

Е.Е. Цыпушкина – ассистент кафедры

Т.В. Мажеева – заведующий отделом гигиены питания, качества и безопасности продукции ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора

### Information about the authors

E.A. Basova\* – Student of the Faculty of Preventive Medicine

I.E. Gorbacheva – Student of the Faculty of Preventive Medicine

M.A. Frolova – Student of the Faculty of Preventive Medicine

Yu.N. Nefedova – Senior Lecturer

E.E. Tsypushkina - Department assistant

T.V. Mazhaeva – Head of the Department of Food Hygiene, Product Quality and Safety Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ekaterina.basova02@mail.ru

УДК: 615.9

## ВОЗДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА СВИНЦА НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ КРЫС В ОСТРОМ ИНГАЛЯЦИОННОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Батенева Влада Андреевна<sup>1,2</sup>, Тажигулова Анастасия Валерьевна<sup>2</sup>, Клинова Светлана Владиславовна<sup>2</sup>, Рябова Юлия Владимировна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра гигиены и медицины труда

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Частицы свинца нанометрового диапазона ингаляционно попадая в организм вместе с загрязненным воздухом рабочей среды или из среды обитания способны оказывать политропное токсическое действие на организм. **Цель исследования** – изучить острую цитотоксичность наночастиц оксида свинца на глубокие дыхательные пути при ингаляционном поступлении в условиях эксперимента *in vivo*. **Материал и методы.** Экспериментальная группа животных подвергалась воздействию наночастиц оксида свинца II (НЧ PbO) размером  $18,2 \pm 4,2$  нм в концентрации  $0,215$  мг/м<sup>3</sup> в течение 4 часов. На следующий день после завершения ингаляционного воздействия (через 24 часа) у крыс была взята бронхоальвеолярная жидкость (БАЛЖ) для анализа цитологических и биохимических показателей. **Результаты.** При цитологическом анализе БАЛЖ статистически значимые сдвиги в сравнении с контролем были отмечены по 60% из изученных показателей. В частности, отмечалось увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов (в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ) и снижение числа альвеолярных макрофагов (в 1,1 раза,  $p < 0,05$ ). Несмотря на выраженную клеточную реакцию в глубоких дыхательных путях, уровни ферментов в надосадочной жидкости БАЛЖ не показали статистически значимых изменений. **Выводы.** При однократном ингаляционном воздействии аэрозоля наночастиц оксида свинца показано его цитотоксическое действие на глубокие дыхательные пути крыс. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что даже однократное воздействие наночастиц оксида свинца вызывает изменения в состоянии глубоких дыхательных путей и обеспокоенность с точки зрения развития дыхательной патологии, обусловленной экспозицией к наночастицам свинца.

**Ключевые слова:** наночастицы, свинец, оксид свинца, токсичность, крысы, эксперимент.

## EFFECTS OF LEAD OXIDE NANOPARTICLES ON THE DEEP AIRWAYS OF RATS IN AN ACUTE INHALATION EXPERIMENT

Bateneva Vlada Andreevna<sup>1,2</sup>, Tazhigulova Anastasiya Valeryevna<sup>2</sup>, Klinova Svetlana Vladislavovna<sup>2</sup>, Ryabova Yulia Vladimirovna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Occupational Hygiene and Medicine

Ural State Medical University

<sup>2</sup>Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Lead particles of nanometer range inhaled into the organism together with contaminated air of the working environment or from the habitat can have polytrophic toxic effect on the organism. **The aim of this study** was to investigate the acute toxicity of lead oxide nanoparticles by inhalation ingestion under experimental conditions *in vivo*. **Material and methods.** The experimental group was exposed to  $18.2 \pm 4.2$  nm lead oxide II nanoparticles (PbO

nanoparticles) at a concentration of 0.215 mg/m<sup>3</sup> for 4 hours. On the day after the end of inhalation exposure (24 hours later), bronchoalveolar fluid (BALF) was collected from rats for analysis of cytological and biochemical parameters. **Results.** At cytological analysis of BALF statistically significant shifts in comparison with the control were noted for 60% of the studied parameters. In particular, there was an increase in the content of neutrophilic leukocytes (2.6 times,  $p < 0.05$ ) and a decrease in the number of alveolar macrophages (1.1 times,  $p < 0.05$ ). Despite the marked cellular reaction in the deep airways, the levels of some enzymes in the BALF supernatant did not show significant changes. **Conclusion.** A single inhalation exposure to lead oxide nanoparticles aerosol showed its toxic effect on the deep respiratory tract of rats. The results of the present study suggest that even a single exposure to lead oxide nanoparticles causes changes in the deep respiratory tract and concern for the development of respiratory pathology due to exposure to lead nanoparticles. **Keywords:** nanoparticles, lead, lead oxide, toxicity, rats, experiment.

## ВВЕДЕНИЕ

Свинец (Pb) является распространенным в окружающей среде токсичным тяжелым металлом, с известным вредным действием на многие системы организма. Несмотря на осведомленность о его токсичности и неблагоприятных последствиях при вдыхании, свинец и его соединения широко используется в деятельности человека: как в быту, так и в промышленности [1]. Воздействие Pb представляет собой серьезный риск для здоровья [1]. Вместе с тем, токсичность наночастиц отличается от токсичности свинца микрометрового диапазона из-за их меньшего размера и большей удельной площади. Исследования показали, что наночастицы свинца могут быть более токсичными, чем микроразмерные частицы свинца, для ряда биологических систем. Например, было показано, что наночастицы свинца более токсичны для клеток мозга, чем микроразмерные частицы свинца [2]. Последствия от попадания наночастиц свинца в глубокие дыхательные пути зависят от нескольких факторов: размер и концентрация частиц, продолжительность и частота воздействия, индивидуальная восприимчивость. Воздействие на дыхательные пути может привести к широкому спектру неблагоприятных последствий, включая воспаление, окислительный стресс, повреждение ДНК, нарушение функции легких и усугубление респираторных заболеваний [3]. Кроме того, наночастицы свинца могут проникать в кровоток через легкие и оказывать системное воздействие на организм, включая повреждение других органов и систем, таких как мозг, почки и сердечно-сосудистая система [4]. Ввиду вышеизложенного, крайне важно понимать потенциальные побочные эффекты вредного воздействия токсикантов на организм, в особенности в форме наночастиц. Наиболее часто токсические эффекты выявляются в экспериментальных исследованиях на моделях *in vivo* и *in vitro*.

**Цель исследования** – изучить цитотоксичность наночастиц оксида свинца при их ингаляционном поступлении в условиях эксперимента на *in vivo*.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наночастицы свинца были синтезированы в среде азота путем электрического искрения чистого свинцового стержня (99,99%) диаметром 5,6 мм. Полученные наночастицы свинца смешивались с воздухом (6 л/мин) для охлаждения и окислялись в наночастицы оксида свинца II (НЧ PbO). Эти НЧ PbO подавались в экспозиционную башню типа «только нос», где крысы подвергались воздействию, находясь в индивидуальных сдерживающих устройствах (рестрейнеры).

Характеристики НЧ PbO представлены на рисунке 1. Химическая идентичность НЧ, отобранных на поликарбонатные фильтры, была определена как PbO с помощью электронной микроскопии совместно с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией.

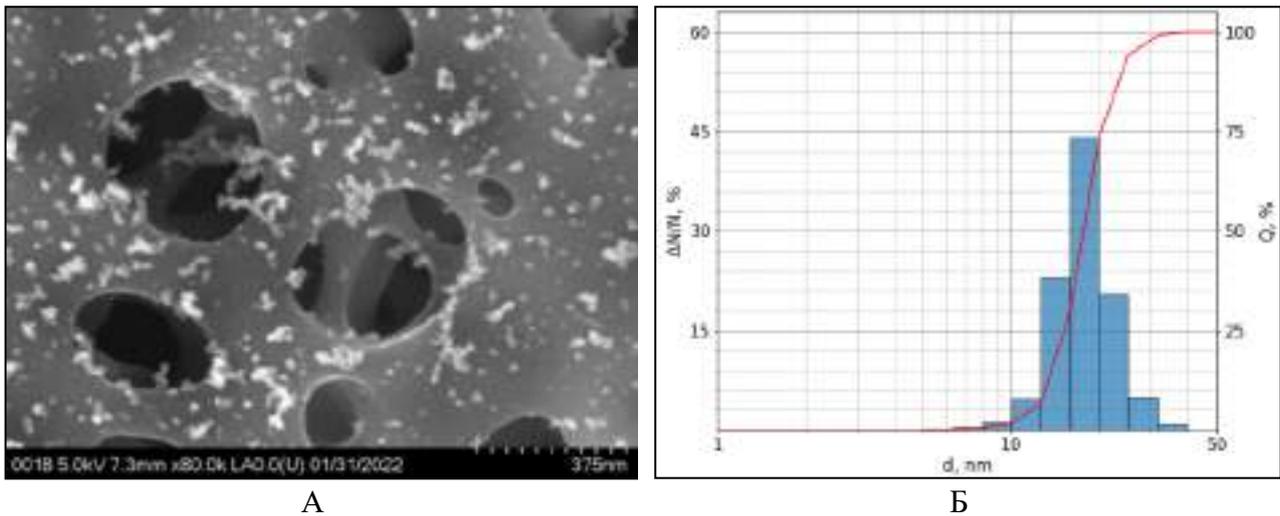


Рис. 1 Наночастицы оксида свинца в эксперименте: А – СЭМ-изображение (увеличение  $\times 80\,000$ ); Б – график распределения частиц по диаметру

Эксперимент проводился на 20 аутбредных крысах-самках с исходной массой  $247,9 \pm 10,5$  г. Крысы были разделены на две группы по 10 животных в каждой. Контрольная группа дышала чистым нефилтрованным воздухом в аналогичной установке. Экспериментальная группа подвергалась воздействию НЧ PbO размером  $18,2 \pm 4,2$  нм в концентрации  $0,215$  мг/м<sup>3</sup> в течение 4 часов. Животных содержали в обособленном помещении вивария Центра, они дышали нефилтрованным воздухом, снабжались бутилированной артезианской водой и стандартным сбалансированным кормом. Эксперимент проводился в соответствии с Международными руководящими принципами биомедицинских исследований на животных (2012), а так же с учетом Руководства Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека», и были одобрены Локальным этическим комитетом Екатеринбургского медицинского-научного центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, протокол №4 от 12.07.2022.

На следующий день после завершения ингаляционного воздействия (через 24 часа) у крыс была взята бронхоальвеолярная жидкость (БАЛЖ) для анализа цитологических и биохимических показателей. Животным под эфирным рауш-наркозом выполнялся забор промывных вод из легких. В промывных водах с помощью меланжера отбирали пробу жидкости с клетками. Клетки подкрашивали метиленовым синим в 3-% уксусной кислоте. Методом световой микроскопии в камере Горяева подсчитывали общее число клеток в аликвотной пробе с последующим пересчетом на весь объем БАЛЖ. Далее БАЛЖ центрифугировали 4 мин. при 1000 об/мин. Надосадочную жидкость (НОЖ) отбирали для выполнения биохимического анализа по показателям: щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, аспартат- и аланинтрансферазы (АСТ, АЛТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП). Клеточный осадок аккуратно ресуспендировали в небольшом количестве надосадочной жидкости и готовили наливные мазки. Их сушили на воздухе, фиксировали в метаноле, окрашивали азур-эозином. При световой микроскопии подсчитывали не менее 100 клеток на каждом мазке, идентифицируя альвеолярные макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и эозинофилы.

Статистическую значимость различий между среднеарифметическими значениями показателей в группах оценивали с помощью *t*-теста Стьюдента, предварительно данные проверяли на нормальность. Значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные в статье представлены в виде: среднее  $\pm$  стандартная ошибка.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе цитологического состава БАЛЖ методом оптической микроскопии статистически значимые сдвиги в сравнении с контролем были отмечены в 60% из изученных показателей (Рис. 2).

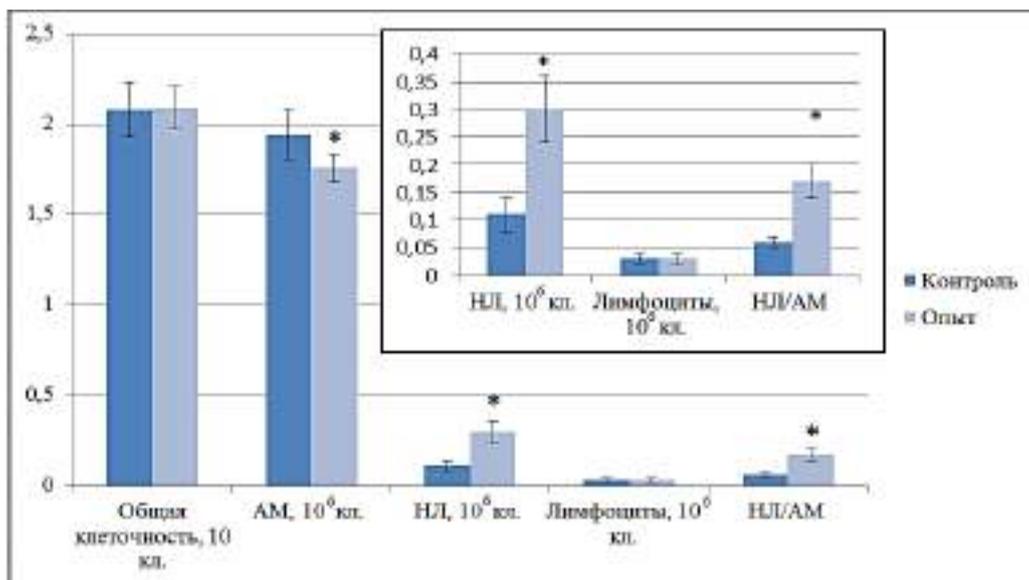


Рис. 2 Цитологические показатели БАЛЖ через 24 часа после однократного ингаляционного воздействия аэрозолем НЧ оксида свинца

Примечание: \* - статистически значимые отличия от контрольной группы (по t-критерию Стьюдента, при  $p \leq 0,05$ )

В частности, отмечалось увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) (в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ) и снижение числа альвеолярных макрофагов (АМ) (в 1,1 раза,  $p < 0,05$ ). Главный показатель цитотоксического действия – отношение нейтрофилов к альвеолярным макрофагам также увеличился по сравнению с контролем в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на выраженную клеточную реакцию в глубоких дыхательных путях, уровни некоторых ферментов в надосадочной жидкости БАЛЖ не показали значительных изменений. (Рис. 3). Наблюдаются тенденции к росту ЩФ, АЛТ и АСТ, ГГТП, ЛДГ.

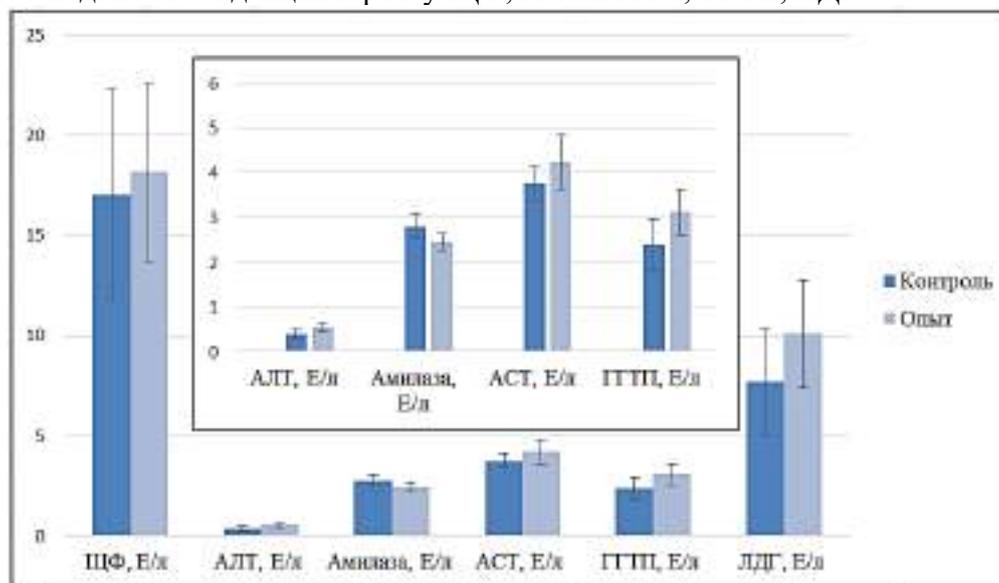


Рис. 3 Биохимические показатели надосадочной жидкости бронхоальвеолярного лаважа крыс через 24 часа после однократной ингаляционной экспозиции НЧ оксида свинца

## ОБСУЖДЕНИЕ

Научная новизна работы состоит в том, что впервые исследуется влияние относительно низкой, концентрации наночастиц оксида свинца на лабораторных животных в условиях однократного воздействия. Ранее ряд авторов показали оценку экспозиции к НЧ PbO в сходной концентрации  $192,5 \text{ мкг/м}^3$  в подостром эксперименте [5]. Настоящее исследование ограничено изучением изменения параметров бронхоальвеолярной лаважной жидкости

одного вида животных (лабораторные крысы) после острого ингаляционного воздействия НЧ PbO в одной дозе.

Ингаляция НЧ PbO приводило к усилению фагоцитарной активности в дыхательных путях крыс. Следствием этого являлось увеличение количества нейтрофилов (НЛ) и альвеолярных макрофагов (АМ) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также в изменении их соотношения (Рис. 2). Известно, что АМ первыми начинают фагоцитировать чужеродные частицы, а продукты их разрушения привлекают НЛ. Чем более токсичными оказываются чужеродные частицы — то есть, чем больше повреждений они вызывают в легочной ткани или среди фагоцитирующих клеток — тем больше НЛ привлекается к месту поражения [5].

Несмотря на такой эффект, выявленный при цитологическом исследовании, воздействие наночастиц оксида свинца (НЧ PbO) не привело к изменениям биохимических параметров надосадочной жидкости бронхоальвеолярного лаважа. ГГТП — фермент, связанный с мембраной, участвующий в переносе глутаминовой части глутатиона к другим аминокислотам и дипептидам, остался в пределах контрольных значений. Уровень ЛДГ — внутриклеточного гликолитического фермента, используемого для оценки целостности клеточной мембраны [6], также не изменился. Наблюдалась незначительная тенденция к увеличению активности АСТ и АЛТ в надосадочной жидкости, что может указывать на возможное повреждение клеток легочной ткани. Отсутствие явных сдвигов биохимических показателей на фоне изменения клеточного состава БАЛЖ свидетельствует о первичном ответе на токсическое действие изучаемых НЧ (Рис. 3).

Такие изменения согласуются с результатами ранее проведенных исследований *in vivo* и принятой последовательностью реакции дыхательных путей на введение чужеродных частиц. Так, при однократном интратрахеальном введении крысам-самкам НЧ PbO в дозе 0,2 и 0,5 мг на крысу наблюдали токсическое действие, которое так же не сопровождалось выраженным изменением биохимического состава БАЛЖ [7]. Отметим, что данных о величине наименьшей дозы, вызывающей наблюдаемый эффект либо дозы без наблюдаемых нежелательных эффектов для НЧ PbO при воздействии на лабораторных животных нами обнаружено не было.

## **ВЫВОДЫ**

1. При однократном ингаляционном воздействии аэрозоля наночастиц оксида свинца размером  $18,2 \pm 4,2$  нм в концентрации  $0,215$  мг/м<sup>3</sup> в течение 4 часов показано его токсическое действие на дыхательные пути крыс, проявляющееся выраженной клеточной реакцией (увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов, соотношения числа нейтрофильных лейкоцитов к альвеолярным макрофагам).

2. Отсутствие явных сдвигов биохимических показателей на фоне изменения клеточного состава БАЛЖ свидетельствует о первичном ответе на токсическое действие изучаемых НЧ.

3. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что даже однократное воздействие наночастиц оксида свинца вызывает изменения в состоянии глубоких дыхательных путей и обеспокоенность с точки зрения развития дыхательной патологии, обусловленной экспозицией к наночастицам свинца.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Lead Toxicity: Health Hazards, Influence on Food Chain, and Sustainable Remediation Approaches / A. Kumar, A. Kumar, M.M.S. Cabral-Pinto [et al.] // *J. Environ. Res. Public Health*. –2020. –Vol.17, № 7. –2179.
2. Nervous system effects in rats on subacute exposure by lead-containing nanoparticles via the airways / G. Oszlanczi, A. Papp, A. Szabo [et al.] // *J. Inhal Toxicol*. –2011. –Vol. 23, №4. –P.173-81.
3. Lung Toxicity and Molecular Mechanisms of Lead-Based Perovskite Nanoparticles in the Respiratory System. Interfaces / X. Ding, R. He, T. Zhang [et al.] // *J. ACS Appl Mater*. –2023. –Vol.15, № 36. –P. 42139-42152.
4. Sub-chronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs / J. Dumková, T. Smutná, L.Vrliková [et al.] // *J. Particle and fibre toxicology*. –2017. –Vol.14, № 1. –P.55-58.
5. The effects of nano-sized PbO on biomarkers of membrane disruption and DNA damage in a sub-chronic inhalation study on mice / L. Blahova, Z. Novakova, Z.Veeea [et al.] // *J. Nanotoxicology*. –2020. –Vol.14, № 2. –P. 214-231.
6. Nanoparticle Toxicology / W. Yang, L. Wang, E.M. Mettenbrink [et al.] // *J. Annui review of pharmacology and toxicology*. – 2021. –№ 61. –P.269-289.

7. Comparative Evaluation of the Cytotoxic Effects of Metal Oxide and Metalloid Oxide Nanoparticles: An Experimental Study / M.P. Sutunkova, S.V. Klinova, Y.V. Ryabova [et al.] // J. In-ternational journal of molecular sciences. –2023. –Vol.24, № 9. –8383.

### **Сведения об авторах**

В.А. Батенева\* – студент медико-профилактического факультета, лаборант отдела токсикологии и биопрофилактики

А.В. Тажигулова – младший научный сотрудник лаборатории научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики

С.В. Клинова, – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией промышленной токсикологии

Ю.В. Рябова – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики

### **Information about the authors**

V.A. Bateneva\* – Student of the Faculty of Preventive Medicine, Assistant of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis

A.V. Tazhigulova – Researcher of the Laboratory of Scientific Bases for Biological Prophylaxis Department of Toxicology and Bioprophylaxis

S.V. Klinova – Candidate of Sciences (Biology), Head of the Laboratory of Industrial Toxicology

Yu.V. Ryabova – Candidate of Sciences (Medicine), Head of the Laboratory of Scientific Bases for Biological Prophylaxis

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

bateneva.vlada@yandex.ru

УДК: 614.78

## **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ШУМОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗАВОДА ПО ПРОИЗВОДСТВУ ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА СЕЛИТЕЛЬНУЮ ЗОНУ**

Батенева Влада Андреевна<sup>1,2</sup>, Еремина Елизавета Вадимовна<sup>1</sup>, Самылкин Алексей Анатольевич<sup>1</sup>, Мартин Сергей Викторович<sup>2</sup>, Адриановский Вадим Иннович<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра гигиены и медицины труда

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup>ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»

Екатеринбург, Россия

### **Аннотация**

**Введение.** Одним из основных аспектов негативного воздействия промышленных предприятий на здоровье населения является шум. В связи с этим необходимо проводить мониторинг за показателями шума на границах санитарно-защитных зон (СЗЗ) предприятий, а также в пределах ближайшей жилой застройки. В случае выявления превышения предельно допустимых уровней (ПДУ) необходимо разрабатывать шумозащитные мероприятия. **Цель исследования** – провести гигиеническую оценку шумового воздействия от различных источников шума на жилые территории, прилегающие к заводу по производству теплоизоляционных материалов.

**Материал и методы.** В 2022 г. проведены измерения эквивалентного и максимального уровней шума в зоне влияния завода по производству теплоизоляционных материалов. После получения результатов замеров на заводе был разработан и внедрен комплекс мероприятий по снижению уровней шума. С целью оценки эффективности проведенных шумозащитных мероприятий в 2023 г. выполнены повторные измерения.

**Результаты.** Установлено, что эквивалентный уровень звукового давления во всех контрольных точках не соответствовал нормативным требованиям. После внедрения шумозащитных мероприятий уровни шума от источников предприятия снизились до допустимых значений, однако на тех постах измерения, которые расположены со стороны автомобильной дороги и железнодорожных путей, уровни шума снизились незначительно и по-прежнему превышали ПДУ. **Выводы.** Уровни акустического воздействия на границе СЗЗ завода не соответствуют нормативам и представляют опасность для здоровья населения.

**Ключевые слова:** шум, производство теплоизоляционных материалов, санитарно-защитная зона, селитебная территория

## **HYGIENIC ASSESSMENT OF THE NOISE IMPACT OF A HEAT-INSULATING MATERIALS PRODUCTION PLANT ON A RESIDENTIAL AREA**

Bateneva Vlada Andreevna<sup>1,2</sup>, Eremina Elizaveta Vadimovna<sup>1</sup>, Samylkin Aleksey Anatolievich<sup>1</sup>, Martin Sergey Viktorovich<sup>2</sup>, Adrianovsky Vadim Innovich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Occupational Hygiene and Medicine

Ural State Medical University