

УДК 615.9:614.7

И.А. Минигалиева¹, Л.И. Привалова¹, М.П. Сутункова¹, В.Я. Шур², И.Е. Валамина³, О.Г. Макеев³, В.Г. Панов⁴,
Е.В. Григорьева¹

КОМБИНИРОВАННАЯ СУБХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДОВ НИКЕЛЯ И МАРГАНЦА И ЕЕ ОСЛАБЛЕНИЕ ОТ КОМПЛЕКСА БИОПРОТЕКТОРОВ

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, Екатеринбург, Россия, 620014

²Уральский центр коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета, пр.
Ленина, д. 51, Екатеринбург, Россия, 620000

³Центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета, ул.
Ключевская, д. 5, Екатеринбург, Россия, 620109

⁴Институт промышленной экологии Уральского Отделения РАН, ул. Софьи Ковалевской, д. 20, Екатеринбург, Россия, 620219

Стабильные суспензии наночастиц NiO и/или Mn₃O₄ со средним диаметром 16,7±8,2 нм и 18,4±5,4 нм соответственно, полученные путем лазерной абляции металлов 99,99% чистоты в деионизированной воде, вводились крысам в/б в дозе 0,50 мг или 0,25 мг трижды за неделю вплоть до 18 раз отдельно или в разных дозовых комбинациях. Группа крыс получала комбинированные инъекции наночастиц в наивысшей дозировке или только воды на фоне перорального назначения «биопротекторного комплекса» (БПК), в состав которого входили пектин, витамины А, С, Е, глютамат, глицин, N-ацетилцистеин, селен, йод и ПНЖК класса омега-3. Развитие интоксикации оценивалось по большому числу функциональных показателей, а также по гистологической картине печени, селезенки, почек и головного мозга. Накопление никеля и марганца в этих органах было измерено с помощью методов АЭС и ЭПР. Оба вида металло-оксидных наночастиц оказывали вредное действие на организм, но наночастицы Mn₃O₄ найдены более вредными по большинству неспецифических проявлений токсичности. К тому же, они вызывали более выраженное повреждение нейронов хвостатого ядра и гиппокампа, которое может рассматриваться как экспериментальная модель марганцевого паркинсонизма. Математический анализ на основе построения поверхности отклика выявил неоднозначность типа комбинированной токсичности, зависящего от того, по какому эффекту она оценивается, а также от его уровня. На фоне действия БПК органо-системная токсичность и генотоксичность комбинации наночастиц Mn₃O₄ и NiO были ослаблены.

Ключевые слова: наночастицы, оксиды марганца и никеля, субхроническая комбинированная токсичность, биопротекторы.

I.A. Minigalieva¹, L.I. Privalova¹, M.P. Sutunkova¹, V.Ya. Shur², I.E. Valamina³, O.G. Makeyev³, V.G. Panov⁴, E.V. Grigor'eva¹. **Combined subchronic toxicity of nickel and manganese oxides nanoparticles, and its decrease due to bioprotectors complex**

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30, Str. Popova, Yekaterinburg, Russia, 620014

²The Ural Shared Experimental Facility «Modern nanotechnologies», The Ural Federal University, Pr. Lenina 51, Ekaterinburg, Russia, 620000

³The Central Research Laboratory, The Ural State Medical University, Str. Klyuchevskaya 5, Ekaterinburg, Russia, 620109

⁴Institute of Industrial Ecology, the Urals Branch of the Russian Academy of Sciences, Str. Sofii Kovalevskoy 20, Ekaterinburg, Russia, 620219

Stable suspensions of NiO and/or Mn₃O₄ nanoparticles with average diameter 16,7±8,2 nm and 18,4±5,4 nm respectively, obtained via laser ablation of the metals with 99,99% purification in deionized water, were injected intraperitoneally into rats in dose of 0,5 mg or 0,25 mg three times per week up to 18 times separately or in various dose combinations. A group of rats received combined injections of nanoparticles in the highest dose or merely water with oral «bioprotector complex» containing pectin, vitamins A, C and E, glutamate, glycine, N-acetylcysteine, selenium, iodine and polyunsaturated fatty acids of omega-3 class. Intoxication development was assessed through multiple functional parameters and histologic changes in liver, spleen, kidneys and brain. Nickel and manganese accumulation in these organs was measured via various methods. Both types of metallic oxide nanoparticles appeared to be hazardous for body, but Mn₃O₄ caused more harm according to major nonspecific toxicity manifestations. Moreover, they caused more intense injury to caudate nucleus and hippocamp neurons — that can be considered as an experimental model of manganese parkinsonism. Mathematic analysis based on response pattern revealed ambiguity of the combined toxicity type, depending

on the effects assessed and on its level. Due to the bioprotector complex, organic and systemic toxicity and genotoxicity of Mn_3O_4 and NiO nanoparticles combined were diminished.

Key words: nanoparticles, manganese and nickel oxides, subchronic combined toxicity, bioprotectors.

На фоне активного развития общей и частной нанотоксикологии, характеризующего последние примерно десять лет, обращает на себя внимание почти полное отсутствие исследований, посвященных комбинированной токсичности разных веществ в наноразмерном состоянии [28]. Между тем, чем более широким становится внедрение наноматериалов в различные сферы промышленности, науки и медицины, тем выше вероятность того, что человек оказывается под комбинированным воздействием этих материалов.

Поэтому, получив определенный опыт токсикологической характеристики острого и субхронического действия обособленных НЧ серебра, золота, оксидов железа и меди и подтвердив, в частности, что они опаснее своих микрометровых и даже субмикронных «двойников», но в то же время, имеют некоторые общие с ними (то есть зависящие от химической природы металла) специфические особенности и механизмы действия [3,9,12,15,23] наш коллектив естественно обратился к изучению комбинированной токсичности металлосодержащих НЧ. Второй предпосылкой к планированию этих работ послужили теоретический багаж, экспериментальные материалы и подходы к их математическому описанию, накопленные за долгие годы изучения закономерностей комбинированной токсичности химических веществ, действующих не в нано-, а в ионно-молекулярном состоянии [1,2,13,19,22,29,30].

С этой целью мы выбрали никель- и марганецсодержащие НЧ, которые часто сочетаются в воздухе рабочих помещений как при выплавке легированных сталей и некоторых легатур, так и при электросварке. Никель в составе этих НЧ обычно представлен оксидом NiO, а марганец — рядом кислородсодержащих соединений, одним из которых является марганец (II, III) оксид (Mn_3O_4) [4,17,27].

Параллельно с этим в настоящем исследовании решалась другая задача, связанная с широкой проблематикой биологической профилактики профессиональных и экологически обусловленных интоксикаций [9]. Эта задача была практически решена в отношении действия НЧ серебра [14, Патент РФ № 2013125265] и НЧ оксида меди [23, Патент РФ № 2560682].

Материалы и методы. В экспериментах использовались суспензии сферических наночастиц NiO и Mn_3O_4 со средним ($\pm\sigma$) диаметром $16,7\pm 8,2$ нм и $18,4\pm 5,4$ нм соответственно, полученные лазерной абляцией соответствующего металла 99,99% чистоты в деионизированной воде с последующим упариванием до концентрации 0,5 мг/мл. Будучи практически нерастворимыми в деионизированной воде, оба типа НЧ, но в особенности, Mn_3O_4 относительно быстро растворяются в модельной биологической среде (бывшей сыворотке).

Каждый тип НЧ вводился внутрибрюшинно аутбредным крысам-самкам с исходной массой тела 150–220 г 3 раза в неделю в течение 6 недель в дозировке 0,5 мг или 0,25 мг либо обособленно, либо в четырех различных дозовых комбинациях. Дополнительная группа получала по 0,5 мг каждого вида НЧ на фоне перорального воздействия биопрофилактического комплекса (БПК), в составе которого были включены яблочный пектин, глютамат натрия, глицин, N-ацетилцистеин, витаминно-микроэлементные добавки (витамины А, Е и С, селен, йод), а также препарат рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3, а одиннадцатая группа — тот же БПК без воздействия НЧ.

После завершения экспозиционного периода состояние организма оценивалось по большому числу функциональных, биохимических и гисто-морфометрических показателей, а также по степени фрагментации геномной ДНК в ядерных клетках крови (с помощью ПДАФ-теста). Накопление никеля и марганца в органах измерялось с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС), а с помощью электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) оценивался вклад NiO и Mn_3O_4 в это накопление.

Математический анализ типа комбинированной токсичности по всем показателям действия при различных уровнях соответствующего эффекта был осуществлен с помощью изобол на основе построения поверхности отклика. Этот подход (так называемая Response Surface Methodology) успешно использовался ранее как нами [18,19,22], так и другими исследователями [5,6,21,26].

Результаты и их обсуждение.

А. Сравнительная и комбинированная токсичность наночастиц.

Оба вида НЧ, действуя изолированно даже в меньшей из испытанных доз (0,25 мг на крысу) вызвали немалое число статистически значимых сдвигов и при том неблагоприятных сдвигов показателей состояния организма, причем в случае Mn_3O_4 -НЧ их больше, чем в случае NiO-НЧ (соответственно, 21 и 12 из 48). По 15 показателям было отмечено статистически значимое различие между эффектами разных НЧ, действующих в равной дозировке, причем по всем этим показателям действие Mn_3O_4 -НЧ оказывается более выраженным по сравнению с NiO-НЧ.

Сопоставление с этими результатами соответствующих результатов комбинированного действия показало, что те или иные дозовые соотношения в комбинации NiO-НЧ и Mn_3O_4 -НЧ дали в сумме всего в 8 случаях эффект, статистически значимо более высокий по сравнению с соответствующим эффектом обособленного действия такой же дозы Mn_3O_4 -НЧ, но в 25 случаях — по сравнению с эффектом обособленного

действия NiO-НЧ. Наоборот, статистически значимо менее существенные эффекты комбинированного действия по сравнению с обособленным отмечены в 28 и в 12 случаях, соответственно.

Таким образом, комбинированное действие изученных НЧ скорее усиливает, чем ослабляет эффект обособленного действия NiO-НЧ, в то время как сравнение комбинированной интоксикации с вызванной обособленным действием Mn_3O_4 -НЧ дает зеркально противоположную картину.

При математическом моделировании мы, как и в ранее исследовавшемся случае субхронической токсичности растворимых солей марганца, никеля и хрома в разных бинарных комбинациях [11], нашли многообразие типов комбинированного действия наночастиц оксидов никеля и марганца. В зависимости от характера и уровня рассматриваемого эффекта, оно могло быть как однонаправленным (при этом аддитивного типа либо отклоняющимся от него в сторону супер- или субаддитивности), так и противоположенным.

Б. Эффективность биопрофилактического комплекса (БПК).

Включение в состав биопрофилактического комплекса веществ, перечисленных в Разделе «Материалы и методы», было обусловлено как теоретическими предпосылками, так и опытом предыдущих исследований. Глютамат, глицин и цистеин включены в него как предшественники биосинтеза восстановленного глутатиона, который является системным протектором от оксидативного и свободно-радикального повреждения клетки и субклеточных структур, характеризующего первичные механизмы цитотоксичности и генотоксичности различных металлосодержащих наночастиц [7]. Кроме того, глютамат через его участие в цикле Кребса, связанном с образованием АТФ, является мощным стабилизатором клеточных мембран, повреждаемых мембранолитическим дей-

ствием различных цитотоксичных частиц [16,20,24], а также важнейшим нейромедиатором центральной нервной системы, и эта его функция подвержена повреждению марганцем [8]. Антиоксидантным действием обладают также селен и витамины А, Е и С, а включение йода в комплекс обусловлено тем, что марганцевая интоксикация связана с нарушениями функции щитовидной железы [18]. Пектиновый энтеросорбент в составе БПК предназначен для блокирования кишечной абсорбции ионов металлов, образующихся при растворении наночастиц, перенесенных в желудочно-кишечный тракт после отложения в дыхательных путях, а также кишечной реабсорбции ионов, выделенных печенью с желчью. Последний названный механизм также особо важен в токсикокинетике марганца, который элиминируется из организма указанным путем в значительно большей степени, чем почками. Испытанный БПК содержал также препарат рыбьего жира, богатый полиненасыщенными жирными кислотами класса омега-3, внутриклеточными производными которых являются эйкозаноиды, активирующие репликацию ДНК, тем самым играя важную роль в репарации ее повреждений, что ранее было показано нами при различных интоксикациях [10,16,23].

Можно полагать, что именно многообразием механизмов и разными точками приложения защитного действия этого набора биопротекторов объясняется найденное существенное ослабление ряда проявлений комбинированной интоксикации наночастицами NiO и Mn_3O_4 при сочетании их в наиболее высокой из испытанных дозировок. В таблице приведены только те функциональные показатели состояния организма, по которым при действии этой комбинации были выявлены неблагоприятные сдвиги по сравнению с контрольными величинами, которые были статистически ослаблены на фоне действия БПК. В то же время, ни

Таблица

Некоторые функциональные показатели состояния организма крыс, подвергавшихся комбинированной субхронической загрузке наночастицами (НЧ) NiO и Mn_3O_4 или тому же воздействию на фоне приема БПК ($X \pm S_x$)

Показатель	Группы, получавшие:			
	Воду (контроль)	NiO-НЧ+ Mn_3O_4 -НЧ	NiO-НЧ+ Mn_3O_4 -НЧ и БПК	Воду и БПК
Лейкоциты крови, 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
Удельный вес 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
δ — АЛК в моче, мкмоль/сутки	0,23±0,07	0,54±0,13	0,22±0,02 ⁺	0,25±0,08
Коэффициент фрагментации геномной ДНК лейкоцитов крови	0,424±0,0002	0,499±0,005, $p < 0,01$ *	0,452±0,005 $_{кр}^{**}$	0,412±0,005

Примечания: *различия статистически значимы ($p < 0,05$ по t Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений) в сравнении с контролем; + — то же в сравнении с группой, получавшей НЧ без БПК.

один из 48 измеренных функциональных показателей интоксикации не был под влиянием БПК усилен. Отмечено также значимое снижение генотоксического эффекта, оцененного по коэффициенту фрагментации геномной ДНК ядерных клеток крови.

Выводы. 1. Гистологическое изучение тканей печени, почек, селезенки и головного мозга, сочетавшееся с морфометрией, выявило у крыс, подвергавшихся воздействию наночастиц, ряд выраженных патологических изменений, существенно ослабленных при том же воздействии на фоне приема БПК. 2. Благоприятный эффект БПК подтвержден большим количеством характерных морфометрических показателей со стороны канальцев почек и подкорковых отделов головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 4–30)

1. Кацнельсон Б.А. Комбинированное действие химических веществ. В книге «Общая токсикология» (ред. Б.А. Курляндский и В.А. Филов). — Москва: «Медицина», 2002. — С. 497–520.
2. Кацнельсон Б.А., Казмер Ю.И., Вараксин А.Н. и др. // Токс. Вест. — 2011. — №3. — С. 2–6.
3. Привалова Л.И., Сутункова М.П., Пичугова С.В. и др. // Мед. труда пром. экол. — 2012. — №11. — С. 42–46.

REFERENCES

1. Katsnelson B.A. Combined effects of chemicals. In: B.A. Kurlyandskiy, V.A. Filov, eds. General toxicology. — Moscow: «Meditsina», 2002. — P. 497–520 (in Russian).
2. Katsnelson B.A., Kazmer Yu.I., Varaksin A.N., et al. // Toks. Vest. — 2011. — 3. — P. 2–6 (in Russian).
3. Privalova L.I., Sutunkova M.P., Pichugova S.V., et al. // Industr. med. — 2012. — 11. — P. 42–46 (in Russian).
4. Andujar P., Simon-Deckers A., Galateau-Salle F. et al. // Part. Fibre Toxicol. — 2014. — №13. — P. 11–23.
5. Box G.E.P., Draper N.R. Response Surfaces, Mixtures, and Ridge Analyses. John Wiley & Sons, Inc. — New Jersey. 2007.
6. Euling S., Gennings C., Wilson E.M. et al. // Toxicol. Sci. — 2002. — №69 (2). — P. 332–343.
7. Fröhlich E. // Curr. Drug Metab. — 2013. — №14 (9). — P. 976–88.
8. Karki P., Lee E., Aschner M. // Ann. Occup. Environ. Med. — 2013. — №25. — P. 4.
9. Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Minigalieva I.A. et al. // Int. J. Toxicol. — 2011. — №30. — P. 60–67.
10. Katsnelson B.A., Makeev O.H., Kochneva N.I. // Central Eur. J. Occup. Environ. Med. — 2007. — №13. — P. 251–264.
11. Katsnelson B.A., Panov V.G., Minigaliyeva I.A. et al. // Toxicology. — 2015. — №334. — P. 33–44.
12. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Degtyareva T.D. et al. // Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med. — 2010. — №16 (1–2). — P. 47–63.
13. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B. // J. Environ. Protect. — 2014. — №5. — P. 1435–1449.
14. Katsnelson B., Privalova L.I., Gurvich V.B. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2013. — №14 (2). — P. 2449–2483.

15. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P. et al. // Int. J. Nanomed. — 2015. — №10. — P. 3013–3029.
16. Katsnelson B.A., Yermenko O. S., Privalova L. I. et al. // Med. lav. — 2009. — №100 (6). — P. 455–470.
17. Keane M., Stone S., Chen B. // J. Environ. Monit. — 2010. — №12 (5). — P. 1133–1140.
18. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — №16 (9). — P. 22555–22583.
19. Minigaliyeva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. // Int. J. Toxicol. 2014. — №33 (6). — P. 498–505.
20. Morosova K.I., Aronova G.V., Katsnelson B.A. et al. // Brit. J. Industr. Medic. — 1982. — № 39 (3). — P. 244–252.
21. Myers R.H., Montgomery D.C., Anderson-Cook C.M. Response Surface Methodology. Process and Product Optimization Using Designed Experiments. 3rd ed. John Wiley & Sons. — New York, 2009.
22. Panov V.G., Katsnelson B.A., Varaksin A.N. et al. // Toxicol. Rep. — 2015. — №2. — P. 297–307.
23. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2014. — №15 (7). — P. 12379–12406.
24. Privalova L. I., Sutunkova M. P., Valamina I. E. et al. // Central Eur. J. Occup. Environ. Med. — 2007. — №13 (3–4). — P. 265–276.
25. Soldin O.P., Aschner M. // Neurotoxicology. — 2007. — №28 (5). — P. 951–956.
26. Tallarida R.J. // J. Pharmacol. Exp. Therapeutics. — 2001. — №298 (3) — P. 865–872.
27. Taube F. // Ann. Occup. Hyg. — 2012. — №57. — P. 6–25.
28. Tong T., Wilke C.M., Wu J. et al. // Environ. Sci. Technol. — 2015. — №49 (13). — P. 8113–8123.
29. Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G. et al. // Food Chem. Toxicol. — 2014. — №64. — P. 144–156.
30. Zhang Q., Yukinori K., Sato K. et al. // J. Toxicol. Environ. Health. — 1998. — №53. — P. 423–438.

Поступила 15.08.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva I.A.),
ст. науч. сотр., зав. лаб. пром. токсикол. ФБУН ЕМНЦ
ПОЗРПП Роспотребнадзора, канд. мед. наук. E-mail ilziraminigalieva@yandex.ru.
- Привалова Лариса Ивановна (Privalova L.I.),
гл. науч. сотр., зав. лаб. научных основ биопрофилактики
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, д-р мед. наук,
проф. E-mail privaloval@yandex.ru.
- Сутункова Марина Петровна (Sutunkova M.P.),
ст. науч. сотр., зав. лаб. токсикологии окружающей среды
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, канд. мед. наук.
E-mail marinasutunkova@yandex.ru.
- Шур Владимир Яковлевич (Shur V.Ya.),
дир. Центра коллективного пользования «Современные
нанотехнологии» Института естественных наук ФГАОУ
ВПО «УрФУ им. Б.Н. Ельцина», д-р физико-мат. наук,
проф. E-mail vladimir.shur@urfu.ru.

Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina I. E.),
ст. науч. сотр., зав. лаб. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «УГМУ», канд.
мед. наук. E-mail ivalamina@mail.ru.
Макеев Олег Германович (Makeyev O.G.),
зав. лаб. клеточной и генной терапии Института медицин-
ских клеточных технологий ФГБОУ ВО «УГМУ», д-р мед.
наук, проф. E-mail ommt305@mail.ru.

Панов Владимир Григорьевич (Panov V.G.),
зав. лаб. матем. моделирования в экологии и медицине Ин-
ститута промышленной экологии УО РАН, канд. физико-
мат. наук. E-mail vpanov@ecko.uran.ru.
Григорьева Екатерина Витальевна (Grigor'eva E.V.)
мл. науч. сотр. отдела токсикологии и биопрофилактики
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. E-mail: grigorieva@ymrc.ru.

УДК 615.9

А.И. Привалова¹, Б.А. Кацнельсон¹, М.П. Сутункова¹, И.А. Минигалиева¹, В.Б. Гурвич¹, В.Я. Шур², О.Г. Макеев³, И.Е. Валамина³

ПОВЫШЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ВРЕДНОМУ ДЕЙСТВИЮ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»
Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, Екатеринбург, Россия, 620014

²Институт естественных наук ФГАОУ ВПО «УрФУ им. Б.Н. Ельцина», ул. Куйбышева, д. 48а, г. Екатеринбург,
Россия, 620026

³Центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета, ул.
Ключевская, д. 5, г. Екатеринбург, Россия, 620109

Особо высокая токсичность металлосодержащих наночастиц делает необходимым поиск путей повышения устойчивости организма к их вредному действию. Эксперименты авторов, обобщенные в этой статье, продемонстрировали, что на фоне приема комбинаций некоторых биологически активных веществ, подобранных исходя из здоровых теоретических предпосылок, и назначаемых в безвредных дозах, интегральные и специфические проявления органо-системной токсичности и даже генотоксичности таких наночастиц могут быть заметно ослаблены. Дальнейшее развитие этого направления исследований следует рекомендовать для практического внедрения.

Ключевые слова: металлосодержащие наночастицы, биопротекторы.

L.I. Privalova¹, B.A. Katsnel'son¹, M.P. Sutunkova¹, I.A. Minigalieva¹, V.B. Gurvich¹, V.Ya. Shur², O.G. Makeyev³, I.E. Valamina³. **Increasing resistance against hazardous effects of metals-containing nanoparticles as a prospective approach to health risks management**

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30, Str. Popova, Yekaterinburg, Russia, 620014

²The Institute of Natural Sciences, the Ural Federal University, Str. Kuybysheva 48a, Ekaterinburg, Russia, 620026

³The Central Research Laboratory, the Ural State Medical University, Str. Klyuchevskaya 5, Ekaterinburg, Russia, 620109

Extremely high toxicity of metal-containing nanoparticles necessitates search of methods to increase body resistance against its harmful effects. The authors' experiments summarized in the article demonstrated that some combinations of certain biologically active substances selected according to sound theoretic background and prescribed in harmless doses can significantly decrease integral and specific manifestations of organ and system toxicity and even genotoxicity of such nanoparticles. Further development of this research direction should be recommended for practical implementation.

Key words: metal-containing nanoparticles, bioprotectors.

Искусственные металлические и метало-оксидные наночастицы, находящие себе широкое применение в науке, технике и медицине, и те их аналоги, которые образуются при различных пирометаллургических,

химических и сварочных технологических процессах, могут быть отнесены к числу особо опасных вредных факторов в силу их высокой токсичности и почти облигатной генотоксичности, заставляющей подо-