

© Соловьева С.Н., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Чернышов И.Н., Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., 2020

УДК 615.9

Повышение устойчивости организма к вредному цитотоксическому действию наночастиц аморфного диоксида кремния

С.Н. Соловьева, М.П. Сутункова, И.А. Минигалиева, И.Н. Чернышов,
В.Б. Гурвич, Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

Резюме: Введение. Наночастицы аморфного диоксида кремния (НЧ АДК) являются одним из наиболее широко распространенных наноматериалов. Кроме того, промышленные аэрозоли конденсации, содержащие значительную долю НЧ АДК, спонтанно образуются при ряде пирометаллургических и сварочных технологий. Поэтому значительное число лиц подвергается воздействию частиц НЧ АДК в производственных условиях или через среду обитания, загрязняемую этими производствами, а также при применении этого наноматериала. Целью исследования стала разработка способа профилактики, основанного на повышении устойчивости организма к вредному цитотоксическому действию наночастиц аморфного диоксида кремния. Материалы и методы. Белые лабораторные крысы получали в течение месяца курс специально разработанного биопрофилактического комплекса (БПК) перед однократным интратрахеальным введением суспензии НЧ АДК в концентрации 0,5 мг/мл. Суспензия исследуемых НЧ АДК была получена с помощью лазерной абляции из тонких листовых мишеней соответствующего материала 99,99 % чистоты в стерильной деионизированной воде. Средний диаметр использованных НЧ АДК составил 43 ± 11 нм. Через 24 часа после введения суспензии оценивались цитологические (количество бронхоальвеолярных макрофагов и нейтрофилов и их отношение) и цитохимические показатели жидкости лаважа (БАЛЖ) (щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, амилаза, лактатдегидрогеназа). Биопрофилактический комплекс вводился животным вместе с кормом и питьем. В состав БПК были включены глютамат натрия, рыбий жир, богатый полиненасыщенными жирными кислотами класса омега-3, йод и антиоксидантный комплекс (селен, кверцетин в виде рутина и витамины А, Е, С). Заключение. Анализ полученных экспериментальных данных свидетельствует о том, что изменения как цитологических, так и биохимических показателей бронхоальвеолярного лаважа свидетельствуют о благоприятном эффекте снижения цитотоксичности под влиянием проведенного курса биологической профилактики при действии наночастиц аморфного диоксида кремния.

Ключевые слова: наночастицы аморфного диоксида кремния, цитотоксичность, биопрофилактика.
Для цитирования: Соловьева С.Н., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Чернышов И.Н., Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. Повышение устойчивости организма к вредному цитотоксическому действию наночастиц аморфного диоксида кремния // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 11 (332). С. 62–66. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-332-11-62-66>

Increasing the Resistance of the Body to Adverse Cytotoxic Effects of Amorphous Silicon Dioxide Nanoparticles

S.N. Solovyeva, M.P. Sutunkova, I.A. Minigalieva, I.N. Chernyshov, V.B. Gurvich, B.A. Katsnelson, L.I. Privalova
Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers,
30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

Summary. Introduction: Amorphous silicon dioxide nanoparticles (SiNPs) are among the most common nanomaterials today. Besides, industrial aerosols formed by condensation and containing a significant proportion of SiNPs are spontaneously produced by a number of pyrometallurgical and welding processes. A significant number of individuals are therefore exposed to SiNPs in the occupational setting or polluted ambient air and while using this nanomaterial. The purpose of our experimental study was to develop a preventive method promoting the resistance of the organism to adverse cytotoxic effects of amorphous silicon dioxide nanoparticles. Materials and methods: White laboratory rats received a monthly course of a specially developed bioprophylactic complex (BPC) before a single intratracheal instillation of a SiNPs suspension at a concentration of 0.5 mg/mL. The suspension was obtained by laser ablation of thin sheet targets of the appropriate material of 99.99 % purity in sterile deionized water. The average diameter of SiNPs was 43 ± 11 nm. Cytological (the number of bronchoalveolar macrophages and neutrophils and their ratio) and cytochemical indices of the bronchoalveolar lavage (BAL) fluid (alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, amylase, and lactate dehydrogenase) were evaluated at 24 hours after the injection. The bioprophylactic complex was administered to the animals with feed and drink and included monosodium glutamate, fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), iodine, and an antioxidant complex of selenium, quercetin (rutoside), and vitamins A, E, and C. Conclusions: Our findings show that changes in both cytological and biochemical BAL parameters proved a positive health effect of premedication that helped reduce cytotoxicity of SiNPs exposure.

Keywords: amorphous silicon dioxide nanoparticles, cytotoxicity, bioprophylaxis.

For citation: Solovyeva SN, Sutunkova MP, Minigalieva IA, Chernyshov IN, Gurvich VB, Katsnelson BA, Privalova LI. Increasing the resistance of the body to adverse cytotoxic effects of amorphous silicon dioxide nanoparticles. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; (11(332)):62–66. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-332-11-62-66>

Author information: Solovyeva S.N., <https://orcid.org/0000-0001-8580-403X>; Sutunkova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>; Minigalieva I.N., <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>; Chernyshov I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2018-5386>; Gurvich V.B., <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>; Katsnelson B.A., <https://orcid.org/0000-0001-8750-9624>; Privalova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-1442-6737>.

Введение. Наночастицы аморфного диоксида кремния (НЧ АДК) являются одним из наиболее широко распространенных наноматериалов [1]. Кроме того, промышленные аэрозоли конденсации, содержащие значительную долю НЧ АДК, спонтанно образуются при ряде пирометаллургических и сварочных технологий [2]. Поэтому значительное число лиц подвергается

воздействию НЧ АДК в производственных условиях или через среду обитания, загрязняемую этими производствами, а также при применении этого наноматериала [3–5].

Опубликованы эпидемиологические и экспериментальные данные (*in vivo*, *in vitro*), в которых показано, что НЧ АДК обладают вредным действием, включая его пульмонотоксичность [6–10].

Поэтому высокую актуальность представляет задача целенаправленного повышения устойчивости к вредному действию наночастиц аморфного диоксида кремния. Особо значимым проявлением этого действия является цитотоксичность. Повышение устойчивости к цитотоксическим эффектам ведет к возможному снижению пульмонотоксичности. Научным коллективом, в который входят соавторы статьи, разрабатывается и внедряется такой подход, как биологическая профилактика, направленная на повышение устойчивости организма к токсическим воздействиям [11–13]. Исследования, проведенные ранее, показали эффективность различных биопрофилактических средств (включая глутамат натрия, йод, антиоксиданты) против вредных эффектов (фиброгенности и цитотоксичности) диоксида кремния [14–18].

Однако информационный поиск не обнаружил примеров испытания или хотя бы теоретического обоснования средств биологической защиты (биопротекторов) от неблагоприятных эффектов НЧ АДК, включая их цитотоксичность.

На основе изучения данных современной литературы и опыта собственных исследований был разработан состав биопрофилактического комплекса (БПК), нацеленного на снижение вредного цитотоксического действия НЧ АДК. Особое значение имеет мембраностабилизирующее действие глутамата, поскольку оно может препятствовать повреждению митохондрий и тем самым – оксидативному стрессу, который, по современным представлениям, является одним из основных механизмов цитотоксического действия [19].

Кроме того, в состав БПК были включены:

– йод, поскольку ранее было экспериментально доказано существенное ослабление фиброобразования, вызванное действием микрометрических частиц кристаллического диоксида кремния [18, 20];

– антиоксиданты: селен и витамины Е, С, А, рутин (гликозид кверцетина, относящийся к группе флавоноидов) – в связи с известной ролью прооксидантного свободнорадикального «взрыва», индуцируемого различными наночастицами, как одного из ключевых первичных механизмов их цитотоксичности [13, 21], а также в патогенезе силикоза [18]. Кверцетин в виде рутина также рекомендуется к использованию в рамках антифиброзной терапии, поскольку

способен снижать интенсивность воспалительных процессов, ингибируя инфильтрацию макрофагов [22];

– препарат рыбьего жира, богатый не только вышеупомянутыми витаминами А и D3, но и полиненасыщенными жирными кислотами класса омега-3, внутриклеточными производными которых являются эйкозаноиды, активирующие репликацию ДНК, тем самым играя важную роль в репарации ее повреждений.

Состав БПК представлен в табл. 1.

Механизмы защитного действия входящих в комплекс биопротекторов сложны и, по-видимому, взаимно потенцируют друг друга.

Целью данного исследования является разработка способа профилактики, основанного на повышении устойчивости организма к вредному цитотоксическому действию НЧ АДК.

Материалы и методы. Исследование проводилось на аутбредных белых крысах-самках, распределенных случайным образом на 4 группы по 10 животных. Суспензия НЧ АДК вводилась крысам в концентрации 0,5 мг/мл. Интратрахеальная инстиляция водных суспензий НЧ либо стерильной деионизированной воды без частиц (контроль) осуществлялась под контролем зрения (с помощью специальной воронки и лобного рефлектора) крысе под эфирным рауш-наркозом. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей¹.

Суспензия исследуемых НЧ АДК была получена и охарактеризована в рамках специального договора в Центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета с помощью лазерной абляции из тонких листовых мишеней соответствующего материала 99,99%-й чистоты в стерильной деионизированной воде.

Форма и размер частиц были охарактеризованы с использованием сканирующей электронной микроскопии (рисунок).

Средний диаметр использованных в эксперименте НЧ АДК составил 43 ± 11 нм.

Половина животных, подвергавшихся воздействию изучаемых наночастиц, на протяжении 4 недель перед этим получали ежедневно в рабочие дни (5 раз в неделю) с кормом и

Таблица 1. Способ введения и дозировка в эксперименте компонентов биопрофилактического комплекса, направленного против вредного действия наночастиц аморфного диоксида кремния

Table 1. Routes of administration and experimental doses of bioprotectors against adverse health effects of amorphous silicon dioxide nanoparticles

Биопротектор / Bioprotector	Способ введения и оцененная доза на 1 крысу / Routes of administration and the estimated dose per rat
Глутаминат натрия / Monosodium glutamate	В питье, 160 мг (1,5 % раствор вместо воды) / Per os, 160 mg (a 1.5 % solution instead of water)
Йодид калия / Potassium iodide	С кормом, 4 мкг / Per os, in feed, 4 µg
Витамины А, Е, С, селен / Vitamins A, E, and C, selenium	С кормом, 0,014 мг бета-карогина; 0,06 мг альфа-токоферола ацетата; 2,65 мг кислоты аскорбиновой; 0,08 мкг селена / Per os, in feed, 0.014 mg of beta-carotene, 0.06 mg of alpha-tocopherol acetate, 2.65 mg of ascorbic acid, and 0.08 µg of selenium
Рутин / Rutin	С кормом, 2,5 мг / Per os, in feed, 2.5 mg
Рыбий жир, богатый Омега-3 ПНЖК / Fish oil rich in omega-3 PUFAs	С кормом 1 капля, что приблизительно соответствует содержанию ПНЖК Омега-3 – 13,3 мг, витамина А – 0,013 мг, витамина D3 – 0,04 мкг / Per os, in feed, one drop containing approx. 13.3 mg of omega-3 PUFAs, 0.013 mg of vitamin A, and 0.04 µg of vitamin D3

¹ Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях: ETS N 123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

питьем биопротективного комплекса (БПК), отдельная группа крыс получала только БПК.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) осуществлялся спустя 24 часа после инстилляции. У крыс под гексеналовым наркозом в препарированную трахею вводилась канюля, соединенная со шприцом Люэра, содержащим 10 мл физиологического раствора. Жидкость поступала в легкие медленно под тяжестью поршня при вертикальном положении животного и шприца. Затем крысу и шприц поворачивали на 180°, и бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) перетекала обратно в шприц. Извлеченные промывные воды помещались в силиконизированные охлажденные пробирки.

Аликвотная проба промывной жидкости набиралась в меланжер для белых кровяных телец вместе с 3%-й уксусной кислотой и метиленовым синим. Подсчет клеток велся с помощью камеры Горяева методом оптической микроскопии. Для цитологического исследования БАЛЖ центрифугировали в течение 4 мин при 1000 об./мин., затем жидкость декантировалась, а из осадка готовились мазки на два предметных стекла. После просушивания на воздухе мазки фиксировались метиловым спиртом и окрашивались азу-эозином. Мазки микроскопировались с иммерсией при увеличении 1000×. Дифференциальный подсчет для определения процента альвеолярных макрофагов (АМ), нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) и прочих клеток проводился до общего числа подсчитанных клеток, равного 100. С учетом общего числа клеток в БАЛЖ эти проценты пересчитывались на абсолютное число АМ и НЛ.

Биохимические показатели супернатанта БАЛ (щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза,

гамма-глутамилтранспептидаза, амилаза, лактат-дегидрогеназа) оценивались на биохимическом анализаторе «Кобас Интегра» с использованием соответствующих диагностических наборов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы MS Excel; достоверность различий между группами определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различие между средними величинами считалось статистически значимым, если вероятность его случайного происхождения не превышала 0,05 ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Результаты цитологической оценки бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) через 24 часа после интратрахеального введения крысам суспензии наночастиц аморфного диоксида кремния представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, под влиянием НЧ АДК отмечается увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов и тенденция к увеличению общего числа клеток в бронхоальвеолярном лаваже. Также заметен рост отношения числа НЛ/АМ в сравнении с контролем. Последнее является надежным и чувствительным показателем для сравнительной оценки цитотоксического действия изучаемых частиц, что подтверждено многими независимыми экспериментальными исследованиями [19, 23]. Под влиянием биопротективного комплекса перечисленные цитологические характеристики БАЛЖ (число нейтрофильных лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и отношение числа НЛ/АМ) у крыс, которые в течение месяца перед интратрахеальной инстилляцией НЧ АДК получали БПК, были снижены до уровня контрольных значений.

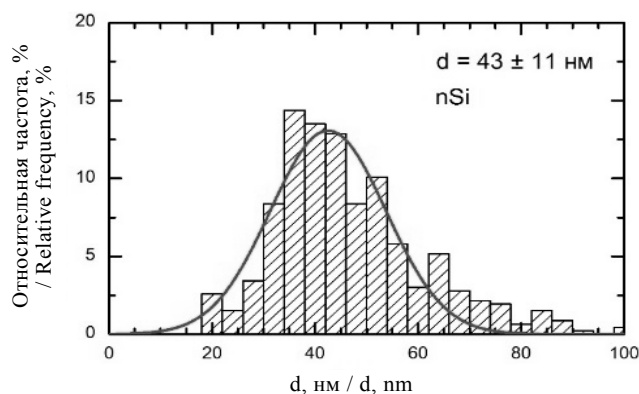


Рисунок. Распределение наночастиц аморфного диоксида кремния по диаметру, nm
Figure. Diameter distribution of amorphous silicon dioxide nanoparticles, nm

Таблица 2. Цитологическая картина БАЛ через 24 часа после интратрахеального введения крысам суспензии НЧ АДК (в дозе 0,5 мг/мл) и/или биопротективного комплекса ($\bar{X} \pm S_x$)

Table 2. Results of cytologic evaluation of bronchoalveolar lavage fluid 24 hours after intratracheal instillation of suspended amorphous silicon nanoparticles (SiNPs, 0.5 mg/mL) and/or administration of the bioprotective complex (BPC) in rats ($\bar{X} \pm S_x$)

Что введено / Administered preparations	Число клеток, 10^6 / Number of cells, 10^6			НЛ/АМ / NL/AM
	Общее / Total	Альвеолярные макрофаги (АМ) / Alveolar macrophages (AM)	Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) / Neutrophilic leukocytes (NL)	
Контроль / Control	2,27 ± 0,44	1,20 ± 0,29	1,06 ± 0,33	1,25 ± 0,40
НЧ АДК / SiNPs	4,1 ± 0,89	1,27 ± 0,25	2,79 ± 0,73*	2,50 ± 0,44*
НЧ АДК + БПК / SiNPs +BPC	2,64 ± 0,64	1,28 ± 0,14	1,35 ± 0,63	1,34 ± 0,54
БПК / BPC	2,10 ± 0,29	1,31 ± 0,18	0,79 ± 0,27	0,76 ± 0,30

Примечание: знаком «*» отмечены значения, имеющие статистически значимое отличие от контрольной группы (по t-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$).

Note: * values having a statistically significant difference from the control group ($p \leq 0,05$).

Таблица 3. Биохимические показатели супернатанта БАЛ через 24 часа после интратрахеального введения крысам суспензии НЧ АДК (в дозе 0,5 мг в 1 мл) и/или биопрофилактического комплекса ($\bar{X} \pm S_x$)

Table 3. Biochemical indicators of the BAL supernatant at 24 hours after intratracheal instillation of suspended SiNPs (0.5 mg/mL) and/or administration of the bioprophylactic complex (BPC) in rats ($\bar{X} \pm S_x$).

Показатели / Indicators	Контроль интактный / Intact control	НЧ АДК / SiNPs	НЧ АДК + БПК / SiNPs + BPC	БПК / BPC
Щелочная фосфатаза, Е/л / Alkaline phosphatase, U/L	38,68 $\pm$ 4,58	45,83 $\pm$ 4,65*	30,99 $\pm$ 3,22	33,95 $\pm$ 4,35
Аланинаминотрансфераза, Е/л / Alanine aminotransferase, U/L	0,39 $\pm$ 0,10	1,59 $\pm$ 0,35**	0,33 $\pm$ 0,11	0,72 $\pm$ 0,18
Амилаза, Е/л / Amylase, U/L	18,59 $\pm$ 5,02	39,19 $\pm$ 8,37**	9,19 $\pm$ 3,48	17,67 $\pm$ 5,05
Гамма-глутамил-транспептидаза, Е/л / Gamma-glutamyl transpeptidase, U/L	3,19 $\pm$ 0,39	4,58 $\pm$ 0,40**	2,27 $\pm$ 0,52	2,34 $\pm$ 0,50
Лактатдегидрогеназа, Е/л / Lactic dehydrogenase, U/L	41,55 $\pm$ 3,14	58,33 $\pm$ 9,22*	34,54 $\pm$ 5,59	36,85 $\pm$ 4,55

Примечание: знаком «*» отмечены значения, имеющие статистически значимое отличие от контрольной группы; знаком «+» – от группы НЧ АДК + БПК (по t-критерию Стьюдента при $p \leq 0,05$).

Note: * values having a statistically significant difference from the control group; + – from the SiNPs+BPC group ($p \leq 0.05$).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, при интратрахеальном введении наночастиц аморфного диоксида кремния в супернатанте БАЛ отмечалось статистически значимое увеличение содержания щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, амилазы, гамма-глутамилтранспептидазы и лактатдегидрогеназы – типичные эффекты цитотоксичных частиц [24, 25]. У группы животных, получавших предварительно курс биопрофилактического комплекса до интратрахеального введения суспензии НЧ АДК, все эти показатели нормализовались, то есть не имели статистически значимых отличий от соответствующих контрольных величин. Все цитологические и биохимические показатели у крыс дополнительной контрольной группы (БПК) не отличались от контрольных значений, что свидетельствует о безвредности самого биопрофилактического комплекса.

В целом анализ полученных экспериментальных данных подтверждает, что изменения как цитологических, так и биохимических показателей бронхоальвеолярного лаважа свидетельствуют о благоприятном эффекте снижения цитотоксичности НЧ АДК под влиянием проведенного курса биологической профилактики.

Заключение

Впервые проведена оценка биопрофилактического комплекса, состоящего из глутамата натрия, рыбьего жира, препарата йода и антиоксидантного комплекса (селен, рутин и витамины А, Е, С), по цитологическим и биохимическим показателям бронхоальвеолярного лаважа. Показана эффективность перорального применения комплекса, состоящая в существенном ослаблении цитотоксического действия наночастиц аморфного диоксида кремния.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования – Привалова Л.И., Соловьева С.Н., Сутункова М.П., Кацнельсон Б.А.; сбор и обработка материала, статистическая обработка – Соловьева С.Н., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Чернышов И.Н., Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И.; написание текста – Привалова Л.И., Соловьева С.Н.; редактирование – Минигалиева И.А.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 1, 3–10, 12–17, 22 см. References)

- Сутункова М.П., Соловьева С.Н., Кацнельсон Б.А. и др. Некоторые особенности реакции организма на хроническую ингаляцию SiO₂-содержащих субмикронных (преимущественно наноразмерных) частиц реального промышленного аэрозоля // Токсикологический вестник. 2017. № 3 (144). С. 17–26.
- Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П. и др. Биопрофилактика в системе управления профессиональными рисками, связанными с воздействием металлосодержащих наночастиц // Гигиена и санитария. 2017. Т. 96. № 12. С. 1187–1191.
- Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И. и др. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. Екатеринбург: Издательство УрО РАН, 1995. 326 с.
- Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Принципы биологической профилактики профессиональной и экологической обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ. Екатеринбург: МНЦПиОЗРП, 1999. 107 с.
- Пластелина Ю.В., Привалова Л.И., Терешин Ю.С. и др. Тормозящее действие йода на развитие экспериментального силикоза при перкутанном воздействии // Медицина труда и пром. экология. 1996. № 7. С. 16–20.
- Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний // Российский медицинский журнал. 2003. № 21. С. 1185–1189.
- Денисенко С.А., Леканова С.С., Домнин С.Г. и др. Прогнозирование действия пылевых частиц различных форм кремнезема на организм с учетом их физико-химических свойств. Пособие для врачей. Екатеринбург, 2003. 23 с.
- Шапиро Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний легких. М.: Ретроспектив, 2005. 245 с.
- Добрых В.А., Мун И.Е., Ковалева О.А. и др. Диагностическое значение цитологического исследования секрета нижних дыхательных путей // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 1. С. 125–129.

References

- Napierska D, Thomassen L, Lison D, *et al.* The nanosilica hazard: another variable entity. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7, 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-39>
- Sutunkova MP, Solovyeva SN, Katsnelson BA, *et al.* Some peculiarities of the organism's responses to a long-term inhalation of silica-containing submicron (predominantly, nanoscale) particles in a real industrial aerosol. *Toksikologicheskii Vestnik.* 2017; (3(144)):17-26. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-17-26>
- Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, *et al.* Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol.* 2015; 6:1769–1780. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjnano.6.181>

4. Thakkar A, Raval A, Chandra S, *et al.* A comprehensive review of the application of nano-silica in oil well cementing. *Petroleum*. 2019; 6(2):123-129. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.petlm.2019.06.005>
 5. Shin-Woo Ha, Weiss D, Weitzmann M, *et al.* Applications of silica-based nanomaterials in dental and skeletal biology. In: *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry (Second Edition)*. Subramani K, Ahmed W, editors. Elsevier; 2019. P. 77-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2017-0-03524-3>
 6. Du Z, Zhao D, Jing L, *et al.* Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovasc Toxicol*. 2013; 13(3):194-207. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12012-013-9198-y>
 7. Guo C, Yang M, Jing L, *et al.* Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Int J Nanomedicine*. 2016; 11:5257-5276. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S112030>
 8. Park EJ, Park K. Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicol Lett*. 2009; 184(1):18-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.10.012>
 9. Petrick L, Rosenblat M, Paland N, *et al.* Silicon dioxide nanoparticles increase macrophage atherogenicity: Stimulation of cellular cytotoxicity, oxidative stress, and triglycerides accumulation. *Environ Toxicol*. 2016; 31(6):713-723. DOI: <https://doi.org/10.1002/tox.22084>
 10. Sergeant JA, Paget V, Chevillard S. Toxicity and genotoxicity of nano-SiO₂ on human epithelial intestinal HT-29 cell line. *Ann Occup Hyg*. 2012; 56(5):622-630. DOI: <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes005>
 11. Privalova LI, Katsnelson BA, Minigalieva IA, *et al.* Biological prophylaxis in the system of the management of occupational risk due to exposure of metal-containing nanoparticles. *Gigiena i Sanitariya*. 2017; 96(12):1187-1191. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1187-1191>
 12. Privalova LI, Katsnelson BA, Sutunkova MP, *et al.* Looking for biological protectors against adverse health effects of some nanoparticles that can pollute workplace and ambient air (a summary of authors' experimental results). *J Environ Prot*. 2017; 8(8):844-866. DOI: <https://doi.org/10.4236/jep.2017.88053>
 13. Katsnelson BA, Privalova LI, Sutunkova MP, *et al.* Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. In: *Bioactivity of engineered nanoparticles*. Yan B, Zhou H, Gardea-Torresdey J, editors. Springer, 2017. Ch. 11. P. 259-319. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5864-6>
 14. Katsnelson BA, Morosova KI, Velichkovski BT, *et al.* Antisilikotische Wirkung von Glutamat. *Arbeitsmed. Sozialmed. Praventivmed*. 1984; 19(7):153-156. (In German).
 15. Morosova KI, Katsnelson BA, Rotenberg YuS, *et al.* A further experimental study of the antisilicotic effect of glutamate. *Br J Ind Med*. 1984; 41(4):518-525.
 16. Katsnelson BA, Polzik EV, Privalova LI. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis. *Environ Health Perspect*. 1986; 68:175-185.
 17. Katsnelson BA, Polzik EV, Morosova KI, *et al.* Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis. *Environ Health Perspect*. 1989; 82:311-321.
 18. Katsnelson BA, Alekseeva OG, Privalova LI, *et al.* [Pneumoconioses: pathogenesis and biological prevention.] Yekaterinburg: UrO RAN Publ., 1995. 326 p. (In Russian).
 19. Katsnelson BA, Degtyareva TD, Privalova LI. [Principles of biological prevention of occupational and environmental diseases related to exposures to inorganic substances.] Yekaterinburg: MNTSPiOZRP Publ., 1999. 107 p. (In Russian).
 20. Plastilina YuV, Privalova LI, Tereshin YuS, *et al.* [The inhibitory effect of iodine on the development of experimental silicosis following percutaneous exposure.] *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 1996; (7):16-20. (In Russian).
 21. Kapelko VI. [Active forms of oxygen, antioxidants and heart disease prevention.] *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2003; (21):1185-1189. (In Russian).
 22. Li X, Jin Q, Yao Q, *et al.* The flavonoid quercetin ameliorates liver inflammation and fibrosis by regulating hepatic macrophages activation and polarization in mice. *Front Pharmacol*. 2018; 9:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00072>
 23. Denisenko SA, Lekanova SS, Domnin SG, *et al.* [Prediction of health effects of particulate matter of various forms of silica in view of their physicochemical characteristics: A guide for physicians.] Yekaterinburg, 2003. 23 p. (In Russian).
 24. Shapiro NA. [Lung cytopathology.] Moscow: Reprotsentr Publ., 2005. P. 245. (In Russian).
 25. Dobrykh VA, Mun IE, Kovaleva OA, *et al.* Diagnostic value of cytological examination of lower respiratory tract secretions. *Dal'nevostochnyi Meditsinskii Zhurnal*. 2013; (1):125-129. (In Russian).
-
- Контактная информация:**
Привалова Лариса Ивановна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора
e-mail: privalovali@yahoo.com
- Corresponding author:**
Larisa I. Privalova, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory for Scientific Foundations of Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers
e-mail: privalovali@yahoo.com

Статья получена: 23.06.2020
Принята в печать: 06.11.2020
Опубликована: 30.11.2020

