

*Привалова Л.И.¹, Кацнельсон Б.А.¹, Гурвич В.Б.¹, Логинова Н.В.¹,
Сутункова М.П.¹, Шур В.Я.², Макеев О.Г.³, Валамина И.Е.³,
Минигалиева И.А.¹, Киреева Е.П.¹*

ПОДХОДЫ К БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ВРЕДНОГО ДЕЙСТВИЯ НАНОСЕРЕБРА И НАНООКСИДА МЕДИ

¹ФБУН Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики
и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора
²УрФУ им. 1 президента РФ Ельцина Б.Н. (Уральский Центр коллективного
пользования «Современные Нанотехнологии»)
³ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет
Минздрава России

В современных условиях металлические наночастицы (НЧ), в частности, НЧ серебра и меди всё шире используются, в электронике, медицине, предметах бытовой химии. Аэрозоли конденсации, загрязняющие воздух рабочих помещений и атмосферу при различных пирометаллургических и сварочных технологиях, содержат металло-оксидные частицы нанометрового диапазона. Таким образом, с наноматериалами контактируют достаточно большие контингенты населения, к примеру, люди, работающие в промышленности. Данные литературы и наши собственные исследования показывают, что материалы в наноразмерном состоянии оказывают неблагоприятное действие на живые организмы. Это обуславливает актуальность разработки мер профилактики, нацеленных на снижение их вредного действия.

Цель работы. Научное обоснование и экспериментальное испытание эффективности биопрофилактических комплексов, направленных против вредного действия наносеребра и нанooksида меди.

Эксперименты проводились с использованием наночастиц суспензии наносеребра (НС) и нанooksида меди (НМ), со средним диаметром НС = 49 ± 10 нм и НМ = 20 ± 10 нм, полученными специально разработанным методом лазерной абляции металлических пластин в водной среде.

Исследования проводились на белых аутбредных крысах самках. Изучаемая доза веществ составляла 10 мг/кг массы тела, которую вводили внутривентально по 3 раза в неделю, всего было 20 введений. Токсические эффекты оценивались на основе большого набора функциональных, биохимических, гистоморфологических показателей. Определено накопление металлов в органах мишенях. Оценка генотоксичности наночастиц НС и НМ у тех же крыс проводилась с помощью ПДАФ-теста (полиморфизм длин амплифицированных

фрагментов) по коэффициенту фрагментации геномной ДНК в клетках органов мишеней.

Для двух разных нанометаллов с учетом их предполагаемых механизмов действия были разработаны два разных биопрофилактических комплекса. После субхронического воздействия изученных НЧ по ряду функциональных показателей наблюдались существенные изменения. Например, под действием, как НС, так и НМ произошло снижение содержания эритроцитов в крови, снижение гемоглобина и повышение содержания ретикулоцитов. Однако под влиянием БПК все три показателя изменились почти до контрольных значений.

Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) лимфоцитов крови, отражающая общий уровень окислительно-восстановительного метаболизма, была снижена под влиянием обоих нанометаллов. Судя по нашему опыту, такое снижение является одним из наиболее чувствительных интегральных показателей различных хронических и субхронических интоксикаций, что придает важное значение его нормализации под влиянием испытанных БПК.

Оба нанометалла вызвали снижение уровня церулоплазмينا, однако только БПК, разработанный против токсических эффектов НМ повысил его до нормы.

Под влиянием только НМ происходит угнетение белковообразовательной функции печени, что видно по снижению содержания общего белка и альбуминов в сыворотке крови, причём в группе НМ+БПК отмечена нормализация данных показателей.

Позитивный эффект использования комплекса биопротекторов был отмечен при гистологическом изучении органов-мишеней. Так под действием НС наблюдалось значительное увеличение клеток Купфера, и числа безъядерных гепатоцитов, а репаративный показатель – количество двуядерных гепатоцитов, был понижен. При том же воздействии НС на фоне приема БПК, наблюдалось статистически достоверное снижение числа клеток Купфера, безъядерных гепатоцитов, и увеличение в 1,5 раза двуядерных.

При воздействии на печень животного медноокисных наночастиц также наблюдалось существенное повышение количества клеток Купфера, но биопрофилактический комплекс практически нормализовал его.

Под влиянием НС в почках наблюдалось «серебрение» гломерулярных базальных мембран, причём эффект был предотвращен в группе, получающих наносеребро и БПК. Наночастицы оксида-меди оказали значительно более выраженное токсическое на почки. В проксимальных почечных канальцах НМ вызвали статистически достоверное увеличение длины участков потери щеточной каемки и, в особенности, участков полной десквамации эпителия. На фоне

БПК эти морфометрические показатели нефротоксичности были значительно снижены.

В селезенке под действием БПК было предупреждено вызванное НС снижение отношения белой пульпы к красной.

В группе, получавшей НМ на фоне приёма БПК в головном мозге животных были ослаблены дегенеративные изменения нейронов. Для морфометрии мы использовали наиболее четкий признак – отсутствие ядрышка. Получено, что если при воздействии НМ средний процент клеток Гольджи, потерявших ядрышки, составил $62,2 \pm 3,1$ (против контрольного $23,3 \pm 2,8$), то при воздействии тех же НМ на фоне БПК – только $29,5 \pm 4,1$ ($P < 0.05$).

Судя по результатам использованного ПДАФ – теста, оба исследованных нанометалла обладают генотоксичностью. При действии НС статистически значимо повышенные значения коэффициента фрагментации геномной ДНК получены во всех исследованных тканях, кроме скелетной мышцы, этот генотоксический эффект был ослаблен на фоне приёма БПК. Отметим, что в костном мозге – ткани, пролиферативная (митотическая) активность которой весьма высока, наночастицы серебра вызвали существенное увеличение коэффициента фрагментации ДНК, чего не наблюдалось при действии нано-оксида меди. Вместе с тем, и в группе НМ + БПК была статистически значимо ослаблена (почти до полной нормализации) фрагментация геномной ДНК в клетках печени и селезенки, хотя и не в других исследованных органах. При этом в почках она вообще была выявлена только при действии НМ на фоне биопрофилактического комплекса (БПК). Последнее, вероятнее всего объясняется показанным ослаблением выраженного цитотоксического эффекта меди, маскирующего генотоксический.

Таким образом, субхронические интоксикации крыс, вызванные повторными внутрибрюшинными инъекциями стабильных водных суспензий наночастиц серебра или оксида меди в малых дозах, проявлялись неблагоприятными сдвигами ряда функциональных и биохимических показателей, развитием морфологических изменений тканей и полиорганной фрагментацией ДНК. Все эти проявления токсичности были существенно ослаблены на фоне параллельного перорального воздействия биопротекторных комплексов, состав которых включал в себя витаминно-минеральные препараты, пектин, некоторые аминокислоты и препараты рыбьего жира, богатые жирными кислотами класса омега-3, и был адаптирован к механизмам действия конкретного нанометалла.