

УДК 546.282:546.824:546.723-31:615.916

МНОГОКАМЕРНАЯ МОДЕЛЬ КАК ИНСТРУМЕНТ АНАЛИЗА ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКОЙ РОЛИ РАСТВОРЕНИЯ ЭЛЕМЕНТО- ОКСИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ И ФАГОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ НА ИХ ОТЛОЖЕНИЕ В ЛЁГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ

Б.А. Кацнельсон¹,
М.П. Сутункова¹,
Л.К. Коньшева²,
С.Н. Соловьева¹,
И.А. Минигалиева¹,
В.Б. Гурвич¹,
Л.И. Привалова¹

¹ФБУН Екатеринбургский
медицинский научный
центр профилактики и
охраны здоровья рабочих
промпредприятий
Роспотребнадзора, 620014,
г. Екатеринбург, Российская
Федерация
²Екатеринбургская духовная
семинария

В статье прослежены этапы развития системной многокамерной модели, описывающей механизмы лёгочной задержки частиц при хронических ингаляционных экспозициях. Эта модель была впервые разработана и экспериментально испытана для разных условий экспозиции к полидисперсной пыли SiO_2 или TiO_2 , а в дальнейшем успешно использована как базовая для анализа паттернов задержки наночастиц (НЧ) разного химического состава (Fe_2O_3 , SiO_2 , NiO). Наиболее существенная адаптация её к условиям воздействия элементно-оксидных НЧ потребовалась ввиду необходимости учесть роль не только физиологических механизмов их элиминации, но также их растворимости «*in vivo*». Было найдено, что относительный вклад последней может быть разным для НЧ разной природы, причём в некоторых случаях доминирующим. Моделирование задержки NiO -НЧ свидетельствует также о том, что повреждение физиологических механизмов лёгочного клиренса особо токсичными наночастицами может сделать их лёгочную токсикокинетику нелинейной.

Ключевые слова: наночастицы, лёгочная задержка, многокамерные модели.

Введение. Долговременная задержка (накопление) частиц в организме при хронической ингаляционной экспозиции к ним может быть измерена только в экспериментах на животных, так что её предсказание с помощью той или иной математической модели едва ли имеет непосредственное практическое значение для прогнозирования токсикологических рисков, связанных с реальными экспозициями человека. Однако заключения, основанные на системном анализе механизмов, контролирующей такую задержку, включающем их математическое моделирование, вполне могут

быть экстраполированы на человека (с неизбежными оговорками о вероятных межвидовых различиях, общими для всей научной токсикологии). С этой точки зрения, экспериментальное подтверждение модельных прогнозов на крысах или других лабораторных животных может рассматриваться как существенный аргумент в пользу принципиальной верности тех концептуальных предпосылок, на которых соответствующая модель была основана, тем самым укрепляя теоретическую базу методологии оценки указанных рисков.

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, bkaznelson@etel.ru

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией токсикологии среды обитания ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, sutunkova@ymrc.ru

Коньшева Людмила Константиновна (Konysheva Ludmila Konstantinovna), кандидат медицинских наук, доцент кафедры церковно-исторических и гуманитарных дисциплин, konkl@yandex.ru

Соловьева Светлана Николаевна (Solovyeva Svetlana Nikolaevna), научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, solovyevasn@ymrc.ru

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), заведующий лабораторией промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, ilzira@ymrc.ru

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), доктор медицинских наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, gurvich@ymrc.ru

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larissa Ivanovna), доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, privalova@ymrc.ru

В рамках той проблемы, которой посвящена данная статья, отправной точкой послужила математическая модель задержки полидисперсных минеральных частиц в лёгких и в лёгочно-ассоциированных лимфоузлах, которая была впервые предложена свыше четверти века тому назад и успешно тестировалась по данным экспериментов с кварцитной пылью в разных условиях, со стандартным кварцем DQ_{12} и с диоксидом титана [1,2,3].

Как показано блок-схемой на рисунке 1, речь идёт о так называемой многокамерной (multicompartmental) модели. Такая модель принимает, что общее содержание вещества в организме или в отдельном органе (в данном случае – содержание твёрдых частиц в легких) распределено между несколькими виртуальными отсеками (которые не обязательно соответствуют определённым морфологическим структурам). В пределах такого отсека (камеры) любая частица имеет одну и ту же вероятность выйти из него в том или ином направлении, причём эти потоки (гипотетические либо ранее установленные) описываются системой линейных дифференциальных уравнений. Основные постулаты, отражаемые этой моделью (и, в свою очередь, принятые на основании анализа и обобщения собственных и литературных данных) состояли в следующем:

1. Фагоцитоз частиц, отложившихся при дыхании на свободной поверхности альвеолярной области лёгких, препятствует пенетрации частиц через альвеолярную мембрану в интерстициальную ткань и, вероятно, облегчает их перемещение в зону мукоцилиарной активности.

2. Наряду с поглощением частиц альвеолярными макрофагами (АМ), роль вспомогательного эффектора фагоцитоз-обусловленного лёгочного клиренса частиц играет их поглощение нейтрофильными лейкоцитами (НЛ), вклад которых тем значительнее, чем выше цитотоксичность частиц для АМ¹.

3. Только те частицы, которые не успели быть фагоцитированными или вторично освободились после разрушения повреждённого ими макрофага, способны к пенетрации через альвеолярную мембрану и последующему перемещению с лимфой (по коротким путям лёгочного лимфотока в мукоцилиарную зону или по длинным в сторону лёгочно-ассоциированных лимфоузлов).

4. Поскольку нагрузка микрометровых минеральных частиц на единичный НЛ, судя по данным микроскопии, была в проведенных экспериментах относительно невелика, разрушение этих

клеток структурой модели не учитывалось как предположительно несущественное.

5. Пул интерстициальных лёгочных макрофагов является одним из признанных резервов мобилизации альвеолярных, что служит предпосылкой к возвращению в альвеолы некоторой доли тех частиц, которые ранее пенетрировали в интерстиций и были в нём фагоцитированы.

Легко заметить, что основанная на этих представлениях модель не учитывала возможность самоочищения лёгочной ткани от частиц в результате их постепенного растворения, которое не отрицалось, но было принято несущественным. Подобной же позиции придерживались авторы другой системной модели задержки пыли в лёгких, опубликованной несколько позднее [4, 5]. С другой стороны, они не только не учитывали токсикокинетических эффектов разрушения АМ поглощаемыми частицами и реакции на это разрушение, но и прямо указывали, что предлагают модель задержки «не цитотоксичных» частиц, хотя начали с рассмотрения кварцевых, известных своей цитотоксичностью. Напротив, мы приняли, что большая или меньшая способность к цитотоксичному повреждению АМ является облигатной характеристикой частиц любой минеральной пыли. В зависимости от уровня этого эффекта менялись те коэффициенты модели, которые относятся к обратному переходу частицы из фагоцитированного в свободное состояние и к НЛ-зависимому фагоцитозу.

Идентификация модели (то есть подбор тех значений её параметров, при которых она удовлетворительно описывает фактическую кривую накопления частиц в лёгких) была первоначально проведена на основании данных хронического ингаляционного эксперимента² с кварцитной пылью. Затем она была подтверждена данными двух других экспериментов с той же самой пылью (в одном из которых успешно моделировался благоприятный эффект повышения устойчивости организма к цитотоксическому действию частиц при назначении глутамата) или со значительно менее цитотоксичной пылью диоксида титана. Позднее та же самая модель и тот же алгоритм её адаптации были успешно апробированы [3] при прогнозировании измеренной другими исследователями [14] задержки частиц стандартного кварца DQ_{12} , которые наоборот значительно более цитотоксичны, чем частицы кварцитной пыли, использованной в собственных экспериментах.

Как ясно из вышеизложенного, представленная на рисунке 1 структура модели игнорировала возможность растворения частиц, а также прямой пенетрации их в кровь и не позволяла оценить вклад этих нефизиологических механизмов

¹Отметим, что независимо от того, рассматривается ли мобилизация НЛ как признак воспаления, вызываемого действием таких частиц [6,7,8,9,10,11,12] или как специальный механизм клиренса, компенсирующий повреждение АМ (точка зрения, неоднократно обосновываемая нами начиная с [13]), или же, что наиболее вероятно, имеет место и то, и другое – в любом случае, вовлечённость рассматриваемой мобилизации в процесс клиренса сомнений не вызывает.

² Здесь и во всех далее рассматриваемых случаях – на аутбредных крысах.

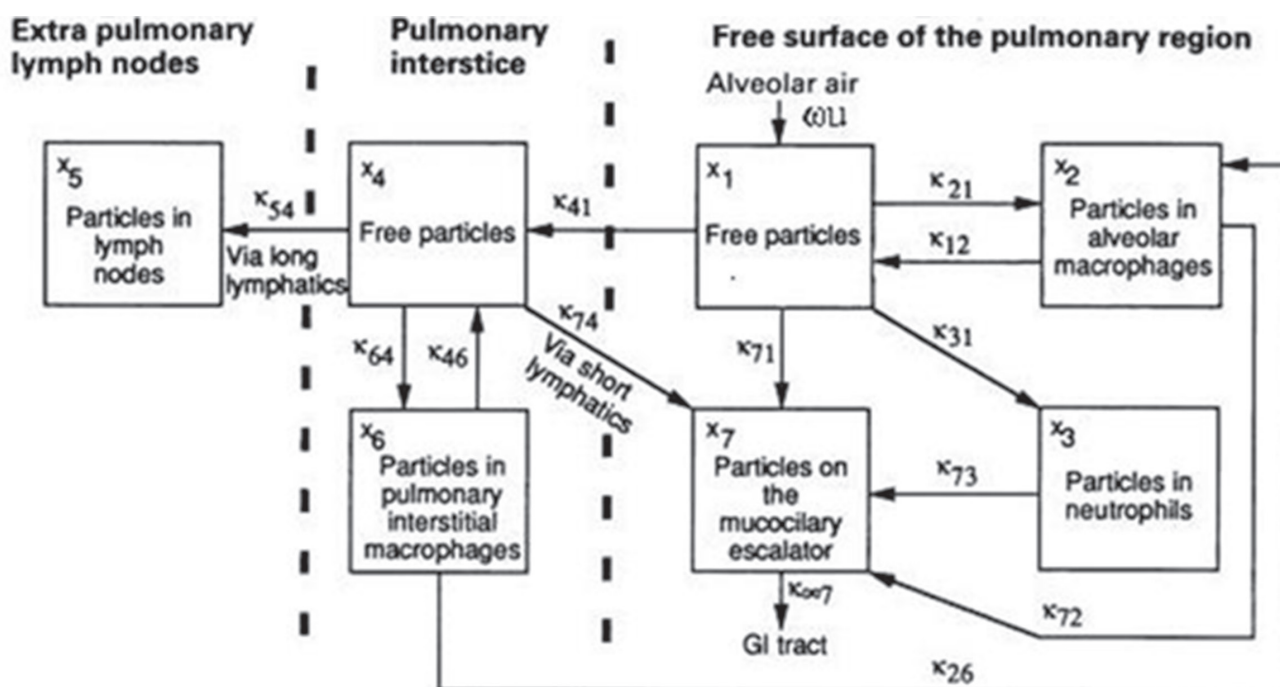


Рис. 1. Структура многокамерной модели задержки, перераспределения и элиминации практически нерастворимых пылевых частиц, отлагающихся в альвеолярной области [1]. Нотификация констант объяснена в тексте.

в лёгочный клиренс, априори принимая его несущественность. Между тем, имелись также априорные основания предположить, что этот вклад может оказаться существенным, когда речь идёт о частицах не микрометрового, как во всех вышеупомянутых исследованиях, а нанометрового диапазона, что и было декларировано в первой же нашей публикации по нано-токсикологической проблематике [15]. Спустя несколько лет мы смогли проверить эту гипотезу, когда получили техническую возможность осуществления реальных ингаляционных экспериментов с наночастицами (НЧ) на автоматически регулируемой установке типа «только нос». Уже первый такой хронический эксперимент [16], проведенный с аэрозолем Fe_2O_3 -НЧ, генерируемым непосредственно во время экспозиции животных, показал, что его задержка в лёгких и в лёгочно-ассоциированных лимфоузлах парадоксально низка, причём имитировать эту низкую задержку наша модель позволила только в том случае, если она была дополнена элиминационными потоками, описывающими указанные нефизиологические механизмы элиминации НЧ из лёгких (рис. 2).

Если при гипотетической коррекции модели [15] мы исходили из того, что НЧ растворяются в любой её камере, то при осуществлении конкретного моделирования оказалось допустимым упрощение, сводящее это кинетически значимое растворение и/или пенетрацию в кровь к трём

потокам (рис. 2). Подбор соответствующих констант скорости этих потоков опирался на исследование кинетики растворения конкретных НЧ в биологических средах «*in vitro*». Наряду с этим, как и в предыдущих исследованиях, была осуществлена и некоторая подгонка тех констант модели, которые зависят от фагоцитарного механизма клиренса. Знак и допустимые пределы изменения этих констант были установлены исходя из данных сравнительной оценки сдвигов цитологических характеристик жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) при однократной интратрахеальной инстилляцией Fe_2O_3 -НЧ или кварца DQ_{12} . Кроме того, учитывая ранее показанную значительную НЧ-нагрузку единичного НЛ [15], мы предположили, что цитотоксическое разрушение и этих клеток может играть заметную токсикокинетическую роль, и ввели в структуру модели соответствующий поток (обозначенный как k_{13} в блок-схеме на рис. 2).

Та же модель и те же подходы к её адаптации были затем использованы при анализе результатов второго хронического ингаляционного эксперимента, проведенного с промышленным аэрозолем, в составе которого преобладали НЧ аморфного диоксида кремния [17]. В обоих экспериментах такая адаптация позволила вполне удовлетворительно предсказать кинетику накопления НЧ в лёгких, что мы иллюстрируем на примере SiO_2 -НЧ (рис. 3).

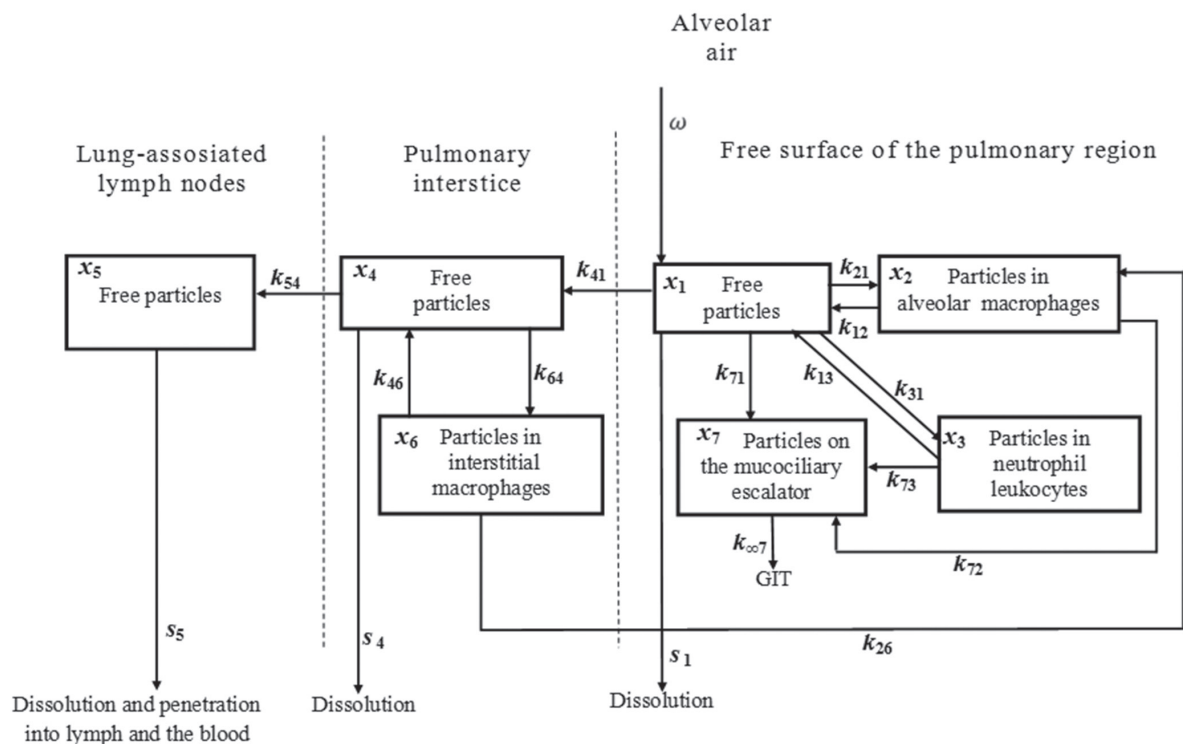


Рис. 2. Та же структура модели, что на Рис. 1, но дополненная тремя элиминационными потоками, связанными с растворением частиц – вариант моделирования, найденный адекватным для аппроксимации задержки Fe_2O_3 -НЧ [16] и SiO_2 -НЧ [17]. Нотификация констант объяснена в тексте.

Однако мы считали необходимым проверить ещё раз то казавшееся обоснованным заключение, что при не произвольной, а обоснованной количественной подгонке параметров той же самой базовой модели, но обязательно с поправкой на важную роль нефизиологического клиренса (в первую очередь, растворения) она окажется необходимой и достаточной для имитации кинетики лёгочной задержки НЧ-аэрозолей. Для этого этапа моделирования (на сегодня последнего) были использованы данные хронической ингаляционного эксперимента, в котором на крыс воздействовал аэрозоль наночастиц оксида никеля³.

Материалы и методы исследования. Аэрозоль NiO-НЧ получали непосредственно в ходе экспозиции крыс с помощью Palas DNP-3000 генератора путём электро-искровой абляции никелевых стержней 99.99% чистоты и подавали в компьютеризованную ингаляционную установку типа только нос (CN Technologies, США) на 60 крыс, помещаемых в «рестрейнеры» - пеналы, ограничивающие их подвижность (рис. 4а и 4б). Частицы, отобранные из зоны дыхания, имели сферическую форму при

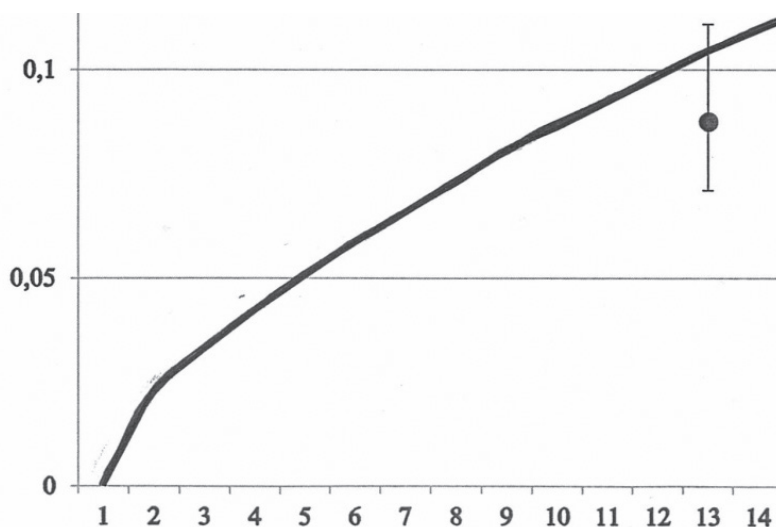
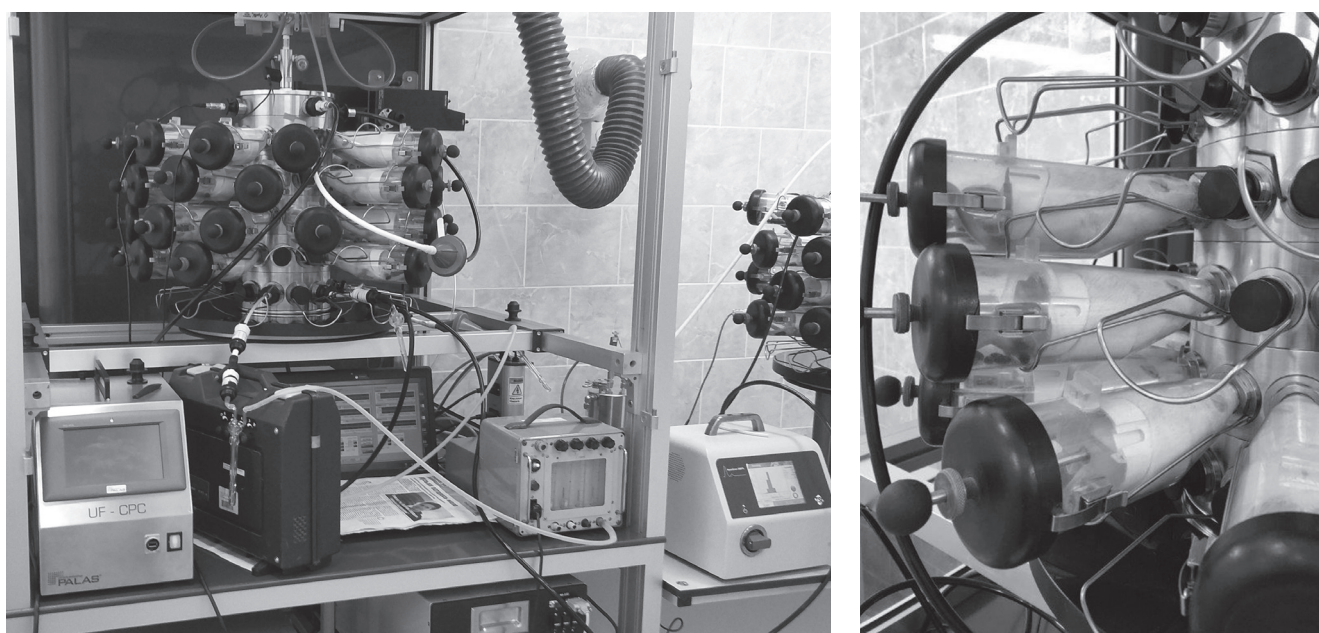


Рис. 3. Задержка SiO_2 в лёгких при хронической ингаляции SiO_2 -НЧ модельный прогноз (кривая) и средние экспериментальные данные (точки) с 95%ным ДИ [17].

диаметрах в границах нанометрового диапазона (рис. 4в) и химический состав, охарактеризованный с помощью Рамановской спектроскопии как соответствующий NiO.

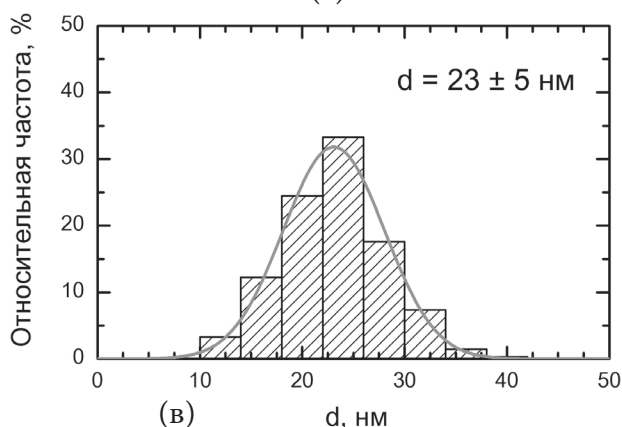
Эксперимент проведен на аутбредных крысах-самках собственного выращивания при исходном возрасте около 4 мес. по не менее 12 особей на каждую продолжительность воздействия, которое осуществлялось в течение 3, 6 или 10 ме-

³Функциональные и морфологические эффекты этого воздействия рассмотрены отдельно [18]



(а)

(б)



(в)

Рис. 4. (а) Ингаляционная установка типа «только нос», сфотографированная при снятых дверцах вытяжного шкафа (на заднем фоне – аналогичная установка без подачи аэрозоля для псевдо-экспозиции контрольной группы крыс). (б) Крысы в пеналах – «рестрайнерах». (в) Распределение наночастиц и их компактных агрегатов по диаметрам.

сяцев по 5 раз в неделю при 4-часовой разовой экспозиции. Содержание NiO в ткани лёгких и лимфоузлов измеряли по спектру электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), используя Bruker EMXplus EPR Spectrometer (США). Тем же методом повторно определялось содержание NiO в кусочках выходного фильтра после инкубации в деионизированной воде, в надосадочной фракции БАЛЖ или в эмбриональной бычьей сыворотке крови при 37°С на протяжении 4 дней.

Идентификация модели

Коэффициенты дифференциальных уравнений, описывающих перемещение частиц между камерами или наружу вне модели, как обычно, подбирались с помощью итеративной процедуры, подробно описанной ранее [1]. В нашей модели они интерпретируются как константы скорости переноса частиц из камеры X_i в камеру X_j и обозначаются как k_{ji} . В дальнейшем мы ввели дополнительную нотацию s_i для обозначения элиминационных потоков, обусловленных растворением (solubilization).

Для адаптации модели мы взяли в качестве исходного тот её вариант, который ранее [16] был идентифицирован для описания задержки $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-НЧ}$, причём изменение некоторых констант опиралось на сравнительные цитологические характеристики БАЛЖ при действии этих и никель-оксидных частиц, и на оценку их растворимости в модельных средах. При этом, как всегда, мы не допускали искусственную подгонку модели под экспериментальные данные путём произвольного изменения тех её констант, которые вероятнее всего не зависят ни от фагоцитарного механизма клиренса, ни от растворимости наночастиц. Вместе с тем, мы считаем возможным изменять в каких-то пределах скорость первичного отложения частиц на свободной поверхности альвеолярной области лёгких, поскольку этот параметр (ω) не может быть непосредственно измерен, а всегда рассчитывается исходя из двух заведомо приближительных функциональных оценок:

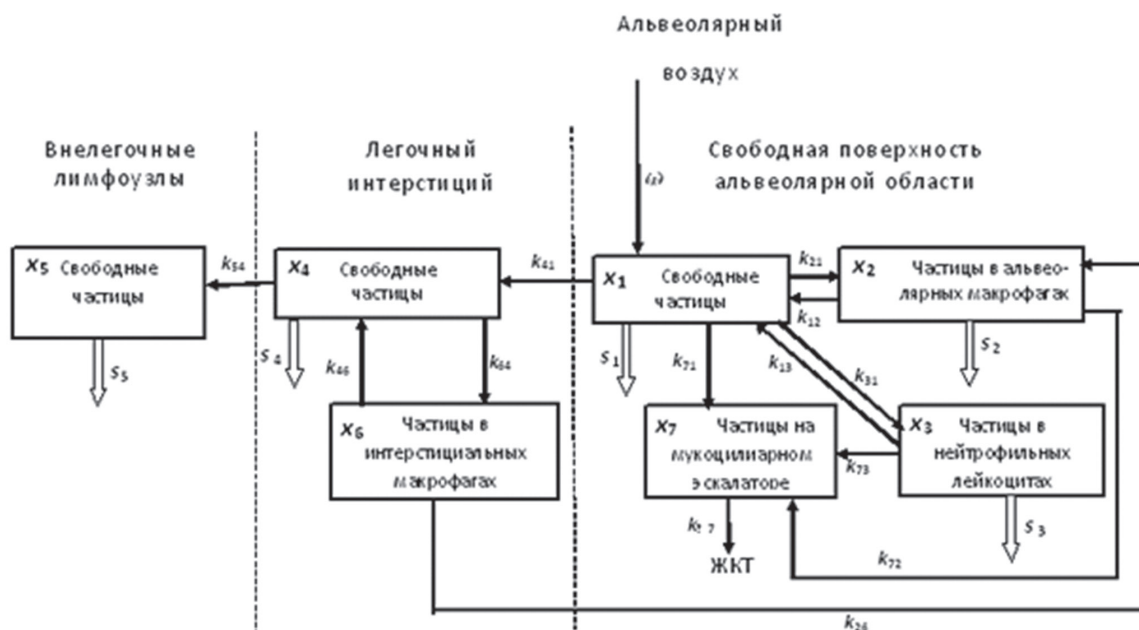


Рис. 5. Структура многокамерной модели кинетики легочной задержки, перераспределения и клиренса наночастиц NiO, отложившихся при дыхании в пульмонарной области легких, с учетом их растворимости. Нотификация констант объяснена в тексте.

(а) Минутный объём дыхания (МОД) крысы был измерен в ряде исследований, но результаты разных авторов варьировали в широких пределах от 78 мл [19] до 210 мл [20]. Дозиметрическая модель [21] приняла без опубликованного обоснования частоту дыхания равной 102 мин^{-1} , а дыхательный объём равным 2,1 мл, что даёт 214 мл как оценку МОД – явно экстремальную. При моделировании задержки $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-НЧ}$ и $\text{SiO}_2\text{-НЧ}$ [16,17] мы рассчитывали параметр ω исходя из величины МОД равной 100 мл, находящейся в пределах вышеприведенных экспериментальных данных, но выбранной достаточно произвольно.

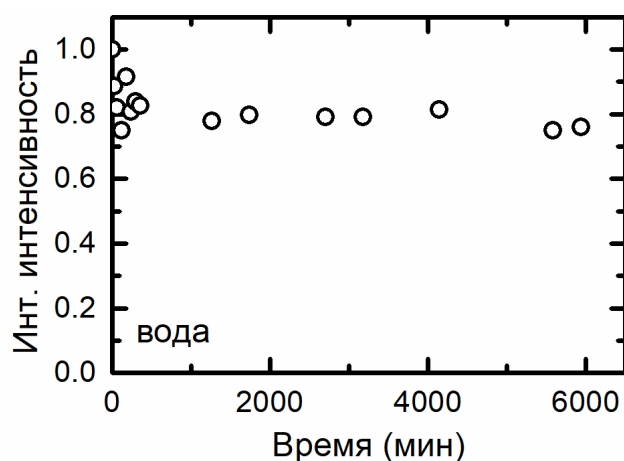
(б) В тех же предыдущих работах [16,17] мы приняли, что фракция ингалируемых наночастиц, первично отлагающаяся в альвеолярной области, равна 0,52. Эта величина близка к наименьшей из по-разному обоснованных оценок, которые приведены у [22], но намного выше той величины 0,124, которая опять-таки без видимого обоснования принята в модели [21] для альвеолярного отложения 20-нанометровых частиц. Учитывая, что, как было выявлено при сканирующей электронной микроскопии проб, отобранных на фильтры из зоны дыхания крысы, не только единичные NiO-НЧ, но даже их компактные агрегаты находятся в нижней половине нано-диапазона (рис. 4в), можно принять, что наша оценка не слишком велика. Однако и она заведомо не является точной величиной и вполне может быть несколько изменена в итеративной процедуре адаптации модели – особенно если учесть, что средние диаметры $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-НЧ}$ ($14 \pm 4 \text{ нм}$) и NiO-

НЧ ($23 \pm 5 \text{ нм}$), преимущественно определяющие фракционное отложение ингалируемых частиц, существенно не совпадают.

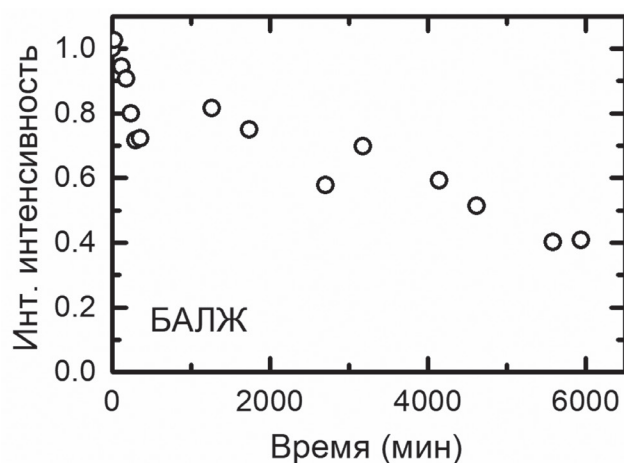
Следует отметить, что от величины ω зависит только достигаемый уровень накопления вещества в лёгких, но не форма кривой, описывающей это накопление во времени, воспроизвести которую наиболее важно.

Результаты и обсуждение.

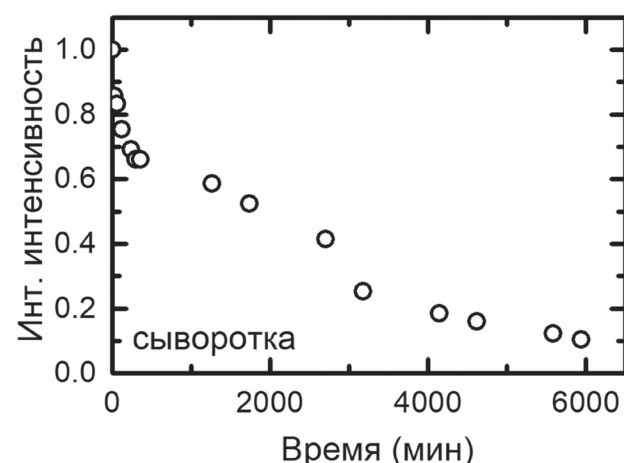
В данной статье мы рассматриваем эксперимент с хронической ингаляцией аэрозоля NiO-НЧ только как следующую стадию развития многокамерной модели механизмов отложения частиц в лёгких, в то время как особенности системных токсических эффектов этой ингаляции были описаны ранее [18]. В целом, были найдены свойственные всем ранее изучавшимся нами субхроническим и хроническим интоксикациям металло-оксидными наночастицами (MeO-НЧ) разнообразные неспецифичные проявления поражения печени и почек; торможение окислительно-восстановительного метаболизма при усилении процессов свободно-радикального окисления; повреждение некоторых участков головного мозга (отчасти связанное с носовым первичным отложением MeO-НЧ и их транслокацией в ольфакторную зону мозга). Наряду с этим, обнаружены цитологические признаки возможного развития аллергического синдрома и начальные пневмокониотические изменения, крайне слабо выраженные даже к концу 10-месячного экспозиционного периода, что хорошо коррелирует с низким уровнем накопления NiO-НЧ в лёгких.



а



б



в

Рис. 6. Снижение интенсивности ЭПР-сигнала (в производных единицах) от фильтра с задержанными на нём NiO-НЧ в результате их постепенного растворения (а) в воде или в физ. растворе; (б) в надосадочной фракции БАЛЖ; (в) в стерильной эмбриональной бычьей сыворотке крови.

Специфичной для токсичности никеля можно было считать найденную фазовую стимуляцию эритропоэза.

Что же касается кинетики лёгочного накопления этих наночастиц, то для её удовлетворительной имитации структуру нашей модели (рис. 5) и алгоритм управления последней пришлось дополнительно слегка модифицировать.

Во-первых, солюбилизация NiO-НЧ в организме, судя по результатам её оценки «*in vitro*», ещё более значительна – особенно в первую (быструю) фазу и особенно под влиянием сывороточных белков (рис. 6). Чтобы избежать необходимости придать нереалистично высокие значения соответствующим константам скорости элиминации никеля из лёгких, связанной с растворением частиц, пришлось отказаться от крайне упрощающего моделирования этой нефизиологической элиминации потоками только из двух лёгочных камер, описывающих пулы свободных частиц (рис. 2), и распределить её между четырьмя камерами (рис. 5) (не считая сохранённого потока из камеры, описывающей пул свободных частиц в лимфоузлах).

Во-вторых, существенное отличие экспериментально найденной кинетики накопления ингалируемых NiO-НЧ в лёгких от всего, что наблюдалось нами ранее в экспериментах с минеральными пылями или с другими MeO-НЧ, состоит в том, что в этом случае накопленная масса достигала равновесного уровня (т.е. плато) не плавно в течение довольно длительного срока, а необычно быстро, будучи практически установившейся уже к первому (3-месячному) сроку эксперимента (рис. 7). При постоянном уровне экспозиции такую «скачкообразную» кинетику задержки частиц удаётся имитировать моделью только в том случае, если допустить, что на ещё более ранних стадиях экспозиции их физиологическая элиминация происходила наиболее активно, а в дальнейшем постепенно снижалась (предположительно в результате повреждения её клеточных механизмов под действием этих особо токсичных частиц). Математически описать эти явления удалось, заменив ранее принятые постоянные значения коэффициентов k_{2l} (0,5) и k_{3l} (0,15) экспоненциальными функциями времени (соответственно, $0,5 + 0,5 \cdot e^{-1 \cdot t}$ и $0,15 + 1,35 \cdot e^{-1 \cdot t}$), которые обеспечивают быстрое снижение величины этих коэффициентов до некоторого квази-постоянного значения их самих. Отметим, что цитологическое изучение БАЛЖ после экспозиции различной продолжительности (данные которого мы не приводим ради сокращения объёма статьи) с самой идеей постепенного снижения активности фагоцитарного механизма самоочищения лёгких хорошо согласуются.

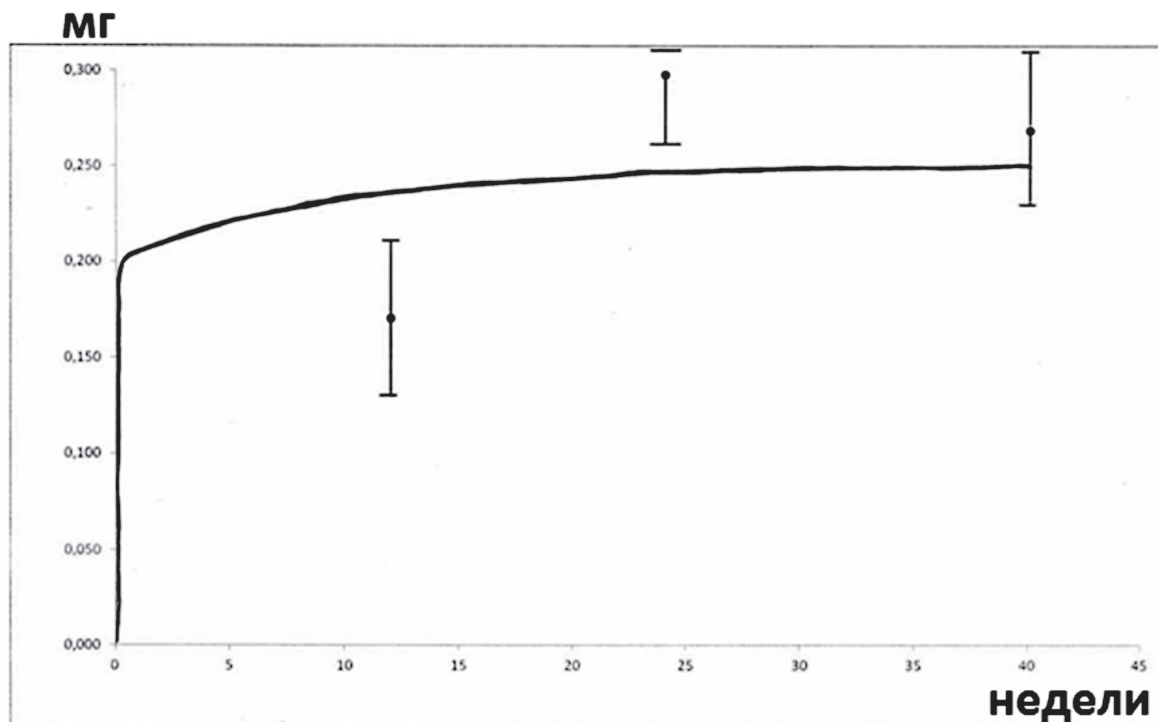


Рис. 7. Кинетика накопления NiO-НЧ в лёгких: линия – модельный прогноз в рамках 40-недельного периода, точки – фактические средние данные (в мг) с 95%-ным ДИ.

В результате этой модификации модель удовлетворительно аппроксимировала парадоксальную кинетику задержки NiO-НЧ в лёгких как в отношении её низкого равновесного уровня, так и в отношении быстроты его достижения (рис. 7), причём к концу 10-месячного периода модельный прогноз этой задержки находится в пределах 95%-ного доверительного интервала среднего экспериментального результата.

Выводы.

1. Многокамерная токсикокинетическая модель, в своё время развитая и экспериментально апробированная для анализа механизмов лёгочной задержки полидисперсных пылевых частиц микрометрового диапазона, успешно использо-

вана как базовая для такого же анализа в отношении наночастиц оксидов трёх химических элементов (железа, кремния и никеля).

2. Для этого потребовалось включить в структуру модели имитацию не только клеточно-опосредованных, но и нефизиологических механизмов лёгочного клиренса наночастиц, отложившихся при ингаляции (прежде всего, их растворения), вклад которых зависит от свойств конкретного нано-вещества, но вполне может доминировать.

3. Повреждение физиологических механизмов клиренса высокотоксичными наночастицами может привести к нелинейности кинетики их задержки в лёгких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Konyseva L.K., Morosova K.I. Development of a multicompartamental model of the kinetics of quartz dust in the pulmonary region of the lung during chronic inhalation exposure of rats. *Brit. J. Industr. Medic.* 181-172 : (3)49 ;1992.
2. Katsnelson B.A., Konyseva L.K., Sharapova N.Ye., Privalova L.I. Prediction of the comparative intensity of pneumoconiotic changes caused by chronic inhalation exposure to dusts of different cytotoxicity by means of a mathematical model. *Occupat. and Environ. Medic.* 180-173 : (3)5 ;1994.
3. Katsnelson B.A., Konyseva L.K., Privalova L.I., Sharapova N.Ye. Quartz dust retention in rat lungs under chronic exposure simulated by a multicompartamental model: further evidence of the key role of the cytotoxicity of quartz particles. *Inhalation Toxicology.* 7156-703: (7)9 ;1997.
4. Stöber W. POCK model simulations of pulmonary quartz dust retention data in extended inhalation exposures of rats. *Inhalation Toxicology.* : (4)11 ;1999 292-269.
5. Lang T., Buchanan D., Miller B. G., Donaldson K. Mathematical modeling to predict the responses to poorly soluble particles in rat lungs. *Inhalation Toxicology.* 409-403 : (3)12 ;2000.
6. Renwick L., Brown D., Cloutier K., Donaldson K. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup. Environ. Med.* :61 ;2004 447-442.
7. Stoeger T., Reinhard C., Takenaka Sh., Schroepel A., Karg E., Ritter B. Instillation of six different ultrafine carbon particles indicates a surface area threshold dose for acute lung inflammation in mice. *Environ. Health Perspect.* 333-328 : (3)114 ;2006.
8. Sager T.M., Porter D.W., Robinson V.A., Lindsley W.G., Schwegler-Berry V.A., Castranova V. Improved method to disperse nanoparticles in vitro and in vivo investigation of toxicity. *Nanotoxicol.* 129-118 :1;2007.
9. Grassian V.H., O'Shaughnessy P.T., Adamcakova-Dodd A., Pettibone J.M., Thorne P.S. Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm. *Environ. Health Perspect.* 402-397 :115 ;2007.
10. Neuberger M. *Umweltepидемиologie und Toxikologie von Nanopartikeln*, in: Gázo A., Greßler S., Schiemer F. (Eds), *Nano-Chancen und Risiken aktueller Technologien.* Springer, Wien - New York. 197-181 ;2007.
11. Warheit D.B., Reed K.L., Sayes C.M. A role for surface reactivity in TiO₂ and quartz-related nanoparticle pulmonary toxicity. *Nanotoxicol.* 187-181 :3 ;2009.
12. Liu J., Feng X., Wei L., Chen L., Song B., Shao L. The toxicology of ion-shedding zinc oxide nanoparticles. *Crit. Rev. Toxicol.* 384-348 : (4)46 ;2016.
13. 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 Persp.* 218-205 :35 ;1980.
14. Bellmann B., Muhle H., Creutzenberg

- O., Dasenbrock C., Klipper R., MacKenzie J. C., Morrow P., Mermelstein R. Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 313–300 :17 ;1991.
15. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Sutunkova M.P., Yeremenko O.S. Some peculiarities of pulmonary clearance mechanisms in rats after intratracheal instillation of magnetite (Fe₃O₄) suspensions with different particle sizes in the nanometer and micrometer ranges: Are we defenseless against nanoparticles? *Int. J. Occup. Environ. Health.* 52–508 :16 ;2010.
16. Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Konysheva L.K., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Minigalieva I.A., Solovyeva S.N., Grebenkina S.V., Zubarev I.V. On the contribution of the phagocytosis and the solubilization to the iron oxide nanoparticles retention in and elimination from lungs under long-term inhalation exposure. *Toxicology.* 28–19 :363;2016.
17. Solovyeva S.N., Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Gurvich V.B., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Shishkina T.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Shur V.Ya., Zubarev I.V., Kuznetsov D.K., Shishkina E.V. Interplay of the pulmonary phagocytosis response to, and the in vivo solubilization of amorphous silica nanoparticles deposited in lungs of rats under long-term inhalation exposures as determinants of their modest fibrogenicity and low systemic toxicity (experimental and mathematical modeling). In: *International Conference on Occupational Safety and Health*, 4th edition, London, U.K., *Journal of Nursing and Health Studies.* :3 ;2018 2825–2574.
18. Сутункова М.П., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Соловьёва С.Н., Гурвич В.Б., Бушуева Т.В., Сахаудинова Р.Р., Валамина И.Е., Макеев О.Г., Зубарев И.В., Минигалиева И.А., Клинова С.В., Шур В.Я., Грибова Ю.В., Царегородцева А.Е., Коротков А.В., Шуман Е.А., Шишкина Е.В. Оценка токсических эффектов наночастиц оксида никеля при ингаляционных воздействиях. *ЭнСО.* 29–24 :309;2018.
19. Ramahandran G. Assessing nanoparticle risk to human health. Elsevier, Amsterdam. 2016.
20. Maulderly J.L., McCunney R.G. Particle overload in the rat lung and lung cancer. Implications for human risk assessment. Taylor & Francis, Philadelphia, USA. 1997.
21. Anderson D.S., Patchin E.S., Silva R.M., Uyeminami D.L., Sharmah A., Guo T., Das G.K., Brown J.M., Shannahan J., Gordon T., Chen Lung Chi, Pinkerton K.E., Van Winkle L.S. Influence of particle size on persistence and clearance of aerosolized silver nanoparticles in the rat lung. *Toxicological sciences.* :2;144 ;2015 381–366.
22. Kolanjiyil A.V. Deposited nanomaterial mass transfer from lung airways to systemic regions. A thesis for MSc degree. Raleigh, NC. 2013.

B.A. Katsnelson¹, M.P. Sutunkova¹, L.K. Konysheva², S.N. Solovyeva¹, I.A. Minigalieva¹, V.B. Gurvich¹, L.I. Privalova¹

MULTI-CHAMBER MODEL AS AN INSTRUMENT FOR ANALYSIS OF THE TOXICOKINETIC ROLE OF SOLUBILITY OF ELEMENT OXIDE NANOPARTICLES AND PHAGOCYTOTIC REACTION TO THEIR DEPOSITION IN LUNGS IN CHRONIC INHALATION EXPOSURE

¹Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of the Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Russia

²Ekaterinburg Theological Seminary

The paper retraces the development of a mechanistic multi-chamber model describing particle retention in lungs in chronic inhalation exposures. This model was first developed and experimentally tested for various conditions of exposure to polydisperse dusts of SiO₂ or TiO₂, and later successfully used as a basis for analyzing patterns in the retention of nanoparticles (NP) having different chemical compositions (Fe₂O₃, SiO₂, NiO). The most significant adaptation of this model for exposure to element oxide NPs was due to the need to take into account not only the physiological mechanisms of their elimination, but also their solubility «in vivo». It has been found that the relative contribution of the latter might be different for nanoparticles of different nature and predominant in some cases. The modeling of NiO-NPs retention also suggests that damage to the physiological pulmonary clearance mechanisms by particularly toxic nanoparticles might result in lung toxicokinetics becoming nonlinear.

Keywords: nanoparticles, lung retention, multi-chamber models.

Материал поступил в редакцию 29.03.2019 г.

