

Токсикологическая характеристика инъекционной формы нанопорошка меди

Владимир Владимирович Зайцев¹, Николай Александрович Пудовкин², Сергей Дмитриевич Клюкин²,
Наталья Ивановна Захаркина¹, Даниил Сергеевич Фролов²

¹Астраханский государственный университет, г. Астрахань, Россия

²Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова, г. Саратов, Россия
e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

Аннотация. Представлена токсикологическая характеристика инъекционной формы нанопорошка меди. Исследуемое соединение вводили в дозах 500 мг/кг (2-я группа животных), 1000 мг/кг (3-я группа), 2000 мг/кг (4-я группа), 3000 мг/кг (5-я группа) и 5000 мг/кг (6-я группа). Животным контрольной группы (1-я группа) вводили соответствующее количество растворителя (пропиленгликоль). Объем вводимого соединения не превышал 5 мл. Установлено, что после введения изучаемого соединения в дозах 500 и 1000 мг/кг у белых крыс клинические проявления интоксикации отсутствовали. При увеличении доз до 2000–5000 мг/кг массы тела наблюдались беспокойство, затрудненное дыхание, тремор. Однако по итогам проведенного эксперимента нами не была установлена летальная доза препарата. При изучении хронической токсичности препарата в течение 14 суток наблюдались негативные изменения в поведении животных. На протяжении всего эксперимента некоторое время отмечались несогласованные и нескоординированные движения. Параличи отсутствовали. Слизистые оболочки были розового цвета без патологических изменений. На протяжении всего времени исследований животные реагировали на внешние (звуковые) раздражители. Снижение или отсутствие аппетита наблюдалось спустя час после введения препарата и продолжалось в течение 6 суток, затем вернулось в норму. Таким образом, изучаемое соединение можно отнести к IV классу опасности, ГОСТ 12.1.007-76.

Ключевые слова: токсичность; нанопорошок; медь; крысы; инъекция; кровь; нанотехнология.

Для цитирования: Зайцев В. В., Пудовкин Н. А., Клюкин С. Д., Захаркина Н. И., Фролов Д. С. Токсикологическая характеристика инъекционной формы нанопорошка меди // Аграрный научный журнал. 2022. № 11. С. 71–73. <http://10.28983/asj.y2022i11pp71-73>.

VETERINARY MEDICINE AND ZOOTECNICS

Original article

Toxicological characteristics of the injectable form of copper nanopowder

Vladimir V. Zaitsev¹, Nikolay A. Pudovkin², Sergey D. Klyukin², Natalya I. Zakharkina¹, Daniil S. Frolov²

¹Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

²Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russia
e-mail: niko-pudovkin@yandex.ru

Abstract. The toxicological characteristics of the injection form of copper nanopowder are presented. The studied compound was administered in carts of 500 mg/kg (group 2 animals), 1000 mg/kg (group 3 animals), 2000 mg/kg (group 4 animals), 3000 mg/kg (group 5 animals) and 5000 mg/kg (group 6 animals). Animals of the control group (group 1) were injected with an appropriate amount of solvent (propylene glycol). The volume of the injected compound did not exceed 5 ml. It was found that after administration of the studied compound at doses of 500 and 1000 mg/kg, there were no clinical manifestations of intoxication in white rats. With an increase in doses up to 2000 – 5000 mg/kg of body weight, anxiety, difficulty breathing, and tremor were observed. However, according to the results of the experiment, we did not establish a lethal dose of the drug. When studying the chronic toxicity of the drug, negative changes in animal behavior were observed for 14 days. During the whole time of the experiment, for some time there were not coordinated and coordinated movements. There was no paralysis. The mucous membranes were pink in color without pathological changes. Throughout the entire time of the research, the animals reacted to external (sound) stimuli. A decrease or lack of appetite was observed an hour after administration of the drug and lasted for 6 days, then returned to normal. Thus, the studied compound can be attributed to hazard class IV and to the group of low-toxic substances in accordance with GOST 12.1.007-76.

Keywords: nanopowder; copper; rats; injection; blood; nanotechnology.

For citation: Zaitsev V. V., Pudovkin N. A., Klyukin S. D., Zakharkina N. I., Frolov D. S. Toxicological characteristics of the injectable form of copper nanopowder. Agrarnyy nauchnyy zhurnal = Agrarian Scientific Journal. 2022;(11):71–73. (In Russ.). <http://10.28983/asj.y2022i11pp71-73>.

Введение. Нанотехнология – это наука, которая занимается приготовлением наноразмерных частиц в диапазоне от 1 до 100 нм с использованием различных синтетических стратегий, изменения структуры частиц и размера [5]. Наночастицы чрезвычайно привлекательны для ветеринарной медицины, в основном из-за их высокого отношения поверхности к объему, способности взаимодействовать с молекулярными или клеточными процессами и возможности влиять на их функции [2]. Еще одной важной особенностью наноструктурных материалов является их сравнимый размер клеточных органелл с клетками организма, поскольку множество физиологических процессов происходит в наномасштабах. Формирование стабильных взаимодействий с лигандами, вариативность размеров и формы, высокая переносимая способность и удобство связывания как гидрофильных, так и гидрофобных веществ делают наночастицы выгодными платформами для таргет-специфичной и контролируемой доставки микро- и макромолекул в терапии заболеваний [7].





Микроэлементозы являются одними из самых распространенных заболеваний [4]. Территория Астраханской области является неблагоприятной биогеохимической провинцией по многим минеральным элементам. Применение наноразмерных частиц минеральных элементов является перспективной и актуальной задачей в ветеринарной медицине. Однако их токсикологическая характеристика до конца не изучена.

Целью работы явилось изучение токсикологической характеристики инъекционной формы порошка меди.

Методика исследований. Исследования проводили на беспородных белых крысах массой 180–200 г. в 2022 г. на кафедре морфологии, патологии животных и биологии Саратовского государственного университета генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова и кафедры ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет».

Получение изучаемых соединений проводили в следующей последовательности: ультрадисперсные порошки металлов смешивали с органическим растворителем (пропиленгликоль) в плоскодонной колбе при добавлении в смесь ПВА – Tween80. Затем вводили животным в дозах 500 мг/кг (2-я группа), 1000 мг/кг (3-я группа), 2000 мг/кг (4-я группа), 3000 мг/кг (5-я группа) и 5000 мг/кг (6-я группа). Животным контрольной группы (1-я группа) вводили соответствующее количество растворителя (пропиленгликоль). Объем вводимого соединения не превышал 5 мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием стандартной программы вариационной статистики Microsoft Excel. Для оценки значимости различий использовали коэффициент Стьюдента.

Результаты исследований. Для определения токсических характеристик инъекционную форму минерального препарата на основе нанопорошка меди вводили лабораторным животным подкожно в дозах 500, 1000, 2000, 3000, 5000 мг/кг. В первые несколько часов после подкожного введения препарата в дозе 2000 мг/кг у белых крыс отмечали признаки возбуждения, стресса и беспокойства, что представляло собой реакцию организма, спровоцированную первичным введением препарата. Наблюдение за подопытными животными в течение последующих трех часов позволило установить возвращение их поведения в нормальное физиологическое состояние.

В табл. 1 и 2 представлены результаты клинических опытов по определению острой и хронической токсичности инъекционной формы минерального препарата на основе нанопорошка меди.

Таблица 1

Острая токсичность инъекционной формы минерального комплекса на основе нанопорошка меди при подкожном и внутрижелудочном введениях белым крысам

Доза, мг/кг	Количество животных в опыте	Количество павших животных	Клинические проявления интоксикация
500	6	0	Отсутствуют
1000	6	0	Отсутствуют
2000	6	0	Беспокойство, отказ от воды, возбуждение, понижение реакции на внешние раздражители
4000	6	0	Беспокойство, отказ от воды, затрудненное дыхание, взъерошенная шерсть
5000	6	0	Дрожь в теле, затрудненное дыхание, взъерошенная шерсть

Таблица 2

Клинические признаки хронической токсичности минерального комплекса на основе нанопорошка меди при подкожном и внутрижелудочном введениях белым крысам

Время наблюдения	Двигательная активность	Наличие судорог	Координация движений	Реакция на звуковые раздражители	Потребление корма
	движения активные, целенаправленные	отсутствуют	согласованные, скоординированные	присутствует	соответствует суточной норме
Начало опыта	+	+	+	+	+
10 мин	+	+	+	+	+
30 мин	+	+	+	–	–
1 ч	–	+	–	–	–
2 ч	–	+	–	–	–
3 ч	–	+	–	–	–
6 ч	–	+	–	–	–
12 ч	–	+	–	–	–
1 сут.	–	+	–	–	–
3 сут.	+	+	–	–	–
6 сут.	+	+	–	+	–
10 сут.	+	+	+	+	+
14 сут.	+	+	+	+	+

Примечание: + положительная реакция; – отрицательная реакция.



При введении нанопорошка меди летальных исходов животных не установлено. При введении доз от 2000–4000 мг/кг наблюдались клинические признаки отравления медью, которые исчезали в течение нескольких часов (4–5 ч).

После введения изучаемого соединения в дозах 500 и 1000 мг/кг у белых крыс клинические проявления интоксикации отсутствовали. При увеличении доз до 2000–5000 мг/кг массы тела наблюдались беспокойство, затрудненное дыхание, тремор. Однако по итогам проведенного эксперимента нами не была установлена летальная доза препарата. Введение раствора в максимально допустимом объеме не приводило к гибели животных. Кроме того, мы предполагаем, что наибольший терапевтический эффект от исследуемого препарата будет наблюдаться при введении его в небольших дозах.

Результаты определения хронической токсичности инъекционной формы минерального комплекса на основе нанопорошка меди для белых крыс и мышей представлены в табл. 2. Согласно полученным данным при изучении хронической токсичности препарата в течение 14 суток наблюдались негативные изменения в поведении животных. На протяжении всего времени эксперимента отмечались согласованные, скоординированные движения, отсутствие параличей. Слизистые оболочки были розового цвета без патологических изменений. Животные реагировали на внешние (звуковые) раздражители. Снижение или отсутствие аппетита наблюдалось спустя час после введения препарата и продолжалось в течение 6 суток, затем вернулось в норму.

Результаты исследований и наблюдений позволяют отнести изучаемый комплекс на основе нанопорошка меди к IV классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [1].

Полученные результаты сочетаются с данными, опубликованными в литературе. Установлено, что токсичность меди довольно редко встречается у животных, так как млекопитающие развили точный гомеостатический контроль меди из-за высокой связанности свободного металла в соединения [7]. Свободной меди в клетках и тканях крайне мало; медь почти всегда встречается в биологических факторах, связанных с белковым состоянием и ее взаимосвязью с гомеостазом железа в организме [3, 6].

Заключение. Результаты опыта показали отсутствие резко негативных изменений и последствий в организме крыс, а также их гибели при введении препарата в максимальной дозе, что указывает на его принадлежность к группе малотоксичных веществ. Этот факт гарантирует расширение области применения медьсодержащего нанопорошка в ветеринарной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляутдин Р. Н., Романов Б. К. Рекомендации по оценке безопасности лекарственных средств, содержащих наночастицы // Безопасность и риск фармакотерапии. 2015. № 5. С. 10–21.
2. Богославская О. А., Сизова Е. А., Полякова В. С. Изучение безопасности введения наночастиц меди с различными физико-химическими характеристиками в организм животных // Вестник Оренбургского государственного университета. 2009. № 2. С. 124–127.
3. Денисова О. Ф. Исследование биологической активности медного хелата при экспериментальной постгеморрагической анемии белых крыс // Ульяновский медико-биологический журнал. 2015. № 4. С. 118–122.
4. Зирук И. В., Салаутин В. В., Четчикова Е. О. Гематологические показатели подсосунков при добавлении в рацион комплекса микроэлементов // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. 2012. № 2. С. 8–10.
5. Кабешев Б. О., Бонцевич Д. Н., Мордак С. М. Нанотехнологии и их возможности // Проблемы здоровья и экологии. 2009. № 3. С. 145–149.
6. Коваленок Ю. К. Влияние хелатов кобальта, цинка, меди и железа на организм лабораторных животных и крупного рогатого скота // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. 2011. Вып. 1. С. 139–149.
7. Copper IOM :Dietary reference intakes for vitamin A vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: The National Academies Press: 2001. P. 224–257.

REFERENCES

1. Alyautdin R. N., Romanov B. K. Recommendations for assessing the safety of medicines containing nanoparticles. *Safety and risk of drug therapy*. 2015;(5):10–21. (In Russ.).
2. Bogoslavskaya O. A., Sizova E. A., Polyakova V. S. Studying the safety of introducing copper nanoparticles with various physico-chemical characteristics into the body of animals. *Vestnik Orenburg State University*. 2009;(2):124–127. (In Russ.).
3. Denisova O. F. Investigation of the biological activity of copper chelate in experimental posthemorrhagic anemia of white rats. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2015;(4):118–122. (In Russ.).
4. Ziruk I. V., Salautin V. V., Chechetkina E. O. Hematological indicators of piglets when adding a complex of trace elements to the diet. *Russian Veterinary Journal. Agricultural animals*. 2012;(2):8–10. (In Russ.).
5. Kabeshev B. O., Bontsevich D. N., Mordak S. M. Nanotechnologies and their possibilities. *Problems of health and ecology*. 2009;(3):145–149. (In Russ.).
6. Kovalenok Yu. K. The effect of cobalt, zinc, copper and iron chelates on the body of laboratory animals and cattle. *Proceedings of the Timiryazev Agricultural Academy*. 2011;(1):139–149. (In Russ.).
7. MOM copper: Recommended dietary intake of vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academies Publishing House: 2001. P. 224–257.

Статья поступила в редакцию 17.03.2022; одобрена после рецензирования 20.04.2022; принята к публикации 29.04.2022.
The article was submitted 17.03.2022; approved after reviewing 20.04.2022; accepted for publication 29.04.2022.