

Читать
онлайн
Read
onlineЗайцева Н.В.¹, Землянова М.А.^{1,2}, Степанков М.С.¹, Пустовалова О.В.¹, Николаева А.Е.¹

Экспериментальное исследование механизма действия и сравнительная оценка токсичности цинксодержащих нано- и микрочастиц при подострой ингаляционной экспозиции

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия;²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Крупнотоннажное производство цинксодержащих наночастиц в виде оксидов, сплавов с медью (латунь), алюминием, магнием и другими металлами и широкое применение этих материалов повышают вероятность экспозиции населения, что увеличивает риск развития новых или более выраженных негативных эффектов по сравнению с микрочастицами.

Цель работы — исследование особенностей механизма действия и сравнительная оценка токсичности цинксодержащих нано- и микрочастиц при подострой ингаляционной экспозиции в эксперименте на примере ZnO.

Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка химических и физических свойств наночастиц (НЧ) и микрочастиц (МЧ) ZnO, особенностей их биораспределения, накопления и токсического действия при подострой ингаляционной экспозиции в концентрации 0.5 мг/м³ в эксперименте на крысах.

Результаты. При сходном химическом составе НЧ ZnO отличаются от МЧ (до 1 млн раз) по физическим показателям, поэтому уровень их накопления выше (до 1,3 раза), а перечень органов, подверженных накоплению, — шире. НЧ вызывают более выраженное (до 2,5 раза относительно МЧ) изменение биохимических и гематологических показателей крови, патоморфологические изменения в головном мозге, лёгких и печени, нарушения поведенческих реакций (в 1,5 раза относительно МЧ).

Ограничения исследования. Исследование выполнено только при подострой ингаляционной экспозиции на самках крыс линии Wistar.

Заключение. НЧ ZnO обладают отличными от МЧ физическими свойствами, что обуславливает повышенное бионакопление и большее число органов биораспределения. При воздействии НЧ сильнее выражены окислительный стресс, цитотокс, угнетение тромбоцитопоза, нарушение синтеза мочевины, дисбаланс нейромедиаторов, диспротеинемия, нарушение кровообращения в тканях лёгких и головного мозга, воспалительные изменения паренхимы печени, развитие стрессовой реакции. Полученные результаты позволяют повысить эффективность научно обоснованных мер профилактики, направленных на минимизацию рисков для здоровья населения, при аэрогенной экспозиции цинксодержащими наноматериалами.

Ключевые слова: оксид цинка; наночастицы; микрочастицы; подострая токсичность; ингаляционная экспозиция

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123) и требованиями этического комитета ФНЦ Медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (протокол № 3 от 14.02.2023 г.).

Для цитирования: Зайцева Н.В., Землянова М.А., Степанков М.С., Пустовалова О.В., Николаева А.Е. Экспериментальное исследование механизма действия и сравнительная оценка токсичности цинксодержащих нано- и микрочастиц при подострой ингаляционной экспозиции. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(10): 1349–1355. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-10-1349-1355> <https://elibrary.ru/veuayh>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, e-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования; Землянова М.А. — обработка материала, редактирование; Степанков М.С. — сбор материала, обработка материала, написание текста; Пустовалова О.В. — сбор и обработка материала; Николаева А.Е. — сбор и обработка материала. 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 выполнено за счёт федерального бюджета.

Поступила: 22.07.2025 / Поступила после доработки: 29.08.2025 / Принята к печати: 15.10.2025 / Опубликовано: 14.11.2025

Nina V. Zaitseva¹, Marina A. Zemlyanova^{1,2}, Mark S. Stepankov¹, Olga V. Pustovalova¹, Alena E. Nikolaeva¹

Experimental study of the mechanism of action and comparative assessment of the toxicity of zinc-containing nano- and microparticles under subacute inhalation exposure

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;²Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Zinc-containing nanoparticles in oxides, alloys with copper (brass), aluminum, magnesium, and other metals are produced in large volumes and applied in many spheres. This increases likelihood of exposure to them for the general population thereby creating elevated risks of new or more pronounced adverse effects in comparison with those produced by exposure to their micro-sized analogues.

The aim of this study. To analyze pathways specificity and comparatively assess toxicity of zinc-containing nanoparticles against micro-sized ones upon experimental sub-acute inhalation exposure exemplified by ZnO.

Materials and methods. We comparatively assessed chemical and physical properties of ZnO nanoparticles (NPs) and micro-sized particles (MPs), peculiarities of their biological distribution, accumulation, and toxic effects upon sub-acute inhalation exposure in the concentration equal to 0.5 mg/m³ in an experiment on rats.

Results. ZnO NPs and MPs have similar chemical composition but there is a huge difference (up to one million times) in physical properties. Due to it, NPs accumulate in a wider range of organs in higher concentrations (up to 1.3 times higher). NPs produce more pronounced (up to 2.5 times more against MPs) changes in biochemical and hematological indices of blood. We identified more pronounced pathomorphological changes in the brain, lungs, and the liver. The rats exposed to NPs tended to have change in behavioral response (1.5 times against those exposed to MPs).

Limitations. The study involved only sub-acute inhalation exposure simulated for female Wistar rats.

Conclusion. ZnO NPs and MPs have very different physical properties; NP peculiarities determine a wider range of organs for biodistribution and more intensive bioaccumulation. Exposure to NPs produces more pronounced adverse effects such as oxidative stress, cytotoxicity, inhibited thrombocytopoiesis, disrupted urea synthesis, imbalance of neuromediators, dysproteinemia; disrupted circulation in lung and brain tissues, inflammatory changes in liver parenchyma; developing stress reactions. Our findings allow developing more effective scientifically grounded preventive measures aimed at minimizing health risks upon airborne exposure to zinc-containing nanomaterials.

Keywords: zinc oxide; nanoparticles; micro-sized particles; sub-acute toxicity; inhalation exposure

Compliance with ethical standards. The study was accomplished in conformity with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123) and requirements of the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies (the Meeting Protocol No. 3 dated February 14, 2023).

For citation: Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Pustovalova O.V., Nikolaeva A.E. Experimental study of the mechanism of action and comparative assessment of the toxicity of zinc-containing nano- and microparticles under subacute inhalation exposure. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(10): 1349–1355. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-10-1349-1355> <https://elibrary.ru/veuyah> (In Russ.)

For correspondence: Marin A. Zemlyanova, e-mail: zem@fcrisk.ru

Contributions: Zaitseva N.V. — study concept and design; Zemlyanova M.A. — data analysis and editing the text; Stepankov M.S. — data collection and analysis, writing the text; Pustovalova O.V. — data collection and analysis; Nikolaeva A.E. — data collection and analysis. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Funding. The study was funded from the Federal Budget.

Received: July 22, 2025 / Revised: August 29, 2025 / Accepted: October 15, 2025 / Published: November 14, 2025

Введение

В современной хозяйственной деятельности активно применяются наноматериалы различного химического состава. Замещение микроматериалов наноразмерными аналогами позволяет увеличить качество выпускаемой продукции и повысить эффективность технологических процессов благодаря уникальным физическим свойствам частиц, присутствующих в составе наноматериала. Однако взаимодействие наночастиц (НЧ) с объектами биологических систем может отличаться от уже известных эффектов, вызываемых микрочастицами (МЧ) химических аналогов. Предполагается, что НЧ в сравнении с МЧ эффективнее преодолевают защитные барьеры организма, накапливаются в органах-мишенях в большем количестве и вызывают развитие более выраженных негативных эффектов.

Один из наиболее часто встречающихся в составе наноматериалов химических элементов — цинк. Его активно используют в оксидной форме или в составе таких сплавов, как латунь и бронза, в соединениях с алюминием, магнием, другими металлами, и содержание данного элемента может достигать 90% [1]. Добавление цинка уменьшает температуру плавления материалов, повышает устойчивость к износу и коррозии, что расширяет возможности их использования в металлургии, электронике, автомобилестроении, судостроении, пищевой промышленности и других сферах деятельности.

Характерным примером цинксодержащего наноматериала являются НЧ оксида цинка (ZnO). Их используют в химической промышленности (при производстве метанола и каучука), фармацевтическом производстве (в составе средств доставки лекарств, антибиотиков, препаратов для лечения сахарного диабета), электронной (в светоизлучающих устройствах ультрафиолетового диапазона, солнечных батареях, газовых сенсорах, накопителях энергии), сельскохозяйственной (в составе удобрений для сельскохозяйственных культур и кормов для животных), пищевой (в качестве консерванта и компонента упаковки пищевой продукции) и текстильной промышленности (в составе тканей, защищающих от ультрафиолета, бактерий, грибов, микроволн, электромагнитного излучения) [2–7]. Широкое применение НЧ ZnO обуславливает крупнотоннажный (33 400 т в год) объём производства наноматериала [8] и может привести к поступлению НЧ ZnO в объекты окружающей

среды и последующей экспозиции населения. Согласно результатам исследований на клеточных культурах и животных, представленным в научной литературе, НЧ ZnO оказывают негативное воздействие на ДНК и нарушают экспрессию белков, что приводит к дестабилизации метаболических процессов, морфологическим нарушениям клеточных структур и органелл и, как следствие, гибели клеток, что отражается в тканях органов в виде морфофункциональных нарушений тканей [9–14]. Настоящее исследование является продолжением цикла работ ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» по токсиколого-гигиенической оценке металлосодержащих оксидных наночастиц [15, 16].

Вероятность поступления в объекты окружающей среды, в первую очередь в атмосферный воздух, и риск развития негативных эффектов, ассоциированных с экспозицией, определяют актуальность исследований в области сравнительной оценки токсического действия НЧ ZnO с микроразмерным химическим аналогом при различных путях поступления в организм.

Цель исследования — изучение механизма действия и сравнительная оценка токсичности цинксодержащих НЧ в сравнении с МЧ при подострой ингаляционной экспозиции в эксперименте на примере ZnO.

Материалы и методы

Для экспериментальных исследований использовали коммерческие порошки НЧ и МЧ ZnO («Особо чистые вещества», Россия). Верификацию и сравнительный анализ химического состава порошков выполняли методом рентгеноспектрального микрозондового анализа с помощью дифрактометра (Bruker, Германия). Диаметр и степень сферичности частиц в составе тестируемых образцов определяли по результатам анализа изображений, полученных методом растровой электронной микроскопии с помощью сканирующего электронного микроскопа (JEOL, Япония). Удельную площадь и суммарный объём пор устанавливали по степени адсорбции азота на поверхности частиц [17, 18]. Количество частиц в единице массы рассчитывали с учётом их среднего объёма и плотности вещества.

Эксперимент выполняли на самках крыс линии Wistar, приобретённых в сертифицированном питомнике (ООО «СМК Стезар», Россия). Работа выполнена в соответствии

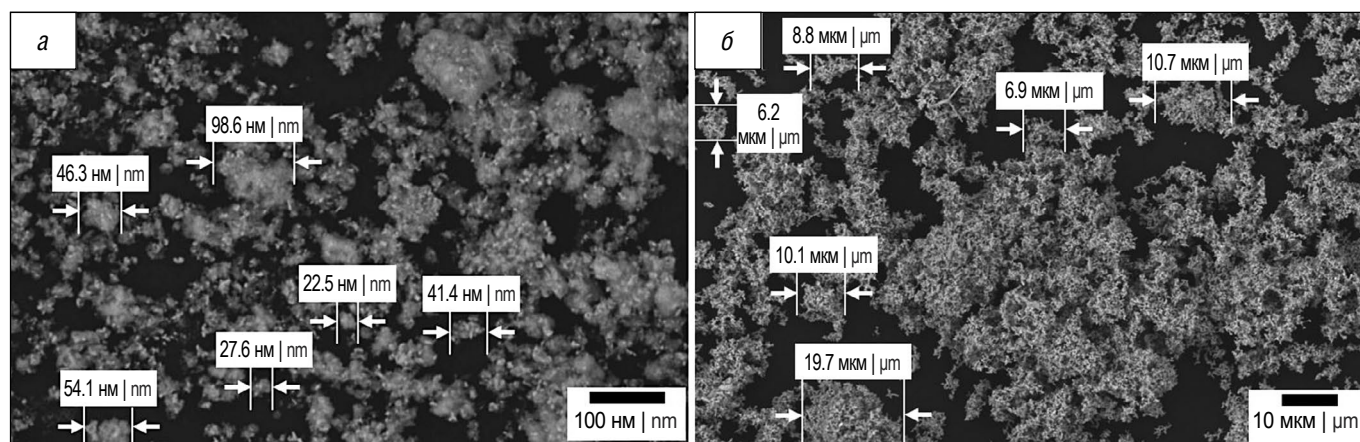


Рис. 1. Изображение методом РЭМ наночастиц (а) и микрочастиц ZnO (б).

Fig. 1. SEM image of nanoparticles (a), and microparticles ZnO (b).

с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123), и с одобрения этического комитета Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (протокол заседания № 3 от 14.02.2023 г.). Сформировано три группы по десять крыс: опытная группа — для экспозиции НЧ ZnO, группа сравнения — для экспозиции МЧ ZnO, контрольная группа — без воздействия тестируемыми материалами. Перед экспериментом животные проходили акклиматизацию в течение 14 сут.

Моделирование подострой ингаляционной экспозиции в концентрации на уровне 1/100 от максимально достижимой концентрации (принятой в качестве CL_{50}) на уровне 0,5 мг/дм³ осуществляли согласно ГОСТ 32643–2020. В камеру ингаляционной системы со скоростью 0,1 см³/мин подавали водные суспензии, содержащие НЧ или МЧ ZnO в концентрации 5 мг/см³. Для равномерного распределения частиц в суспензии образцы подвергали ультразвуковой обработке. Скорость подаваемого воздуха для генерации аэрозоля при смешивании с суспензией составляла 6 дм³/мин, для создания ламинарного потока аэрозоля — 4 дм³/мин. Такие условия позволили на протяжении всего периода экспозиции поддерживать в камере системы концентрацию веществ на уровне моделируемой. Концентрации веществ в камере во время экспозиции контролировали с помощью анализаторов аэрозоля (ООО «Аэронанотех», Россия; TSI inc., США). Длительность экспозиции составила 28 сут по 7 сут/нед, 4 ч/сут.

Через 24 ч после завершения периода экспозиции изучали поведенческие акты крыс по методике открытого поля. Оценку изменений биохимических (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТ), амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации билирубина общего, билирубина прямого, креатинина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ), малонового диальдегида (МДА), гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутаминовой кислоты, гомоцистеина) и гематологических (количество лейкоцитов, эритроцитов, концентрация гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе, относительная ширина распределения эритроцитов по объему, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, тромбоцит, количество и доля крупных тромбоцитов, относительное число сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов) показателей крови осуществляли методами фотометрии и цитометрии. Образцы отбирали из подязычной вены, исследовали с помощью автоматических анализа-

торов (BPC BioSed, Италия; BeckmanCoulter, США), микропланшетного абсорбционного фотометра (Тесан, Австрия), спектрофотометра («Экрос», Россия). Патоморфологические изменения в тканях органов идентифицировали по общепринятой методике гистологического исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного продукта Statistica 10. Оценку статистической значимости межгрупповых различий осуществляли с учетом несоответствия полученных значений выборок закону нормального распределения по *U*-критерию Манна — Уитни при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Элементный состав тестируемых образцов НЧ и МЧ характеризуется наличием цинка (~ 55%) и кислорода (~ 45%). НЧ сравнительно с МЧ обладают меньшим диаметром (в 199 раз) (рис. 1). При этом были больше площадь поверхности на единицу массы (в 5,9 раза), степень пористости (в 9,2 раза), сферичность (в 1,5 раза) и количество частиц на единицу массы (в 1 млн раз).

Биораспределение НЧ ZnO доказано по увеличению концентрации цинка в лёгких, печени, почках и головном мозге до 1,8 раза ($p = 0,001–0,026$) относительно контроля; микроразмерного химического аналога в лёгких, печени и головном мозге — до 1,4 раза выше ($p = 0,001–0,004$) относительно контроля (рис. 2). Увеличение концентрации цинка при экспозиции НЧ более выражено по сравнению с МЧ в лёгких, печени, почках и головном мозге до 1,3 раза ($p = 0,0002$).

По результатам оценки гематологических показателей отмечено снижение относительно контроля количества тромбоцитов, их крупных форм и тромбокрита при экспозиции НЧ ZnO в 1,6–2,7 раза ($p = 0,005–0,031$), при экспозиции МЧ — в 1,2–3 раза ($p = 0,005–0,045$) (рис. 3). Воздействие НЧ вызывает более выраженное по сравнению с МЧ снижение тромбокрита, количества крупных тромбоцитов в 1,4–1,6 раза ($p = 0,005–0,013$).

Изменение биохимических показателей, вызванное воздействием НЧ ZnO, характеризуется увеличением активности АсАТ, γ-ГТ, ЛДГ, концентрации СРБ, МДА, ГАМК и гомоцистеина в 1,3–2,2 раза ($p = 0,005–0,02$) относительно контроля; снижением концентрации мочевины в 1,4 раза ($p = 0,005$) (рис. 4). При экспозиции МЧ отмечено увеличение активности ЛДГ и концентрации МДА в 1,5–1,91 раза ($p = 0,005$) относительно контроля. При экспозиции НЧ ZnO в сравнении с микроразмерным химическим аналогом в крови крыс выше активность АсАТ, γ-ГТ, ЛДГ, концентрации СРБ, МДА, ГАМК и гомоцистеина до 1,7 раза ($p = 0,005–0,045$); ниже концентрация мочевины в 1,3 раза ($p = 0,01$).

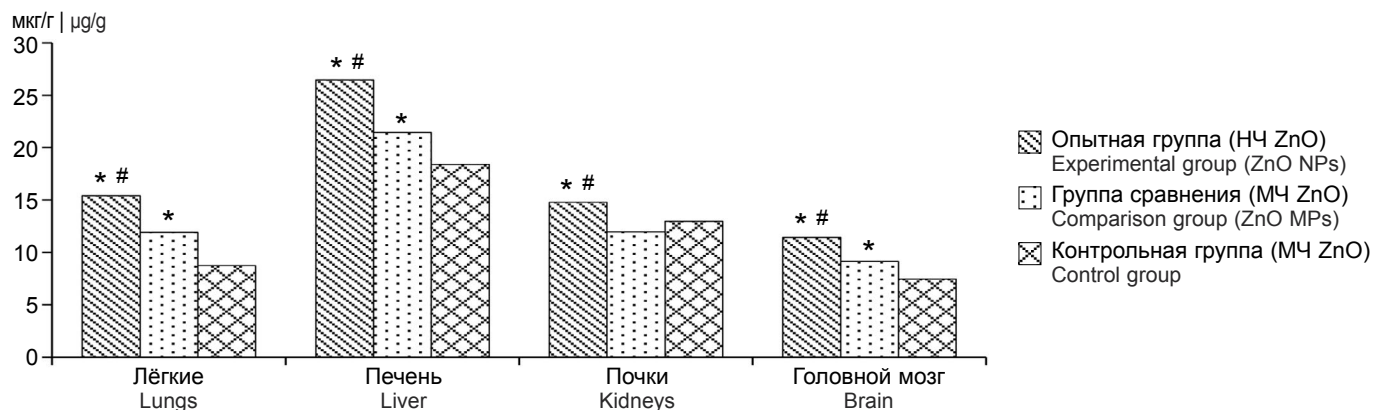


Рис. 2. Концентрация цинка в органах крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля, # – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 2. Zink concentration in organs and blood in rats ($p \leq 0,05$); * – significant difference with control group; # – significant difference with comparison group.

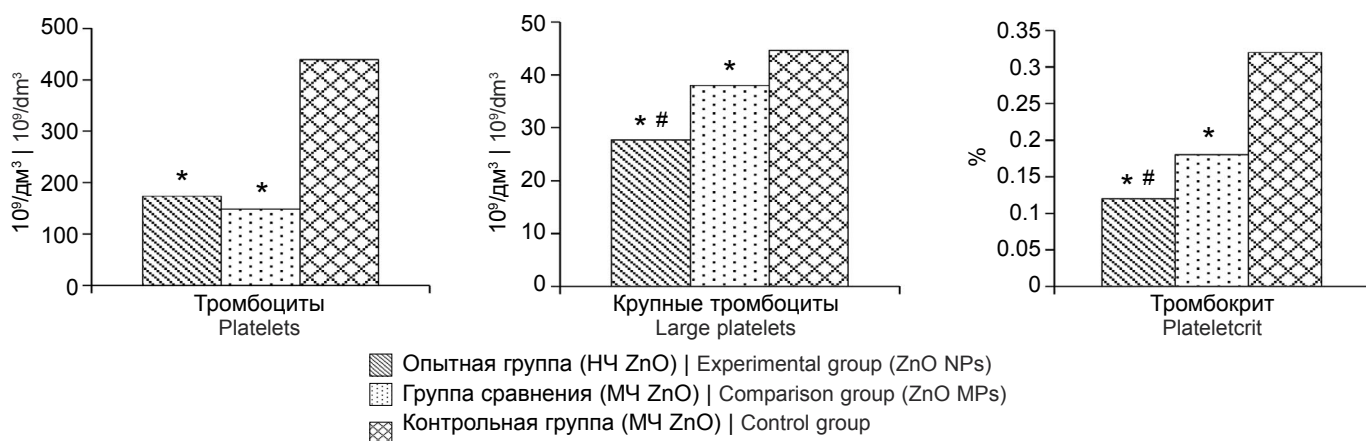


Рис. 3. Гематологические показатели крови крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля; # – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 3. Hematological indices of the rat blood ($p \leq 0,05$); * – significant difference with control group; # – significant difference with comparison group.

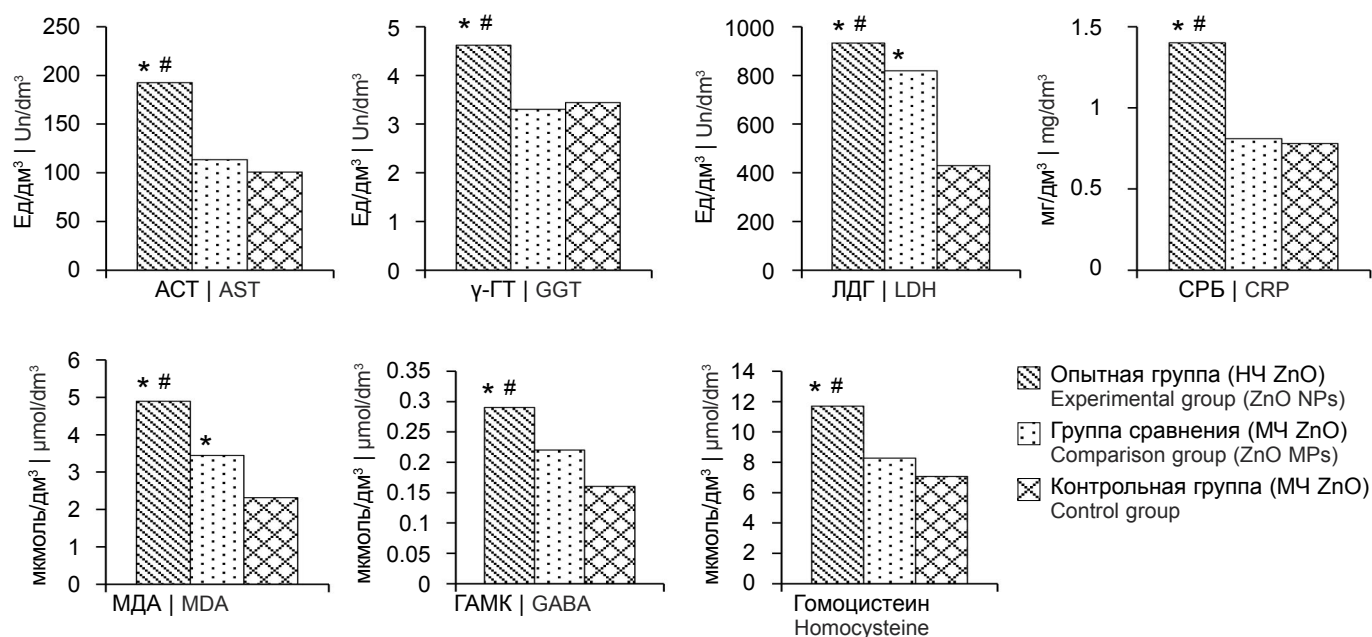


Рис. 4. Биохимические показатели крови крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля; # – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 4. Biochemical indices of the rat blood ($p \leq 0,05$); * – significant difference with control group; # – significant difference with comparison group.

Отмечено изменение поведенческих реакций крыс, экспонированных НЧ и МЧ ZnO: время, затрачиваемое на груминг, было увеличено в 7,1 ($p = 0,012$) и 4,9 раза ($p = 0,008$) соответственно относительно контроля. Величина данного показателя при воздействии наноматериала в 1,5 раза ($p = 0,036$) превышает длительность эффекта, вызванного микроразмерным химическим аналогом.

Результаты гистологического исследования позволили установить развитие близких по патоморфологической характеристике, но различающихся по степени выраженности изменений в органах при экспозиции НЧ и МЧ ZnO. Изменения в ткани лёгких свидетельствовали о развитии интерстициального пневмонита, острого бронхита и диффузного васкулита; в печени, почках и сердце — о застое крови в венах. Воздействие НЧ приводит к кровоизлиянию в субарахноидальное пространство головного мозга, в то время как у крыс, экспонированных МЧ, в данном органе развивается только полнокровие (рис. 5, см. на вклейке). НЧ ZnO в отличие от микроразмерного аналога вызывают геморрагический инфаркт лёгких и острое воспаление паренхимы печени.

Обсуждение

При сходном химическом составе (Zn ~ 55%; O₂ ~ 45%) НЧ ZnO существенно отличаются от МЧ по физическим показателям, наиболее выраженным из которых является количество частиц на единицу массы (до 1 млн раз). Предположительно, благодаря меньшему диаметру (в 199 раз) НЧ ZnO способны эффективнее в сравнении с микроразмерным химическим аналогом преодолевать защитные барьеры организма. На проникающую способность тестируемых материалов может влиять их форма. Например, в клетках линии Hela, экспонированных НЧ золота, отмечено в два раза более высокое содержание НЧ сферической формы в сравнении с наностержнями [19]. Поэтому можно предположить, что на большую проникающую способность НЧ ZnO в сравнении с МЧ влияет большая сферичность (в 1,5 раза). В результате эндоцитоза НЧ ZnO преодолевают клеточную мембрану, распределяются по цитоплазме и накапливаются в органеллах, в том числе в ядре, лизосомах и везикулах [20–22]. Другой способ внутриклеточного поступления может быть связан с нарушением защитной функции мембраны, обусловленным реорганизацией и деструкцией её липидных компонентов в результате усиления реакций окислительного процесса при воздействии НЧ ZnO [23–26]. Уникальные поверхностные свойства НЧ ZnO (площадь поверхности и степень пористости выше до 9,2 раза относительно МЧ) позволяют предположить большую химическую активность наночастиц по сравнению с микроразмерным химическим аналогом и, следовательно, более выраженную способность проникать через плазматическую мембрану. Вероятно, кумулятивная способность НЧ ZnO будет более выражена, чем у МЧ.

Сравнительная оценка содержания цинка в органах крыс показала большую степень биораспределения НЧ ZnO (лёгкие, печень, почки, головной мозг) относительно микроразмерного химического аналога (лёгкие, печень, головной мозг), что свидетельствует о способности НЧ ZnO в нативном виде или продуцированных ими ионов Zn²⁺ преодолевать аэрогематический барьер. Полученные результаты частично согласуются с другим исследованием, согласно которому концентрация цинка повышается в печени и почках крыс, экспонированных НЧ ZnO только через нос в концентрации 2,5 мг/кг/сут в течение трёх суток [27]. Меньшее число органов бионакопления в данном случае может быть обусловлено более быстрым поступлением вещества в меньшей концентрации. Большая проникающая способность НЧ ZnO в сравнении с МЧ, вероятно, обуславливает увеличенное (до 1,3 раза) бионакопление в органах-мишенях. Более выраженные кумулятивные свойства НЧ ZnO относительно МЧ могут быть причиной повышенной токсичности наноматериала.

Согласно данным, представленным в научной литературе, в основе механизма токсического действия НЧ ZnO лежит усиление перекисного окисления липидов, связанное с повышенной генерацией свободнорадикальных форм кислорода [23, 28, 29]. Развитие окислительного стресса при подострой ингаляционной экспозиции НЧ ZnO подтверждено увеличением концентрации МДА (в 2,1 раза относительно контроля) в крови крыс. НЧ ZnO вызывают более выраженный (в 1,4 раза) окислительный стресс в сравнении с МЧ, что может определять большую цитотоксичность наноматериала.

Развитие цитолиза также указывает на цитотоксичность наноматериалов, идентифицировать его можно по повышению активности в крови ферментов, в норме локализуемых внутри клеток. Цитолитический эффект НЧ ZnO при подострой ингаляционной экспозиции установлен по увеличению активности АсАТ, γ-ГТ и ЛДГ (до 2,2 раза относительно контроля). На цитотоксичность микроразмерного химического аналога указывает только повышение активности ЛДГ (в 1,9 раза относительно контроля). Увеличение активности большего числа ферментов и степени её выраженности (до 1,7 раза сравнительно с МЧ) при воздействии НЧ ZnO подтверждает большую цитотоксичность по сравнению с эффектом, оказываемым микрочастицами.

Повышенная активность АсАТ и γ-ГТ в крови указывает на вероятное нарушение функций печени, что может привести к снижению синтеза тромбоцитина и последующему угнетению тромбоцитопоэза [30, 31]. В проведённом исследовании о наличии данного патологического механизма свидетельствует развитие тромбоцитопении, отмеченной в крови крыс, экспонированных НЧ ZnO. Наблюдали снижение количества тромбоцитов, их крупных форм и тромбокрита (до 2,7 раза относительно контроля), и эти изменения были более выраженными (до 1,6 раза), чем при экспозиции МЧ. Нарушение функций печени может отражаться на белковом метаболизме и образовании его конечного продукта — мочевины. В некоторых исследованиях отмечено нарушение синтеза мочевины при хронических болезнях печени [32–34]. При экспозиции НЧ ZnO нарушение синтеза мочевины установлено по снижению её содержания в крови (в 1,4 раза относительно контроля), чего не наблюдали при экспозиции МЧ.

В результате цитолиза из повреждённых клеток высвобождаются провоспалительные цитокины, инициирующие воспалительную реакцию [35]. В крови крыс, экспонированных НЧ ZnO, в отличие от результата воздействия микродисперсного аналога развитие воспалительного процесса выразилось в увеличении концентрации СРБ (в 1,8 раза относительно контроля). На тканево-органном уровне воспалительный процесс отмечен при экспозиции как НЧ, так и МЧ ZnO, в лёгких (интерстициальный пневмонит, острый бронхит) и стенках их сосудов (васкулиты). Воздействие НЧ ZnO в отличие от МЧ вызывает воспалительную реакцию в паренхиматозной ткани печени (гепатит). Воспаление при экспозиции НЧ ZnO затрагивает большее число органов в сравнении с эффектом МЧ, что может быть связано с более выраженным окислительным стрессом. Результаты биохимического анализа крови и гистологического исследования показали, что при экспозиции НЧ воспаление выражено сильнее, чем при воздействии микроразмерного химического аналога.

Через механизм развития окислительного стресса НЧ ZnO могут оказывать нейротоксическое воздействие, отражающееся на балансе нейромедиаторов и поведенческих реакциях животных [36]. В исследовании [37] у мышей подтверждено увеличение активности нейронов, синтезирующих ГАМК (ключевой нейромедиатор торможения) [38], и изменения поведения, ассоциированные с развитием стрессовой реакции. Результаты, полученные в ходе проведённого исследования, согласуются с этими данными. При экспозиции НЧ ZnO у крыс отмечен стресс по увеличению продолжительности груминга (в 7,1 раза относительно

контроля) и дисбаланс нейромедиаторов по повышению концентрации ГАМК в крови (в 1,8 раза). Примечательно, что стрессовая реакция, выявленная при воздействии МЧ ZnO, менее выражена (в 1,5 раза относительно эффекта НЧ), а дисбаланса нейромедиаторов не наблюдается, что указывает на меньшую нейротоксичность МЧ.

При экспозиции НЧ ZnO отмечено увеличение концентрации гомоцистеина (в 1,7 раза относительно контроля) в крови крыс, МЧ такого эффекта не вызывали. Гомоцистеин образует связи с протеинами эндотелиального, среднего и адвентициального слоёв кровеносных сосудов, в результате чего возможно развитие воспалительной реакции и диспротеинемии, усиление апоптоза, что приводит к нарушению кровообращения [39–42].

Воздействие НЧ и МЧ ZnO способствует застою крови в печени, почках и сердце (острое полнокровие). Нарушения циркуляции крови, вызываемые действием НЧ, носят более выраженный характер в сравнении с МЧ, что подтверждается наличием кровоизлияний в альвеолы и субарахноидальное пространство. Предположительно, это может быть связано с негативным воздействием гомоцистеина в более высокой концентрации (в 1,4 раза выше относительно эффекта МЧ) на эндотелий сосудов.

Совокупность установленных негативных эффектов, ассоциированная с подострым воздействием в концентрации 0,5 мг/м³ воздействием НЧ ZnO, подтверждает предположение о большей их токсичности по сравнению с МЧ.

Заключение

Результаты выполненного исследования являются продолжением цикла работ по изучению металлосодержащих наночастиц. Установлено, что при сходном химическом составе НЧ ZnO отличаются по физическим показателям от микроразмерного аналога (до 1 млн раз по диаметру, удельной площади поверхности, суммарному объёму пор, количеству частиц на единицу массы). Меньший диаметр (в 199 раз относительно МЧ) и большая степень сферичности (в 1,5 раза) определяют повышенное бионакопление НЧ ZnO и большее число органов биораспределения (лёгкие, печень, почки, головной мозг) и накопление в большей концентрации (до 1,3 раза) в сравнении с МЧ. В совокупности с большей площадью поверхности и степенью пористости частиц (до 9,2 раза) это обуславливает более выраженные (до 2,5 раза) относительно эффектов, вызываемых МЧ, окислительный стресс, цитоллиз, угнетение тромбоцитопоза, нарушение синтеза мочевины, дисбаланс нейромедиаторов, диспротеинемия, нарушения кровообращения в тканях лёгких и головного мозга, воспалительных изменений паренхимы печени, развитие стрессовой реакции. Это подтверждает большую степень токсичности НЧ ZnO по сравнению с микроразмерным химическим аналогом. Полученные результаты позволяют повысить эффективность научно обоснованных мер профилактики, направленных на минимизацию рисков для здоровья населения при аэрогенной экспозиции цинксодержащими наноматериалами.

Литература

(п.п. 1–14, 16, 18–42 см. References)

15. Землянова М.А., Степанков М.С. Особенности токсического действия, обусловленного биораспределением и бионакоплением нано- и микро-частиц оксида меди (II). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(5): 477–82. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-477-482> <https://elibrary.ru/pndofm>
17. Грег С., Синг К. *Адсорбция, удельная поверхность, пористость*. Пер. с англ. М.: Мир; 1984. <https://elibrary.ru/zytaxd>

References

1. Pola A., Tocci M., Goodwin F.E. Review of microstructures and properties of zinc alloys. *Metals*. 2020; 10(2): 253. <https://doi.org/10.3390/met10020253>
2. Shah T., Surendar S., Singh S. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using ananas comosus extract: preparation, characterization, and antimicrobial efficacy. *Cureus*. 2023; 15(10): e47535. <https://doi.org/10.7759/cureus.47535>
3. Adil M., Bashir S., Bashir S., Aslam Z., Ahmad N., Younas T., et al. Zinc oxide nanoparticles improved chlorophyll contents, physical parameters, and wheat yield under salt stress. *Front. Plant. Sci.* 2022; 13: 932861. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.932861>
4. Gauba A., Hari S.K., Ramamoorthy V., Shanmugaiah V., Ganesan G., Arasu M.V. The versatility of green synthesized zinc oxide nanoparticles in sustainable agriculture: A review on metal-microbe interaction that rewards agriculture. *Physiol. Mol. Plant Pathol.* 2023; 125: 102023. <https://doi.org/10.1016/j.pmpp.2023.102023>
5. Youn S.M., Choi S.J. Food additive zinc oxide nanoparticles: dissolution, interaction, fate, cytotoxicity, and oral toxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(11): 6074. <https://doi.org/10.3390/ijms23116074>
6. Espitia P.J.P., Otoni C.G., Soares N.F.F. Zinc oxide nanoparticles for food packaging applications. In: Barros-Velázquez J., ed. *Antimicrobial Food Packaging*. Elsevier; 2016: 425–31. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800723-5.00034-6>
7. Nisansala H.M.D., Rajapaksha G.K.M., Dikella D.G.N.V., Dheerasinghe M., Sirimuthu N.M.S., Patabendige C.N.K. Zinc oxide nanostructures in the textile industry. *Indian Journal of Science and Technology*. 2021; 14(46): 3370–95. <https://doi.org/10.17485/IJST/v14i46.1052>
8. Rahman H.S., Othman H.H., Abdullah R., Edin H.Y.A.S., Al-Haj N.A. Beneficial and toxicological aspects of zinc oxide nanoparticles in animals. *Vet. Med. Sci.* 2022; 8(4): 1769–79. <https://doi.org/10.1002/vms3.814>
9. Fernández-Bertólez N., Alba-González A., Touzani A., Ramos-Pan L., Méndez J., Reis A.T., et al. Toxicity of zinc oxide nanoparticles: Cellular and behavioural effects. *Chemosphere*. 2024; 363: 142993. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142993>
10. Singh R., Cheng S., Singh S. Oxidative stress-mediated genotoxic effect of zinc oxide nanoparticles on *Deinococcus radiodurans*. *3 Biotech*. 2020; 10(2): 66. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-2054-4>
11. Aude-Garcia C., Dalzon B., Ravanat J.L., Collin-Faure V., Diemer H., Strub J.M., et al. A combined proteomic and targeted analysis unravels new toxic mechanisms for zinc oxide nanoparticles in macrophages. *J. Proteomics*. 2016; 134: 174–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2015.12.013>
12. Pinho A.R., Martins F., Costa M.E.V., Senos A.M.R., Silva O.A.B.D.C.E., Pereira M.L., et al. *In vitro* cytotoxicity effects of zinc oxide nanoparticles on spermatogonia cells. *Cells*. 2020; 9(5): 1081. <https://doi.org/10.3390/cells9051081>
13. Almansour M.I., Alferah M.A., Shraideh Z.A., Jarrar B.M. Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: Histological and histochemical study. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2017; 51: 124–30. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.015>
14. Tian L., Lin B., Wu L., Li K., Liu H., Yan J., et al. Neurotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles: age-related differences and interaction. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16117. <https://doi.org/10.1038/srep16117>
15. Zemlyanova M.A., Stepankov M.S. Features of toxic effect due to biodistribution and bio-accumulation of nano and microparticles of copper (II) oxide. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(5): 477–82. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-477-482> <https://elibrary.ru/pndofm> (in Russian)
16. Zemlyanova M.A., Zaitseva N.V., Stepankov M.S., Ignatova A.M. Sub-acute inhalation exposure to aluminum oxide nanoparticles and its effects on Wistar rats as opposed to the micro-sized chemical analog. *Pharm. Nanotechnol.* 2024; 12(5): 438–48. <https://doi.org/10.2174/012217385258822230926043845>
17. Gregg S.J., Sing K.S.W. *Adsorption, Surface Area and Porosity [Адсорбция, удельная поверхность, пористость]*. Moscow: Mir; 1984. <https://elibrary.ru/zytaxd> (in Russian)
18. Barrett E.P., Joyner L.G., Halenda P.P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. *J. Am. Chem. Soc.* 1951; 73: 373–80.
19. Chithrani B.D., Ghazani A.A., Chan W.C.W. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett.* 2006; 6(4): 662–8. <https://doi.org/10.1021/nl0523960>
20. Liu Z., Lv X., Xu L., Liu X., Zhu X., Song E., et al. Zinc oxide nanoparticles effectively regulate autophagic cell death by activating autophagosome formation and interfering with their maturation. *Part. Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 46. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00379-7>
21. Choudhury S.R., Ordaz J., Lo C.L., Damayanti N.P., Zhou F., Irudayaraj J. From the cover: zinc oxide nanoparticles-induced reactive oxygen species promotes multimodal cyto- and epigenetic toxicity. *Toxicol. Sci.* 2017; 156(1): 261–74. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw252>
22. Jain A.K., Singh D., Dubey K., Maurya R., Pandey A.K. Zinc oxide nanoparticles induced gene mutation at the HGPRT locus and cell cycle arrest associated with apoptosis in V-79 cells. *J. Appl. Toxicol.* 2019; 39(5): 735–50. <https://doi.org/10.1002/jat.3763>
23. Sharma V., Anderson D., Dhawan A. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). *Apoptosis*. 2012; 17(8): 852–70. <https://doi.org/10.1007/s10495-012-0705-6>

Original article

24. Czyżowska A., Barbasz A., Rudolphi-Szydło E., Dyba B. The cell membrane as the barrier in the defense against nanoxenobiotics: Zinc oxide nanoparticles interactions with native and model membrane of melanoma cells. *J. Appl. Toxicol.* 2022; 42(2): 334–41. <https://doi.org/10.1002/jat.4216>
25. Khan M., Naqvi A.H., Ahmad M. Comparative study of the cytotoxic and genotoxic potentials of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles. *Toxicol. Rep.* 2015; 2: 765–74. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.02.004>
26. Mendoza-Milla C., Macías Macías F.I., Velázquez Delgado K.A., Herrera Rodríguez M.A., Colín-Val Z., Ramos-Godínez M.D.P., et al. Zinc oxide nanoparticles induce toxicity in H9c2 rat cardiomyoblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(21): 12940. <https://doi.org/10.3390/ijms232112940>
27. 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>
28. Zhuo L.B., Liu Y.M., Jiang Y., Yan Z. Zinc oxide nanoparticles induce acute lung injury via oxidative stress-mediated mitochondrial damage and NLRP3 inflammasome activation: *In vitro* and *in vivo* studies. *Environ. Pollut.* 2024; 341: 122950. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122950>
29. Alhoqail W.A., Alothaim A.S., Suhail M., Iqbal D., Kamal M., Asmari M.M., et al. Husk-like zinc oxide nanoparticles induce apoptosis through ROS generation in epidermoid carcinoma cells: effect of incubation period on sol-gel synthesis and anti-cancerous properties. *Biomedicines.* 2023; 11(2): 320. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020320>
30. Thakur S., Kumar V., Das R., Sharma V., Mehta D.K. Biomarkers of hepatic thrombopoietin generation. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2024; 100: 100737. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2024.100737>
31. Karakas D., Xu M., Ni H. GPIIb is the driving force of hepatic thrombopoietin generation. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2021; 5(4): e12506. <https://doi.org/10.1002/rth2.12506>
32. Thomsen K.L., Grønbaek H., Glavind E., Hebbard L., Jessen N., Clouston A., et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014; 307(3): G295–301. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00036.2014>
33. De Chiara F., Heebøll S., Marrone G., Montoliu C., Hamilton-Dutoit S., Ferrandez A., et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2018; 69(4): 905–15. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.023>
34. De Chiara F., Thomsen K.L., Habtesion A., Jones H., Davies N., Gracia-Sancho J., et al. Ammonia scavenging prevents progression of fibrosis in experimental nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2020; 71(3): 874–92. <https://doi.org/10.1002/hep.30890>
35. Albano G.D., Gagliardo R.P., Montalbano A.M., Profita M. Overview of the mechanisms of oxidative stress: impact in inflammation of the airway diseases. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(11): 2237. <https://doi.org/10.3390/antiox11112237>
36. Aschner M., Skalny A.V., Lu R., Martins A.C., Tsatsakis A., Miroshnikov S.A., et al. Molecular mechanisms of zinc oxide nanoparticles neurotoxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2024; 403: 111245. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111245>
37. Chen D., Lou Q., Song X.J., Kang F., Liu A., Zheng C., et al. Microglia govern the extinction of acute stress-induced anxiety-like behaviors in male mice. *Nat. Commun.* 2024; 15(1): 449. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44704-6>
38. Ghit A., Assal D., Al-Shami A.S., Hussein D.E.E. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J. Genet. Eng. Biotechnol.* 2021; 19(1): 123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
39. Balint B., Jephumba V.K., Guéant J.L., Guéant-Rodriguez R.M. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie.* 2020; 173: 100–6. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.012>
40. Peng J., Zhu G., Xiao S., Liu S. Elevated homocysteine levels predict hospital-acquired pneumonia and poor functional outcomes in primary intracerebral hemorrhage. *Front. Neurol.* 2022; 13: 926963. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.926963>
41. Wu Q., Liu J., Wang Y., Cheng Y., Liu M. Higher serum homocysteine levels are associated with an increased risk of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2023; 23(1): 103. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03137-2>
42. Zhou Z., Liang Y., Qu H., Zhao M., Guo F., Zhao C., et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 2568. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21019-3>

Сведения об авторах

Зайцева Нина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: zem@fcrisk.ru

Степанков Марк Сергеевич, мл. науч. сотр., аспирант ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: stepankov@fcrisk.ru

Пустовалова Ольга Васильевна, зав. лаб. биохимической и наносенсорной диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: pustovalova@fcrisk.ru

Николаева Алёна Евгеньевна, мл. науч. сотр. лаб. методов элементного анализа ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: alena.nikolaeva95@yandex.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), professor, academician of the RAS, scientific director, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Marina A. Zemlyanova, DSc (Medicine), professor, head, Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: zem@fcrisk.ru

Mark S. Stepankov, junior researcher, postgraduate student, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682> E-mail: stepankov@fcrisk.ru

Ol'ga V. Pustovalova, head, Biochemical and nanosensor diagnostics laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8050-7674> E-mail: pustovalova@fcrisk.ru

Alena E. Nikolaeva, junior researcher, Elemental analysis laboratory, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3119-3477> E-mail: alena.nikolaeva95@yandex.ru

К статье Н.В. Зайцевой и соавт.
To the article by Nina V. Zaitseva et al.

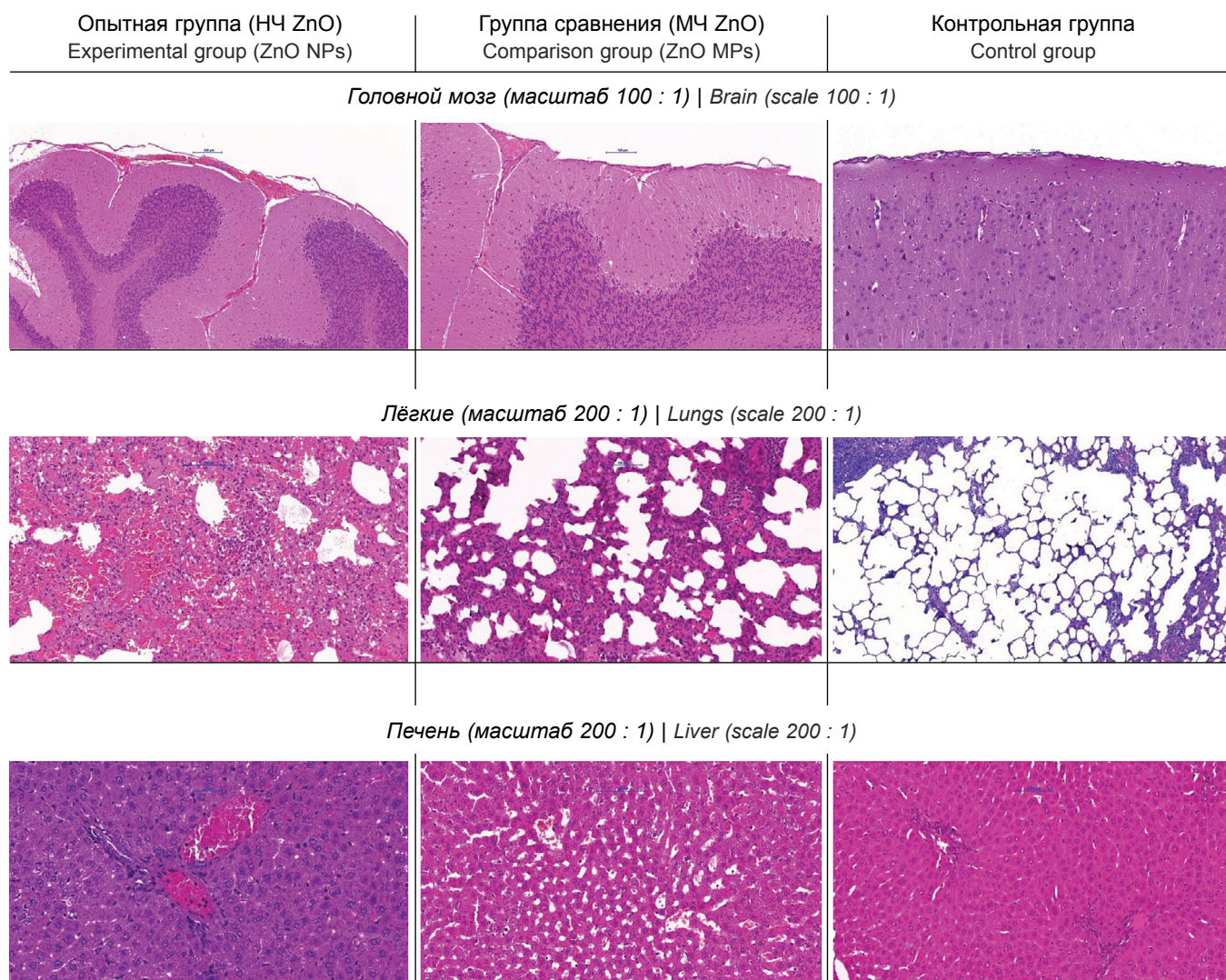


Рис. 5. Микрофотографии гистологических препаратов органов крыс (окраска гематоксилином и эозином).

Fig. 5. Micrographs of histological preparations of rat organs (stained with hematoxylin-eosin).