

УДК 546.817-31:615.099

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-6-3-13

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОДОСТРОЙ СИСТЕМНОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СВИНЦА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ КРЫС

М.П. Сутункова¹, С.Н. Соловьёва¹,
И.Н. Чернышов¹, С.В. Клинова¹,
В.Б. Гурвич¹, В.Я. Шур², Е.В. Шишкина²,
И.В. Зубарев², Л.И. Привалова¹,
Б.А. Кацнельсон¹

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

²Институт естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620000, Екатеринбург, Российская Федерация

Белые аутбредные крысы-самки подвергались воздействию аэрозоля наночастиц оксида свинца в ингаляционной установке типа «только нос» при средней концентрации $1,30 \pm 0,10$ мг / м³ на протяжении 5 дней по 4 часа в день. Контрольную группу крыс параллельно подвергали псевдо-экспозиции в аналогичных условиях. Была обнаружена задержка наночастиц в легких и обонятельных луковицах головного мозга, продемонстрированная с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Был выявлен ряд нарушений состояния организма в группе, подвергшейся воздействию, некоторые из которых можно считать показателями токсического действия, специфичными для свинца (увеличение доли ретикулоцитов, экскреции мочи с δ -аминолевулиновой кислотой), а другие – результатом проникновения наночастиц в мозг минуя гематоэнцефалический барьер (демиелинизация аксонов, вакуолизация цитоплазмы нейронов).

Ключевые слова: наночастицы, оксид свинца, ингаляционная экспозиция, токсичность.

Цит: М.П. Сутункова, С.Н. Соловьёва, И.Н. Чернышов, С.В. Клинова, В.Б. Гурвич, В.Я. Шур, Е.В. Шишкина, И.В. Зубарев, Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон. Проявления подострой системной токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции крыс. Токсикологический вестник. 2020; 6:3-13

Введение. Специально производимые (engineered) наночастицы оксида свинца (PbO-НЧ) широко используются в различных технических целях. Однако с точки зрения оценки риска для здоровья человека ещё более важным является

загрязнение рабочей зоны и атмосферного воздуха субмикронными аэрозолями конденсации свинецсодержащих частиц, в том числе, наноразмерных, на предприятиях свинцового и медеплавильного производства и при других технологи-

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), доктор медицинских наук, директор ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, marinasutunkova@yandex.ru

Соловьёва Светлана Николаевна (Solovyeva Svetlana Nikolaevna), научный сотрудник лаборатории токсикологии среды обитания ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, solovyevasn@ymrc.ru

Чернышов Иван Николаевич (Chernyshov Ivan Nikolaevich), младший научный сотрудник лаборатории токсикологии среды обитания ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, chernyshov@ymrc.ru

Клинова Светлана Владиславовна (Klinova Svetlana Vladislavovna), научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, klinova.svetlana@gmail.com

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), доктор медицинских наук, научный руководитель центра ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, gurvich@ymrc.ru

Шур Владимир Яковлевич (Shur Vladimir Yakovlevich), доктор физико-математических наук, профессор, директор, Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук и математики, ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», vladimir.shur@urfu.ru

Шишкина Екатерина Владимировна (Shishkina Ekaterina Vladimirovna), кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Уральского центра коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук и математики ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ekaterina.shishkina@labfer.usu.ru

Зубарев Илья Владимирович (Zubarev Ilya Vladimirovich), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ilyamitozubarev@gmail.com

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Privalova@ymrc.ru

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Alexandrovich), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, и.о. зав. отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, bkaznelson@etel.ru

ческих процессах, связанных с расплавленным свинцом или его сплавами [1].

Это делает необходимым экспериментальную оценку токсичности PbO-НЧ при ингаляционных экспозициях. Однако нам известно только одно подобное исследование, которое было опубликовано в 2017 году группой чешских исследователей [2]. Оно было проведено на белых лабораторных мышах линии ICR в ингаляционной камере типа «всё тело». Аэрозоль оксида свинца, который генерировался в ходе экспозиции, имел средний размер частиц 25,9 нм (в диапазоне 8-230 нм) при средней концентрации 121,7 мкм/м³. После завершения 6-недельной экспозиции было измерено содержания свинца в органах и тканях с визуализацией отложения НЧ и описаны патологические изменения в них, на основании был сделан вывод, что «субхроническое воздействие наночастиц оксида свинца оказывает глубокое негативное воздействие как на клеточном, так и на тканевом уровнях». Особо были отмечены изменения в гиппокампе, связанные с проникновением НЧ в мозг из носа, как одного из основных мест их отложения при ингаляции. Такое воздействие различных наночастиц на мозг было обнаружено в ряде других исследований [3-5], в том числе, и наших собственных [6-8].

Однако хорошо известно, что при ингаляционных экспериментах с камерами типа «всё тело» частицы попадают также на шерсть животных и при терморегуляторном самооблизывании оказываются в желудочно-кишечном тракте. Поэтому при подобной экспозиции нет уверенности в том, что те или иные изменения в организме произошли именно в результате ингаляции. Следует также отметить, что чешские исследователи в своём эксперименте не рассматривали какие-либо функциональные или биохимические показатели токсичности.

Нет сомнений, что токсичность PbO-НЧ проявляется на всех биологических уровнях – от субклеточного до системного. Это было продемонстрировано в частности *in vivo* при субхронической интоксикации, вызванной многократными внутрибрюшинными введениями наносuspензии PbO [9], и *in vitro* при добавлении этой наносuspензии в инкубационную среду культуры фибробластоподобных клеток [10]. Однако риск ингаляционного отравления свинцом настолько важен для медицины труда в вышеозначенных промышленных условиях, что он должен быть решен с помощью адекватного экспериментального изучения, а не умозрительно.

Первым нашим шагом в этом направлении стал эксперимент, в котором крысы подвергались воздействию аэрозоля НЧ оксида свинца в концентрации примерно в 10 раз выше, чем в упомянутом эксперименте [2]. В отличие от послед-

него, наш эксперимент имел продолжительность всего пять дней с ежедневным воздействием, которое было относительно коротким, поскольку животные размещались в так называемых рестрейнерах (пеналах, ограничивающих подвижность) ингаляционной установки типа «только нос» (рис. 1). Этот недостаток компенсируется тем преимуществом таких установок, что они исключают возможность проникновения наночастиц в организм другими путями, кроме ингаляционного, и связанную с этим неопределённость причинно-следственных связей между собственно ингаляционной экспозицией и токсическими эффектами.

Цель работы – оценить развитие признаков свинцовой интоксикации в эксперименте при низких и кратковременных ингаляционных воздействиях наночастиц PbO.

Материалы и методы исследования. Наноаэрозоль оксида свинца был получен с помощью генератора наночастиц DNP-3000 (PALAS, Германия), принцип работы которого заключается в прохождении искрового разряда в среде азота между двумя стержнями из химически чистого (99,9999%) свинца (производство ООО «Гирмет», Москва). Далее поток азота с наночастицами свинца смешивается с воздухом, а результате чего охлаждается с окислением до PbO. Такой аэрозоль и подавался в «башню» ингаляционной установки типа «только нос» (CH Technologies, USA), где крысы размещались в индивидуальных рестрейнерах.

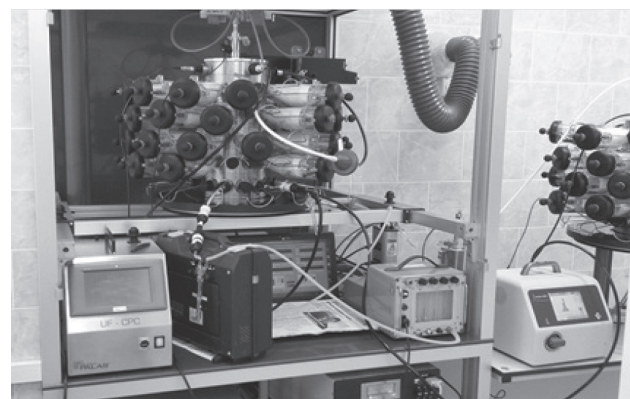


Рис. 1. Ингаляционная установка системы «только нос». Фото со снятыми дверцами. Справа – «башня» для псевдо-экспозиции контрольной группы.

Аналогичная «башня», но с подачей только воздуха, была использована для помещения в аналогичные рестрейнеры крысы контрольной группы (псевдо-экспозиция).

Частицы, собранные на фильтры в зоне дыхания крыс и исследованные методом сканиру-

ющей электронной микроскопии, имели сферическую форму, представляя собой отдельные частицы, либо небольшие агрегаты (рис. 2). Последние, если они были компактные, измерялись как одна частица.

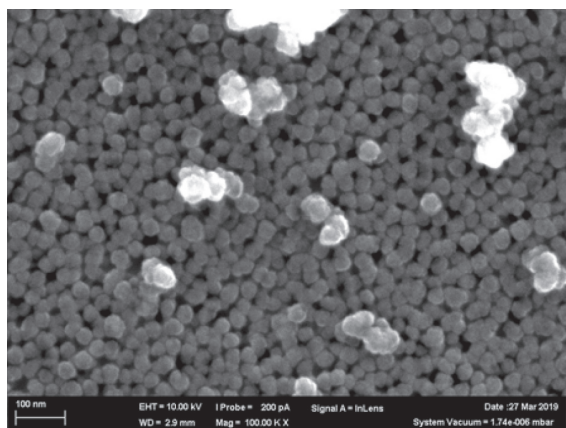


Рис. 2. Наночастицы, отобранные в ингаляционной камере на мембранный фильтр с диаметром ячеек 20 нм. Сканирующая электронная микроскопия, увеличение $\times 100\,000$.

По результатам измерения распределение частиц по размерам было ограничено нанометровым диапазоном со средним диаметром 36 ± 4 нм (рис. 3).

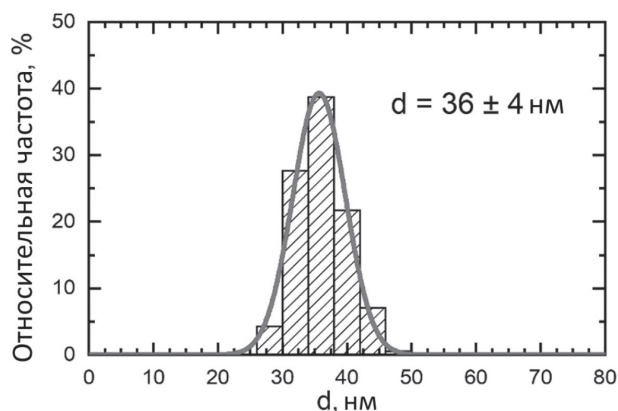


Рис. 3. Функция распределения размеров частиц и их агрегатов, полученная после статистической обработки 360 микроснимков фильтров, располагавшихся в зоне дыхания крыс.

Химический состав частиц, отобранных на один из фильтров, был исследован методом Рамановской спектроскопии, и показал два пика волн: 82 и 147 см^{-1} , которые, согласно [11] соответствуют оксиду свинца.

Эксперимент был проведен на 28 аутбредных белых крысах-самках собственного разведения с исходной массой тела $251,79 \pm 1,54$ г в экспониро-

ванной и $251,43 \pm 2,19$ г в контрольной группе (начальный возраст около 5 мес.), содержащихся в отдельном виварии при температуре воздуха $20\text{--}22^\circ\text{C}$, относительной влажности $50\text{--}60\%$ и естественном световом режиме и получавших стандартный сбалансированный корм и чистую воду. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «International guiding principles for biomedical research involving animals», разработанными the Council for International Organizations of Medical Sciences, 1985), с одобрения биоэтической комиссии ФБУН ЕМНЦ ПО-ЗРПП.

После предварительной тренировки крысы были подвергнуты ингаляционной экспозиции в течение 5 дней, по 4 часа каждый день. В течение каждого дня экспозиции из ингаляционной камеры отбирались пробы аэрозоля НЧ на фильтры. Отбор проб проводился в течение 4 часов параллельно с экспонированием крыс. Массовая доля свинца определялась с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии и пересчитывалась в концентрацию в $\text{мг}/\text{м}^3$. Средняя концентрация РbО-НЧ в зоне дыхания крысы составила $1,30 \pm 0,10\text{ мг}/\text{м}^3$.

После завершающей экспозиции исследовались поведенческие реакции: суммационный пороговый показатель, число перемещений и заглядываний в «норки» на «открытом поле»; а также исследования сердечно-сосудистой системы: произведены регистрация электрокардиограммы (ecgTUNNEL system «emka TECHNOLOGIES», Франция) и измерение параметров артериального давления у крыс (Blood pressure system CODA-NT8, «Kent Scientific», США).

Перед выведением из эксперимента крысы были помещены в метаболические клетки для сбора мочи и определения суточного диуреза.

7 из 14 крыс в каждой группе были отобраны для получения жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) под гексеналовым наркозом. Аликвотные пробы БАЛЖ были отобраны для определения общей клеточности меланжерным способом. После центрифугирования из клеточного осадка БАЛЖ были приготовлены наливные мазки, которые высушивались и окрашивались для последующего микроскопирования и определения клеточного состава, а из супернатанта (надосадочной жидкости, НОЖ), были отобраны образцы для биохимического анализа на общий белок, щелочную фосфатазу, аминотрансферазы (АСТ, АЛТ), глутамин-транспептидазу, амилазу, глюкозу, лактатдегидрогеназу, общий кальций.

Оставшиеся 7 крыс из каждой группы были умерщвлены методом цервикальной дислокации, перед которой был произведен сбор крови из хво-

стовой вены для проведения общего клинического анализа крови, а также определения содержания в ней глюкозы, общего белка и его фракций, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), глутаминтранспептидазы, амилазы, лактатдегидрогеназы, кальция и ряда кардиомаркеров (миоглобина, тропонина, натрийуретического пептида, эндотелина и фактора роста сосудистого эндотелия). Были приготовлены также мазки костного мозга для подсчёта микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга.

Образцы обонятельных луковиц головного мозга и лёгочной ткани были отобраны на электронную микроскопию.

Результаты и обсуждение. Ранее в наших экспериментах было продемонстрировано, что отложение наночастиц в легких в результате интратрахеального введения [12–15] или ингаляционного воздействия [6–8] вызывает реакцию глубоких дыхательных путей, которая по существу аналогична, но намного более интенсивна, чем вызванная аналогичным воздействием малорастворимых микрометровых частиц с высокой цитотоксичностью, например, кварцевой пыли [16, 17]. Этот ответ проявляется в увеличении клеточности БАЛЖ, главным образом, за счет нейтрофильных лейкоцитов (НЛ). Увеличение содержания белка, некоторых ферментов (особенно лизосомального или частично лизосомального происхождения) и ряда других биохимических компонентов внеклеточной фракции БАЛЖ также свидетельствует о легочной токсичности частиц.

Как следует из результатов, представленных в таблицах 1 и 2, всё это в той или иной степени наблюдается и в данном эксперименте. Хотя отличия от соответствующих показателей БАЛЖ в контрольной группе, не были статистически значимыми, согласованность сдвига разных показателей позволяет считать его реальным эффектом ингаляционного воздействия наночастиц.

Нарушение порфиринового метаболизма, характерное для токсикодинамики свинца, проявилось более чем двукратным и статистически значимым увеличением концентрации дельта-аминолевулиновой кислоты в моче, что является одним из первых признаков свинцовой интоксикации. Таким же свинецспецифичным признаком является и отмеченное повышение концентрации копропорфирина в моче, хотя оно в этом эксперименте и не было статистически значимым. Как известно, такие нарушения являются механизмом подавления свинцом синтеза гема, однако в этом эксперименте оно, видимо, не достигло определяемого уровня, поскольку содержание гемоглобина не изменилось ни в цельной крови, ни в эритроцитах. Не было выявлено так-

же снижение числа эритроцитов, однако уже наблюдалось компенсаторное усиление эритропоэза, проявлением которого является увеличение доли ретикулоцитов, то есть ещё один общеизвестный важный показатель свинцового отравления.

Следует особо отметить увеличение числа микроядер в полихроматофильных эритроцитах костного мозга. Хотя этот сдвиг и не был статистически значимым, он примечателен тем, что при воздействии металло-оксидных наночастиц мы практически всегда обнаруживаем системный генотоксический эффект, выраженный в увеличении коэффициента фрагментации ДНК, являющегося ещё одним информативным показателем генотоксичности. В частности, этот показатель значительно увеличился при субхронической интоксикации, вызванной повторными внутрибрюшинными инъекциями суспензии РbО-НЧ [9].

Только некоторые из показателей белой крови выявили заметные, хотя и незначимые статистически сдвиги. Эти сдвиги также заслуживают внимания, поскольку они типичны для экспериментальных свинцовых интоксикаций, причём в некоторых исследованиях были статистически значимыми и более существенными, чем в настоящем [18–22].

Переходя к показателям состояния сыворотки крови, отметим, что общий белок и белковые фракции в ней не отличались от контрольных значений. В то же время, изменения некоторых других биохимических показателей указывают на повреждение гепатоцитов, которое, как известно, может проявляться не только как ингибирование биосинтеза ферментов (что проявляется статистически значимым снижением сывороточной активности γ -глутамилтранспептидазы и незначительным снижением активности щелочной фосфатазы), но и как усиление релиза ферментов (что привело к повышению сывороточной активности аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы и амилазы). Как видно из таблицы 3, некоторые из этих сдвигов являются статистически значимыми.

Небольшое повышение массы почек, даже статистически незначимое, предположительно можно связать с нефротоксичностью, являющейся ещё одной характерной особенностью токсического действия свинца [23–25]. Таким же образом можно интерпретировать как повышение содержания белка в моче, так и статистически значимое снижение удельной плотности мочи даже при меньшем объёме диуреза. На нефротоксичность свинца может указывать и значимо повышенное содержание креатинина в моче, в то время как содержание креатинина в сыворотке крови не было изменено. Отметим, что свинцовое повреждение

Таблица 1

Показатели клеточности бронхоальвеолярного лаважа крыс после ингаляции наночастиц оксида свинца ($x \pm s.e.$)

Группа крыс	Общая клеточность, на 10^6	Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) на 10^6	Альвеолярные макрофаги (АМ) на 10^6
Контрольная	$3,29 \pm 0,67$	$0,35 \pm 0,13$	$2,94 \pm 0,64$
Экспонированная	$5,29 \pm 1,33$	$0,62 \pm 0,12$	$4,66 \pm 1,24$

Таблица 2.

Биохимические показатели надосадочной жидкости крыс, после ингаляции НЧ оксида свинца ($x \pm s.e.$).

Показатели:	Группа крыс	
	Контрольная	Экспонированная
Щелочная фосфатаза, Е/л	$13,62 \pm 2,85$	$45,16 \pm 5,17 *$
Аспартат-аминотрансфераза (АСТ), Е/л	$5,52 \pm 0,80$	$7,64 \pm 0,58$
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ), Е/л	$1,96 \pm 0,16$	$1,42 \pm 0,21$
Коэф. Де Ритиса (АСТ/АЛТ)	$2,77 \pm 0,31$	$5,92 \pm 1,00 *$
Амилаза, Е/л	$1,56 \pm 0,30$	$1,34 \pm 0,37$
γ -глутамилтранспептидаза, Е/л	$0,46 \pm 0,16$	$7,26 \pm 1,07 *$
Глюкоза, ммоль/л	$0,00 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,02$
Лактатдегидрогеназа, Е/л	$29,50 \pm 5,72$	$38,20 \pm 5,64$
Мочевина, ммоль/л	$0,22 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,07$
Общий кальций, ммоль/л	$0,04 \pm 0,00$	$0,04 \pm 0,01$
Общий белок, мг/л	$81,68 \pm 6,19$	$133,38 \pm 31,52$

Примечание: знаком «*» отмечены показатели, имеющие статистически значимое различие с контрольной группой (по t-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$)

как канальцевого эпителия, так и Мальпигиевых клубочков было показано морфоморфологически в субхроническом эксперименте с внутрибрюшинным введением суспензий РbО- НЧ [9].

Показатели содержания кальция, миоглобина, тропонина, натрийуретического пептида, эндотелина и фактора роста сосудистого эндотелия являются маркерами вазо-кардиотоксического эффекта свинцовой интоксикации, обсуждаемо-

го ниже, но ни один из них не показал каких-то существенных сдвигов.

Между тем, как видно из таблицы 4, все показатели артериального давления – систолическое, диастолическое и среднее – были хотя и не значимо статистически, но согласованно повышены по сравнению с контрольными значениями. Естественное предположение, что эта артериальная гипертензия была вызвана повышенным

Таблица 3

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергшихся ингаляционной заправке аэрозолем наночастиц оксида свинца ($x \pm s.e.$)

Показатели	Группа крыс	
	Контрольная	Экспонированная
Масса тела до заправки, г	251,43 ± 2,19	251,79 ± 1,54
Масса тела после заправки, г	247,50 ± 2,71	250,71 ± 2,82
Прирост массы тела, %	-1,56 ± 0,70	-0,43 ± 0,92
Масса сердца, г	0,77 ± 0,03	0,83 ± 0,03
Масса лёгких, г	1,67 ± 0,09	1,89 ± 0,10
Масса печени, г	9,03 ± 0,46	9,09 ± 0,42
Масса почек, г	1,67 ± 0,05	1,75 ± 0,06
Масса селезёнки, г	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,02
Масса мозга, г	1,96 ± 0,04	1,90 ± 0,04
Масса сердца, г/100 г массы тела	0,31 ± 0,01	0,33 ± 0,01
Масса лёгких, г/100 г массы тела	0,68 ± 0,04	0,75 ± 0,03
Масса печени, г/100 г массы тела	3,65 ± 0,16	3,61 ± 0,12
Масса почек, г/100 г массы тела	0,68 ± 0,02	0,70 ± 0,02
Масса селезёнки, г/100 г массы тела	0,22 ± 0,01	0,22 ± 0,01
Масса мозга, г/100 г массы тела	0,79 ± 0,01	0,76 ± 0,03
Число заглядываний в «норки» на «открытом поле», за 3 мин	13,86 ± 1,46	15,07 ± 1,51
Число пересечённых квадратов на «открытом поле», за 3 мин	31,64 ± 2,17	32,21 ± 2,27
Общее количество движений на «открытом поле» за 3 мин	51,21 ± 3,90	56,36 ± 4,54
Суммационно-пороговый показатель, с	10,24 ± 0,29	13,11 ± 0,20 *
Гемоглобин, г/л	140,33 ± 2,16	142,57 ± 2,13
Гематокрит, %	21,05 ± 0,27	21,54 ± 0,41
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,83 ± 0,17	6,86 ± 0,23
Средний объём эритроцита, мкм ³	61,77 ± 0,76	62,99 ± 1,34
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, 10 ⁻¹² г	20,60 ± 0,24	20,86 ± 0,48
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	333,33 ± 2,50	331,14 ± 1,68
Ширина распределения эритроцитов, %	12,50 ± 0,32	13,40 ± 0,38
Ретикулоциты, ‰	26,44 ± 4,57	71,80 ± 7,87 *
Число полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге, ‰	0,25 ± 0,25	0,40 ± 0,24
Тромбоциты, 10 ⁶ /мл	705,00 ± 63,71	813,71 ± 42,92
Тромбокрит, %	0,20 ± 0,01	0,22 ± 0,01
Средний объём тромбоцита, мкм ³	5,27 ± 0,13	5,33 ± 0,10
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл	6,40 ± 0,34	6,94 ± 0,52
Палочкоядерные нейтрофилы, 10 ⁶ /мл	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁶ /мл	1,48 ± 0,12	1,68 ± 0,19
Базофилы, 10 ⁶ /мл	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Эозинофилы, 10 ⁶ /мл	0,37 ± 0,12	0,28 ± 0,07

Лимфоциты, 10 ⁶ /мл	4,12 ± 0,27	4,45 ± 0,28
Моноциты, 10 ⁶ /мл	0,37 ± 0,03	
Общий белок в сыворотке крови, г/л	81,33 ± 1,21	81,50 ± 1,05
Альбумин, г/л	49,56 ± 0,75	50,94 ± 0,95
Глобулины, г/л	31,77 ± 1,05	30,56 ± 0,62
А/Г индекс	1,57 ± 0,05	1,67 ± 0,05
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ), Е/л	54,07 ± 2,62	56,91 ± 2,55
Аспарат-аминотрансфераза (АСТ), Е/л	226,70 ± 10,22	265,60 ± 14,03 *
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ)	4,22 ± 0,20	4,72 ± 0,31
Общий билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	1,46 ± 0,14	1,21 ± 0,11
Глюкоза, ммоль/л	0,39 ± 0,22	0,54 ± 0,16
SH-группы, ммоль/л	0,37 ± 0,02	0,37 ± 0,02
γ-глутамилтранспептидаза сыворотки крови, Е/л	4,83 ± 0,25	3,97 ± 0,19 *
Мочевина в сыворотке крови, ммоль/л	7,27 ± 0,49	6,91 ± 0,45
Мочевая кислота в сыворотке крови, мкмоль/л	92,57 ± 5,97	91,57 ± 6,52
Щелочная фосфатаза, Е/л	198,80 ± 23,43	190,00 ± 20,32
Каталаза в сыворотке крови, мкмоль/л	0,67 ± 0,01	0,65 ± 0,01
Восстановленный глутатион в гемолизате крови, мкмоль/л	35,33 ± 3,11	33,41 ± 3,47
Церулоплазмин, мг/%	123,03 ± 7,22	127,58 ± 6,06
Малоновый диальдегид (МДА), мкмоль/л	3,71 ± 0,14	3,98 ± 0,18
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Е/л	2590,00 ± 177,21	3171,43 ± 129,31 *
Амилаза, Е/л	3443,71 ± 218,91	4148,83 ± 362,11
Общий кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,75 ± 0,02	2,75 ± 0,03
Эндотелин-1, пг/мл	26,11 ± 2,72	25,62 ± 1,15
Миоглобин, нг/мл	67,35 ± 9,02	35,51 ± 16,39
Тропонин, нг/мл	0,059 ± 0,052	0,105 ± 0,103
Натрийуретический пептид, пг/мл	1,09 ± 0,08	1,24 ± 0,15
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), 10 ⁶ Е/мл	3,64 ± 0,69	5,51 ± 2,29
Суточный объем мочи, мл	40,36 ± 2,29	38,17 ± 2,77
Удельная плотность мочи, г/мл	1,012 ± 0,001	1,010 ± 0,000 *
pH мочи	6,91 ± 0,06	6,63 ± 0,11 *
Белок в моче, г/л	104,43 ± 5,31	123,63 ± 12,36
Общий копропорфирин в моче, мкмоль/л	71,28 ± 27,58	120,86 ± 49,59
δ-аминолевулиновая кислота (δ-АЛК) в моче, мкг/мл	5,65 ± 0,86	13,97 ± 1,25 *
Мочевина в моче, ммоль/л	115,19 ± 6,63	132,53 ± 7,37
Мочевая кислота в моче, мкмоль/л	1,55 ± 0,88	9,17 ± 4,93
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л	58,60 ± 1,84	56,87 ± 2,98
Креатинин в моче, мкмоль/л	0,71 ± 0,03	0,93 ± 0,10 *
Клиренс эндогенного креатинина	0,50 ± 0,04	0,59 ± 0,04

Примечание: знаком «*» отмечены показатели, имеющие статистически значимое различие с контрольной группой (по t-критерию Стьюдента при p≤0,05)

Таблица 4

Некоторые гемодинамические показатели крыс после ингаляции НЧ оксида свинца ($x \pm s.e.$)

Показатели:	Группа крыс	
	Контрольная	Экспонированная
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	128,32 ± 3,38	135,26 ± 6,09
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	91,20 ± 2,63	98,31 ± 4,86
Среднее артериальное давление, мм.рт.ст.	103,19 ± 2,86	110,25 ± 5,22
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	335,77 ± 7,15	338,85 ± 7,80
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин.	32,70 ± 3,07	29,27 ± 1,84
Объём крови в хвосте, мкл.	122,90 ± 12,12	108,60 ± 7,97

системным сопротивлением кровотоку, согласуется с его замедлением и уменьшением объема крови в хвосте крыс. Важно отметить, что все эти сдвиги были отмечены нами и при субхронической интоксикации после внутрибрюшинных инъекций ацетата свинца [22], но, насколько нам известно, никто ранее не оценивал гемодинамические параметры при любого рода воздействии НЧ оксида свинца.

Следует отметить, что многие эпидемиологические исследования подтвердили причинно-следственную связь между воздействием свинца на человека и распространённостью артериальной гипертензии [26-30]. Проводились также эксперименты на животных, направленные на выявление возможных механизмов связи гипертензии и отравления свинцом [31-35]. Однако автор сравнительно недавнего обзора [36] пришел к выводу, что «в профессиональной среде влияние воздействия свинца на артериальное давление остается противоречивым». В этом контексте следует напомнить, что воздух, вдыхаемый работниками металлургии, загрязнен свинцом в форме аэрозоля, содержащего значительную долю наночастиц. Таким образом, не могут быть проигнорированы впервые полученные нами данные, свидетельствующие о том, что даже очень умеренная интоксикация, вызванная воздействием наноаэрозоля РbО, провоцирует сдвиги гипертензионного типа.

В таблице 5 представлены результаты анализа ЭКГ, в двух стандартных отведениях, и их целесообразно сравнить с данными нашего исследования ЭКГ при субхронической интоксикации ацетатом свинца [22]. В то время как в послед-

нем случае мы наблюдали удлинение большинства межволновых интервалов, согласованное с замедлением сердечного ритма, в ингаляционном эксперименте с РbО-НЧ брадикардии отмечено не было, а единственным статистическим сдвигом являлось сокращение интервала QRS. Статистически значимое увеличение амплитуд Р и Т, обнаруженное в обоих отведениях ЭКГ в этом эксперименте, не наблюдалось в предыдущем эксперименте с ацетатом свинца. В то же время, в обоих исследованиях была общая черта – пониженная изоэлектрическая линия ЭКГ во втором отведении, что может указывать на дегенеративные изменения миокарда или, по крайней мере, метаболические нарушения в нем. Такие нарушения действительно были выявлены в миокарде сердце крыс при субхронической свинцовой интоксикацией [21-22].

Трансмиссионная электронная микроскопия лёгочной ткани выявила наночастицы в цитоплазме альвеолоцитов как 1, так и 2 типа. (рис. 4 и 5).

При электронной микроскопии обонятельных луковиц головного мозга отмечена вакуолизация цитоплазмы нейронов, наличие наночастиц в теле нейронов (рис.6) и демиелинизация мембраны аксонов (рис.7)

Механизм проникновения наночастиц в нейроны обонятельной области головного мозга упомянут во Введении. Мы хотим подчеркнуть, что подобное проникновение сопровождается ультраструктурными изменениями в тканях головного мозга. Можно предположить, что отмеченные выше изменения в функциональном состоянии ЦНС и поведенческих ре-

Таблица 5

Электрокардиограмма крыс после ингаляции НЧ оксида свинца ($x \pm s.e.$)

Показатели	Группы животных			
	Контрольная		Экспонированная	
	ЭКГ I отведение	ЭКГ II отведение	ЭКГ I отведение	ЭКГ II отведение
Интервалы, мс				
RR	161,25 ± 3,75	166,22 ± 3,54	167,27 ± 3,82	162,31 ± 3,71
PQ	45,33 ± 1,56	45,23 ± 1,01	45,20 ± 1,07	46,70 ± 1,10
QRS	33,31 ± 3,02	22,83 ± 0,88	25,58 ± 0,80 *	21,75 ± 0,62
QT	61,12 ± 1,70	70,88 ± 1,70	65,48 ± 2,38	72,56 ± 1,70
QT скорректированный по Базетту	152,49 ± 2,86	174,46 ± 3,72	161,29 ± 6,82	180,63 ± 4,30
QT скорректированный по Фредерике	112,41 ± 2,41	129,18 ± 2,79	119,36 ± 4,77	133,26 ± 3,08
Длительность интервала P	15,55 ± 0,29	15,89 ± 0,76	15,98 ± 0,41	17,19 ± 1,33
Амплитуды, мВ				
Изоэлектрическая линия	-0,02 ± 0,00	-0,06 ± 0,00	-0,03 ± 0,00	-0,08 ± 0,00 *
P	0,03 ± 0,00	0,09 ± 0,01	0,05 ± 0,01 *	0,11 ± 0,01 *
Q	-0,0005 ± 0,0006	-0,0008 ± 0,0006	-0,0003 ± 0,0004	-0,0035 ± 0,0016
R	0,27 ± 0,06	0,44 ± 0,03	0,28 ± 0,05	0,50 ± 0,06
S	-0,05 ± 0,02	-0,05 ± 0,03	-0,03 ± 0,01	-0,09 ± 0,03
QRS	0,22 ± 0,06	0,39 ± 0,05	0,25 ± 0,05	0,41 ± 0,06
T	0,03 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,08 ± 0,01 *	0,21 ± 0,02 *

Примечание: знаком «*» отмечены показатели, имеющие статистически значимое различие с контрольной группой (по t-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$)

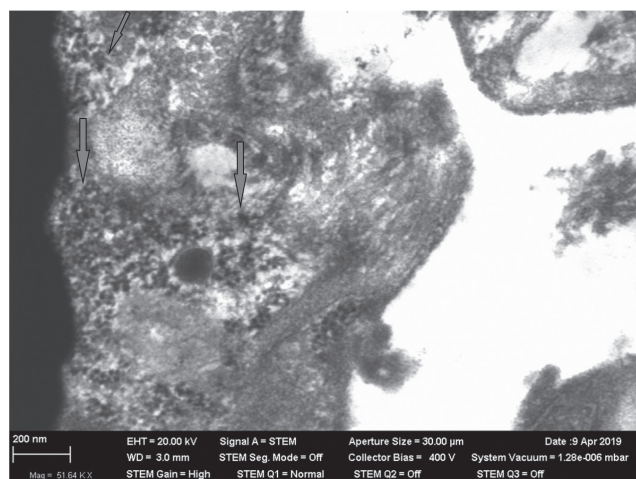


Рис. 4. Наночастицы (отмечены стрелками) в альвеолоцитах 1 типа в лёгочной ткани крыс после ингаляции НЧ оксида свинца. Трансмиссионная электронная микроскопия, увеличение $\times 51640$.

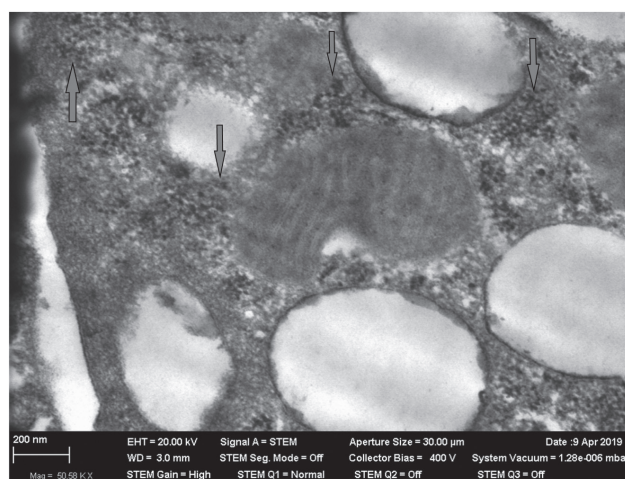


Рис. 5. Наночастицы (отмечены стрелками) в альвеолоцитах 2 типа лёгочной ткани крыс после ингаляции НЧ оксида свинца. Трансмиссионная электронная микроскопия, увеличение $\times 50580$.

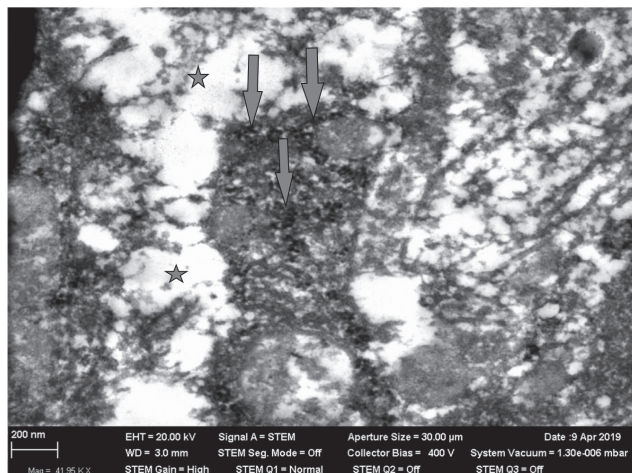


Рис. 6. Наночастицы (отмечены стрелками) и вакуолизация цитоплазмы (отмечено звёздочкой) в нейронах обонятельных луковок головного мозга крыс, подвергнутых ингаляции НЧ оксида свинца. Трансмиссионная электронная микроскопия, увеличение $\times 41950$.

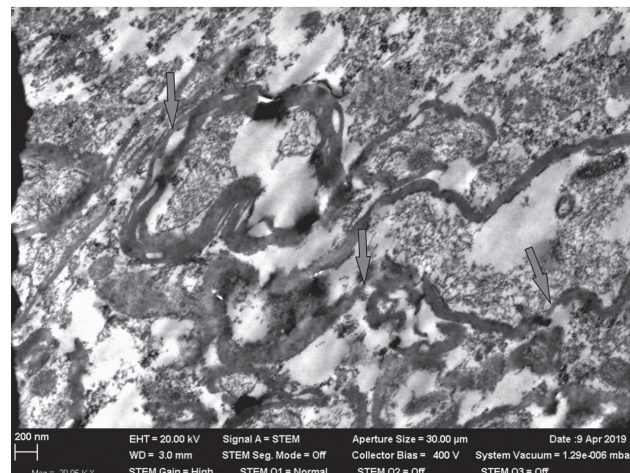


Рис. 7. Аксоны с демиелинизацией мембраны (участки демиелинизации отмечены стрелками) обонятельных луковок головного мозга крыс, подвергнутых ингаляции НЧ оксида свинца. Трансмиссионная электронная микроскопия, увеличение $\times 20050$.

акциях крыс могут быть связаны не только с системным токсическим действием свинца, но и с учетом ключевой роли обоняния в системе контроля поведения у млекопитающих, непосредственным проникновением наночастиц в структуры мозга.

Заключение. Полученные нами экспериментальные результаты и их обсуждение с привлече-

нием релевантных литературных данных позволяют полагать, что ингаляционное воздействие свинцово-оксидных наночастиц, сопровождающееся их задержкой в организме, приводит (даже в случае не очень высокого уровня экспозиции и короткой продолжительности её) к развитию нарушений в организме, некоторые из которых специфичны для свинцовой интоксикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

- Katsnelson, B.A.; Privalova, L.I.; Sutunkova, M.P.; Minigalieva, I.A.; Gurvich, V.B.; Shur, V.Ya.; Shishkina, E.V.; Makeyev, O.H.; Valamina, I.E.; Varaksin, A.N.; et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. In *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*; Yan, B., Zhou, H., Gardea-Torresdey, J., Eds.; Springer: Springer Nature Switzerland AG, 2017; Chapter 11, pp. 259–319.
- Dumková, J.; Smutná, T.; Vříčková, L.; Le Coustumer, P.; Večeřa, Z.; Dočekal, B.; Mikuška, P.; Čapka, L.; Fictum, P.; Hampl, A.; et al. Sub-chronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs. *Part. Fibre Toxicol.* 2017, 14, 55.
- Oberdörster, G.; Sharp, Z.; Atudore, V.; Elder, A.; Gelein, R.; Kreylin, W. Translocation of inhaled ultrafine particle to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004, 16, 437–445.
- Elder, A.; Gelein, R.; Silva, V.; Feikert, T.; Opanashuk, L.; Carter, J.; Potter, R.; Maynard, A.; Ito, Y.; Finkelstein, J.; et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ. Health Perspect.* 2006, 114, 1172–1178.
- Kao, Y.-Y.; Cheng, T.-J.; Yang, D.-M.; Liu, P.-S. Demonstration of an olfactory bulb–brain translocation pathway for ZnO nanoparticles in rodent cells in vitro and in vivo. *J. Mol. Neurosci.* 2012, 48, 464–471.
- Sutunkova, M.P.; Katsnelson, B.A.; Privalova, L.I.; Gurvich, V.B.; Konyshcheva, L.K.; Shur, V.Y.; Shishkina, E.V.; Minigalieva, I.A.; Solovjeva, S.N.; Grebenkina, S.V.; 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, 19–28.
- Sutunkova, M.P.; Solovjeva, S.N.; Katsnelson, B.A.; Gurvich, V.B.; Privalova, L.I.; Minigalieva, I.A.; Slyshkina, T.V.; Valamina, I.E.; Shur, V.Y.; Zubarev, I.V.; et al. A paradoxical rat organism's response to a long-term inhalation of silica-containing submicron (predominantly, nanoscale) particles of an actual industrial aerosol at realistic exposure levels. *Toxicology* 2017, 384, 59–68.
- Sutunkova, M.; Solovjeva, S.; Minigalieva, I.; Gurvich, V.; Valamina, I.; Makeyev, O.; Shur, V.; Shishkina, E.; Zubarev, I.; Saatkhudinova, R.; et al. Toxic Effects of Low-Level Long-Term Inhalation Exposures of Rats to Nickel Oxide Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1778.
- Minigalieva, I.A.; Katsnelson, B.A.; Panov, V.G.; Privalova, L.I.; Varaksin, A.N.; Gurvich, V.B.; Sutunkova, M.P.; Shur, V.Y.; Shishkina, E.V.; Valamina, I.E.; et al. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicology* 2017, 380, 72–93.
- Bushueva, T.; Minigalieva, I.; Panov, V.; Kuznetsova, A.; Naumova, A.; Shur, V.; Shishkina, E.; Gurvich, V.; Privalova, L.; Katsnelson, B. More data on in vitro assessment of comparative and combined toxicity of metal oxide nanoparticles. *Food Chem. Toxicol.* 2019, 133, 110753.
- Burgio, L.; Clark, R.J.H. Library of FT-Raman spectra of pigments, minerals, pigment media and varnishes, and supplement to existing library of Raman spectra of pigments with visible excitation. *Spectrochim. Acta A* 2001, 57, 1491–1521.
- Katsnelson, B.A.; Privalova, L.I.; Degtyareva, T.D.; Sutunkova, M.P.; Minigalieva, I.A.; Kireyeva, E.P.; Khodos, M.Y.; Kozitsina, A.N.; Shur, V.Y.; Nikolaeva, E.V.; et al. Experimental estimates of the toxicity of iron oxide Fe₃O₄ (Magnetite) nanoparticles. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2010, 16, 47–63.
- Katsnelson, B.A.; Privalova, L.I.; Sutunkova, M.P.; Tulakina, L.G.; Pichugova, S.V.; Beykin, J.B.; Khodos, M.J. The "in vivo" interaction between iron oxide Fe₃O₄ nanoparticles and alveolar macrophages. *J. Bull. Exp. Biol. Med.* 2012, 152, 627–631.
- Katsnelson, B.A.; Privalova, L.I.; Gurvich, V.B.; Makeyev, O.H.; Shur, V.Y.; Beikin, Y.B.; Sutunkova, M.P.; Kireyeva, E.P.; Minigalieva, I.A.; Loginova, N.V.; et al. Comparative in vivo assessment of some adverse bioeffects of equidimensional gold and silver nanoparticles and the attenuation of nanosilver's effects with a complex of innocuous bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 2449–2483.
- Sutunkova, M.P.; Privalova, L.I.; Minigalieva, I.A.; Gurvich, V.B.; Panov, V.G.; Katsnelson, B.A. The most important inferences from the Ekaterinburg nanotoxicology team's animal experiments assessing adverse health effects of metallic and metal oxide nanoparticles. *Toxicol. Rep.* 2018, 5, 363–376.
- Morosova, K.I.; Aronova, G.V.; Katsnelson, B.A.; Velichkovskii, B.T.; Genkin, A.M.; Elnichnyh, L.N.; Privalova, L.I. On the defensive action of glutamate against the cytotoxicity and fibrogenicity of quartz dust. *Br. J. Ind. Med.* 1982, 39, 244–252.
- Katsnelson, B.A.; Konyshcheva, L.K.; Privalova, L.I.; Sharapova, N.Y. Quartz dust retention in rat lungs under chronic exposure simulated by a multicompartmental model: Further evidence of the key role of the cytotoxicity of quartz particles. *Inhal. Toxicol.* 1997, 9, 703–715.
- Mugahi, M.N.; Heidari, Z.; Mahmoudzadeh-Sagheb, H.; Barbarestani, M. Effects of chronic lead acetate intoxication on blood indices of male adult rat. *DARU* 2003, 11, 147–151.
- Al Momen, A. Thrombocytosis

secondary to chronic lead poisoning. *Platelets* 2010, 21, 297–299.

20. 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 Chem. Toxicol.* 2014, 37, 329–335.

21. Protsenko, Y.L.; Katsnelson, B.A.; Klinova, S.V.; Lookin, O.N.; Balakin, A.A.; Nikitina, L.V.; Gerzen, O.P.; Minigalieva, I.A.; Privalova, L.I.; Gurvich, V.B.; et al. Effects of subchronic lead intoxication of rats on the myocardium contractility. *Food Chem. Toxicol.* 2018, 120, 378–389.

22. Klinova, S.V.; Minigalieva, I.A.; Privalova, L.I.; Valamina, I.E.; Makeyev, O.H.; Shuman, E.A.; Korotkov, A.A.; Panov, V.G.; Sutunkova, M.P.; Riabova, J.V.; et al. Further verification of some postulates of the combined toxicity theory: New animal experimental data on separate and joint adverse effects of lead and cadmium. *Food Chem. Toxicol.* 2019, 125, 233–241.

23. IPCS. Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to chemicals; International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 119; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1991.

24. IPCS. Inorganic lead; International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 165; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1995.

25. Varaksin, A.N.; Katsnelson, B.A.; Panov, V.G.; Privalova, L.I.; Kireyeva, E.P.; Valamina, I.E.; Beresneva, O.Y. Some considerations concerning the theory of combined toxicity: A case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead. *Food Chem. Toxicol.* 2014, 64, 144–156.

26. Glenn, B.S.; Stewart, W.F.; Schwartz, B.S.; Bressler, J. Relation of alleles of the sodium-potassium adenosine triphosphatase alpha 2 gene with blood pressure and lead exposure. *Am. J. Epidemiol.* 2001, 153, 537–545.

27. Glenn, B.S.; Stewart, W.F.; Links, J.M.; Todd, A.C.; Schwartz, B.S. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology* 2003, 14, 30–36.

28. Glenn, B.S.; Bandeen-Roche, K.; Lee, B.K.; Weaver, V.M.; Todd, A.C.; Schwartz, B.S. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology* 2006, 17, 538–544.

29. Navas-Acien, A.; Guallar, E.; Silbergeld, E.K.; Rothenberg, S.J. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *Environ. Health Perspect.* 2007, 115, 472–482.

30. Fiorim, J.; Ribeiro, R.F.; Silveira, E.A.; Padilha, A.S.; Vescovi, M.V.; de Jesus, H.C.; Stefanon, I.; Salices, M.; Vassallo, D.V. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. *PLoS ONE* 2011, 6, e17117.

31. Carmignani, M.; Boscolo, P.; Poma, A.; Volpe, A.R. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacology* 1999, 44, 105–110.

32. Carmignani, M.; Volpe, A.R.; Boscolo, P.; Qiao, N.; Di Gioacchino, M.; Grilli, A.; Felaco, M. Catcholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci.* 2000, 68, 401–415.

33. Simões, M.R.; Ribeiro Júnior, R.F.; Vescovi, M.V.; de Jesus, H.C.; Padilha, A.S.; Stefanon, I.; Vassallo, D.V.; Salices, M.; Fiorelli, M. Acute lead exposure increases arterial pressure: Role of the renin-angiotensin system. *PLoS ONE* 2011, 6, e18730.

34. Vaziri, N.D.; Norris, K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011, 31, 189–196.

35. Silveira, E.A.; Siman, F.D.; de Oliveira, F.T.; Vescovi, M.V.; Furiere, L.B.; Lizardo, J.H.; Stefanon, I.; Padilha, A.S.; Vassallo, D.V. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. *Free Radic. Biol. Med.* 2014, 67, 366–376.

36. Gidlow, D.A. Lead toxicity. *Occup. Med.* 2015, 65, 348–356.

M.P. Sutunkova¹, S.N. Solovyeva¹, I.N. Chernyshov¹, S.V. Klinova¹, V.B. Gurvich¹, V. Ya. Shur²,
E.V. Shishkina², I. V. Zubarev², L.I. Privalova¹, B.A. Katsnelson¹

MANIFESTATIONS OF SUBACUTE SYSTEMIC TOXICITY OF LEAD OXIDE NANOPARTICLES IN RATS AFTER AN INHALATION EXPOSURE

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Natural Sciences, Ural Federal University, 620000, Yekaterinburg, Russian Federation

Outbred white female rats were exposed to an aerosol of lead oxide nanoparticles in a nose-only inhalation set-up at an average concentration of 1.30 ± 0.10 mg / m³ during 5 days for 4 hours a day. In parallel, the control group of rats was subjected to sham exposure under similar conditions. The deposition of nanoparticles in the lungs and in the olfactory region of the brain was detected using transmission electron microscopy. Some disorders of the body state were detected in the exposed group, some of which can be considered as the result of a lead-specific toxic effect (an increase in the proportion of reticulocytes and in urinary excretion of δ -aminolevulinic acid), and others - the result of nanoparticles circumventing the blood-brain barrier (axon demyelination, vacuolization of the neurons' cytoplasm).

Keywords: nanoparticles, lead oxide, inhalation exposure, toxicity.

Quote: M.P. Sutunkova, S.N. Solovyeva, I.N. Chernyshov, S.V. Klinova, V.B. Gurvich, V.Ya. Shur, E.V. Shishkina, I. V. Zubarev, L.I. Privalova, B.A. Katsnelson. Manifestations of subacute systemic toxicity of lead oxide nanoparticles in rats after an inhalation exposure. *Toxicological Review.* 2020; 6:3-13

Материал поступил в редакцию 26.03.2020 г.

