

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

Л.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 здравых 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-

зреть связанную с ней канцерогенность. Хотя эксперименты, проводившиеся с наночастицами серебра и золота, а также оксидами железа (Fe_3O_4 и Fe_2O_3), меди (CuO), никеля (NiO), марганца (Mn_3O_4), и продемонстрировали высокую активность физиологических защитных механизмов, направленных против их действия [2,7]. Поэтому мы поставили перед собой задачу попытаться повысить естественную резистентность организма к токсичности и генотоксичности данного класса наночастиц с помощью так называемой биопрофилактики.

Эта идея основывалась на накопленном на протяжении свыше 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 [1,9]. Этот опыт и теоретические предпосылки, опирающиеся на научную литературу и собственные исследования, обосновывает развиваемый нами подход к пониманию принципиальных механизмов системно-организменного уровня, благодаря которым биопротекторные воздействия приводят к ослаблению интоксикации.

Однако 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 путем повышая устойчивость к разнообразным вредным экспозициям.

Биопротекторы с не полностью 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 [1,9].

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 жирных 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 наночастиц, то к настоящему времени мы имеем опыт теоретического обоснования и экспериментального испытания трех БПК, направленных на защиту от нано-серебра [8,12], нано-оксида меди [3,12] и комбинации нано-оксидов никеля и марганца [10].

Различаясь в некоторых существенных деталях соответственно специфическим токсикодинамическим и токсикокинетическим особенностям действия конкретных металлов, составы всех трех БПК имели и много общего, и мы полагаем, что подобные БПК, предназначенные для защиты от действия других металлических наночастиц, должны будут включать в себя те же самые главные компоненты. Такими компонентами выбора являются:

1. Глютамат как эффективный стабилизатор клеточных мембран в условиях их повреждения различными цитотоксическими частицами, действующий через интенсификацию синтеза АТФ [5,11]. Можно предположить, что его назначение специфически повысит устойчивость к нейротоксичности марганцевых, свинцовых и некоторых других металлосодержащих наночастиц благодаря его важнейшей роли в передаче сигналов возбуждения в центральной нервной системе млекопитающих и, таким образом, в нормальном осуществлении большинства функций головного мозга. Действительно, известно, например, что марганец ухудшает экспрессию и функцию главных глутамат-транспортеров в астроцитах [6] и что свинец препятствует релизу глутамата в гиппокампе [13]. Можно ожидать, что дополнительная поставка глутамата в мозг компенсирует такие неблагоприятные эффекты.

2. Два других прекурсора глутатиона, а именно глицин и цистеин (последний в высоко активной и метаболически хорошо доступной форме N-ацетилцистеина) — принимая во внимание и вышеупомянутую важную роль оксидативного стресса как общего механизма токсичности металлосодержащих наночастиц, и экспериментальные данные, продемонстрировавшие, что дефицит глутатиона потенцирует токсичность некоторых металлов — например, вызываемое марганцем повреждение полосатого тела и ствола мозга у крыс [4].

3. Другие агенты антиоксидантной системы организма (витамины А, Е, С, и селен).

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

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

6. Пектиновый энтеросорбент, препятствующий кишечной реабсорбции токсичных металлов, выделенных печенью (после более или менее полного

растворения наночастиц «ин виво») с желчью, что особенно важно для тех металлов, для которых (как опять-таки для марганца) именно этот путь экскреции превалирует.

Во всех проведенных нами исследованиях было найдено, что органо-системная токсичность и даже генотоксичность металлосодержащих наночастиц действительно могут быть ослаблены на фоне приема таких БПК. Между тем, именно создание такой био-профилактической системы всегда служило основной целью нашего подхода, базирующегося на понимании как общих и частных механизмов токсичности, так и рассмотренных выше общих принципов подбора био-протекторов, и в этом отношении мы являемся действительно первыми.

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

Так, вышеперечисленные нанометаллы найдены высоко нефротоксичными, вызывая в особенности значительное повреждение эпителия проксимальных извитых канальцев почки. На окрашенных по Шиффу срезах почки у крыс, получавших в/б на протяжении 6–7 недель сублетальные дозы соответствующих наночастиц, мы видели выраженную дегенерацию этого эпителия с частичной потерей щеточной каемки и иногда с полной десквамацией клеток. При той же токсической экспозиции на фоне приема БПК выраженное ослабление этих нарушений бросалось в глаза и подтверждалось морфометрическими данными. В качестве иллюстрации, последние приведены в табл. 1, относящейся к интоксикации наночастицами CuO [12] и к комбинированной интоксикации наночастицами NiO + Mn₃O₄ [10].

Таблица 1

Некоторые морфометрические показатели повреждения тубулярного эпителия почек (% внутреннего периметра) у крыс после повторных внутрибрюшинных введений металло-оксидных наночастиц без или на фоне перорального назначения БПК ($X \pm \sigma$)

Группа крыс, которым вводили:	Потеря щеточной каемки	Потеря клеток
Наночастицы NiO + наночастицы Mn ₃ O ₄		
воду (контроль)	5,44 ± 0,9	0,00 ± 0
наночастицы	12,33 ± 2,3*	2,43 ± 1,0*
наночастицы + БПК	7,08 ± 1,7	0,00 ± 0 ⁺
Наночастицы CuO		
воду (контроль)	5,39 ± 0,42	0,33 ± 0,13
наночастицы	8,36 ± 0,76*	1,16 ± 0,38*
наночастицы + БПК	5,98 ± 0,46 ⁺	0,98 ± 0,35

Примечания к табл. 1–5: * статистически значимое отличие от контрольной группы; ⁺ то же от группы, получавшей наночастицы без БПК (p < 0,05 по t Стьюдента).

Другим неблагоприятным эффектом, который оказался специфичным для токсичности наночастиц оксидов меди и марганца, было выраженное повреждение некоторых структур головного мозга, в особенности, полосатого тела и гиппокампа [10,12], причем в обоих случаях оно было существенно ослаблено на фоне приема соответствующих БПК. На примере комбинированной интоксикации наночастицами NiO + Mn₃O₄ это иллюстрируется табл. 2.

Таблица 2

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

Нейроны гольджи, %	Группы крыс, получившие		
	воду (контроль)	наночастицы	наночастицы и БПК
Хвостатое ядро			
Без ядрышка	30,50 ± 2,77	60,30 ± 2,26*	37,15 ± 2,89 ⁺
С отчетливым центральным расположением 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 отчетливым центральным расположением ядрышком	46,4 ± 2,92	11,0 ± 1,13*	30,5 ± 1,96 ⁺⁺

В качестве иллюстрации эффективности био-протекторов по отношению к менее специфичным эффектам токсичности металлосодержащих наночастиц 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 наночастиц, 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 том числе, в форме наночастиц, 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 [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 геноток-

Таблица 3

Некоторые функциональные показатели состояния крыс после повторных внутрибрюшинных введений наночастиц NiO и Mn₃O₄ без или на фоне перорального назначения БПК (X±σ)

Показатель	Группы крыс, получавшие:			
	воду (контроль)	наночастицы	наночастицы + 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 4

Содержание меди в некоторых органах (мкг/г сухой ткани) у крыс после повторных внутрибрюшинных введений наночастиц CuO без или на фоне перорального назначения БПК (X±σ)

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

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

сичны, все три испытанных БПК значительно ослабили его токсичность. Табл. 5 демонстрирует это на примере наночастиц серебра [3,8].

Выводы. 1. Высокая токсичность металлосодержащих наночастиц делает необходимым не только обеспечение минимально достижимых уровней экспозиции к ним, но и поиск путей повышения устойчивости организма к их вредному действию. 2. Прием адекватно подобранных комбинаций некоторых биологически активных веществ, назначаемых в безвредных дозах, интегральные и специфические проявления органо-системной токсичности и даже генотоксичности таких наночастиц могут быть заметно ослаблены. 3. Следует рекомендовать дальнейшее развитие исследований в этом направлении. Биологическая профилактика нарушений здоровья, вызываемых другими химическими факторами производственной и окружающей среды, позволяет рассчитывать, что она сможет оказаться эффективной и в сфере управления нанотоксикологическими рисками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 4–13)

1. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Гурвич В.Б. и др. // Токс. Вест. — 2015. — №1. — С. 10–12.

2. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П. и др. // Токс. Вест. — 2015. — №3. — С. 26–39.

3. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Гурвич В.Б. и др. // Гиг. санит. — 2015. — №2. — С. 31–35.

REFERENCES

1. Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B., et al. // Toks. Vest. — 2015. — 1. — P. 10–12 (in Russian).

2. Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., et al. // Toks. Vest. — 2015. — 3. — P. 26–39 (in Russian).

3. Privalova L.I., Katsnel'son B.A., Gurvich V.B., et al. // Gig. Sanit. — 2015. — 2. — P. 31–35 (in Russian).

4. Desole M.S., Miele M., Esposito G. et al. // Arch. Toxicol. — 1994. — №68. — P. 566–570.

5. Fröhlich E. // J. Curr. Drug Metab. — 2013. — №14. — P. 976–988.

6. Karki P., Lee E., Aschner M. // Ann. Occup. Environ. Med. — 2013. — № 25 (4).

7. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B. et al. // J. Environ. Protect. — 2014a. — №5. — P. 1435–1449.

8. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Gurvich V.B. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2013. — №14. — P. 2449–2483.

9. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P. et al. // Int. J. Nanomed. — 2014. — №10. — P. 3013–3029.

10. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2015. — № 16. — P. 22555–22583.
11. Morosova K.I., Katsnelson B.A., Rotenberg Yu.S., Belobragina G.V. // Br. J. Ind. Med. — 1984. — № 41(4) . — P. 518–525.
12. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V. et al. // Int. J. Mol. Sci. — 2014. — №15. — P. 12379–12406.
13. White L.D., Cory-Slechta D.A., Gilbert M.E. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2007. — №225. — P. 1–27.

Поступила 15.08.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Привалова Лариса Ивановна (Privalova L.I.),*
гл. науч. сотр., зав. лаб. научн. основ биопрфилактики
ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, д-р мед. на-
ук., проф. Е — mail: privalovali@yahoo.com
- Кацнельсон Борис Александрович (Katsnel'son B.A.),*
зав. отд. токсикологии и биопрфилактики ФБУН ЕМНЦ
ПОЗРПП Роспотребнадзора, д-р мед. наук., проф. Е —
mail: bkaznelson@etel.ru.
- Сутункова Марина Петровна (Sutunkova M.P.),*
зав. лаб. токсикол. окруж. среды ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП
Роспотребнадзора, канд. мед. наук. Е — mail: marinasu-
tunkova@yandex.ru.

- Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva I.A.),*
ст. науч. сотр., зав. лаб. пром. токсикологии ФБУН ЕМНЦ
ПОЗРПП Роспотребнадзора, канд. биол. наук. Е — mail:
ilzira-minigalieva@yandex.ru.
- Гурвич Владимир Борисович (Gurvich V.B.),*
дир. ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, д-р мед.
наук. Е — mail: gurvich@umrc.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 физ.-мат. наук, проф.
Е — mail: vladimir.shur@urfu.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. Е -mail ommt305@mail.ru.
- Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina I. E.),*
ст. науч. сотр., зав. лаб. патоморфологии и иммуногистохи-
мии ЦНИЛ ФГБОУ ВО «УГМУ», канд. мед. наук. Е -mail
ivalamina@mail.ru.

УДК 614.7

О.А. Рапопорт, Г.Н. Рудой, И.Д. Копылов

ВОЗМОЖНОСТИ МИНИМИЗАЦИИ КАПИТАЛЬНЫХ ЗАТРАТ НА ОРГАНИЗАЦИЮ САНИТАРНО-ЗАЩИТНОЙ ЗОНЫ ПРЕДПРИЯТИЯ

ООО «УГМК-Холдинг», пр. Успенский, д. 1, Верхняя Пышма, Свердловская обл., Россия, 624091

В статье рассмотрен вопрос санитарно-защитных зон с точки зрения принятых экологических решений и экономической составляющей и подход к расчету наиболее оптимального соотношения между ними.

Ключевые слова: расчетная санитарно-защитная зона, воздухоохраные мероприятия, минимизация капитальных затрат.

O.A. Rapoport, G.N. Rudoy, I.D. Kopylov. **Possibilities to minimize fundamental expenses for organizing sanitary protective zone of enterprise**

UMMC Holding Company LLC, 1, pr. Uspenskiy, Verkhnyaya Pyshma, Sverdlovskaya obl., Russia, 624091

The article covers problem of sanitary protective zones, from a viewpoint of present ecologic decisions and economic contents, and approach to calculation of more optimal relationships between them.

Key words: calculated sanitary protective zone, air protective measures, minimization of fundamental expenses.

В соответствии с п. 2.1 СанПиН 2.2.1/2.1.1.1200–03 (с изменениями СанПиН 2.2.1./2.1.1.–2361–08) «для объектов, являющихся источниками воздействия на среду обитания, разрабатывается проект обоснования размера санитарно-защитной зоны...»,

т. е. проекты санитарно-защитной зоны (СЗЗ), которые применяются при проектировании, строительстве и эксплуатации вновь строящихся, реконструируемых и действующих промышленных объектов и производств.