

УДК 546.7 : 546.47 : 615.916

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ НАНОПОРОШКОВ ЖЕЛЕЗА, МЕДИ И ЦИНКА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИБРЮШИННОМ ВВЕДЕНИИ

Е.Ю. Андреева¹,
Т.Н. Родионова¹,
Д.В. Горбунов²,
М.П. Мариничева¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский
государственный аграрный
университет имени Н.И. Вавилова»,
410012, г. Саратов, Российская
Федерация

²ФГБУН Институт токсикологии
Федерального медико-биологического
агентства, 192019, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Предложена инъекционная форма минерального комплекса, состоящего из смеси нанопорошков железа, цинка и меди. По результатам проведенных исследований установлено, что инъекционная форма препарата на основе нанопорошков металлов относится к V-VI классу практически нетоксичных – относительно безвредных лекарственных веществ по Hodge и к 5 классу токсичности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

Ключевые слова: нанопорошки металлов, железо, медь, цинк, острая токсичность, Twen80, пропиленгликоль.

Введение. В современном животноводстве весьма важную роль играют минеральные вещества, которые с успехом применяют для профилактики и лечения многих заболеваний, а также для стимуляции роста и развития сельскохозяйственных животных и птицы.

Железо является важнейшим эссенциальным элементом, выполняющим широкий спектр физиологических функций, а его дефицит приводит к развитию такого заболевания, как железодефицитная анемия (ЖДА). Эффективность действия железа повышается при одновременном введении микроэлементов – меди, цинка, кобальта, марганца [1]. Медь, цинк и железо имеют общие точки соприкосновения при поддержании гомеостаза организма: принимают участие в построении ферментов антиокислительного стресса, одновременно участвуют в процессах кроветворения, функционирования иммунной системы.

Поскольку биологическую роль данных микроэлементов в организме трудно переоценить, ведется поиск источников этих элементов для восполнения дисбаланса в организме, которые бы обладали высокой биологической доступностью и пролонгированным действием. Восполне-

ние дефицита этих элементов неорганическими солями и органическими соединениями не всегда приемлемо, так как они достаточно агрессивные, токсичные и несовместимы как между собой, так и с активными веществами кормов.

В последнее время, среди биологически активных добавок в животноводстве актуально применение нанопорошков металлов. Это объясняется особенностью действия наночастиц металлов на организм, которые легко проникают во все органы и ткани и в биотических дозах способны стимулировать обменные процессы [2]. Одним из направлений применения наноматериалов в животноводстве и ветеринарии является разработка препаратов для лечения и профилактики заболеваний, связанных с недостатком микроэлементов в организме сельскохозяйственных животных и птицы.

Цель работы: определение токсикологических характеристик минерального комплекса на основе нанопорошков железа, меди и цинка.

Материалы и методы исследования. Доклиническое изучение минерального комплекса нанопорошков металлов проводили в соответствии с требованиями «Руководства по

Андреева Елена Юрьевна (Andreeva Elena Yurievna), соискатель кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», lenochka1551@yandex.ru

Родионова Тамара Николаевна (Rodionova Tamara Nikolaevna), доктор биологических наук, профессор кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», tamararodionova@yandex.ru

Горбунов Дмитрий Вячеславович (Gorbunov Dmitriy Vyacheslavovich), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИТ ФМБА России, gorbunoff69@mail.ru

Мариничева Марина Петровна (Marinicheva marina Petrovna), кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры «Болезни животных и ветеринарно-санитарная экспертиза» ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова», marinichevamp@sgau.ru.

проведению доклинических исследований лекарственных средств» [3]. Класс токсичности инъекционной формы комплекса на основе нанопорошков металлов определяли в соответствии с ГОСТ 32644-2014 и с классификацией Ходжа и Стернера [4, 5]. Эксперименты проводились на белых нелинейных крысах, в равном половом соотношении с массой тела от 180 до 240 г, возраст от 12 до 14 недель. Лабораторные животные были разделены на группы: опытные и контрольная случайным образом методом рандомизации. В каждой группе по 6 животных. Животные содержались в условиях вивария, соответствующих санитарным нормам, при свободном доступе к воде и корму, при естественном освещении и температуре окружающего воздуха от 20 до 22 °С. Период наблюдения за животными составил 14 дней.

Для приготовления инъекционной формы комплекса нанопорошков ультрадисперсные порошки металлов в плоскодонной колбе смешивались с органическим растворителем (пропиленгликоль) с добавлением ПВА – Tween80, в последующем раствор доводили дистиллированной водой до метки 100 мл. Количество микроэлементов в 1 мл раствора составляло: железо 10,0 мг, цинк 9,0 мг, медь 1,0 мг. Во избежание появления агрегатов наночастиц, после смешивания всех компонентов инъекционной формы, колбу с раствором помещали в ультразвуковую ванну на 20-30 мин. Данная манипуляция позволила достичь гомогенной консистенции инъекционной формы,

расслоение которой полностью исчезает при небольшом взбалтывании раствора.

При определении острой токсичности приготовленную субстанцию вводили белым крысам внутрибрюшинно. Животные контрольной группы получали аналогичный по объему введения растворитель (пропиленгликоль).

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и Statistica 6.0. Сравнение полученных величин производили с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Изучаемый препарат вводился перорально в дозе 2000 мг/кг, в соответствии с ГОСТ 32644-2014 [4]. При пероральном введении препарата в дозе 2000 мг/кг в первые два часа опыта у белых крыс отмечалось беспокойство, возбуждение. Эти изменения являлись следствием первичной реакции организма животных. Постепенно указанные явления проходили, и у животных восстанавливалась прежняя активность.

Для оценки параметров острой токсичности субстанцию вводили внутрибрюшинно в виде предложенной инъекционной формы белым крысам обоего пола в возрастающих дозах по Литчифилду-Уилкоксоу [6]. Достижение больших доз препарата осуществляли с помощью повторного введения препарата с интервалом в 30 мин в течение 4 часов [3].

Таблица

Результаты определения острой токсичности инъекционной формы минерального комплекса на основе нанопорошков металлов

Доза, мг/кг	Общее количество животных	Количество павших животных	Клиника интоксикации
500	6	0	отсутствует
1000	6	0	отсутствует
2000	6	0	беспокойство
4000	6	0	возбуждение, беспокойство, снижение реакции на внешние раздражители
5000	6	0	заторможенность, затрудненное дыхание
10000	6	0	заторможенность, затрудненное дыхание
15000	6	0	заторможенность, снижение дыхательной активности, мелкая дрожь в теле

В таблице представлены результаты определения острой токсичности инъекционной формы минерального комплекса на основе нанопорошков металлов.

Введение инъекционной формы минерального комплекса в дозах от 500 до 15000 мг/кг не приводило к гибели подопытных животных. В интервале действующих доз от 2000 до 15000 мг/кг регистрировали проявление клинических признаков интоксикации, которые проходили в течение 2-3 ч.

Хотя величины испытываемых доз были достаточно высоки, однако LD₅₀ исследуемого препарата установить не удалось, поскольку при введении его в максимально допустимом объеме (для белых крыс при внутрибрюшинном введении – 5,0 мл), в дозах до 15 г/кг не отмечалось гибели экспериментальных животных. Дальнейшее повышение вводимой дозы не является оптимальным ввиду превышения максимально допустимого объема введения препарата [3], что поставит под сомнение корректность полученных экспе-

риментальных данных. Более того, терапевтический эффект исследуемого препарата будет достигнут при введении небольших доз препарата.

Результаты токсикометрии, а также наблюдения за подопытными животными в течение 14 дней позволяют отнести разработанную инъекционную форму препарата на основе нанопорошков железа, цинка и меди к V-VI классу практически нетоксичных – относительно безвредных лекарственных веществ [5]. В соответствии с ГОСТ 32644-2014, как химическое соединение, разработанная инъекционная форма относится к 5 классу токсичности

Выводы:

1. Предложена и исследована инъекционная форма минерального комплекса, состоящего из смеси нанопорошков железа, цинка и меди;
2. Исследуемая инъекционная форма относится к V-VI классу практически нетоксичных – относительно безвредных лекарственных веществ по Hodge и к 5 классу токсичности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полянская И.С. Новая классификация биоэлементов в биоэлементологии. Молочнохозяйственный вестник. 2014; 1: 34-41.

2. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К. Рекомендации по оценке безопасности лекарственных средств, содержащих наночастицы. Безопасность и риск

фармакотерапии. 2015; 5:10-21.

3. 3.Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К, 20- 944 с.

4. 4.ГОСТ 32644-2014 Методы испытания по воздействию химической

продукции на организм человека.

Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности, 2015.

5. 5.Резниченко Л.С., Дыбкова С.Н., Дорошенко А.М., Чекмани И.С., Ульберг З.Р. Синтез наночастиц железа и характеристика их биобезопасности.

Вестник проблем биологии и медицины. 2014; 3 (2): 319-323.

6. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркологию. 2007; 7 (3): 2090-2120.

REFERENCES:

1. Polyanskaya I.S. New classification of bioelements in bioelementology. Milk herald. 2014; 1: 34-41. (in Russian)

2. Alyautdin R.N., Romanov B.K. Recommendations for the evaluation of the safety of drugs containing nanoparticles. Safety and risk of pharmacotherapy.

2015; 5: 10-21. (in Russian)

3. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. Edited by Mironov A.N. - M.: Grief and K, 20- 944 p. (in Russian)

4. GOST 32644-2014 Test methods for the effects of chemical products on the

human body. Acute oral toxicity - method for determining the class of acute toxicity, 2015. (in Russian)

5. Reznichenko L.S., Dybkova S.N., Doroshenko A.M., Chekmani I.S., Ulberg Z.R. Synthesis of iron nanoparticles and characterization of their biosafety. Bulletin

of problems of biology and medicine. 2014; 3 (2): 319-323. (in Russian)

6. Prozorovsky V.B. Statistical processing of pharmacological research results. Psychopharmacology and biological narcology. 207 (3): 2090-2120. (in Russian)

E.Yu. Andreeva¹, T.N. Rodionova¹, D.V. Gorbunov², M.P. Marinicheva¹

ACUTE TOXICITY OF THE MINERAL COMPLEX BASED ON NANOPOWDERS OF IRON, COPPER AND ZINC AFTER A SINGLE INTRAPERITONEAL INJECTION

¹N.I. Vavilov Saratov State Agrarian University, 410012, Saratov, Russian Federation

²Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation

An injection form of the mineral complex consisting of a mixture of iron, zinc and copper nanopowders has been proposed. According to the results of studies the injection form of the drug based on metal nanopowders belongs to the V-VI class of practically non-toxic, relatively harmless drugs by Hodge and to the 5th class of toxicity in accordance with GOST 32644-2014.

Keywords: nanopowders of metals, iron, copper, zinc, acute toxicity, Twen80, propylene glycol.

Переработанный материал поступил в редакцию 01.11.2018 г.