

УДК 615.9

# О НЕКОТОРЫХ ПРИНЦИПАХ И СПОСОБАХ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ВРЕДНЫМ ЭФФЕКТАМ МЕТАЛЛОСодЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦ

Л.И. Привалова<sup>1</sup>, Б.А. Кацнельсон<sup>1</sup>,  
В.Б. Гурвич<sup>1</sup>, И.А. Минигалиева<sup>1</sup>,  
М.П. Сутункова<sup>1</sup>, О.Г. Макеев<sup>2</sup>,  
И.Е. Валамина<sup>2</sup>, В.Я. Шур<sup>3</sup>,  
Е.В. Григорьева<sup>1</sup>, С.В. Клинова<sup>1</sup>,  
Е.В. Шишкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета, 620109, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии», ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620000, г. Екатеринбург, Российская Федерация.

Особо высокие риски для здоровья, связанные с воздействиями металлических и металло-оксидных наночастиц (Me-НЧ), а также их присутствие в производственной среде не только нанодустрии, но и при некоторых давно существующих технологиях, вызывают необходимость поддержания как можно более низких уровней соответствующих вредных экспозиций, а также поиск путей повышения устойчивости организма к ним. В статье кратко обсуждены теоретические предпосылки такой «биозащиты». Анализ наиболее существенных результатов экспериментов с различными Me-НЧ показывает, что на фоне действия правильно подобранных комбинаций некоторых биологически активных агентов, используемых в безвредных дозах, удаётся заметно ослабить интегральную и специфическую токсичность и даже генотоксичность металлосодержащих наночастиц.

**Ключевые слова:** наночастицы, токсичность, генотоксичность, биопротекция.

**Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna)**, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией научных основ биологической профилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, privaloval@yahoо.com;

**Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich)**, доктор медицинских наук, профессор, и.о. зав. отделом токсикологии и биопротекции ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, bkaznelson@etel.ru;

**Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich)**, доктор медицинских наук, директор ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, gurvich@umtc.ru;

**Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna)**, кандидат биологических наук, зав. лабораторией промышленной токсикологии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, ilzira-minigalieva@yandex.ru;

**Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna)**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией промышленной токсикологии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, marinasutunkova@yandex.ru;

**Макеев Олег Германович (Makeyev Oleg Hermanovich)**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной и генной терапии Института медицинских клеточных технологий, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», 620109, г. Екатеринбург, Российская Федерация, ommt305@mail.ru;

**Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina Irina Evgenyevna)**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», 620109, г. Екатеринбург, Российская Федерация, ivalamina@mail.ru;

**Шур Владимир Яковлевич (Shur Vladimir Yakovlevich)**, доктор физико-математических наук, профессор, директор Уральского центра коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук, ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», 620026, г. Екатеринбург, Российская Федерация, vladimir.shur@urfu.ru;

**Григорьева Екатерина Витальевна (Grigoryeva Ekaterina Vitalyevna)**, мл. научный сотрудник лаборатории научных основ биологической профилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, grigorieva@umtc.ru;

**Клинова Светлана Владиславовна (Klinova Svetlana Vladislavovna)**, мл. научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация, klinova@umtc.ru;

**Шишкина Екатерина Владимировна (Shishkina Ekaterina Vladimirovna)**, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Уральского центра коллективного пользования «Современные нанотехнологии», Институт естественных наук, ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», 620026, г. Екатеринбург, Российская Федерация, ekaterina.shishkina@labfer.usu.ru

**Введение.** Снижение экспозиции человека к неблагоприятным факторам производственной среды и среды обитания до предположительно безопасных уровней справедливо рассматривается как генеральное направление профилактики вредных для здоровья эффектов этой экспозиции. Как бы ни назывались такие целевые уровни в разных странах и каков бы ни был их правовой статус, их установление основано на открыто декларируемой или отрицаемой, но по умолчанию признаваемой парадигме «пороговости», которая подразумевает возможность такой силы (дозы) вредного фактора, при которой выработанные эволюцией защитно-компенсаторные механизмы позволяют организму существовать и развиваться без существенных отклонений от биологической нормы. Однако особо высокая токсичность и опасность металлических наночастиц<sup>1</sup> (Me-НЧ) предопределяет столь низкие уровни подобных безопасных экспозиций, что их стабильное поддержание нередко оказывается мало реальным технически и экономически [1, 2].

Поэтому в своих исследованиях (в которых, наряду с автором статьи, наибольшую роль сыграли Б.А. Кацнельсон, М.П. Сутункова, И.А. Минигалиева, Т.Д. Дегтярёва, Н.В. Логинова, Е.В. Григорьева, и др.) мы поставили целью обосновать и проверить возможность такого воздействия на баланс между экспозицией к Me-НЧ и организмом, которое (будучи само безвредным) повысило бы устойчивость последнего и тем снизило бы вероятность развития вредных эффектов экспозиции [3]. Подчеркнём, однако, что этот подход, обозначаемый нами как «биологическая профилактика» (БП), никогда не предлагался в качестве альтернативы мер управления риском, направленных на максимально возможное снижение вредной экспозиции, а лишь как эффективное и без особых затрат осуществимое дополнение к ним.

Идея подобной БП, направленной против действия Me-НЧ, возникла на базе многолетнего опыта аналогичного подхода к профилактике хронических интоксикаций и других заболеваний, вызываемых химическими веществами в ионно-молекулярном или микродисперсном состоянии [4, 5, 6]. Обобщение этого опыта позволило выработать определённые теоретические принципы, которые неоднократно обсуждались подробно в приведенных публикациях, что позволяет здесь ограничиться кратким изложением их.

*Общие принципы биопрофилактики интоксикаций.* Для достижения вышеназванной цели БП может использовать такие факторы (биопро-

текторы), которые первично направлены либо на токсикокинетические эффекты, то есть на повышение эффективности естественных механизмов детоксицирующей биотрансформации и/или элиминации яда; либо на токсикодинамику яда (на механизмы токсичности от молекулярного до организменного уровня, на повышение функциональных резервов на разных уровнях биологической организации, на усиление эффективности репаративных и компенсаторных реакций организма, на использование физиологических и биохимических антагонизмов). Однако эти два способа биопротекторного действия чаще всего взаимосвязаны и взаимозависимы.

Как первично токсикокинетические, так и первично токсикодинамические биопротекторы могут быть либо специфичными для защиты преимущественно от какого-то одного или группы сходно действующих токсикантов, либо преимущественно неспецифичными, если их эффекты реализуются на организменном уровне через такие состояния как ОАС по Селье или СНПС по Н.В. Лазареву, хотя для многих биопротекторов обе направленности действия сочетаются, причём соотношение между ними зависит от того, против какой конкретной интоксикации они предлагаются. Состояние повышенной резистентности организма к действию токсиканта может сохраняться и более или менее длительное время после того, как назначение биопротекторов прекращено, что оправдывает их применение не непрерывно, а курсами.

Биопротекторы, у которых хотя бы часть точек приложения и механизмов защитного действия не идентична, наиболее эффективны при комбинированном назначении в составе так называемых «биопрофилактических комплексов» (БПК). Изолированно или в составе таких БПК мы в большом числе экспериментов с успехом испытали: некоторые аминокислоты (глутамат, глицин, метионин, цистеин); многие витамины и эссенциальные микроэлементы; препараты рыбьего жира с высоким содержанием жирных кислот класса омега-3: пектиновые энтеросорбенты.

*Выбор и испытание эффективности биопротекторов против действия Me-НЧ.*

Опираясь на вышеизложенные принципы, мы предложили и испытали к настоящему времени композиции БПК для повышения устойчивости организма к действию Ag-НЧ при субхроническом внутрибрюшинном введении, CuO-НЧ, комбинации NiO-НЧ+Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-НЧ при таком же и при однократном интратрахеальном введении

<sup>1</sup> Этот термин применяется здесь собирательно по отношению к наночастицам (НЧ) как элементарных металлов, так и их оксидов не только потому, что механизмы их токсичности во многом совпадают, но и принимая во внимание, что «на большинстве металлических НЧ, за исключением НЧ благородных металлов, в условиях среды быстро образуется тонкий поверхностный слой оксидов» [1]

и комбинации  $PbO-NH_4+CuO-NH_4+ZnO-NH_4$  на обеих экспериментальных моделях [7, 8, 9, 10]. Различаясь в некоторых важных деталях, состав соответствующих БПК, в то же время, имел много общих компонентов, которые мы намерены использовать и в дальнейшем. Этими компонентами выбора являются:

(1) Глутаминовая кислота (в форме глутамата натрия) как эффективный стабилизатор клеточных мембран, действующий через интенсификацию синтеза АТФ в условиях повреждения этих мембран различными цитотоксичными частицами (например) и, вместе с тем, как один из прекурсоров глутатиона, который служит мощным протектором клетки в условиях оксидативного стресса, то есть одного из ключевых первичных механизмов цитотоксичности и генотоксичности практически всех  $Me-NH_4$  [11, 12].

Вдобавок к этим не почти универсальным механизмам защитного действия глутамата, он может служить и более специфическим биопротектором от нейротоксического действия  $Mn_3O_4-NH_4$ ,  $PbO-NH_4$  и некоторых других  $Me-NH_4$ , учитывая значительную роль этой аминокислоты в качестве внутримозгового медиатора сигналов возбуждения, участвующего в реализации многих процессов нормального функционирования. Известно, в частности, что марганец тормозит экспрессию и функцию главных белков-транспортеров глутамата в астроцитах, и что свинец препятствует релизу глутамата в гиппокампе [13, 14].

(2) Два других прекурсора глутатиона: глицин и цистеин в форме метаболически высоко активного и био-доступного производного N-ацетилцистеина (широко известного как препарат АЦЦ), принимая во внимание как теоретические соображения относительно роли глутатиона в антиоксидантной и противорадикальной защите, приведенные выше, так и некоторые экспериментальные данные прямо указывающие на то, что его дефицит в организме усиливает токсичность некоторых металлов – например, марганца [15].

(3) Некоторые другие факторы антиоксидантной системы организма (витамины А, С, Е и селен).

(4) Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3, исходя из того, что их внутриклеточные производные – эйкозаноиды – известны как активаторы ДНК-репликации и тем самым способствуют репарации ДНК, повреждаемой прямым действием генотоксичного металла или

действием свободных кислородных радикалов, генерируемых на поверхности  $Me-NH_4$ .

(5) Препараты йода, принимая во внимание хорошо известные нарушения функции щитовидной железы при свинцовой, марганцевой и некоторых других металлоинтоксикациях.

(6) Микроэлементы, известные как физиологические или как токсикологические антагонисты конкретного металла, входящего в состав действующих  $Me-NH_4$ .

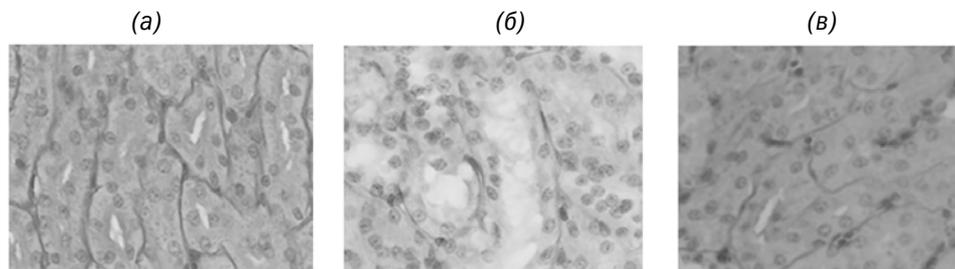
(7) Пектиновые энтеросорбенты, препятствующие вторичной реабсорбции токсичного металла в кровь из кишечника, в который они попадают с желчью (что особенно важно при действии тех металлов, для которых гепато-билиарный путь экскреции превалирует над почечным – например, марганца и меди), как и первичной абсорбции металла, освобождающегося при частичном растворении  $Me-NH_4$  в ЖКТ, куда  $NH_4$  они переносятся в процессе самоочищения дыхательных путей.

*Примеры эффективности испытанных БПК*

Во всех проведенных нами экспериментах, ссылки на которые даны выше, мы нашли, что лёгочная и системно-организменная токсичность, включая генотоксичность исследованных  $Me-NH_4$ , были существенно ослаблены на фоне или после проведения перорального курса биологической профилактики.

Это утверждение основано на большом числе функциональных, биохимических и морфометрических показателей токсичности, рассматриваемых детально в соответствующих публикациях, но в данной обобщающей статье мы ограничимся несколькими иллюстрирующими его примерами.

Так, все изученные нами  $Me-NH_4$  оказались нефротоксичными, оказывая наиболее выраженное повреждающее действие на эпителий проксимальных извитых канальцев почки, клетки которого на большем или меньшем пространстве теряют щёточную каёмку или полностью исчезают. На фоне приёма БПК это повреждение оказывается существенно ослабленным, что де-



**Рис. 1.** Почки: (а) контрольной крысы (проксимальные извитые канальцы с интактной щёточной каёмкой).

(б) крысы после субхронического воздействия  $NiO-NH_4+Mn_3O_4-NH_4$  (выраженные дегенеративные и некробиотические изменения канальцевого эпителия вплоть до десквамации и частичное разрушение щёточной каёмки сохранившихся клеток.

(в) крысы после такого же воздействия на фоне приёма БПК (указанные признаки нефротоксичности существенно ослаблены). Окраска ШИК, увеличение  $\times 400$ .

монстрируется примерами, данными на рисунке 1 и в таблице 1.

Другим твёрдо установленным эффектом практически всех Me-НЧ является выраженное накопление их в органах, богатых клетками РЭС и при том интенсивно перфузируемых кровью (прежде всего, в печени и селезёнке) с развитием

патологических изменений в последних. Пример ослабления этих изменений на фоне приёма БПК показан в таблице 2.

Более специфичный эффект субхронической нейротоксичности наночастиц  $Mn_3O_4$  (действующих изолировано или в комбинации с NiO-НЧ), а также наночастиц CuO также заметно ослабля-

Таблица 1

**Морфометрические показатели повреждения канальцевого эпителия почек при субхронической интоксикации металлическими наночастицами на фоне действия БПК или без него ( $X \pm s.e.$ )**

Крысы, получавшие в/б	Потеря щёточной каёмки (% периметра)	Потеря клеток (% периметра)
NiO-НЧ+ $Mn_3O_4$ -НЧ		
Воду (контроль)	5,44 ±0,90	0,00±0,00
Me-НЧ	12,33±2,30*	2,43±1,00*
Me-НЧ на фоне перорального приёма БПК <sup>2</sup>	7,08±1,70	0,00±0,00+
CuO-НЧ		
Воду (контроль)	5,39±0,42	0,33±0,13
Me-НЧ	8,36±0,76*	1,16±0,38*
Me-НЧ на фоне перорального приёма БПК <sup>3</sup>	5,98±0,46+	0,98±0,35

Примечание: статистически значимое ( $p < 0,05$  по t-Стьюдента) отличие: \* – от контрольной группы; + – от группы, получавшей только Me-НЧ.

Таблица 2

**Морфометрические показатели изменения гистоструктуры печени и селезёнки при субхронической интоксикации серебряными наночастицами на фоне действия БПК или без него ( $X \pm s.e.$ )**

Показатель	Крысы, получавшие в/б		
	Воду (контроль)	Ag-НЧ	Ag-НЧ на фоне перорального приёма БПК <sup>4</sup>
Печень			
Безъядерные гепатоциты на 100 гепатоцитов	17,6±0,6	18,5±1,3	13,0±1,0 **
Клетки Купфера per100 клеток печени	16,5±0,5	25,0±0,8 *	20,0±0,6 **
Средневзвешенный балл нагруженности клеток Купфера частицами #	0	0,91±0,7	0,51±0,09 +
Селезёнка			
Планиметрическое отношение белой пульпы к красной пульпе	0,59±0,036	0,37±0,035 *	0,59±0,086 +

Примечание: статистически значимое ( $p < 0,05$  по t-Стьюдента) отличие: \* – от контрольной группы; + – от группы, получавшей только Ag-НЧ; # – при полуколичественной оценке в баллах от 0 до 4.

<sup>2</sup> См. предыдущую сноску

<sup>3</sup> Состав БПК приведен в описании патента Российской Федерации № 2560682 и в статье [8].

<sup>4</sup> Состав БПК приведен в описании патента Российской Федерации № 2530639 и в статьях [7,16].

Таблица 3

**Некоторые морфометрические показатели состояния головного мозга крысы при субхронической комбинированной интоксикации наночастицами  $Mn_3O_4+NiO$  на фоне действия БПК или без него ( $\bar{X}\pm s.e.$ )**

Нервные клетки (%%)	Крысы, получавшие внутрибрюшинно		
	Воду (контроль)	Me-НЧ	Me-НЧ на фоне перорального приёма БПК
Хвостатое ядро			
Без ядрышка	30,50±2,77	60,30±2,26*	37,15±2,89+
С отчётливым центрально расположенным 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 центрально расположенным ядрышком	46,4±2,92	11,0±1,13*	30,5±1,96*+

Примечание: статистически значимое ( $p < 0,05$  по t-Стьюдента) отличие: \* - от контрольной группы; + - от группы, получавшей только Me-НЧ.

Таблица 4

**Содержание меди (мкг на 1 г сухой ткани) в органах крысы при субхронической интоксикации наночастицами  $CuO$  на фоне действия БПК или без него ( $\bar{X}\pm s.e.$ )**

Крысы, получавшие в/б:	Почки	Печень	Селезёнка	Головной мозг
Воду (контроль)	42,4±2,9	12,2±2,4	22,5±2,1	18,9±0,7
$CuO$ -НЧ	62,5±7,1*	28,8±6,3*	24,2±1,5	21,5±1,7
$CuO$ -НЧ на фоне перорального приёма БПК	59,4±10,0	22,1±3,5*	18,0±2,5+	18,8±1,4
Воду на фоне перорального приёма БПК	50,4±5,6	10,6±0,3	25,3±2,2	20,8±1,5

Примечание: статистически значимое ( $p < 0,05$  по t-Стьюдента) отличие: \* - от контрольной группы; + - от группы, получавшей только  $CuO$ -НЧ.

ется на фоне действия соответствующих БПК, как это видно из результатов, приведенных на рисунке 2 и в таблице 3 [8,9].

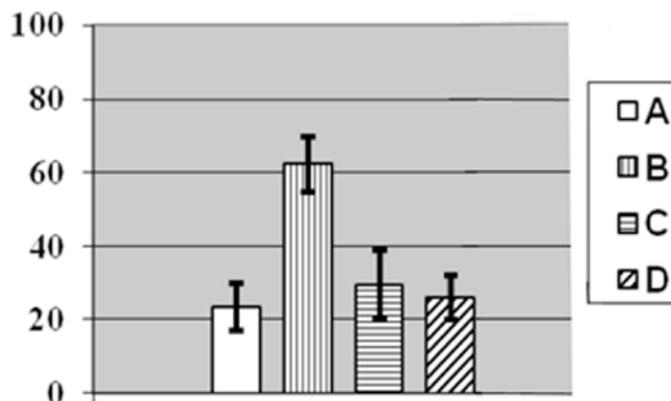
Ещё один металлоспецифичный эффект наблюдался при субхронической интоксикации наночастицами оксида свинца и особенно комбинации  $PbO$ -НЧ+ $CuO$ -НЧ+ $ZnO$ -НЧ по действию на порфириновый обмен и красную кровь. Так, число ретикулоцитов, равное в контрольной группе 10,2±1,4%, при действии этой комбинации увеличилось до 29,7±3,2% ( $p < 0,05$ ), а при таком же действии на фоне БПК<sup>5</sup> – только до 18,0±1,6%, ( $p < 0,05$ ). Соответствующие среднegrupповые показатели концентрации дельта-АЛК в моче равнялись 11,1±4,3; 15,2±2,5 ( $p < 0,05$ ) и 8,1±2,7 мг/л.

В вышеприведенных публикациях по результатам каждого из экспериментов можно найти

немало примеров ослабления под влиянием соответствующих ПДК нанометаллоинтоксикаций также по большому числу не специфических (интегральных) показателей. Так, например, при комбинированном воздействии  $Mn_3O_4$ -НЧ+ $NiO$ -НЧ статистически значимое отклонение в неблагоприятную сторону от контроля дали 25 из 50 использованных функциональных и биохимических характеристик состояния организма, а при таком же воздействии на фоне приёма БПК – только один из них [9]. Важно отметить, что ни одного такого отклонения не было при действии только БПК.

Хотя даже существенное ослабление показателей токсичности металлических НЧ на органном уровне далеко не всегда было связано со снижением их накопления в данном органе (что свиде-

<sup>5</sup> Состав этого БПК, отличающийся от состава ранее упомянутых трёх, но также обоснованный вышеизложенными теоретическими соображениями, служит предметом патентной заявки.



**Рис. 2.** Число нервных клеток, потерявших ядрышко на 100 нейронов Гольджи в хвостом ядре головного мозга у крыс после субхронического в/б введения (А) воды (контроль); (В) водной суспензии  $\text{CuO}$ -НЧ; (С) той же суспензии на фоне перорального приёма, (D) воды без НЧ на фоне перорального приёма, (Средние значения с 95 % ДИ). Различия между (В) и (А), а также между (В) и (D) статистически значимы ( $p < 0,05$  по t-Стьюдента).

тельствует о вероятном преобладании токсикодинамических механизмов защитного действия биопротекторов), однако, важно отметить, что и благоприятный токсикокинетический эффект в ряде случаев имел место, примером чего могут служить данные, приведенный в таблице 4 [8].

В двух экспериментах мы нашли, что те же самые БПК, которые были эффективными при субхронической комбинированной экспозиции к  $\text{Me}$ -НЧ (с исключением из их состава только энтеросорбента), оказались эффективными и при 4-недельной премедикации ими крыс перед интратрахеальным введением тех же комбинаций  $\text{Me}$ -НЧ. Под влиянием этой премедикации были заметно ослаблены присущие реакции на действие любых цитотоксичных частиц сдвиги цитологических и биохимических характеристик жидкости, полученной через 24 часа при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛЖ) [17].

Наконец, важнейшим защитным эффектом всех БПК, испытанных нами при субхроническом действии различных  $\text{Me}$ -НЧ, является ослабление генотоксичности «ин vivo», оцениваемой с помощью ПДАФ-теста по коэффициенту фрагментации геномной ДНК. В качестве иллюстрации можно привести показатели, полученные при действии НЧ серебра [18]: в печени контрольных крыс  $0,40 \pm 0,001$ , при действии  $\text{Ag}$ -НЧ –  $0,46 \pm 0,002^*$ , при действии тех же НЧ на фоне приёма БПК – только  $0,41 \pm 0,011^+$ ; в костном мозге – соответственно,  $0,39 \pm 0,003$ ;  $0,46 \pm 0,032^*$ ;  $0,37 \pm 0,003^+*$ ; в селезёнке –  $0,38 \pm 0,002$ ;  $0,46 \pm 0,001^*$ ;  $0,42 \pm 0,003^+*$ ; в почках –  $0,39 \pm 0,003$ ;  $0,42 \pm 0,008^*$ ;  $0,40 \pm 0,006^+*$ ; в ядродержащих клетках крови –  $0,38 \pm 0,001$ ;  $0,41 \pm 0,012^*$ ;  $0,39 \pm 0,007$  (звёздочкой отмечена статистическая значимость отличия от контрольного показателя, а крестиком – от показателя группы, получавшей  $\text{Ag}$ -НЧ без БПК).

**Заключение.** С помощью биопротекторных комплексов теоретически обоснованного состава удаётся существенно ослабить локальное и органно-системное вредное действие металлических наночастиц, включая их генотоксичность, в токсикологических экспериментах, а ранее накопленный опыт внедрения биопрофилактики различных интоксикаций в практику управления профессиональными и экологическими обусловленными химическими рисками для здоровья населения даёт основания рассчитывать на то, что в эту систему могут быть включены и риски, связанные с производством и применением металлических наночастиц, а также с их неизбежным образованием при многих металлургических, сварочных и некоторых других технологиях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Качнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Минигалиева И.А., Логинова Н.В. и др. Основные результаты токсикологических экспериментов «ин vivo» с некоторыми металлическими и металло-оксидными наночастицами. Токсикологический Вестник. 2015; 3: 26-39.
2. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Kireyeva E.P. et al. An approach to tentative reference levels setting for nanoparticles in the workroom air based on comparing their toxicity with that of their micrometric counterparts: A case study of iron oxide  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . J. ISRN Nanotechnol. 2012; 2012. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/143613/>
3. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliev I.A., Gurvich V.B., Shur V.Y. et al. Is it possible to enhance the organism's resistance to toxic effects of metallic nanoparticles? J. Toxicol. 2015; 337: 79-82.
4. Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Soloboyeva J.I. «Biological prophylaxis» – One of the ways to proceed from the analytical environmental epidemiology to the population health protection. Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med. 2008; 14: 41-2.
5. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Soloboyeva J.I. Biological Prophylaxis of Adverse Health Effects Caused by Environmental and Occupational Impacts – Theoretical Premises, Experimental and Field Testing, Practical Realization. Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med. 2009; 14 (1-2): 35-57.
6. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Kuzmin S.V., Kireyeva E.P., Minigaliev 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. of Environ. Protect. 2014; 5: 1435-49.
7. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Shur V.Y., Beikin Y.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; 14: 2449-83.
8. Privalova L.I., Katsnelson 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: 12379-406
9. Minigaliev I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Ya. et al. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II,III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. Int. J. of Mol. Sci. 2015; 16 (9): 22555-83.
10. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliev I.A., Panov V.G., Varaksin A.N. et al. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. J. Food Chem. Toxicol. 2015; 86: 351-64.

11. Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S., Belobragina G.V. A further experimental study of the antisilicotic effect of glutamate. *Br. J. Ind. Med.* 1984; 41(4): 518-25.  
 12. Fröhlich E. Cellular targets and mechanisms in the cytotoxic action of non-biodegradable engineered nanoparticles. *J. Curr. Drug Metab.* 2013; 14: 976-88.  
 13. Karki P., Lee E., Aschner M. Manganese Neurotoxicity: a Focus on Glutamate Transporters. *Ann. Occup. Environ. Med.*

2013; 25 (1): 4.  
 14. 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: 1-27.  
 15. 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: 566-70.  
 16. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Логинова Н.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я., Makeev O.G. и др. Пути повышения устойчивости организма к вредному действию наноматериалов на примере наносеребра и наноксида меди. *Гигиена и санитария.* 2015; 94 (2): 31-5.  
 17. 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 введения наночастиц оксидов никеля и марганца или их комбинации и ее ослабление биопротекторной премедикацией. *Токсикологический вестник.* 2014; 6: 8-14.  
 18. Кацнельсон Б.А., Makeev O.G., 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.

## REFERENCES:

- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Minigaliev I.A., Loginova N.V. et al. Main results of toxicological experiments in vivo with some metal and metal oxides nanoparticles. *Toksikologicheskij Vestnik.* 2015; 3: 26-39. (in Russian).
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Kireyeva E.P. et al. An approach to tentative reference levels setting for nanoparticles in the workroom air based on comparing their toxicity with that of their micrometric counterparts: A case study of iron oxide Fe3O4. *J. ISRN Nanotechnol.* 2012; 2012. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/143613/>
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliev I.A., Gurvich V.B., Shur V.Y. et al. Is it possible to enhance the organism's resistance to toxic effects of metallic nanoparticles? *J. Toxicol.* 2015; 337: 79-82.
- Katsnelson B.A., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Soloboyeva J.I. «Biological prophylaxis» – One of the ways to proceed from the analytical environmental epidemiology to the population health protection. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2008; 14: 41-2.
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Soloboyeva J.I. Biological Prophylaxis of Adverse Health Effects Caused by Environmental and Occupational Impacts – Theoretical Premises, Experimental and Field Testing, Practical Realization. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2009; 14(1-2): 35-57.
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Kuzmin S.V., Kireyeva E.P., Minigaliev 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. of Environ. Protect.* 2014; 5:1435-49.
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., Makeyev O.H., Shur V.Y., Beikin Y.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; 14: 2449-83.
- Privalova L.I., Katsnelson 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: 12379-406.
- Minigaliev I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Ya. et al. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II,III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. of Mol. Sci.* 2015; 16(9): 22555-83.
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliev I.A., Panov V.G., Varaksin A.N. et al. Some patterns of metallic nanoparticles' combined subchronic toxicity as exemplified by a combination of nickel and manganese oxide nanoparticles. *J. Food Chem. Toxicol.* 2015; 86: 351-64.
- Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S., Belobragina G.V. A further experimental study of the antisilicotic 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. *J. Curr. Drug Metab.* 2013; 14: 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: 1-27.
- 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: 566-70.
- Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Ya., Makeev O.H. et al. 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).
- Katsnelson B.A., Minigaliev 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. *Toksikologicheskij vestnik.* 2014; 6: 8-14. (in Russian).
- Katsnelson B.A., Makeev O.H., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Kireyeva E.P., Minigaliev I.A. et al. Comparative genotoxicity of nano-silver and nano-gold and its possible decrease using a complex of bioprotectors. *Toksikologicheskij vestnik.* 2013; 2: 20-5. (in Russian).

L.I. Privalova<sup>1</sup>, B.A. Katsnelson<sup>1</sup>, V.B. Gurvich<sup>1</sup>, I.A. Minigaliev<sup>1</sup>, M.P. Sutunkova<sup>1</sup>, O. H. Makeyev<sup>2</sup>, I.E. Valamina<sup>2</sup>, V.Y. Shur<sup>3</sup>, E.V. Grigoryeva<sup>1</sup>, S.V. Klinova<sup>1</sup>, E.V. Shishkina<sup>3</sup>.

## SOME PRINCIPLES AND MEANS OF INCREASING THE ORGANISM'S RESISTANCE TO ADVERSE EFFECTS OF METAL-CONTAINING NANOPARTICLES

<sup>1</sup> Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Rospotrebnadzor, 620014 Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Research Laboratory, Ural State Medical University, 620109, Ekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup> Ural Center for Shared Use «Modern Nanotechnologies», Ural Federal University named after B.N. Eltsin, the first President of Russia, Ekaterinburg 620000, Russian Federation

Particularly high health risks associated with impacts of metal and metal oxide nanoparticles (Me-NPs), and their presence in the occupational environment, not only in nano-industry, but also in some long-existing technologies as well necessitates to maintain levels of hazardous exposures as low as possible and also to find ways to enhance the body's resistance to them. The article briefly discusses the theoretical background of such a «bio-protection». The analysis of the most significant results of experiments with different Me-NPs, shows that against the background of properly selected combinations of certain biologically active agents used in harmless doses, it can be possible to significantly weaken integral and specific toxicity and even genotoxicity of metal-containing nanoparticles.

**Keywords:** nanoparticles, toxicity, genotoxicity, bioprophylaxis.

Материал поступил в редакцию 18.11.2016 г.