



Шабардина Л.В.¹, Батенева В.А.¹, Сутункова М.П.^{1,2}, Минигалиева И.А.¹,
Федотова Л.А.^{1,3}

Токсикокинетика наночастиц в лёгких при хронической ингаляционной экспозиции (обзор литературы)

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия;

³ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, 119121, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одним из важнейших аспектов оценки безопасности наноматериалов является определение их токсикокинетики и токсикодинамики. Известно, что наночастицы (НЧ) способны вызывать патофизиологические эффекты, проникая глубоко в ткани различных органов (особенно органов-мишеней, например, лёгких), однако закономерности их биораспределения ещё не изучены в полной мере.

Цель исследования — анализ источников современной научной литературы, посвящённой описанию основных путей поступления и распределения НЧ в лёгких млекопитающих при ингаляционном поступлении. Материалом для анализа послужили публикации за период с 2000 г. на русском и английском языках в изданиях, индексируемых в научных базах данных Scopus, Web of Science. Поиск осуществлялся с использованием PubMed, Google Scholar, eLIBRARY и CyberLeninka. Критерий исключения — работы, посвящённые токсикокинетике частиц более 100 нм. Поиск был ограничен рецензируемыми статьями, опубликованными с 2000 г. Установлено, что основной вклад в развитие и течение патологических процессов вносят уникальные физико-химические свойства НЧ, а также длительность экспозиции. Большую роль в распределении, выведении и депонировании поступивших в организм НЧ играют клетки иммунной системы, особенно макрофаги. Элиминация НЧ, как правило, происходит через мукоцилиарный эскалатор либо посредством фагоцитоза, либо транслокации в другие органы и ткани.

Заключение. Необходимость дальнейших исследований закономерностей токсикокинетики и токсикодинамики наночастиц обусловлена их многочисленными негативными эффектами, вызываемыми в живых системах.

Ключевые слова: наночастицы; токсикокинетика; ингаляционное воздействие; лёгочная ткань; макрофаги

Для цитирования: Шабардина Л.В., Батенева В.А., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Федотова Л.А. Токсикокинетика наночастиц в лёгких при хронической ингаляционной экспозиции (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2025; 104(5): 674–679. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-674-679> <https://elibrary.ru/gezjjz>

Для корреспонденции: Шабардина Лада Владимировна, e-mail: lada.shabardina@mail.ru

Участие авторов: Шабардина Л.В. — сбор материала, обработка данных, написание текста; Батенева В.А. — сбор материала и обработка данных; Сутункова М.П., Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Федотова Л.А. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 18.03.2025 / Принята к печати: 29.04.25 / Опубликовано: 27.06.2025

Lada V. Shabardina¹, Vlada A. Bateneva¹, Marina P. Sutunkova^{1,2}, Ilzira A. Minigalieva¹,
Lionella A. Fedotova^{1,3}

Toxicokinetics of nanoparticles under chronic inhalation exposure (literature review)

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

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation;

³Centre for Strategic Planning, of the Federal medical and biological agency, Moscow, 119121, Russian Federation

ABSTRACT

The intensive use of nanomaterials and their unique physicochemical characteristics determine the relevance of establishing their effects on the body. Nanoparticles (NPs) are able to penetrate deep into the lungs causing pathophysiological response, but the patterns of their intrapulmonary biodistribution remain understudied. Our objective was to analyze recent publications describing the main routes of entry and pulmonary distribution of nanoparticles in mammals following inhalation exposure. We analyzed scientific papers published in peer-reviewed journals since 2000, indexed in the Scopus and Web of Science databases, and found using PubMed, Google Scholar, eLibrary, and CyberLeninka. Studies of toxicokinetics of particles larger than 100 nm were not eligible for inclusion in the review.

We found unique physicochemical properties of nanoparticles and exposure duration to contribute the most to the development and course of pathological processes. Cells of the immune system, especially macrophages, play a major role in the distribution, clearance, and deposition of inhaled NPs. Elimination of nanoparticles usually occurs through the mucociliary escalator, either by phagocytosis or translocation to other organs and tissues.

Conclusion. A wide range of adverse effects of nanoparticles on living systems necessitates further research concerning the patterns of their toxicokinetics and toxicodynamics.

Keywords: nanoparticles; toxicokinetics; inhalation exposure; lung tissue; macrophages

For citation: Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Shabardina L.V., Bateneva V.A., Fedotova L.A. Toxicokinetics of nanoparticles under chronic inhalation exposure (a literature review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(5): 674–679. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-674-679> <https://elibrary.ru/gezjjz> (In Russ.)

For correspondence: Lada V. Shabardina, e-mail: lada.shabardina@mail.ru

Contribution: Shabardina L.V. — data collection and processing, draft manuscript preparation; Bateneva V.A. — data collection and processing; Sutunkova M.P., Minigalieva I.A. — study conception and design, editing; Fedotova L.A. — editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: March 18, 2025 / Accepted: April 29, 2025 / Published: June 27, 2025

Введение

Использование наночастиц (НЧ) в различных областях промышленности, медицине, технике и энергетике постоянно расширяется ввиду их уникальных физико-химических свойств [1–3], однако нельзя игнорировать возможное токсическое и опасное воздействие НЧ на здоровье человека и окружающую среду. Несмотря на то что живые организмы подвергались воздействию НЧ на всех стадиях эволюционного процесса, в современном мире исследования токсичности наноматериалов остаются востребованными. Наряду с целенаправленным производством НЧ для промышленного производства огромный вклад в загрязнение окружающей среды и рабочих зон вносят НЧ, образующиеся при разнообразных высокотемпературных процессах. Накопленный экспериментальный опыт позволяет говорить о высокой токсичности НЧ на уровне клеток, органов и систем [4].

Поступление НЧ в организм происходит преимущественно ингаляционным путём, в меньшей степени — при проглатывании, через кожу и слизистые оболочки [5]. Вдыхание НЧ вызывает поражение дыхательной системы, в долгосрочной перспективе приводит к развитию воспаления, фиброзу и некрозу ткани лёгкого [6]. Скорость развития и течение патологического процесса зависят от размера, физических и химических свойств НЧ, частоты и продолжительности воздействия, а также индивидуальной реакции в лёгких [7]. На накопление и задержку НЧ в нижних отделах респираторного тракта влияют фагоцитоз и растворимость НЧ в биосредах.

Несмотря на интерес к наноматериалам и наличие многочисленных научных исследований их токсичности, механизмы и закономерности биораспределения НЧ в лёгких ещё не изучены в полной мере. Постоянное же присутствие наночастиц в составе аэрозолей, загрязняющих атмосферу, обуславливает необходимость глубокого изучения механизмов токсикокинетики и токсикодинамики НЧ в лёгких с целью дальнейшего прогнозирования их воздействия и разработки мер по управлению рисками для здоровья, создаваемыми загрязнением воздуха рабочей зоны и прилегающих к промышленным производствам территорий.

Целью данной работы был системный анализ отечественных и зарубежных источников современной научной литературы, посвящённой описанию основных путей поступления и распределения НЧ в лёгких млекопитающих при ингаляционном поступлении. Библиографический поиск проводили среди публикаций на русском и английском языках с использованием баз данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY, а также российской научной библиотеки CyberLeninka. Целью поиска были исследования, содержащие данные о токсикокинетике и токсикодинамике НЧ в лёгочной ткани млекопитающих при ингаляционной экспозиции. Термины поиска состояли из комбинации ключевых терминов, использовались булевые операторы AND и OR следующим образом: (nanoparticles OR nanomaterials) AND (toxicity OR health) AND (biomarker exposure OR biomarker OR exposure) AND (human OR mammals). Поиск в российской научной электронной библиотеке CyberLeninka и базе данных eLIBRARY осуществляли по ключевым словам: *наночастицы; вдыхание; лёгкие; распределение; токсичность; млекопитающие*.

Статьи были отобраны по принципу наличия в них информации об особенностях распределения, накопления и выведения НЧ из ткани лёгких, механизмах взаимодействия с живыми системами. Критерием исключения были работы, отражавшие особенности распределения, накопления и выведения из лёгких и взаимодействие с живыми системами частиц более 100 нм. Поиск был ограничен рецензируемыми статьями, опубликованными с 2000 г. После удаления дубликатов статей просмотрены заголовки и аннотации 1493 статей, а затем полные тексты 124 исследований. Кроме того, были проверены литературные источники, приведённые в печатных работах, для выявления дополнительных статей, которые возможно включить в исследование.

Из 72 публикаций, в которых рассматривалось взаимодействие НЧ с живыми системами, было отобрано 50, посвящённых проникновению, накоплению НЧ и их элиминации из лёгких млекопитающих.

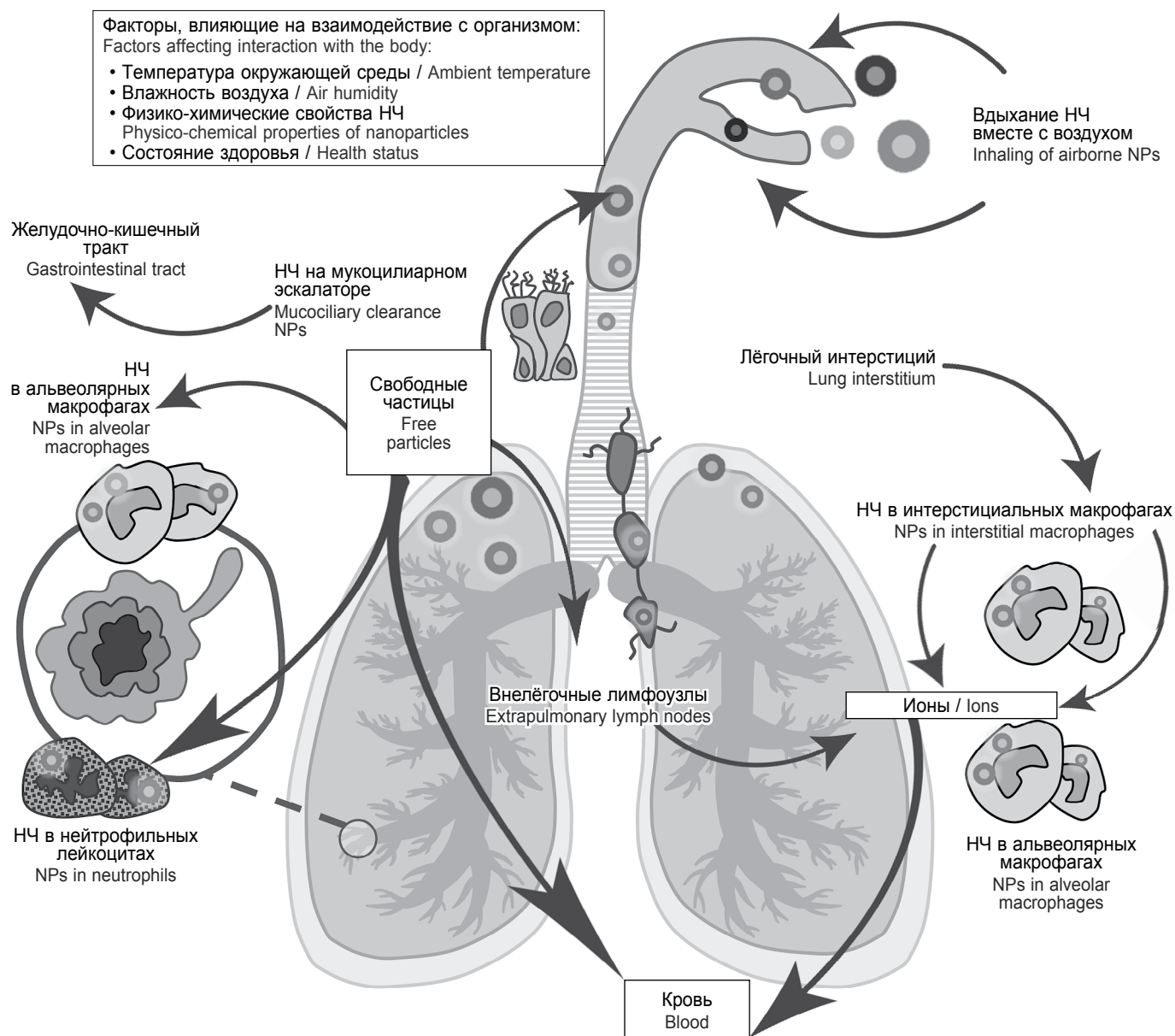
Профессиональное воздействие, связанное преимущественно с ингаляционным поступлением пыли, содержащей наночастицы, зачастую сопряжено с задержкой вдыхаемых НЧ в лёгких. Отложение НЧ, как правило, приводит к развитию некоторых цитотоксических эффектов, в частности окислительного повреждения [8]. Основной вклад в развитие и течение патологических процессов вносят физико-химические свойства, размер и форма частиц аэрозоля, а также длительность экспозиции [9, 10]. Эти же параметры влияют на скорость выведения и дальнейшую судьбу вдыхаемых НЧ. Более точное понимание этих механизмов — один из основных этапов в оценке потенциальных рисков воздействия на организм наноразмерных частиц.

Поглощение и распределение НЧ в лёгких

Поступление НЧ в лёгкие начинается при вдыхании аэрозолей или дымов, их содержащих. Движение и распределение НЧ в лёгких — сложный многоступенчатый процесс, этапами которого являются поступление в лёгкие и оседание на их поверхности, взаимодействие с макрофагами, дальнейшее движение в лёгочной ткани. Предположительная схема кинетики НЧ в лёгочной области представлена на рисунке.

Ингаляционное поступление НЧ в организм человека наиболее опасно, поскольку площадь гематореспираторного барьера у взрослого человека составляет 70–145 м², а толщина — 0,5–2 мкм [11]. Основной механизм осаждения вдыхаемых НЧ в альвеолах — это диффузия и броуновское движение [12]. Другие механизмы (инерционное столкновение, гравитационное осаждение и перехват) не имеют принципиального значения. Важную роль в процессах отложения и распределения НЧ после вдыхания играют их аэродинамические характеристики — размер, форма и химический состав [13]. Глубина проникновения НЧ в лёгкие во многом зависит от их размера: установлено, что частицы меньшего размера имеют больше шансов проникнуть в глубокие отделы лёгких. Более мелкие НЧ быстрее проходят через мерцательный эпителий дыхательных путей по сравнению с крупными аналогами [14, 15]. Для частиц большего размера характерно осаждение в верхних отделах респираторного тракта, они могут задерживаться на слизистой оболочке и удаляться механически — посредством мукоцилиарного и кашлевого клиренса. Микрочастицы, как правило, способны доходить до бронхиол, оседая на их стенках, а НЧ — до альвеол, что было продемонстрировано в исследовании на крысах-самцах линии Fischer, проведённом Н.М. Braakhuis и соавт. В данной работе животные были подвергнуты воздействию НЧ Ag только через нос по шесть часов в день на протяжении четырёх дней, размерность частиц равнялась 15 и 410 нм, а концентрация частиц в аэрозоле — 179 и 167 мкг/м³ соответственно. Через 24 ч после воздействия Ag обнаруживалось только в лёгких, однако уже через семь дней концентрация металла в тканях лёгкого снижалась, при этом содержание Ag в альвеолах было выше у животных, подвергшихся воздействию НЧ размером 15 нм, по сравнению с животными, подвергшимися воздействию микрочастиц размером 410 нм. Стоит отметить также, что НЧ меньшего размера характеризовались способностью к активному растворению. Это приводило к высвобождению ионов металла и дальнейшему уменьшению их размеров, что, как следствие, позволяло частицам проходить через мембрану клеток и ядерные поры [16].

Химический состав во многом определяет и токсикодинамические характеристики НЧ. Например, в исследовании Wang и соавт. анализ через 12 и 36 ч после ингаляционной заправки самцов крыс линии Wistar массой 140–160 г два раза в день на протяжении трёх дней НЧ Fe₂O₃ и ZnO в дозировках 8,5 и 2,5 мг/кг м. т. с размерами 30 ± 5 и 20 ± 10 нм соответ-



Предположительная схема кинетики НЧ в лёгких. НЧ – наночастицы.
A presumable outline of nanoparticle kinetics in lungs. NPs – nanoparticles.

ственно показал, что проникновение из лёгких в кровотоки и скорость осаждения в лёгких явно различались [13]. Отложение в лёгочной ткани и транспортировка в другие органы были более быстрыми у НЧ ZnO по сравнению с НЧ Fe₂O₃, что было связано, вероятно, и с более высокой растворимостью наноксида цинка. Кроме того, НЧ ZnO растворяются и высвобождают Zn²⁺, вызывая воспалительные реакции и некроз, обусловленные генерацией АФК [17, 18].

Наряду с размером, химическим составом и формой одним из определяющих факторов характера и скорости отложения и распределения НЧ выступает их заряд, влияющий на взаимодействие с респираторной слизью и транспорт через муциновый барьер [19]. Некоторые конфигурации отрицательных и положительных зарядов усиливают поглощение муциновым барьером. Известно, что слизь имеет отрицательный заряд ввиду наличия в составе олигосахаридных цепей [20], способствует диффузии НЧ с нейтральным зарядом и задержке НЧ с другими распределениями зарядов на поверхности. ТНч и сами НЧ способны влиять на слизь, например, путём запуска усиленной выработки АФК, которые

увеличивают плотность поперечных связей в геле слизи, что может привести к развитию и усугублению патологических состояний.

Самые мелкие НЧ, находящиеся в альвеолах, вступают в контакт с лёгочным сурфактантом – ПАВ, состоящим из фосфолипидов, холестерина и белков. Гидрофильные НЧ диффундируют через гидрофазу и апофазу сурфактанта, а гидрофобные НЧ задерживаются. Воздействие НЧ также может нарушать целостность гематореспираторного барьера, образованного участками цитоплазмы дыхательных альвеолоцитов, базальной мембраной альвеолярного эпителия и стенками лёгочного капилляра, как напрямую (повреждение клеток), так и опосредованно (через воспалительные процессы) [21]. Различные исследовательские группы продемонстрировали, что углеродные НЧ, НЧ TiO₂ [22, 23], Zn [24], Au [25] и углеродные нанотрубки способны преодолевать гематореспираторный барьер [26].

Токсикокинетика НЧ во многом зависит и от их растворимости. Химическое растворение, как правило, нацелено на биорастворимые в клеточных и внеклеточных жидкостях

элементы или компоненты НЧ. В последующем растворённые вещества способны абсорбироваться, диффундировать или связываться с протеинами и другими субклеточными структурами, а затем транслоцироваться в кровеносную и лимфатическую системы. Клиренс от растворимых материалов может происходить в любой из зон дыхательных путей, хотя и с разной интенсивностью, в зависимости от внеклеточных и внутриклеточных условий (например, pH). Нерастворимые же депонированные НЧ способны проникать через альвеолярный эпителий в интерстиций. Многие частицы хорошо растворяются в биологических средах, что влияет на их биологическую активность. Так, в исследовании, проведённом на самках мышей (возраст 21 день, средняя масса тела 16 г), которые подвергались ингаляционному воздействию НЧ ZnO $37 \pm 4,2$ нм в течение 84 дней, отмечены случаи проникновения нанooksида цинка в лёгочную ткань с признаками эндотоза в альвеолах. Вторичные лизосомы также были заполнены НЧ ZnO, обнаруживалось и прикрепление данных НЧ к эритроцитам в лёгких. Кроме того, известно, что НЧ ZnO способны высвобождать Zn^{2+} , тем самым способствуя значительному увеличению содержания Zn во многих органах и тканях [27].

Большую роль в распределении, выведении и депонировании поступивших в организм НЧ играют клетки иммунной системы, особенно макрофаги. Они выступают первой линией защиты организма, способной поглощать НЧ посредством фагоцитоза и переносить их в лимфатические узлы [28]. Так, в исследовании J. Pauluhn, проведённом на самках крыс Wistar (линия Bor:WISW [SPF-Cpb]) возрастом около двух месяцев, которые подвергались воздействию НЧ оксигидроксида алюминия (НЧ AlOOH) 40 и 10 нм в концентрациях 0,4; 3 и 28 мг/м³ в камерах для носовой ингаляции в течение четырёх недель (шесть часов в день, пять дней в неделю), было установлено, что элиминация НЧ происходила быстрее через пул иммунных клеток (в основном альвеолярных макрофагов АМ), чем непосредственно из ткани лёгких, несмотря на большой разброс концентраций и различия в размерах НЧ [29]. Схожие тенденции отмечали R.M. Molina и соавт. Эксперимент был проведён на самках крыс линии Wistar Han (возраст 7 нед, воздействие аэрозоля НЧ BaSO₄ 37,5 нм в концентрации 50 мг/м³ на протяжении 24 мес, по 6 ч в день 5 дней в неделю). По окончании воздействия самые высокие концентрации Ba были отмечены в лёгких и лимфоузлах (трахеобронхиальных и медиастинальных) животных, но особенно много НЧ обнаруживалось в фаголизосомах АМ, иногда — в нейтрофильных лейкоцитах (НЛ), а также некоторое количество НЧ — в эндосомах фагоцитов трахеобронхиальных лимфатических узлов [30]. НЧ, которые не были поглощены макрофагами, продолжают перемещаться в лёгочной ткани, могут диффундировать внутри альвеолярных мешочков и взаимодействовать с эпителиальными клетками лёгких. При вдыхании крысами НЧ TiO₂ наблюдалось неспецифическое поглощение НЧ макрофагами лёгких в течение 24 ч после осаждения, что говорит о недостаточной роли этого механизма клиренса в периферических отделах лёгких [22].

Особенности выведения наночастиц из организма

Хорошо известны три основных механизма выведения вдыхаемых НЧ: очистка через *мукоцилиарный эскалатор* (механический процесс, осуществляемый специальными реснитчатыми клетками, продвигающими слизь в гортани), *непосредственная транслокация* НЧ в другие органы и ткани организма и *фагоцитоз* АМ [4].

В дыхательных путях клиренс происходит преимущественно вследствие мукоцилиарного движения [31]. Частицы, откладываясь в верхних отделах дыхательных путей, выводятся быстрее под влиянием мукоцилиарного движения в отличие от частиц, которые накапливаются в альвеолярной зоне лёгких. Последние выводятся путём миграции в интер-

стиций через кровеносные и лимфатические капилляры или фагоцитоза АМ [32]. Взаимодействие АМ с НЧ, вероятно, облегчается благодаря хемотаксическому притяжению фагоцитирующих клеток к месту осаждения НЧ. Считается, что сигналом для такого взаимодействия выступает белок комплемента C5a [4]. АМ после поглощения малорастворимых НЧ перемещаются к реснитчатым клеткам эпителия воздухоносных путей, откуда удаляются в процессе мукоцилиарной эскалации, но некоторые АМ переносят частицы в лимфатические капилляры. Причём эффективность данного процесса в значительной степени зависит от способности фагоцитирующих клеток находить осаждённые частицы, перемещаться к ним и в конечном итоге поглощать их, а также от размера частиц. В результате перемещения в лёгочную ткань НЧ становятся доступными для лимфатического дренажа и разносятся кровотоком в другие органы [33].

Исследователи подчёркивают, что для НЧ зарегистрирован максимум длительного удерживания до 80% [34]; в течение 24 ч путём мукоцилиарного клиренса удалялось только 25% НЧ, а 75% сохранялось более 48 ч. Объяснение, вероятно, кроется в том, что эти частицы проникают глубоко в периферическую фазу [35] либо откладываются в областях с уменьшенным выстилающим слоем лёгких, становясь менее доступными для мукоцилиарного клиренса. Этим же обусловлены и активное взаимодействие НЧ с клетками внутренней поверхности лёгких (макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками) [36], и вероятность перемещения НЧ за пределы эпителиального барьера. Исследование, проведённое S. Areecheewakul и соавт. на четырёхнедельных самках мышей BALB (ингаляционное воздействие «только нос», НЧ CuO размером 36,4 нм в концентрации $75 \pm 0,26$ мг/м³, четыре часа в день, пять дней в неделю в течение двух недель), подтвердило воспалительный потенциал НЧ CuO, который коррелировал с концентрацией Cu в лёгких. В данной работе было показано, что во время воздействия концентрация Cu в ткани лёгких и бронхоальвеолярном лаваже возрастала, однако после воздействия содержание металла снижалось, в то время как в крови данный показатель возрастал и после завершения экспозиции. Такие изменения свидетельствуют о способности НЧ CuO растворяться в биосредах с высвобождением ионов, которые затем попадают в кровоток. Кроме того, агломераты и агрегаты данных НЧ также поглощались макрофагами, в которых с течением времени происходила их трансформация (в том числе и растворение) [37].

Элиминация НЧ, которые не выводятся посредством мукоцилиарного клиренса, осуществляется посредством трёх основных механизмов: почечным, гепатобилиарным и через систему мононуклеарных фагоцитов [38]. На специфику выведения значительно влияет и размер НЧ, что обусловлено их взаимодействием с различными физиологическими барьерами [39].

Мелкие НЧ выводятся почками, следовательно, гидродинамический диаметр является основным определяющим фактором почечной экскреции. Почечный путь элиминации НЧ строго ограничен размером частиц (менее 6 нм) из-за параметров пор клубочковой фильтрации в почках [40]. Установлено [42], что почечного фильтрационного барьера избегают НЧ, размеры которых превышают 5,5 нм [41] и ≈ 6 нм. Однако имеются противоречивые данные о прохождении барьера НЧ размером ≈ 10 нм [43]. Известно, что фильтрация наночастиц среднего размера (6–8 нм) зависит от поверхности наноматериала, поверхностного заряда и физиологического состояния сосудов [44].

Более крупные частицы могут оказаться в селезёнке, если их размеры сравнимы с межэндотелиальными клеточными щелями этого органа (200 ~ 500 нм), или накапливаться в печени, если их размеры приближаются к размерам сосудистых фенестраций печени (50 ~ 100 нм) [39]. Поглощение тканевыми макрофагами печени, селезёнки и др. является наиболее распространённым путём удаления организмом из кровотока НЧ размером более 6 нм.

Из альвеолярной области лёгких частицы способны попадать в желудок: сперва они выводятся посредством откашливания, а затем проглатываются. В ЖКТ в зависимости от pH среды происходит структурная модификация НЧ, зависящая от их химического состава [45, 46]. Это может привести к полному растворению НЧ и абсорбции образовавшихся ионов [47]. Слизь в ЖКТ, как и в лёгких, уменьшает количество частиц, которые связываются с эпителиальным слоем и пересекают его [48], в то же время клетки органов с тонкими слоями слизи (тонкий кишечник) с большей вероятностью будут взаимодействовать с НЧ. Выработка слизи может снизиться после воздействия НЧ, тем самым увеличивая вероятность их взаимодействия с эпителием [49]. Особенности токсикокинетики НЧ в кишечнике до сих пор не раскрыты,

однако предполагается главенствующая роль трансклеточно-го транспорта, в котором основное место отведено энтероцитам и особенно микроскладчатым клеткам [50].

Заключение

Уникальные свойства наноматериалов обуславливают не только широкое их применение и высокую значимость для промышленности и технологических процессов в целом, но и очевидную опасность для человека и окружающей среды. Многочисленные негативные эффекты наночастиц определяют необходимость дальнейших интенсивных исследований их токсикокинетики и токсикодинамики, в том числе в дыхательной системе человека.

Литература

(п.п. 1–11, 13–30, 32–50 см. References)

12. Горбачева Н.В., Кулич Н.В., Кузьмина Н.Д. Учет дисперсного состава вдыхаемой фракции и закономерностей аккумуляции аэрозоля в различных отделах дыхательного тракта при расчете доз внутреннего облучения. *Вестник Университета гражданской защиты МЧС Беларуси*. 2017; 1(3): 291–8. <https://doi.org/10.33408/2519-237X.2017.1-3.291> <https://elibrary.ru/zfovkt>
31. Лаберко Е.Л., Богомильский М.Р. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2015; (1): 60–4. <https://elibrary.ru/ulxxrp>
1. Khlebtsov N.G., Dykman L.A. Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles. *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf.* 2010; 111(1): 1–35. <https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2009.07.012>
2. Zhang J.Z. Optical properties of metal oxide nanomaterials. In: *Optical Properties and Spectroscopy of Nanomaterials*. World Scientific; 2009: 181–203. https://doi.org/10.1142/9789812836663_0006
3. Khan I., Saeed K., Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arab. J. Chem.* 2019; 12(7): 908–31. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
4. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113(7): 823–39. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>
5. Lu X., Zhu T., Chen C., Liu Y. Right or left: the role of nanoparticles in pulmonary diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(10): 17577–600. <https://doi.org/10.3390/ijms151017577>
6. Hadrup N., Sorli J.B., Sharma A.K. Pulmonary toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity evaluation of molybdenum, lithium, and tungsten: A review. *Toxicology*. 2022; 467: 153098. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153098>
7. Johny S.S., Dhanyakumar G., Samuel T.V., Ajay K.T., Bondade S.Y. Acute lung function response to dust in street sweepers. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7(10): 2126–9. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5818.3449>
8. Srinivas A., Rao P.J., Selvam G., Murthy P.B., Reddy P.N. Acute inhalation toxicity of cerium oxide nanoparticles in rats. *Toxicol. Lett.* 2011; 205(2): 105–15. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.05.1027>
9. Marczynski M., Lileg O. Forgotten but not gone: Particulate matter as contaminations of mucosal systems. *Biophys. Rev. (Melville)*. 2021; 2(3): 031302. <https://doi.org/10.1063/5.0054075>
10. Braakhuis H.M., Park M.V., Gossens I., De Jong W.H., Cassee F.R. Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Part. Fibre Toxicol.* 2014; 11: 18. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-18>
11. Ross M.H., Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
12. Harbacheva N.V., Kulich N.V., Kuzmina N.D. Accounting of the dispersed composition of the intraalveolar fraction and the regularities of aerosol's accumulation in various deposits of the respiratory tract when calculating doses of internal irradiation. *Vestnik Universiteta grazhdanskoi zashchity MCHS Belarusi*. 2017; 1(3): 291–8. <https://doi.org/10.33408/2519-237X.2017.1-3.291> <https://elibrary.ru/zfovkt> (in Russian)
13. Wang L., Wang L., Ding W., Zhang F. Acute toxicity of ferric oxide and zinc oxide nanoparticles in rats. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2010; 10(12): 8617–24. <https://doi.org/10.1166/jnn.2010.2483>
14. Liu Q., Zhang X., Xue J., Chai J., Qin L., Guan J., et al. Exploring the intrinsic micro-/nanoparticle size on their *in vivo* fate after lung delivery. *J. Control. Release*. 2022; 347: 435–48. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.05.006>
15. Schuster B.S., Suk J.S., Woodworth G.F., Hanes J. Nanoparticle diffusion in respiratory mucus from humans without lung disease. *Biomaterials*. 2013; 34(13): 3439–46. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.064>
16. Braakhuis H.M., Gossens I., Krystek P., Boere J.A.F., Cassee F.R., Fokkens P.H.B., et al. Particle size dependent deposition and pulmonary inflammation after short-term inhalation of silver nanoparticles. *Part. Fibre Toxicol.* 2014; 11: 49. <https://doi.org/10.1186/s12989-014-0049-1>
17. Jachak A., Lai K.S., Hida K., Suk J.S., Markovic N., Biswal S., et al. Transport of metal oxide nanoparticles and single-walled carbon nanotubes in human mucus. *Nanotoxicology*. 2012; 6(6): 614–22. <https://doi.org/10.3109/17435390.2011.598244>
18. Fujihara J., Nishimoto N. Review of zinc oxide nanoparticles: Toxicokinetics, tissue distribution for various exposure routes, toxicological effects, toxicity mechanism in mammals, and an approach for toxicity reduction. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023; 202(1): 9–23. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03644-w>
19. Lileg O., Vladescu I., Ribbeck K. Characterization of particle translocation through mucin hydrogels. *Biophys. J.* 2010; 98(9): 1782–9. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.01.012>
20. Li L.D., Crouzier T., Sarkar A., Dunphy L., Han J., Ribbeck K. Spatial configuration and composition of charge modulates transport into a mucin hydrogel barrier. *Biophys. J.* 2013; 105(6): 1357–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.07.050>
21. Xu Y.M., Tan H.W., Zheng W., Liang Z.L., Yu F.Y., Wu D.D., et al. Cadmium telluride quantum dot-exposed human bronchial epithelial cells: A further study of the cellular response by proteomics. *Toxicol. Res. (Camb.)*. 2019; 8(6): 994–1001. <https://doi.org/10.1039/c9tx00126c>
22. Geiser M., Casaulta M., Kupferschmid B., Schulz H., Semmler-Behnke M., Kreyling W. The role of macrophages in the clearance of inhaled ultrafine titanium dioxide particles. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 38(3): 371–6. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0138OC>
23. Geiser M., Rothen-Rutishauser B., Kapp N., Schürch S.N., Kreyling W., Schulz H., et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113(11): 1555–60. <https://doi.org/10.1289/ehp.8006>
24. Kim Y.H., Fazlollahi F., Kennedy I.M., Yacobi N.R., Hamm-Alvarez S.F., Borok Z., et al. Alveolar epithelial cell injury due to zinc oxide nanoparticle exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(11): 1398–409. <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0185OC>
25. Lipka J., Semmler-Behnke M., Sperling R.A., Wenk A., Takenaka S., Schleh C., et al. Biodistribution of PEG-modified gold nanoparticles following intratracheal instillation and intravenous injection. *Biomaterials*. 2010; 31(25): 6574–81. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.009>
26. Shah P., Lalan M., Jani D. Toxicological aspects of carbon nanotubes, fullerenes and graphenes. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27(4): 556–64. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200916143741>
27. Vysloužil J., Kulich P., Zeman T., Vaculović T., Tvrdonová M., Mikuška P., et al. Subchronic continuous inhalation exposure to zinc oxide nanoparticles induces pulmonary cell response in mice. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020; 61: 126511. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126511>
28. Cai D., Gao W., Li Z., Zhang Y., Xiao L., Xiao Y. Current development of nano-drug delivery to target macrophages. *Biomedicines*. 2022; 10(5): 1203. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051203>
29. Pauluhn J. Poorly soluble particulates: searching for a unifying denominator of nanoparticles and fine particles for DNEL estimation. *Toxicology*. 2011; 279(1–3): 176–88. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.10.009>
30. Molina R.M., Konduru N.V., Queiroz P.M., Figueroa B., Fu D., Ma-Hock L., et al. Fate of barium sulfate nanoparticles deposited in the lungs of rats. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8163. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44551-2>
31. Laberko E.L., Bogomilskiy M.R. Modern view on mucociliary clearance regulation: A literature review. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; (1): 60–4. <https://elibrary.ru/ulxxrp> (in Russian)

Review article

32. Johncey S.S., Dhanyakumar G., Kanyakumari K., Samuel T.V. Chronic exposure to dust and lung function impairment: A study on female sweepers in India. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2014; 4(1): 15–9. <https://doi.org/10.5455/njppp.2014.4.140620131>
33. Jin J., Zhou K.K., Park K., Hu Y., Xu X., Zheng Z., et al. Anti-inflammatory and antiangiogenic effects of nanoparticle-mediated delivery of a natural angiogenic inhibitor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(9): 6230–7. <https://doi.org/10.1167/iov.10-6229>
34. Geiser M., Kreyling W.G. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Part. Fibre Toxicol.* 2010; 7: 2. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-2>
35. Kirch J., Guenther M., Doshi N., Schaefer U.F., Schneider M., Mitragotri S., et al. Mucociliary clearance of micro- and nanoparticles is independent of size, shape and charge – an *ex vivo* and *in silico* approach. *J. Control. Release.* 2012; 159(1): 128–34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.12.015>
36. Blank F., Rothen-Rutishauser B., Gehr P. Dendritic cells and macrophages form a transepithelial network against foreign particulate antigens. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2007; 36(6): 669–77. <https://doi.org/10.1165/rccmb.2006-0234OC>
37. Areecheewakul S., Adamcakova-Dodd A., Haque E., Jing X., Meyerholz D.K., O'Shaughnessy P.T., et al. Time course of pulmonary inflammation and trace element biodistribution during and after sub-acute inhalation exposure to copper oxide nanoparticles in a murine model. *Part. Fibre Toxicol.* 2022; 19(1): 40. <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00480-z>
38. Sacks D., Baxter B., Campbell B.C.V., Carpenter J.S., Cognard C., Dippel D., et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int. J. Stroke.* 2018; 13(6): 612–32. <https://doi.org/10.1177/1747493018778713>
39. Blanco E., Shen H., Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 2015; 33(9): 941–51. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>
40. Du B., Jiang X., Das A., Zhou Q., Yu M., Jin R., et al. Glomerular barrier behaves as an atomically precise bandpass filter in a sub-nanometre regime. *Nat. Nanotechnol.* 2017; 12(11): 1096–102. <https://doi.org/10.1038/nnano.2017.170>
41. Choi H.S., Liu W., Misra P., Tanaka E., Zimmer J.P., Itty Ipe B., et al. Renal clearance of quantum dots. *Nat. Biotechnol.* 2007; 25(10): 1165–70. <https://doi.org/10.1038/nbt1340>
42. Sun T., Zhang Y.S., Pang B., Hyun D.C., Yang M., Xia Y. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2014; 53(46): 12320–64. <https://doi.org/10.1002/anie.201403036>
43. de Barros A.B., Tsourkas A., Saboury B., Cardoso V.N., Alavi A. Emerging role of radiolabeled nanoparticles as an effective diagnostic technique. *EJNMMI Res.* 2012; 2(1): 39. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-39>
44. Du B., Yu M., Zheng J. Transport and interactions of nanoparticles in the kidneys. *Nat. Rev. Mater.* 2018; 3(10): 358–74. <https://doi.org/10.1038/s41578-018-0038-3>
45. Schneider T., Mittag A., Westermann M., Gleit M. Impact of pH changes on metal oxide nanoparticle behaviour during artificial digestion. *Food Funct.* 2021; 12(4): 1452–7. <https://doi.org/10.1039/d0fo02842h>
46. Laloux L., Kastrati D., Cambier S., Gutleb A.C., Schneider Y.J. The food matrix and the gastrointestinal fluids alter the features of silver nanoparticles. *Small.* 2020; 16(21): e1907687. <https://doi.org/10.1002/sml.201907687>
47. De Jong W.H., De Rijk E., Bonetto A., Wohlleben W., Stone V., Brunelli A., et al. Toxicity of copper oxide and basic copper carbonate nanoparticles after short-term oral exposure in rats. *Nanotoxicology.* 2019; 13(1): 50–72. <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1530390>
48. Sinnecker H., Krause T., Koelling S., Lautenschläger I., Frey A. The gut wall provides an effective barrier against nanoparticle uptake. *Beilstein J. Nanotechnol.* 2014; 5: 2092–101. <https://doi.org/10.3762/bjnano.5.218>
49. Bredeck G., Kämpfer A.A.M., Sofranko A., Wahle T., Büttner V., Albrecht C., et al. Ingested engineered nanomaterials affect the expression of mucin genes – an *in vitro* – *in vivo* comparison. *Nanomaterials (Basel).* 2021; 11(10): 2621. <https://doi.org/10.3390/nano11102621>
50. Bae S.H., Yu J., Go M.R., Kim H.J., Hwang Y.G., Choi S.J. Oral toxicity and intestinal transport mechanism of colloidal gold nanoparticle-treated red ginseng. *Nanomaterials (Basel).* 2016; 6(11): 208. <https://doi.org/10.3390/nano6110208>

Сведения об авторах

Шабардина Лада Владимировна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: lada.shabardina@mail.ru

Батенева Влада Андреевна, лаборант отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: bateneva@ymrc.ru

Сутункова Марина Петровна, доктор мед. наук, директор ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: sutunkova@ymrc.ru

Минигалиева Ильзира Амировна, доктор биол. наук, зав. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ilzira@ymrc.ru

Федотова Лионелла Айдыновна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: LFedotova@cspmpz.ru

Information about the authors

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: lada.shabardina@mail.ru

Vlada A. Bateneva, laboratory assistant of the Department of toxicology and bioprevention of the 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

Marina P. Sutunkova, DSc (Medicine), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642> E-mail: sutunkova@ymrc.ru

Ilzira A. Minigalieva, DSc (Medicine), 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@ymrc.ru

Lionella A. Fedotova, PhD (Medicine), leading 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/0000-0003-0089-5177> E-mail: LFedotova@cspmpz.ru