Межлинейные различия мышей по температурной реакции на интраназальное введение наночастиц оксида платины

Д.В. Петровский[1], А.В. Ромащенко[1, 2], С.Ю. Троицкий[3], М.П. Мошкин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Конструкторско-технологический институт вычислительной техники Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт катализа им. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Одними из компонентов пыли с доказанными токсическими эффектами на дыхательную и кардиоваскулярную системы являются различные соединения тяжелых металлов. Известно, что при воздействии тяжелых металлов на дыхательную систему происходит понижение температуры тела животного, которое считается адаптивной реакцией, уменьшающей интенсивность проникновения токсиканта. Для изучения вклада растворимых и нерастворимых форм ксенобиотиков в развитие гипотермического ответа в данной работе проводили сравнение изменения температуры тела мышей в ответ на интраназальное введение коллоидного раствора наночастиц оксида платины (PtO-НЧ) и истинного раствора соли платины ($K_2[PtCl_4]$). Значение генетической изменчивости было исследовано на 6 инбредных (BALB/cJ, C57BL/6J, AKR/OlaHsd, DBA/2JRccHsd, C3H/HeNHsd, SJL/J) и 2 аутбредных линиях (SCID и CD1) мышей. Наиболее выраженное снижение температуры в ответ на интраназальное введение ирританата продемонстрировали мыши линий BALB/cJ и SCID, при этом амплитуда падения температуры тела ($\Delta t_{тела}$) в ответ на введение PtO-НЧ была больше, чем на $K_2[PtCl_4]$. Механизм снижения температуры тела при интраназальном введении ксенобиотика определяли путем сравнения $\Delta t_{тела}$ для интраназального, внутривенного и перорального введения PtO-НЧ. Ни внутривенное, ни пероральное введение наночастиц не вызывало значимого изменения $t_{тела}$ животного, что вкупе с данными по динамике снижения температуры (max $\Delta t_{тела}$ ~ 80–100 мин) позволяет предположить опосредованный нервной системой механизм регуляции изменения $t_{тела}$, который может реализоваться за счет активации афферентных волокон тройничного нерва. Корреляции данных по max $\Delta t_{тела}$ в ответ на интраназальное введение PtO-НЧ и ряда известных фенотических характеристик (phenome.jax.org) использованных нами линий подтверждают это предположение.

Ключевые слова: наночастицы; интраназальное введение; терморегуляция; гипотермия.

Between-strain differences in hypothermic response in mice after intranasal administration of PtO nanoparticles

D.V. Petrovskii[1], A.V. Romashchenko[1, 2], S.Yu. Troitskii[3], M.P. Moshkin[1]

[1] Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia
[2] Design Technological Institute of Digital Technique SB RAS, Novosibirsk, Russia
[3] Boreskov Institute of Catalysis SB RAS, Novosibirsk, Russia

Air pollution by particulate matter (PM) has been associated with cardiopulmonary morbidity and mortality in many recent epidemiological studies. It has been shown that transition metal compounds, well-known toxic components of PM, are able to induce hypothermia following whole-body inhalation exposure. Low temperature appears to protect tissue against toxic effects of PM metal compounds *in vivo* and *in vitro*. To study the role of soluble and insoluble irritants in the induction of the hypothermic response, we analyzed the decrease in mouse body temperature (Δt_{body}) after intranasal administration of PtO nanoparticles or a $K_2[PtCl_4]$ solution. Between-strain differences in Δt_{body} after intranasal administration of the irritants were evaluated using 6 inbred (BALB/cJ, C57BL/6J, AKR/OlaHsd, DBA/2JRccHsd, C3H/HeNHsd, and SJL/J) and 2 outbred mouse strains (SCID and CD1). BALB/cJ and SCID mice showed the most pronounced effect of intranasal administration of the xenobiotic on t_{body}. Thus, t_{body} was significantly lower after nasal administration the PtO nanoparticles than after administration of the $K_2[PtCl_4]$ solution. To study the mechanism of this decrease, we compared the respective values for Δt_{body} following intranasal, intravenous and per oral administration of PtO nanoparticles in Balb/c mice. Neither intravenous nor per oral administration had any effect on mouse body temperature. This fact together with data on the dynamics of the decrease in mouse body temperature following after intranasal administration of PtO nanoparticles (max Δt_{body} ~ 80–100 min) allowed us to assume that this process is under nervous regulation. The correlation found between our

DOI 10.18699/VJ15.058
УДК 57.088.53:57.044
Поступила в редакцию 12.07.2015 г.
Принята к публикации 28.07.2015 г.
© АВТОРЫ, 2015

e-mail: dm_petr@bionet.nsc.ru; dm_petr@ngs.ru; mmp@bionet.nsc.ru

data and some well-known phenotypic characteristics (phenome.jax.org) of the mouse strains used confirms this hypothesis.

Key words: nanoparticles; intranasal administration; thermoregulation; hypothermia.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Петровский Д.В., Ромащенко А.В., Троицкий С.Ю., Мошкин М.П. Межлинейные различия мышей по температурной реакции на интраназальное введение наночастиц оксида платины. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):439-444. DOI 10.18699/VJ15.058

HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Petrovskii D.V., Romashchenko A.V., Troitskii S.Yu., Moshkin M.P. Between-strain differences in hypothermic response in mice after intranasal administration of PtO nanoparticles. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4):**439-444. DOI 10.18699/VJ15.058**

К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о связи между содержанием пылевых частиц (particulate matter, PM) в воздухе на урбанизированных территориях и поражением респираторной и сердечно-сосудистой систем (Dockery, Pope, 1994; Brook et al., 2010). Наибольшей биологической активностью обладают PM, размеры которых не превышают 2,5 мкм ($PM_{2,5}$) (Diociaiuti et al., 2001). В состав PM входят продукты сгорания автомобильного топлива (ПСАТ), которые вносят значительный вклад в токсические эффекты, наблюдаемые на урбанизированных территориях (Ulfvarson et al., 1991; Mills et al., 2005). Одними из компонентов ПСАТ, для которых доказаны токсические эффекты, являются соединения тяжелых металлов (Han et al., 2001). Существуют данные о связи концентрации платины в эпителии носовой полости и количества лейкоцитов в смывах носа человека (Schins et al., 2004). Известно, что при ингаляционном введении растворимые соединения Ni (II) и V (II) вызывают у мышей брадикардию и нарушение дыхательного ритма (Dreher et al., 1997; Dye et al., 1999). Кроме того, продемонстрировано, что многие растворимые соединения металлов при ингаляционном введении способны также вызывать гипотермию (Campen et al., 2001). Предполагается, что снижение температуры тела в ответ на предъявление ксенобиотика является адаптивной реакцией организма, направленной на снижение общего метаболизма, что позволяет понизить скорость распространения данного соединения и уменьшить его токсические эффекты (Gordon, 1991). При этом не ясно, способны ли нерастворимые формы ксенобиотиков, например оксиды, гидроксиды, металлические формы (0), попадая в организм, влиять на поддержание температурного гомеостаза.

Реакции организма на внешнесредовые воздействия, включая ингаляцию наночастиц, характеризуются значительной генетической изменчивостью (Мошкин и др., 2011; Aoki et al., 2001; Xiao et al., 2003). Анализ генотип-зависимых особенностей реагирования на естественные и антропогенные загрязнители имеет существенное значение для разработки критериев профессионального отбора людей, а также для подбора адекватных тест-объектов в токсикологических исследованиях.

В данной работе для оценки вклада генетической изменчивости в реакцию организма на интраназальную аппликацию наночастиц была исследована динамика температуры тела при введении в носовую полость наночастиц оксида платины (II) у мышей 6 инбредных и 2 аутбредных линий. Был также проведен анализ корреляций между межлинейными различиями по температурной реакции на наночастицы и фенотипическими характеристиками, представленными для исследованных линий в базе данных phenome.jax.org.

Материалы и методы

Животные

Эксперименты выполнены на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914X0005; RFMEFI62114X0010).

Исследование проводилось на самцах мышей в возрасте 7–10 нед. Животных содержали группами по 5 особей в индивидуально вентилируемых клетках OptiMICE при температуре 23 °C (±2 °C), влажности 30–50 %, 12-часовом световом периоде (свет включался в 03:00), на стандартом рационе без ограничения доступа к корму и воде. Все животные были SPF-статуса (specific pathogen free). Исследовано 6 инбредных (BALB/cJ, C57BL/6J, AKR/OlaHsd, DBA/2JRccHsd, C3H/HeNHsd, SJL/J) и 2 аутбредные линии мышей (SCID и CD1). Масса тела и базальная температура (средние значения за 7 дней) тела исследованных животных приведены в таблице.

Синтез наночастиц PtO-Ч

Наноразмерные частицы платины PtO-Ч синтезировали с использованием промежуточного синтеза полиядерных гидроксокомплексов платины (II). Для этого к раствору тетрахлороплатината калия ($K_2[PtCl_4]$) с концентрацией $1{,}25 \times 10^{-3}$ М по каплям, при энергичном перемешивании, приливали раствор NaOH (1 М) в мольном соотношении $K_2[PtCl_4]/NaOH = 4$. Стехиометрический состав полиядерных гидроксокомплексов платины (II) соответствует формуле $Pt(OH)_2$, кислотность таких коллоидных растворов нестабильна и снижается в процессе их старения. В данной работе в течение 20 мин после добавления всей щелочи к раствору Pt(II) значение pH изменилось с 7,2 до 5,1. Образовавшуюся суспензию отмывали большим избытком воды, а после центрифугирования и декантации в продукт был добавлен фосфатный буфер (pH 7,3–7,5), в котором концентрация Pt(II) составила 0,05 М.

Характеристика частиц

Параметры агрегации НЧ в суспензиях определяли методом динамического светорассеяния (dynamic light scattering, DLS) с помощью Zetasizer NanoZS (Malvern,

Средние значения среднесуточной базальной температуры и массы тела животных использованных линий

Линия	Количество животных	Масса тела, г X ± SE	Температура тела, °C X ± SE
CD1	5	24,9 ± 1,0	36,2 ± 0,32
AKR/OlaHsd	5	22 ± 0,7	36,6 ± 0,13
DBA/2JRccHsd	5	19,9 ± 0,8	36,8 ± 0,15
C57BL/6J	5	18,6 ± 0,2	36,4 ± 0,12
SCID	5	21,1 ± 0,7	36,2 ± 0,17
BALB/cJ	5	23,2 ± 0,3	35,9 ± 0,07
SJL/J	5	20,5 ± 0,4	36,8 ± 0,17
C3H/HeNHsd	5	23,2 ± 0,2	36,5 ± 0,21

Англия), имеющего разрешающую способность 0,3 нм – 10 мкм. Величину поверхностного заряда определяли методом электрофореза, с разрешающей способностью 0,12 мкм · см · $с^{-1}$ · $В^{-1}$ для водных систем. Измерения проводили в соответствии со стандартными протоколами.

Морфологию и размеры НЧ в суспензиях изучали с помощью просвечивающего электронного микроскопа JEM 1400 (JEOL, Япония) с цифровой камерой Veleta (SIS, Германия). Препараты сорбировали в течение 30 с на медные сетки, покрытые формваровой пленкой, стабилизированной напылением углерода в установке Vacuum Evaporator JEE-420 (Jeol, Япония). Излишки жидкости оттягивали фильтровальной бумагой, сетки высушивали на воздухе. В каждом препарате определяли средний размер НЧ путем измерения 100 частиц с четкими границами, используя программы iTEM, версия 5.2 (JEOL, Япония).

Для изучения кристаллической структуры НЧ с помощью просвечивающего электронного микроскопа высокого разрешения JEM-2010 (Jeol, Япония), суспензию НЧ наносили на сетки с углеродной пленкой, применяя ультразвуковой диспергатор.

Поскольку токсикантом являются как частицы, так и ионы платины (II), при исследовании влияния интраназального введения ксенобиотика на снижение температуры тела мыши принципиальным является степень растворимости используемых частиц в естественных средах. Для оценки растворимости используемые частицы в течение 48 ч содержали при pH = 4,0, что соответствует pH лизосом (Zhu et al., 2012). Концентрацию ионов платины в растворе определяли с помощью УФ-виз-спектрофотометрии по стандартной методике (Georgieva, Andonovski, 2003). В течение 48 ч достоверного увеличения ионов платины в растворе не произошло.

Интраназальное введение

Мышь в бодрствующем состоянии брали в руку с захватыванием кожи спины на затылке большим и указательным пальцами, максимально ограничивая вращение головы, остальными пальцами этой же руки удерживали задние конечности и хвост таким образом, чтобы мышь находилась параллельно поверхности стола, животом книзу. Свободной рукой с помощью пипетки осторожно подносили каплю препарата к носу, ожидая, пока мышь сама его вдохнет. Вводили по 7 мкл препарата в каждую ноздрю.

Измерение температуры

Для измерения температуры тела использовали температурные датчики накопительного типа (ДТН3-28 производства ООО «ЭМБИ». Масса датчика 0,8 г, точность 0,1 °C). Датчики имплантировали животным внутрибрюшинно под изофлюрановым наркозом. Имплантацию проводили не менее чем за 7 дней до введения наночастиц. Датчики были настроены на измерение температуры тела каждые 5 мин. Считывание данных с помощью бесконтактного ридера проводили через 6 ч после введения наночастиц.

Статистика

Для сравнения двух средних использовали *t*-тест Стьюдента. Для множественных сравнений средних использовали LSD-тест (Least Significant Difference). Данные выражали как средние ± SE. В качестве параметра, характеризующего снижение температуры тела животных в ответ на введение препарата, была взята разница ($\Delta t_{тела}$) между минимальным значением температуры за 15-минутный интервал в периоде с 5-й по 140-ю мин и фоновым значением температуры тела (таблица), измеренным за 30 мин до начала теста. При сопоставлении собственных результатов с фенотипическими параметрами из базы данных phenome.jax.org рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Через 10–20 мин после интраназального введения наночастиц наблюдалось снижение температуры тела, достигавшее уровня статистической значимости у мышей линии BALB/cJ и SCID (рис. 1, *а*). Минимальный уровень температуры тела был отмечен у мышей линии BALB/cJ через 97 ± 16 мин, а у мышей линии SCID – через 76 ± 6 мин. По величине гипотермической реакции исследуемые линии распределялись следующим образом: BALB/cJ > SCID > AKR/OlaHsd > DBA/2JRccHsd > CD1 > C57BK/6J > CJL/J > C3H/HeNHsd (рис. 1, *б*). Вызванное аппликацией наночастиц падение температуры тела не зависело ни от массы тела животных, ни от фоновых значений базальной температуры тела (таблица).

На мышах линии BALB/cJ, которые демонстрировали наибольший гипотермический ответ, была исследована температурная реакция на интраназальное введение наночастиц оксида платины (II) и растворимого прекурсора

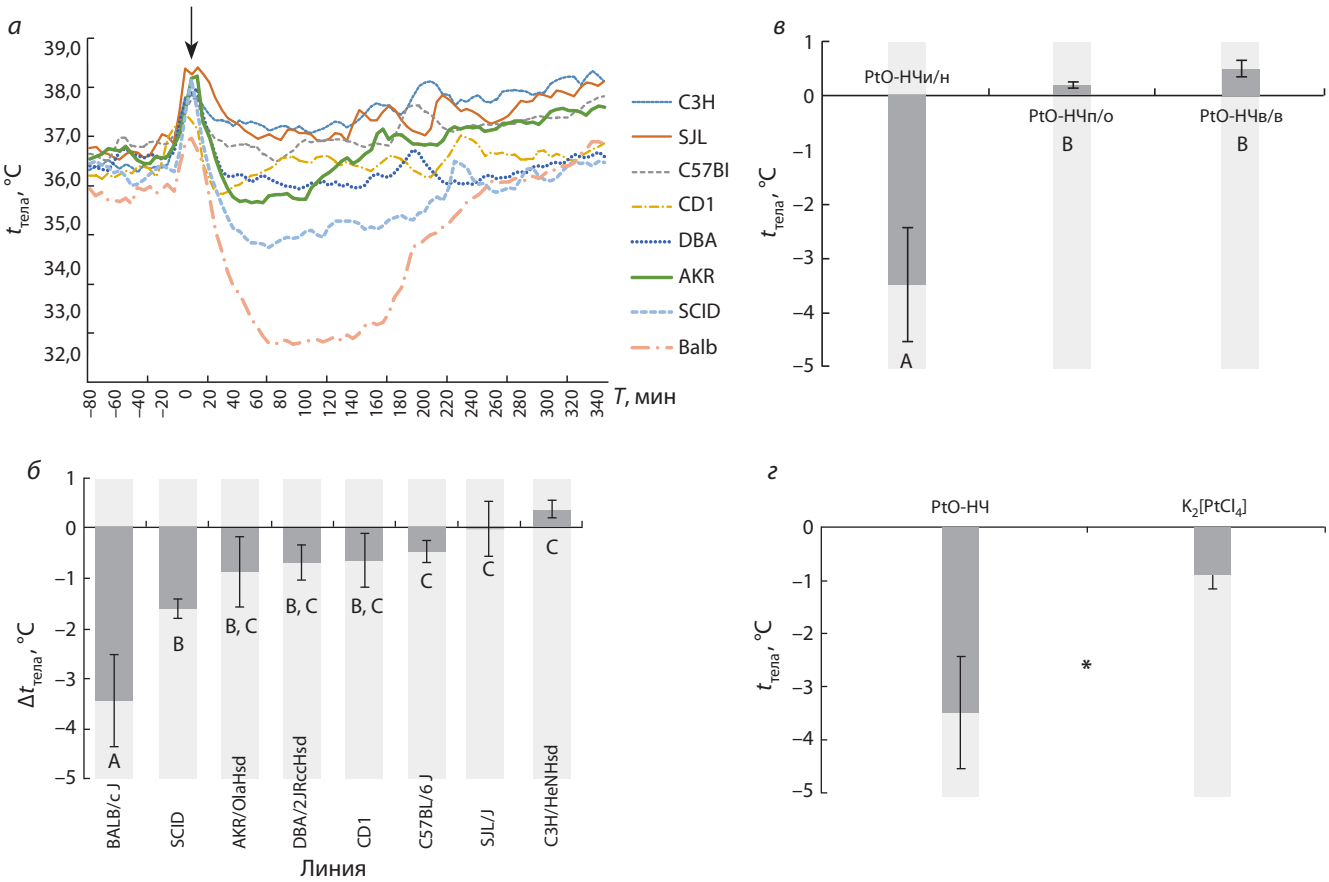

Рис. 1. Изменение температуры тела мышей при введении PtO-НЧ и раствора $K_2[PtCl_4]$.

а – динамика изменения температуры тела ($t_{тела}$°C) после интраназального введения PtO-НЧ (черная стрелка); *б*– межлинейное сравнение средних значений (Mean ± SE) амплитуды падения $t_{тела}$°C животного при интраназальном введении PtO-НЧ; *в* – сравнение амплитуды падения $t_{тела}$°C у мышей линий Balb/cj при интраназальном (и/н), внутривенном (в/в) и пероральном (п/о) введении PtO-НЧ ($0{,}75 \times 10^{-6}$ М по Pt/кг); *г* – сравнение амплитуды падения $t_{тела}$°C у мышей линий Balb/cj при интраназальном введении 14 мкл PtO-НЧ ($1{,}25 \times 10^{-3}$ М по Pt) и $K_2[Pt(Cl)_4]$ ($1{,}25 \times 10^{-3}$ М). A, B, C – достоверные отличия средних значений по LSD-тесту ($p < 0{,}05$, $n = 5$). * – достоверные отличия по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни ($p < 0{,}05$, $n = 5$).

PtO-НЧ – тетрахлороплатината калия ($K_2[PtCl_4]$). Гипотермический эффект PtO-НЧ существенно превосходил таковой раствора $K_2[PtCl_4]$ (рис. 1, *г*). При этом ни внутривенное, ни пероральное введение PtO-НЧ достоверных изменений температуры тела не вызывало (рис. 1, *в*).

Для 5 линий мышей, использованных в нашем исследовании (BALB/cJ, C57BL/6J, AKR/OlaHsd, DBA/2JRccHsd, C3H/HeNHsd), имеются данные по фенотипированию, проведенному в Джексоновской лаборатории (США, Мэн). Это позволило проанализировать корреляции между средними по линии значениями ряда тестов, взятых из этой базы данных, и средними по линии значениями $\Delta t_{тела}$. Показано, что $\Delta t_{тела}$ высокодостоверно коррелировала с амплитудой реакции в поведенческом тесте по оценке стартл-рефлекса у различных линий мышей (рис. 2, *а*). Кроме того, достоверные корреляции были получены между $\Delta t_{тела}$ и результатами теста по оценке моргательного рефлекса (ранговая оценка ответа мыши на щипок века, рис. 2, *б*).

Обсуждение

Показано, что ингаляция ряда ксенобиотиков вызывает снижение температуры тела животного (Watkinson et al., 2001), что рассматривается как адаптивная реакция, направленная на снижение интенсивности накопления поллютантов (Gordon, 1991). Большая часть этих работ выполнена на основе растворимых соединений, тогда как температурные эффекты нерастворимых форм практически не изучены. Одними из наиболее значимых токсикантов, входящих в состав $PM_{2,5}$, являются соединения платины, которые попадают в атмосферу вместе с выхлопными газами (Moldovan et al., 2002). Сравнение температурной реакции мышей на интраназальную аппликацию наночастиц платины (II) и их растворимого прекурсора показало более выраженный эффект нерастворимой формы данного металла. Это ставит вопрос о роли твердых аэрозолей, образованных, прежде всего, оксидами тяжелых металлов, в реализации токсических эффектов $PM_{2,5}$. Как было показано в эпидемиологических исследованиях, повышение концентрации $PM_{2,5}$ способно вызывать кардиоваскулярные, респираторные и другие нарушения, вплоть до внезапной смерти (Burnett et al., 1995; Schwartz, Morris, 1995).

Анализируя физиологические эффекты вдыхаемых ксенобиотиков, авторы большинства исследований рассматривают в качестве основного органа мишени легкие, а не носовую полость (Kodavanti et al., 1999). Однако в нашей

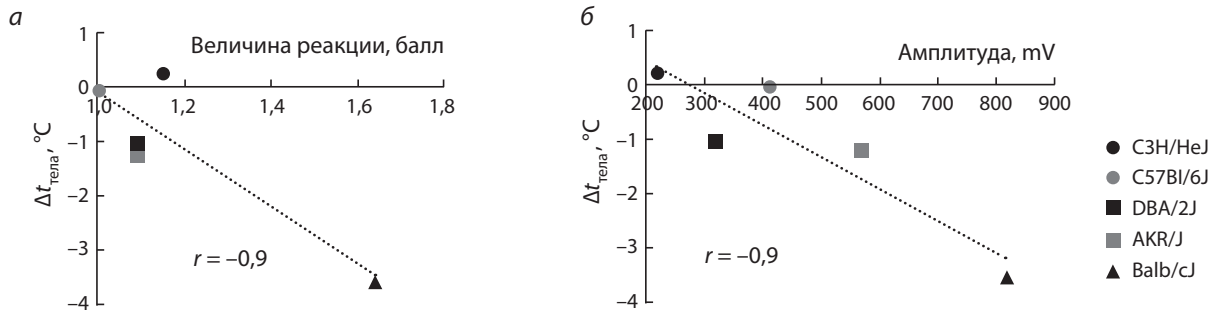

Рис. 2. Взаимосвязь среднего по линии значения амплитуды падения температуры тела при введении PtO-НЧ и различных фенотипических характеристик данной линии.

а – средние значения ранговой характеристики (0–2), оценивающей интенсивность моргания глаз мыши после щипка пинцетом за правое веко; *б* – амплитуда реакции животного после 16-го повторного предъявления акустического стимула (белый шум, 100 Дц). Для анализа взяты средние значения фенотипических характеристик инбредных линий животных, опубликованных в открытом доступе (phenome.jax.org); *r* – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена ($p < 0,05$).

работе впервые установлено, что интраназальное введение частиц оксида платины и их растворимого прекурсора вызывает снижение температуры тела животного.

Был проведен анализ связей между амплитудой падения температуры, индуцированного токсикантом, и различными известными фенотипическими характеристиками линий мышей. У гомойотермных животных снижение температуры «ядра» тела обычно сопряжено с увеличением теплоотдачи, которое реализуется за счет вазодилатации сосудов кожи и слизистых. Также возможной причиной гипотермии может быть снижение уровня энергетического метаболизма (Morrison, Nakamura, 2011). Поскольку в отличие от интраназальной апликации ни пероральное, ни внутривенное введение соответствующего количества PtO-НЧ не вызывает снижения температуры, можно исключить гипотезу о «токсической» гипотермии, возникающей при распространении токсиканта через кровеносное русло по всему организму (Gordon, 1991). Так как известно, что падение температуры при активации Toll-like рецепторов тучных клеток назального мукозального слоя начинается не ранее, чем через 60 мин после введения LPS или 1V136, специфического агониста TRL7 (Hayashi et al., 2008), а в наших экспериментах падение температуры начиналось практически сразу после введения частиц (рис. 1, *а*), вероятнее всего, наблюдаемый эффект гипотермии реализуется за счет нервной регуляции теплоотдачи, т. е. за счет изменения «установочной точки» в центрах терморегуляции.

При анализе межлинейных различий температурной реакции было уделено основное внимание связям между амплитудой падения температуры и особенностями реагирования нервной системы, а именно тестам, оценивающим болевую чувствительность, сенсомоторным тестам, тестам на оценку способности к фильтрации сенсорной информации (sensory gating). Было установлено, что снижение температуры тела обратно коррелировало с амплитудой акустического startle-рефлекса. Данный тест оценивает по интенсивности двигательного ответа на повторяющиеся акустические раздражители способность животного «отфильтровывать» ирреливантную информацию. Рядом авторов с помощью прямых электрофизиологических опытов для различных структур мозга было показано, что выраженная способность осуществлять сенсорную фильтрацию («sensory gating») сочетается с большим количеством и более высокой активностью ГАМКергических нейронов в данной области (McCormick, Bal, 1994).

Кроме того, удалось обнаружить корреляцию между степенью выраженности роговичного рефлекса и амплитудой падения температуры при интраназальном введении PtO-НЧ. Интенсивность проявления роговичного или моргательного рефлекса характеризует чувствительность VI ветки тройничного нерва, который иннервирует респираторную часть носовой полости. Афферентные волокна тройничного нерва способны реагировать на стимулы различной модальности: падение pH (Bryant, Moore, 1995), механическую деформацию (Becerra et al., 2006), температуру (Hayama, 2014), углекислый газ (Komai, Bryant, 1993). Кроме того, известно, что ядра тройничного нерва в пластинке I спинного мозга связаны с медиальными ядрами преоптической области гипоталамуса, участвующими в регуляции температурного гомеостаза (Upadhyay et al., 2008). Таким образом, проведенный анализ дает основания полагать, что снижение температуры тела животного в ответ на интраназальное введение PtO-НЧ может осуществляться через активацию чувствительных волокон тройничного нерва, иннервирующих носовую полость, что приводит к изменению «установочной точки» в преоптической области гипоталамуса.

Корреляционный анализ показал, что способность к фильтрации ирреливантной информации и высокая болевая чувствительность окончаний тройничного нерва сочетались с высокой амплитудой изменения температуры тела в ответ на предоставление ксенобиотика. Полученные результаты свидетельствуют о том, что межлинейные различия по амплитуде падения температуры в ответ на интраназальное введение PtO-НЧ могут определяться как «чувствительностью» афферентных волокон тройничного нерва, иннервирующих носовую полость, так и особенностями работы центральных структур («sensory gating»), выраженных в активности ГАМКергических нейронов структур мозга, ответственных за реализацию данного эффекта.

Таким образом, 1) при попадании в организм нерастворимые соединения металлов могут вызывать большее по амплитуде падение температуры тела животного по сравнению с растворимыми; 2) эпителий носовой полости играет значимую роль в реализации эффекта снижения температуры тела при ингаляции ксенобиотиков; 3) величина гипотермической реакции на интраназальное введение наночастиц существенно варьирует в зависимости от генетической линии мышей.

Благодарности

Задачи проведенного исследования были сформулированы в рамках бюджетного проекта № VI.53.2.1. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-14-00221) и государства в лице Минобрнауки России (Соглашение о предоставлении субсидии № 14.621.21.0010 от 04.12.2014 г. (RFMEFI62114X0010) и № 14.619.21.0005 от 22.08.2014 г. (RFMEFI61914X0005).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

Мошкин М.П., Пельтек С.Е., Герлинская Л.А., Горячковская Т.Н., Концевая Г.В., Масленникова С.О., Попик В.В., Колчанов Н.А. Острая иммуно-физиологическая реакция мышей разных генотипов на поступление наночастиц SiO2 (Таркосил 25) в верхние дыхательные пути. Рос. нанотехнологии, 2011;6(9/10):47-54.

Aoki Y., Sato H., Nishimura N., Takahashi S., Itoh K., Yamamoto M. Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust. Toxicol. Appl. Pharm. 2001;173(3):154-160.

Becerra L., Morris S., Bazes S., Gostic R., Sherman S., Gostic J., Pendse G., Moulton E., Scrivani S., Keith D., Chizh B., Borsook D. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli. J. Neurosci. 2006;26(42):10646-10657.

Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd, Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V., Holguin F., Hong Y., Luepker R.V., Mittleman M.A., Peters A., Siscovick D., Smith S.C. Jr, Whitsel L., Kaufman J.D. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease an update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;121(21):2331-2378.

Bryant B.P., Moore P.A. Factors affecting the sensitivity of the lingual trigeminal nerve to acids. Am. J. Physiol.-Reg. Integr. Compar. Physiol. 1995;268(1):R58-R65.

Burnett R.T., Dales R., Krewski D., Vincent R., Dann T., Brook J.R. Associations between ambient particulate sulfate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. Am. J. Epidemiol. 1995;142(1):15-22.

Campen M.J., Nolan J.P., Schladweiler M.C.J., Kodavanti U.P., Evansky P.A. Costa D.L., Watkinson W.P. Cardiovascular and thermoregulatory effects of inhaled PM-associated transition metals: a potential interaction between nickel and vanadium sulfate. Toxicol. Sci. 2001;64(2):243-252.

Diociaiuti M., Balduzzi M., De Berardis B., Cattani G., Stacchini G., Ziemacki G., Marconi A., Paoletti L. The two PM 2.5 (fine) and PM 2.5–10 (coarse) fractions: evidence of different biological activity. Environ. Res. 2001;86(3):254-262.

Dockery D.W., Pope C.A. Acute respiratory effects of particulate air pollution. Annu. Rev. Publ. Health. 1994;15(1):107-132.

Dreher K.L., Jaskot R.H., Lehmann J.R., Richards J.H., McGee J.K., Ghio A.J., Costa D.L. Soluble transition metals mediate residual oil fly ash induced acute lung injury. J. Toxicol. Environ. Health. 1997;50(3):285-305.

Dye J.A., Adler K.B., Richards J.H., Dreher K.L. Role of soluble metals in oil fly ash-induced airway epithelial injury and cytokine gene expression. Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol. 1999;277(3): L498-L510.

Georgieva M., Andonovski B. Determination of platinum (IV) by UV spectrophotometry. Analyt. Bioanalyt. Chem. 2003;375(6):836-839.

Gordon C.J. Toxic-induced hypothermia and hypometabolism: Do they increase uncertainty in the extrapolation of toxicological data from experimental animals to humans? Neurosci. Biobehav. Rev. 1991;15(1):95-98.

Han J.Y., Takeshita K., Utsumi H. Noninvasive detection of hydroxyl radical generation in lung by diesel exhaust particles. Free Radical Biol. Med. 2001;30(5):516-525.

Hayama T. Thermoreceptive neurons in the dorsal portion of the trigeminal principal nucleus in rats. Neurosci. Lett. 2014;564:53-56.

Hayashi T., Cottam H.B., Chan M., Jin G., Tawatao R.I., Crain B., Ronacher L., Messer K., Carson D.A., Corr M. Mast cell-dependent anorexia and hypothermia induced by mucosal activation of Toll-like receptor 7. Am. J. Physiol.-Reg, Integr. Compar. Physiol. 2008;295(1):R123-R132.

Kodavanti U.P., Jackson M.C., Ledbetter A.D., Richards J.R., Gardner S.Y., Watkinson W.P., Campen M.J., Costa D.L. Lung injury from intratracheal and inhalation exposures to residual oil fly ash in a rat model of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. J. Toxicol. Environ. Health. 1999;57(8):543-563.

Komai M., Bryant B.P. Acetazolamide specifically inhibits lingual trigeminal nerve responses to carbon dioxide. Brain Res. 1993;612(1): 122-129.

McCormick D.A., Bal T. Sensory gating mechanisms of the thalamus. Curr. Opin. Neurobiol. 1994;4(4):550-556.

Mills N.L., Törnqvist H., Robinson S.D., Gonzalez M., Darnley K., MacNee W., Boon N.A., Donaldson K., Blomberg A., Sandstrom T., Newby D.E. Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. Circulation. 2005;112(25): 3930-3936.

Moldovan M., Palacios M.A., Gómez M.M., Morrison G., Rauch S., McLeod C., Ma R., Caroli S., Alimonti A., Petrucci F., Bocca B., Schramel P., Zischka M., Pettersson C., Wass U., Luna M., Saenz J.C., Santamaría J. Environmental risk of particulate and soluble platinum group elements released from gasoline and diesel engine catalytic converters. Sci. Total Environ. 2002;296(1): 199-208.

Morrison S.F., Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. Frontiers Biosci. 2011;16:74.

Schins R.P., Polat D., Begerow J., Turfeld M., Becker A., Borm P.J. Platinum levels in nasal lavage fluid as a biomarker for traffic-related exposure and inflammation in children. Sci. Total Environ. 2004;334:447-455.

Schwartz J., Morris R. Air pollution and hospital admissions for cardiovascular disease in Detroit, Michigan. Am. J. Epidemiol. 1995; 142(1):23-35.

Ulfvarson U., Alexandersson R., Dahlqvist M., Ekholm U., Bergström B. Pulmonary function in workers exposed to diesel exhausts: the effect of control measures. Am. J. Ind. Med. 1991;19(3):283-289.

Upadhyay J., Knudsen J., Anderson J., Becerra L., Borsook D. Noninvasive mapping of human trigeminal brainstem pathways. Magn. Reson. Med. 2008;60(5):1037-1046.

Watkinson W.P., Campen M.J., Nolan J.P., Costa D.L. Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter. Environ. Health Persp. 2001; 109(4):539.

Xiao G.G., Wang M., Li N., Loo J.A., Nel A.E. Use of proteomics to demonstrate a hierarchical oxidative stress response to diesel exhaust particle chemicals in a macrophage cell line. J. Biol. Chem. 2003;278(50):50781-50790.

Zhu H., Fan J., Xu Q., Li H., Wang J., Gao P., Peng X. Imaging of lysosomal pH changes with a fluorescent sensor containing a novel lysosome-locating group. Chem. Commun. 2012;48(96): 11766-11768.