 © Авторы статьи / Authors of the article

ТОКСИКОЛОГИЯ/TOXICOLOGY

DOI: https://doi.org/10.60797/BMED.2026.9.5 EDN: BAHOGZ

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Обзор

Василькевич В.М.[1,] *, Евтерева А.А.[2], Богданов Р.В.[3]
[1] ORCID : 0000-0002-6461-0655;
[2] ORCID : 0009-0005-1777-8972;
[3] ORCID : 0000-0003-3655-4155;
[1, 2, 3] Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

* Корреспондирующий автор (sabas2004[at]mail.ru)

Предложена: 16.03.2026; Принята: 03.04.2026; Опубликована: 26.06.2026

Аннотация

В статье приведена характеристика и дан сравнительный анализ нескольких основных методических практик, которые представляют теоретический и практический интерес при моделировании ингаляционного воздействия в экспериментах на животных. Систематизированы и обобщены преимущества и недостатки различных способов тестирования химических веществ при изучении их ингаляционнлой токсичности. Отдельно рассмотрен вопрос перспектив методов *in vitro* на примере культуральных тест-систем и микрофлюидной системы («легкого-на-чипе») в качестве альтернативы исследованиям ингаляционной токсичности на животных, а также математического моделирования процессов функционирования дыхательной системы человека в контексте вероятностной оценки реальной ингаляционной экспозиции химических веществ и воспроизведения патологических процессов.

Ключевые слова: ингаляционная токсичность, интраназальное введение, интратрахеальное введение, затравочная камера, модель легкого, «легкое-на-чипе».

MODELLING OF INHALATION EXPOSURE IN A TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

Review article

Vasilkevich V.M.[1,] *, Evtereva A.A.[2], Bogdanov R.V.[3]
[1] ORCID : 0000-0002-6461-0655;
[2] ORCID : 0009-0005-1777-8972;
[3] ORCID : 0000-0003-3655-4155;
[1, 2, 3] Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

* Corresponding author (sabas2004[at]mail.ru)

Suggested: 16.03.2026; Accepted: 03.04.2026; Published: 26.06.2026

Abstract

The article presents a description and comparative analysis of several key methodological approaches that are of theoretical and practical interest in modelling inhalation exposure in animal experiments. The pros and cons of various methods for testing chemicals to assess their inhalation toxicity are systematised and summarised. The prospects for in vitro methods are examined separately on the example of cell culture test systems and microfluidic systems ("lung-on-a-chip") as an alternative to animal-based inhalation toxicity studies, as well as the mathematical modelling of human respiratory system function in the context of probabilistic estimation of real-world inhalation exposure to chemicals and the reproduction of pathological processes.

Keywords: inhalation toxicity, intranasal administration, intratracheal administration, exposure chamber, lung model, "lung-on-a-chip".

Введение

В практике экспериментальной токсикологии, в том числе при выполнении исследований на животных с целью обоснования гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны, установлении нормативных требований к концентрации веществ для оценки профессиональных рисков здоровью работников, фармакологических исследованиях, в медицине для ряда нозологических форм патологий особое значение имеет изучение ингаляционной токсичности химических веществ при различных уровнях и времени экспозиции животных. Для моделирования ингаляционного воздействия химического вещества на лабораторных животных существуют несколько методических способов экспонирования животных (интраназально — введение в полость носа, эндотрахеально — минуя верхние дыхательные пути, ингаляционно — только через нос или только через голову, либо путем воздействия на всю поверхность тела в затравочных камерах). Оптимального способа для изучения ингаляционной токсичности, который можно считать универсальным и подходящим для большинства целей эксперимента на сегодня не существует. При выборе способа моделирования ингаляционного воздействия на животных на стадии планирования эксперимента необходимо исходить из конкретных целей и задач, которые стоят перед экспериментатором, возможностей, преимуществ и недостатков каждого конкретного способа, материально-технических условий и квалификации персонала лаборатории. Многообразие аспектов ингаляционного воздействия и последующих токсических эффектов,

 © Авторы статьи / Authors of the article

вызванных системным и/или локализованным воздействием химического вещества/наночастиц, представляется одной из основных методологических проблем, которая является препятствием для развития альтернативных подходов к тестированию, например на моделях *in vitro* [1], [3], [4], [6].

Цель исследования — дать краткое описание и провести сравнительный анализ методических особенностей, свойственных различным способам моделирования ингаляционной экспозиции в практике токсикологического эксперимента на животных, охарактеризовать основные альтернативные методы (*in vitro* и *in silico)*.

Основная часть

Одним из способов введения веществ, который моделирует ингаляционное поступление является интраназальный, подходящий для решения определенных задач в токсикологии, также нашедший свое применение в доклинических испытаниях безопасности при выводе на рынок фармацевтических препаратов (изучение фармакодинамики и их доклиническая токсикологическая оценка), в исследованиях на животных с целью индукции патологий, например воспроизведении и изучении инфекции верхних или нижних дыхательных путей. В научной и инструктивно-методической литературе подробно описана техника и устройства для интраназального введения лабораторным животным, концентрации и режим дозирования изучаемого вещества, пересчет вводимых доз на ингалируемые концентрации, частота и кратность введения, учет размеров частиц, химических свойств и состава, необходимые манипуляции и возможные затруднения с точки зрения соблюдения принципов гуманности при обращении с животными [6], [8], [9], [11].

Таким образом, основными преимуществами при выборе интраназального способа моделирования ингаляционного воздействия является следующие характеристики:

– неинвазивный метод;

– не требуется дорогостоящего оборудования, простые устройства для введения — пипетки, дозаторы, катетеры без иглы, шприц Гамильтона;

– точность в дозировании;

Наиболее характерные недостатки:

– не соответствует реальному способу экспозиции;

– расчетная доза часто больше по объему, чем может вместить носовой ход, из-за этого введение может быть повторным, дробным или многократным, что может причинять страдания животным;

– необходимо учитывать анатомические различия в строении носовых ходов у разных видов животных;

– не вся доза химического вещества достигает легких, потому что часть может заглатываться в пищевод, оставаться в верхних отделах легких.

Эндо-(интра)трахеальный способ введения химических веществ является альтернативной моделью по отношению к исследованиям в затравочной камере, т.к. может быть осуществлен при отсутствии специальной ингаляционной техники. Кроме того, этот способ позволяет осуществлять доставку вещества непосредственно в легкие, когда создается возможность избежать заглатывания вещества в пищевод. Однако данный метод введения, используемый для суспензий или относительно крупнодисперсных аэрозолей, не в полной мере отражает естественный процесс поступления веществ в организм. Кроме того, эндотрахеальное введение является инвазивным методом, в определенной степени травмоопасным для животного, требует определенных технических навыков и опыта, которые должны подтверждаться соответствующей подготовкой персонала, требует подбора и применения специальных инструментов (эндотрахеальных зондов, катетеров) для разных видов животных [3], [6], [12], [14].

Способ исследований с применением специальной затравочных камер двух типов — только через нос или только через голову, либо путем воздействия на всю поверхность тела в камерах имеет несколько безусловных достоинств. Наиболее близко отражает естественный процесс поступления веществ в организм через органы дыхания, когда животные подвергаются воздействию исследуемого вещества в виде газа, пара, аэрозоля или их смеси. Способ рекомендован в качестве основного метода изучения ингаляционной токсичности Организацией экономического сотрудничества и развития (OECD), протоколы исследований которой являются наиболее релевантными для использования в токсикологической и фармакологической практике, приняты и утверждены как стандарты надлежащей лабораторной практики (GLP). Последний пересмотр рекомендаций OECD включил требования по проведению испытаний аэрозольных наночастиц в связи с актуальностью исследования токсичности наноматериалов. Также последняя редакция предусматривает выполнение бронхоальвеолярного лаважа и изучения лаважной жидкости для всех исследуемых химических веществ, дополнительно для труднорастворимых в воде частиц предусмотрено измерение нагрузки на легкие [15], [16], [17], [18].

Предпочтительным способом ингаляционной затравки является камера с ингаляцией только через нос (включая проникновение только через голову, только через нос или только через морду) по следующим причинам [18], [19]:

– позволяют учитывать физико-химические свойства изучаемых веществ (например, для жидких и/или твердых аэрозолей, а также паров рекомендуется использовать способ воздействия в камере через нос, что обусловлено способностью аэрозолей и паров конденсироваться на стенках камеры для всего тела, в сравненении с тем, когда вещество поступает непосредственно через нос).

– воздействие и/или попадание в организм любым другим путем, кроме ингаляции (пероральный путь через кожу или кожный путь), сводятся к минимуму, особенно при тестировании аэрозолей;

– воздействие на техников при работе с животными сведено к минимуму;

– требуется минимальное количество исследуемого химического вещества из-за малого объема камеры;

– легко достигаются высокие концентрации (например, предельные концентрации для классификации по международным критериям и стандартам);

 © Авторы статьи / Authors of the article

– время, необходимое для достижения равновесия в ингаляционной камере, незначительно по сравнению с продолжительностью воздействия и, следовательно, не является проблемой;

– воздействие на отдельных животных может быть прервано в любое время в течение курса воздействия, чтобы избежать чрезмерных страданий животных;

– животные легко доступны для проведения специфических физиологических измерений (например, функции дыхания, температуры тела) или, при необходимости, для взятия крови.

– предварительная подготовка воздуха перед его подачей в ингаляционную камеру (например, для удаления повсеместно встречающихся в окружающей среде компонентов, таких как озон, оксиды азота, углеводороды и твердые частицы, или для проведения испытаний в заданных условиях влажности или газового состава) технически менее сложна для камер, предназначенных только для носа, чем для более крупных ингаляционных камер для всего тела.

Для способа моделирования ингаляционного воздействия с помощью ингаляционных (затравочных) камер можно выделить и ряд недостатков, связанных со сложностями при подборе оптимальных параметров экспозиции для достижения целевых концентраций исходя из физико-химических особенностей конкретного вещества (необходимость индивидуальной калибровки анализаторов концентраций, подбора скорости воздушных потоков, правильного дозирования химических веществ, контроля влажности и температуры внутри экспозиционного блока), высокая стоимость затравочных камер.

В качестве альтернативы исследованиям ингаляционной токсичности на животных крупные международные научные организации разрабатывают модели *in vitro.* Так, на сегодня можно выделить две тест-системы — 3D-модель мукоцилиарной ткани (EpiAirway™) и модель ткани первичных трахеобронхиальных эпителиальных клеток человека, имеющих *in vivo* подобную структуру и функции. Эти тест-системы как и другие клеточные методы (например, клеточная линия альвеолярного эпителия человека (A549) продолжают совершенствоваться, однако их применение носит ограниченный характер и связано с необходимостью параллельных экспериментов *in vivo*. Как и многие другие альтернативные методы, тест-системы изучения ингаляционной токсичности *in vitro* должны быть валидированы и стандартизованы на международном уровне. Большинство разрабатываемых в обозримом будущем и существующих моделей *in vitro* имеют ограничения, так как, например, не позволяют объективно смоделировать долговременная задержку (накопление) частиц в организме при хронической ингаляционной экспозиции [20], [21].

Двухмерные клеточные модели (2D) не воспроизводят микроокружение клеток, трехмерные клеточные конструкции (3D) позволяют воссоздать более реалистичную биохимическую и биомеханическую микросреду ткани или органа, включая межклеточные взаимодействия, пространственно-временное распределение питательных веществ, кислорода и конечных продуктов метаболизма. Однако для моделирования функции легочных ацинусов (терминальная бронхиола с богато васкулизированными альвеолами) 2D и/или 3D модели in vitro-модели не позволяют воспроизвести и оценить растяжимость альвеолярных структур, критически важного параметра для биомеханики легких. С целью наиболее реалистичного воспроизведения многоклеточной микроархитектуры, микросреды и моделирования основных физиологических функций альвеол учеными было создано микрофлюидное устройство, имитирующее не только структуру но и функцию органа — «легкое-на чипе» (от англ. Lung-on-a-Chip, LoC). Устройство LoC включает полимерный носитель/основу, на котором расположены клеточные элементы альвеолы и система жидкостных и газовых микроканалов, разделённых полупроницаемой эластичной мембраной из полидиметилсилоксана. Со стороны газового канала на мембране культивируются альвеолоциты, образуя границу раздела воздух–жидкость так, как это происходит в альвеоле. Со стороны жидкостных микроканалов мембрана засевается эндотелиоцитами и перфузируется культуральной жидкостью, имитируя микроциркуляторную сеть капилляров, в то время как дополнительные боковые вакуумные каналы имитируют дыхательные движения. Технология LoC имеет перспективы практического применения и может быть имплементирована как в фундаментальных, так и прикладных исследованиях. К примеру, микрофлюидный лёгочный чип был использован группой китайских исследователей по изучению связи полистирольного нанопластика с патогенезом хронической обструктивной болезни лёгких. Было показано, что жизнеспособность клеток значительно снижалась по мере увеличения концентрации полистирольного нанопластика, в то время как уровни трансэпителиального/трансэндотелиального электрического сопротивления снижались, а проницаемость альвеолярно-капиллярного барьера увеличивалась. К сожалению, микрофлюидные технологии не лишены недостатков, связанных с низкой стабильностью и воспроизводимостью, а также ограниченным диапазоном жесткости носителей и мембран. Среди основных проблем практического использования «органов-на-чипе» можно отметить отсутствие нормативной базы их применения, в том числе методов стандартизации и валидации моделей [22], [23], [24].

Перспективным направлением является развитие математического моделирования для прогнозирования токсикологических рисков, связанных с реальными экспозициями человека (методы *in silico*) [25].

В медицине уже известны и широко применяются современные возможности цифрового проектирования и визуализации объемных объектов. На сегодня с помощью компьютерного/математического моделирования создана трехмерная модель легкого — цифровая, объемная копия легкого, позволяющая не только визуализировать анатомические особенности строения, но и моделировать его функции, процессы (дыхания, кровотока) через уравнения и алгоритмы, что позволяет изучать структуру, предсказывать развитие болезней, тестировать лекарства и хирургические методы лечения, то есть, по сути, это объединение визуального представления с аналитическим описанием [25], [26]. Существуют и другие математические, пространственные модели легкого, которые находят применение для определенных целей. С учетом бурного развития сферы цифровых технологий, машинного обучения и искусственного интеллекта предполагается дальнейшее усовершенствование и интегрирование в токсикологическую методологию приемов математического моделирования.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Заключение

Одного оптимального способа для изучения ингаляционной токсичности, который можно считать универсальным и подходящим для большинства целей эксперимента на сегодня не существует. Выбор определенной модели для эксперимента должен быть объективно обоснован в каждом отдельном случае. В странах OECD большинство исследований ингаляционной токсичности, несмотря на сложность моделирования выполняется в затравочных камерах, т.к. данный способ наиболее близко отражает естественный процесс поступления веществ в организм через органы дыхания.

В качестве альтернативных методов разрабатываются клеточные методы *in vitro*, которые не прошли процедуры валидации и утверждения регуляторными органами, поэтому в ближайшее время не следует ждать полной замены и отказа от исследований на животных. С целью наиболее реалистичного воспроизведения многоклеточной микроархитектуры, микросреды и моделирования основных физиологических функций альвеол учеными было создано микрофлюидное устройство, имитирующее не только структуру, но и функцию органа — «легкое-на-чипе» (от англ. Lung-on-a-Chip, LoC). Дальнейшее усовершенствование микрофлюидного лёгочного чипа является перспективным научным направлением, которое позволит изучать патофизиологию гематоальвеолярного барьера, молекулярные и клеточные особенности заболеваний альвеолы, а также проводить эффективный скрининг фармакологических препаратов, повышая таким образом общую эффективность, достоверность и экономическую целесообразность доклинических исследований

Перспективным направлением является развитие математического моделирования для прогнозирования рисков, связанных с реальными экспозициями человека и воспроизведения патологических процессов в легких. К настоящему времени разработаны и реализованы ряд математических моделей (вычислительных алгоритмов). Эти модели не смогли полностью заменить эксперимент на животных, но успешно используются при разработке методов диагностики и лечения заболеваний бронхоальвеолярной системы, что позволяет изучать структуру, предсказывать развитие болезней, тестировать лекарства и усовершенствовать хирургические методы лечения, также применимы в гигиенических исследованиях для задач оценки риска здоровью при ингаляторной экспозиции химических веществ.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Вернер А.О. Анализ требований к проведению исследований ингаляционной токсичности химических веществ / А.О. Вернер, Т.М. Устинова, Ю.О. Коньшаков [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2024. — Т. 14. — №1. — С. 110–120. — DOI: 10.30895/1991-2919-2023-564.

2. Hayes A.J. Toxicological perspectives of inhaled therapeutics and nanoparticles / A.J. Hayes, S. Bakand // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. — 2014. — Vol. 10. — № 7. — P. 933–947. — DOI: 10.1517/17425255.2014.916276.

3. Pauluhn J. Inhalation toxicology: methodological and regulatory challenges / J. Pauluhn // Experimental and Toxicologic Pathology — 2008. — Vol. 60. — № 2–3. — P. 111–124. — DOI: 10.1016/j.etp.2008.01.013.

4. Бонитенко Е.Ю. Вопросы моделирования в экспериментальной токсикологии и медицине. Биомодели нулевого порядка / Е.Ю. Бонитенко, В.А. Кашуро, В.А. Башарин // Медицина труда и промышленная экология. — 2022. — Т. 62. — № 11. — С. 718–732. — DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732.

5. Васильев А.Н. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации / А.Н. Васильев, Р.Р. Ниязов, Е.В. Гавришина [и др.] // Ремедиум. — 2017. — № 9. — С. 6–19. — DOI: 10.21518/1561-5936-2017-9-6-18.

6. Рыбакова А.В. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным / А.В. Рыбакова, М.Н. Макарова, А.Е. Кухаренко [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. — 2018. — Т. 8. — № 4. — С. 207–217. — DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217.

7. Кательникова А.Е. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным / А.Е. Кательникова, К.Л. Крышень, А.А. Зуева [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. — 2019. — № 2. — С. 9. — DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-09.

8. Wolff R.K. Toxicology Studies for Inhaled and Nasal Delivery / R.K. Wolff // Molecular Pharmaceutics — 2015. — Vol. 12. — № 8 — P. 2688–2696. — DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00146.

9. Привалова А.М. Интраназальное введение перспективный способ доставки лекарственных веществ в мозг / А.М. Привалова, Н.В. Гуляева, Т.В. Букреева // Нейрохимия. — 2012. — Т. 29. — № 2. — С. 93.

10. Pires A. Intranasal drug delivery: how, why and what for? / A Pires, A. Fortuna, G. Alves [et al.] // Journal of Pharmaceutical Science — 2009. — Vol.10. — № 3. — P. 288–311. — DOI:10.18433/j3nc79.

 © Авторы статьи / Authors of the article

11. Méndez L.B. Inhaled aerosol particle dosimetry in mice: a review / L.B. Méndez, G. Gookin, R.F. Phalen // Inhalation Toxicology. — 2010. — Vol. 22 — № 12. — P. 1032–1037. — DOI:10.3109/08958378.2010.515624.

12. Евтерева А.А. Анализ специфической респираторной токсичности фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид при хронической ингаляционной экспозиции / А.А. Евтерева, В.М. Василькевич, С.И. Сычик [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. — 2024. — Т. 32. — № 10. — С. 57–65. — DOI: 10.35627/2219-5238/2024-32-10-52-60.

13. Трофимец Е.И. Эндотрахеальный способ введения лекарственных средств лабораторным животным / Е.И. Трофимец, М.Н. Макарова, А.Е. Кательникова [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. — 2020. — № 2. — С. 65–75. — DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-08.

14. Макаренко И.Е. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным / И.Е. Макаренко, О.И. Авдеева, Г.В. Ванатиев [и др.] // Международный вестник ветеринарии. — 2013. — № 3. — С. 78–84.

15. Сафандеев В.В. Современные подходы к оценке острой ингаляционной токсичности химических веществ в воздушной среде на примере производного гидроксикумарина / В.В. Сафандеев, Н. С. Белоедова, М.А. Порошин, Т.А. Синицкая // Медицина труда и экология человека. — 2022. — Т. 2. — № 30. — С. 205–223. — DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10215.

16. Порошин М.А. Аэрозольная камерная установка по типу «голова-нос» TSE SYSTEMS для экспонирования лабораторных животных в эксперименте по нормированию производного дипиридилия / М.А. Порошин, Н.С. Белоедова, В.В. Сафандеев // Медицина труда и экология человека. — 2022. — Т. 2. — № 30. — С. 187–204. — DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10214.

17. Phillips J.E. Dry Powder and Nebulized Aerosol Inhalation of Pharmaceuticals Delivered to Mice Using a Nose-only Exposure System / J.E. Phillips , X. Zhang, J.A. Johnston // Journal of Visualized Experiments. — 2017. — Vol. 6. — № 122. — P. 55454. — DOI: 10.3791/55454.

18. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Health Effects. Test №403, 412, 413, 452. — URL:https://www.oecd.org/en/publications/test-no-413-subchronic-inhalation-toxicity-90-day-study_9789264070806-en.html (accessed: 09.01.2025).

19. Pauluhn J. A simple approach to validation of directed-flow nose-only inhalation chambers / J. Pauluhn, A. Thiel // Journal of Applied Toxicology — 2007. — Vol. 27. — № 2. — P. 160–167. — DOI:10.1002/jat.1188.

20. Movia D. In vitro alternatives to acute inhalation toxicity studies in animal models — a perspective / D. Movia, S. Bruni-Favier, A. Prina-Mello // Front Bioeng Biotechnol. — 2020. — Vol. 3. — № 8 — P. 549. — DOI: 10.3389/fbioe.2020.00549.

21. Jackson G.R. Prevalidation of an acute inhalation toxicity test using the Epi-Airway in vitro human airway model / G.R. Jackson, A.G. Maione, M. Klausner [et al.] // Applied In Vitro Toxicology. — 2018. — Vol. 4. — № 2. — P.149–158. — DOI: 1089/aivt.2018.0004.

22. Жукова О.А. «Лёгкое-на-чипе» как инструмент для изучения патофизиологии дыхания человека / О.А. Жукова, Ю.В. Озерская, Д.В. Басманов // Клиническая практика. — 2024. — Т. 15. — № 4. — С. 70–88. — DOI: 10.17816/clinpract637140.

23. Cho S. Organ-on-a-chip for assessing environmental toxicants / S. Cho, J.Y. Yoon // Current Opinion in Biotechnology Journal. — 2017.— Vol. 45. — P. 34–42. — DOI: 10.1016/j.copbio.2016.11.019.

24. Yang S. Sentinel supervised lung-on-a-chip: A new environmental toxicology platform for nanoplastic-induced lung injury / S. Yang, T. Zhang, Y. Ge [et al.] // Journal of Hazardous Materials — 2023. — Vol. 458. — Art. 131962. — DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.131962.

25. Цинкер М.Ю. Трехмерное моделирование дыхательной системы человека для задач оценки рисков здоровью при ингаляционной экспозиции химических веществ / М.Ю. Цинкер // Гигиена и санитария. — 2016. — Т. 95. — № 1. — С. 90–93. — DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-90-93.

26. Медведев А.Е. Трехмерная модель бронхиального дерева человека — моделирование течения воздуха в норме и при патологии / А.Е. Медведев, В.М. Фомин, П.С. Гафурова // Прикладная механика и техническая физика. — 2020. — Т. 61. — № 1. — С. 3–16. — DOI: 10.15372/PMTF20200101.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Verner A.O. Analiz trebovanii k provedeniyu issledovanii ingalyatsionnoi toksichnosti khimicheskikh veshchestv [Analysis of requirements for conducting studies of inhalation toxicity of chemicals] / A.O. Verner, T.M. Ustinova, Yu.O. Konshakov [et al.] // Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornie issledovaniya i ekspertiza lekarstvennikh sredstv [Scientific Center for Expertise of Medicinal Products. Regulatory Research and Expertise of Medicines]. — 2024. — Vol. 14. — №1. — P. 110–120. — DOI: 10.30895/1991-2919-2023-564. [in Russian]

2. Hayes A.J. Toxicological perspectives of inhaled therapeutics and nanoparticles / A.J. Hayes, S. Bakand // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. — 2014. — Vol. 10. — № 7. — P. 933–947. — DOI: 10.1517/17425255.2014.916276.

3. Pauluhn J. Inhalation toxicology: methodological and regulatory challenges / J. Pauluhn // Experimental and Toxicologic Pathology — 2008. — Vol. 60. — № 2–3. — P. 111–124. — DOI: 10.1016/j.etp.2008.01.013.

4. Bonitenko E.Yu. Voprosi modelirovaniya v eksperimentalnoi toksikologii i meditsine. Biomodeli nulevogo poryadka [Modeling in Experimental Toxicology and Medicine. Zero-Order Biomodels] / E.Yu. Bonitenko, V.A. Kashuro, V.A. Basharin // Meditsina truda i promishlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology]. — 2022. — Vol. 62. — № 11. — P. 718–732. — DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-11-718-732. [in Russian]

 © Авторы статьи / Authors of the article

5. Vasilev A.N. Problemi planirovaniya i provedeniya doklinicheskikh issledovanii v Rossiiskoi Federatsii [Problems of planning and conducting preclinical studies in the Russian Federation] / A.N. Vasilev, R.R. Niyazov, Ye.V. Gavrishina [et al.] // Remedium. — 2017. — № 9. — P. 6–19. — DOI: 10.21518/1561-5936-2017-9-6-18. [in Russian]

6. Rybakova A.V. Sushchestvuyushchie trebovaniya i podkhodi k dozirovaniyu lekarstvennikh sredstv laboratornim zhivotnim [Existing requirements and approaches to dosing drugs to laboratory animals] / A.V. Rybakova, M.N. Makarova, A.E. Kukharenko [et al.] // Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornie issledovaniya i ekspertiza lekarstvennikh sredstv [Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory research and evaluation of medicinal products]. — 2018. — Vol. 8. — № 4. — P. 207–217. — DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217. [in Russian]

7. Katelnikova A.E. Intranazalnoe vvedenie lekarstvennikh sredstv laboratornim zhivotnim [Existing requirements and approaches to dosing drugs to laboratory animals] / A.E. Katelnikova, K.L. Krishen, A.A. Zueva [et al.] // Laboratornie zhivotnie dlya nauchnikh issledovanii [Laboratory animals for scientific research]. — 2019. — № 2. — P. 9. — DOI: 10.29296/2618723X-2019-02-09. [in Russian]

8. Wolff R.K. Toxicology Studies for Inhaled and Nasal Delivery / R.K. Wolff // Molecular Pharmaceutics — 2015. — Vol. 12. — № 8 — P. 2688–2696. — DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00146.

9. Privalova A.M. Intranazalnoe vvedenie perspektivnii sposob dostavki lekarstvennikh veshchestv v mozg [Intranasal administration is a promising method for delivering drugs to the brain] / A.M. Privalova, N.V. Gulyaeva, T.V. Bukreeva // Neirokhimiya [Neurochemistry]. — 2012. — Vol. 29. — № 2. — P. 93. [in Russian]

10. Pires A. Intranasal drug delivery: how, why and what for? / A Pires, A. Fortuna, G. Alves [et al.] // Journal of Pharmaceutical Science — 2009. — Vol.10. — № 3. — P. 288–311. — DOI:10.18433/j3nc79.

11. Méndez L.B. Inhaled aerosol particle dosimetry in mice: a review / L.B. Méndez, G. Gookin, R.F. Phalen // Inhalation Toxicology. — 2010. — Vol. 22 — № 12. — P. 1032–1037. — DOI:10.3109/08958378.2010.515624.

12. Evtereva A.A. Analiz spetsificheskoi respiratornoi toksichnosti farmatsevticheskoi substantsii artikaina gidrokhlorid pri khronicheskoi ingalyatsionnoi ekspozitsii [Analysis of specific respiratory toxicity of the pharmaceutical substance articaine hydrochloride under chronic inhalation exposure] / A.A. Evtereva, V.M. Vasilkevich, S.I. Sichik [et al.] // Zdorove naseleniya i sreda obitaniya [Population health and environment]. — 2024. — Vol. 32. — № 10. — P. 57–65. — DOI: 10.35627/2219-5238/2024-32-10-52-60. [in Russian]

13. Trofimets E.I. Endotrakhealnii sposob vvedeniya lekarstvennikh sredstv laboratornim zhivotnim [Endotracheal route of drug administration to laboratory animals] / E.I. Trofimets, M.N. Makarova, A.E. Katelnikova [et al.] // Laboratornie zhivotnie dlya nauchnikh issledovanii [Laboratory animals for scientific research]. — 2020. — № 2. — P. 65–75. — DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-08. [in Russian]

14. Makarenko I.E. Vozmozhnie puti i obemi vvedeniya lekarstvennikh sredstv laboratornim zhivotnim [Possible routes and volumes of administration of drugs to laboratory animals] / I.E. Makarenko, O.I. Avdeeva, G.V. Vanatiev [et al.] // Mezhdunarodnii vestnik veterinarii [International Bulletin of Veterinary Medicine]. — 2013. — № 3. — P. 78–84. [in Russian]

15. Safandeev V.V. Sovremennie podkhodi k otsenke ostroi ingalyatsionnoi toksichnosti khimicheskikh veshchestv v vozdushnoi srede na primere proizvodnogo gidroksikumarina [Modern approaches to assessing the acute inhalation toxicity of chemicals in the air using the example of a hydroxycoumarin derivative] / V.V. Safandeev, N. S. Beloedova, M.A. Poroshin, T.A. Sinitskaya // Meditsina truda i ekologiya cheloveka [Occupational medicine and human ecology]. — 2022. — Vol. 2. — № 30. — P. 205–223. — DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10215. [in Russian]

16. Poroshin M.A. Aerozolnaya kamernaya ustanovka po tipu «golova-nos» TSE SYSTEMS dlya eksponirovaniya laboratornikh zhivotnikh v eksperimente po normirovaniyu proizvodnogo dipiridiliya [TSE SYSTEMS head-nose aerosol chamber system for exposing laboratory animals to a bipyridylium derivative standardization experiment] / M.A. Poroshin, N.S. Beloedova, V.V. Safandeev // Meditsina truda i ekologiya cheloveka [Occupational medicine and human ecology]. — 2022. — Vol. 2. — № 30. — P. 187–204. — DOI: 10.24412/2411-3794-2022-10214. [in Russian]

17. Phillips J.E. Dry Powder and Nebulized Aerosol Inhalation of Pharmaceuticals Delivered to Mice Using a Nose-only Exposure System / J.E. Phillips , X. Zhang, J.A. Johnston // Journal of Visualized Experiments. — 2017. — Vol. 6. — № 122. — P. 55454. — DOI: 10.3791/55454.

18. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, Health Effects. Test №403, 412, 413, 452. — URL:https://www.oecd.org/en/publications/test-no-413-subchronic-inhalation-toxicity-90-day-study_9789264070806-en.html (accessed: 09.01.2025).

19. Pauluhn J. A simple approach to validation of directed-flow nose-only inhalation chambers / J. Pauluhn, A. Thiel // Journal of Applied Toxicology — 2007. — Vol. 27. — № 2. — P. 160–167. — DOI:10.1002/jat.1188.

20. Movia D. In vitro alternatives to acute inhalation toxicity studies in animal models — a perspective / D. Movia, S. Bruni-Favier, A. Prina-Mello // Front Bioeng Biotechnol. — 2020. — Vol. 3. — № 8 — P. 549. — DOI: 10.3389/fbioe.2020.00549.

21. Jackson G.R. Prevalidation of an acute inhalation toxicity test using the Epi-Airway in vitro human airway model / G.R. Jackson, A.G. Maione, M. Klausner [et al.] // Applied In Vitro Toxicology. — 2018. — Vol. 4. — № 2. — P.149–158. — DOI: 1089/aivt.2018.0004.

22. Zhukova O.A. «Lyogkoe-na-chipe» kak instrument dlya izucheniya patofiziologii dikhaniya cheloveka [Lung-on-a-chip as a tool for studying the pathophysiology of human respiration] / O.A. Zhukova, Yu.V. Ozerskaya, D.V. Basmanov // Klinicheskaya praktika [Clinical practice]. — 2024. — Vol. 15. — № 4. — P. 70–88. — DOI: 10.17816/clinpract637140. [in Russian]

23. Cho S. Organ-on-a-chip for assessing environmental toxicants / S. Cho, J.Y. Yoon // Current Opinion in Biotechnology Journal. — 2017.— Vol. 45. — P. 34–42. — DOI: 10.1016/j.copbio.2016.11.019.

 © Авторы статьи / Authors of the article

24. Yang S. Sentinel supervised lung-on-a-chip: A new environmental toxicology platform for nanoplastic-induced lung injury / S. Yang, T. Zhang, Y. Ge [et al.] // Journal of Hazardous Materials — 2023. — Vol. 458. — Art. 131962. — DOI: 10.1016/j.jhazmat.2023.131962.

25. Tsinker M.Yu. Trekhmernoe modelirovanie dikhatelnoi sistemi cheloveka dlya zadach otsenki riskov zdorovyu pri ingalyatsionnoi ekspozitsii khimicheskikh veshchestv [Three-dimensional modeling of the human respiratory system for health risk assessment tasks during inhalation exposure to chemicals] / M.Yu. Tsinker // Gigiena i sanitariya [Hygiene and sanitation]. — 2016. — Vol. 95. — № 1. — P. 90–93. — DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-1-90-93. [in Russian]

26. Medvedev A.E. Trekhmernaya model bronkhialnogo dereva cheloveka — modelirovanie techeniya vozdukha v norme i pri patologii [A three-dimensional model of the human bronchial tree — simulation of air flow in normal and pathological conditions] / A.E. Medvedev, V.M. Fomin, P.S. Gafurova // Prikladnaya mekhanika i tekhnicheskaya fizika [Applied Mechanics and Technical Physics]. — 2020. — Vol. 61. — № 1. — P. 3–16. — DOI: 10.15372/PMTF20200101. [in Russian]