

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ КОМПЛЕКСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ГЕНОТОКСИКАНТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ АНТИМУТАГЕННОЙ КОРРЕКЦИИ

¹ ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук», 362025, Владикавказ;

² ФГБОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова», 362025, Владикавказ

На плодовых мушках *Dr. melanogaster* изучена возможность антимутагенной коррекции факторов, моделирующих экзогенные, потенциально опасных для человека: соединений свинца (Pb) и лекарственного препарата цефтриаксон, а также их сочетания. Исследования по критерию учета доминантно-летальных мутаций (по П.Я. Шварцману) показали, что в исследуемых дозировках (Pb(II) 10^{-5} М, цефтриаксон 0,008 г на 100 г питательной среды) вызывает соответственно повышение частоты *de novo* возникающих мутаций в генеративных клетках (относительно спонтанного уровня) в 3,8 и 5,9 раза. Совместное введение указанных веществ (в тех же дозировках) не вызывает эффектов синергизма: частота доминантных леталей у опытной группы относительно уровня интактных самцов плодовых мушек возрастает в 7,4 раза. Водный настой из травы амаранта запрокинутого (*Amaranthus retroflexus* L.) (в дозировке 0,43 мл настоя на 100 г питательной среды) оказал выраженный антимутагенный эффект. Доля индуцированных ионами свинца (Pb) мутаций оказалась сниженной на 54,4%, в случае с цефтриаксоном – на 37,4%, что свидетельствует о специфическом антиоксидантном купировании свободно-радикального мутагенеза. На фоне сочетанного воздействия обоих повреждающих факторов степень антимутагенной активности комплекса биологически активных веществ из амаранта запрокинутого оказалась наибольшей – 70,7%. Различные варианты эксперимента, моделирующие условия профилактики или лечения (настой амаранта до или после введения комплекса мутагенов соответственно) показали, что в обоих случаях имеет место выраженный эффект. В случае профилактической защиты генома степень купирования негативных проявлений составила 70,7%, а в случае варианта возможного лечения – 68,8%. В этом аспекте является целесообразным дальнейшее изучение биологически активных веществ из амаранта запрокинутого с целью выделения спектра наиболее активных в отношении экзогенных ксенобиотиков и введения их в фармакологическую практику.

Ключевые слова: амарант запрокинутый (*Amaranthus retroflexus* L.); антимутаген; доминантные летальные мутации; мутаген; свинец; цефтриаксон.

Для цитирования: Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Руруа Ф.К., Фарниева Ж.Г., Скупневский С.В. Цитогенетические последствия комплексного воздействия на организм лекарственных препаратов и генотоксикантов окружающей среды и возможность их антимутагенной коррекции. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 446-451. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-446-451>

Chopikashvili L.V.^{1,2}, Pukhaeva E.G.^{1,2}, Rurua F.K.¹, Farnieva Zh.G.¹, Skupnevskiy S.V.^{1,2}

CYTOGENETIC CONSEQUENCES OF COMPREHENSIVE IMPACT OF DRUGS AND ENVIRONMENTAL GENOTOXICANTS (ON EXAMPLE OF CEFTRIAXONE AND Pb (II)) ON THE ORGANISM AND THE POSSIBILITY OF THEIR ANTIMUTAGENIC CORRECTION

¹Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Center, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation;

²K.L. Khetagurov North-Ossetian State University, Vladikavkaz, 362025, Russian Federation

On fruit fly, *Drosophila melanogaster* there was studied the possibility of antimutagenic correction of factors simulating exogenous xenobiotics, potentially dangerous for humans: lead compounds (Pb) and the drug ceftriaxonum, and their combinations. Research on the criterion of accounting the dominant lethal mutations (according to P.Ya. Shvarzman) showed (Pb (II) 10^{-5} M, ceftriaxonum 0,008 g per 100 g the nutrient medium) in studied doses to give rise correspondingly the gain in the frequency of occurring mutations *de novo* in generative cells by 3.8 and 5.9 times (relatively to the spontaneous level). Co-administration of these substances (at same doses) fails to cause synergistic effects: the frequency of lethal dominants in the experimental group relatively to the level of intact male fruit flies increases by 7.4 times. The aqueous extract of grass *Amaranthus retroflexus* L. (at a dosage of 0.43 ml per 100 g of the nutrient medium) had pronounced antimutagenic effect. The portion of mutations induced by lead ions was diminished by 54.4%, in the case of ceftriaxonum – by 37.4%, indicating to a specific antioxidant jugulating of free radical mutagenesis. Against the background of the combined effects of both the extent of damaging factors the antimutagenic activity of the complex of biologically active substances from *Amaranthus retroflexus* L. appeared to be the greatest – 70.7%. Various variants of the experiment simulating the conditions of the prevention or treatment (*Amaranthus r.* infusion before or after administration of the complex mutagens, respectively) showed a pronounced effect in both cases. In the case of preventive protection of the genome the degree of jugulating of adverse manifested symptoms was 70.7%, and in the case of possible treatment options – 68.8%. In this aspect, it is appropriate the further investigation of biologically active substances from *Amaranthus r. L.* with the aim to isolate of the spectrum of the most active compounds against exogenous xenobiotics and their introduction in the pharmacological practice.

Key words: *Amaranthus retroflexus* L.; antimutagen; ceftriaxonum, dominant lethal mutations; lead; mutagen, ceftriaxonum.

For citation: Chopikashvili L.V., Pukhaeva E.G., Rurua F.K., Farnieva Zh.G., Skupnevskiy S.V. Cytogenetic consequences of comprehensive impact of drugs and environmental genotoxicants (on example of ceftriaxonum and Pb (II)) on the organism and the possibility of their antimutagenic correction. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(5): 446-451. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-446-451>

For correspondence: Lidiya V. Chopikashvili, MD, PhD, DSci., Professor, head of the Department of medical genetics of the Institute of biomedical research of Vladikavkaz scientific center, 362025, Russian Federation. E-mail: medgenetika435@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 25 April 2016

Accepted: 04 October 2016

Введение

Сегодня не вызывает сомнения, что загрязнение окружающей среды экопеллютантами антропогенного происхождения оказывает негативное влияние на организм человека [1–4]. На уровне клетки повреждаются наследственные структуры, что приводит к деградации генов, развитию онкологических заболеваний, невынашиванию беременности, врожденным порокам развития (ВПР) у новорожденных, мертворожденности и т. д. В Республике Северная Осетия – Алания в результате многолетних выбросов металлургических предприятий и автотранспорта загрязненность почвы тяжелыми металлами в 2011 г. по свинцу и цинку составила до 29 ориентировочно допустимых концентраций (ОДК), по кадмию – 28 ОДК. Как следствие ВПР в г. Владикавказе за 10 лет выросли в 2,7 раза и составили среди всех классов заболеваемости детского населения 1,3% (по РФ – 0,62%), заболеваемость раком кожи превысила федеральные показатели в 2010 г. на 18,5%. Экологически зависимыми являются болезни органов дыхания, костно-суставной, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. Биомониторинг крови беременных женщин, проживающих во Владикавказе, показал наличие в ней высоких доз свинца: от 2,5 до 20,75 мг/дл, тогда как Всемирной организацией здравоохранения отмечены нарушения в здоровье плода уже при 2,5 мг/дл [5].

Для жителей региона возникает острая необходимость в применении лекарственных препаратов, направленных на устранение возникающих недугов. На данный момент известно, что генетические особенности пациентов определяют до 50% эффективности использования лекарственных препаратов. В остальных случаях возможны нежелательные лекарственные реакции. Однако современная наука, как правило, не изучает цитогенетические последствия комплексного воздействия на организм человека лекарственных препаратов на фоне генотоксикантов окружающей среды, накопленных в организме. Включение в метаболические цепи лекарственных препаратов наряду с экопеллютантами, присутствующими в организме, может приводить к явлениям синергизма и комутагенности, что усугубляет протекающие в клетке мутационные процессы [6–10].

Наши исследования посвящены, с одной стороны, проблеме комплексного воздействия на живой организм генотоксикантов окружающей среды и лекарственных препаратов, с другой – нами показаны способы возможной антимутагенной защиты генома биологически активными веществами (БАВ) настоя амаранта запрокинутого (*Amaranthus retroflexus L.*). Сегодня известно, что флавоноиды (растительные пигменты), входящие в состав БАВ, могут ингибировать канцерогенез, подавлять процессы роста и метастазирования опухоли, снижать количество атак на фосфолипиды мембран, что является результатом их антиоксидантных свойств [11, 12].

В ходе исследования нами показано, что выраженность антимутагенных свойств настоя амаранта запрокинутого неодинакова относительно химических веществ различного происхождения (Pb (II) и цефтриаксон). Возможно, эти данные смогут служить подтверждением существующего сегодня в науке предположения о наличии специализации флавоноидов (составляют значительную долю в спектре БАВ) в защите организма от различных повреждающих агентов (окислителей-мутагенов) [13]. На наш взгляд, заслуживают внимания результаты, показавшие возрастание степени выраженности антимутагенных свойств настоя амаранта запрокинутого на фоне усиления мутагенного пресса, вызываемого комплексным воздействием Pb (II) и цефтриаксона.

Цель и задачи настоящего исследования: методом учета доминантных леталей дать оценку цитогенетическим последствиям комплексного воздействия действующего вещества антибиотика из группы цефалоспоринов – цефтриаксона и ацетата свинца; изучить возможность антимутагенной коррекции гено-

Для корреспонденции: Чотикаивили Лидия Васильевна, д-р биол. наук, проф., зав. отд. медико-генетических исследований Владикавказского научно-исследовательского центра Российской академии наук, 362025, Владикавказ. E-mail: medgenetika435@yandex.ru

токсического эффекта настоем травы амаранта запрокинутого (*Amaranthus retroflexus L.*).

Материал и методы

Нами использована методика учета доминантных летальных мутаций (ДЛМ) П.Я. Шварцмана [14, 15], которая позволяет фиксировать генотоксические нарушения в половых клетках, возникающих при гаметогенезе. Дрозофила выбрана нами модельным объектом с учетом того, что около 75% генов человека, ответственных за различные заболевания, оказываются гомологичными генам дрозофилы. При этом наблюдается высокая степень корреляции результатов экспериментов, полученных на данном объекте и млекопитающих [16]. ДЛМ являются следствием возникновения генных мутаций и хромосомных aberrаций в сперматозоидах, которые приводят к блокировке процесса эмбриогенеза и как следствие – гибели зиготы и развивающегося эмбриона.

В эксперименте использована низкомутабельная линия *Drosophila melanogaster* Д-32. Самцов *Dr. melanogaster* в количестве 50 штук обрабатывали исследуемым веществом путем добавления в 5% раствор сахарозы, служащей питательной средой. Через 3–10 сут в зависимости от схемы эксперимента данных самцов скрещивали с 50 интактными виргинными самками. Через 2 сут приступали к сбору яиц. Для этого в банки вносили чашки Петри с голодным кормом. Для того чтобы корм не подсыхал, использовали влажную камеру. Отложенные яйца подсчитывали под бинокулярной лупой. Когда из яйца вылупляется личинка (через 18–20 ч от момента откладки яйца), от него остается пустая оболочка, легко отличающаяся от неразвившегося яйца. Поэтому через сутки после первого подсчета проводили второй подсчет неразвившихся яиц. Чашки просматривали еще 2–3 сут и подсчитывали отдельно желтые и коричневые неразвившиеся яйца. Желтые яйца-эмбрионы, погибшие в первые часы развития, с непрозрачными уплотнениями, характерными для остановившихся этапов сегрегации эмбриона. Коричневые яйца представляют собой результат хромосомных нарушений, приводящих к поздней летальности эмбрионов.

Исследовали следующие вещества:

1. Действующее вещество лекарственных препаратов группы цефалоспоринов – цефтриаксон, который является антибиотиком III поколения широкого спектра действия, активен против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Обладает высокой проникающей способностью, 100% биодоступностью, проходит через плацентарный барьер, может оставаться в организме до 7 сут.

1. Максимальная терапевтическая доза цефтриаксона для человека массой тела 50 кг не должна превышать 4 г, откуда нами была рассчитана по пропорции экспериментальная доза – 0,008 г на 100 г питательной среды. Длительность воздействия цефтриаксона в эксперименте составляла 3 сут.

2. Ацетат свинца применяли в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М в питательной среде. Обработку проводили в течение 3 сут.

3. Настой травы амаранта запрокинутого (*Amaranthus retroflexus L.*) содержит значительное количество БАВ: протеинов (до 21%), пектина (до 10%), флавоноидов (до 17%), рутина, кверцетина, полифенолов, обладающих антиоксидантной активностью, а также микроэлементов, аминокислот и витаминов группы В, D, E. [17, 18]. Обладает антиоксидантными свойствами, используется при анемии, язве желудка, бактериальных инфекциях, авитаминозе, неврозе.

Настой готовили следующим образом:

4 г сухой травы заливали 200 г кипятка, выдерживали на водяной бане 15 мин. Давали остыть, отфильтровывали, довели дистиллированной водой до первоначального объема. Настой применяли в дозировке 0,43 мл на 100 г питательной среды. Длительность воздействия составляла 7 сут.

Воздействию исследуемых веществ подвергались самцы дрозофилы по следующей схеме:

1. контроль негативный – питательная среда (р-р 5% сахарозы), 3–13 сут;

Коррекция настоем амаранта запрокинутого (*Amaranthus retroflexus L.*) генотоксического эффекта цефтриаксона и ацетата свинца (Pb (II) в половых клетках *Drosophila melanogaster*

Вариант эксперимента	Время воздействия (сут)	Всего яиц	РЭЛ		ПЭЛ		Всего леталей, % ± m	Коэфф. плодовитости	Коэфф. защиты генома, %
			абс.	%	абс.	%			
1. Контроль негативный	Среднее арифмет.	557	2	0,36	–	–	0,36 ± 0,25	1	–
2. Настой амаранта запрокинутого	7	734	–	–	–	–	0 ± 0	1,32	100
3. Контроль позитивный № 1 цефтриаксон***	3	514	9	1,75	2	0,39	2,14 ± 0,64	0,92	–
4. Амарант запрокинутый + цефтриаксон***	7 + 3	298	3	1,01	1	0,34	1,34 ± 0,67	0,57	37,38
5. Цефтриаксон + амарант запрокинутый***	3 + 7	336	5	1,49	–	–	1,49 ± 0,66	0,65	30,37
6. Контроль позитивный № 2 Pb (II)*	3	510	3	0,58	4	0,78	1,38 ± 0,52	0,92	–
7. Амарант запрокинутый + Pb (II)*	7 + 3	473	3	0,63	–	–	0,63 ± 0,36	0,84	54,35
8. Pb (II) + амарант запрокинутый	3 + 7	449	3	0,67	1	0,22	0,89 ± 0,44	0,88	35,51
9. Контроль позитивный № 3 Pb (II)	3 + 3	488	8	1,64	5	1,02	2,66 ± 0,73	0,88	–
10. Амарант запрокинутый + Pb (II)	7 + 3 + 3	773	5	0,65	1	0,13	0,78 ± 0,32	1,58	70,68
11. Pb(II) + цефтриаксон + амарант запрокинутый**	3 + 3 + 7	723	4	0,55	2	0,28	0,83 ± 0,33	1,48	68,80

Примечание. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$; *** – $p \leq 0,001$.

2. настоем амаранта запрокинутого в дозировке 0,43 мл на 100 г, 7 сут;

3. цефтриаксон в дозировке 0,008 г на 100 г питательной среды, 3 сут;

4. настоем амаранта запрокинутого 0,43 мл на 100 г питательной среды, 7 сут, затем пересадка самцов на питательную среду с цефтриаксоном 0,008 г на 100 г питательной среды в течение 3 сут (предобработка антимуутагеном);

5. цефтриаксон 0,008 г на 100 г питательной среды, 3 сут, пересадка самцов на питательную среду с настоем амаранта запрокинутого в дозировке 0,43 мл на 100 г питательной среды (постобработка антимуутагеном);

6. ацетат свинца в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М в питательной среде (100 г), в течение 3 сут;

7. настоем амаранта запрокинутого в дозировке 0,43 мл на 100 г питательной среды, 7 сут, пересадка самцов на питательную среду, содержащую $1 \cdot 10^{-5}$ М ацетата свинца, 3 сут (предобработка антимуутагеном);

8. ацетат свинца в дозировке $1 \cdot 10^{-5}$ М, 3 сут; пересадка самцов на питательную среду с настоем амаранта запрокинутого (0,43 мл на 100 г, 7 сут);

9. в течение 3 сут – ацетат свинца ($1 \cdot 10^{-5}$ М), пересадка самцов на среду, содержащую 0,008 г цефтриаксона, в течение 3 сут (комплексное воздействие);

10. предобработка настоем амаранта запрокинутого 0,43 мл на 100 г питательной среды в течение 7 сут, пересадка самцов по схеме, указанной в пункте 9;

11. воздействие на самцов по схеме, указанной в пункте 9, пересадка на питательную среду, содержащую 0,43 мл на 100 г настоя амаранта запрокинутого. Время воздействия постобработки – 7 сут.

Статистическую обработку результатов исследования проводили стандартным методом вариационной статистики медико-биологического профиля. Рассчитывали среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовали t -критерий Стьюдента [19]. Каждую опытную выборку сравнивали с соответствующими контрольными выборками: № 2, 3, 6, 9 – с № 1; № 4, 5 – с № 3; № 7, 8 – с № 6; № 10, 11 – с № 9 (см. таблицу). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали меньшим или равным 0,05. Данный метод оценки статистической значимости различий выбран нами в связи с равномерным распределением показателей в группах. Разница между анализируемыми вариантами достоверна в 8 случаях из 10 и варьирует от 95 до 99,9 случая на 100 наблюдений.

Выраженность мутагенного эффекта (ВМЭ) вычисляли по формуле:

$$\text{ВМЭ} = M_1/M_2,$$

где M_1 – % ДЛМ индуцированных мутагеном; M_2 – % ДЛМ в негативном контроле [20].

Коэффициент защиты (K_3) генома антимуутагеном рассчитывали по формуле:

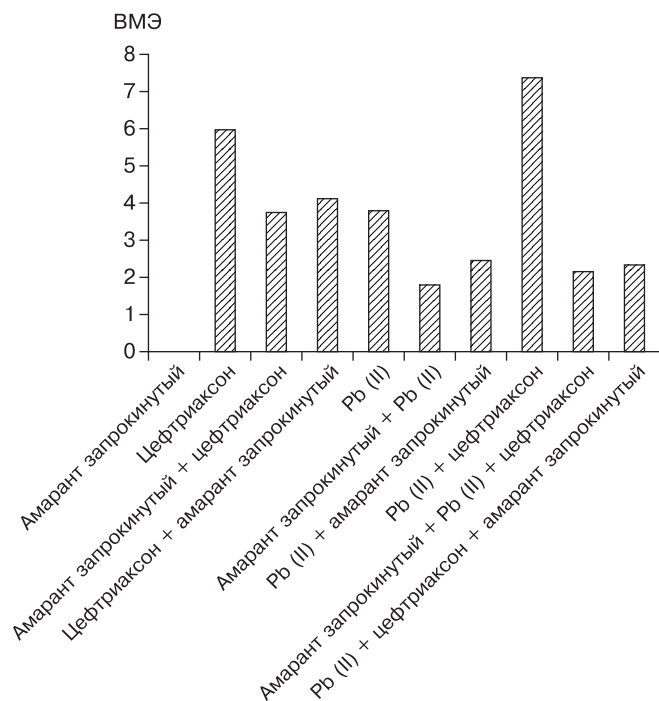
$$K_3 = 100 - \% \text{ ДЛМ } 1 / \% \text{ ДЛМ } 2 \cdot 100,$$

где % ДЛМ 1 – процент ДЛМ в варианте с антимуутагеном; % ДЛМ 2 – процент ДЛМ в соответствующем позитивном контроле.

Коэффициент плодовитости представляет собой отношение общего количества яиц, оцениваемых на генотоксичность или антимуутагенность, к общему количеству яиц в соответствующих контрольных вариантах.

Результаты

Результаты эксперимента представлены в таблице и на рисунке.



Коррекция выраженности мутагенного эффекта (ВМЭ) Pb(2) и цефтриаксона с помощью настоев амаранта запрокинутого.

Обсуждение

Исследование показало:

1. Действующее вещество цефтриаксон вызывало повышение уровня ДЛМ в сперматозоидах дрозофилы по сравнению с негативным контролем в 5,9 раза, что соответствует среднему уровню мутагенности.

2. Ацетат свинца в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М обладал слабой выраженностью мутагенного эффекта (повышение ДЛМ по сравнению с негативным контролем в 3,8 раза).

3. При комплексном воздействии ацетата свинца и цефтриаксона количество ДЛМ увеличилось в 7,4 раза по сравнению с негативным контролем.

4. Настой амаранта запрокинутого обладал специфическим антиоксидантным купированием свободно-радикального мутагенеза, проявляясь в большей степени относительно ионов Pb (II) (максимальный коэффициент защиты 54,35%), в меньшей степени относительно метаболитов, продуцируемых действующим веществом цефтриаксон (максимальный коэффициент защиты 37,38%).

5. Наибольшая степень выраженности антимутагенной защиты генома настоем амаранта запрокинутого отмечалась при увеличении мутагенной нагрузки на организм в вариантах с комплексным воздействием Pb (II) и цефтриаксона (коэффициент защиты максимальный 70,68%).

Анализ результатов эксперимента, представленных в таблице, показал, что в негативном контроле количество ДЛМ составляет $0,36\% \pm 0,25$, причем все аномалии были представлены РЭЛ (вариант 1).

В позитивном контроле № 1, характеризующем воздействие на сперматогенез дрозофилы действующего вещества цефтриаксон, количество ДЛМ возрастало по сравнению с негативным контролем в 5,9 раза и составляло $2,14 \pm 0,64\%$. По шкале ранжирования выраженности мутагенного эффекта (ВМЭ) это соответствует среднему уровню мутагенности [20]. На долю РЭЛ приходилось 1,75%, ПЭЛ – 0,39%, что свидетельствует об увеличении РЭЛ по сравнению с негативным контролем в 4,9 раза. Коэффициент плодовитости снижился незначительно – до 0,92 единицы в сравнении с нормой (вариант 1). Данные, представленные в варианте 6, позволили оценить ВМЭ при воздействии ацетата свинца как слабый, поскольку количество ДЛМ по сравнению с негативным контролем увеличилось в 3,8 раза и составило $1,38 \pm 0,52\%$, причем количество РЭЛ увеличилось в 1,6 раза, а ПЭЛ составил 0,78%. Коэффициент плодовитости снижился, как и в предыдущем варианте, до 0,92 единицы (см. таблицу, см. рисунок).

Оценка результатов комплексного воздействия двух мутагенов ацетата свинца и цефтриаксона (вариант 9) показала, что количество ДЛМ увеличивалось по сравнению с негативным контролем в 7,4 раза ($2,66 \pm 0,73\%$) и соответствовало по ВМЭ среднему уровню мутагенности (см. рисунок). В данном варианте отмечалось возрастание генотоксичности по сравнению с моно воздействием каждого из исследуемых соединений (увеличение процента ДЛМ по сравнению с негативным контролем для цефтриаксона в 5,94 раза, для ацетата свинца – в 3,83 раза) (см. рисунок). Коэффициент плодовитости составлял 0,88 единиц, что ниже показателей плодовитости при моно воздействии данных веществ в 1,05 раза. Эти факты свидетельствовали об увеличении цитогенетического эффекта при совместном воздействии ацетата свинца и цефтриаксона. Все вышеуказанные события подтверждены статистическими данными: разница между данными вариантов 1 и 3 достоверна при $p < 0,001$; вариантами 1 и 6 – при $p < 0,05$; вариантами 1 и 9 – при $p < 0,001$ (см. таблицу).

Дизайн эксперимента позволил оценить антимутагенный эффект настоев амаранта запрокинутого как на фоне веществ, обладающих генотоксическим эффектом, так и в отдельности. Различные варианты исследования имитировали либо профилактическую защиту генома от воздействия свободных радикалов (предобработка), либо «лечение» (постобработка). Результаты представлены в таблице под номерами 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11.

Коэффициент защиты в варианте, представляющем 7-суточное воздействие на самцов дрозофилы настоем амаранта запрокинутого (вариант 2), составил 100%, причем коэффициент плодовитости увеличился до 1,32 единицы по сравнению с не-

гативным контролем. Полученные данные позволили отметить наличие антиоксидантных свойств у настоев, хотя отличие в количестве ДЛМ носят недостоверный характер. Анализ результатов вариантов 4 и 5 по сравнению с позитивным контролем № 1 (цефтриаксон) свидетельствовал об антимутагенном эффекте, так как коэффициент защиты генома в предобработке настоем составил 37,38% при $p < 0,01$ в обоих случаях. В постобработке наблюдалось снижение ДЛМ в 1,44 раза по сравнению с позитивным контролем № 1, что, возможно, связано с активацией репарационной системы *Dr. melanogaster* БАВ настоев амаранта запрокинутого. Коэффициент защиты генома в этом случае составил 30,37%. Количественный показатель – коэффициент плодовитости – снижился по сравнению с позитивным контролем в 1,4–1,6 раза. По шкале ранжирования ВМЭ после обработки настоем амаранта запрокинутого наблюдалось снижение уровня мутагенного эффекта цефтриаксона со среднего уровня до слабого (процент ДЛМ на фоне негативного контроля уменьшался в вариантах 4, 5 соответственно, в 3,72–4,14 раза) (см. рисунок).

Аналогичные результаты получены при исследовании антимутагенных свойств настоев на фоне воздействия ацетата свинца (варианты 7, 8), где коэффициент защиты генома в предобработке настоем составил 54,35% при $p < 0,05$, в постобработке – 35,51%, хотя разница анализируемых показателей статистически недостоверна. Коэффициент плодовитости снижался по сравнению с позитивным контролем № 2 (вариант 6) в 1,05–1,09 раза. Выраженность мутагенного эффекта в вариантах с пред- и постобработкой настоем амаранта запрокинутого ацетата свинца соответствовала слабому уровню мутагенности, как и при моно воздействии ацетата свинца. Однако наблюдалось снижение уровня превышения количества ДЛМ при предобработке настоем ацетата свинца до 1,75 раза, при постобработке – в 2,47 раза, при моно воздействии ацетата свинца показатель ВМЭ гораздо выше – 3,83 раза (см. рисунок). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии антимутагенного эффекта настоев амаранта запрокинутого, примененного в дозе 0,43 мл 7 сут, как на фоне цефтриаксона (коэффициент защиты генома от 30,34 до 37,38%), так и на фоне ацетата свинца (коэффициент защиты генома от 35,51 до 54,35%). Так как ацетат свинца показал слабый уровень ВМЭ, а цефтриаксон – средний уровень ВМЭ, находит объяснение факт проявления более высокой антимутагенной активности настоев в отношении ацетата свинца. Вместе с тем известно, что антиоксидантные свойства флавоноидов основываются не только на непосредственном взаимодействии их со свободными радикалами, удалением их из среды, но и на хелатировании ионов переходных металлов, что ингибирует металлокатализируемое окисление липидов и белков [21–23]. Этот же механизм лежит в основе образования комплекса флавоноидов с тяжелыми металлами, в частности с Pb (II) [24]. В нашем случае высокое содержание рутина и других флавоноидов в амаранте запрокинутом, возможно, способствовало образованию комплекса флавоноид – Pb (II), дополнительно усиливая степень антимутагенной защиты генома *Dr. melanogaster* настоем.

В вариантах пред- и постобработки настоем амаранта запрокинутого комплексного воздействия ацетата свинца и цефтриаксона (см. таблицу, вариант 10, 11), наблюдали рост коэффициента защиты генома (до 68,7–70,68%) и плодовитости дрозофил (1,48–1,58 единицы), а также снижение уровня ВМЭ с превышения показателей в негативном контроле в 7,39 раза в варианте ацетат свинца + цефтриаксон, до превышения в 2,17 раза (предобработка) при $p < 0,01$ и в 2,31 раза (постобработка) при $p < 0,01$ (см. рисунок). Наблюдалось уменьшение выхода РЭЛ по сравнению с негативным контролем в 2,5–3 раза, а ПЭЛ – в 3,6–7,8 раза.

Полученные результаты, на первый взгляд, выглядят парадоксальными: с увеличением количества свободных радикалов (их химическая природа различна) и времени воздействия с 3 сут при моно воздействии до 6 сут при комплексном воздействии, неизменной концентрации и времени обработки антиоксидантным настоем возрастала степень выраженности антимутагенного эффекта у дрозофилы.

Известно, что при образовании комплексов с металлами переменной валентности способность флавоноидов улавливать свободные радикалы усиливается. Комплексы флавоноидов с

металлами обладают супероксиддисмутазной активностью, которая не характерна для свободных флавоноидов [22–24]. Комплексы металлов с флавоноидами в условиях присутствия в среде малых количеств металлов липофильны, что способствует их погружению в липидный бислой и, как следствие, защите мембран. При наличии избытка металлов данные комплексы приобретают гидрофильность и способность к взаимодействию с растворимыми продуктами окисления [13]. Возможно, всплеск антимутагенной активности изучаемого настоя вызван подобным механизмом хелатирования ионов свинца флавоноидами, содержащимися в амаранте запрокинутом.

Интересно, что ранее в наших исследованиях по оценке мутагенного эффекта действующего вещества немозол и ацетата свинца и возможности антимутагенной защиты настоек листьев гинкго двулопастного наивысшие показатели коэффициента защиты наблюдались при аналогичных условиях в пред- и постобработке комплекса «немозол + Pb (II)» [25].

Заключение

Исследование показало, что комплексная обработка самцов дрозофилы действующим веществом цефтриаксон и генотоксиканта окружающей среды (Pb(II)) вызывала увеличение выхода ДЛМ по сравнению с раздельной обработкой каждым из исследуемых веществ, что важно учитывать при терапии в экологически загрязненных районах. Максимальная антимутагенная защита БАВ настоя амаранта запрокинутого отмечалась относительно ацетата свинца и в меньшей степени относительно действующего вещества цефтриаксон. Степень выраженности антимутагенной защиты генома настоем амаранта запрокинутого увеличивалась с возрастанием мутагенной нагрузки на организм (комплексное воздействие химическими веществами различной природы). Данный факт может оказаться полезным при разработке новых антиоксидантных препаратов, в том числе для населения, проживающего в условиях с повышенной антропогенной нагрузкой.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература (п.п. 11, 21–23 см. References)

- Захаров В.М., ред. «Горячие точки» химического загрязнения окружающей среды и здоровье населения России. М.: Акрополь; 2007.
- Абилев С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология. *Природа*. 2012; (10): 39–46.
- Рапопорт И.А. *Открытие химического мутагенеза: Избранные труды*. М.: Наука; 1993.
- Балахонov А.В. *Ошибки развития*. Ленинград: Ленинградский университет; 1990.
- Меркулова Н.А. *Влияние загрязнения среды обитания на здоровье*. Владикавказ; 2013.
- Рамонова Р.А., Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г. Цитогенетические эффекты ацетата свинца и лекарственного препарата циклофосфана в клетках костного мозга млекопитающих и их коррекция биологически активными веществами настоя клевера лугового (*Trifolium pratense*). *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2012; 14(22): 68–73.
- Чопикашвили Л.В., Корноухова И.И., Калабеков А.Л. Оценка генетической безопасности биологически активных веществ топинамбура на различных тест-системах. *Известия Горского государственного аграрного университета*. 2013; 50(3): 283–93.
- Гакгаева З.В., Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г. Поиск БАВ для коррекции индуцированного мутагенеза эконополтантов (Cd I₂) РСО-А. *Аллергология и иммунология*. 2013; 14(2): 162–3.
- Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Тедеева Ф.Г. Цитогенетический эффект ацетата свинца и йодида кадмия в тест-системе *Drosophila melanogaster* на фоне терапевтических доз диоксида цитостатического препарата циклофосфана и его коррекция настоем клевера лугового *Trifolium pratense* L. (местная флора альпийских лугов). *Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности*. 2011; 16(2): 34–40.
- Зангиева М.С., Дзагоева Л.В., Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Фарниева Ж.Г. Оценка антимутагенной активности Гинкго билоба на фоне циклофосфана в клетках костного мозга млекопитающих. В кн.: *Тезисы докладов VIII Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации и VI Всемирного форума по астме и респираторной аллергии*. М.: Медицина-Здоровье; 2013.
- Уткина Е.А. *Зависимость антиоксидантной активности флавоноидов от физико-химических характеристик в различных системах*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.

- Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. Пушкино; 2013.
- Шварцман П.Я., Ильясов Ю.И., Савина В.А. Изучение частоты доминантно-летальных мутаций, индуцированных рентгеновскими лучами на различных стадиях сперматогенеза дрозофилы. *Вестник Московского государственного университета. Серия Биология*. 1991; (3): 128–39.
- Хабриев Р.У., ред. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина; 2005.
- Изюмов Ю.Г., Литвинова Е.М., Шварцман П.Д. Реализация повреждений, индуцированных этиленмином на разных стадиях сперматогенеза. Сборник научных трудов. Ленинград: ЛГПИ им. А.И. Герцена; 1974: 64–70.
- Гульшина В.А. *Биология развития и особенности биохимического состава сортов амаранта (Amaranthus L.) в центрально-черноземном регионе России*: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2008.
- Баранов Т.В., Соколенко Г.Г. Исследования антиоксидантной активности амаранта в условиях центрально-черноземного региона. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. 2012; (7): 24–7.
- Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.: Высшая школа; 1990.
- Проخورова И.М., Ковалева М.И., Фомичева А.Н. *Пространственная и временная динамика мутагенной активности воды оз. Неро. Биология внутренних вод*. М.: Наука; 2008.
- Костюк В.А., Потапович А.И. *Биорадикалы и биоантиоксиданты*. Минск: БГУ; 2004: 145–51.
- Чопикашвили Л.В., Пухаева Е.Г., Руря Ф.К., Фарниева Ж.Г., Скупевский С.В. Оценка мутагенного эффекта лекарственного препарата немозол на фоне ацетата свинца в тест-системе *Drosophila melanogaster* и его коррекция настоек Гинкго билоба. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2013; 16: 51–5.

References

- Zakharov V.M., ed. «Hot Spots» of the Chemical Pollution of the Environment and the Health of the Russian Population [«Goryachye tochki» khimicheskogo zagryazneniya okruzhayushchey sredy i zdorov'ye naseleniya Rossii]. Moscow: Akropol'; 2007. (in Russian)
- Abilev S.K. Chemical mutagens and genetic toxicology. *Priroda*. 2012; (10): 39–46. (in Russian)
- Rapoport I.A. *The Discovery of Chemical Mutagenesis: Selected Works [Otkrytie khimicheskogo mutagenеза: Izbrannye trudy]*. Moscow: Nauka; 1993. (in Russian)
- Balakhonov A.V. *Development's Errors [Oshibki razvitiya]*. Leningrad: Leningradskiy universitet; 1990. (in Russian)
- Merkulova N.A. *The Effect of Environmental Pollution on Health [Vliyaniye zagryazneniya sredy obitaniya na zdorov'e]*. Vladikavkaz; 2013. (in Russian)
- Ramonova R.A., Chopikashvili L.V., Pukhaeva E.G. Cytogenetic Effects of lead acetate and the drug cyclophosphamide in bone marrow cells of mammals and their correction by biologically active substances of red clover (*Trifolium pratense*). *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2012; 14(22): 68–73. (in Russian)
- Chopikashvili L.V., Kornoukhova I.I., Kalabekov A.L. Evaluation of the genetic safety of biologically active substances of artichoke in different test systems. *Izvestiya Gorskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2013; 50(3): 283–93. (in Russian)
- Gagkaeva Z.V., Chopikashvili L.V., Pukhaeva E.G. Search BAS for correcting induced mutagenesis xenobiotic (CdI₂) North Ossetia-Alania. *Allergologiya i immunologiya*. 2013; 14(2): 162–3. (in Russian)
- Chopikashvili L.V., Pukhaeva E.G., Tedeeva F.G. Cytogenetic effect of lead acetate and cadmium iodide in the test system of *Drosophila melanogaster* against the backdrop of therapeutic doses dioxidine and cytostatic drug cyclophosphamide and its correction with clover *Trifolium pratense* L. (local flora alpine meadows *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii i bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti*. 2011; 16(2): 34–40. (in Russian).
- Zangieva M.S., Dzagoeva L.V., Chopikashvili L.V., Pukhaeva E.G., Farnieva Zh.G. Evaluation of antimutagenic activity of *Ginkgo biloba* on the background of cyclophosphamide in mammalian cells of the bone marrow. In: *Abstracts of the VIII International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation and the VI World Forum on Asthma and Respiratory Allergy [Tezisy dokladov VIII Mezhdunarodnogo kongressa po reabilitatsii v meditsine i immunoreabilitatsii i VI Vsemirnogo foruma po astme i respiratornoy allergii]*. Moscow: Meditsina-Zdorov'e; 2013. (in Russian).
- Ren W., Qiao Z., Wang H., Zhu L., Zhang L. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Med. Res. Rev.* 2003; 23(4): 519–34.
- Utkina E.A. *The dependence of the antioxidant activity of flavonoids from the physico-chemical characteristics of different systems*: Diss. Moscow; 2005. (in Russian)
- Tarakhovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoids: Biochemistry, Biophysics, Medicine [Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina]*. Pushchino; 2013. (in Russian)
- Shvarcman P.Y.A., Ilyasov Y.U.I., Savina V.A. Studying the frequency of the dominant-lethal mutations induced by X-rays at different stages of spermatogenesis in *Drosophila*. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Biologiya*. 1991; (3): 128–39. (in Russian)

15. Khabriev R.U., ed. *Manual on Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances [Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv]*. Moscow: Meditsina, 2005. (in Russian)
16. Izyumov Yu.G., Litvinova E.M., Shvartsman P.D. *Implementation Damage Induced Ethyleneimine at Different Stages of Spermatogenesis. Collection of scientific papers [Realizatsiya povrezhdeniy, indutsirovannykh etileniminom na raznykh stadiyakh spermatogeneza. Sbornik nauchnykh trudov]*. Leningrad: LGPI im. A.I. Gertsena; 1974: 64–70. (in Russian)
17. Gul'shina V.A. *Biology of development and feature of biochemical structure of varieties of amaranth (Amaranthus L.) in the Central Black Earth region of Russia*: Diss. Moscow; 2008. (in Russian)
18. Baranov T.V., Sokolenko G.G. Studies of the antioxidant activity of amaranth in the conditions of Central Black Earth region. *Vestnik Baltiyskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta*. 2012; (7): 24–7. (in Russian)
19. Lakin G.F. *Biometrics [Biometriya]*. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. (in Russian)
20. Prokhorova I.M., Kovaleva M.I., Fomicheva A.N., et al. *Spatial and Temporal Dynamics of Water Mutagenic Activity of the Lake Nero. Biology of Inland Waters [Prostranstvennaya i vremennaya dinamika mutagennoy aktivnosti vody oz. Nero. Biologiya vnutremnikh vod]*. Moscow: Nauka; 2008. (in Russian)
21. Perron N.R., Brumaghim J.L. A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell. Biochem. Biophys.* 2009; 53(2): 75–100.
22. Malesev D.M., Kuntic V. Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *J. Serb. Soc.* 2007; 72: 921–39.
23. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kostyuk T.V., Cherian M.G. Metal complexes of dietary flavonoids: evaluation of radical scavenger properties and protective activity against oxidative stress in vivo. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2007; 53(1): 62–9.
24. Kostyuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradicals and Bioantioxidants [Bioradikalny i bioantioxidanty]*. Minsk: BGU; 2004: 145–51. (in Russian)
25. Chopikashvili L.V., Pukhaeva E.G., Rurua F.K., Farnieva Zh.G., Skupevskiy S.V. Evaluation of the mutagenic effect of the drug on the nemozol background of lead acetate in the test system of *Drosophila melanogaster* and its correction tincture of Ginkgo biloba. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2013; 16: 51–5. (in Russian)

Поступила 25.04.16

Принята к печати 04.10.16

Гигиена труда

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК: 613.647:628.518

Пальцев Ю.П.¹, Походзей Л.В.^{1,2}, Рубцова Н.Б.¹, Перов С.Ю.¹, Белая О.В.¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ РАБОТНИКОВ ОТ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда», 105275, Москва;²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва

Представлен анализ критериев, методов и средств защиты работников от электромагнитных полей радиочастотного диапазона, включая защиту временем (путем гигиенической регламентации), методы и средства метрологического контроля. Особо рассмотрены пути совершенствования оценки эффективности средств индивидуальной защиты, в том числе с применением критерия удельной поглощенной мощности.

Ключевые слова: электромагнитные поля радиочастотного диапазона; методы; средства защиты.

Для цитирования: Пальцев Ю.П., Походзей Л.В., Рубцова Н.Б., Перов С.Ю., Белая О.В. Современные принципы и средства защиты работников от неблагоприятного воздействия электромагнитных полей радиочастотного диапазона. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(5): 451–455. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-451-455>

Paltsev Yu.P.¹, Pokhodzey L.V.^{1,2}, Rubtsova N.B.¹, Perov S.Yu.¹, Belaya O.V.¹

MODERN PRINCIPLES AND MEANS OF PROTECTION OF WORKERS FROM ADVERSE EFFECTS OF RADIOFREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS

¹Research Institute of Occupational Health, Moscow, 105275, Russian Federation;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

There is presented the analysis of criteria, methods and means of protection of workers from adverse effects of occupational exposure to radiofrequency electromagnetic fields, including protection by time (by means of hygienic standardization), as well as methods and means of the metrological control. Special attention is given to the improvement of the assessment of means for personal protection, including the application of the criterion of specific absorbed-power (absorption rate).

Key words: radiofrequency electromagnetic fields; methods of protection; protective means.

For citation: Paltsev Yu.P., Pokhodzey L.V., Rubtsova N.B., Perov S.Yu., Belaya O.V. Modern principles and means of protection of workers from adverse effects of radiofrequency electromagnetic fields. *Gigiya i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2017; 96(5): 451–455. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-5-451-455>

For correspondence: Yury P. Paltsev, MD, PhD, DSci., chief researcher of the Laboratory of physical factors of the Research Institute of Occupational Health, Moscow, 105275, Russian Federation. E-mail: paltsev31@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: 11 April 2016

Accepted: 04 October 2016

Для корреспонденции: Пальцев Юрий Петрович, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физических факторов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда», 105275, Москва. E-mail: paltsev31@mail.ru