

References

1. Katsnel'son B.A., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurchich V.B., Shur V.Ya., et al. Lower airways response in rats to a single or combined intratracheal instillation of manganese and nickel nanoparticles and its attenuation with a bio-protective pre-treatment. *Toxikologicheskii Vestnik*. 2014; (6): 8-14. (in Russian)
2. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Yeremenko O.S., et al. Sub-chronic systemic toxicity and bio-accumulation of Fe₃O₄ nano- and microparticles following repeated intraperitoneal administration to rats. *Int. J. Toxicol.* 2011; 30(1): 60-7.
3. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurchich V.B., Makeyev O.H., Shur V.Y., Beikin J.B., et al. Comparative in vivo assessment of some adverse bio-effects of equidimensional gold and silver nanoparticles and the attenuation of nanosilver's effects with a complex of innocuous bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 2(14): 2449-83.
4. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Sutunkova M.P., Yeremenko O.S., et al. Some peculiarities of pulmonary clearance mechanisms in rats after intratracheal instillation of magnetite (Fe₃O₄) suspensions with different particle sizes in the nanometer and micrometer ranges: Are we defenseless against nanoparticles? *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2010; 4(16): 508-24.
5. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Khodos M.Y., Shur V.Y., Shishkin E.I., et al. Uptake of some metallic nanoparticles by, and their impact on pulmonary macrophages in vivo as viewed by optical, atomic force, and transmission electron microscopy. *J. Nanomed. Nanotechnol.* 2012; 3: 1-8.
6. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurchich V.B., Shur V.Y., Valamina I.E., et al. Subchronic Toxicity of Copper Oxide Nanoparticles and Its Attenuation with the Help of a Combination of Bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(7): 12379-406.
7. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurchich V.B., Shur V.B., Beikin Y.B., et al. Some Characteristics of Free Cell Population in the Airways of Rats after Intratracheal Instillation of Copper-Containing Nano-Scale Particles. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(11): 21538-53.
8. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurchich V.B., et al. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicology*. 2017; 380: 72-93.
9. Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurchich V.B., Konyseva L.K., Shur V.B., et al. On the contribution of the phagocytosis and the solubilization to the iron oxide nanoparticles retention in and elimination from lungs under long-term inhalation exposure. *Toxicology*. 2016; 363: 19-28.
10. Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Katsnelson B.A., Gurchich V.B., Privalova L.I., Minigalieva I.A., et al. A paradoxical response of the rat organism to long-term inhalation of silica-containing submicron (predominantly nanoscale) particles of a collected industrial aerosol at realistic exposure levels. *Toxicology*. 2017; 384: 59-68.
11. Donaldson K., Stone V., Tran C.K., Kreyling W., Borm P.J. Nanotoxicology (Editorial). *Occup. Environ. Med.* 2004; 61(9): 727-8.
12. Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studied of ultrafine particles. *Environ. Health Persp.* 2005; 113(7): 823-39.
13. Fadeel B. Clear and present danger? Engineered nanoparticles and the immune system. *Swiss Med. Wkly.* 2012; 142: w13609.
14. Sager T.M., Porter D.W., Robinson V.A., Lindsley W.G., Schwegler-Berry V.A., Castranova V. Improved method to disperse nanoparticles in vitro and in vivo investigation of toxicity. *Nanotoxicol.* 2007; 1(2): 118-29.
15. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Osipenko A.B., Yushkov B.H., Babushkina L.G. Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 1980; 35: 205-18.
16. Fröhlich E. Cellular targets and mechanisms in the cytotoxic action of non-biodegradable engineered nanoparticles. *J. Curr. Drug Metab.* 2013; 14(9): 976-88.

Поступила 21.09.17
Принята к печати 25.12.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 613.63:616-084

Привалова Л.И.¹, Кацнельсон Б.А.¹, Минигалиева И.А.¹, Сутункова М.П.¹, Макеев О.Г.², Валамина И.Е.², Шур В.Я.³, Клинова С.В.¹, Соловьёва С.Н.¹

БИОПРОФИЛАКТИКА В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ РИСКАМИ, СВЯЗАННЫМИ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦ

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», 620109, Екатеринбург;

³ФГАОУ ВПО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620000, Екатеринбург

Широкое распространение нанотехнологий и существенный вклад наноразмерной фракции в аэрозоли, образующиеся при многих пирометаллургических и электросварочных технологиях при доказанной многими исследованиями высокой биологической агрессивности металлических и металло-оксидных наночастиц, обуславливают актуальность поиска путей повышения устойчивости организма к их вредному действию. В серии исследований показано, что на фоне приёма комбинаций некоторых биологически активных веществ, подобранных исходя из теоретических предпосылок, накопленного опыта и назначаемых в безвредных дозах, интегральные и специфические проявления органо-системной токсичности и даже генотоксичности металлосодержащих наночастиц могут быть заметно ослаблены. Дальнейшее развитие этих исследований с практическим внедрением результатов является одним из перспективных направлений стратегии управления профессиональными рисками.

Ключевые слова: металлосодержащие наночастицы; биопротекторы.

Для цитирования: Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Макеев О.Г., Валамина И.Е., Шур В.Я., Клинова С.В., Соловьёва С.Н. Биопрофилактика в системе управления профессиональными рисками, связанными с воздействием металлосодержащих наночастиц. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(12): 1187-1191. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1187-1191>

Для корреспонденции: Привалова Лариса Ивановна, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: privalovali@yahoo.com

Privalova L.I.¹, Katsnelson B.A.¹, Minigalieva I.A.¹, Sutunkova M.P.¹, Makeev O.G.², Valamina I.E.², Shur V.Ya.³, Klinova S.V.¹, Solovyeva S.N.¹

BIOLOGICAL PROPHYLAXIS IN THE SYSTEM OF THE MANAGEMENT OF OCCUPATIONAL RISK DUE TO EXPOSURE OF METAL-CONTAINING NANOPARTICLES

¹Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, 620014, Russian Federation;

²The Central Research Laboratory of the Ural Medical University, Ekaterinburg, 620109, Russian Federation;

³Ural Federal University, Ekaterinburg, 620000, Russian Federation

With taking into account the biological toxicity of metallic and metal oxide nanoparticles to be a well-established fact, the widespread use of nanotechnologies and the significant proportion of nanoscale particles in industrial aerosols released during many pyrometallurgical and electric welding processes determine the importance of searching for approaches to increase the organism's resistance to them. Results of a number of experiments show the application of combinations of some bioactive agents composed in accordance with sound theoretical premises and used in innocuous doses to be potent of the significant attenuation of the integral and specific toxicity of metallic nanoparticles and even their genotoxicity. Further research followed by practical application of the results is a promising trend in the occupational risk management strategy.

Key words: *metallic nanoparticles; bioprotectors.*

For citation: Privalova L.I., Katsnelson B.A., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Makeev O.G., Valamina I.E., Shur V.Ya., Klinova S.V., Solovyeva S.N. Biological prophylaxis in the system of the management of occupational risk due to exposure of metal-containing nanoparticles. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(12): 1187-1191. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1187-1191>

For correspondence: Larisa I. Privalova, MD, PhD, DSci., Professor Head of Laboratory of Scientific Bases for Biological Prophylaxis, Department of the Toxicology and Biological Prophylaxis, the Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Ekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: privaloval@yandex.ru

Information about authors: Privalova L.I., <http://www.orcid.org/000-0002-1442-6737>; Katsnelson B.A. <http://www.orcid.org/000-0001-8750-9624>; Minigalieva I.A. <http://www.orcid.org/000-0002-0097-7845>; Sutunkova M.P. <http://www.orcid.org/0000-0002-1743-7642>; Shur V.Ya. <http://www.orcid.org/0000-0002-6970-7798>; Klinova S.V. <http://www.orcid.org/000-0002-09267-4062>; Solovyeva S.N. <http://www.orcid.org/0000-0001-8580-403X>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment: The study had no sponsorship.

Received: 21 September 2017

Accepted: 25 December 2017

Последние десятилетия нынешнего столетия характеризуются интенсивным развитием нанотехнологий. Особенно широкое применение находят искусственные металлические и металло-оксидные наночастицы (НЧ), аналоги которых образуются при различных пирометаллургических, химических и сварочных технологических процессах. Литературные данные и наши собственные эксперименты, которые проводились с НЧ серебра и золота, а также оксидов железа (Fe_3O_4 и Fe_2O_3), меди (CuO), никеля (NiO), марганца (Mn_2O_4), свинца (PbO), цинка (ZnO) и некоторых других металлов, показали, что несмотря на высокую активность физиологических защитных механизмов, направленных на выведение таких НЧ из лёгких человека, они характеризуются высокой токсичностью на клеточном и органосистемном уровнях, причём, как правило, оказываются генотоксичными [1, 2]. Судя по этим данным, безвредные для организма уровни воздействия таких НЧ, если возможны вообще, должны быть намного ниже, чем для их химических двойников микрометрового и даже субмикронного диапазонов [2, 3]. Поэтому особую актуальность приобретает задача повышения естественной резистентности организма к токсичности и генотоксичности металлосодержащих НЧ с помощью так называемой биопротекции.

Эта идея основывалась на накопленном более чем за 30 лет опыте разработки и успешной апробации (не только экспериментальной, но и на добровольцах) способов повышения резистентности организма к большому числу других токсикантов, включая минеральные микрочастицы [4, 5]. Накопленный опыт и теоретические предпосылки, которые опирались на данные современной научной литературы и собственные исследования, позволили выявить принципиальные механизмы системно-органосистемного уровня, благодаря которым биопротекторные воздействия приводят к ослаблению интоксикации (см. рисунок).

Для повышения устойчивости организма (или снижения его чувствительности) к воздействию промышленных ядов, могут использоваться:

– биопротекторы, первично нацеленные на повышение эффективности естественных механизмов биотрансформации и элиминации ядов и, таким образом, на снижение внутренней дозы

вредного вещества в организме, в особенности, в органах-мишенях (на рис. обозначено как «токсикокинетические эффекты»);

– биопротекторы, нацеленные на поддержание функциональных резервов на всех уровнях организма, поражаемых токсическим веществом, а также на повышение эффективности репаративно-компенсаторных процессов и на использование физиологических и токсикологических антагонизмов (на рис. обобщено как «токсикодинамические эффекты»).

Эти два типа противотоксической биопротекции обычно взаимосвязаны и взаимообусловлены, как это изображено реципрокными связями-стрелками между соответствующими блоками рассматриваемой схемы. Действительно, снижая задержку токсического вещества в организме и особенно в органе-мишени, биопротектор тормозит развитие патологического процесса (и, таким образом, первично токсикокинетическое действие даёт благоприятный токсикодинамический эффект). С другой стороны, первичное повышение устойчивости к повреждающему действию яда на те клетки и органы, которыми контролируются процессы элиминации или детоксикации (лёгочные макрофаги, печень, почки), поддерживает эффективность этих процессов и тем самым снижает задержку яда в организме (следовательно, мы имеем дело с благоприятным токсикокинетическим эффектом токсикодинамического биопротектора).

Такая двусторонняя взаимозависимость токсикокинетических и токсикодинамических эффектов в разной степени выражена в реакциях на разные вредные вещества, но в целом может рассматриваться как постоянная черта биопротекторного действия.

Вместе с тем, блок-схема на рисунке отражает то, что и токсикокинетические, и токсикодинамические биопротекторы могут быть:

– относительно специфичными в отношении конкретного яда или конкретной группы ядов, если биопротекторное действие вмешивается в механизмы токсикокинетики и токсикодинамики, характерные именно для этих ядов;

– преимущественно неспецифичными, если биопротекторное действие реализуется через такие обобщённые реакции организменного уровня, как общий адаптационный синдром по Селье или родственная, но всё же отличная от него концепция СНПС («состояние не специфически повышенной сопротивля-

емости»), развивавшаяся школой выдающегося отечественного токсиколога и фармаколога Н.В. Лазарева.

Важно, что один и тот же биопротектор может в различных ситуациях или действовать в значительной степени как специфический, или же помогать организму, главным образом как агент, усиливающий неспецифические механизмы защиты, и таким путём повышая устойчивость к разнообразным вредным экспозициям, что также показано на рисунке.

Биопротекторы с неполностью совпадающими механизмами действия оказываются, как было показано нашими экспериментами, наиболее эффективными, если применяются не обособленно, а в составе комбинаций, которые мы называем «биопрофилактическими комплексами» (БПК). Имея в виду возможность последующего их применения людьми, мы включаем в состав таких БПК только те вещества, которые сами по себе безвредны при длительном назначении в профилактически эффективной дозировке, уделяя особое внимание дополнительной проверке этой безвредности [4, 5].

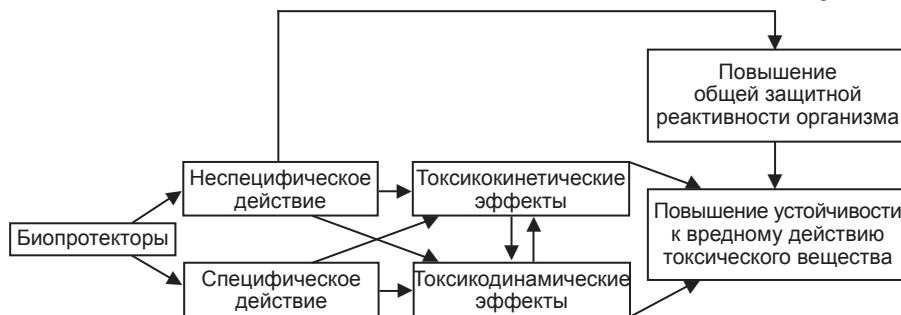
На большом числе хронических или субхронических экспериментальных интоксикаций различными неорганическими или органическими химическими веществами, действовавшими обособленно или в разных комбинациях (моделирующих реальные профессионально или экологически обусловленные химические экспозиции) мы продемонстрировали биопротекторную эффективность некоторых аминокислот, витаминов, эссенциальных макро- и микроэлементов, полиненасыщенных жирными кислотами (ПНЖК) класса омега-3, а также пектиновых энтеросорбентов. Во многих случаях благоприятный эффект и собственная безопасность экспериментально испытанных БПК были затем подтверждены испытанием на добровольцах, которое предшествовало широкому профилактическому применению этих БПК.

Что же касается биопрофилактики вредных эффектов воздействия именно металлических и металло-оксидных НЧ, то к настоящему времени мы имеем опыт теоретического обоснования и экспериментального испытания трёх БПК, направленных на защиту от наносеребра, наноксида меди и комбинаций наноксида никеля и марганца, а также наноксидов свинца, меди и цинка [6–12].

Различаясь в некоторых существенных деталях соответственно специфическим токсикодинамическим и токсикокинетическим особенностям действия конкретных металлов, составы всех четырёх БПК имели и много общего. Отсюда мы полагаем, что подобные БПК, предназначенные для защиты от действия других металлических НЧ, должны будут включать в себя те же самые главные компоненты. Такими компонентами выбора являются: глутамат; глицин и цистеин; витамины А, Е, С и селен; ПНЖК класса омега-3; йод; пектиновый энтеросорбент.

Так, глутамат как эффективный стабилизатор клеточных мембран в условиях их повреждения различными цитотоксическими частицами, действующий через интенсификацию синтеза АТФ и в то же время как один из прекурсоров глутатиона, который является мощным протектором клетки от оксидативного стресса, признаваемого одним из ключевых механизмов цитотоксичности и генотоксичности практически всех металло-НЧ [13, 14]. Вдобавок к этим неспецифическим и почти универсальным биопротекторным эффектам глутамата можно было предположить, что его назначение специфически повысит устойчивость к нейротоксичности марганцевых, свинцовых и некоторых других металлосодержащих НЧ благодаря его важнейшей роли в передаче сигналов возбуждения в центральной нервной системе млекопитающих и, таким образом, в нормальном осуществлении большинства функций головного мозга. Известно, например, что марганец ухудшает экспрессию и функцию главных глутамат-транспортёров в астроцитах и что свинец препятствует релизу глутамата в гиппокампе [15, 16]. Поэтому можно ожидать, что дополнительная поставка глутамата в мозг компенсирует такие неблагоприятные эффекты.

Два других прекурсора глутатиона, а именно глицин и цистеин (последний в высоко активной и метаболически хорошо



Механизмы биопротекторного действия.

доступной форме N-ацетилцистеина), принимая во внимание и вышеупомянутую важную роль оксидативного стресса как общего механизма токсичности металлосодержащих НЧ, и экспериментальные данные, продемонстрировавшие, что дефицит глутатиона потенцирует токсичность некоторых металлов, например, вызываемое марганцем повреждение полосатого тела и ствола мозга у крыс [17].

Другие агенты антиоксидантной системы организма – витамины А, Е, С и селен.

ПНЖК класса омега-3, важными внутриклеточными производными которых являются эйкозаноиды, активирующие репликацию ДНК и тем самым способствующие её репарации при генотоксическом повреждении.

Йод, принимая во внимание хорошо известные нарушения функции щитовидной железы, вызываемые свинцовой, марганцевой и некоторыми другими интоксикациями.

Пектиновый энтеросорбент, препятствующий кишечной реабсорбции токсичных металлов, выделенных печенью (после более или менее полного растворения НЧ «*in vivo*») с желчью, что особенно важно для тех металлов, для которых (как опять-таки и для марганца) именно этот путь экскреции превалирует.

Во всех проведенных нами исследованиях было найдено, что органо-системная токсичность и даже генотоксичность металлосодержащих НЧ действительно могут быть ослаблены на фоне приёма таких БПК. Не следует думать, что мы считаем себя первыми, кто показал возможность подавления токсичности некоторых металлосодержащих НЧ тем или иным агентом, влияющим на определённый механизм этой токсичности. Однако другими исследователями эта возможность если и демонстрировалась, то, как правило, в экспериментах «*in vitro*» и использовалась, скорее, как свидетельство важности названного механизма, чем как предпосылка к развитию целостной биопрофилактической системы. Между тем, именно создание такой системы всегда служило основной целью нашего подхода, базирующегося на понимании как общих и частных механизмов токсичности, так и рассмотренных выше общих принципов подбора биопротекторов, – и в этом отношении мы являемся действительно первыми. В частности, мы первыми начали и последовательно развиваем применение этих принципов в сфере нанотоксикологии «*in vivo*».

Высокая профилактическая эффективность испытывавшихся БПК против металлосодержащих НЧ была оценена по большому числу показателей токсичности и представлена детально в соответствующих публикациях, и здесь мы хотели бы только проиллюстрировать её несколькими примерами.

Так, все вышеперечисленные нанометаллы найдены высоко нефротоксичными, особенно вызывая значительное повреждение эпителия проксимальных извитых канальцев почки. На окрашенных по Шиффу срезах почки у крыс, получавших внутрибрюшинно на протяжении 6–7 нед сублетальные дозы соответствующих НЧ, мы видели выраженную дегенерацию этого эпителия с частичной потерей щётчатой каёмки и иногда с полной десквамацией клеток. При той же токсической экспозиции на фоне приёма БПК выраженное ослабление этих нарушений особенно заметно выделялось визуально и подтверждалось морфометрическими данными, которые для наглядности приведены в табл. 1, относящиеся к интоксикации НЧ CuO и к комбинированной интоксикации НЧ NiO + Mn₃O₄ [8, 12].

Таблица 1

Некоторые морфометрические показатели повреждения тубулярного эпителия почек у крыс после повторных внутрибрюшинных введений НЧ оксидов металлов без или на фоне перорального назначения БПК ($X \pm \sigma$)

Группа крыс, которым вводили:	Потеря щёточной каёмки (% от внутреннего периметра)	Потеря клеток (% от внутреннего периметра)
Воду (контроль)	5,44 ± 0,9	0,00 ± 0
НЧ	12,33 ± 2,3*	2,43 ± 1,0*
НЧ + БПК	7,08 ± 1,7	0,00 ± 0+
НЧ CuO		
Воду (контроль)	5,39 ± 0,42	0,33 ± 0,13
НЧ	8,36 ± 0,76*	1,16 ± 0,38*
НЧ + БПК	5,98 ± 0,46+	0,98 ± 0,35

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * – статистически значимое отличие от контрольной группы; + – то же от группы, получавшей НЧ без БПК ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

Другим неблагоприятным эффектом, который оказался специфичным для токсичности НЧ оксидов меди и марганца, было выраженное повреждение некоторых структур головного мозга, в особенности полосатого тела и гиппокампа, причём в обоих случаях оно было существенно ослаблено на фоне приёма соответствующих БПК [9, 10]. На примере комбинированной интоксикации НЧ NiO+Mn₃O₄ это иллюстрируется табл. 2.

В качестве иллюстрации эффективности биопротекторов по отношению к менее специфичным эффектам токсичности металлосодержащих НЧ в табл. 3 приведены некоторые показатели, характеризующие ту же комбинированную интоксикацию [10]. Кроме того, данная таблица демонстрирует, что БПК, существенно ослабляющий неблагоприятные сдвиги показателей состояния организма, вызываемые действием НЧ, сам по себе на эти показатели не влияет. Отметим, что эта особенность наших экспериментальных результатов является, за редкими исключениями, типичной для них.

Значительное ослабление токсических эффектов не обязательно связано со снижением нагрузки критических органов токсичным металлом, в т. ч. в форме НЧ, что свидетельствует о важной роли преимущественно токсикодинамических механизмов действия биопротекторов. Тем не менее благоприятный токсикокинетический эффект последних в некоторых случаях также наблюдался, как это демонстрируется данными табл. 4 [9].

Некоторые функциональные показатели состояния крыс после повторных внутрибрюшинных введений НЧ NiO и Mn₃O₄ без или на фоне перорального назначения БПК ($X \pm \sigma$)

Показатель	Группы крыс, получавшие:			
	воду (контроль)	НЧ	НЧ и БПК	БПК
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	4,3 ± 0,4	6,1 ± 0,5*	5,7 ± 0,6+	4,3 ± 0,4
Билирубин в сыворотке крови, мкмоль/л	2,02 ± 0,4	1,15 ± 0,1*	1,5 ± 0,1+	1,7 ± 0,1
Альбумин в сыворотке крови, г/л	46,6 ± 0,8	38,6 ± 0,8*	41,8 ± 1,1+	47,3 ± 1,2
Диурез, мл	32,7 ± 1,8	17,9 ± 2,9*	30,2 ± 2,7+	31,2 ± 4,5
Относительная плотность мочи	1,017 ± 0,001	1,023 ± 0,001*	1,019 ± 0,001+	1,019 ± 0,001
Креатинин в моче, ммоль/л	1,09 ± 0,1	1,8 ± 0,2*	1,2 ± 0,1+	1,2 ± 0,1
Суточная экскреция δ-АЛК с мочой, ммоль	0,23 ± 0,07	0,54 ± 0,13	0,22 ± 0,02+	0,25 ± 0,08

Таблица 2

Некоторые морфометрические показатели состояния головного мозга у крыс после повторных внутрибрюшинных введений НЧ NiO и Mn₃O₄ без или на фоне перорального назначения БПК ($X \pm \sigma$)

Нейроны гольджи (%)	Крысы, которым вводили		
	воду (контроль)	НЧ	НЧ и БПК
Хвостатое ядро			
Без ядрышка	30,50 ± 2,77	60,30 ± 2,26*	37,15 ± 2,89+
С отчётливым центральнорасположенным ядрышком	25,12 ± 1,16	12,35 ± 0,95*	23,28 ± 1,09+
Гиппокамп (CA 1)			
Без ядрышка	30,50 ± 2,30	70,40 ± 3,75*	41,30 ± 2,14*+
С отчётливым центральнорасположенным ядрышком	46,4 ± 2,92	11,0 ± 1,13*	30,5 ± 1,96*+

Поскольку в условиях нанометаллического загрязнения воздуха рабочих помещений существенную роль играет защита физиологических механизмов самоочищения глубоких дыхательных путей от отложившихся в них НЧ, мы придаём важное значение оценке эффективности БПК в другой экспериментальной модели, в которой НЧ вводятся интратрахеально после 4-недельного периода перорального приёма биопротекторов. При этом обнаруживаются такие цитологические изменения жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛЖ), которые свидетельствуют о повышении резистентности клеточного механизма указанного самоочищения к цитотоксическому действию НЧ. Так, например, при интратрахеальном введении комбинации CuO-НЧ + PbO-НЧ + Zn-НЧ число нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) в БАЛЖ было значительно выше, чем при введении деионизированной воды (5,86 ± 1,52 и 0,094 ± 0,029 соответственно), так что, несмотря на повышенное число альвеолярных макрофагов (АМ), среднее отношение НЛ/АМ тоже возросло резко и статистически значимо (2,83 ± 0,77 и 0,075 ± 0,024 соответственно). Между тем, на фоне действия предварительного получаемого БПК те же показатели были хотя и повышены, но в значительно меньшей степени: число НЛ – до 1,47 ± 0,36, а показатель НЛ/АМ – до 1,11 ± 0,30 [12].

Последнее немаловажное обстоятельство, выявленное в наших исследованиях, состоит в том, что в то время как все пока изученные нами металлосодержащие наночастицы в той или иной степени генотоксичны, все испытанные БПК значимо ослабили этот тревожный эффект. Табл. 5 демонстрирует это на примере НЧ серебра [6, 8].

Способы биопрофилактики вредных эффектов действия наночастиц серебра, оксида меди и комбинации оксидов никеля и марганца признаны изобретениями и защищены патентами Российской Федерации [18–20].

Заключение

Широкое распространение нанотехнологий и существенный вклад наноразмерной фракции в аэрозоли, образующиеся при многих пирометаллургических и электросварочных технологиях при доказанной многими исследованиями высокой биологической агрессивности металлических и металло-оксидных наночастиц, обуславливают актуальность поиска путей повышения устойчивости организма к их вредному действию. Показано, что на фоне приёма адекватно подобранных комбинаций некоторых биологических активных веществ, назначаемых в безвредных дозах, интегральные и специфические проявления органо-системной токсичности и даже генотоксичности

Таблица 3

Таблица 4

Содержание меди в некоторых органах (мкг/г сухой ткани) у крыс после повторных внутрибрюшинных введений НЧ CuO без или на фоне перорального назначения БПК ($X \pm \sigma$)

Ткань	Группы крыс, получавшие:			
	воду (контроль)	НЧ	НЧ и БПК	БПК
Почки	424 ± 29	625 ± 71*	594 ± 100	504 ± 56
Печень	122 ± 24	288 ± 63*	221 ± 35*	106 ± 03
Селезёнка	225 ± 21	242 ± 15	180 ± 25+	253 ± 22
Головной мозг	189 ± 07	215 ± 17	188 ± 14	208 ± 15

Таблица 5

Коэффициенты фрагментации геномной ДНК по данным ПДАФ-теста у крыс после повторных внутрибрюшинных введений наночастиц серебра без или на фоне перорального назначения БПК ($X \pm \sigma$)

Ткань	Группы крыс, получавшие:		
	воду (контроль)	НЧ	НЧ и БПК
Печень	0,40 ± 0,001	0,46 ± 0,002*	0,41 ± 0,011+
Костный мозг	0,39 ± 0,003	0,46 ± 0,032*	0,37 ± 0,003*+
Селезёнка	0,38 ± 0,002	0,46 ± 0,001*	0,42 ± 0,003*+
Почки	0,39 ± 0,003	0,42 ± 0,008*	0,40 ± 0,006*+
Ядросодержащие клетки крови	0,38 ± 0,001	0,41 ± 0,012*	0,39 ± 0,007

металлосодержащих наночастиц могут быть заметно ослаблены. Ранее накопленный успешный практический опыт организации системы подобного рода биологической профилактики (вначале выборочной, а затем широкой) нарушений здоровья, вызываемых другими химическими факторами производственной и окружающей среды, позволяет полагать, что дальнейшее развитие этих исследований с практическим внедрением результатов является одним из перспективных направлений стратегии управления профессиональными нанотоксикологическими рисками.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

(п.п. 1, 3, 5, 6, 9, 10, 12-17 см. References)

- Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Минигалиева И.А., Логинова Н.В. и др. Основные результаты токсикологических экспериментов «in vivo» с некоторыми металлическими и металло-оксидными наночастицами. *Токсикологический вестник*. 2015; (3): 26-39.
- Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Киреева Е.П., Минигалиева И.А. и др. О роли биофилактики в системе мер управления профессиональными и экологически обусловленными химическими рисками для здоровья населения. *Токсикологический вестник*. 2015; (1): 10-21.
- Кацнельсон Б.А., Макеев О.Г., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Киреева Е.П., Минигалиева И.А. и др. О сравнительной генотоксичности наносеребра и нанозолота и возможности ее снижения комплексом биопротекторов. *Токсикологический вестник*. 2013; (2): 20-5.
- Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Логинова Н.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я., Макеев О.Г. и др. Пути повышения устойчивости организма к вредному действию наноматериалов на примере наносеребра и нанooksида меди. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(2): 31-5.
- Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Шур В.Я. и др. Реакция глубоких дыхательных путей крысы на однократное интратрахеальное введение наночастиц оксидов никеля и марганца или их комбинации и ее ослабление биопротекторной премедикацией. *Токсикологический вестник*. 2014; (6): 8-14.
- Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Макеев О.Г., Шур В.Я., Сутункова М.П. и др. Способ профилактики вредных эффектов общетоксического и генотоксического действия наносеребра на организм. Патент РФ №2530639; 2014.
- Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Макеев О.Г., Шур В.Я., Сутункова М.П. и др. Способ профилактики вредных эффектов общетоксического и генотоксического действия наночастиц оксида меди на организм. Патент РФ №2560682; 2015.

- Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Шур В.Я. и др. Способ повышения устойчивости организма к хроническому комбинированному токсическому действию наночастиц оксида никеля и оксида марганца. Патент РФ №2597157; 2016.

References

- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Y., et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. In: *Bioactivity of Engineered Nanoparticles. Ch. 11*. Singapore: Springer; 2017: 259-319.
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Minigalieva I.A., Loginova N.V., et al. Main results of toxicological experiments in vivo with some metal and metal oxides nanoparticles. *Toksikologicheskii vestnik*. 2015; (3): 26-39. (in Russian)
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Kuzmin S.V., Kireyeva E.P., Minigalieva I.A., et al. Enhancing population's resistance to toxic exposures as an auxiliary tool of decreasing environmental and occupational health risks (a self-overview). *J. Environ. Prot.* 2014; 5(14): 1435-49.
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Kireeva E.P., Minigalieva I.A., et al. The role of bio-prevention in the framework of managing occupational and environmental chemical risks to population health. *Toksikologicheskii vestnik*. 2015; (1): 10-21. (in Russian)
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Minigalieva I.A., Loginova N.V., 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. Nanomedicine*. 2015; 10: 3013-29.
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Shur V.Ya., Beikin Y.B., et al. Comparative in Vivo Assessment of Some Adverse Bioeffects of Equidimensional Gold and Silver Nanoparticles and the Attenuation of Nanosilver's Effects with a Complex of Innocuous Bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(2): 2449-83.
- Katsnel'son B.A., Makeev O.G., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Kireeva E.P., Minigalieva I.A., et al. Comparative genotoxicity of nanosilver and nano-gold and its possible decrease using a complex of bioprotectors. *Toksikologicheskii vestnik*. 2013; (2): 20-5. (in Russian)
- Privalova L.I., Katsnel'son B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Ya., Makeev O.G., Valamina I.E., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Kireeva E.P. Approaches to enhancing the organism's resistance to the adverse effects of nanomaterials as exemplified by nanosilver and nanocopper oxide. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94(2): 31-5. (in Russian)
- Privalova L.I., Katsnel'son B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Y., Valamina I.E., et al. Subchronic Toxicity of Copper Oxide Nanoparticles and Its Attenuation with the Help of a Combination of Bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(7): 12379-406.
- Minigalieva I.A., Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Y., et al. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(9): 22555-83.
- Katsnel'son B.A., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Ya., et al. Lower airways response in rats to a single or combined intratracheal instillation of manganese and nickel nanoparticles and its attenuation with a bio-protective pre-treatment. *Toksikologicheskii vestnik*. 2014; (6): 8-14. (in Russian)
- Minigalieva I.A., Katsnel'son B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., et al. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicology*. 2017; 380: 72-93.
- Morosova K.I., Katsnel'son B.A., Rotenberg Yu.S., Belobragina G.V. A further experimental study of the antislipic effect of glutamate. *Br. J. Ind. Med.* 1984; 41(4): 518-25.
- Fröhlich E. Cellular targets and mechanisms in the cytotoxic action of non-biodegradable engineered nanoparticles. *Curr. Drug Metab.* 2013; 14(9): 976-88.
- Karki P., Lee E., Aschner M. Manganese Neurotoxicity: A Focus on Glutamate Transporters. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2013; 25(1): 4.
- White L.D., Cory-Slechta D.A., Gilbert M.E., Tiffany-Castiglioni E., Zawia N.H., Virgolini M., et al. New and evolving concepts of the neurotoxicology of lead. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 225(1): 1-27.
- Desole M.S., Miele M., Esposito G., Migheli R., Fresu L., De Natale G., et al. Dopaminergic system activity and cellular defense mechanisms in the striatum and striatal synaptosomes of the rat subchronically exposed to manganese. *Arch. Toxicol.* 1994; 68(9): 566-70.
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeev O.G., Shur V.Ya., Sutunkova M.P., et al. Method for prevention of adverse effect of general toxic and genotoxic action of nanosilver on human body. Patent RF №2530639; 2014. (in Russian)
- Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeev O.G., Shur V.Ya., Sutunkova M.P., et al. Method for prevention of adverse health effects of general toxic and genotoxic action of copper oxide nanoparticles. Patent RF №2560682; 2015. (in Russian)
- Minigalieva I.A., Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Ya., et al. Method of increasing body resistance to chronic combined toxic effect of nanoparticles of nickel oxide and manganese oxide. Patent RF №2597157; 2016. (in Russian)

Поступила 21.09.17

Принята к печати 25.12.17