

УДК 544.77: 546.74: 54-[31+36]: 576.[34+35+36]: 57.044: 613.6.027: 613.2.099
DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.18

Читать
онлайн



Обзорная статья

ОЦЕНКА РИСКА НИКЕЛЬСОДЕРЖАЩИХ НАНОМАТЕРИАЛОВ: ХАРАКТЕРИСТИКА ОПАСНОСТИ *IN VIVO*

И.В. Гмошинский¹, С.А. Хотимченко^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

*Наночастицы (НЧ) никеля (Ni) и его соединений имеют широкие перспективы использования в качестве катализаторов в химической, фармацевтической и пищевой промышленности, конструкционных материалов в электронике и фотонике, при производстве источников тока, медицинских лекарственных и диагностических препаратов, пестицидов. Объем годового производства этих веществ в наноформе измеряется десятками тонн и будет в дальнейшем еще более возрастать. Наноформы Ni и его соединений, по данным многочисленных исследований, обладают токсичностью в отношении многих типов клеток, стимулируют процессы апоптоза и могут вызывать злокачественную трансформацию *in vitro*. Это указывает на данную группу наноматериалов как возможный источник риска для здоровья человека. Необходимым звеном в оценке риска является количественная характеристика опасности, то есть установление токсических и максимальных недействующих доз наноматериала при его поступлении в организм через дыхательные пути, неповрежденную кожу и желудочно-кишечный тракт. В экспериментах *in vivo* на лабораторных животных для Ni-содержащих наноматериалов отмечены общетоксическое, органотоксическое (включая гепатотоксическое и кардиотоксическое), атерогенное, аллергенное, иммунотоксическое действия, репродуктивная токсичность. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о наличии у всех Ni-содержащих наноматериалов генотоксичности и мутагенности, хотя сведения об их возможном канцерогенном потенциале ограничены. Факторами, определяющими токсичность Ni и его соединений в наноформе, являются их способности к проникновению через биологические барьеры и высвобождению свободных ионов Ni⁺⁺ в биологических средах.*

*В обзоре выполнен анализ и обобщение данных о проявлениях токсичности *in vivo* и действующих токсических дозах при различных путях поступления в организм Ni и его соединений в наноформе за период преимущественно с 2011 г.*

Ключевые слова: никель, оксид никеля, наночастицы, генотоксичность, аллергенность, репродуктивная токсичность, канцерогенность, производственная экспозиция, оценка риска.

Наночастицы (НЧ) никеля (Ni) и его соединений используются в качестве катализаторов в химической, фармацевтической и пищевой промышленности, конструкционных материалов в электронике и фотонике, при производстве источников тока, медицинских лекарственных и диагностических препаратов, пестицидов. Объем годового производства этих веществ в наноформе измеряется десятками тонн и будет в дальнейшем еще более возрастать [1].

Очевидно, что НЧ Ni и его соединений относятся к нанотехнологической продукции, экспозиция к которой у работников предприятий, потребителей различных видов продукции и населения имеет широкие перспективы увеличения в ближайшее

время, что с неизбежностью ставит вопрос об оценке возникающих при этом рисков [2]. Многие экспериментальные и эпидемиологические исследования показали, что металлический никель и его соединения обычной формы дисперсности являются канцерогенами [3]. На основании этих данных Международное агентство по исследованию рака (IARC) классифицировал соединения Ni (II) как группу 1 (канцерогенные для человека), тогда как металлический Ni классифицируется как группа 2B (возможно, канцероген для человека). Соединения Ni также являются активными аллергенами [4, 5].

В предыдущем обзоре, обобщившем данные научной литературы за период преимущественно

© Гмошинский И.В., Хотимченко С.А., 2021

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: gmosh@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-53-71; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3671-6508>).

Хотимченко Сергей Анатольевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ведущий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий (e-mail: hotimchenko@ion.ru; тел.: 8 (495) 698-52-35; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5340-9649>).

с 2011 по 2020 г., мы показали, что НЧ металлического Ni, его соединений (NiO , Ni(OH)_2), а также никелевые нановолокна и наностержни являются высокотоксичными для клеток различных типов, включая клетки бронхолегочного эпителия, печени, почек, тонкой кишки, центральной нервной системы, репродуктивных органов. Механизмы цитотоксичности при этом включают развитие окислительного стресса, нарушение функции клеточных мембран и митохондрий, экспрессию ядерных транскрипционных факторов, каспаз и протоонкогенов. В совокупности это свидетельствует о высоком уровне потенциальной опасности Ni-содержащих наноматериалов в случае их поступления в организм. Однако данные модельных исследований *in vitro* с использованием клеточных культур не позволяют дать количественной оценки опасности, так как не учитывают особенности проникновения наноматериала через биологические барьеры, его способности к биоаккумуляции и биотрансформации.

Целью настоящего обзора является анализ и обобщение данных о действующих токсических дозах Ni-содержащих наноматериалов при различных путях их поступления в организм лабораторных животных и о наблюдаемых при этом проявлениях токсического действия, а также возможных отдаленных неблагоприятных эффектах. При этом основное внимание уделяется данным, опубликованным в течение последнего десятилетия (в период с 2011 г.), представленным в источниках, удовлетворяющих требованиям научной достоверности и полноты, и содержащимся в международных реферативных базах данных PubMed, WoS и Scopus.

Исследования *in vivo*. «Входными воротами» НЧ Ni при экспонировании ими организма являются дыхательные пути, пищеварительный тракт и, предположительно, кожа. В случаях медицинского применения Ni-содержащих наноматериалов в тераностике возможна ситуация их парентерального (внутривенного) введения. Кроме того, не исключается высвобождение наночастиц Ni из внедренных в организм имплантов. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть токсические эффекты Ni-содержащих наноматериалов при всех этих путях поступления.

Парентеральное введение. При однократном внутривенном введении крысам Sprague Dawley НЧ Ni в дозах 1; 10 и 20 мг/кг отмечали острое воспалительное поражение легких, печени и селезенки, а также острую кардиотоксичность. Гистопатологическое исследование показало изменения печени, масса которой увеличивалась дозозависимо, а также легких, селезенки и других органов [6].

В своей работе A. Marzban et al. [7] описывают, что самцы крыс получали внутривенные инъекции суспензии НЧ NiO или микронизированного порошка NiO в дозах 0, 10, 25 и 50 мг/кг ежедневно на протяжении 8 сут. Выявлено снижение запасов восстановленного глутатиона и повышение уровня малонового диальдегида при введении обеих форм,

в случае НЧ дополнительно отмечалось повышение активности глутатион-S-трансферазы и каталазы. Гистопатологическое исследование показало наличие некроза, гиперемии, глиоза и губчатого изменения мозговой ткани для обоих вводимых препаратов.

Б.А. Кацнельсон с соавт. [2, 8] сообщают о результатах внутривенного введения крысам суспензий НЧ NiO диаметром 17 нм, Mn_3O_4 (18 нм) или их смеси три раза в неделю на протяжении шести недель. В случаях введения обоих видов НЧ выявлены функциональные и гистологические нарушения в головном мозге, печени, селезенке и почках. Математический анализ данных на основе методологии Response Surface выявил разнообразие комбинированных токсических воздействий, зависящих от природы, размера и концентрации частиц.

При введении самцам и самкам мышей внутривенно НЧ NiO в дозе 20 или 50 мг/кг массы тела на протяжении 14 сут у самцов отмечалось повышение уровня мочевины в плазме крови, активности супероксиддисмутазы (SOD) и уровня малонового диальдегида в печени, снижение активности каталазы в сердце и почках. У самок преобладали признаки снижения общего белка и альбумина плазмы, снижение активности SOD в легких и повышение уровня малонового диальдегида (MDA) в печени [9].

В экспериментах на крысах-самцах Sprague Dawley, получавших внутривенно НЧ Ni в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 90 сут, отмечали значительные нарушения биохимических и гематологических показателей, развитие окислительного стресса, нарушения морфологии почек и печени. Экстракт из коры кассии *Cinnamomum cassia* (коричник) в дозе 175–225 мг/кг массы тела, вводимый перорально, ингибировал токсическое действие НЧ [10].

Введение в дыхательные пути. Интратрахеальные и орофарингеальные инстилляции наноматериалов часто применяются в токсикологических исследованиях как модель респираторной экспозиции. По сравнению с ингаляционным путем введения они позволяют более точно учитывать дозу наноматериала, получаемого каждым животным, хотя и имеются особенности в распределении в дыхательных путях частиц различного размера и химического состава при этих альтернативных путях экспонирования. При этом используются как острая, так и различные подострые схемы экспозиции.

В раннем исследовании [11] НЧ NiO размером 8 нм, агрегированные в кластеры 26 нм, вводили самцам крыс Wistar однократно интратрахеально в дозе 0,33–0,66 мг/кг. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), начиная с третьих суток опыта, выявлено повышение содержания индуцированных цитокинами хемоаттрактантов нейтрофилов CINC-1, $-2\alpha\beta$ и -3 . Изменения сохранялись вплоть до 6 месяцев после введения. Эта работа явилась, по-видимому, первым подтверждением того, что даже при однократном введении НЧ NiO вызывают стойкий воспалитель-

ный ответ в легких. В аналогичной по дизайну работе повышение уровней CINC-2 α β и CINC-3 в БАЛ отмечалось через 3 дня, неделю, 3 и 6 месяцев после однократного интратрахеального введения крысам-самцам Wistar по 3,3 мг/кг наноструктурного агрегированного NiO с размером первичных НЧ 8,4 нм [12]. У крыс, однократно интратрахеально получавших НЧ NiO 26 нм в дозе 0,2 мг, в интервале времени 3 дня – 6 месяцев после введения наблюдали инфильтрацию альвеолярных макрофагов, длительное увеличение уровня MIP-1 α и транзиторное – интерлейкинов (IL) – IL-1 α , IL-1 β и MCP-1 в лизатах легочной ткани и БАЛ [13]. Таким образом, хемокины играют важную роль в развитии легочного воспаления, вызванного Ni-содержащими НЧ.

Сферические и имеющие неправильную форму НЧ и нановолокна NiO, вводимые однократно интратрахеально самцам крыс F 344 в дозах 0,67–6,0 мг/кг массы тела, демонстрировали транслокацию в грудные лимфоузлы, где подвергались частичному растворению и биодеградации под воздействием окислителей, продуцируемых клетками иммунной системы. Скорость растворения, окисления и клиренса нановолокон Ni была значительно выше, чем для НЧ двух видов [14].

Связь между клиренсом из легких различных Ni-содержащих наноматериалов и их растворимостью была изучена также в работе [15]. Показано, что НЧ NiO обладали большей легочной токсичностью, чем микрочастицы (МЧ), поскольку они быстрее растворялись с высвобождением ионов Ni⁺⁺, что было воспроизведено *in vitro* с использованием искусственной альвеолярной жидкости. Пиковый ответ маркеров воспаления в легких крыс отмечается *in vivo* в интервале от одной недели до одного месяца, и в гораздо меньшей степени в период – до 3 сут, что согласовалось с характерным временем растворения НЧ *in vitro*, которое составляет порядка одной недели. На роль растворимости Ni-содержащих наноматериалов и адсорбции на их поверхности компонентов сурфактанта в проявлениях ими легочной токсичности указывают и данные работы [16], в которой эффекты НЧ NiO у мышей при фарингеальной аспирации различались в зависимости от состава дисперсионной среды, включая фосфатно-солевой буфер, раствор альбумина, неионного детергента и фосфолипидов, имитирующих состав сурфактанта.

НЧ NiO в виде суспензии, вводимые однократно интратрахеально крысам, вызывали через 3–28 суток стойкое легочное воспаление с пролиферацией воспалительных клеток, альвеолярным протеинозом и продукцией цитокинов. Экспрессия *Nlrp3* была повышена наряду с гиперэкспрессией каспазы 1 (p20) и IL-1 β , выделение которого подавлялось при действии ингибитора каспазы на макрофаги *ex vivo*. Предполагается, что НЧ NiO индуцируют активацию NLRP3-инфламмосомы, для чего требуется поглощение частиц клетками и выработка реакционноспособных форм кислорода (PCK) [17].

При однократном интратрахеальном введении крысам Sprague-Dawley в дозе 4–20 мг/кг НЧ Ni диаметром 41 нм и соответствующих МЧ (350 нм) через 14 сут воспроизведено воспалительное повреждение легких, печени и почек, гиперпластические изменения в легких и усиление в них экспрессии гемоксигеназы-1 (HO-1) и Nrf2 без изменения экспрессии онкогена C-мус. Отмечались признаки более высокой цитотоксичности НЧ по сравнению с МЧ [18].

НЧ NiO вводили в эксперименте [19] однократно интратрахеально мышам и в интервале 1–28 сут исследовали воспалительные реакции в легких. Отмечено возрастание активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего белка, IL-6 и снижение IL-10 в БАЛ. В ткани легких возрастало содержание 8-оксо-2-дезоксигуанозина (8-охо-G) и каспазы-3 к 24-му часу опыта, отмечалось дозозависимое усиление воспаления нижних дыхательных путей. К 28-м суткам формировался фиброз легочной ткани. По данным протомного анализа через 24 ч в механизме воспаления преобладали нарушения в метаболических путях клеточной адгезии, тогда к 28-м суткам начинали доминировать процессы, связанные с истощением тканевого глутатиона.

Авторы исследования [20] вводили НЧ NiO крысам однократно интратрахеально в дозе 0,2 и 1 мг/кг или ингаляционным путем. Во всех тестах НЧ NiO дольше задерживались в легких, чем НЧ TiO₂, причем биоперсистенция коррелировала с гистопатологическими изменениями и уровнями воспалительных биомаркеров в БАЛ.

При однократной интратрахеальной инстилляцией НЧ Ni трех видов (с немодифицированной поверхностью, оксидно пассивированных и защищенных мономолекулярным слоем углерода) нормальным и нокаутным по гену микро-РНК (miR)-21 мышам показано, что только у мышей дикого типа под действием первых двух видов НЧ наблюдалось подавление экспрессии гена *Reck* (ингибитора метастазирования опухолей), являющегося непосредственной мишенью воздействия miR-21. Полученные данные указывают на важную роль miR-21 в индукции воспалительного ответа *in vivo* и возможной канцерогенности никелевых НЧ [21, 22]. В сравнительном исследовании на мышах, получавших путем однократной интратрахеальной инстилляцией указанные три вида Ni-содержащих НЧ в дозе от 10 до 100 мкг, наблюдали дозозависимое развитие острого легочного воспаления с повышением в БАЛ количества нейтрофилов, CXCL1/KC, активности ЛДГ и общего белка. Временная динамика воспаления отличалась дебютом на первые сутки после введения, пиковым уровнем на 3-и сутки и снижением после 7-х сут, хотя и через 42 дня показатели воспаления были еще выше, чем в контроле. Оксидно пассивированные НЧ характеризовались практически такой же легочной токсичностью, как и НЧ чистого Ni, однако покрытие НЧ слоем углерода значительно снижало их токсичность [23].

Дегенерацию и некроз макрофагов, воспаление и пролиферацию пневмоцитов II типа отмечали в легких крыс Sprage-Dawley, которым выполняли однократную интратрахеальную инстилляцию НЧ NiO в дозах 0; 0,2; 0,67 и 2 мг/кг массы тела [24]. Межлабораторное исследование в пяти лабораториях подтвердило хорошую воспроизводимость разработанной методики.

Сравнение однократного или дробного (в два или четыре приема с суточными интервалами) интратрахеального введения НЧ NiO крысам в суммарной дозе 2 мг/кг массы тела показало, что последующее развитие легочного воспаления с такими проявлениями, как фагоцитоз НЧ альвеолярными макрофагами, их дегенерация и некроз, ответ воспалительных маркеров в БАЛ через 3 и 28 сут после последнего введения практически не различалось у животных, получавших дозу НЧ однократно или дробно [25].

Подострый экспериментальный сценарий экспозиции был реализован в работе [26], где НЧ или МЧ NiO вводили крысам-самцам линии Wistar интратрахеально в дозах 0,015–0,25 мг/кг дважды в неделю в течение шести недель. В печени экспонированных животных повышалось количество клеток в апоптозе, экспрессия IRE-1 α , X box белка-1S, панкреатической ER-киназы (PERK), эукариотического иницирующего фактора-2 альфа (eIF-2 α), их фосфорилированных форм, каспаз-3, 9 и 12, регулируемого глюкозой белка 78 кД и ССААТ-энхансерсвязывающего белка, что указывает на развитие стресса эндоплазматического ретикулума.

В других работах той же группы авторов при введении НЧ NiO крысам в вышеуказанных дозах гистопатологическое исследование выявило фиброз легких, повышенное содержание в их ткани гидроксипролина, коллагена-1 и 3. Этому сопутствовало повышение экспрессии факторов фиброза TGF-1 β (TGF – трансформирующий фактор роста), Smad2, Smad4, металлопротеиназ матрикса (MMP) и их тканевого ингибитора (TIMP) [27]. При морфологическом исследовании отмечали дозозависимое расширение альвеолярных отростков, воспалительную инфильтрацию и отложение НЧ в легочной ткани. При наибольшей из доз присутствовали признаки нитративного стресса, включая повышение уровня NO и активности общей (tNOS) и индуцируемой NO-синтазы (iNOS); возрастало образование 8-охо-G, повышались уровни IL-2, TGF- β и IFN- γ , начиная с дозы НЧ 0,06 мг/кг. Данные эффекты были достоверно более выражены при введении НЧ, чем эквивалентного по массе количества МЧ [28]. В развитии в легочной ткани иммунопатологической реакции в ответ на введение НЧ NiO центральную роль играла активация NF- κ B и повышение относительной доли Th2-лимфоцитов в сравнении с Th1 [29].

Согласно данным исследования S. Yu [30], подострое интратрахеальное введение НЧ NiO самцам крыс Wistar вызывало изменения в печени, включая возрастание массы органа, клеточный отек, закры-

тие желчных протоков и многоядерные клетки. Активности синтаз NO и уровни NO в печени возрастали при дозе 0,25 мг/кг NiO. Помимо этого отмечено возрастание концентраций гидроксильного радикала, перекисей липидов, каталазы, глутатионпероксидазы и SOD. Таким образом, интратрахеальное введение НЧ NiO приводит к системным эффектам, включая повреждение печени.

Токсичность НЧ Ni для самцов и самок мышей была сопоставлена при двух режимах орофарингеальной инстилляцией: в виде однократной дозы (в остром опыте) или растянуто в шесть приемов на протяжении трех недель. После острого введения у самцов повышалось содержание CXCL1 и IL-6 и количество нейтрофилов в БАЛ и усиливалось фосфорилирование STAT3 в легочной ткани. После подострого экспонирования НЧ Ni у самцов повышалось количество моноцитов в лаваже, отмечалась индукция CXCL1 и CCL2, а фосфорилирование STAT1 при этом режиме введения отмечалось только у самок. Для самцов была характерна большая экспрессия в печени IL-6 при остром введении и CCL2 при подостром, чем у самок. Различия в реакции легких на введение НЧ Ni в большей степени определялось полом животных, чем режимом введения [31].

В работе Q. Zhang et al. [32] самцы крыс Wistar получали НЧ NiO в дозах от 0,015 до 0,25 мг/кг интратрахеально два раза в неделю на протяжении девяти недель. В печени выявлено повышенное накопление коллагенов типа I и III, сопровождаемое повышенной экспрессией TGF- β 1, фосфорилированных Smad2, Smad3, α -актина, MMP9, TIMP1 и снижением E-кадгерина и Smad7, что указывает на развитие фиброза. Эти результаты были аналогичны полученным этими авторами в системе *in vitro* на культуре клеток печени, что указывает на возможность системной транслокации НЧ после их введения в дыхательные пути.

Ингаляционная экспозиция. Ингаляционное введение наноматериалов, осуществляемое путем помещения животного в аэрозольную камеру или с помощью специальных шлемов, надеваемых на голову, лучше воспроизводит ситуацию производственной экспозиции, чем непосредственное введение в дыхательные пути, и менее травматично. Вместе с тем оно сопряжено с рядом проблем, обусловленных необходимостью учета респираторной (то есть действующей на нижние дыхательные пути) дозы, в отличие от ингалируемой дозы наноматериала, представленного в непосредственно вдыхаемом воздухе. Сопоставление эффектов двух способов экспозиции осуществлено в работе Y. Mizuguchi et al. [33], где самцы крыс Wistar получали НЧ NiO путем интратрахеальной инстилляцией или подострой четырехнедельной ингаляции. Исследование проводили в широком интервале доз НЧ. Показано, что в обоих методах могут быть получены сопоставимые и воспроизводимые результаты по показателю полиморфноядерных лейкоцитов в БАЛ, если дозу

наноматериала выражать через площадь поверхности, но не через массу или массовую концентрацию.

По данным исследования M. Horie et al. [34] ответ маркеров окислительного стресса в легких, включая HO-1, 8-изо-простагландин-F2 α , тиоредоксин, миелопероксидазу и iNOS, на первой стадии воспалительного ответа развивается более интенсивно при интратрахеальном введении НЧ NiO по сравнению с ингаляцией, однако в дальнейшем различия между этими путями поступления нивелируются.

При сравнении воздействия на крыс при ингаляции в течение четырех недель НЧ NiO, многостенных углеродных нанотрубок (МУНТ) или фуллерена в дозах 0,13–0,37 мг/м³ NiO НЧ вызывали наиболее глубокие и грубые изменения в легких животных по содержанию фосфолипидов и SP-D (сурфактант-специфический белок D). Эффект МУНТ также присутствовал, хотя и был менее выражен, а признаков токсичности фуллерена выявлено не было [35]. При этом частицы NiO микронного размера и наночастицы TiO₂ продемонстрировали низкую легочную токсичность для крыс по данным экспрессии MMP-1, TIMP и коллагена типа 1. Эти данные показывают, что ингаляционная токсичность Ni-содержащих частиц, по-видимому, возрастает при их переходе в наноформу.

Наиболее продолжительное (10 месяцев) ингаляционное воздействие НЧ NiO на крыс осуществлено в работе М.П. Сутунковой и др. [36]. Концентрация наноматериала в аэрозоле составляла 0,23 ± 0,01 мг/м³. Исследование БАЛ показало изменение цитологических и ряда биохимических характеристик с парадоксально слабо выраженной гистопатологической картиной легочной ткани и сравнительно мало выраженным накоплением НЧ в легких. Вместе с тем наблюдали явления системной токсичности, включая повреждение печени и почек, аллергенное действие, транзиторную стимуляцию эритропоэза и проникновение НЧ NiO в головной мозг по ольфакторному пути. Геноксичность проявилась в фрагментации ДНК в ядерных клетках крови (RAPD-тест) с тенденцией к возрастанию по мере периода экспозиции. Установлена возможность ингибирования большого числа этих неблагоприятных эффектов путем перорального введения животным некоторых биопротекторов, включая витамины С и Е, рыбий жир, глицин, мононатрийглутамат и др. Вопросы использования пищевых веществ (антиоксидантов, ПНЖК, аминокислот) в качестве биопротекторов при действии токсичных наноматериалов, включая Ni-содержащие НЧ, рассматриваются в обзорных статьях [2, 37].

Особый интерес представляют факты наличия у Ni-содержащих НЧ кардиотоксичности и атерогенного действия при ингаляционном поступлении. Показано, в частности, что при ингаляции мышами C57BL/6 НЧ Ni(OH)₂ диаметром до 40 нм в течение 5 ч в дозе 100–900 мкг/м³ в сонной артерии экспонированных животных снижалась вазоконстрикция

под действием фенилэфрина и вазорелаксация в ответ на ацетилхолин. Тем самым даже относительно кратковременная ингаляционная экспозиция Ni-содержащими НЧ вызывает изменения в эндотелии больших сосудов, удаленных от места внедрения наноматериала в организм [38]. В дальнейшем было показано, что при ингаляции в сходных условиях НЧ металлического Ni у мышей возрастало в костном мозге и в циркуляции количество стволовых эндотелиальных клеток (endothelial progenitor cells – EPCs), что указывает на повреждение эндотелия сосудов. Образование трубочек (tube formation) и хемотаксис *ex vivo* клеток EPCs от мышей, обработанных НЧ Ni, были существенно нарушены. Выявлено снижение числа отвечающих за мобилизацию и тканевую фиксацию рецепторов для мРНК на EPCs под действием НЧ [39]. В исследовании G.S. Kang et al. [40] отмечено, что ингаляция НЧ Ni(OH)₂ в дозе 79 мкг Ni/м³ по пять дней в неделю в период от одной недели до пяти месяцев приводила к увеличению тяжести проявления атеросклероза сосудов у чувствительной линии мышей с нокаутом гена аполипопротеина E (ApoE^{-/-}).

Пероральное поступление. Исследования эффектов перорально вводимых никельсодержащих наноматериалов относительно немногочисленны, поскольку данный сценарий поступления не рассматривается в большинстве работ в качестве приоритетного. В исследовании N. Dumala et al. [41] острая пероральная токсичность НЧ NiO превышала 2000 мг/кг массы тела, что относилось их к 5-му классу опасности в соответствии с Руководством 420 ОЭСР. По результатам 14-дневного наблюдения после острого перорального введения НЧ NiO размером около 16 нм самкам крыс Wistar в дозах от 5 до 2000 мг/кг массы тела смертность отсутствовала. У крыс, получивших НЧ NiO в дозе 2000 мг/кг, наблюдались заторможенность, раздражительность, незначительное снижение потребления корма, прироста массы тела и относительной массы органов. При наибольшей из доз, по данным комет-теста, наблюдали повреждение ДНК в печени и почках через 24 ч. Сходные результаты получены в микроядерном тесте. Изучение с использованием этой модели токсичности НЧ NiO показало достоверное снижение числа эритроцитов, ингибирование AchE в головном мозге крыс при высокой дозе НЧ. В печени и сыворотке повышалась, а в почках понижалась активность трансаминаз. При высокой дозе НЧ отмечалось нарушение баланса ферментов антиоксидантной защиты [42].

Подострая пероральная токсичность и биораспределение НЧ NiO размером 13 нм для крыс Wistar были изучены в 28-суточном эксперименте [43]. Отмечены гистопатологические изменения в ряде внутренних органов, рост активности трансаминаз в гомогенатах печени и почек, снижение активности SOD и возрастание активности каталазы. Отмечено истощение запасов восстановленного глутатиона и возрастание уровня малонового диальдегида, что

указывало на развитие окислительного стресса. Основным местом накопления Ni была печень, далее – почки. Экскреция Ni происходила в основном с калом и в очень малой степени с мочой.

Исследование подострой пероральной токсичности НЧ Ni на самцах и самках крыс в дозах от 5 до 45 мг/кг массы тела в течение 10 недель (дизайн исследования соответствовал руководству Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСД) № 415) показало ультраструктурные изменения яичников и семенников, развитие окислительного стресса и экспрессию белков, связанных с апоптозом [44, 45]. В этих же работах было показано, что вводимая с пищей экзогенная аскорбиновая кислота защищает животных от поражения НЧ Ni.

Внутрижелудочное введение НЧ NiO размером около 50 нм самцам крыс Wistar в течение 7 или 14 сут в дозах от 1 до 4 мг/кг массы тела привело к значительному возрастанию числа хромосомных aberrаций, микроядер, повреждению ДНК. Методом проточной цитометрии выявлено наличие апоптоза, генерация РСК и дисфункция митохондриального мембранного потенциала. В печени отмечался дисбаланс антиоксидантных ферментов и гистологические изменения. Методом иммуноблоттинга показано взаимодействие p53 и MAPK-сигнального пути (MAPK – активируемая митогенами протеинкиназа) с активацией MAPK-2 (субстрата фосфорилирования для p38 MAP-киназы), каспаз 3, 8, выходом из митохондрий цитохрома C, экспрессией Bax (Bcl-ассоциированный X-белок) и подавлением внутриклеточного регулятора апоптоза (Bcl-2) [46].

Антагонизм токсического действия по ряду интегральных и биохимических параметров выявлен после однократного перорального совместного введения крысам 0,5 или 1 г НЧ NiO и НЧ Co₃O₄. Каждый из наноматериалов был более токсичным для крыс по отдельности, чем в сочетании [47].

Отдаленные эффекты токсического действия Ni-содержащих наноматериалов.

Канцерогенность Ni-содержащих НЧ *in vivo*. Механизмы индуцированного металлами канцерогенеза до конца не изучены. Как следует из представленных выше данных, для действия НЧ Ni и его соединений характерно усиление окислительного стресса, воспалительная реакция и ингибирование факторов апоптоза, то есть те негенетические патологические факторы, которые могут предрасполагать к канцерогенности. Помимо этого, в модельных системах *in vitro* у НЧ Ni и NiO была выявлена высокая генотоксичность и мутагенность, а также возможность индукции злокачественной трансформации определенных клеточных линий. Ввиду этого представляется актуальным изучение канцерогенности различных Ni-содержащих наноматериалов *in vivo*. Такие работы, однако, в доступной литературе почти отсутствуют. В единственном исследовании (T. Hansen et al. [48]) наблюдали развитие рабдомиосарком у крыс, которым вводили в позвоночник импланты, содержащие НЧ Ni. В меха-

низме канцерогенеза, возможно вызываемого соединениями Ni, значительную роль могут играть эпигенетические механизмы [3, 49]. Предполагают, что поглощение НЧ Ni клетками является критически важной стадией, определяющей их канцерогенность [50]. При этом известно, что на поглощение сильно влияет поверхностный заряд частицы, что необходимо учитывать при планировании экспериментов *in vivo*.

Таким образом, установление канцерогенности НЧ Ni и других Ni-содержащих наноматериалов при естественных путях их поступления в организм требует дополнительных исследований.

Иммунотоксичность и аллергенность. Аллергенные свойства НЧ Ni в значительной степени определяются наличием у них иммунотоксичности и могут проявляться как при контактном действии (при нанесении на кожу) [51], так и при поступлении через органы дыхания и желудочно-кишечный тракт [4].

У самок крыс Wistar однократное интратрахеальное введение НЧ NiO в дозах от 50 до 200 см² в расчете на площадь поверхности частиц привело к повышению уровней маркеров воспаления в гуморальной и клеточной фракциях БАЛ. При этом количество эозинофилов не коррелировало с уровнем общего IgE и анафилотоксинов, а степень лизиса альвеолярных макрофагов и активность внеклеточной ЛДГ положительно коррелировали с высвобождением eotaxin. Был сделан вывод, что накопление НЧ в фаголизосомах клеток иммунной системы провоцирует их лизис, сопровождающийся продукцией eotaxin и эозинофилией. Аллергенные свойства НЧ NiO, таким образом, сопоставимы с таковыми у соли Ni, а также овальбумина [52].

По данным исследования E.E. Glista-Baker et al. [53], транскрипционный фактор *Tbx21* (T-bet) играет роль в предотвращении переключения иммунного ответа на антиген с Th1- на Th2-тип и, следовательно, необходим для предотвращения развития аллергических реакций, таких как бронхиальная астма. В исследовании использовали мышей с нокаутом гена *Tbx21*, имеющих генотип T-bet^{-/-}, в сравнении с животными дикого типа. При гистопатологическом исследовании животных, обработанных наноматериалами путем орофарингеальной аспирации, показано, что у T-bet^{-/-} мышей на 21-е сут после ингаляционного введения НЧ Ni была достоверно повышена метаплазия клеток в слизистой оболочке альвеол в сравнении с контролем. Аналогичный эффект в случае МУНТ был менее выраженным. У мышей T-bet^{-/-} на 21-е сут развивался хронический альвеолит под действием НЧ Ni, но не МУНТ. В опытной группе наблюдался более высокий уровень экспрессии MUC5AC и MUC5B под действием НЧ Ni, чем в контроле. Уже через сутки у T-bet^{-/-} мышей, получавших НЧ Ni, повышался уровень IL-13, CCL2 и количество эозинофилов в БАЛ (бронхоальвеолярном лаваже). Обработка мышей T-bet^{-/-} моноклональными антителами к CCL2 повышала у них метаплазию в слизистой оболочке и

экспрессию MUC5AC. Полученные данные подтверждают роль T-bet в защите от аллергенного действия НЧ Ni.

В исследовании K.A. Roach et al. [54] сказано, что мыши получали двукратно фарингеальные аспирации НЧ (диаметром 42 нм) или МЧ (181 нм) NiO на первые и 19-е сут опыта в дозе 3–40 мкг и параллельно были парентерально сенсibilизированы овальбумином. Экспозиция к NiO в сопоставимых по площади поверхности дозах приводила к изменениям в уровнях общего IgE, уровнях цитокинов в крови и в легких. При низкой вводимой площади поверхности иммунный ответ развивался преимущественно по Th2-пути, а при высокой площади поверхности происходило переключение в направлении Th1-типа. В случае высоких доз НЧ наблюдалось возрастание легочной эозинофилии.

На возможность переключения иммунного ответа в направлении Th2-типа, способствующего развитию аллергической реакции, указывают данные работы [29], в которой интратрахеальное введение НЧ NiO крысам-самцам Wistar приводило к усилению экспрессии GATA-3 и T-bet на фоне повышения уровней цитокинов TNF- α , IL-2, IL-10 и нейтрофильных хемоаттрактантов CINC-1, CINC-2 $\alpha\beta$ и CINC-3.

Для НЧ Ni была показана возможность усиления аллергической сенсibilизации мышей в сочетании с липополисахаридом при подкожном введении [55]. Подобным же действием обладали НЧ серебра, но не ионы Ag⁺, НЧ золота и аморфного SiO₂.

Репродуктивная токсичность. При введении НЧ Ni диаметром 90 нм самкам крыс внутрижелудочно через зонд в дозе 3–45 мг/кг ежедневно в течение 14 сут в ткани яичников отмечено набухание митохондрий, исчезновение в них крист, а также увеличение размеров эндоплазматического ретикула. Достоверно снижалась активность SOD, каталазы, повышалось содержание PCK, малонового диальдегида и NO. Достоверно увеличивалась экспрессия мРНК каспаз-3,8 и 9, Fas, цитохрома C, Bax и Bid. Одновременно снижалась экспрессия Bcl-2. Действие МЧ Ni по ряду показателей было слабее, чем у НЧ [44]. В последующем исследовании эти авторы перорально экспонировали самцов крыс НЧ Ni диаметром 90 нм в дозах 15–45 мг/кг массы тела ежедневно в течение 10 недель перед спариванием и оценивали количество оплодотворенных самок. В семенниках экспонированных самцов отмечено снижение активности SOD, каталазы и уровня гонадотимулирующего гормона GSH. Наряду с этим повышалось содержание NO, малонового диальдегида и PCK. Повышалась экспрессия каспаз 3,8 и 9, снижалась – Bcl-2-ассоциированного X белка (Bax) и апоптоз-индуцируемого фактора (AIF). Указанные эффекты могли быть частично ингибированы введением животным высоких доз аскорбиновой кислоты, что указывает на их прооксидантную природу [45].

После введения самцам мышей ICR однократно внутрижелудочно через зонд НЧ Ni 90 нм в дозах от

5 до 45 мг/кг массы тела через 30 сут выявлен апоптоз клеток сперматофорных трубочек, снижение индекса массы семенников, активности в них маркерных тканевых ферментов, подвижности сперматозоидов [56].

При подостром интратрахеальном введении самцам крыс Sprage-Dawley НЧ NiO в дозе порядка 1 мг один раз в три дня на протяжении трех месяцев отмечалось снижение общего числа сперматозоидов, числа живых клеток, возрастание количества морфологически аномальных сперматозоидов. У самок, спаривавшихся с этими самцами, повышалось количество мертвых плодов. В сперме и плазме крови самцов возрастала концентрация Ni, которая коррелировала со снижением показателей сперматогенеза [57].

Список наиболее значимых генетических и молекулярных маркеров токсичности Ni-содержащих НЧ, по данным исследований *in vivo*, представлен в табл. 1.

Экспериментальные оценки для величины максимальной недеиствующей дозы (NOAEL) для Ni-содержащих НЧ, по данным ряда источников, представлены в табл. 2. В большинстве случаев авторам работ не удалось установить уровень NOAEL, ввиду чего дается ее оценка «сверху» согласно выявленным токсическим эффектам.

Токсичность в клинических наблюдениях. Несмотря на предположительно высокую вероятность экспозиции к НЧ, содержащим Ni и его соединения, на производстве [2], клинические и эпидемиологические наблюдения вредного действия этих наноматериалов на организм человека немногочисленны. Путем ретроспективного анализа случаев в организме больных, умерших от лимфомы Ходжкина, были обнаружены НЧ тяжелых металлов, включая Ni, которые рассматриваются в связи с этим как фактор, возможно, провоцирующий это новообразование [58]. В другом исследовании было показано, что рабочие, контактировавшие на производстве с нанопорошком Ni, испытывали раздражение горла, заложенность носа, покраснение лица и кожные реакции в отсутствие профилактических мер [59]. Описан клинический случай, в котором мужчина, занимавшийся дуговой обработкой металла, в ходе чего происходила ингаляционная экспозиция НЧ Ni, умер из-за респираторного дистресс-синдрома. На аутопсии выявлено присутствие НЧ Ni диаметром 25 нм в легочных макрофагах, повышенные уровни Ni в биологических жидкостях и тубулярный некроз почек [60].

Выводы. Таким образом, анализ литературы показывает, что НЧ металлического Ni, его соединений (NiO, Ni(OH)₂), а также никелевые нановолокна и наностержни при поступлении в организм как вследствие парентерального введения, так и естественными путями, через органы дыхания и желудочно-кишечный тракт характеризуются местным и системным токсическим действием; последнее связано со способностью этих НЧ к транслокации в органы, удаленные от места первичного введения, с током крови или лимфы.

Таблица 1

Наиболее значимые биомаркеры токсического действия Ni-содержащих наноматериалов *in vivo*

№ п/п	Наименование	Сокращенное обозначение	В чем определяли	Источник
1	Интерлейкины	IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, INF- γ , TNF- α	Легкие, БАЛ	[17, 28, 31] [13]
2	Металлопротеазы матрикса	MMP 2, 9	Легкие, печень	[27] [32]
3	Ингибиторы металлопротеаз матрикса	TIMP 1,3	То же	[32]
4	Микро-РНК 210	miR210	Легкие	[21, 22]
5	8-оксо-2-дезоксигуанозин	8-охо-G	То же	[19]
6	Глутатион	GSH	Печень	[7]
7	Супероксиддисмутаза	SOD	Плазма крови, головной мозг	[9]
8	Каталаза	Cat	То же	[9]
9	Малоновый диальдегид	MDA	То же	[9]
10	Хемокины	MIP-1a, MCP-1, CINC-1, CINC-2 $\alpha\beta$, CINC-3	Легкие, БАЛ	[11, 13]
11	Каспазы 1,3,8,9,12	–	Легкие, печень, яичники	[19, 26, 44, 46]
12	Гемоксигеназа-1	HO-1	Легкие	[18]
13	Лактатдегидрогеназа	ЛДГ	Легкие	[19]
14	Ядерный транскрипционный фактор эритроид-2	NRF-2	Легкие	[18]
15	Ядерный транскрипционный фактор T-bet	Tbx21	Легкие	[29]

Таблица 2

Оценка максимальных недействующих доз (NOAEL) для НЧ Ni и его соединений по данным литературы

Наноматериал (состав, размер частиц)	Экспериментальная модель	Исследуемые показатели*	Оценка для NOAEL, ед. изм.	Источник
Интратрахеальное и ингаляционное введение				
NiO 8–26 нм	Крысы Wistar	CINC-1, CINC-2 $\alpha\beta$, CINC-3 в БАЛ	< 0,33 мг/кг	[11]
NiO 8,4 нм	Крысы Wistar	CINC-1, CINC-2 $\alpha\beta$, CINC-3 в БАЛ	< 3,3 мг/кг	[12]
NiO 26 нм	Крысы	Цитокины в БАЛ	< 0,2 мг/кг	[14]
Ni 41 нм	Крысы Sprage-Dawley	Гистопатология, ГО-1, NRF-2 (легкие)	< 4 мг/кг	[18]
NiO	Крысы	Гистопатология внутренних органов	< 0,2 мг/кг	[20]
Ni	Мыши	Нейтрофилы, ЛДГ, CXCL1/KC в БАЛ	< 0,4 мг/кг	[23]
NiO	Крысы Sprage-Dawley	Гистопатология, (легкие)	< 2 мг/кг	[24]
NiO	Крысы	Гистопатология, (легкие)	< 2 мг/кг	[25]
NiO	Крысы	Индекс апоптоза (печень)	0,015 мг/кг	[26]
NiO	Крысы Wistar, самцы	Гистопатология, (печень)	< 0,25 мг/кг	[30]
Ni 20 нм	Мыши, самцы и самки	Макрофаги, ЛДГ в БАЛ	4 мг/кг (самки)	[31]
NiO 10–20 нм	Крысы Wistar, самцы	Полиморфоядерные лейкоциты в БАЛ	200 см ² на крысу	[33]
NiO 15–35 нм	Крысы Fischer 344, самцы	ГО-1 (легкие)	< 0,2 мг/кг	[34]
NiO 23 нм	Крысы самки **	Нейтрофилы и макрофаги в БАЛ, гистопатология печени, почек, селезенки	< 1 мг/м ³	[36]
NiO 54 нм	Крысы Wistar, самцы	Компоненты сурфактанта в БАЛ	< 0,2 мг/м ³	[35]
Ni (OH) ₂	Мыши C57Bl/6J, самцы	Фармакологически стимулированная вазоконстрикция, вазорелаксация	< 0,15 мг/м ³	[38]
Ni	Мыши ApoE (–/–)	Атеросклероз сосудов	< 0,08 мг/м ³	[40]
Пероральное введение				
NiO 20 нм	Крысы Wistar, самки***	Генотоксичность (костный мозг), активность ферментов (сыворотка крови, печень, почки)	125 мг/кг	[41, 42]
NiO 13 нм	Крысы Wistar, самцы и самки	Гематологические показатели, гистопатология (печень)	< 50 мг/кг	[43]
Ni 90 нм	Крысы Sprage-Dawley, самцы	Глутатион (гонады)	< 5 мг/кг	[45]
NiO 50 нм	Крысы Wistar, самцы	Апоптоз (костный мозг)	< 1 мг/кг	[46]
NiO 50 нм	Крысы Wistar, самцы ***	Интегральные, биохимические и гематологические показатели	< 1 г/кг	[47]

Примечание: * – сокращения – см. табл. 1; ** – субхронический опыт (10 мес.); *** – острый опыт (однократное введение).

Токсичность как НЧ, так и соединений Ni традиционной степени дисперсности в определенной степени связана с их способностью к переносу через мембраны и биологические барьеры, растворению и биодegradации в организме. При прочих равных условиях более растворимые НЧ (NiO) оказываются более токсичными, чем менее растворимые НЧ металлического Ni, а также МЧ. С другой стороны, Ni-содержащие НЧ в ряде случаев оказываются даже более токсичными, чем растворимые соли никеля, из-за большей способности у первых к проникновению через мембраны в клетки. Это является еще одним подтверждением положения о том, что по своему действию на биологические системы вещества в наноформе могут существенно отличаться от их аналогов обычной степени дисперсности, и характеристика опасности наноматериалов необходима в каждом отдельном случае [61].

Для Ni-содержащих наноматериалов отмечено общетоксическое, органотоксическое (включая гепатотоксическое и кардиотоксическое), атерогенное, фиброгенное, аллергенное, иммунотоксическое действие, репродуктивная токсичность. Вместе с тем данные экспериментов *in vitro*, свидетельствующие о наличии у Ni-содержащих наноматериалов генотоксичности, мутагенности, трансформирующей активности, практически совершенно не подтверждены в хронических экспериментах *in vivo* по установлению у этих наноматериалов канцерогенных свойств. Ввиду этого канцерогенность Ni и его соединений в наноформе остается дискуссионной.

Экспериментальные оценки максимальных действующих доз и концентраций Ni-содержащих

наноматериалов показывают, что, независимо от размера частиц и состава наноматериала, они находятся при введении в дыхательные пути в диапазоне менее 0,2 мг/кг массы тела или 1 мг/м³. Достаточно надежных оценок максимальных недействующих и токсических доз при многократном (подостром и хроническом) пероральном поступлении данной группы наноматериалов в настоящее время не получено.

Необходимым звеном в методике оценки риска является определение экспозиции человека изучаемыми вредными факторами на производстве, через объекты окружающей среды и потребительскую продукцию. К сожалению, в настоящее время применительно к НЧ Ni и его соединений такая информация практически отсутствует. Исключение составляют единичные сообщения о выявлении Ni-содержащих НЧ в воздухе рабочей зоны металлургических предприятий. Это не позволяет завершить оценку риска НЧ Ni, в том числе присутствующих в пищевой продукции и в воде в качестве остаточных количеств никелевых катализаторов или вследствие загрязнения этими наноматериалами окружающей среды.

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № 0529-2019-0057 «Разработка системы качества и безопасности пищевой продукции, в том числе пищевых добавок и спиртосодержащих напитков, полученных биотехнологическими методами»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. High-throughput transcriptomics: insights into the pathways involved in (nano) nickel toxicity in a key invertebrate test species / S.I.L. Gomes, C.P. Roca, J.J. Scott-Fordsmand, M.J.B. Amorim // *Environ Pollut.* – 2019. – Vol. 245. – P. 131–140. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.10.123
2. Some inferences from *in vivo* experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors, a self-overview / B. Katsnelson, L. Privalova, M.P. Sutunkova, V.B. Gurvich, N.V. Loginova, I.A. Minigaliyeva, E.P. Kireyeva, V.Y. Shur [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2015. – Vol. 10. – P. 3013–3029. DOI: 10.2147/IJN.S80843
3. Magaye R., Zhao J. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 644–650. DOI: 10.1016/j.etap.2012.08.012
4. Nanomaterial induced immune responses and cytotoxicity / A. Ali, M. Suhail, S. Mathew, M.A. Shah, S.M. Harakeh, S. Ahmad, Z. Kazmi, M.A.R. Alhamdan [et al.] // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 40–57. DOI: 10.1166/jnn.2016.10885
5. Kornick R., Zug K.A. Nickel // *Dermatitis.* – 2008. – Vol. 19. – P. 3–8.
6. Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection / R.R. Magaye, X. Yue, B. Zou, H. Shi, H. Yu, K. Liu, X. Lin, J. Xu [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1393–1402. DOI: 10.2147/ijn.S56212
7. Biochemical, toxicological, and histopathological outcome in rat brain following treatment with NiO and NiO nanoparticles / A. Marzban, B. Seyedalipour, M. Mianabady, A. Taravati, S.M. Hoseini // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2020. – Vol. 196, № 2. – P. 528–536. DOI: 10.1007/s12011-019-01941-x
8. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles / B.A. Katsnelson, I.A. Minigaliyeva, V.G. Panov, L.I. Privalova, A.N. Varaksin, V.B. Gurvich, M.P. Sutunkova, V.Ya. Shur [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2015. – Vol. 86. – P. 351–364. DOI: 10.1016/j.fct.2015.11.012
9. Exposure to variable doses of nickel oxide nanoparticles disturbs serum biochemical parameters and oxidative stress biomarkers from vital organs of albino mice in a sex-specific manner / M.F. Hussain, M.N. Ashiq, M. Gulsher, A. Akbar, F. Iqbal // *Biomarkers.* – 2020. – Vol. 25, № 8. – P. 719–724. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1841829
10. Cinnamomum cassia ameliorates Ni-NPs-induced liver and kidney damage in male Sprague Dawley rats / S. Iqbal, F. Jabeen, C. Peng, M.U. Ijaz, A.S. Chaudhry // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2020. – Vol. 39, № 11. – P. 1565–1581. DOI: 10.1177/0960327120930125

11. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat lungs by intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles / K. Nishi, Y. Morimoto, A. Ogami, M. Murakami, T. Myojo, T. Oyabu, C. Kadoya, M. Yamamoto [et al.] // *Inhal. Toxicol.* – 2009. – Vol. 21, № 12. – P. 1030–1039. DOI: 10.1080/08958370802716722
12. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat lungs following an intratracheal instillation of micron-sized nickel oxide nanoparticle agglomerate / Y. Morimoto, M. Hirohashi, A. Ogami, T. Oyabu, T. Myojo, M. Hashiba, Y. Mizuguchi, T. Kambara [et al.] // *Toxicol. Industrial Health.* – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 851–860. DOI: 10.1177/0748233712464807
13. Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles / Y. Morimoto, A. Ogami, M. Todoroki, M. Yamamoto, M. Murakami, M. Hirohashi, T. Oyabu, T. Myojo [et al.] // *Nanotoxicology.* – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 161–176. DOI: 10.3109/17435390903518479
14. Kinetics and dissolution of intratracheally administered nickel oxide nanomaterials in rats / N. Shinohara, G. Zhang, Y. Oshima, T. Kobayashi, N. Imatanaka, M. Nakai, T. Sasaki, K. Kawaguchi, M. Gamo // *Part. Fibre Toxicol.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 48. DOI: 10.1186/s12989-017-0229-x
15. Changes over time in pulmonary inflammatory response in rat lungs after intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles / K. Nishi, C. Kadoya, A. Ogami, T. Oyabu, Y. Morimoto, S. Ueno, T. Myojo // *J. Occup. Health.* – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. e12162. DOI: 10.1002/1348-9585.12162
16. Effects of nickel-oxide nanoparticle pre-exposure dispersion status on bioactivity in the mouse lung / T. Sager, M. Wolfarth, M. Keane, D. Porter, V. Castranova, A. Holian // *Nanotoxicology.* – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 151–161. DOI: 10.3109/17435390.2015.1025883
17. Exposure to nickel oxide nanoparticles induces pulmonary inflammation through NLRP3 inflammasome activation in rats / Z. Cao, Yi. Fang, Y. Lu, F. Qian, Q. Ma, M. He, H. Pi, Z. Yu, Z. Zhou // *Int. J. Nanomedicine.* – 2016. – Vol. 11. – P. 3331–3346. DOI: 10.2147/IJN.S106912
18. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the toxicities induced by metallic nickel nano and fine particles / R. Magaye, Y. Gu, Y. Wang, H. Su, Q. Zhou, G. Mao, H. Shi, X. Yue [et al.] // *J. Mol. Histol.* – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 273–286. DOI: 10.1007/s10735-016-9671-6
19. Investigation into the pulmonary inflammopathology of exposure to nickel oxide nanoparticles in mice / K.-J. Bai, K.-J. Chuang, J.-K. Chen, H.-E. Hua, Y.-L. Shen, W.-N. Liao, C.-H. Lee, K.-Y. Chen [et al.] // *Nanomedicine.* – 2018. – Vol. 14, № 7. – P. 2329–2339. DOI: 10.1016/j.nano.2017.10.003
20. Biopersistence of NiO and TiO₂ nanoparticles following intratracheal instillation and inhalation / T. Oyabu, T. Myojo, B.W. Lee, T. Okada, H. Izumi, Y. Yoshiura, T. Tomonaga, Y.S. Li [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 12. – P. 2757. DOI: 10.3390/ijms18122757
21. The role of miR-21 in nickel nanoparticle-induced MMP-2 and MMP-9 production in mouse primary monocytes: *in vitro* and *in vivo* studies / Y. Mo, Y. Zhang, L. Mo, R. Wan, M. Jiang, Q. Zhang // *Environ. Pollut.* – 2020. – Vol. 267. – P. 115597. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115597
22. miR-21 mediates nickel nanoparticle-induced pulmonary injury and fibrosis / Y. Mo, Y. Zhang, R. Wan, M. Jiang, Y. Xu, Q. Zhang // *Nanotoxicology.* – 2020. – Vol. 14, № 9. – P. 1175–1197. DOI: 10.1080/17435390.2020.1808727
23. Comparative mouse lung injury by nickel nanoparticles with differential surface modification / Y. Mo, M. Jiang, Y. Zhang, R. Wan, J. Li, C.J. Zhong, H. Li, S. Tang, Q. Zhang // *J. Nanobiotechnology.* – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 2. DOI: 10.1186/s12951-018-0436-0
24. Inter-laboratory comparison of pulmonary lesions induced by intratracheal instillation of NiO nanoparticle in rats: histopathological examination results / H. Senoh, H. Kano, M. Suzuki, S. Fukushima, Y. Oshima, T. Kobayashi, Y. Morimoto, H. Izumi [et al.] // *J. Occup. Health.* – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. e12117. DOI: 10.1002/1348-9585.12117
25. Comparison of single or multiple intratracheal administration for pulmonary toxic responses of nickel oxide nanoparticles in rats / H. Senoh, H. Kano, M. Suzuki, M. Ohnishi, H. Kondo, K. Takanobu, Y. Umeda, S. Aiso, S. Fukushima // *J. Occup. Health.* – 2017. – Vol. 59, № 2. – P. 112–121. DOI: 10.1539/joh.16-0184-OA
26. Nickel oxide nanoparticles induce hepatocyte apoptosis via activating endoplasmic reticulum stress pathways in rats / X. Chang, F. Liu, M. Tian, H. Zhao, A. Han, Y. Sun // *Environ. Toxicol.* – 2017. – Vol. 32, № 12. – P. 2492–2499. DOI: 10.1002/tox.22492
27. Nickel oxide nanoparticles induced pulmonary fibrosis via TGF- β 1 activation in rats / X.H. Chang, A. Zhu, F.F. Liu, L.Y. Zou, L. Su, S.K. Liu, H.H. Zhou, Y.Y. Sun [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2017. – Vol. 36, № 8. – P. 802–812. DOI: 10.1177/0960327116666650
28. Role of nitrate stress in nano nickel oxide-induced lung injury in rats / S. Liu, A. Zhu, X. Chang, Y. Sun, H. Zhou, Y. Sun, L. Zou, Y. Sun, L. Su // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 563–567.
29. Role of NF- κ B activation and Th1/Th2 imbalance in pulmonary toxicity induced by nano NiO / X. Chang, A. Zhu, F. Liu, L. Zou, L. Su, S. Li, Y. Sun // *Environ. Toxicol.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 1354–1362. DOI: 10.1002/tox.22329
30. Role of oxidative stress in liver toxicity induced by nickel oxide nanoparticles in rats / S. Yu, F. Liu, C. Wang, J. Zhang, A. Zhu, L. Zou, A. Han, J. Li [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 3133–3139. DOI: 10.3892/mmr.2017.8226
31. Sex differences in the acute and subchronic lung inflammatory responses of mice to nickel nanoparticles / D.J. You, H.Y. Lee, A.J. Taylor-Just, K.E. Linder, J.C. Bonner // *Nanotoxicology.* – 2020. – Vol. 14, № 8. – P. 1058–1081. DOI: 10.1080/17435390.2020.1808105
32. TGF- β 1 mediated Smad signaling pathway and EMT in hepatic fibrosis induced by Nano NiO *in vivo* and *in vitro* / Q. Zhang, X. Chang, H. Wang, Y. Liu, X. Wang, M. Wu, H. Zhan, S. Li, Y. Sun // *Environ. Toxicol.* – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 419–429. DOI: 10.1002/tox.22878
33. Comparison of dose-response relations between 4-week inhalation and intratracheal instillation of NiO nanoparticles using polymorphonuclear neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid as a biomarker of pulmonary inflammation / Y. Mizuguchi, T. Myojo, T. Oyabu, M. Hashiba, B.W. Lee, M. Yamamoto, M. Todoroki, K. Nishi [et al.] // *Inhal. Toxicol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 29–36. DOI: 10.3109/08958378.2012.751470
34. Comparison of the pulmonary oxidative stress caused by intratracheal instillation and inhalation of NiO nanoparticles when equivalent amounts of NiO are retained in the lung / M. Horie, Y. Yoshiura, H. Izumi, T. Oyabu, T. Tomonaga, T. Okada, B.-W. Lee, T. Myojo, M. Kubo [et al.] // *Antioxidants (Basel).* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 4. DOI: 10.3390/antiox5010004

35. Analysis of pulmonary surfactant in rat lungs after inhalation of nanomaterials: fullerenes, nickel oxide and multi-walled carbon nanotubes / C. Kadoya, B.-W. Lee, A. Ogami, T. Oyabu, K.-I. Nishi, M. Yamamoto, M. Todoroki, Y. Morimoto [et al.] // *Nanotoxicology*. – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 194–203. DOI: 10.3109/17435390.2015.1039093
36. Toxic effects of low-level long-term inhalation exposures of rats to nickel oxide nanoparticles / M.P. Sutunkova, S.N. Solovyeva, I.A. Minigalieva, V.B. Gurvich, I.E. Valamina, O.H. Makeyev, V.Ya. Shur, E.V. Shishkina [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 7. – P. 1778. DOI: 10.3390/ijms20071778
37. The most important inferences from the Ekaterinburg nanotoxicology team's animal experiments assessing adverse health effects of metallic and metal oxide nanoparticles / M.P. Sutunkova, L.I. Privalova, I.A. Minigalieva, V.B. Gurvich, V.G. Panov, B.A. Katsnelson // *Toxicol Rep.* – 2018. – Vol. 5. – P. 363–376. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.03.008
38. Inhaled nickel nanoparticles alter vascular reactivity in C57BL/6 mice / A.K. Cuevas, E.N. Liberda, P.A. Gillespie, J. Allina, L.C. Chen // *Inhal. Toxicol.* – 2010. – Vol. 22, suppl. 2. – P. 100–106. DOI: 10.3109/08958378.2010.521206
39. The acute exposure effects of inhaled nickel nanoparticles on murine endothelial progenitor cells / E.N. Liberda, A.K. Cuevas, Q. Qu, L.C. Chen // *Inhal. Toxicol.* – 2014. – Vol. 26, № 10. – P. 588–597. DOI: 10.3109/08958378.2014.937882
40. Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model / G.S. Kang, P.A. Gillespie, A. Gunnison, A.L. Moreira, K.-M. Tchou-Wong, L.-C. Chen // *Environ. Health Perspect.* – 2011. – Vol. 119, № 2. – P. 176–181. DOI: 10.1289/ehp.1002508
41. Genotoxicity study of nickel oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure / N. Dumala, B. Mangalampalli, S. Chinde, S.I. Kumari, M. Mahoob, M.F. Rahman, P. Grover // *Mutagenesis*. – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 417–427. DOI: 10.1093/mutage/gex007
42. Biochemical alterations induced by nickel oxide nanoparticles in female Wistar albino rats after acute oral exposure / N. Dumala, B. Mangalampalli, S.S.K. Kamal, P. Grover // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 33–43. DOI: 10.1080/1354750X.2017.1360943
43. Repeated oral dose toxicity study of nickel oxide nanoparticles in Wistar rats: a histological and biochemical perspective / N. Dumala, B. Mangalampalli, S.S.K. Kamal, P. Grover // *J. Appl. Toxicol.* – 2019. – Vol. 39, № 7. – P. 1012–1029. DOI: 10.1002/jat.3790
44. Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats / L. Kong, X. Gao, J. Zhu, K. Cheng, M. Tang // *Environ. Toxicol.* – 2016. – Vol. 31, № 11. – P. 1674–1683. DOI: 10.1002/tox.22288
45. Mechanisms underlying nickel nanoparticle induced reproductive toxicity and chemo-protective effects of vitamin C in male rats / L. Kong, W. Hu, C. Lu, K. Cheng, M. Tang // *Chemosphere*. – 2019. – Vol. 218. – P. 259–265. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.128
46. p53, MAPKAPK-2 and caspases regulate nickel oxide nanoparticles induce cell death and cytogenetic anomalies in rats / Q. Saquib, S.M. Attia, S.M. Ansari, A. Al-Salim, M. Faisal, A.A. Alatar, J. Musarrat, X. Zhang, A.A. Al-Khedhairi // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – Vol. 105, Pt. 1. – P. 228–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.032
47. Ali A.A.-M. Evaluation of some biological, biochemical, and hematological aspects in male albino rats after acute exposure to the nano-structured oxides of nickel and cobalt // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2019. – Vol. 26, № 17. – P. 17407–17417. DOI: 10.1007/s11356-019-05093-2
48. Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles / T. Hansen, G. Clermont, A. Alves, R. Eloy, C. Brochhausen, J.P. Boutrand, A.M. Gatti, C.J. Kirkpatrick // *J. R. Soc. Interface*. – 2006. – Vol. 3. – P. 767–775.
49. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 28–44. DOI: 10.1021/tx700198a
50. Muñoz A., Costa M. Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake: a review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 260, № 1. – P. 1–16. DOI: 10.1016/j.taap.2011.12.014
51. Borowska S., Brzóska M.M. Metals in cosmetics: implications for human health // *J. Appl. Toxicol.* – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 551–752. DOI: 10.1002/jat.3129
52. Nickel oxide nanoparticles can recruit eosinophils in the lungs of rats by the direct release of intracellular eotaxin / S. Lee, S.-H. Hwang, Ji. Jeong, Y. Han, S.-H. Kim, D.-K. Lee, H.-S. Lee, S.-T. Chung // *Part. Fibre Toxicol.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 30. DOI: 10.1186/s12989-016-0142-8
53. Nickel nanoparticles cause exaggerated lung and airway remodeling in mice lacking the T-box transcription factor, TBX21, T-bet / E.E. Glista-Baker, A.J. Taylor, B.C. Sayers, E.A. Thompson, J.C. Bonner // *Part. Fibre Toxicol.* – 2014. – Vol. 11. – P. 7. DOI: 10.1186/1743-8977-11-7
54. Surface area- and mass-based comparison of fine and ultrafine nickel oxide lung toxicity and augmentation of allergic response in an ovalbumin asthma model / K.A. Roach, S.E. Anderson, A.B. Stefaniak, H.L. Shane, V. Kodali, M. Kashon, J.R. Roberts // *Inhal. Toxicol.* – 2019. – Vol. 31, № 8. – P. 299–324. DOI: 10.1080/08958378.2019.1680775
55. Metal nanoparticles in the presence of lipopolysaccharides trigger the onset of metal allergy in mice / T. Hirai, Y. Yoshioka, N. Izumi, K.-I. Ichihashi, T. Handa, N. Nishijima, E. Uemura, K.-I. Sagami [et al.] // *Nat. Nanotechnol.* – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. 808–816. DOI: 10.1038/nnano.2016.88
56. Study on the damage of sperm induced by nickel nanoparticle exposure / W. Hu, Z. Yu, X. Gao, Y. Wu, M. Tang, Lu. Kong // *Environ. Geochem. Health*. – 2020. – Vol. 42, № 6. – P. 1715–1724. DOI: 10.1007/s10653-019-00364-w
57. Impact of subchronic exposure to low-dose nano-nickel oxide on the reproductive function and offspring of male rats / X.-J. Fan, F.-B. Yu, H.-M. Gu, L.-M. You, Z.-H. Du, J.-X. Gao, Y.-Y. Niu // *Zhonghua Nan Ke Xue*. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 392–398.
58. Intracellular heavy metal nanoparticle storage: progressive accumulation within lymph nodes with transformation from chronic inflammation to malignancy / T. Iannitti, S. Capone, A. Gatti, F. Capitani, F. Cetta, B. Palmieri // *Int. J. Nanomed.* – 2010. – Vol. 5. – P. 955–960. DOI: 10.2147/ijn.S14363

59. Journeay W.S., Goldman R.H. Occupational handling of nickel nanoparticles: a case report // *Am. J. Industrial Med.* – 2014. – Vol. 57, № 9. – P. 1073–1076. DOI: 10.1002/ajim.22344

60. Pulmonary and systemic toxicity following exposure to nickel nanoparticles / J. Phillips, F. Green, J.C.A. Davies, J. Murray // *Am. J. Industrial Med.* – 2010. – Vol. 53, № 8. – P. 763–767. DOI: 10.1002/ajim.20855

61. Развитие системы оценки безопасности и контроля наноматериалов и нанотехнологий в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, В.А. Тутельян, И.В. Гмошинский, С.А. Хотимченко // *Гигиена и санитария.* – 2013. – № 1. – С. 4–11.

Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Оценка риска никельсодержащих наноматериалов: характеристика опасности in vivo // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 3. – С. 177–191. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.18

UDC 544.77:546.74:54-[31+36]:576.[34+35+36]:57.044:613.6.027:613.2.099

DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.18.eng

Read
online



Review

ASSESSING RISKS CAUSED BY NICKEL-CONTAINING NANOMATERIALS: HAZARD CHARACTERIZATION *IN VIVO*

I.V. Gmshinski¹, S.A. Khotimchenko^{1,2}

¹Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14 Ustinsky lane, Moscow, 109240, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2 Bldg., 8 Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

Nanoparticles (NP) of nickel (Ni) and its compounds are promising materials for being used as catalysts in chemical, pharmaceutical and food industry; as construction materials in electronics and optoelectronics, in manufacturing current sources, medications, diagnostic preparations, and pesticides. Annual production volumes for these materials in their nanoform are equal to dozen tons and are expected to growth further. According to data obtained via multiple research nanoforms of Ni and its compounds are toxic to many types of cells; stimulate apoptosis; and can induce malignant transformation in vitro. It indicates that this group of nanomaterials can possibly be hazardous for human health. Risk assessment includes such a necessary stage as quantitative hazard characterization, that is, establishing toxic and maximum no-observed-adverse-effect levels (NOAEL) for a nanomaterial that penetrates into a body via inhalation, through undamaged skin, or the gastrointestinal tract. Experiments in vivo performed on laboratory animals with Ni-containing materials revealed overall toxic effects; toxicity to specific organs (including hepatotoxicity and cardiotoxicity); atherogenic, allergenic, and immunotoxic effects, as well as reproductive toxicity. There are multiple available data indicating that all Ni-containing nanomaterials are genotoxic and mutagenic, though data on their carcinogenic potential are rather scarce. Factors that determine toxicity of Ni and its compounds in nanoform are their ability to penetrate through biological barriers and to release free Ni⁺⁺ ions in biological media.

The review focuses on analyzing and generalizing data on toxicity signs in vivo and effective toxic doses under various introductions of Ni and its compounds in nanoform into a body over a period starting predominantly from 2011.

Key words: nickel, nickel oxide, nanoparticles, genotoxicity, allergenic capacity, reproductive toxicity, carcinogenicity, occupational exposure, risk assessment.

© Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A., 2021

Ivan V. Gmshinski – Doctor of Biological Sciences, Leading researcher at the Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: gmsh@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-53-71; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3671-6508>).

Sergey A. Khotimchenko – Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory for Food Toxicology and Nanotechnologies Safety Assessment (e-mail: khotimchenko@ion.ru; tel.: +7 (495) 698-52-35; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>).

References

1. Gomes S.I.L., Roca C.P., Scott-Fordsmand J.J., Amorim M.J.B. High-throughput transcriptomics: insights into the pathways involved in (nano) nickel toxicity in a key invertebrate test species. *Environ. Pollut.*, 2019, vol. 245, pp. 131–140. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.10.123
2. Katsnelson B., Privalova L., Sutunkova M.P., Gurvich V. B., Loginova N.V., Minigalieva I.A., Kireyeva E.P., Shur V.Y. [et al.]. Some inferences from *in vivo* experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors, a self-overview. *Int. J. Nanomed.*, 2015, vol. 10, pp. 3013–3029. DOI: 10.2147/IJN.S80843
3. Magaye R., Zhao J. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 2012, vol. 34, no. 3, pp. 644–650. DOI: 10.1016/j.etap.2012.08.012
4. Ali A., Suhail M., Mathew S., Shah M.A., Harakeh S.M., Ahmad S., Kazmi Z., Alhamdan M.A.R. [et al.] Nanomaterial induced immune responses and cytotoxicity. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 40–57. DOI: 10.1166/jnn.2016.10885
5. Kornick R., Zug K.A. Nickel. *Dermatitis*, 2008, vol. 19, pp. 3–8.
6. Magaye R.R., Yue X., Zou B., Shi H., Yu H., Liu K., Lin X., Xu J. [et al.]. Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection. *Int. J. Nanomed.*, 2014, vol. 9, pp. 1393–1402. DOI: 10.2147/ijn.S56212
7. Marzban A., Seyedalipour B., Mianabady M., Taravati A., Hoseini S.M. Biochemical, toxicological, and histopathological outcome in rat brain following treatment with NiO and NiO nanoparticles. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2020, vol. 196, no. 2, pp. 528–536. DOI: 10.1007/s12011-019-01941-x
8. Katsnelson B.A., Minigaliyeva I.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V.Ya. [et al.]. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *Food Chem. Toxicol.*, 2015, vol. 86, pp. 351–364. DOI: 10.1016/j.fct.2015.11.012
9. Hussain M.F., Ashiq M.N., Gulsher M., Akbar A., Iqbal F. Exposure to variable doses of nickel oxide nanoparticles disturbs serum biochemical parameters and oxidative stress biomarkers from vital organs of albino mice in a sex-specific manner. *Biomarkers*, 2020, vol. 25, no. 8, pp. 719–724. DOI: 10.1080/1354750X.2020.1841829
10. Iqbal S., Jabeen F., Peng C., Ijaz M.U., Chaudhry A.S. Cinnamomum cassia ameliorates Ni-NPs-induced liver and kidney damage in male Sprague Dawley rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2020, vol. 39, no. 11, pp. 1565–1581. DOI: 10.1177/0960327120930125
11. Nishi K., Morimoto Y., Ogami A., Murakami M., Myojo T., Oyabu T., Kadoya C., Yamamoto M. [et al.]. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat lungs by intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Inhal. Toxicol.*, 2009, vol. 21, no. 12, pp. 1030–1039. DOI: 10.1080/08958370802716722
12. Morimoto Y., Hirohashi M., Ogami A., Oyabu T., Myojo T., Hashiba M., Mizuguchi Y., Kambara T. [et al.]. Expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat lungs following an intratracheal instillation of micron-sized nickel oxide nanoparticle agglomerate. *Toxicol. Industrial. Health*, 2014, vol. 30, no. 9, pp. 851–860. DOI: 10.1177/0748233712464807
13. Morimoto Y., Ogami A., Todoroki M., Yamamoto M., Murakami M., Hirohashi M., Oyabu T., Myojo T. [et al.]. Expression of inflammation-related cytokines following intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 2010, vol. 4, no. 2, pp. 161–176. DOI: 10.3109/17435390903518479
14. Shinohara N., Zhang G., Oshima Y., Kobayashi T., Imatanaka N., Nakai M., Sasaki T., Kawaguchi K., Gamo M. Kinetics and dissolution of intratracheally administered nickel oxide nanomaterials in rats. *Part. Fibre. Toxicol.*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 48. DOI: 10.1186/s12989-017-0229-x
15. Nishi K.-I., Kadoya C., Ogami A., Oyabu T., Morimoto Y., Ueno S., Myojo T. Changes over time in pulmonary inflammatory response in rat lungs after intratracheal instillation of nickel oxide nanoparticles. *J. Occup. Health*, 2020, vol. 62, no. 1, pp. e12162. DOI: 10.1002/1348-9585.12162
16. Sager T., Wolfarth M., Keane M., Porter D., Castranova V., Holian A. Effects of nickel-oxide nanoparticle pre-exposure dispersion status on bioactivity in the mouse lung. *Nanotoxicology*, 2016, vol. 10, no. 2, pp. 151–161. DOI: 10.3109/17435390.2015.1025883
17. Cao Z., Fang Yi., Lu Y., Qian F., Ma Q., He M., Pi H., Yu Z., Zhou Z. Exposure to nickel oxide nanoparticles induces pulmonary inflammation through NLRP3 inflammasome activation in rats. *Int. J. Nanomedicine*, 2016, vol. 11, pp. 3331–3346. DOI: 10.2147/IJN.S106912
18. Magaye R., Gu Y., Wang Y., Su H., Zhou Q., Mao G., Shi H., Yue X., Zou B. [et al.]. *In vitro* and *in vivo* evaluation of the toxicities induced by metallic nickel nano and fine particles. *J. Mol. Histol.*, 2016, vol. 47, no. 3, pp. 273–286. DOI: 10.1007/s10735-016-9671-6
19. Bai K.-J., Chuang K.-J., Chen J.-K., Hua H.-E., Shen Y.-L., Liao W.-N., Lee C.-H., Chen K.-Y. [et al.]. Investigation into the pulmonary inflammation of exposure to nickel oxide nanoparticles in mice. *Nanomedicine*, 2018, vol. 14, no. 7, pp. 2329–2339. DOI: 10.1016/j.nano.2017.10.003
20. Oyabu T., Myojo T., Lee B.-W., Okada T., Izumi H., Yoshiura Y., Tomonaga T., Li Y.-S. [et al.]. Biopersistence of NiO and TiO₂ nanoparticles following intratracheal instillation and inhalation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 12, pp. 2757. DOI: 10.3390/ijms18122757
21. Mo Y., Zhang Y., Mo L., Wan R., Jiang M., Zhang Q. The role of miR-21 in nickel nanoparticle-induced MMP-2 and MMP-9 production in mouse primary monocytes: *in vitro* and *in vivo* studies. *Environ. Pollut.*, 2020, vol. 267, pp. 115597. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.115597
22. Mo Y., Zhang Y., Wan R., Jiang M., Xu Y., Zhang Q. miR-21 mediates nickel nanoparticle-induced pulmonary injury and fibrosis. *Nanotoxicology*, 2020, vol. 14, no. 9, pp. 1175–1197. DOI: 10.1080/17435390.2020.1808727
23. Mo Y., Jiang M., Zhang Y., Wan R., Li J., Zhong C.-J., Li H., Tang S., Zhang Q. Comparative mouse lung injury by nickel nanoparticles with differential surface modification. *J. Nanobiotechnology*, 2019, vol. 17, no. 1, pp. 2. DOI: 10.1186/s12951-018-0436-0

24. Senoh H., Kano H., Suzuki M., Fukushima S., Oshima Y., Kobayashi T., Morimoto Y., Izumi H. [et al.]. Inter-laboratory comparison of pulmonary lesions induced by intratracheal instillation of NiO nanoparticle in rats: histopathological examination results. *J. Occup. Health*, 2020, vol. 62, no. 1, pp. e12117. DOI: 10.1002/1348-9585.12117
25. Senoh H., Kano H., Suzuki M., Ohnishi M., Kondo H., Takano K., Umeda Y., Aiso S., Fukushima S. Comparison of single or multiple intratracheal administration for pulmonary toxic responses of nickel oxide nanoparticles in rats. *J. Occup. Health*, 2017, vol. 59, no. 2, pp. 112–121. DOI: 10.1539/joh.16-0184-OA
26. Chang X., Liu F., Tian M., Zhao H., Han A., Sun Y. Nickel oxide nanoparticles induce hepatocyte apoptosis via activating endoplasmic reticulum stress pathways in rats. *Environ. Toxicol.*, 2017, vol. 32, no. 12, pp. 2492–2499. DOI: 10.1002/tox.22492
27. Chang X.H., Zhu A., Liu F.F., Zou L.Y., Su L., Liu S.K., Zhou H.H., Sun Y.Y. [et al.]. Nickel oxide nanoparticles induced pulmonary fibrosis via TGF- β activation in rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2017, vol. 36, no. 8, pp. 802–812. DOI: 10.1177/0960327116666650
28. Liu S., Zhu A., Chang X., Sun Y., Zhou H., Sun Y., Zou L., Sun Y., Su L. Role of nitrate stress in nano nickel oxide-induced lung injury in rats. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2016, vol. 45, no. 4, pp. 563–567 (in Chinese).
29. Chang X., Zhu A., Liu F., Zou L., Su L., Sun Y. Role of NF- κ B activation and Th1/Th2 imbalance in pulmonary toxicity induced by nanoNiO. *Environ. Toxicol.*, 2017, vol. 32, no. 4, pp. 1354–1362. DOI: 10.1002/tox.22329
30. Yu S., Liu F., Wang C., Zhang J., Zhu A., Zou L., Han A., Li J. [et al.]. Role of oxidative stress in liver toxicity induced by nickel oxide nanoparticles in rats. *Mol. Med. Rep.*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 3133–3139. DOI: 10.3892/mmr.2017.8226
31. You D.J., Lee H.Y., Taylor-Just A.J., Linder K.E., Bonner J.C. Sex differences in the acute and subchronic lung inflammatory responses of mice to nickel nanoparticles. *Nanotoxicology*, 2020, vol. 14, no. 8, pp. 1058–1081. DOI: 10.1080/17435390.2020.1808105
32. Zhang Q., Chang X., Wang H., Liu Y., Wang X., Wu M., Zhan H., Li S., Sun Y. TGF- β 1 mediated Smad signaling pathway and EMT in hepatic fibrosis induced by Nano NiO in vivo and in vitro. *Environ. Toxicol.*, 2020, vol. 35, no. 4, pp. 419–429. DOI: 10.1002/tox.22878
33. Mizuguchi Y., Myojo T., Oyabu T., Hashiba M., Lee B.W., Yamamoto M., Todoroki M., Nishi K. [et al.]. Comparison of dose-response relations between 4-week inhalation and intratracheal instillation of NiO nanoparticles using polymorphonuclear neutrophils in bronchoalveolar lavage fluid as a biomarker of pulmonary inflammation. *Inhal. Toxicol.*, 2013, vol. 25, no. 1, pp. 29–36. DOI: 10.3109/08958378.2012.751470
34. Horie M., Yoshiura Y., Izumi H., Oyabu T., Tomonaga T., Okada T., Lee B.-W., Myojo T. [et al.]. Comparison of the pulmonary oxidative stress caused by intratracheal instillation and inhalation of NiO nanoparticles when equivalent amounts of NiO are retained in the lung. *Antioxidants (Basel)*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 4. DOI: 10.3390/antiox5010004
35. Kadoya C., Lee B.-W., Ogami A., Oyabu T., Nishi K.-I., Yamamoto M., Todoroki M., Morimoto Y. [et al.]. Analysis of pulmonary surfactant in rat lungs after inhalation of nanomaterials: fullerene, nickel oxide and multi-walled carbon nanotubes. *Nanotoxicology*, 2016, vol. 10, no. 2, pp. 194–203. DOI: 10.3109/17435390.2015.1039093
36. Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Valamina I.E., Makeyev O.H., ShurV.Ya., Shishkina E.V. [et al.]. Toxic effects of low-level long-term inhalation exposures of rats to nickel oxide nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 7, pp. 1778. DOI: 10.3390/ijms20071778
37. Sutunkova M.P., Privalova L.L., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Panov V.G., Katsnelson B.A. The most important inferences from the Ekaterinburgnanotoxicology team's animal experiments assessing adverse health effects of metallic and metal oxide nanoparticles. *Toxicol. Rep.*, 2018, vol. 5, pp. 363–376. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.03.008
38. Cuevas A.K., Liberda E.N., Gillespie P.A., Allina J., Chen L.C. Inhaled nickel nanoparticles alter vascular reactivity in C57BL/6 mice. *Inhal. Toxicol.*, 2010, vol. 22, suppl. 2, pp. 100–106. DOI: 10.3109/08958378.2010.521206
39. Liberda E.N., Cuevas A.K., Qu Q., Chen L.C. The acute exposure effects of inhaled nickel nanoparticles on murine endothelial progenitor cells. *Inhal. Toxicol.*, 2014, vol. 26, no. 10, pp. 588–597. DOI: 10.3109/08958378.2014.937882
40. Kang G.S., Gillespie P.A., Gunnison A., Moreira A.L., Tchou-Wong K.-M., Chen L.-C. Long-term inhalation exposure to nickel nanoparticles exacerbated atherosclerosis in a susceptible mouse model. *Environ. Health Perspect.*, 2011, vol. 119, no. 2, pp. 176–181. DOI: 10.1289/ehp.1002508
41. Dumala N., Mangalampalli B., Chinde S., Kumari S.I., Mahoob M., Rahman M.F., Grover P. Genotoxicity study of nickel oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure. *Mutagenesis*, 2017, vol. 32, no. 4, pp. 417–427. DOI: 10.1093/mutage/gex007
42. Dumala N., Mangalampalli B., Kamal S.S.K., Grover P. Biochemical alterations induced by nickel oxide nanoparticles in female Wistar albino rats after acute oral exposure. *Biomarkers*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 33–43. DOI: 10.1080/1354750X.2017.1360943
43. Dumala N., Mangalampalli B., Kamal S.S.K., Grover P. Repeated oral dose toxicity study of nickel oxide nanoparticles in Wistar rats: a histological and biochemical perspective. *J. Appl. Toxicol.*, 2019, vol. 39, no. 7, pp. 1012–1029. DOI: 10.1002/jat.3790
44. Kong L., Gao X., Zhu J., Cheng K., Tang M. Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats. *Environ. Toxicol.*, 2016, vol. 31, no. 11, pp. 1674–1683. DOI: 10.1002/tox.22288
45. Kong L., Hu W., Lu C., Cheng K., Tang M. Mechanisms underlying nickel nanoparticle induced reproductive toxicity and chemo-protective effects of vitamin C in male rats. *Chemosphere*, 2019, vol. 218, pp. 259–265. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.128
46. Saquib Q., Attia S.M., Ansari S.M., Al-Salim A., Faisal M., Alatar A.A., Musarrat J., Zhang X., Al-Khedhairi A.A. p53, MAPKAPK-2 and caspases regulate nickel oxide nanoparticles induce cell death and cytogenetic anomalies in rats. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2017, vol. 105, pt. 1, pp. 228–237. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.032

47. Ali A.A.-M. Evaluation of some biological, biochemical, and hematological aspects in male albino rats after acute exposure to the nano-structured oxides of nickel and cobalt. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2019, vol. 26, no. 17, pp. 17407–17417. DOI: 10.1007/s11356-019-05093-2
48. Hansen T., Clermont G., Alves A., Eloy R., Brochhausen C., Boutrand J.P., Gatti A.M., Kirkpatrick C.J. Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles. *J. R. Soc. Interface*, 2006, vol. 3, pp. 767–775.
49. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 28–44. DOI: 10.1021/tx700198a
50. Muñoz A., Costa M. Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake: a review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2012, vol. 260, no. 1, pp. 1–16. DOI: 10.1016/j.taap.2011.12.014
51. Borowska S., Brzóska M.M. Metals in cosmetics: implications for human health. *J. Appl. Toxicol.*, 2015, vol. 35, no. 6, pp. 551–752. DOI: 10.1002/jat.3129
52. Lee S., Hwang S.-H., Jeong J., Han Y., Kim S.-H., Lee D.-K., Lee H.-S., Chung S.-T. [et al.]. Nickel oxide nanoparticles can recruit eosinophils in the lungs of rats by the direct release of intracellular eotaxin. *Part. Fibre. Toxicol.*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 30. DOI: 10.1186/s12989-016-0142-8
53. Glista-Baker E.E., Taylor A.J., Sayers B.C., Thompson E.A., Bonner J.C. Nickel nanoparticles cause exaggerated lung and airway remodeling in mice lacking the T-box transcription factor, TBX21, T-bet. *Part. Fibre. Toxicol.*, 2014, vol. 11, pp. 7. DOI: 10.1186/1743-8977-11-7
54. Roach K.A., Anderson S.E., Stefaniak A.B., Shane H.L., Kodali V., Kashon M., Roberts J.R. Surface area- and mass-based comparison of fine and ultrafine nickel oxide lung toxicity and augmentation of allergic response in an ovalbumin asthma model. *Inhal. Toxicol.*, 2019, vol. 31, no. 8, pp. 299–324. DOI: 10.1080/08958378.2019.1680775
55. Hirai T., Yoshioka Y., Izumi N., Ichihashi K.-I., Handa T., Nishijima N., Uemura E., Sagami K.-I. [et al.]. Metal nanoparticles in the presence of lipopolysaccharides trigger the onset of metal allergy in mice. *Nat. Nanotechnol.*, 2016, vol. 11, no. 9, pp. 808–816. DOI: 10.1038/nnano.2016.88
56. Hu W., Yu Z., Gao X., Wu Y., Tang M., Kong Lu. Study on the damage of sperm induced by nickel nanoparticle exposure. *Environ. Geochem. Health*, 2020, vol. 42, no. 6, pp. 1715–1724. DOI: 10.1007/s10653-019-00364-w
57. Fan X.-J., Yu F.-B., Gu H.-M., You L.-M., Du Z.-H., Gao J.-X., Niu Y.-Y. Impact of subchronic exposure to low-dose nano-nickel oxide on the reproductive function and offspring of male rats. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2019, vol. 25, no. 5, pp. 392–398.
58. Iannitti T., Capone S., Gatti A., Capitani F., Cetta F., Palmieri B. Intracellular heavy metal nanoparticle storage: progressive accumulation within lymph nodes with transformation from chronic inflammation to malignancy. *Int. J. Nanomed.*, 2010, vol. 5, pp. 955–960. DOI: 10.2147/ijn.S14363
59. Journeay W.S., Goldman R.H. Occupational handling of nickel nanoparticles: a case report. *Am. J. Industrial Med.*, 2014, vol. 57, no. 9, pp. 1073–1076. DOI: 10.1002/ajim.22344
60. Phillips J., Green F., Davies J.C.A., Murray J. Pulmonary and systemic toxicity following exposure to nickel nanoparticles. *Am. J. Industrial Med.*, 2010, vol. 53, no. 8, pp. 763–767. DOI: 10.1002/ajim.20855
61. Onishchenko G.G., Tutel'yan V.A., Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Development of the system for nanomaterials and nanotechnology safety in Russian Federation. *Gigienaisanitariya*, 2013, no. 1, pp. 4–11 (in Russian).

Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Assessing risks caused by nickel-containing nanomaterials: hazard characterization in vivo. Health Risk Analysis, 2021, no. 3, pp. 177–191. DOI: 10.21668/health.risk/2021.3.18.eng

Получена: 07.04.2021

Принята: 27.07.2021

Опубликована: 30.09.2021