предварительно был проведен пилотный эксперимент с 5 кратным воздействием при концентрации $1,00 \pm 0,12$ мг/м³.

Основной хронический эксперимент был проведен при концентрации $0,2 \pm 0,01$ мг/м³.

Химическая идентичность НЧ, отобранных на поликарбонатные фильтры, определялась с помощью Рамановской спектроскопии. Средний размер частиц (23 ± 5 нм) определялся при помощи динамического рассеяния света и методом сканирующей электронной микроскопии (рис. 1).

Эксперименты были проведены на животных из собственной колонии при начальной массе тела 150–220 г в возрасте 3–4 месяцев. Каждая экспонированная или контрольная группа включала не менее 12 особей. Крысы содержались в специальном помещении, отделенном от остальных помещений вивария, и получали чистую бутилированную воду и стандартный сбалансированный корм, хранимый отдельно от общих запасов. Животные содержались в условиях, соответствующих СП 2.2.1.3218–14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» [10].

Эксперименты планировались и осуществлялись в соответствии с «International guiding principles for biomedical research involving animals developed by the Council for International Organizations of Medical Sciences» и с одобрения Комиссии по этике нашего Центра.

После завершения каждого периода экспозиций проводились следующие исследования: взвешивание; оценка суммационно-порогового показателя (СПП) активности безусловных защитных рефлексов; регистрация двигательной активности и исследовательского поведения по числу пересекаемых квадратов и заглядываний в «норки»; сбор мочи на протяжении 24 часов для измерения диуреза, содержания в ней креатинина, копропорфирина, общего белка, мочевой кислоты и мочевины. Затем крыс умерщвляли быстрой перерезкой шейных сосудов, собирали кровь, вскрывали полости для извлечения и взвешивания внутренних органов. Биохимические показатели, определяемые в крови, включали: общий белок, альбумин, глобулины, билирубин, церулоплазмин, восстановленный глутатион, мало-

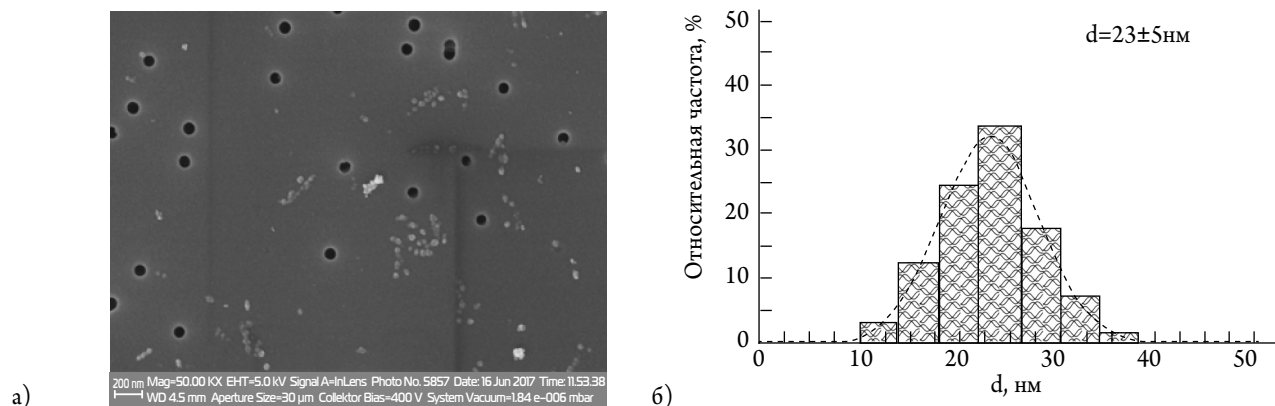


Рис. 1. а) СЭМ-изображение наночастиц NiO на фильтрах, (сканирующая электронная микроскопия с увеличением $\times 50\,000$); б) функция распределения частиц по диаметру

Figure 1. a) SEM image of NiO nanoparticles on filters (scanning electronic microscopy with magnification $\times 50\,000$); b) function of particles dispersion by diameter

новый диальдегид (МДА), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), щелочную фосфатазу, аланин- и аспартат-аминотрансферазы (АлТ, АсТ), каталазу, гамма-глутаминтрансферазу (ГГТП), креатинин. С помощью автоматического гематологического анализатора МУТНІС-18 определяли гемоглобин, гематокрит, эритроциты, средний объем эритроцитов, ширину распределения эритроцитов, тромбоцит, тромбоциты, лейкоциты, лейкоцитарную формулу. Ретикулоциты подсчитывались рутинным способом. Проводилось цитохимическое определение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови, основанное на восстановлении *пара*-нитротетразолия фиолетового до формазана и подсчете гранул последнего при оптической микроскопии с иммерсией. Проводился подсчет общего числа клеток (меланжерным способом) и клеточного состава (при оптической микроскопии мазка осадка, полученного при центрифугировании) жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БААЖ). Для гистологического исследования тонкие срезы фиксированных органов готовились при импрегнации серебром по Гомори.

Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений всех величин оценивалась с помощью критерия *t* Стьюдента с внесением поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Результаты. Пятикратная экспозиция к НЧ NiO в концентрации 1 мг/м³ приводила к изменению некоторых показателей состояния организма экспериментальных животных. В табл. 1 приведены лишь те показатели, по которым экспонированная группа отличалась от контрольной статистически значимо: увеличение массы печени; повышенный релиз лактатдегидрогеназы в крови; лейкоцитоз; системное торможение окислительно-восстановительного энергообмена, интегральным цитохимическим показателем которого является снижение активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови; усиление перекисного окисления липидов, проявляющееся в повышении концентрации малонового диальдегида в крови; увеличение числа эритроцитов, показателя гематокрита и содержания гемоглобина в крови.

Содержание в крови ретикулоцитов после окончания экспозиции через 24 часа статистически значимо увеличилось (табл. 1), через неделю после воздействия их содер-

жание значимо снижалось, но оставалось достоверно выше, чем в контрольной группе ($25,86 \pm 3,88\%$ и $15,22 \pm 1,37\%$ соответственно).

Учитывая выраженность показателей после 5 разового воздействия при концентрации 1 мг/м³, хроническую экспозицию решено было проводить при концентрации 0,2 мг/м³.

При анализе общетоксического действия через 3, 6 и 10 месяцев ингаляции НЧ NiO в концентрации 0,2 мг/м³ некоторые показатели состояния организма, которые представлены в табл. 2, отличались статистически значимо от соответствующего показателя контрольной группы. При ингаляционных экспозициях и в кратковременном пилотном эксперименте, и к 3-месячному сроку основного эксперимента наблюдались признаки стимуляции эритропоэза, а именно повышенное содержание гемоглобина, повышенное число эритроцитов с увеличенной пропорцией ретикулоцитов, повышенный гематокрит. Однако в последующие сроки о возможной реакции костного мозга говорило только статистически значимое повышение пропорции ретикулоцитов.

Влияние никеля на эритропоэз давно описано в литературе [11,12]. Известно, что никель существенно ускоряет старение эритроцитов через изменение свойств мембранных липидов и белков [13]. Косвенным свидетельством этого может служить обнаруженное в обоих экспериментах статистически значимое увеличение показателя ширины распределения эритроцитов, что может указывать на укорочение жизненного цикла и ускоренную гибель этих клеток.

Влияние на содержание лейкоцитов в периферической крови (лейкоцитоз) было найдено только в пилотном эксперименте. Во все три срока хронического эксперимента количество лейкоцитов не было изменено, однако наблюдали сдвиг лейкоцитарной формулы ко второму сроку за счет статистически значимого увеличения доли палочкоядерных нейтрофилов, которое сохранялось в третий срок.

Фазовые изменения показателей красной и белой крови согласуются с литературными данными [14,15].

Подобная фазовость реакции на хроническое ингаляционное воздействие НЧ NiO, свидетельствующая об

Таблица 1

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся 5-кратной ингаляционной экспозиции наночастицами NiO в концентрации 1 мг/м³ ($X \pm S_x$)

Vital parameters of rats subjected to 5-fold inhalation exposure to NiO nanoparticles in concentration of 1 mg/m³ ($X \pm S_x$)

Показатель	Через 24 часа после экспозиции	
	Контроль	НЧ NiO
Масса печени, на 100 г массы тела, г	3,12±0,05	3,41±0,07*
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл	8,68±0,62	10,94±0,64*
Эритроциты, 10 ¹² /мл	6,92±0,13	7,33±0,14*
Гемоглобин, г/л	146,00±2,30	154,42±2,09*
Гематокрит, %	41,32±0,62	43,32±0,62*
Ширина распределения эритроцитов, %	14,24±0,18	15,12±0,19*
Содержание ретикулоцитов в эритроцитах периферической крови, ‰	19,01±1,58	46,43±3,14*
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	5,72±0,37	8,140±1,09*
Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л	5,85±0,40	4,80±0,16*
ЛДГ, Е/л	1665,13±273,57	2663,00±360,17*
Активность СДГ, количество гранул формазана в 50 лимфоцитах	800,25±36,65	553,88±10,10*

Примечание: * — статистически значимое различие с группой «контроль» (при $p \leq 0,05$ по *t*-критерию Стьюдента).

Note: * — statistically significant difference with reference group ($p \leq 0.05$, by Student's *t*-criterion).

Таблица 2

Показатели состояния организма крыс, подвергавшихся ингаляционной заправке наночастицами NiO в концентрации 0,2 мг/м³ ($\bar{X} \pm S_x$)

Vital parameters of rats subjected to inhalation exposure to NiO nanoparticles in concentration of 0.2 mg/m³ ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатель	Время экспозиции, месяцев					
	3		6		10	
	Контроль	НЧ NiO	Контроль	НЧ NiO	Контроль	НЧ NiO
Прирост массы тела, %	15,2±3,9	14,4±2,3	13,7±2,3	17,4±2,7	25,1±2,8	17,2±1,7*
Масса легких, на 100 г массы тела, г	0,87±0,09	1,23±0,10*	0,69±0,06	0,93±0,08*	1,16±0,09	1,61±0,12*
Эритроциты, 10 ¹² /мл	6,37±0,22	7,08±0,17*	7,23±0,11	6,94±0,12	6,92±0,24	6,75±0,08
Гемоглобин, г/л	141,3±3,5	158,2±2,8*	152,8±1,8	151,1±2,1	151,5±3,8	154,7±2,2
Гематокрит, %	37,18±1,16	41,56±0,86*	43,28±0,58	43,18±0,66	39,94±1,22	39,22±0,84
Ширина распределения эритроцитов, %	13,56±0,18	14,04±0,09*	13,06±0,15	13,82±0,18*	13,01±0,26	13,64±0,13*
Лейкоциты, 10 ³ /мл	6,93±0,61	6,00±0,45	5,79±0,42	5,68±0,33	5,62±0,27	6,36±0,38*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,44±0,18	1,44±0,24	1,00±0,00	1,40±0,16*	0,94±0,06	1,22±0,10*
Содержание ретикулоцитов в периферической крови, %	11,92±1,28	16,75±1,39*	13,73±1,28	20,39±1,56*	12,55±0,86	15,89±0,62*
МДА в сыворотке крови	5,17±0,39	3,97±0,31*	5,07±0,38	5,74±0,61	5,56±0,72	7,84±0,79*
СДГ, число гранул формазана в 50 лимфоцитах	747,3±9,2	553,3±5,8*	621,6±10,7	640,7±10,8	619,3±11,1	619,4±6,8
Билирубин общий, мкмоль/л	1,09±0,17	1,56±0,14*	0,96±0,14	1,30±0,09*	1,14±0,10	1,66±0,23*
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л	56,43±5,87	48,14±3,26	46,42±2,02	52,61±2,19*	57,95±3,57	57,54±2,99
Общий белок в моче, мг/л	144,1±12,9	137,7±7,4	69,8±8,25	108,5±15,94*	96,4±32,85	181,8±122,39
Мочевина в моче, ммоль/л	95,2±7,8	106,6±14,3	240,3±25,2	235,2±34,7	175,6±9,3	111,2±8,1*

Примечание: * — статистически значимое различие с группой «контроль»; (при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента с поправкой Бонферони).

Note: * — statistically significant difference with reference group ($p \leq 0.05$, by Student's t-criterion with Bonferoni correction).

Таблица 3

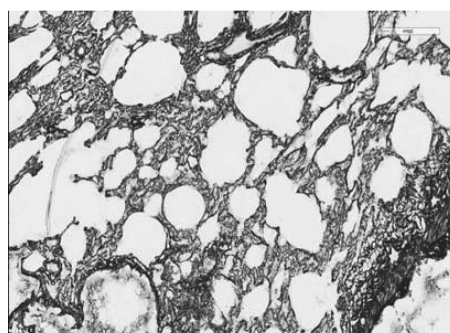
Показатели бронхоальвеолярного лаважа крыс через 24 часа после завершающей ингаляции наночастицами NiO в концентрации 0,2 мг/м³, ($\bar{x} \pm S_x$)

Parameters of bronchoalveolar lavage of rats in 24 hours after final inhalation of NiO nanoparticles in concentration of 0.2 mg/m³ ($\bar{X} \pm S_x$)

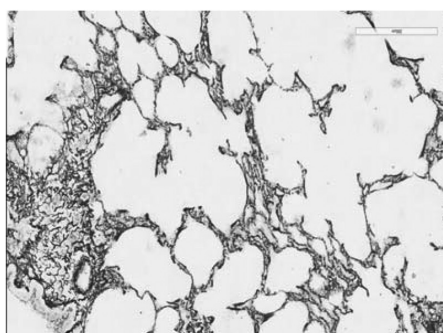
Показатель	Длительность экспозиции, месяцев					
	3		6		10	
	Контроль	НЧ NiO	Контроль	НЧ NiO	Контроль	НЧ NiO
Общее число клеток, млн	3,50±0,66	21,40±6,01*	2,94±0,53	8,38±0,81*	3,44±0,46	9,63±1,15*
АМ, млн	3,06±0,69	13,00±3,22*	2,78±0,53	6,67±0,66*	3,14±0,39	5,89±0,70*
НЛ, млн	0,43±0,18	8,40±3,11*	0,27±0,08	1,72±0,26*	0,30±0,08	3,74±0,78*
Отношение НЛ/АМ	0,26±0,18	0,61±0,11	0,11±0,04	0,26±0,04*	0,09±0,02	0,65±0,12*
Амилаза, Е/л	2,94±0,41	16,64±2,65*	5,11±1,35	15,72±2,44*	2,03±0,45	9,66±2,49*
ГГТП, Е/л	1,04±0,34	21,76±2,52*	3,96±1,48	16,56±1,34*	2,17±0,71	13,61±2,87*
ЛДГ, Е/л	14,3±2,9	218,33±31,9*	16,3±1,1	360,3±54,6*	19,00±5,7	256,00±5,7*

Примечание: * — статистически значимое различие с группой «контроль» (при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента).

Note: * — statistically significant difference with reference group ($p \leq 0.05$, by Student's t-criterion).



а)



б)

Рис. 2. Легкие крысы после 10-месячной ингаляционной НЧ NiO экспозиции (а); в контрольной группе того же срока (б). Импрегнация серебром по Гомори, увеличение ×400. Описание в тексте.

Figure 2. Light rats after 10-months inhalation with NiO nanoparticles (a); reference group on the same term (b). Silver impregnation by Gomori, magnification × 400. Description in text.

адаптации организма к нему, обнаружена и по такому важному токсическому эффекту, как подавление энергетического метаболизма. Типичное снижение цитохимического показателя активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови, что обычно наблюдалось при различных интоксикациях НЧ [16], было выраженным и статистически значимым только к 3-месячному сроку, но отсутствовало в последующем.

Интенсивность перекисного окисления липидов, оцениваемая по концентрации малонового диальдегида (MDA) в сыворотке крови, напротив, была только в последний срок значимо повышена, в то время как в первый — значимо снижена, а в промежуточный срок — фактически не изменена. Значимых изменений содержания восстановленного глутатиона и суммарных сульфгидрильных групп в крови не наблюдалось.

Отсутствует значимое изменение относительной массы печени, селезенки, а также ряда показателей функции печени во все три срока хронического эксперимента (содержание белка и отдельных белковых фракций в сыворотке крови и активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы). Статистически значимое увеличение содержания билирубина в сыворотке крови во все три срока может быть показателем усиленного разрушения эритроцитов в большей мере, чем показателем, отражающим нарушение функции печени. Однако токсического действия НЧ NiO на печень отрицать нельзя. При кратковременном воздействии (табл. 1) было найдено увеличение массового показателя печени, содержания мочевины в сыворотке крови, уровня АДГ. Увеличение уровня последней может также говорить и об усиленном распаде эритроцитов, внутри которых она содержится в большом количестве.

НЧ NiO обладает токсическим действием на функцию почек, судя по увеличению уровня креатинина в сыворотке крови, протеинурии во второй срок хронического ингаляционного эксперимента и увеличению массы почек к третьему сроку.

Особого упоминания в случае ингаляционного воздействия требует увеличение как сырой, так и сухой массы легких, типичное для любого экспериментального пневмокониоза, но в данном случае статистически значимое увеличение возникает только к 10-месячному сроку.

В то же время, при оптико-микроскопическом гистологическом исследовании легочной ткани даже к концу эксперимента не обнаружены ни типичные для экспериментальных пневмокониозов клеточно-фиброзные узелки, ни утолщение или диффузный фиброз межальвеолярных перегородок, которые скорее истончены или даже разрушены (эмфизема), а ретикулиновая строма не грубее, чем у контрольных крыс (рис. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, ингаляция НЧ NiO вызывает статистически значимое увеличение общего числа клеток в жидкости БАЛЖ, которое связано со значимым увеличением числа как нейтрофильных лейкоцитов, так и альвеолярных макрофагов. Судя по отношению НЛ/АМ, можно говорить о нарастании цитотоксического эффекта со временем воздействия.

Мобилизация фагоцитоспособных клеток в глубокие дыхательные пути, проявляющаяся увеличением содержания клеток в жидкости БАЛЖ, является типичной реакцией на отложение в них любых частиц, причем как общая клеточность, так и ее сдвиг в сторону полиморфоядерных (главным образом, нейтрофильных) лейкоцитов (НЛ) были тем более выражены, чем выше цитотоксичность этих частиц для альвеолярного макрофага (АМ) [17–19]. По-

этому отношение НЛ к АМ в клеточной популяции БАЛЖ служит косвенным показателем цитотоксичности различных частиц.

К показателям цитотоксического повреждения фагоцитирующих клеток дыхательных путей (возможно, и их эпителия) вдыхаемыми частицами, наряду с цитологическими данными относят также некоторые внеклеточные биохимические характеристики БАЛЖ.

Как видно из приведенных данных, наблюдалось статистически значимое повышение уровня таких лизосомальных ферментов, как лактатдегидрогеназа, амилаза и глутамилтрансфераза при воздействии НЧ NiO во все сроки опыта. Повышение концентрации лизосомальных энзимов в БАЛЖ обычно объясняют их релизом в результате повреждения частицами фаголизосом макрофага, а также эпителиальных клеток [19].

Выводы:

1. Наночастицы оксида никеля как при краткосрочном (5-кратном в концентрации 1 мг/м^3), так и при хроническом ингаляционном (в течение 10 месяцев при концентрации $0,2 \text{ мг/м}^3$) поступлении оказывают влияние на перекисное окисление липидов, показатели красной крови (вероятнее всего вызывая ускоренную гибель эритроцитов и тем самым стимулируя эритропоэз), функцию печени и почек, окислительно-восстановительный баланс в организме.

2. Во все три срока хронического ингаляционного эксперимента исследуемый аэрозоль наночастиц NiO обуславливает активную реакцию альвеолярного фагоцитоза и проявляет признаки высокоцитотоксического действия, судя по отношению нейтрофильных лейкоцитов к альвеолярным макрофагам и уровню лизосомальных ферментов в жидкости БАЛЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ates M., Demir V., Arslan Z., Camas M., Celik F. Toxicity of Engineered Nickel Oxide and Cobalt Oxide Nanoparticles to *Artemia salina* in Seawater. *Water, Air, & Soil Pollution*. 2016; 227: 70–8.
2. Gong N., Shaoc K., Lia G., Sun Y. Acute and chronic toxicity of nickel oxide nanoparticles to *Daphnia magna*: The influence of algal enrichment. *NanoImpact*. 2016; 3–4: 104–9.
3. Проценко Д.А. Система тестов для оценки токсичности наночастиц оксида никеля (II) на культуре фибробластов человека. *Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований*. 2016; 23: 18–22.
4. Latvala S., Hedberg J., Di Bucchianico S., Möller L., Wallinder I., Elihn K. et al. Nickel Release, ROS Generation and Toxicity of Ni and NiO Micro- and Nanoparticles. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159684.
5. Chang X.H., Zhu A., Liu F.F., Zou L.Y., Su L., Liu S.K. et al. Nickel oxide nanoparticles induced pulmonary fibrosis via TGF- β 1 activation in rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2016; 36 (8): 802–12.
6. Ogami A., Morimoto Y., Murakami M., Myojo T., Oyabu T., Tanaka I. Biological effects of nano-nickel in rat lungs after administration by inhalation and by intratracheal instillation. *Journal of Physics: Conference Series*. 2009; 151 (1).
7. Oyabu T., Ogami A., Morimoto Y., Shimada M., Lenggoro W., Okuyama K. et al. Biopersistence of inhaled nickel oxide nanoparticles in rat lung. *Inhal Toxicol*. 2007; 19 (Suppl 1): S5–8.
8. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Ulanova T.S., Smirnov S.A. Comparative assessment of the effects of short-term inhalation exposure to Nickel oxide nanoparticles and microdispersed Nickel oxide. *Nanotechnologies in Russia*. 2016; 11 (9–10): 671–7.

9. Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B. et al. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food and Chemical Toxicology*. 2015; 86: 351–64.
10. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (vivariев): СП 2.2.1.3218–14. М., 2014.
11. Sunderman F.W. Jr. A review of the metabolism and toxicology of nickel. *Ann Clin. Lab. Sci.* 1977; 5: 377–98.
12. Ho V.T., Bunn H.F. Effects of transition metals on the expression of the erythropoietin gene: further evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 223: 175–80.
13. Tkeshelashvili L.K., Tsakadze K.J., Khulusauri O. Effect of some nickel compounds on erythrocyte characteristics. *Biol. Trace Elem. Res.* 1989; 21 (1): 337–42.
14. Рыжковский В.А., Елфимова Е.В., Гусев М.И. Резорбтивное действие малых концентраций аэрозоля металлического никеля на организм. *Гигиена и сан.* 1974; 11: 8–13.
15. Могилевская О.Я. Токсикология редких металлов. М., 1963; 151–64.
16. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliyeva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Ya. et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity *in vivo*. In: *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*. Springer, 2017; Ch. 11: 259–319.
17. Katsnelson B.A., Privalova L.I. Recruitment of phagocytizing cells into the respiratory tract as a response to the cytotoxic action of deposited particles. *Environ Health Perspect.* 1984; 55: 313–25.
18. 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. *Environ. Health Perspect.* 1980; 35: 205–18.
19. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: УрО РАН; 1995.
- activation in rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2016; 36 (8): 802–12.
6. Ogami A., Morimoto Y., Murakami M., Myojo T., Oyabu T., Tanaka I. Biological effects of nano-nickel in rat lungs after administration by inhalation and by intratracheal instillation. *Journal of Physics: Conference Series*. 2009; 151 (1).
7. Oyabu T., Ogami A., Morimoto Y., Shimada M., Lenggoro W., Okuyama K. et al. Biopersistence of inhaled nickel oxide nanoparticles in rat lung. *Inhal Toxicol.* 2007; 19 (Suppl 1): 55–8.
8. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., Ulanova T.S., Smirnov S.A. Comparative assessment of the effects of short-term inhalation exposure to Nickel oxide nanoparticles and microdispersed Nickel oxide. *Nanotechnologies in Russia*. 2016; 11(9–10): 671–77.
9. Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B. et al. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food and Chemical Toxicology*. 2015; 86: 351–64.
10. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (vivariев): СП 2.2.1.3218–14. М.; 2014 (in Russian).
11. Sunderman F.W. Jr. A review of the metabolism and toxicology of nickel. *Ann Clin. Lab. Sci.* 1977; 5: 377–98.
12. Ho V.T., Bunn H.F. Effects of transition metals on the expression of the erythropoietin gene: further evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 223: 175–80.
13. Tkeshelashvili L.K., Tsakadze K.J., Khulusauri O. Effect of some nickel compounds on erythrocyte characteristics. *Biol. Trace Elem. Res.* 1989; 21 (1): 337–42.
14. Ryzhkovskij V.L., Yelfimova Ye.V., Gusev M.I. The resorptive effects of low concentrations of metallic nickel aerosol on the organism. *Gigiyena i sanitariya*. 1974; 11: 8–13 (in Russian).
15. Mogilevskaya O.Ya. Toxicology of rare-earth metals. М.; 1963 (in Russian).
16. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliyeva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Ya. et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity *in vivo*. In: *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*. Springer, 2017; 11: 259–319.
17. Katsnelson B.A., Privalova L.I. Recruitment of phagocytizing cells into the respiratory tract as a response to the cytotoxic action of deposited particles. *Environ Health Perspect.* 1984; 55: 313–25.
18. 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. *Environ. Health Perspect.* 1980; 35: 205–18.
19. Katsnelson B.A., Alekseyeva O.G., Privalova L.I., Polzik Ye.V. Pneumoconioses: pathogenesis and biological prophylaxis. Yekaterinburg: UrO RAN; 1995 (in Russian).

REFERENCES

1. Ates M., Demir V., Arslan Z., Camas M., Celik F. Toxicity of Engineered Nickel Oxide and Cobalt Oxide Nanoparticles to *Artemia salina* in Seawater. *Water, Air, & Soil Pollution*. 2016; 227: 70–8.
2. Gong N., Shaoc K., Lia G., Sun Y. Acute and chronic toxicity of nickel oxide nanoparticles to *Daphnia magna*: The influence of algal enrichment. *NanoImpact*. 2016; 3–4: 104–9.
3. Protchenko D.A. A test package to evaluate nickel(II) oxide nanoparticles toxicity in human fibroblasts culture. *Novoye slovo v nauke i praktike: gipotezy i aprobatsiya rezul'tatov issledovaniy*. 2016; 23: 18–22. (in Russian)
4. Latvala S., Hedberg J., Di Bucchianico S., Möller L., Wallinder I., Elihn K. et al. Nickel Release, ROS Generation and Toxicity of Ni and NiO Micro- and Nanoparticles. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159684.
5. Chang X.H., Zhu A., Liu F.F., Zou L.Y., Su L., Liu S.K. et al. Nickel oxide nanoparticles induced pulmonary fibrosis via TGF- β 1

Дата поступления / Received: 16.01.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 03.02.2019

Дата публикации / Published: 26.02.2019