

видимому, это объясняется усилением обменных процессов, происходящих в организме кроликов при использовании НРП кобальта.

Масса печени кроликов в опытной группе 3 была значительно меньше по сравнению с другими группами. Нами установлена положительная корреляция между кратностью введения кобальта и изучаемым показателем. Самая большая масса печени была у животных опытной группы 1, она превышала показатель опытной группы 2 на 1,0 % и опытной группы 3 на 3,7 %. Это позволило нам предположить, что при частом введении НРП кобальта печень работала в напряженном режиме, при усилении обменных процессов, что и оказало влияние на увеличение массы органа.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования по изучению влияния кратности введения НРП кобальта на организм кроликов позволили установить оптимальный режим введения. Это было однократное введение в течение 7 суток. Эту кратность мы рекомендуем использовать для улучшения процессов гемопоза, профилактики повышения иммунного статуса и увеличения продуктивности животных при дозировке 0,02 мг на 1 кг живой массы.

Литература

1. Каширина Л.Г., Кулаков В.В. Некоторые показатели крови и продуктивность свиней при введении в рацион ультрадисперсного порошка железа // Вестник Воронеж. гос. аграр. ун-та. – 2011. – № 3. – С. 65–67.
2. Каширина Л.Г., Сайтханов А.О. Динамика живой массы супоросных свиноматок при введении в рацион ультрадисперсного порошка железа // Зоотехния. – 2012. – № 8. – С. 13–16.
3. Коваленко Л.В., Фолманис Г.Э. Биологически активные нанопорошки железа. – М.: Наука, 2006. – 124 с.
4. Назарова А.А. Влияние нанопорошков железа, кобальта и меди на физиологическое состояние молодняка крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Рязань, 2009. – 21 с.



УДК 615.9

Е.А. Карпова, О.К. Демиденко, О.П. Ильина

К ВОПРОСУ О ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОСЕЛЕНА

В статье рассмотрены методы синтеза наноселена при использовании стабилизаторов различной природы. Приведены сравнительные данные токсичности разных форм селена: наноселена, селенита натрия и метилселеноцистеина. Показано, что препараты наноселена обладают значительно меньшей токсичностью, чем известные препараты селена.

Ключевые слова: наноселен, токсичность.

E.A. Karpova, O.K. Demidenko, O.P. Ilina

TO THE ISSUE OF THE TOXICITY OF THE PREPARATION BASED ON NANO-SELENIUM

The methods of the nano-selenium synthesis using stabilizers of different nature are considered in the article. The comparative data of selenium various form toxicity: nano-selenium, sodium selenite and methyl-selenium-cysteine are given. It is shown that the nano-selenium preparations have significantly less toxicity than the known selenium preparations.

Key words: nano-selenium, toxicity.

Введение. Селен известен своими многочисленными функциями в организме животного и человека. Биологическая активность селена обусловлена его участием в регуляции образования антиоксидантов. Существует тесная корреляция между уровнем селена в организме и активностью селенсодержащего фермента глутатионпероксидазы, который предотвращает накопление в клетках перекисных продуктов обмена веществ [2, 3, 7].

Помимо этого, селену принадлежат важные метаболические функции. Он участвует в поддержании иммунной системы [14, 20, 22, 24, 29], улучшает подвижность сперматозоидов [15], активирует гормоны щи-

товидной железы [16, 21], а также играет значительную роль в профилактике раковых заболеваний [12, 13, 17, 23, 25, 27].

Однако, помимо этих положительных функций в организме, селен в дозах, чуть более превышающих терапевтические, вызывает токсичность [19]. Сочетание введенной дозы и химической формы селена играет фундаментальную роль в определении его токсичности [14, 20].

Нижним пределом содержания селена в корме, при котором наступают явления селеноза, считают 3–4 мг/кг корма. Концентрация 5 мг/кг является токсичной. При 8 мг/кг Se отмечаются тяжелые повреждения, а при 10 мг/кг, например, цыплята уже не вылупляются [11]. Смертельная доза селенитов составляет 0,59–10 мг/кг массы тела [1].

Для более лучшего усвоения селена, снижения его токсичности разрабатывается большое количество новых селеносодержащих препаратов.

Известен комплексный поливитаминный препарат, регулирующий метаболические процессы и снижающий частоту проявления селенового дефицита в организме животных, в том числе птиц, содержащий селен и масляный растворитель, при этом он содержит в своем составе селен в виде натрия селенита, ретинола ацетат в качестве витамина А, а масляным растворителем является масло кукурузных зародышей [5].

Существует препарат, содержащий селенит натрия и витамин Е, который с успехом используется для профилактики послеродовых заболеваний у крупного рогатого скота [28].

Недостатком данных препаратов является их неудовлетворительная усвояемость из-за большого размера частиц селена, а также высокая токсичность.

Для направленной доставки в органы – мишени лекарственных веществ, а следовательно, для снижения токсического действия веществ на весь организм активно изучают нанотехнологии. В биомедицине особый интерес представляют комплексные препараты на основе наночастиц химических элементов и органических полимеров – стабилизаторов (матриц) – нанокомпозитные препараты. Необходимо отметить, что малый размер частиц обуславливает их новые свойства [18, 26].

Так, наносредство, на основе наномолекулярного селенопротеина, обладает выраженным иммунотропным и метаболическим действием. Средство представляет собой наномолекулярную селенопротеиновую матрицу, содержащую селен [9]. Но в полученном средстве не сам селен является наноразмерным, а наномолекула селенопротеина.

Для направленного действия селена в поврежденные органы, ткани и клетки, для безопасного восполнения этого элемента в организме и, следовательно, для снижения его токсического действия на организм в целом во время синтеза наноселена используют различные стабилизаторы и матрицы.

Так, в качестве азотсодержащих полимеров могут быть использованы: поливинилпирролидон, желатин, хитозан и другие азотсодержащие полимеры, способные стабилизировать наночастицы нульвалентного селена [6]. В качестве матрицы-носителя используется бычий сывороточный альбумин (BSA) [30]. Стабилизированные белком наночастицы селена с размерами 20–60 нм полностью сохраняют спектр биологической активности ионного селена: стимулируют синтез селеносодержащих ферментов, но при этом в несколько раз менее токсичны, чем селенит натрия [30].

В качестве белковой матрицы для препаратов, содержащих наноселен, используют и белок сыворотки молока – лактоферрин [4]. Однако надо заметить, что белок молока является аллергеном.

В Иркутском институте химии СО РАН им. А.Е. Фаворского был синтезирован новый комплексный препарат, содержащий в своем составе полисахарид лиственницы сибирской – арабиногалактан (используется в качестве матрицы-носителя) и селен в наноразмерном состоянии.

Цель. Изучить токсичность нового нанокомпозитного препарата селена (арабиногалактан+селен).

Материалы и методы исследования. Исследования проводили согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) исследованию новых фармакологических веществ [8], с соблюдением правил работы с экспериментальными животными (Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных – приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г., №755; Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации, 2000 г.). Исследования проведены на 60 мышах (30 самцов, 30 самок), массой 20–22 г, выращиваемых в виварии Научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока. Животные были разделены на 6 групп. Все животные получали препараты *per os*, первые 6 ч после дачи препарата за животными вели непрерывное наблюдение. Животные первой группы получали селенит натрия (токсическая доза селенита натрия) в дозе 4,56 мг Se/kg – контрольная группа, животные второй группы получали 9,12 мг Se/kg, животные третьей группы – 9,50 мг Se/kg. Исследуемый препарат давали начиная с дозы 9,12 мг Se/kg и далее увеличивали дозу в 2 раза, т.е. 4-я группа – наноселен в дозе, эквивалентной по содержанию селена в препарате селенита натрия (9,12 мг Se/kg); 5-я группа – наноселен (20 мг Se/kg); 6-я группа – наноселен (40 мг Se/kg). За животными вели наблюдение 14 дней.

Результаты исследования. Результаты изучения токсичности исследуемого препарата на мышах представлены в таблице. Изучаемый композитный препарат (арабиногалактан + наноселен) в дозе 9,12 мг

Se/kg не вызвал смерть ни одной мышки; в дозе 20 мг Se/kg – все мыши опытной группы остались живы; доза 40 мг Se/kg также не явилась летальной для животных. Препарат сравнения, селенит натрия, вызывает 100 %-ю гибель мышей в дозе 9,50 мг Se/kg.

Острая токсичность наноселена и селенита натрия

| Доза наноселена, мг Se/ кг | Гибель животных, % | Доза селенита натрия | Гибель животных, % |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| 9,12 | - | 4,56 | 16,7 |
| 20 | - | 9,12 | 50 |
| 40 | - | 9,50 | 100 |

Действительно, полученные нами данные свидетельствуют о более низкой токсичности наноселена и схожи с данными отечественных и зарубежных коллег. Так, на кафедре терапии и фармакологии Ставропольского государственного аграрного университета было установлено, что при внутрибрюшинном введении препарата наноселена LD₅₀ мышей составляет 32,9 ± 0,3 мг/кг. Для сравнения, соответствующий показатель для селенита натрия – 10 мг/кг [10].

В патенте [6] токсичность препаратов на основе наноселена на разных полимерах определяется следующим образом (мг Se/ кг): для азотсодержащего полимера поливинилпирролидона LD₅₀ – 25,38, а LD₁₀₀ – 44,18; для желатина LD₅₀ – 17,31, а LD₁₀₀ – 36,15; для хитозана LD₅₀ – 22,73, а LD₁₀₀ – 39,93; токсичность препарата сравнения – селенита натрия – составила LD₅₀ – 5,13, а LD₁₀₀ – 9,23.

Китайские исследователи доказали, что LD₅₀ для наноселена (БСА) составила 113,0 мг Se/kg, в то время как LD₅₀ селенита натрия – 15,7 мг Se/kg [30]. Таким образом, острая токсичность селена в наноразмерной форме в 7 раз ниже селенита натрия на основе дозы селена.

Летальная доза органического селена в форме метилселеноцистеина – 27,5 мг Se/ кг (вызывает 100%-ю гибель мышей при пероральном введении). Однако наноселен (БСА) в дозе 36 мг Se/ кг вызывает гибель только 10 % мышей и 70 % мышей в дозе 150 мг Se/ кг [30].

Выводы. Из вышесказанного следует, что на токсичность наноселена в организме большое влияние оказывает природа матрицы-носителя – белок, полисахарид или азотсодержащее основание, а также пути введения. Но тем не менее значительно снижена токсичность селена, когда он представлен в наноразмерном состоянии.

Литература

1. Ветеринарная токсикология с основами экологии: учеб. пособие / под ред. М.Н. Аргунова. – СПб.: Лань, 2007. – 416 с.
2. Георгиевский В.И., Анненков П.Н., Самохин В.Т. Минеральное питание животных. – М.: Колос, 1979. – 471 с.
3. Зайцев С.Ю., Конопатов Ю.В. Биохимия животных. Фундаментальные и клинические аспекты: учеб. – СПб.: Лань, 2004. – С. 271–272.
4. Пат. 2485964 Рос. Федерация: кл.А61К35/20; А61К33/04; А61Р37/02; В82В1/00. Иммуностимулирующая композиция для животных / С.В. Козлов, В.С. Степанов, А.С. Фомин [и др.]. – Заявители и патентообладатели С.А. Староверов, А.А. Волков. – 2012100596/15; заявл. 10.01.2012; опубл. 27.06.2013, Бюл № 18. – 1 с.
5. Пат. 2250099 Рос. Федерация: МПК⁷ кл. А61К009/08; А61К033/04; А61К031/07; А61К035/78. Комплексный препарат семакур-А / А.Б. Саморядова, Е.Н. Вергейчик. – Заявители и патентообладатели ООО «БиоТЭП». – 2002132915/15; заявл. 06.12.2002; опубл. 20.04.2005, Бюл. № 11. – 2 с.
6. Пат.2392944 Рос. Федерация МПК⁷ кл А61К031/785; А61К033/04; А61Р003/02. Препарат для лечения и профилактики нарушения обмена селена для сельскохозяйственных животных / В.А. Оробец, А.В. Серов, В.А. Беляев [и др.]. – Заявители и патентообладатели ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет». – 2008137463/15; заявл. 18.09.2008; опубл. 27.06.2010. – 2 с.
7. Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека // Сиб. мед. журн. – 1999. – Т. 18, № 3. – С. 16–22.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

9. Пат. 2242234 Рос. Федерация МПК⁷ кл. А61К033/04; А61К035/78; А61Р037/02. Способ получения наномолекулярного селенопротеина, обладающего иммуностропным и метаболическим действием / Ю.А. Новицкий, М.Ю. Новицкий. – Заявители и патентообладатели Ю.А. Новицкий, М.Ю. Новицкий. – 2003136035/15; опубли. 20.12.2004.
10. Новый биологически активный препарат на основе наночастиц селена / А.Г. Храмцов, А.В. Серов, В.П. Тимченко [и др.] // Вестник Сев-КавГТУ. – 2010. – № 4 (25).
11. Хеннинг А. Минеральные вещества, витамины, биостимуляторы в кормлении сельскохозяйственных животных / пер. с нем. Н.С. Гельман; под ред. А.Л. Падучевой, Ю.И. Раецкой. – М.: Колос, 1976.
12. *Baughman T.A.* Elemental mercury spills // *Environmental Health Perspectives*. – 2006. – Vol. 114. – P. 147–152.
13. *Celo V., Lean D.R.S., Scott S.L.* Abiotic methylation of mercury in the aquatic environment // *Science of the Total Environment*. – 2006. – Vol. 368. – P. 126–137.
14. *Clarkson T.W., Magos L., Myers G.J.* The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 349. – P. 1731–1737.
15. *Corazza A., Boffito C.* Mercury dosing solutions for fluorescent lamps // *Journal of Physics D-Applied Physics*. – 2008. – Vol. 41.
16. *Eckelman M.J., Anastas P.T., Zimmerman J.B.* Spatial Assessment of Net Mercury Emissions from the Use of Fluorescent Bulbs // *Environmental Science & Technology*. – 2008. – Vol. 42. – P. 8564–8570.
17. *Engelhaupt E.* Do compact fluorescent bulbs reduce mercury pollution? // *Environmental Science & Technology*. – 2008. – Vol. 42. – P. 8176–8176.
18. *Garnett M.C., Kallinteri P.* Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles // *Occupational Medicine-Oxford*. – 2006. – P. 307–311
19. *Gilbert S.G., Grantwebster K.S.* Neurobehavioral Effects of Developmental Methylmercury Exposure // *Environmental Health Perspectives*. – 1995. – Vol. 103. – P. 135–142.
20. *Griffiths C., McGartland A., Miller M.* A comparison of the monetized impact of IQ decrements from mercury emissions // *Environ Health Perspect*. – 2007. – Vol. 115. – P. 841–847.
21. Reduction of mercury loss in fluorescent lamps coated with thin metaloxide films / *V.D. Hildenbrand, C.J.M. Denissen, A.J.H.P. Van der Pol* [et al.] // *Journal of the Electrochemical Society*. – 2003. – Vol. 150. – P. H147–H155.
22. *Jang M., Hong S.M., Park J.K.* Characterization and recovery of mercury from spent fluorescent lamps // *Waste Management*. – 2005. – Vol. 25. – P. 5–14.
23. Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents / *N.C. Johnson, S. Manchester, L. Sarin* [et al.] // *Environmental Science & Technology*. – 2008. – Vol. 42. – P. 5772–5778.
24. Psychological effects of low exposure to mercury vapor: application of a computer-administered neurobehavioral evaluation system / *Y.X. Liang, R.K. Sun, Y. Sun* [et al.] // *Environ Res*. – 1993. – Vol. 60. – P. 320–327.
25. Love Sarin. Nano-Selenium: Novel Formulations for Biological and Environmental Applications A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy In the Division of Engineering at Brown University Providence, Rhode Island. – May 2010.
26. *Nel A., Xia T., Madler L.* Toxic potential of materials at the nanolevel // *Science Magazine*. – 2006. – Vol. 311. – P. 622–627.
27. *Ralston N.* Nanomaterials: Nano-selenium captures mercury // *Nature Nanotechnology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 527–528.
28. *Smith I., Hogan J.* Vitamin E and selenium can help lower incidence of mastitis // *Zarge anim. Veter*. – 1988. – 43, 6. – P. 20–24.
29. *Spasic M.B., Spasic Z.S., Buzadzic B.* Effect of term exposure to cold on the antioxidant defense system in the rat // *Free Rad. Biol. Med*. – 1993. – № 3. – P. 291–299.
30. *Zhang J., Wang X., Xu T.* Elemental selenium at Nano Size (Nano-Se) as a potential chemopreventive Agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with Se-Methelselenocysteine in mice // *Toxicological sciences*. – 2008. – № 101 (1). – P. 22–30.

