

млн./год. Причем в большей степени среди мужчин (7,43 случая млн./год), чем среди женщин – 4,75 случая млн./год.

Заболеваемость злокачественной мезотелиомой плевры в разных районах города на начальном этапе исследований колебалась от 0,26 до 1,92 случая млн./год, в среднем по городу – 0,97. В конце XX века заболеваемость варьировала от 0 до 4,39 случая млн./год, в среднем по городу – 1,42; а в начале XXI века была от 0 до 12,11, в среднем по Екатеринбургу – 5,94 случая млн./год.

Максимальная заболеваемость злокачественной мезотелиомой плевры как среди мужчин, так и среди женщин наблюдалась в районах города с наибольшей промышленной нагрузкой, соответственно, Орджоникидзевском районе – 12,78 и 10,87 случая млн./год и Железнодорожном – 4,32 и 13,97 случая млн./год.

Максимальная заболеваемость злокачественной мезотелиомой плевры среди мужчин отмечена в Ленинском районе г. Екатеринбурга – 15,72 случая млн./год, что еще требует своего объяснения.

Таким образом, в результате изучения эпидемиологии злокачественной мезотелиомой плевры в г. Екатеринбурге установлено, что в соответствии с мировой тенденцией в последние годы в городе наблюдается рост заболеваемости указанной патологии.

**КАЦНЕЛЬСОН Б.А.<sup>1</sup>, МАКЕЕВ О.Г.<sup>2</sup>, ПРИВАЛОВА Л.И.<sup>1</sup>,  
ШУР В.Я.<sup>2</sup>, ГУРВИЧ В.Б.<sup>1</sup>, СУТУНКОВА М.П.<sup>1</sup>, КИРЕЕВА Е.П.<sup>1</sup>,  
МИНИГАЛИЕВА И.А.<sup>1</sup>, ЛОГИНОВА Н.В.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>ФБУН "Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Роспотребнадзора.*

*<sup>2</sup>Екатеринбург, Россия*

*<sup>3</sup>БУЗ Свердловской области Институт медицинских клеточных технологий*

## **О ПОВРЕЖДАЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ НАНОЧАСТИЦ НА ДНК «in vivo» И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ОСЛАБЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ КОМПЛЕКСА БИОПРОТЕКТОРОВ**

В последние годы рядом исследователей получены прямые экспериментальные доказательства теоретически ожидавшейся способности различных наноматериалов к повреждающему действию на ДНК – например, для наночастиц диоксида титана, оксида цинка, диоксида кремния, технической сажи и др., хотя и не все исследователи получают позитивный результат с теми же

наноматериалами, в особенности, при тестировании их не на клеточных культурах, а «in vivo». В частности, опубликовано большое число работ, в которых различными тестами и на различных клеточных объектах демонстрируется генотоксическое действие наносеребра (НС), но опять таки – преимущественно «in vitro», в то время как малочисленные исследования на основе кратковременных тестов «in vivo» нередко дают отрицательный результат.

Многие авторы подчёркивают роль оксидативного стресса, стимулируемого частицами наносеребра, в механизмах повреждения ими ДНК. В некоторых исследованиях не только показано, что наносеребро значительно увеличивает образование кислородных радикалов, но и обнаружено существенное блокирование его генотоксических эффектов в присутствии антиоксидантов и «подбиральщиков» (scavengers) свободных радикалов.

Информация о генотоксичности нанозолота (НЗ) более скудна и противоречива. Имеются данные о том, что «in vitro» оно также вызывает нестабильность генома, опосредованную через оксидативный стресс, но другие экспериментаторы нашли, что, ни нано- (2 и 20 нм), ни микрочастицы (200 нм) золота не обладают генотоксичностью.

Нам известна только одна работа, в которой *параллельно* сравнивалась генотоксичность НЗ и НС. На клетках человеческого гепатоцеллюлярного рака линии HepG2 было найдено, что при концентрациях (по металлу) до 100 мкМ наносеребро вызывает большее повреждение ДНК, чем нанозолото.

В доступных источниках информации нам не удалось обнаружить ни одного исследования, в котором генотоксичность этих двух нанометаллов оценивалась бы при их хроническом или хотя бы субхроническом воздействии на целостный организм млекопитающих. Не найдено и сведений о каких-либо попытках повысить резистентность целостного организма к генотоксическому действию этих (да и любых других) наноматериалов, хотя упомянутые выше данные о протекторном действии веществ антиоксидантного и антирадикального действия «in vitro» прямо указывают на один из возможных подходов к такой биологической профилактике. Поэтому первую такую попытку мы решили ограничить экспериментом с НС как доказанно более цитотоксичным и предположительно более генотоксичным из рассматриваемой здесь пары нанометаллов.

Анализ полиморфизма длин амплифицированных фрагментов (ПДАФ) геномной ДНК, проведенный нами после 20 повторных (на протяжении 7 недель) внутрибрюшинных введений стабильных водных суспензий сферических наночастиц серебра (средний диаметр  $49 \pm 5$  нм) или золота (средний диаметр  $50 \pm 10$  нм) в дозировке 10 мг/кг выявил усиление ДНК-фрагментации в ядросодержащих клетках крови, костного мозга, селезёнки, печени, почек, но не скелетно-мышечной ткани. Это генотоксическое действие в случае наносеребра было выражено сильнее, чем в случае нанозолота. Так, коэффициент фрагментации (Кфр), статистически значимо повышенный по сравнению с его значением в контрольной группе, при действии нанозолота получен только в костном мозге и почке, а повышенный, но статистически не значимо – также в клетках крови и в селезёнке. В то же время, при действии наносеребра статистически значимо повышенные значения Кфр получены во всех исследованных тканях, кроме скелетной мышцы.

Если же сравнивать экспонированные к разным нанометаллам группы крыс между собой, то оказывается, что во всех органах, кроме почки, Кфр при действии наносеребра выше, чем при действии нанозолота, причём для печени (соответственно,  $0,461 \pm 0,002$  против  $0,392 \pm 0,010$ ) и для селезёнки (соответственно,  $0,462 \pm 0,001$  против  $0,397 \pm 0,008$ ) это различие статистически значимо ( $P < 0,05$ ).

На фоне воздействия на организм комплекса биопротекторов различной направленности действия (в т.ч. антиоксиданты, металлы-антагонисты серебра, омега-3 ПНЖК, энтеросорбент) генотоксичность наносеребра оказалась существенно ослабленной (например, в тех же двух органах Кфр был равен  $0,408 \pm 0,011$  в печени и  $0,419 \pm 0,003$  в селезёнке (отличие от вышеприведенных показателей действия наносеребра без биопротекторов статистически значимо при  $P < 0,05$ ). Важно подчеркнуть, что у животных, получавших биопротекторы, по ряду функциональных и морфометрических показателей было отмечено также ослабление общетоксического действия НС.