

Сутункова М.П.^{1,2}, Минигалиева И.А.¹, Тажигулова А.В.¹, Бушуева Т.В.¹,
Лабзова А.К.¹, Петрунина Е.М.¹, Обухова Т.Ю.¹

Оценка цито- и пульмонотоксического действия наночастиц оксида свинца при хронической ингаляционной экспозиции (экспериментальное исследование)

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

РЕЗЮМЕ

Введение. В доступных источниках мы не обнаружили исследований, касающихся оценки пульмонотоксических эффектов наночастиц (НЧ) оксида свинца (PbO) при хронической ингаляционной экспозиции, чем и была обусловлена актуальность настоящей работы.

Материалы и методы. Хроническое воздействие наночастиц оксида свинца на крыс моделировали при помощи ингаляционной камеры типа «только нос», в которой крысам пять раз в неделю на протяжении четырёх месяцев по четыре часа в день поступали в зону дыхания наночастицы PbO размером $18,2 \pm 4,2$ нм в концентрации $0,215$ мг/м³. По окончании эксперимента оценивали цитологические и биохимические показатели жидкости бронхоальвеолярного лаважа крыс, определяли функцию внешнего дыхания и проводили гистоморфологическое исследование лёгких.

Результаты. Проявление ответной реакции организма в нижних дыхательных путях, спровоцированное ингаляционной экспозицией НЧ PbO, было выражено в компенсаторном увеличении числа нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) и повышении соотношения нейтрофильных лейкоцитов к альвеолярным макрофагам (АМ). Также отмечено повышение показателей, отражающих фагоцитарную и функциональную активности клеточного ответа. Выявленные изменения гистологической картины лёгких крыс после хронической ингаляционной экспозиции к НЧ PbO подтверждают негативное влияние изучаемых наночастиц на морфологию лёгочной ткани, что подтверждают и патологические изменения функциональных параметров внешнего дыхания крыс.

Ограничения исследования. Для эксперимента были использованы лабораторные животные только одного биологического вида и пола.

Заключение. В проведённом экспериментальном исследовании выявлены цитотоксические эффекты в бронхоальвеолярном лаваже, гистопатологические нарушения в лёгочной ткани и изменения параметров внешнего дыхания крыс, отражающие процесс возможных патологических структурных и функциональных перестроек в дыхательной системе.

Ключевые слова: наночастицы оксида свинца; цитотоксичность; пульмонотоксичность; дыхательная система

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

Для цитирования: Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Тажигулова А.В., Бушуева Т.В., Лабзова А.К., Петрунина Е.М., Обухова Т.Ю. Оценка цито- и пульмонотоксического действия наночастиц оксида свинца при хронической ингаляционной экспозиции (экспериментальное исследование). *Гигиена и санитария*. 2025; 104(9): 1185–1190. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-9-1185-1190> <https://elibrary.ru/niigml>

Для корреспонденции: Тажигулова Анастасия Валерьевна, e-mail: tazhigulovaav@ymrc.ru

Участие авторов: Сутункова М.П., Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Тажигулова А.В. — сбор и обработка материала, проведение эксперимента, написание текста; Бушуева Т.В., Обухова Т.Ю. — научное редактирование; Лабзова А.К. — обработка материала, научное редактирование; Петрунина Е.М. — обработка материала, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

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

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 09.06.2025 / Принята к печати: 19.09.2025 / Опубликовано: 20.10.2025

Marina P. Sutunkova^{1,2}, Ilzira A. Minigalieva¹, Anastasia V. Tazhigulova¹, Tatiana V. Bushueva¹,
Alla K. Labzova¹, Ekaterina M. Petrunina¹, Tatyana Yu. Obukhova¹

Assessment of cyto- and pulmonary toxicity of lead oxide nanoparticles following chronic inhalation exposure: An experimental study

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

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

ABSTRACT

Introduction. We have found no studies of pulmonary toxicity of lead oxide nanoparticles (PbO NPs) following chronic inhalation exposure in the world scientific literature.

Materials and methods. Chronic inhalation exposure to lead oxide nanoparticles in rats sized 18.2 ± 4.2 nm in the concentration of 0.215 mg/m³ for 4 hours a day, five times a week during 4 months was modeled using a “nose only” exposure chamber. After exposure cessation, we measured cytological and biochemical indices of the bronchoalveolar lavage fluid, performed histomorphological analysis of the lungs, and tested the external respiration function in the rodents.

Results. The response in the lower respiratory tract induced by inhalation exposure to PbO NPs was manifested by a compensatory increase in the number of neutrophils and neutrophils to alveolar macrophage ratio. We also noted excessive values indicative of the phagocytic and functional activity of the cellular response.

The revealed changes in the histological picture of the rat lungs following chronic inhalation exposure to PbO NPs suggest an adverse effect of the latter on the morphology of the lung tissue. In addition, we established pathological changes in the functional indices of external respiration in the animals.

Limitations. Laboratory rats of the same biological species and sex were used for the experiment.

Conclusion. The experimental study revealed cytotoxic effects in the bronchoalveolar lavage, histopathological abnormalities in the lung tissue, and changes in the indices of external respiration in the rats, all reflecting the process of possible pathological structural and functional alterations in the respiratory system.

Keywords: lead oxide nanoparticles; cytotoxicity; pulmonary toxicity; respiratory system

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

For citation: Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Tazhigulova A.V., Bushueva T.V., Labzova A.K., Petrunina E.M., Obukhova T.Yu. Assessment of cyto- and pulmonary toxicity of lead oxide nanoparticles following chronic inhalation exposure: An experimental study. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(9): 1185–1190. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-9-1185-1190> <https://elibrary.ru/niiigml> (In Russ.)

For correspondence: Anastasia V. Tazhigulova, e-mail: tazhigulovaav@ymrc.ru

Contribution: Sutunkova M.P., Minigalieva I.A. — study conception and design, scientific editing; Tazhigulova A.V. — data collection and processing, conducting the experiment, writing text; Bushueva T.V., Obukhova T.Yu. — scientific editing; Labzova A.K. — data processing, scientific editing; Petrunina E.M. — data processing, writing text. 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.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: June 9, 2025 / Revised: , 2025 / Accepted: September 19, 2025 / Published: October 20, 2025

Введение

По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году», в структуре профессиональной заболеваемости, обусловленной воздействием химических производственных факторов, в 2023 г. первое место в Российской Федерации занимают болезни органов дыхания (пневмокониозы — 38,01%, хроническая обструктивная болезнь лёгких — 19,21%, хронические бронхиты — 12,34%)¹. Этот же источник подтверждает, что одним из приоритетных химических компонентов, загрязняющих атмосферный воздух, остаётся свинец, который входит в том числе в состав полидисперсного промышленного аэрозоля, характерного для некоторых производств (добыча свинцовых руд, выплавка свинца, производство свинцового порошка, аккумуляторное производство, кабельное производство и др.) [1]. При этом во фракции промышленных аэрозолей соединений свинца в воздухе рабочей зоны значительную часть составляют частицы нанометрового диапазона [2]. В ряде экспериментальных исследований было показано выраженное цитотоксическое действие наночастиц свинца, оценённое по сдвигу клеточного состава бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) у крыс после однократного интратрахеального [3, 4] или острого ингаляционного воздействия [5]. J. Dumková и соавт. показали, что при субхроническом ингаляционном воздействии на лабораторных животных наночастицы свинца в большей степени накапливались в лёгких. При гистологическом исследовании наблюдались гиперемия, небольшие участки ателектаза, альвеолярная эмфизема, острый очаговый катаральный бронхиолит, а также гемостаз с присутствием сидерофагов у некоторых животных. Наночастицы располагались в фагосомах или образовывали кластеры внутри цитоплазматических пузырьков [6]. В доступных источниках не обнаружено исследований, касающихся оценки пульмонотоксических эффектов наночастиц свинца при хронической ингаляционной экспозиции.

Цель работы — экспериментальное изучение цито- и пульмонотоксического действия наночастиц свинца при хроническом ингаляционном поступлении.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 28 белых крыс-самок линии Wistar с начальной массой тела 160–260 г. Крыс содержали в специально оборудованном помещении вива-

рия в стандартных условиях при комнатной температуре (плюс $22 \pm 2^\circ\text{C}$) в циклическом режиме чередования света и темноты (12/12 ч). Условия содержания соответствовали требованиям международного руководства². Животных случайным образом разделили на опытную (НЧ PbO) и контрольную группы — по 14 крыс в каждой. Ингаляционные экспозиции проводили пять раз в неделю на протяжении четырёх месяцев по четыре часа в день в ингаляционной установке типа «только нос» (CH Technologies, USA) с автоматической регулировкой всех параметров экспозиции (рис. 1, см. на вклейке). Наночастицы свинца генерировались с помощью электрического искрения из свинцового стержня 99,99% чистоты диаметром 5,6 мм в атмосфере азота. Поток полученных НЧ Pb, смешиваясь с воздухом (6 л/мин) для охлаждения, окислялся в наночастицы оксида свинца II, которые подавались в экспозиционную башню вышеуказанной ингаляционной установки с крысами, помещёнными в индивидуальные сдерживающие устройства (рестрейнеры). Контрольная группа животных содержалась в аналогичных условиях, но без экспозиции наночастицами.

Размер распыляемых металлооксидных НЧ составил $18,2 \pm 4,2$ нм. Концентрацию НЧ PbO, близкую к пороговой, подобрали с учётом результатов предварительного подострого ингаляционного эксперимента [7]. Средняя концентрация НЧ PbO для животных опытной группы составляла $0,215 \text{ мг/м}^3$ за весь период экспозиции.

Цитотоксическое проявление изучаемых наночастиц оценивали по общей клеточности, проценту альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных лейкоцитов (НЛ), численному соотношению НЛ/АМ. С этой целью у половины крыс из каждой группы брали бронхоальвеолярную жидкость для изучения альвеолярного фагоцитоза. Пробоподготовку биоматериала проводили в соответствии со стандартной методикой³. Подсчёт общего количества клеток в оптическом микроскопе проводили в камере Горяева. Мазки из осадка БАЛЖ готовили в дублях с дальнейшей фиксацией и окрашиванием по Романовскому — Гимзе. Дифференциальный подсчёт для определения процента альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) выполняли в 100 клетках с иммерсией при увеличении $\times 1000$. Пересчёт процентного содержания в абсолютное количество клеток проводили с учётом цитоза БАЛЖ.

Биохимические параметры надосадочной жидкости БАЛЖ измеряли на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus

² International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (1985): Basic Principles.

³ Методические рекомендации по использованию клеточных систем «ин витро» и «ин vivo» для ускорения гигиенической регламентации малорастворимых промышленных аэрозолей: МР № 01-19/24-17. Екатеринбург, 1995.

Таблица 1 / Table 1

Цитологические характеристики БАЛЖ в хроническом ингаляционном эксперименте с НЧ PbO ($X \pm Sx$)**Cytological characteristics of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in the rats under chronic inhalation exposure to PbO NPs ($X \pm Sx$)**

Показатель Indices	Контроль Control	НЧ PbO PbO NPs
Объём БАЛЖ, мл BALF volume, mL	6.06 ± 0.26	6.03 ± 0.28
Общая клеточность, ×10 ⁶ Total cellularity, ×10 ⁶	2.25 ± 0.16	2.00 ± 0.22
Нейтрофильные лейкоциты (НЛ), ×10 ⁶ Neutrophils (N), ×10 ⁶	0.04 ± 0.03	0.40 ± 0.09*
Альвеолярные макрофаги (АМ), ×10 ⁶ Alveolar macrophages (AM), ×10 ⁶	2.23 ± 0.15	1.52 ± 0.13*
Отношение НЛ/АМ N/AM ratio	0.02 ± 0.02	0.25 ± 0.05*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: приведены средние значения показателей ± ошибка среднего; * — выявлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Note: Here and in Tables 2, 4: There are presented the mean ± error of the mean of indices values; * there were revealed statistically significant differences ($p < 0.05$).

с использованием коммерческих диагностических наборов. В образцах БАЛЖ контрольных и опытных животных для определения функциональной активности фагоцитов при воздействии НЧ PbO проводили тест фагоцитоза и тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Активность фагоцитоза (АФ) оценивали по проценту фагоцитов от общего числа клеток, индекс фагоцитоза (ИФ) рассчитывали по среднему числу частиц латекса, поглощённых в расчёте на одну клетку [8]. Для этого БАЛЖ смешивали с раствором частиц латекса (размер частиц 1,5 мкм), инкубировали в течение 20 мин при температуре плюс 37 °С, окрашивали по Романовскому — Гимзе. В спонтанном НСТ-тесте подсчитывали количество активных формазанположительных клеток на 100 нейтрофилов и альвеолярных макрофагов в отдельности.

У второй половины животных из каждой группы было произведено извлечение лёгких с последующим гистоморфологическим исследованием. Фиксацию проводили погружением препаратов в 10%-й буферный раствор формалина. Для дальнейшего гистоморфологического исследования подготовленные органы были нарезаны на препараты 3–4 мм толщиной и погружены в чистый 10%-й буферный раствор формалина на сутки. После фиксации материал промывали проточной прохладной водой в течение 30 мин. Для дегидратации в растопленный до температуры плюс 59 °С парафин четырёхкратно погружали материал, выдерживая в каждой ёмкости 1 ч. Заливали материал в блоки и охлаждали на криомодуле при температуре плюс 2 °С. Изготавливали тонкие срезы толщиной 3–5 мкм, которые помещали в водяную баню при температуре плюс 40–44 °С. Готовый расплавленный срез размещали на стекле и фиксировали на термостолке вертикально при температуре плюс 60 °С. Готовый препарат помещали под покровное стекло с использованием монтирующей среды. Микрофотографии были сделаны при увеличении 100× и 200×.

За неделю до завершения эксперимента оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД) крыс, определяя 15 спирометрических показателей на плетизмографе esgTUNNEL

(Emka Technologies, Франция). Животных помещали в плексигласовые пеналы и через 60 с после нормализации показателей регистрировали ФВД в течение 2 мин.

В качестве статистических выборок использовали данные, полученные в каждой группе крыс. С помощью метода объединения выборок определяли комплексное среднее значение и его стандартную ошибку. Статистическую значимость межгрупповых различий средних значений оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены цитологические показатели бронхоальвеолярного лаважа.

По данным показателям выявлено увеличение числа НЛ по сравнению с контролем в 10 раз, также увеличилось значение НЛ/АМ по отношению к контролю в 12,5 раза. Число АМ в опытной группе снизилось по сравнению с контрольной в 1,5 раза.

Цитологические перестройки в БАЛЖ отражены на рис. 2 (см. на вклейке).

Результаты клеточных тестов, отражающие фагоцитарную и функциональную активности клеточного ответа при воздействии НЧ PbO в образцах БАЛЖ, показаны в табл. 2.

В полученных результатах отмечены статистически незначимые превышения значений иммунных показателей БАЛЖ в опытной группе по сравнению с контрольной по показателям АФ АМ, ИФ АМ, НСТ-тест, ЦИК.

Биохимические показатели надосадочной жидкости (НОЖ) БАЛЖ крыс представлены в табл. 3.

Выявлена тенденция незначительного увеличения концентрации некоторых ферментов БАЛЖ (транспортного белка альбумина, АЛТ и ЛДГ), а также снижение амилазы и ГГТП; статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 2 / Table 2

Иммунные показатели БАЛЖ в хроническом ингаляционном эксперименте с НЧ PbO ($X \pm Sx$)**Immunological characteristics of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in the rats under chronic inhalation exposure to PbO NPs ($X \pm Sx$)**

Показатель Index	Контроль Control	НЧ PbO PbO NPs
Активность фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов (АФ НЛ) Activity of phagocytosis of neutrophil leucocytes (NL)	29.57 ± 4.32	20.83 ± 3.73
Индекс фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов (ИФ НЛ) Index of phagocytosis of neutrophil leucocytes	3.06 ± 0.41	1.97 ± 0.46
Активность фагоцитоза альвеолярных макрофагов (АФ АМ) Activity of phagocytosis of alveolar macrophages	29.86 ± 4.37	34.17 ± 4.73
Индекс фагоцитоза альвеолярных макрофагов (ИФ АМ) Index of phagocytosis of alveolar macrophages	3.32 ± 0.48	3.75 ± 0.56
Тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) Nitroblue tetrazolium test (NBT test)	1.29 ± 0.29	1.67 ± 0.33
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) Circulating immune complexes	1.43 ± 0.30	1.83 ± 0.17

Таблица 3 / Table 3

Биохимические показатели БАЛЖ крыс после хронической ингаляционной экспозиции к НЧ PbO ($X \pm Sx$)
Biochemical indices of the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in the rats under chronic inhalation exposure to PbO NPs ($X \pm Sx$)

Показатель Indices	Контроль Control	НЧ PbO PbO NPs
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Е/л Alanine aminotransferase (ALT), U/L	0.09 ± 0.05	0.10 ± 0.05
Альбумин, мг/л Albumin, mg/L	18.44 ± 1.77	19.69 ± 2.38
Амилаза, Е/л Amylase, U/L	1.53 ± 0.27	1.28 ± 0.40
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), Е/л Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), U/L	3.87 ± 0.42	3.22 ± 0.32
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Е/л Lactate dehydrogenase (LDH), U/L	3.80 ± 0.37	4.00 ± 0.37

Таблица 4 / Table 4

Функциональные параметры внешнего дыхания крыс при хронической ингаляционной интоксикации НЧ PbO ($X \pm Sx$)
Functional indices of external respiration in the rats under chronic inhalation exposure to PbO NPs ($X \pm Sx$)

Показатель Indices	Контроль Control	НЧ PbO PbO NPs
Длительность дыхательного цикла (вдох – выдох), мс Duration of the respiratory cycle (inhalation – exhalation), ms	402.37 ± 19.15	340.73 ± 13.48*
Частота дыхания (вдох – выдох), ед./мин Respiratory rate (inhalation – exhalation), U/min	153.12 ± 7.73	179.71 ± 7.17*
Длительность вдоха, мс Inhalation duration, ms	208.13 ± 7.49	177.50 ± 10.29*
Длительность выдоха, мс Exhalation duration, ms	196.24 ± 13.54	165.23 ± 8.20
Пиковая скорость вдоха, мл/с Peak inspiratory flow rate, mL/s	14.85 ± 1.57	15.36 ± 1.43
Пиковая скорость выдоха, мл/с Peak expiratory flow rate, mL/s	25.57 ± 3.28	25.40 ± 2.49
Вдыхаемый объём, мл Inhaled volume, mL	1.70 ± 0.16	1.55 ± 0.18
Исторгнутый объём, мл Exhaled volume, mL	1.69 ± 0.14	1.59 ± 0.18
Минутный объём (пик – пик), мл/мин Minute volume (peak to peak), mL/min	252.60 ± 25.80	263.33 ± 29.45
Минутный объём дыхательного цикла, мл/мин Minute volume of the respiratory cycle, mL/min	266.74 ± 35.22	268.96 ± 29.59
Пауза в конце вдоха, мс End-inspiratory pause, ms	7.73 ± 0.43	13.50 ± 4.00
Время расслабления, мс Relaxation time, ms	164.37 ± 10.85	124.59 ± 8.66*
Пауза в конце выдоха, мс End-expiratory pause, ms	22.96 ± 0.68	21.32 ± 1.56
Интегральный показатель бронхоконстрикции (penH) Integral index of bronchoconstriction (penH)	0.76 ± 0.18	0.83 ± 0.09
Скорость выдоха в середине цикла, мл/с Mid expiratory flow rate, mL/s	19.60 ± 3.17	20.88 ± 2.28

Результаты гистологических исследований лёгких представлены на рис. 3 (см. на вклейке).

После четырёхмесячной ингаляционной экспозиции к НЧ PbO в лёгких крыс проявились признаки диффузно-склеротических изменений: перибронхиальный и периваскулярный склероз, неравномерные утолщения альвеолярных перегородок, нарастает инфильтрация альвеол эозинофилами и макрофагами. Во всех долях лёгких перибронхиально и периваскулярно наблюдали умеренную гиперплазию лимфоидной ткани (см. рис. 3, б). Оценка параметров внешнего дыхания крыс представлена в табл. 4.

У крыс установлено достоверно значимое уменьшение длительности дыхательного цикла, длительности вдоха и времени расслабления, при этом компенсаторно увеличилась частота дыхания в опытной группе по сравнению с контролем. Снижение длительности выдоха и увеличение интегрального показателя бронхоконстрикции в группе НЧ PbO не имеют статистически достоверных отличий от контрольных значений.

Обсуждение

Проявления неспецифической реактивности в нижних дыхательных путях были спровоцированы ингаляционной экспозицией НЧ PbO и сопровождались активацией фагоцитоза. Произошло качественное изменение клеточного состава БАЛЖ за счёт усиленной мобилизации НЛ (макрофагов) в зону разрушения альвеолярных макрофагов чужеродными наночастицами. Показано компенсаторное увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов и повышение соотношения

НЛ/АМ на фоне токсического разрушения АМ. Изменение отношения НЛ/АМ является ключевым показателем сравнительной оценки цитотоксического действия [9–11]. Таким образом, увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов, соотношения НЛ/АМ и снижение числа альвеолярных макрофагов подтверждают цитотоксическое действие исследуемых наночастиц и являются критерием количественной оценки их цитотоксического действия.

Изменение иммунных параметров БАЛЖ, отражающих напряжённость отдельных показателей врождённого и приобретённого иммунитета [8, 11, 12], также подтверждает вышеуказанное утверждение о проявлении цитотоксического эффекта наночастиц оксида свинца. Изменения функциональной активности альвеолярных макрофагов характеризуются повышением значений фагоцитарной активности и интенсивности ответа в опытной группе по сравнению с контрольной и указывают на мобилизацию механизмов врождённой иммунной защиты в лёгких. Но при этом в опытной группе снижены активность и индекс фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов, что может напрямую быть связано с повреждающим эффектом НЧ PbO или функциональной незрелостью клеток. Превышение уровня ЦИК в опытной группе по сравнению с контрольной демонстрирует стремление организма избавиться от всего чужеродного (НЧ PbO) и повреждённого наночастицами. При длительном воздействии ЦИК служат маркёром длительных воспалительных процессов, протекающих с повреждением органов и тканей [11]. При этом незначительные изменения биохимических показателей БАЛЖ свидетельствуют о возможном проявлении детоксикационной

функции организма за счёт увеличения концентрации транспортного белка альбумина [12].

Выявленные морфопатологические изменения лёгочной ткани можно считать маркёром патологического влияния НЧ РbO на дыхательную систему крыс. Отдельно стоит отметить эозинофильную инфильтрацию в альвеолах как признак аллергизирующего влияния наночастиц оксида свинца [13]. Тем самым также подтверждается уже описанный выше иммунный ответ организма не только через изменение цитологических характеристик БАЛЖ, но и на тканевом уровне.

Параметры внешнего дыхания крыс отражают изменения, свидетельствующие о нарушении функционирования дыхательной системы. Снижение значений ФВД в опытной группе указывает на угнетение двигательной функции дыхательного центра. Непосредственной причиной нарушения ритма дыхания является взаимосвязанная трансформация в работе дыхательного центра. Трансформация обусловлена имеющимися многочисленными связями дыхательного центра с другими отделами нервной системы, которые воспринимают перестройки внутренней среды организма вследствие изменений во внешней среде [11]. Отравление токсичным веществом (НЧ РbO) приводит к уменьшению длительности дыхательного цикла за счёт снижения длительности вдоха и выдоха. Тенденцию к снижению имеет дыхательный объём. Такие изменения в нарушении гомеостаза организма компенсируются увеличением частоты дыхания. Незначительная тенденция к увеличению интегрального показателя бронхоконстрикции в опытной группе крыс по сравнению с контрольной свидетельствует о повышенном сопротивлении в дыхательных путях и, как следствие, о возможном развитии бронхоспазма [14, 15].

Поскольку ингаляционный путь поступления НЧ РbO в организм человека является приоритетным, изучение воздействия ксенобиотика на дыхательную систему крыс в хроническом эксперименте представляется принципиально важным. В проведённом нами экспериментальном исследовании выявленные патологические изменения служат подтверждением вышеизложенных суждений о реализации наночастицами оксида свинца цитотоксичности и пульмотоксичности.

Заключение

В экспериментальном исследовании при хронической ингаляционной экспозиции крыс НЧ РbO было показано изменение биохимических, иммунологических и функциональных параметров на различных уровнях организма. Выявлены цитотоксические эффекты в БАЛЖ, патологические нарушения в виде склерозирования, инфильтрации альвеол эозинофилами и макрофагами в лёгочной ткани. Изменения параметров внешнего дыхания крыс, отражающие процесс возможных патологических структурных и функциональных перестроек в дыхательной системе, подтверждают токсические эффекты НЧ РbO на дыхательную систему.

Полученные экспериментальные данные имеют большое значение для понимания процессов токсического воздействия наноразмерной фракции оксида свинца на органы дыхания и в дальнейшем позволяют научно обосновать актуальность разработки и применения профилактических мероприятий для снижения пульмотоксических эффектов.

Литература

1. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Поражения сердечно-сосудистой системы при профессиональных заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2014; 16(1): 68–74. <https://elibrary.ru/scjcgtr>
2. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Дегтярёва Т.Д., Кузьмин С.В., Сутункова М.П., Минигалиева И.А. и др. К сравнительной характеристике токсичности и опасности частиц разного размера в нано- и микрометровом диапазонах. *Здоровье населения и среда обитания* – *ЗНISO*. 2011; (5): 32–6. <https://elibrary.ru/ntjvit>
3. Клинова С.В., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Рябова Ю.В., Бушуева Т.В. Биохимические изменения жидкости бронхоальвеолярного лаважа крыс после однократного интратрахеального введения металлооксидных наночастиц. *Медицина труда и экология человека*. 2024; (2): 211–21.
4. Sutyunkova M.P., Klinova S.V., Ryabova Yu.V., Tazhigulova A.V., Minigalieva I.A., Shabardina L.V., et al. Comparative evaluation of the cytotoxic effects of metal oxide and metalloid oxide nanoparticles: An experimental study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9): 8383. <https://doi.org/10.3390/ijms24098383>
5. Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Клинова С.В., Рябова Ю.В., Тажигулова А.В., Шабардина Л.В. и др. Оценка острой токсичности наночастиц оксида свинца на крысах при ингаляционной экспозиции. *Здоровье населения и среда обитания* – *ЗНISO*. 2023; 31(9): 24–30. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30> <https://elibrary.ru/pmuwvc>
6. Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Le Coustumer P., Večeřa Z., Dočekal B., 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(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0236-y>
7. Сутункова М.П., Соловьёва С.Н., Чернышов И.Н., Клинова С.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я. и др. Проявления подострой системной токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции крыс. *Токсикологический вестник*. 2020; (6): 3–13. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-3-13> <https://elibrary.ru/gpvvha>
8. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Фагоцитарная активность нейтрофилов с поглощением латекса. В кн.: *Иммунограмма в клинической практике: Введение в прикладную иммунологию*. М.: Наука; 1990.
9. Arian M., Soleimani M. Practical calculation of mean, pooled variance, variance, and standard deviation, in meta-analysis studies. *Nurs. Pract. Today*. 2020; 7(1): 5–11. <https://doi.org/10.18502/npt.v7i1.2294>
10. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Osipenko A.B., Yushkov B.N., Babushkina L.G. Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 1980; 35: 205–18. <https://doi.org/10.1289/ehp.8035205>
11. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kisilitsina N.S., Podgaiko G.A. Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis-inducing dusts. *Med. Lav.* 1984; 75(6): 450–62.
12. Денисенко С.А., Леканова С.С., Домнин С.Г., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А. *Прогнозирование действия пылевых частиц различных форм кремнезема на организм с учетом их физико-химических свойств: пособие для врачей*. Екатеринбург; 2003.
13. Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В., Астафьева А.Н. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2007; (4): 69–76. <https://elibrary.ru/ldhdnh>
14. Levy D. The fat embolism syndrome. A review. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1990; (261): 281–6.
15. Кряжевских А.А., Кряжевских А.А., Субботина С.Н., Скларова Н.А. Влияние фосфорорганических соединений на функцию внешнего дыхания крыс при интратрахеальном и внутривенном введении. *Формулы фармации*. 2021; 3(2): 60–5. <https://doi.org/10.17816/phf72068> <https://elibrary.ru/mguavj>

References

1. Babanov S.A., Baraeva R.A. Lesions of the cardiovascular system in occupational diseases. *Consilium Medicum*. 2014; 16(1): 68–74. <https://elibrary.ru/scjcgtr> (in Russian)
2. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Degtyareva T.D., Kuzmin S.V., Sutyunkova M.P., Minigalieva I.A., et al. Comparative characterization of the biological aggressivity of particles having different dimensions in nano- and micrometric ranges. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* – *ZNISO*. 2011; (5): 32–6. <https://elibrary.ru/ntjvit> (in Russian)
3. Klinova S.V., Sutyunkova M.P., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Ryabova Yu.V., Bushueva T.V. Biochemical changes in bronchoalveolar lavage fluid in rats after a single intratracheal injection of metal oxide nanoparticles. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2024; (2): 211–21. (in Russian)
4. Sutyunkova M.P., Klinova S.V., Ryabova Yu.V., Tazhigulova A.V., Minigalieva I.A., Shabardina L.V., et al. Comparative evaluation of the cytotoxic effects of metal oxide and metalloid oxide nanoparticles: An experimental study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9): 8383. <https://doi.org/10.3390/ijms24098383>
5. Sutyunkova M.P., Minigalieva I.A., Klinova S.V., Ryabova Yu.V., Tazhigulova A.V., Shabardina L.V., et al. Acute toxicity induced by inhalation exposure to lead oxide nanoparticles in rats. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* – *ZNISO*. 2023; 31(9): 24–30. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30> <https://elibrary.ru/pmuwvc> (in Russian)
6. Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Le Coustumer P., Večeřa Z., Dočekal B., 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(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0236-y>
7. Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Chernyshov I.N., Klinova S.V., Gurvich V.B., Shur V.Ya., et al. Manifestations of subacute systemic toxicity of lead oxide nanoparticles in rats after an inhalation exposure. *Toksikologicheskii vestnik.* 2020; (6): 3–13. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-3-13> <https://elibrary.ru/gpvvha> (in Russian)
 8. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Phagocytic activity of neutrophils with latex absorption. In: *Immunogram in Clinical Practice: Introduction to Applied Immunology [Immunogramma v klinicheskoi praktike: Vvedenie v prikladnuyu immunologiyu]*. Moscow: Nauka; 1990. (in Russian)
 9. Arian M., Soleimani M. Practical calculation of mean, pooled variance, variance, and standard deviation, in meta-analysis studies. *Nurs. Pract. Today.* 2020; 7(1): 5–11. <https://doi.org/10.18502/npt.v7i1.2294>
 10. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Osipenko A.B., Yushkov B.N., Babushkina L.G. Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 1980; 35: 205–18. <https://doi.org/10.1289/ehp.8035205>
 11. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kisilitsina N.S., Podgaiko G.A. Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis-inducing dusts. *Med. Lav.* 1984; 75(6): 450–62.
 12. Denisenko S.A., Lekanova S.S., Domnin S.G., Privalova L.I., Katsnelson B.A. *Predicting Health Effects of Dust Particles of Various Forms of Silica Given Their Physicochemical Characteristics: A Manual for Medical Doctors [Prognostirovanie deistviya pylevykh chastits razlichnykh form kremnezema na organizm s uchetom ikh fiziko-khimicheskikh svoystv: posobie dlya vrachei]*. Yekaterinburg; 2003. (in Russian)
 13. Galeeva R.T., Dolgushkina G.V., Astaf'eva A.N. Indicators of cellular and humoral immunity in pediatric cases of duodenal ulcer. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki.* 2007; (4): 69–76. <https://elibrary.ru/ldhdnh> (in Russian)
 14. Levy D. The fat embolism syndrome. A review. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1990; (261): 281–6.
 15. Kryazhevskikh A.A., Kryazhevskikh A.A., Subbotina S.N., Sklyarova N.A. Effect of organophosphorus compounds on the external respiratory function in rats during intratracheal and intraperitoneal administration. *Formuly farmatsii.* 2021; 3(2): 60–5. <https://doi.org/10.17816/phf72068> <https://elibrary.ru/mguavj> (in Russian)

Сведения об авторах

Сутункова Марина Петровна, доктор мед. наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: marinasutunkova@yandex.ru
Минигалиева Ильзира Амировна, доктор биол. наук, зав. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru

Тажигулова Анастасия Валерьевна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: tazhigulovaav@ymrc.ru

Бушueva Татьяна Викторовна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., зав. НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: bushueva@ymrc.ru

Лабзова Алла Константиновна, науч. сотр. НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: labzovaak@ymrc.ru

Петрунина Екатерина Михайловна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ekaterinab89@list.ru

Обухова Татьяна Юрьевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отделения терапии и медицинской реабилитации ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: obuhova@ymrc.ru

Information about the authors

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: marinasutunkova@yandex.ru

Ilzira A. Minigalieva, DSc (Biology), head, 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

Anastasia V. Tazhigulova, junior researcher, Department of bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9384-8550> E-mail: tazhigulovaav@ymrc.ru

Tatiana V. Bushueva, DSc (Medicine), head, Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001> E-mail: bushueva@ymrc.ru

Alla K. Labzova, researcher, Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8517-2607> E-mail: labzovaak@ymrc.ru

Ekaterina M. Petrunina, 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/0000-0003-1106-4301> E-mail: ekaterinab89@list.ru

Tatyana Yu. Obukhova, DSc (Medicine), leading researcher, Department of therapy and medical rehabilitation, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7913-5586> E-mail: obuhova@ymrc.ru

К статье М.П. Сутунковой и соавт.
To the article by Marina P. Sutunkova et al.

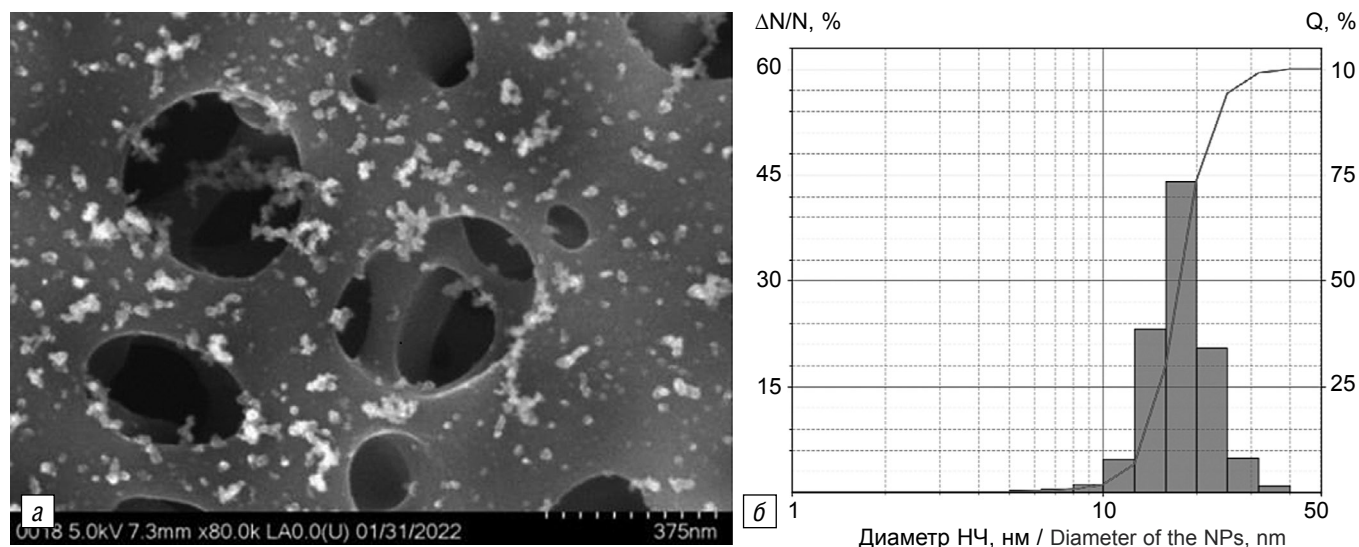


Рис. 1. Наночастицы оксида свинца в эксперименте: *а* – СЭМ-изображение (ув. $\times 80\,000$); *б* – график распределения частиц по диаметру.
Fig. 1. Lead oxide nanoparticles (LONPs) in the experiment: *a* – SEM image, $\times 80\,000$; *b* – curve of the particle distribution by diameter.

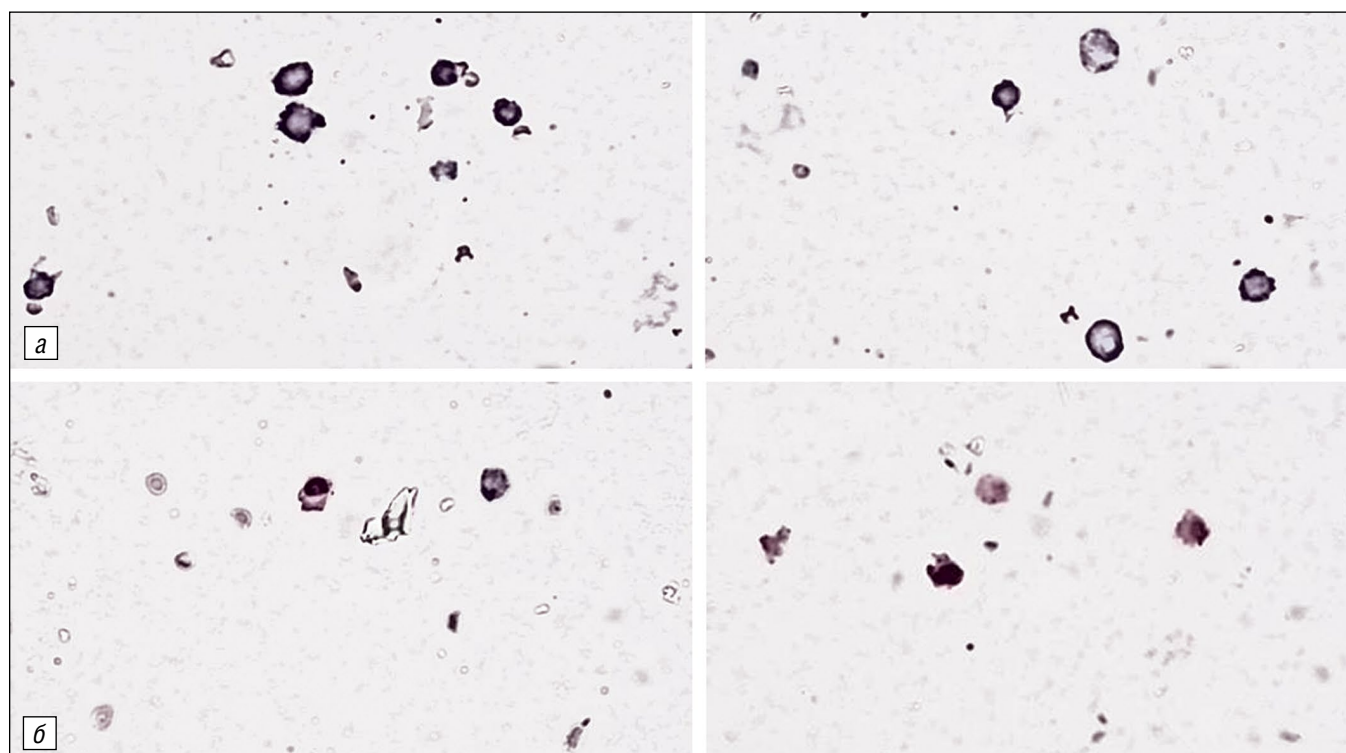


Рис. 2. Клеточный состав БАЛЖ в эксперименте: *а* – клеточный состав БАЛЖ у контрольных крыс. Клеточная популяция в лёгких на 98–99% состоит из макрофагов (АМ); *б* – клеточный состав БАЛЖ у группы, экспонированной к НЧ РbО. Клеточная популяция представлена НЛ, АМ.

Fig. 2. Cellular composition of the bronchoalveolar fluid (BALF) in experiment: *a* – BALF cellular composition if control rats. Cellular population in lungs is 98% to 99% composed of macrophages (AM); *b* – Cellular composition of the BALF in the group exposed to LONP. Cellular population is presented by neutrophils and alveolar macrophages.

К статье М.П. Сутунковой и соавт.
To the article by Marina P. Sutunkova et al.

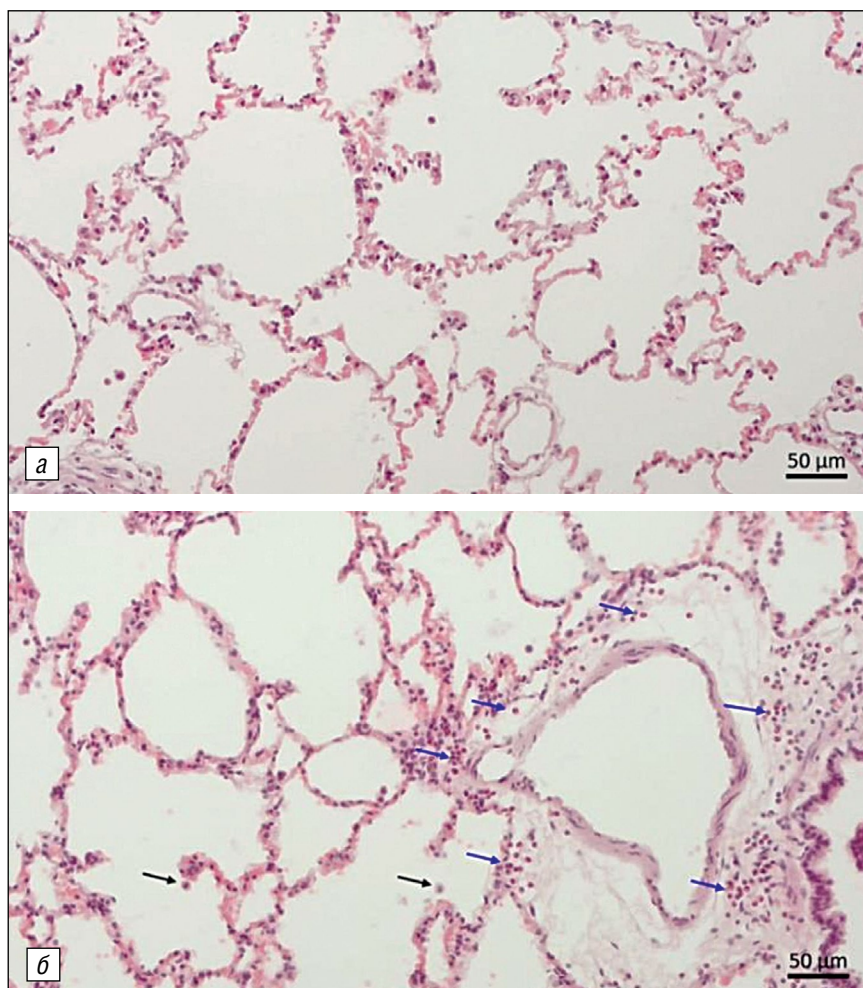


Рис. 3. Лёгкие крысы: *а* – контрольная группа, 4 мес (окр. Г-Э; ув. $\times 200$); *б* – группа НЧ РbO, 4 мес (синими стрелками показан эозинофильный инфильтрат, чёрными – альвеолярные макрофаги, окр. Г-Э; ув. $\times 200$).

Fig. 3. Rat lungs: *a* – control group, 4 months, (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$); *б* – LONPs group, 4 mo (eosinophilic infiltrate is indicated by blue arrows, black arrows indicate to alveolar macrophages; hematoxylin and eosin staining, $\times 200$).