

УДК 615.9

ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ ЦИНКА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Глуценко Н.Н.¹, Скальный А.В.²

¹Институт энергетических проблем химической физики РАН, Москва, Россия

²Институт токсикологии, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: наночастицы цинка, токсичность, ПОЛ

Введение

По мнению ряда авторов (Глуценко, 1989; Скальный и др., 1990) дисбаланс (Fe+Cu)/Zn является одним из ключевых механизмов запуска свободно-радикального повреждения клеток — универсального механизма процессов преждевременного «износа организма» и старения (Дубинина, 2005; Ludwig, Chvapil, 1980). Н.Н. Глуценко (1989) было развито представление о существовании прямой зависимости между уровнем малонового диальдегида (МДА, один из основных показателей активности ПОЛ) в тканях и отношением металлов-активаторов (железо, медь) и ингибитора (цинк) ПОЛ. Fe и Cu участвуют в цикле Хабера-Вайса, инициации, разветвлении и обрыве цепей окисления липидов, а Zn выступает в качестве их функционального антагониста (Ludwig, Chvapil, 1980). Было установлено, что изменение содержания МДА в мозге экспериментальных животных пропорционально изменению соотношения (Fe+Cu)/Zn, что подтверждает предположение о роли дисбаланса этих элементов в активации ПОЛ в мозге при различных токсических воздействиях. При этом повышенная активность каталазы в мозге не компенсировала накопления токсичных продуктов ПОЛ. Был сделан вывод о том, что накопление МДА в мозге, в определенной степени обусловленное дисбалансом железа, меди и цинка, можно рассматривать как один из важных факторов в патогенезе функциональных и структурных нарушений в мозге (Некрасов В.И., Скальный А.В., 2006). Подкожное введение цинкдефицитным животным высокодисперсного порошка цинка (наночастицы размером 40-100 нм) резко изменяло

соотношение между уровнем МДА и содержанием Fe, Cu и Zn. Это привело к заметным фармакологическим эффектам путем усиления ферментативного окисления продуктов ПОЛ. Таким образом, было показано, что создание в организме депо высокодисперсного порошка цинка, обеспечивающего медленное поступление микроэлемента в организм в дозах, близких к физиологическим, может явиться одним из путей стойкого терапевтического воздействия, например, на зависимость от этанола, так как хроническая алкогольная интоксикация является одним из факторов развития дефицита цинка в организме.

В настоящее время установлено, что химические и биологические свойства наночастиц (НЧ) существенно отличаются от свойств исходного материала, из которого они были получены. Так, при введении НЧ металлов в организм требуется время для их растворения, связывания с биолигандами, достижения мишеней биологического действия. Поэтому, важным свойством НЧ металлов при введении в организм является их пролонгированное действие. Другими важными свойствами НЧ металлов являются: низкая токсичность по сравнению с солями соответствующих металлов, биотическое и полифункциональное действие на организм. Целью настоящей работы было исследование токсикологических характеристик наночастиц цинка и цинка сульфата, определение зон биологического действия цинка, а также разработка подходов в использовании протективных свойств наночастиц цинка для защиты организма от алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

В настоящем исследовании изучено влияние цинка, введенного в организм в виде высокодисперсного порошка (ВДП) металла, обладающего способностью депонироваться в месте введения и постепенно поступать во внутреннюю среду организма в течение длительного времени.

Наночастицы металлов, полученные методом высокотемпературной конденсации по Гену-Миллеру (1981), однородны по размерам, не содержат примесей и обладают биологической активностью. Для приготовления суспензий точную навеску наночастиц размером 50-100 нм помещали в дистиллированную воду и полученную смесь диспергировали на ультразвуковом диспергаторе УЗДН-2Т в режиме 0,5 А, 44 кГц при охлаждении по следующей схеме: 30 сек. диспергирования – 1 мин. охлаждения (3 цикла). Водную суспензию наночастиц металлов, растворов солей и дистиллированную воду объемом не более 0,5 мл однократно вводили животным подкожно. По кинетическим кривым гибели животных рассчитывали МПД (максимально переносимая доза), LD_{50} , LD_{100} .

Для исследования протекторного воздействия цинка при алкогольной интоксикации животным внутрибрюшинно вводили раствор этанола в дозе, равной LD_{50} , после предварительного однократного подкожного введения нанопорошка цинка в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг.

Опыты по изучению добровольного предпочтения алкоголя проводили на белых крысах-самцах с начальной массой 120-140 г. Животных разделяли на две равные группы. Крысы опытной группы потребляли в качестве единственного источника жидкости 10 % раствор этанола, а крысы контрольной группы — воду в течение 8 мес. Далее у крыс измеряли потребление раствора этанола в условиях свободного выбора с водой. На 7-е сутки тестирования 8 крысам опытной группы подкожно ввели ВДП цинка в виде суспензии объемом 0,15-0,3 мл в дозе 5 мг/кг, а 8

крысам этой группы ввели соответствующие объемы дистиллированной воды.

Потребление раствора этанола и воды в условиях свободного выбора продолжали регистрировать на протяжении 14 суток. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Фишера—Стьюдента.

Результаты

Исследования показали, что при однократном подкожном введении наночастиц цинка проявляется специфичность их действия на организм. В интервале доз 0,05–100 мг/кг наночастицы цинка оказывают биотическое действие, т.е. стимулируют обменные процессы. В интервале доз от 100 до 450 мг/кг лежит зона «безопасности», т.е. биотические свойства наночастиц уже не проявляются, а токсическое действие еще не наступает. С дозы 450 мг/кг начинается зона фармакотоксического действия. Сравнение токсичности наночастиц цинка и цинка сульфата свидетельствует о низкой токсичности наночастиц цинка по сравнению с цинком сульфата. Так, по значению LD_{50} наночастицы цинка в 28 раз менее токсичны, чем цинка сульфат.

Цинк оказывает мощное протекторное действие при алкогольной интоксикации организма. Как показано в нашей работе, введении наночастиц цинка в дозе 5 мг/кг более, чем на 30 % снижает гибель животных при алкогольной интоксикации (табл. 1).

Однократное подкожное введение в организм крыс, подвергавшихся воздействию этанола в течение 8 мес., ВДП цинка в дозе 5 мг/кг вызывало (табл. 2) снижение коэффициента предпочтения этанола как в течение 1-5 сут после введения (на 36 %), так и в более поздние сроки — 6-14-е сутки (на 28 %).

Таким образом, сравнение токсичности наночастиц цинка и цинка сульфата свидетельствует о низкой токсичности наночастиц цинка по сравнению с цинком сульфата. Так, по значению LD_{50} наночастицы цинка в 28 раз менее токсичны,

чем цинка сульфат.

Используя биотические свойства цинка в опытах по хронической алкогольной интоксикации, при введении наночастиц цинка в дозе 5 мг/кг было достигнуто снижение добровольного потребления этанола экспериментальными животными и более чем на 30 % снижена гибель животных при алкогольной интоксикации.

Создание в организме депо ВДП цинка, обеспечивающее медленное поступление в организм элемента в дозах, близких к физиологическим, может явиться одним из путей стойкого терапевтического воздействия па зависимость от этанола.

Литература

1. Глуценко Н. // Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов: Автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. М., 1989.
2. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение). – С-П, 2005.
3. Некрасов В.И., Скальный А.В. Элементный статус лиц вредных и опасных профессий. - Оренбург: РИК ОГУ, 2006. – 230 с.
4. Скальный А.В. Исследование влияния хронической алкогольной интоксикации на обмен цинка, меди и лития в организме. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1990.
5. Ludwig J. C., Chvapil M. // J. Nutr.— 1980.— Vol. 110, N 5.— P. 945-953.

Таблица 1

Выживаемость мышей (в%) через 24 часа после внутрибрюшинного введения раствора этанола в дозе, равной ЛД₅₀, после предварительного однократного подкожного введения нанопорошка цинка

Группы	Выживаемость животных, %		
	Дозы препарата, мг/кг		
	2,5	5,0	10,0
Контроль (n = 20)	60	48,3	50
Опыт (n = 20)	80 (P < 0,05)	79,5 (P < 0,02)	65 (P < 0,05)
Опыт-контроль	+20	+31,2	+15

Таблица 2

Изменение коэффициента предпочтения этанола под влиянием депо ВДП цинка (5 мг/кг) у крыс, подвергшихся интоксикации этанолом в течение 8 мес (M±m)

Группа	Коэффициенты предпочтения этанола		
	В течение 1-6 сут до ВДП Zn	В течение 1-5 сут после введения ВДП Zn	В течение 6-14 сут после введения ВДП Zn
Контроль	0,44 ± 0,02	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,02
Опыт	0,5 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,36 ± 0,04

Резюме

ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ ЦИНКА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Глуценко Н.Н., Скальный А.В.

Развитие современных нанотехнологий позволяет получать наночастицы металлов с заданными физико-химическими и биологическими свойствами. При разработке и создании новых лекарственных препаратов на основе наночастиц металлов вопрос токсичности и определение зон их биологического действия при введении в организм является важной и актуальной задачей. В связи с этим, были исследованы токсикологические характеристики наночастиц цинка: МПД, ЛД₅₀, ЛД₁₀₀ при введении в организм, проведены исследования по выявлению зон биологического действия цинка, разработаны подходы в использовании протективных свойств наночастиц цинка для защиты от алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: наночастицы цинка, токсичность, ПОЛ

Summary

ZINC NANOPARTICLES TOXICITY AND BIOLOGICAL PROPERTIES

Glushchenko N.N., Skalny A.V.

At present the nanotechnology allows to obtain metal nanoparticles with given physicochemical and biological properties.

However during the development of new drugs with metal nanoparticles the assessment of nanoparticles toxicity becomes task of primary importance. We studied the toxicity of zinc nanoparticles: MPD (maximum permissible dose), LD50, LD100. We have shown that in the range of doses 0.05-100 mg/kg zinc nanoparticles exert biotic action i.e. accelerate metabolic processes, in the range of doses 100-450 mg/kg there's a safety zone, doses more than 450 mg/kg are toxic ones. LD50 of zinc sulfate is 28 times lower comparing with

LD50 of zinc nanoparticles. We have also shown that the introduction of zinc nanoparticles reduces voluntary alcohol use and reduces by 40 % the animal mortality after alcohol intoxication. The mechanism of protecting action of zinc nanoparticles will be discussed.

Keywords: наночастицы of zinc, toxicness, lipid peroxidation

*Впервые поступила в редакцию 16.07.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.9.:614.84

РОЛЬ АНТИПИРЕНОВ В ТОКСИЧНОСТИ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Леонова Д.И.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

Ключевые слова: антипирены, токсичные продукты горения, полимерные материалы

Актуальность темы

К числу актуальных и сложных проблем гигиены и профилактической токсикологии относится гигиеническая регламентация полимерных и синтетических материалов. Это определяется разнообразием их состава, физико-химических и токсических свойств, применением практически во всех отраслях человеческой деятельности в прогрессивно нарастающих количествах и ассортименте, а также высокой горючестью [1-3]. В современных условиях при оценке опасности возгорания и развития пожара понятие «полимерные материалы» должно быть существенно расширено, прежде всего, за счет включения в него природных полимеров на основе целлюлозы и древесины. Это связано не только с широким использованием хлопка, льна, пеньки в текстильной промышленности и производстве канатов, древесностружечных и древесноволокнистых плит в строительстве и производстве мебели [4,5], но и созданием принципи-

ально новых древесновиниловых и других комбинированных композиций [6,7], токсичность продуктов горения которых остается не изученной.

По данным Международной организации труда (МОТ) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число погибших при пожарах за последние 10 лет ежегодно возрастает на 2-3% [8]. К этому необходимо добавить, что на каждого погибшего приходится до 20-30 человек с несмертельными отравлениями и травмами [9]. В Украине только за один год (2008) зарегистрировано более 46 тысяч пожаров, в которых погибло 3876 человек, уничтожено 21 тыс. зданий и сооружений, а общий материальный ущерб от пожаров в денежном выражении составил 1311 млн. грн. [10]. В США ежегодно регистрируется 1,5 – 1,7 млн. пожаров, которые, можно распределить на 4 основные группы: промышленные, в населенных пунктах (бытовые, преимущественно в жилых и общественных зданиях), на объектах транспорта и