

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Минигалиева И.А., Батенева В.А., Шабардина Л.В., Сутункова Ю.М., Никогосян К.М., Шеломенцев И.Г.

Оценка подострой токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции (экспериментальное исследование)

ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В ходе высокотемпературных технологических процессов на многих добывающих и обрабатывающих предприятиях образуются наночастицы различных элементов, в том числе свинца. Попадая в атмосферу, такие наночастицы, как правило, окисляются до наночастиц оксида свинца. Широкая распространённость такого загрязнения рабочих помещений и прилегающих к промпредприятиям территорий, а также их общепризнанная токсичность обуславливают важность экспериментального исследования токсичности наночастиц свинца.

Цель исследования – экспериментальное изучение токсичности наночастиц оксида свинца на крысах в условиях подострой ингаляционной экспозиции.

Материал и методы. Генерацию наночастиц свинца осуществляли путем электрического искрения из чистого свинцового стержня. Поток наночастиц смешивался с воздухом для окисления до оксида свинца и подавался в экспозиционную башню «только нос». Крысы-самки опытной группы («НЧ PbO») подвергались воздействию наноксида свинца в концентрации 0,215 мг/м³ по 4 ч, 5 раз в неделю, в течение 3 нед. Вторая группа была контрольной и дышала чистым нефилтрованным воздухом в аналогичной установке. После завершения эксперимента у крыс определяли показатели состояния организма: гематологических и биохимических параметров крови и мочи, а также поведенческие тесты: «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Открытое поле» и «Лабиринт Барнса», оценивали суммационно-пороговый показатель. Оценку различий между выборками осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Подострое ингаляционное воздействие аэрозоля наночастиц оксида свинца приводило к развитию воспалительной реакции у крыс, которая проявилась в виде лейкоцитоза. При этом не было зафиксировано у них изменений со стороны порфиринового обмена и поведенческих реакций.

Ограничения исследования. Исследование было ограничено изучением показателей общетоксического действия в экспериментальном исследовании при подостром воздействии наночастиц оксида свинца на крыс-самок с использованием только одной дозы.

Заключение. Полученные результаты подчеркивают необходимость комплексной оценки наночастиц, особенно тех, которые имеют промышленное значение.

Ключевые слова: наночастицы; свинец; оксид свинца; токсичность; ингаляционная экспозиция; эксперимент

Соблюдение этических стандартов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Екатеринбургского медицинского-научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, протокол № 4 от 12.07.2022.

Для цитирования: Минигалиева И.А., Батенева В.А., Шабардина Л.В., Сутункова Ю.М., Никогосян К.М., Шеломенцев И.Г. Оценка подострой токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции (экспериментальное исследование). *Токсикологический вестник*. 2025; 33(3): 149–157. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-3-149-157>

Для корреспонденции: Батенева Влада Андреевна, e-mail: bateneva.vlada@yandex.ru

Участие авторов: Минигалиева И.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Батенева В.А., Шабардина Л.В. – сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; Сутункова Ю.М., Никогосян К.М., Шеломенцев И.Г. – сбор и обработка материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 13 января 2025 / Поступила после исправления: 13 марта 2025 / Принята в печать: 16 мая 2025 / Опубликовано: 30 июня 2025

Ilzira A. Minigalieva, Vlada A. Bateneva, Lada V. Shabardina, Julia M. Sutunkova, Karen M. Nikogosyan, Ivan G. Shelomentsev

Assessment of subacute toxicity of lead oxide nanoparticles during inhalation exposure (experimental study)

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Nanoparticles of various elements, including lead, are produced during high-temperature technological processes in many mining and processing facilities. Once in the atmosphere, such nanoparticles are usually oxidized to lead oxide nanoparticles. The widespread occurrence of such contamination of work premises and territories adjacent to industrial enterprises, as well as their generally recognized toxicity, determine the importance of experimental study of the toxicity of lead nanoparticles.

The aim of the study was to experimentally investigate the toxicity of lead oxide nanoparticles on rats under subacute inhalation exposure conditions.

Material and methods. Lead nanoparticles were generated by electric sparking from a pure lead rod. Their flow was mixed with air for oxidation to lead oxide and fed to the “nose only” inhalation exposure chamber. Female rats of the experimental group were exposed to lead nanoxide at a concentration of 0.215 mg/m³ for 4 hours, 5 times a week, for 3 weeks. The second group was a control group and breathed clean unfiltered air. After the experiment was completed, the rats' body condition parameters were determined: hematological and biochemical parameters of blood and urine, as well as behavioral tests: the elevated plus maze test, open field test, and Barnes maze, and the summation threshold index was estimated. Differences between samples were assessed using the Student's *t*-test. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. Subacute inhalation exposure to lead oxide nanoparticles aerosol led to the development of inflammatory reaction in rats, which manifested itself in the form of leukocytosis. At the same time, no changes in porphyrin metabolism and behavioral reactions were recorded in them.

Limitations. The study was limited to investigate the indices of general toxic effects in an experimental study on subacute exposure of female rats to lead oxide nanoparticles using only one dose.

Conclusion. Our findings emphasize the necessity of a comprehensive assessment of nanoparticles, especially those of industrial importance.

Keywords: nanoparticles; lead; lead oxide; toxicity; inhalation exposure; experiment

Compliance with ethical standards. The study design was approved by the Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 4 of July 12, 2022).

For citation: Minigalieva I.A., Bateneva V.A., Shabardina L.V., Sutunkova J.M., Nikogosyan K.M., Shelomentsev I.G. Assessment of subacute toxicity of lead oxide nanoparticles during inhalation exposure (experimental study). *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(3): 149–157. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-3-149-157>

For correspondence: Vlada A. Bateneva, e-mail: bateneva.vlada@yandex.ru

Authors' contribution: Minigalieva I.A. – concept and design of the research, editing; Bateneva V.A., Shabardina L.V. – collection and processing of material, statistical analysis, text writing; Sutunkova J.M., Nikogosyan K.M., Shelomentsev I.G. – collection and processing of material. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: January 13, 2025 / Revised: March 13, 2025 / Accepted: May 16, 2025 / Published: June 30, 2025

Введение

Ввиду уникальных физических и химических свойств наночастицы оксида свинца (НЧ PbO) широко распространены в различных производственных и научных областях [1, 2]. Кроме того, НЧ PbO также образуются в ходе высокотемпературных технологических процессов на многих добывающих и обрабатывающих предприятиях [3–5], тем самым загрязняя воздух рабочих помещений и прилегающие к производствам территории. Загрязнение рабочих мест на таких предприятиях, как правило, происходит именно PbO НЧ ввиду того, что пары свинца в присутствии воздуха окисляются до оксида свинца.

Хорошо известно, что из-за своих уникальных физико-химических свойств, в частности малого размера, растворимости в биосредах, большой удельной площади поверхности НЧ обладают повышенной реактивностью и могут вызывать воспалительные процессы в дыхательной системе, провоцируя окислительный стресс и повреждение клеток [6, 7]. Более того, негативное воздействие НЧ (в том числе и НЧ PbO) распространяется не только на дыхательную систему: системная циркуляция может способствовать их распространению по всему организму, что связывают с потенциальными сердечно-сосудистыми [8] и нейротоксическими [9] эффектами. Кроме того, известно о генотоксическом действии соединений НЧ Pb, а также их способности индуцировать окислительный стресс через стимуляцию чрезмерного образования активных форм кислорода (АФК) [10].

Основной путь поступления НЧ PbO – ингаляционный, тем не менее данные, раскрывающие механизмы ингаляционного воздействия, ограничены. В частности, L. Vláhová и соавт. [11] в своём экспериментальном исследовании на мышах установили, что при непрерывном ингаляционном поступлении НЧ PbO ($192,5 \text{ мкг/м}^3$; $1,93 \cdot 10^6 \text{ частиц/см}^3$) в течение 2 нед происходит транслокация свинца из легких в другие органы: почки, печень, головной мозг. Авторы зафиксировали окислительное повреждение липидов в этих органах [11]. Ранее наш научный коллектив уже осуществил изучение ингаляционного воздействия НЧ оксида свинца 4 ч/день, в течение 5 дней (концентрация = $1,30\text{--}0,10 \text{ мг/м}^3$) в ингаляционной установке «только нос». По завершении экспозиции была выявлена воспалительная реакция в легких у крыс: увеличилось число нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) и альвеолярных макрофагов (АМ). На фоне притока иммунокомпетентных клеток также наблюдали

задержку НЧ в лёгких и обонятельных луковицах, отмечали специфические для свинцовой интоксикации проявления: развитие артериальной гипертензии, рост доли ретикулоцитов, а со стороны мочеполовой системы – выделение с мочой δ -аминолевулиновой кислоты [12].

Принимая во внимание вышесказанное, *цель* настоящего исследования – экспериментальное изучение токсичности наночастиц оксида свинца на крысах в условиях подострой ингаляционной экспозиции.

Материал и методы

Для генерации НЧ Pb был применён метод электрического искрения из чистого свинцового стержня (99,99%; диаметр 5,6 мм) в атмосфере азота. При смешивании полученных свинцовых НЧ с воздухом (6 л/мин) НЧ Pb охлаждались и окислялись до НЧ PbO, затем поступали в ингаляционную экспозиционную установку «только нос» (CN Technologies, Westwood, NJ, США). Для фиксации животных во время ингаляционного воздействия использовали рестрейнеры (индивидуальные сдерживающие устройства). Для определения размера и формы НЧ отбирали на поликарбонатные фильтры, затем исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Химическую идентичность подтверждали с помощью Рамановской спектроскопии (см. рисунок).

Исследование проводили на аутбредных крысах-самках массой $248,8 \pm 12,1 \text{ г}$, которые были поделены на две группы по 15 особей в каждой:

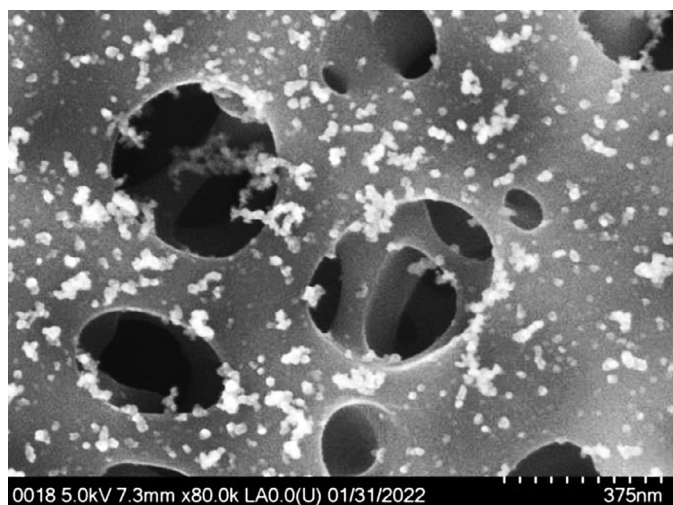
- 1-я группа «НЧ PbO» подвергалась воздействию НЧ PbO (концентрация = $0,215 \text{ мг/м}^3$) в течение 3 нед по 4 ч, 5 р/нед.
- 2-я группа «Контроль» дышала чистым воздухом в аналогичной установке.

В помещениях содержания крыс поддерживались стандартные условия микроклимата в соответствии с нормативными документами^{1,2} при световом режиме 12/12 (день/ночь с переходами заката и рассвета). Режим питания организован в беспрепятственном доступе для животных³, которые получали полноценный корм, сбалансированный по витаминному и минеральному

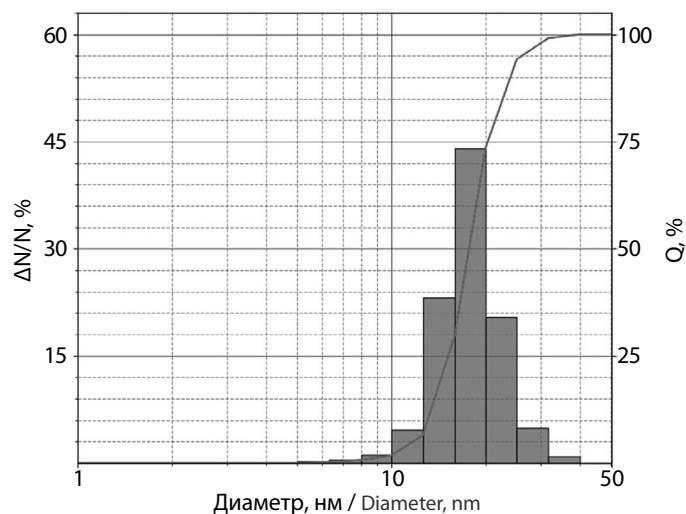
¹ ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

² РД-АПК 3.10.07.02–09 Рекомендательные документы. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений.

³ ГОСТ Р 51232–98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества» (принят постановлением Госстандарта РФ от 17 декабря 1998 г. N 449).



а



б

Наночастицы PbO, используемые в эксперименте: **а** – СЭМ-изображение НЧ PbO (увеличение $\times 80\,000$); **б** – график распределения НЧ PbO по диаметру.

PbO nanoparticles used in the experiment: **a** – SEM image of PbO nanoparticles at 80,000 \times magnification; **b** – particle diameter distribution curve.

составу⁴. Планирование экспериментального исследования осуществляли в соответствии с нормативными документами^{5,6}. Эксперимент был одобрен Этическим комитетом Екатеринбургского медицинского-научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, протокол № 4 от 12.07.2022.

По окончании экспериментального периода исследовали поисковую и ориентировочную активность крыс в ряде поведенческих тестов: «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Открытое поле» (ОП), «Лабиринт Барнса» (ЛБ) и суммационно-пороговый показатель (СПП). Для проведения данных тестов использовали стандартные установки, применяя традиционные методические подходы⁷.

Уровень тревожности крыс определяли в ПКЛ, оценивая число посещений светлого и тёмного рукава, время, проведённое в светлом и тёмном рукаве, количество центральных пересечений, свешиваний с открытых рукавов, стоек, груминг, а также частоту выглядываний за 5 мин

тестирования⁸. В условиях теста ОП в течение 3 мин с использованием видеотрекинга измеряли следующие параметры: количество раз, когда животное смотрело в норку, количество пересечённых квадратов, общая локомоторная активность (с учётом эмоционального состояния животного, обусловленного количеством подъёмов задних конечностей, актов дефекации, мочеиспускания и груминга)⁵.

Для понимания влияния патологических состояний на способности к обучению и памяти животных [13], а также оценки их способности узнавать местоположение фиксированного места побега с помощью дистальных визуальных сигналов был использован ЛБ. В лабиринте используется неприязнь грызунов к открытым и ярко освещённым пространствам, чтобы побудить их найти целевое местоположение, что требует использования зависимой от гиппокампа пространственной референтной памяти. Тестирование проводили с помощью установки Ugo Basile S.R.L (Италия): возвышающаяся над полом на 80 см круглая платформа диаметром 130 см с 20 круглыми отверстиями по периметру и ящиком, имитирующим норку, помещённым под одним из отверстий.

Для определения способности центральной нервной системы крыс суммировать подпороговые импульсы мы исследовали СПП, который

⁴ ГОСТ 34566–2019 Межгосударственный стандарт. Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. М.: Стандартинформ; 2019.

⁵ Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург, 18 марта 1986 г.

⁶ Методические рекомендации по биоэтике. Саратов; 2012.

⁷ МР 2166–80. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Киев; 1980.

⁸ Медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов: Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010. 122 с. <https://ohranatruda.ru/upload/iblock/8ad/4293748896.pdf>

Гематологические показатели экспериментальных крыс после 3 нед от момента начала экспозиции**Blood parameters of experimental rats three week after first exposure**

Показатель Indicators	Группы экспериментальных животных Experimental animal group	
	контроль control	НЧ PbO PbO NPs
Ретикулоциты, ‰ Reticulocytes, ‰	23,54 ± 2,17	51,88 ± 6,12*
Общее число лейкоцитов (WBC), 10 ⁹ /л Total white blood cell count (WBC), 10 ⁹ /L	7,10 ± 0,28	10,61 ± 0,56*
Число лимфоцитов (LYM), 10 ⁹ /л Lymphocyte count (LYM), 10 ⁹ /L	3,12 ± 0,15	4,86 ± 0,41*
Число клеток крови среднего размера (MID), 10 ⁹ /л Number of medium-sized blood cells (MID), 10 ⁹ /L	0,16 ± 0,01	0,29 ± 0,02*
Относительное содержание лимфоцитов (LYM), % Relative lymphocyte count (LYM), %	75,77 ± 2,47	71,60 ± 3,93
Относительное содержание числа клеток крови среднего размера (MID), % The relative content of the number of medium-sized blood cells (MID), %	5,16 ± 0,76	5,61 ± 0,76
Число эритроцитов (RBC), 10 ¹² /л Red blood cell count (RBC), 10 ¹² /L	8,12 ± 0,08	7,99 ± 0,06
Содержание гемоглобина в крови (HGB), г/л Hemoglobin content in blood (HGB), g/L	149,65 ± 2,61	137,33 ± 1,85
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л Average concentration of hemoglobin in erythrocyte (MCHC), g/L	344,83 ± 2,18	341,56 ± 3,36
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг The average content of hemoglobin in a red blood cell (MCH), pg	19,43 ± 0,16	19,49 ± 0,18
Средний объём эритроцита (MCV), мкм ³ Mean erythrocyte volume (MCV), mm ³	56,32 ± 0,36	57,08 ± 0,28
Относительная ширина распределения эритроцитов по объёму (RDW-CV), % Relative width of red blood cell distribution by volume (RDW-CV), %	10,87 ± 0,07	10,85 ± 0,51
Относительная ширина распределения эритроцитов по объёму (RDW-SD), мкм ³ Relative width of red blood cell distribution by volume (RDW-SD), mm ³	29,09 ± 0,21	29,42 ± 0,31
Число тромбоцитов (PLT), 10 ⁹ /л Platelet count (PLT), 10 ⁹ /L	615,70 ± 41,25	541,11 ± 36,13
Средний объём тромбоцита (MPV), мкм ³ Mean platelet volume (MPV), mm ³	5,93 ± 0,04	5,99 ± 0,07
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объёму, показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW), мкм ³ Relative width of platelet distribution by volume, platelet heterogeneity index (PDW), mm ³	11,42 ± 0,13	12,28 ± 0,76
Отношение общего объёма тромбоцитов к плазме крови (тромбокрит) (PCT), % The ratio of total platelet volume to blood plasma (PCT), %	0,28 ± 0,01	0,27 ± 0,01
Содержание крупных тромбоцитов в крови (P-LCR), % The content of large platelets in the blood (P-LCR), %	3,48 ± 0,54	4,62 ± 0,63

Примечание. * – статистически значимое отличие от контрольной группы (*t*-критерий Стьюдента при $p \leq 0,05$).

Note. * – statistically significant difference from the control group (Student's *t*-test at $p < 0,05$).

отражает два важнейших параметра возбудимости – лабильность нервных центров и порог гибельного рефлекса⁹. Для определения СПП использовали импульсатор ИСЭ-01 с параметрами интервала между импульсами 1/2 с, где импульсный ток не превышал значение 19,0.

В суточной моче крыс определяли концентрацию копропорфирина (КП) и дельта-аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК) [14].

⁹ Сперанский С.В. *Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации.* Новосибирск; 1975.

Осуществляли взятие крови у животных из хвостовой вены с целью определения основных гематологических показателей: гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), тромбокрит (PCT), среднего объёма эритроцитов (MCV), подсчета эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и тромбоцитов (PLT) с применением гематологического анализатора MicroCC-20plus (Veterinary) (High Technology Inc., США). Долю ретикулоцитов подсчитывали рутинным методом [15].

Оценку различий между выборками осуществляли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. [16].

Таблица 2 / Table 2

Показатели мочи экспериментальных крыс после 3 нед от момента начала экспозиции
Urine parameters of experimental rats three week after first exposure

Показатель Indicators	Группы экспериментальных животных Experimental animal group	
	контроль control	НЧ PbO PbO NPs
Копропорфирин (КП), нмоль/л Coproporphyrin (KP), nmol/L	49,49 ± 4,05	41,40 ± 3,90
Дельта-аминолевулиновая кислота (δ-АЛК), мкг/мл Delta-aminolevulinic acid (δ-ALA), µg/mL	3,45 ± 0,46	3,83 ± 0,83

Таблица 3 / Table 3

Результаты поведенческих тестов и показатели состояния нервной системы экспериментальных крыс после 3 нед от момента начала экспозиции
Results of behavioural tests and indices of the state of the nervous system of experimental rats after 3 weeks from the moment of the beginning of exposure

Тест Test	Показатель Indicators	Группы экспериментальных животных Experimental animal group	
		контроль control	НЧ PbO PbO NPs
Суммационно-пороговый показатель (СПП), с Summation threshold indicator, s		10,92 ± 2,18	10,68 ± 4,21
«Открытое поле» (длительность – 3 мин) The Open field test (duration – 3 min)	Заглядывания в норки, раз Peering into the mink, times	5,67 ± 2,39	8,00 ± 3,69
	Число пересечённых квадратов, раз The number of intersected squares, times	18,92 ± 4,87	20,92 ± 7,80
	Число подъёмов с отрыванием передних лап от поверхности, раз The number of lifts with lifting of the front paws from the surface, times	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
	Число наклонов за пределы площадки, раз The number of slopes outside the site, times	6,00 ± 2,98	6,50 ± 4,60
Умывание, баллов (10 с = 1 балл) Washing, points (10 sec = 1 point)		1,00 ± 0,95	1,00 ± 0,74
«Предпочтение места» (длительность – 5 мин) Location Preference test (duration – 5 min)	Число переходов между комнатами Number of passages between rooms	8,17 ± 5,08	10,00 ± 3,91
	Время, проведённое в комнате 1, с Time spent in room 1, sec	399,00 ± 138,04	342,75 ± 99,94
	Время, проведённое в комнате 2, с Time spent in room 2, sec	201,00 ± 138,04	257,25 ± 99,94
	Время, проведённое в комнате 1, % Time spent in room 1, %	65,80 ± 23,86	50,42 ± 24,71
Время, проведённое в комнате 2, % Time spent in room 2, %		34,20 ± 23,86	49,58 ± 24,71
«Крестообразный лабиринт» (длительность – 5 мин) Cruciform maze test (duration – 5 min)	Количество посещений светлого рукава Number of visits to the light sleeve	1,67 ± 0,29	2,13 ± 0,40
	Количество посещений тёмного рукава Number of visits to the dark sleeve	6,00 ± 1,09	7,00 ± 0,97
	Длительность пребывания в светлом рукаве, с Duration of stay in the light sleeve, sec	149,20 ± 32,44	101,00 ± 27,00
	Длительность пребывания в тёмном рукаве, с Duration of stay in the dark sleeve, sec	152,00 ± 31,69	215,92 ± 14,57
	Количество центральных пересечений, раз Number of center intersections, times	8,40 ± 1,13	8,15 ± 1,33
	Число подъёмов с отрыванием передних лап от поверхности, раз The number of lifts with lifting of the front paws from the surface, times	12,40 ± 2,08	12,50 ± 1,94
	Число наклонов за пределы площадки, раз The number of slopes outside the site, times	7,57 ± 1,18	7,54 ± 1,13
	Груминг, баллов (10 с = 1 балл) Grooming, points (10 sec = 1 point)	2,69 ± 0,52	3,20 ± 0,90
	Число выглядываний из рукава, раз The number of peeks out of the sleeve, times	9,30 ± 1,54	10,17 ± 1,52
Тест «Лабиринт Барнса» The Barnes Maze Test	Время, затраченное на поиск норки, мин Time spent searching for mink, min	8,67 ± 1,97	8,31 ± 2,01

Результаты

Анализ гематологических показателей экспериментальных крыс выявил развитие воспалительной реакции, проявившейся статистически значимым увеличением числа лейкоцитов в 1,7 раз ($p < 0,05$), лимфоцитов в 1,5 раза ($p < 0,05$), а также была отмечена негативная тенденция к увеличению гранулоцитов (табл. 1) среднего размера (в 1,4 раза, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о процессах разрушения. Вместе с тем статистически значимо вырос показатель относительного содержания числа клеток крови среднего размера (в 1,4 раза, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о процессах разрушения крупных зрелых клеток крови, индуцируемых ингаляционным поступлением НЧ РbO в организм. Статистически значимо увеличился процент ретикулоцитов крови.

Статистически значимые сдвиги показателей мочи отсутствовали после 3-недельной ингаляционной экспозиции к НЧ РbO (табл. 2). Заметна некоторая тенденция к увеличению содержания промежуточного метаболита порфиринового обмена – δ -АЛК.

Подострое воздействие НЧ РbO не приводило к статистически значимым изменениям показателей поведенческих тестов и нервной системы после 3-недельной экспозиции (табл. 3).

Обсуждение

Ингаляционное воздействие НЧ РbO может привести к заметным изменениям состава и функций крови из-за возможного попадания НЧ в кровотоки. Smutná и соавт. [17] утверждают, что наноксид свинца может влиять на гематологическую систему, приводя к изменениям числа эритроцитов и тромбоцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. Эти изменения могут повлиять на транспорт кислорода, механизмы свертывания крови и общую вязкость крови. Тем не менее, эффекты могут варьироваться в зависимости от таких факторов, как характеристики НЧ, продолжительность воздействия, концентрация и индивидуальная восприимчивость.

Ингаляционное воздействие НЧ РbO в концентрации $0,2 \text{ мг/м}^3$ в течение 3 нед не вызвало анемию, эритропению или тромбоцитопению, но приводило к развитию воспалительной реакции. Данные негативные сдвиги типичны для интоксикации свинцом, что было продемонстрировано и в других экспериментальных работах [18].

Выявленное статистическое возрастание числа лимфоцитов и лейкоцитов говорит об активации иммунокомпетентных клеток крови, вызванное ингаляционной заправкой наноксидом свинца.

Рост количества клеток среднего размера, вероятно, говорит о свинец-опосредованном разрушении крупных зрелых форм. Общеизвестным механизмом токсического действия свинца является окислительный стресс [19]. Данный металл – тиоловый яд, обладающий способностью связываться с SH-группами биомолекул как плазмы крови, так и других тканей, тем самым опосредуя их перекисное окисление и запуская модификацию клеточных мембран в сторону нарушения их нормальной проницаемости, что влечёт за собой разрушение клеток. Несмотря на выявленные негативные сдвиги ряда гематологических параметров эритроцитарный показатель статистически значимо не изменялся (см. табл. 1), что говорит о необходимости более тщательных исследований сложных взаимодействий между НЧ и клетками крови с целью прогнозирования потенциальных негативных последствий для здоровья.

Ингаляционное воздействие НЧ РbO потенциально может привести к изменению биохимических показателей мочи из-за поглощения, распределения и выделения НЧ. КП и δ -АЛК представляют собой биомолекулы, которые являются важными индикаторами физиологических изменений и потенциальной токсичности [20]. Изменения уровня КП и δ -АЛК могут свидетельствовать о нарушениях метаболизма гема, которые могут быть связаны с воздействием веществ, влияющих на его синтез. Рядом исследователей подтверждено, что свинец влияет на метаболизм гема [21], он может ингибировать фермент дегидратазу АЛК, которая катализирует превращение АЛК в порфобилиноген. Это ингибирование приводит к накоплению АЛК в организме, повышает уровень АЛК в моче – состояние, известное как аминолевулиновая ацидурия. В эксперименте Tomokuni и соавт. [22] у крыс, подвергшихся пероральному воздействию свинца с питьевой водой, концентрация δ -АЛК в моче увеличивалась с увеличением времени воздействия.

НЧ РbO потенциально могут достигать головного мозга, вызывая нейротоксические эффекты, выражающиеся в изменении поведенческих реакций, познавательной активности и нейровоспалительных процессах [23–25]. Несмотря на указанную в ряде публикаций нейротоксичность наносвинца, поступление НЧ РbO не приводило к статистически значимому изменению показателей поведенческих тестов и СПП после 3-недельной экспозиции. Тем не менее, тенденция к негативным сдвигам некоторых параметров у подвергшихся воздействию крыс указывает на неврологические последствия, этот аспект заслуживает дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Исследование было ограничено изучением показателей общетоксического действия в экспериментальном исследовании при подостром воздействии наночастиц оксида свинца на крыс-самок с использованием только одной дозы.

Заключение

Эффективная оценка рисков и регулирование имеют решающее значение для снижения потенциального вреда, наносимого вдыханием НЧ РbO.

Воздействие наноксидов свинца ($18,2 \pm 4,2$ нм) в концентрации $0,215$ мг/м³ в ингаляционной установке «только нос» в течение 3 нед (15 экс-

позиций) приводило к развитию воспалительной реакции, проявляющейся в виде лейкоцитоза. При этом не было зафиксировано изменений ни порфиринового обмена, ни состояния нервной системы животных в поведенческих тестах.

Полученные результаты подчёркивают необходимость комплексной оценки токсикологических профилей наночастиц, особенно тех, которые имеют промышленное значение, таких как НЧ РbO. Данное исследование позволяет говорить о том, что подострое воздействие наночастиц оксида свинца вызывает изменения в функциональном состоянии организма и беспокойность с точки зрения развития патологии.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–3, 5–25 см. в References)

4. Уланова Т.С., Антипова М.В., Заброва М.И., Волкова М.В. Определение частиц нанодиапазона в воздухе рабочей зоны металлургического производства. *Анализ риска здоровью*. 2015; (1): 77–81. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2015.1.10>

REFERENCES

- Hossain N., Mobarak M.H., Mimona M.A., Islam M.A., Hossain A., Zohura F.T., et al. Advances and significances of nanoparticles in semiconductor applications – A review. *Results in Engineering*, 2023; 18: 101347. <https://doi.org/10.1016/j.rineng.2023.101347>
- Saidi A.K.A.A., Baek A., Liu S., Mengesha T.T., Ahmad M.Y., Zhao D., et al. Lead oxide nanoparticles as X-ray contrast agents for in vitro and in vivo imaging. *ACS Applied Nano Materials*. 2023; 6(21): 20129–38. <https://doi.org/10.1021/acsnm.3c03928>
- Khan I., Saeed K., Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019; 12: 908–31. <https://doi.org/10.1016/j.arabj.2017.05.011>
- Ulanova T.S., Antipiyeva M.V., Zabirowa M.I., Volkova M.V. Determination of nanoscale particles in the air of working zone at the metallurgical production. *Health Risk Analysis*. 2015; (1): 77–81. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2015.1.10> (in Russian)
- Ghugal S.G., Umare S.S., Sasikala R. A stable, efficient and reusable CdS–SnO₂ heterostructured photocatalyst for the mineralization of Acid Violet 7 dye. *Applied Catalysis A: General*. 2015; 496: 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2015.02.035>
- Shimizu K., Horie M., Tabei Y., Kashiwada S. Proinflammatory response caused by lead nanoparticles triggered by engulfed nanoparticles. *Environmental Toxicology*. 2021; 36(10): 2040–50. <https://doi.org/10.1002/tox.23321>
- Srinivas A., Rao P.J., Selvam G., Murthy P.B., Reddy P.N. Acute inhalation toxicity of cerium oxide nanoparticles in rats. *Toxicology Letters*. 2011; 205(2): 105–15. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.05.1027>
- Elgharabawy R.M., Alhowail A.H., Emara A.M., Aldubayan M.A., Ahmed A.S. The impact of chicory (*Cichorium intybus* L.) on hemodynamic functions and oxidative stress in cardiac toxicity induced by lead oxide nanoparticles in male rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 137: 111324. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111324>
- Rocha A., Trujillo K.A. Neurotoxicity of low-level lead exposure: History, mechanisms of action, and behavioral effects in humans and preclinical models. *Neurotoxicology*. 2019; 73: 58–80. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.021>
- Dobrakowski M., Pawlas N., Kasperczyk A., Kozłowska A., Olewińska E., Machoń-Grecka A., et al. Oxidative DNA damage and oxidative stress in lead-exposed workers. *Human & Experimental Toxicology*. 2017; 36(7): 744–54. <https://doi.org/10.1177/0960327116665674>
- Bláhová L., Nováková Z., Večeřa Z., Vrlíková L., Dočekal B., Dumková J., et al. The effects of nano-sized PbO on biomarkers of membrane disruption and DNA damage in a sub-chronic inhalation study on mice. *Nanotoxicology*. 2020; 14(2): 214–31. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1685696>
- Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Chernyshov I.N., Klinova S.V., Gurvich V.B., Shur V.Ya., et al. Manifestation of systemic toxicity in rats after a short-time inhalation of lead oxide nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3): 690. <https://doi.org/10.3390/ijms21030690>
- Khusainov D.R., Korenyuk I.I., Shakhmatova V.I., Tumanants K.N., Tribat K.N., Khorolskaya E.D., et al. Features of cognitive processes in rats in a moderate hypomagnetic environment. *Biofizika*. 2020; 65(5): 102533. <https://doi.org/10.31857/S000630292005021X> (in Russian)
- Willard M.D., Tvedten H. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 5th ed. Saunders; 2012. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-59996-5>
- Christopher M.M., Harvey J.W. Specialized hematology tests. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery*. 1992; 7(4): 301–10.
- Lumley T., Diehr P., Emerson S., Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual Review of Public Health*. 2002; 23: 151–69. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546>
- Smutná T., Dumková J., Kristeková D., Laštovičková M., Jedličková A., Vrlíková L., et al. Macrophage-mediated tissue response evoked by subchronic inhalation of lead oxide nanoparticles is associated with the alteration of phospholipases C and cholesterol transporters. *Particle and Fibre Toxicology*. 2022; 19(1): 52. <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00494-7>
- Farkhondeh T., Boskabady M.H., Kohi M.K., Sadeghi-Hashjin G., Moin M. Lead exposure affects inflammatory mediators, total and differential white blood cells in sensitized guinea pigs during and after sensitization. *Drug and Chemical Toxicology*. 2014; 37(3): 329–35. <https://doi.org/10.3109/01480545.2013.866133>
- Lopes A.C., Peixe T.S., Mesas A.E., Paoliello M.M.. Lead exposure and oxidative stress: A systematic review. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 2016; 236: 193–238. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20013-2_3
- Mauzerall D., Granick S. The occurrence and determination of delta-amino-levulinic acid and porphobilinogen in urine. *Journal of Biological Chemistry*. 1956; 219(1): 435–46.
- Li X., Li X., Xiang C., Ye F. Lead exposure represses mitochondrial metabolism by activation of heme-binding protein BACH1 in differentiated SH-SY5Y cell. *Science of the Total Environment*. 2022; 853: 158665. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158665>
- Tomokuni K., Ichiba M., Hirai Y. Species difference of urinary excretion of delta-aminolevulinic acid and coproporphyrin in mice and rats exposed to lead. *Toxicology Letters*. 1988; 41(3): 255–9. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(88\)90062-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(88)90062-8)
- Oszlanczi G., Papp A., Szabó A., Nagymajtényi L., Sági A., Kónya Z., et al. Nervous system effects in rats on subacute exposure by lead-containing nanoparticles via the airways. *Inhalation Toxicology*. 2011; 23(4): 173–81. <https://doi.org/10.3109/08958378.2011.553248>
- Minigalijeva I.A., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Bushueva T.V., Klinova S.V., Solovyeva S.N., et al. An overview of experiments with lead-containing nanoparticles performed by the Ekaterinburg nanotoxicological research team. *Nanotoxicology*. 2020; 14(6): 788–806. <https://doi.org/10.1080/17435390.2020.1762132>
- Lebedová J., Nováková Z., Večeřa Z., Buchtová M., Dumková J., Dočekal B., et al. Impact of acute and subchronic inhalation exposure to PbO nanoparticles on mice. *Nanotoxicology*. 2018; 12(4): 290–304. <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1438679>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Минигалиева Ильзира Амировна – доктор биол. наук, заведующий отделом токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ilzira-minigalijeva@yandex.ru

Батенева Влада Андреевна – лаборант-исследователь отдела токсикологии и биофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: bateneva@umrc.ru

Шабардина Лада Владимровна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: shabardinalv@ymrc.ru

Сутункова Юлия Максимовна – лаборант-исследователь отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: sutunkovaym@yandex.ru

Никогосян Карен Мерсопович – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru

Шеломенцев Иван Глебович – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: shelomencev@ymrc.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ilzira A. Minigalieva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845> E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru

Vlada A. Bateneva – Assistant, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175> E-mail: bateneva@ymrc.ru

Lada V. Shabardina – Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008> E-mail: shabardinalv@ymrc.ru

Julia M. Sutunkova – Assistant, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0902-7157> E-mail: sutunkovaym@yandex.ru

Karen M. Nikoghosyan – Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733> E-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru

Ivan G. Shelomentsev – Senior Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8795-8777> E-mail: shelomencev@ymrc

