N E W S
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL
ISSN 2224-5308
Volume 6, Number 318 (2016), 53 – 59

M. M. Burkitbayev[1], R. A. Islamov[2*], T. S. Kustova[2], G. A. Kon[2], A. N. Sabitov[2], A. I. Ilin[2]

[1]Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan,
[2]Scientific Center for Anti-Infectious Drugs, Almaty, Kazakhstan.
*E-mail: renatislamov@gmail.com

THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF NANOSULFUR

Abstract. Acute oral toxicity of nanosulfur size of about 75 nm was studied in female's mice. LD_{50} values were between 300–2000 mg/kg for females in mice. Toxic signs were manifested in the form of depression locomotor activity. The thoracic and abdominal cavities were meticulously examined. At necropsy and histology we revealed flatulence colon, dystrophic changes in the liver and kidneys. Hepatocytes are filled with small and medium-sized lipid droplets. These results indicate that nanosulfur more toxic than powdered sulfur.

Keywords: nanosulfur, nanomaterial, acute toxicity, nanotoxicology.

УДК 546.22-121+ 544.773.422+57.016+615.9

М. М. Буркитбаев[1], Р. А. Исламов[2*], Т. С. Кустова[2], Г. А. Кон[2], А. Н. Сабитов[2], А. И. Ильин[2]

[1]РГП «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Казахстан,
[2]АО «Научный центр противоинфекционных препаратов», Алматы, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАНОСЕРЫ

Аннотация. Острую токсичность при пероральном введении наносеры размером около 75 нм изучали на самках мышей. Было показано, что средняя смертельная доза находилась в диапазоне 300–2000 мг/кг. Наблюдались токсические симптомы в виде снижения активности животных. При некропсии и гистологическом исследовании обнаружили вздутие толстого кишечника, дистрофические изменения в печени и почках. Гепатоциты содержали мелкие и средние жировые капли. В результате было установлено, что наносера токсичнее, чем молотая сера.

Ключевые слова: наносера, наноматериал, острая токсичность, нанотоксикология.

Введение. Широкая активность против бактерий, грибков, а также в отношении насекомых, паразитирующих на кожных покровах, показана для наночастиц серы. Степень этой эффективности зависит от полиморфизма, размеров и формы серы. При этом относительно низкая токсичность элементарной серы для клеток млекопитающих делает наночастицы серы весьма перспективными для получения на их основе антимикробных препаратов [1-4]. Есть также данные о противоопухолевой активности элементарной серы [5]. Однако если токсичность осажденной микрокристаллической серы хорошо изучена, то её наноформа требует глубоких исследований [6]. Известно, что структура и компоновка атомов или молекул в кристалле оказывают влияние на биологическую активность фармацевтических субстанций [7]. Помимо полиморфизма кристаллов, размеры частиц также влияют на свойства вещества. Показано, что от размера частиц серы, селена, цинка, меди, титана зависит их биологическая доступность, активность и токсичность, причём не во всех случаях эта зависимость линейная [8-17]. В связи с этим было проведено исследование острой токсичности наносеры размером частиц около 75 нм на лабораторных мышах.

Материалы и методы исследования. Исследуемое вещество – наносера с размерами блоков когерентного рассеяния 75 нм [18]. В качестве носителя использовали дистиллированную воду.

Острую токсичность исследовали на белых аутбредных самках мышей массой 20-24 г в соответствии с методическими рекомендациями Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) No. 423 [19]. Класс токсичности оценивали по системе классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС, англ. GHS) [19]. Раствор наносеры вводили внутрижелудочно однократно с помощью зонда в объеме 0,5 мл. Животных содержали в условиях вивария РГКП «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга». Мыши находились в клетках с подстилкой из древесной стружки, предварительно выдержанной под воздействием УФ лучей. Подстил меняли 2 раза в неделю. Температура окружающей среды составила 21±2 °С, влажность 50±10 %, искусственный световой режим 12:12. Для животных была подобрана смешанная диета, включающая преимущественно корма, содержащие натуральные ингредиенты (корнеплоды, зерно). Кормление животных проводили 2 раза в день в одно и то же время суток. Доступ к воде был *ad libitum*. Маркировку животных осуществляли отметкой маркером участка шерсти на конечностях, спине и голове. Эвтаназию проводили с соблюдением правил гуманного обращения с лабораторными животными в CO_2 камере, содержащей 70 % CO_2 при скорости потока 30 л/мин (протокол этической комиссии № 38 от 26.10.2015 г). При некропсии изучали легкие, сердце, селезенку, печень, почки, желудочно-кишечный тракт. Органы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике [20]. Из парафиновых блоков делали срезы толщиной 5-7 микрон на полуавтоматическом микротоме ERM3000, срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты исследовали при помощи микроскопа прямого света DM1000 (Leica, Германия).

Математическую обработку полученных результатов проводили в Microsoft Excel-2010. После получения первичных данных, независимо от эксперимента, высчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. Для выявления достоверности различий между экспериментальными значениями использовали коэффициент Стьюдента. Значения достоверности $P>0,05$ считали не существенными.

Результаты и обсуждение. После внутрижелудочного введения наносеры в дозе 2000 мг/кг в течение первых трех часов умерла одна мышь, в течение первых суток – вторая. Сразу после введения и до 2 суток у животных реакция на внешние раздражители была значительно снижена. Мыши забились в угол клетки и практически не двигались. Дыхание было учащенное. При вскрытии брюшной полости погибших мышей обнаружили вздутие петель толстого кишечника (рисунок 1).

Рисунок 1 – Некропсия брюшной полости мыши, получившей 2000 мг/кг наносеры

Пищевод проходим и без изменений. Двенадцатипёрстная кишка и тонкий кишечник без каких-либо патологических изменений. Содержимое желудка светло-жёлтого цвета с незначительным серым оттенком, со слабым запахом сернистого газа, что указывает на взвесь наносеры. Одно животное выжило, и было оставлено до окончания эксперимента. На 15 сутки животное было подвергнуто эвтаназии и некропсии (рисунок 2).