

## **ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ ПРИ РІЗНИХ ШЛЯХАХ ВВЕДЕННЯ**

© **К. В. Садогурська**

*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці*

**Резюме:** у статті наведено результати гострої токсичності нанохрому цитрату (НХЦ), виконані на лабораторних щурах обох статей при ентеральному та парентеральному шляхах введення. Встановлено, що виразність та час настання ознак гострого отруєння НХЦ зумовлена дозою та шляхом введення в організм. За показниками  $DL_{50}$  токсичність сполуки послідовно зростає: внутрішньошлунково-внутрішньоочеревинно-внутрішньовенно. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин нанохрому цитрат належить при внутрішньошлунковому введенні до III класу токсичності (помірно токсичні речовини), а при парентеральному (внутрішньоочеревинному, внутрішньовенному) – до II класу токсичності (високотоксичні речовини).

**Ключові слова:** нанохрому цитрат, гостра токсичність, щури.

**Вступ.** В останні десятиліття швидкими темпами в Україні і світі розвиваються новітні нанотехнології – технології направлено одержання та використання речовин і матеріалів у діапазоні розмірів наночастинок від 0,1 до 100 нанометрів. Отримані матеріали з принципово новими властивостями можуть бути використані в різних сферах діяльності людини [6,14]. Зростає інтерес до нанобіології, наномедицини, нанофармакології, нанофармації [5]. Перспективними структурами для застосування в наномедицині є наночастинки металів: срібла, міді, заліза, золота та ін. Деякі наноструктуровані матеріали вже набули використання у терапії, діагностиці і профілактиці захворювань, створенні нових та модифікації існуючих лікарських препаратів [10]. Стрімкий розвиток нанотехнологій і отримання наноматеріалів викликає необхідність дослідження їх безпечності для уникнення можливих несприятливих наслідків як для здоров'я населення, так і для навколишнього середовища [2, 13]. Дослідники зосереджені також на пошуку природних наноструктур біометалів, необхідних для життєдіяльності мікроелементів, що входять до складу багатьох ферментів, які регулюють важливі біохімічні і фізіологічні функції організму [5, 10].

Нашу увагу привернула отримана в Українському державному науково-дослідницькому інституті нанобіотехнологій і ресурсозбереження органічна сполука хрому – нанохрому цитрат [7]. Адже відомо, що хром як мікроелемент відіграє важливу роль у вуглеводневому обміні, завдяки регуляції продукції та метаболізму інсуліну допомагає підтримувати нормальний рівень глюкози в крові [4]. Хром також бере участь в обміні ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, знижує рі-

вень холестерину в крові, разом з йодом забезпечує функціонування щитоподібної залози [11]. Оскільки біологічна активність і нешкідливість нанохрому цитрату на сьогодні ще не досліджена, метою даної роботи стало вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату у тварин за різних шляхів введення.

**Методи дослідження.** Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрату (НХЦ) проведено за експрес-методом визначення середньооефективної дози та її похибки [8]. Кількість піддослідних тварин та рівнів доз регламентувалась обраним методом. Досліди виконано на статевозрілих лабораторних щурах обох статей масою 180-200 г, отриманих із віварію ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Відібрані здорові тварини за 7 діб до проведення експерименту переводили на збалансований харчовий раціон та стандартні умови утримання. Гостру токсичність досліджували на тлі одноразового ентерального (в шлунок) та парентерального введення НХЦ при концентрації 200 мг/л (ТОВ «Наноматеріали та нанотехнології», Київ).

У шлунок сполуку вводили за допомогою металевого зонда. За ніч до введення НХЦ для звільнення вмістимого шлунка тварин позбавляли їжі при вільному доступі до води. Парентерально сполуку вводили внутрішньоочеревинно та внутрішньовенно (у хвостову вену). Контрольним тваринам в аналогічному об'ємі, що і дослідним, вводили ізотонічний розчин натрію хлориду (ФФ «Інфузія», Україна) або воду для ін'єкцій (ФФ «Здоров'я», Україна).

Після введення розчину НХЦ за тваринами вели спостереження впродовж 14 діб. Звертали увагу на зовнішній вигляд, поведінку, стан шерсті, ставлення до корму, ритм та частоту дихання, час виникнення

та прояв інтоксикації, її тяжкість, перебіг, час загибелі тварин. У перші три години спостереження вели постійно, у наступні три – погодинно, далі – щодобово. Масу тіла тварин реєстрували перед уведенням сполуки та на 7-му і 14-ту добу. Декапітували тварин під легким ефірним наркозом, проводили розтин та макроскопічний огляд внутрішніх органів.

Утримання тварин та всі маніпуляції проводили відповідно до методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [3] та Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовують із дослідницькими та іншими цілями (Страсбург, 1986).

**Результати й обговорення.** Дослідження гострої токсичності є одним із найбільш інтегральних показників біологічної активності нових речовин. Токсикологічна характеристика сполуки дає інформацію щодо класу її токсичності, передбачає необхідність визначення середньосмертельної дози ( $DL_{50}$ ), особливості поведінки, стан вегетативних функцій впродовж певного періоду спостереження (14 діб) після одноразового введення в організм тварини [3]. Результати дослідження з вивчення гострої токсичності НХЦ у білих щурів за різних шляхів введення подано в таблиці 1.

При внутрішньошлунковому введенні низьких доз НХЦ поведінкова реакція не відрізнялася від конт-

рольних тварин. У токсичних дозах спостерігалось гіподинамія, утруднення дихання з уповільненою частотою дихальних актів, зниження апетиту. У випадку, коли необхідний об'єм рідини НХЦ перевищував об'єм допустимого введення у шлунок (5 мл), разову дозу сполуки вводили за декілька разів з інтервалом у 3-4 години, використовуючи при цьому НХЦ вищої концентрації (1000 мг/л). Загибель тварин відбувалась на 3-5 добу на тлі виразного пригніченого стану. При розтині у щурів виявлено повнокрів'я легень, кишечника та шлунка. Відновлення рухової активності та апетиту в щурів, що вижили, відбувалось у першу добу після введення сполуки.

Оскільки у процесі скринінгу біологічно активних сполук на етапі вивчення гострої токсичності перевагу надають парентеральним способом введення [1, 9] в подальшому гостру токсичність НХЦ досліджували при введенні сполуки щурам внутрішньоочеревинно та внутрішньовенно.

Після внутрішньоочеревинного введення сублетальних та летальних доз НХЦ також спостерігалось пригнічення дихання, зменшення рухової активності тварин, стійке витягування задніх кінцівок з вигинання тулуба, що свідчило про ймовірну подразнювальну дію ін'єкційного розчину. Періодично виникали короткотривалі клонічні судоми. Падіж тварин відбувався

**Таблиця 1.** Дослідження гострої токсичності нанохрому цитрату при різних шляхах введення на щурах (експрес-метод В. Б. Прозоровського, 1978 р.)

Група тварин	Маса тварин, г	Доза, мг/кг	Ефект (кількість тварин, що загинули/кількість тварин в групі)	$DL_{50}$ , мг/кг
Внутрішньошлункове введення				
I	150,0	31,6	0/2	65 (28,32÷100,4)
II	160,0	39,8	0/2	
III	160,0	50,1	0/2	
IV	180,0	63,1	2/2	
V	210,0	79,4	1/2	
VI	210,0	100	2/2	
Внутрішньоочеревинне введення				
I	150,0	2,0	0/2	4,47 (3,12÷5,96)
II	150,0	2,5	0/2	
III	170,0	3,16	0/2	
IV	170,0	3,98	0/2	
V	180,0	5,01	2/2	
VI	180,0	6,31	2/2	
Внутрішньовенне введення				
I	170,0	1,0	0/2	1,63 (1,09÷2,27)
II	220,0	1,26	0/2	
III	170,0	1,58	1/2	
IV	180,0	2,0	2/2	
V	180,0	2,5	2/2	
VI	180,0	3,16	2/2	

на 2-3 добу після уведення сполуки, на тлі загального пригнічення. При розтині тварин, які загинули, макроскопічно виявлено повнокрів'я легень, очеревини та кишечника. У тих, хто вижили, відновлення рухової активності та споживання їжі відбувалося впродовж першої доби.

При внутрішньовенному введенні навіть найменших рівнів доз НХЦ у тварин виникало короткотривале збудження, тахіпное. Відразу після введення токсичних доз НХЦ спонтанна рухова активність зростала, прискорювалось поверхнєве дихання, виникали напади судом. При цьому у тварин помітні були ознаки ціанозу: синюшність ротової порожнини, хвоста та подушечок ніг. Загибель тварин відбувалася у перші 3-5 хв після уведення сполуки при нападі клонічних судом. При розтині тварин спостерігалось повнокрів'я легень. У тварин, які вижили, рухова та харчова поведінка відновилася впродовж першої доби.

Контроль за динамікою маси тіла тварин на 7-му і 14-ту добу після введення НХЦ засвідчив прогресивне падіння маси тіла особливо при введенні більших доз сполуки, однак без суттєвої різниці в шляху введення НХЦ.

Отже, картина гострого отруєння шурів НХЦ характеризується ознаками депримуєчого впливу на ЦНС. Причиною смерті тварин, ймовірно, є пригнічення життєво важливих центрів головного мозку. Вираз-

ність та час настання ознак отруєння НХЦ залежить від дози та шляху введення в організм. Найменша токсичність сполуки спостерігається при ентеральному шляху введення. За показниками  $DL_{50}$  токсичність зростає в такій послідовності: внутрішньошлункове < внутрішньоочеревинне < внутрішньовенне (табл. 2).

При внутрішньоочеревинному введенні токсичність зростає в 14,5 раза, при внутрішньовенному – майже в 40 разів порівняно з внутрішньошлунковим введенням. Якщо  $DL_{50}$  НХЦ при внутрішньовенному введенні умовно прийняти за 1, то цей показник при внутрішньоочеревинному введенні становить 2,74, а при внутрішньовинному – 39,9. На підставі отриманих даних, згідно з токсикологічною класифікацією Н.С. Hodge, L.H. Sterner [12], за величиною показника  $DL_{50}$  НХЦ при ентеральному шляху введення в організм (65 мг/кг) може бути віднесений до III класу (помірно токсичних речовин), а при парентеральному (внутрішньовенне, внутрішньоочеревинне), оскільки показник  $DL_{50}$  знаходяться в межах 1,63-4,47 мг/кг – до II класу (високотоксичні речовини) К. К. Сидорова [9].

Визначені параметри гострої токсичності НХЦ можуть бути використані при вивченні токсикологічної характеристики за тривалого введення, а також в подальшому допоможуть визначитися з дозами при проведенні скринінгових досліджень передбачуваних біологічних властивостей сполуки.

**Таблиця 2.** Параметри гострої токсичності нанохрому цитрату для шурів при різних шляхах введення в організм (К. К. Сидоров [9], Н. С. Hodge, L. H. Sterner [12])

Шлях введення	$DL_{50}$ , (мг/кг)	Клас токсичності, терміни
Внутрішньошлунково	65 (28,32÷100,4)	III, «Помірно токсичні»
Внутрішньоочеревинно	4,47 (3,12÷5,96)	II, «Високотоксичні»
Внутрішньовенно	1,63 (1,09÷2,27)	II, «Високотоксичні»

**Висновки.** 1. Виразність та час настання ознак гострого отруєння нанохрому цитратом залежить від дози та шляху введення в організм. За показниками  $DL_{50}$  токсичність зростає в послідовності: внутрішньошлунково < внутрішньоочеревинно < внутрішньовенно.

2. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин нанохрому цитрат при внутрішньошлунковому введенні належить до III класу токсичності (помірно токсичні речовини), а при парентеральному (внутрішньоочеревинному, внутрішньовенному) – до II класу токсичності (високотоксичні речовини).

#### Список літератури

1. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32-34.
2. Дмитруха Н. М. Характеристика імуноотоксичної дії сполук свинцю з мікро- та наночастинками / Н. М. Дмитруха, С. П. Луговський, О. С. Лагутіна // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 1, 2. – С. 59–66.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (мето-

- дичні рекомендації) / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Раш [и др.]. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
5. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / В. Б. Борисевич, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов. – К. : Авіцена, 2010. – 416 с.
6. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / І. С. Чекман, З. Н. Ульберг, В. О. Маланчук [та ін.]. – К. : Поліграф плюс, 2012. – 328 с.

7. Пат. 49050 А Україна. С07С51/41. Спосіб Каплуценка-Косінова отримання карбоксилатів з використанням нанотехнології / Косінов М. В., Каплуценка В. Г.; опубл. 12.04.2010, бюл. № 7.
8. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, М. В. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. С. 497–502.
9. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикол. новых промышленных химических веществ. – 1973. – № 13. С. 47–51.
10. Чекман І. С. Нанофармакологія / І. С. Чекман. – К. : Задруга, 2011. – 424 с.
11. Anderson R.A. Chromium, glucose intolerance and diabetes / R.A Anderson // J Am. Coll. Nutr. – 1998. – Vol. 17, № 6. – P. 548–555.
12. Hodge H. C. Tabulation of toxicity classes / H. C. Hodge, L. H. Sterner // Am. Industr. Hyg. Ass. Quart. – 1943. – Vol. 10, № 4. – P. 93.
13. Physiologically important metal nanoparticles and their toxicity / J. Sengupta, S. Ghosh, P. Datta, A. Gomes // J. Nanosci Nanotechnol. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 990–1006.
14. Yohan D. Applications of nanoparticles in nanomedicine / D. Yohan, B. Chithrani // J. Biomed. Nanotechnol. – 2014. – Vol. 10, № 9. – P. 2371–2392.

## **ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАНОХРОМА ЦИТРАТА ПРИ РАЗНЫХ ПУТЯХ ВВЕДЕНИЯ**

**Е. В. Садогурська**

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы*

**Резюме:** в статье показаны результаты острой токсичности нанохрома цитрата (НХЦ), проведенные на лабораторных крысах обеих полов при энтеральном и парентеральном путях введения. Установлено, что четкость и время появления признаков острого отравления НХЦ зависит от дозы и пути введения в организм. За показателями  $DL_{50}$  токсичность соединения последовательно увеличивается: внутрижелудочно<внутрибрюшинно<внутривенно. Согласно с токсикологической классификацией веществ нанохрома цитрат принадлежит при внутрижелудочном введении к III классу токсичности (умеренно токсические вещества), а при парантеральном (внутрибрюшинном, внутривенном) – ко II классу токсичности (высокотоксические вещества).

**Ключевые слова:** нанохрома цитрат, острая токсичность, крысы.

## **THE STUDY OF NANOCHROMIUM CITRATE ACUTE TOXICITY IN CASE OF DIFFERENT WAYS OF ADMINISTRATION**

**K. V. Sadohurska**

*Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernivtsi*

**Summary:** the article deals with the results of nanochromium citrate (NCC) acute toxicity achieved during the experiment conducted on laboratory rats of both sexes by means of enteral and parenteral ways of administration. The intensity and time of occurring the signs of NCC acute toxicity were found to be caused by the dose and way of administration into the body. By  $DL_{50}$  indices toxicity of the substance increases gradually: intragastrically<intraperitoneally<intravenously. According to toxicological classification of substances nanochromium citrate belongs to the III class of toxicity (moderately toxic substances) in case it is injected intragastrically, in case of parenteral administration (intraperitoneally, intravenously) it belongs to the II class of toxicity (highly toxic substances).

**Key words:** nanochromium citrate, acute toxicity, rats.

Отримано 15.10.2015