

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СО ВЗРОСЛЫМИ МЫШАМИ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИЕМЕ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ

Петрицкая Е.Н., Абаева Л.Ф., Рогаткин Д.А.

*ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского,
г.Москва, Россия, Лаборатория медико-физических исследований*

В статье приводятся результаты экспериментов по определению токсичности коллоидного раствора наночастиц серебра при пероральном введении экспериментальным животным. Описаны экспериментальные данные, отражающие состояние здоровья животных, изменения веса, кислотно-щелочного состояния и газов крови, электролитного баланса крови при приеме наночастиц серебра в течение месяца. Проведена сравнительная оценка влияния наночастиц серебра на животных в зависимости от их возраста.

Введение

Современные нанотехнологии обладают огромным потенциалом. Однако новые научные достижения не только способствуют развитию экономики, науки и техники, повышению качества жизни человека, но и постоянно ставят ряд задач, относящихся к проблеме опасного воздействия на здоровье людей новых материалов, технологий и производств. В полной мере сказанное можно отнести и к наночастицам, а также к разнообразным наноматериалам на их основе. И первые люди, которые сталкиваются с наночастицами, причем в наиболее высоких их концентрациях, являются

работники предприятий, производящих эти наночастицы. В процессе производства наночастиц и их использования в технологических циклах других производств рабочие этих производств постоянно находятся в контакте с этими частицами. Благодаря своим уникальным размерам наночастицы, по данным ряда авторов, легко проникают в организм человека через защитные барьеры (эпителий, слизистые, гематоэнцефалический, гематоплацентарный и т.п.), респираторную систему, желудочно-кишечный тракт и могут накапливаться в организме в достаточно больших токсических дозах, что может быть опасно для жизни и

здоровья людей, может приводить к развитию у рабочих профессиональных заболеваний, их инвалидизации и т.д. [1–5, 7].

Однако сегодня однозначно охарактеризовать различные наночастицы с точки зрения их потенциальной опасности для здоровья человека весьма затруднительно [6, 7]. Не исключено, что в ряде случаев проблема токсичности наночастиц, возможно, преувеличивается. Например, большинство экспериментов на животных выполняется в условиях, когда контакт наноматериалов с живым организмом моделируется их принудительной имплантацией, внутривенным или внутрибрюшинным введением [2, 3]. Это очень далеко от естественных условий контакта человека с наночастицами. Поэтому получаемые в таких экспериментах данные не обязательно отражают реальную картину возможного их воздействия на человека [6, 7]. Тем не менее, опасность токсичности наночастиц для человека остается, особенно в случае длительного, хронического контакта с наночастицами [7, 8]. Длительное время контактировать с наночастицами могут очень многие: рабочие, занятые в их серийном производстве, рабочие других производств, например, косметических, которые используют в своей продукции наночастицы в качестве одного из исходных компонентов, даже представители науки, исследующие те или иные свойства наночастиц в научных целях. В профпатологии давно известно, что короткий (острый) контакт с вредными веществами бывает опасен, как правило, лишь при достаточно больших разовых дозировках. А вот длительный хронический контакт за счет эффекта накопления может оказаться весьма неблагоприятным даже при очень умеренных ежедневных дозировках. Более того, особые, не встречающиеся в естественной среде физико-химические свойства наночастиц и их потенциальная возможность преодолевать защитные барьеры организма, ставит новый фундаментальный вопрос о возможности встречи человечества с новыми нозологическими формами профессиональных заболеваний, которые ранее были не известны. Это обстоятельство требует проведения углубленных исследований возможного появления новых профзаболеваний у работников nanoиндустрии [6, 7, 8, 9]. Причем исследования применительно к профпатологии должны проводиться в условиях, максимально приближенных к возможным условиям контакта рабочего с наночастицами на производстве.

Целью нашего исследования явилось изучение вопросов токсичности наночастиц серебра в эксперименте с взрослыми мышами при длительном пероральном приеме коллоидных растворов наносеребра.

Материалы и методы

Наиболее вероятными естественными путями проникновения наночастиц в организм человека у перечисленных выше категорий работников являются пути питания и пути дыхания. Изучение ингаляционного пути сегодня несколько затруднено в виду отсутствия метрологически надежных датчиков концентрации наночастиц в воздухе. Это послужило отправной точкой в выборе способа введения наночастиц в нашем эксперименте – длительное пероральное введение раствора наночастиц, когда концентрация наночастиц в растворе заранее известна с большой точностью.

Почему именно наночастицы серебра (Ag)? Они являются сегодня одними из наиболее активно применяемых в производстве, широко применяются в косметических товарах, в легкой, пищевой и химической промышленности. Кроме того, широко распространенное мнение о возможном бактерицидном действии наночастиц серебра привело к выбросу на рынок большого количества различных «антибактериальных» препаратов и пищевых продуктов на их основе [6, 7, 8]. Поэтому изучение возможной потенциальной токсичности наночастиц серебра для здоровья людей, особенно занятых в их производстве, весьма актуально. Чисто теоретически, по сравнению с серебром макроразмеров, наночастицы Ag могут потенциально проявлять гораздо большую токсичность. Механизм развития токсичности наносеребра может быть связан с окислительным стрессом, нарушением функций митохондрий и увеличением проницаемости мембраны [1]. Однако в целом вопрос о токсичности наночастиц серебра для рабочих в промышленности остается открытым [6, 9]. А экспериментальные данные, полученные различными авторами о влиянии наночастиц серебра, в литературе достаточно противоречивы, что возможно является следствием применения их различных концентраций, размерностей, формы [10–11].

Одна из возможных проблем – возраст используемых в эксперименте лабораторных животных. В наших предыдущих исследованиях использовались молодые мыши трехнедельного возраста. Одна мышь в среднем выпивала за день 2,36 мл без достоверной разницы между группами, что соответствует физиологической норме. Животные получали суточные нормы кормовых продуктов. В среднем вторая группа животных получила 8,125 мг, а третья группа – 16,75 мг наночастиц серебра, четвертая группа – 32 мг наночастиц серебра в течение месяца, что соответствует поглощенной дозе 54,1 мг/кг и 111,6 мг/кг и 213,3 мг/кг на 1 кг веса животного во 2, 3 и 4 группах (в пересчете на одну мышь 1,8 мг/кг, 3,7 мг/кг и 7,1 мг/кг в день). По данным ранее проведенных исследований [6], не отмечено выраженной токсичности наночастиц серебра в рамках условий нашего эксперимента.

Возможно, это связано с тем, что молодой организм лучше справляется с заболеваниями и внешними неблагоприятными воздействиями за счет более активной работы всех защитных систем организма. На втором этапе исследования проводилось изучение влияния наночастиц серебра на репродуктивную функцию самок, состояние здоровья и количество полученного потомства в группах животных, получавших наночастицы. Надо отметить, что во всех 4 группах животных не отмечено достоверного различия по количеству и состоянию здоровья приплода (в среднем от 7 до 9 детенышей) в 1 и 2 потомстве.

Однако этот возраст животных соответствует возрасту примерно 3 годам человека. Между тем, средний возраст рабочих, занятых в промышленности, по данным по Московской области составляет 46–48 лет. В этом возрасте токсическое влияние наночастиц можно расценить наличием возрастных изменений в органах. А молодой организм, как известно, лучше справляется со многими заболеваниями и внешними неблагоприятными воздействиями за счет более активной работы всех защитных систем организма. Поэтому в данном исследовании нами для сравнения были задействованы взрослые животные 1,5 года, что соответствует, примерно, возрасту трудоспособного населения.

Как и в предыдущем исследовании, мы использовали наночастицы серебра, полученные импульсным электродуговым методом. В эксперименте было использовано коллоидное серебро «Серебряный щит» производства ООО «Фрактал-М» с концентрацией наночастиц 50 мг/л. Определение формы и размера наночастиц серебра проводили оптическим методом и различного вида методами микроскопии на предприятии-изготовителе (ООО «Фрактал М»).

Экспериментальные животные – 1,5 годовалые нелинейные мыши-самки ICR весом 32–34 г – получали вместо питьевой воды на фоне суточных норм кормовых продуктов коллоидный раствор наночастиц Ag (15 нм) в концентрациях 25 и 50 мг/л полученные нами данные о влиянии коллоидного наносеребра на организм экспериментальных животных указывают на отсутствие токсического воздействия наночастиц серебра. Следует отдельно отметить, что поглощенные дозы наночастиц серебра в нашем эксперименте (54,1 мг/кг и 111,6 мг/кг и 213,3 мг/кг) резко отличаются от доз, указанных в [1, 5] (от 3000 до 11600 мг/кг). Для достижения таких больших дозировок при пероральном введении животные должны были бы пить исследуемый раствор 3–3,5 года, так как у мыши желудок вмещает только 1–1,5 мл жидкости, но средняя продолжительность жизни мыши всего 1,5–2,5 года. Более сильной концентрации раствор коллоидного серебра получить можно, однако он будет седиментационно и агрегативно не

устойчив на время проведения эксперимента. Или же при изготовлении раствора необходимо будет использовать поверхностно активные вещества, которые могут повлиять и исказить эксперимент на токсичность. Поэтому непонятно, как можно достичь дозировок, указанных в [1, 5] при пероральном введении. Кроме того, такие дозировки оказываются неактуальными для человека, так как невозможно реально представить себе ситуацию потребления человеком внутрь концентрированных растворов коллоидного серебра постоянно на протяжении длительного времени.

Серебро – тяжелый металл, и его насыщенные растворы не полезны человеку: предельно допустимая концентрация серебра – 0,05 мг/л. При приеме 2 г солей серебра возникают токсические явления, а при дозе в 10 г вероятен летальный исход. Кроме того, если превышать предельную дозу в течение нескольких месяцев, возможно постепенное накопление металла в организме [1].

Длительность проведения исследований – 1 месяц. В пересчете на продолжительность жизни животного это соответствует длительности контакта рабочего на производстве в количестве трех лет.

В ходе исследований оценивалось состояние здоровья экспериментальных животных (внешний вид, вес, аппетит, поведение). Проводились анализы на электролитный баланс крови, газы крови и кислотно-щелочное равновесие. Анализы на газы крови проводились раз в неделю на микроанализаторе OPTI CCATS. В эксперименте участвовали три группы животных: первая группа – контрольная, вторая группа – концентрация раствора коллоидного серебра 25 мг/л, третья группа – с концентрацией 50 мг/л. В каждой группе было по 10 мышей.

Результаты и обсуждение

В ходе проведения исследований были получены следующие результаты. Рис.2 и рис.3 показывают изменение набора веса у молодых и взрослых животных. Рис.4–6 демонстрируют измене-



Рис.1 Экспериментальные животные

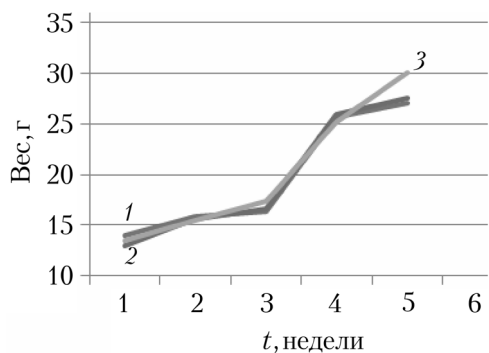


Рис.2. Изменение веса у молодых животных после приема наночастиц серебра в течение месяца: контрольная группа – зеленая кривая; экспериментальные группы концентрации 25 мг/л – синяя и 50 мг/л – красная кривые соответственно

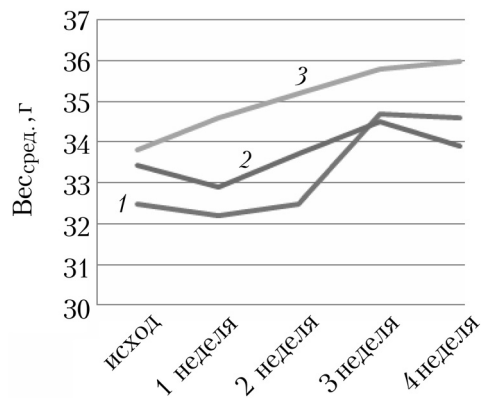


Рис.3. Изменения веса у взрослых мышей при приеме наночастиц серебра

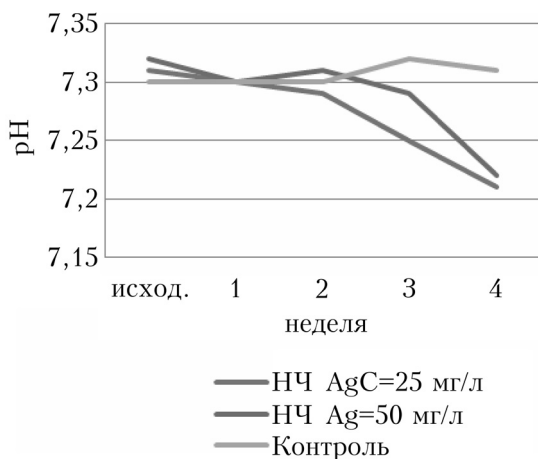


Рис.4. Изменения pH крови при приеме НЧ Ag

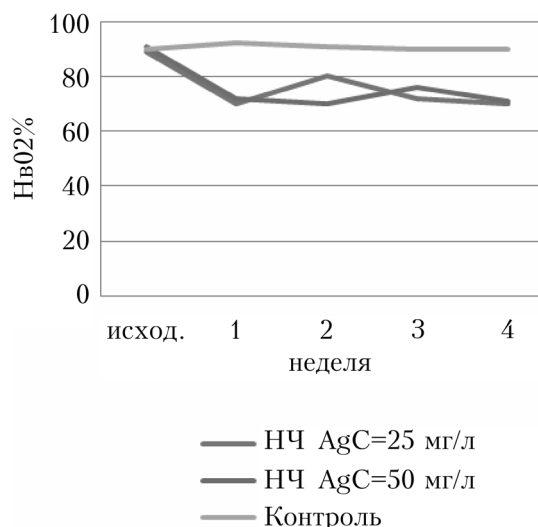


Рис.5. Изменения Hb O₂ при приеме НЧ Ag

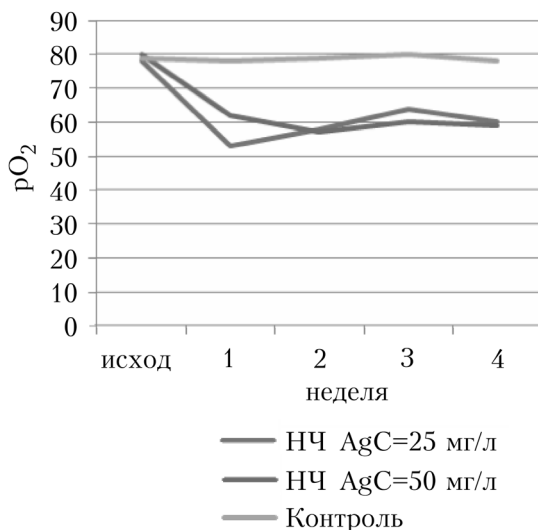


Рис.6. Изменения pO₂ при приеме НЧ Ag

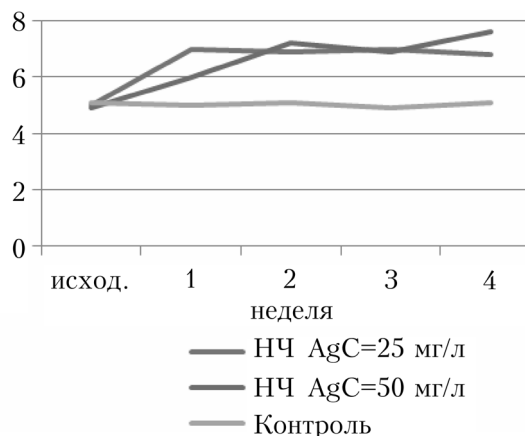


Рис.7. Изменения K+ при приеме НЧ Ag

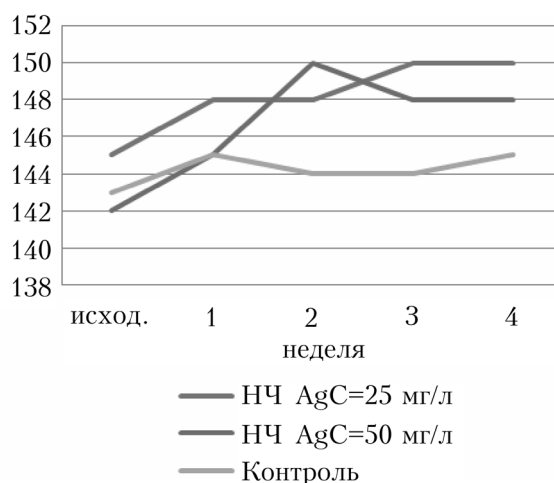


Рис.8. Изменения Na^+ при приеме НЧ Ag

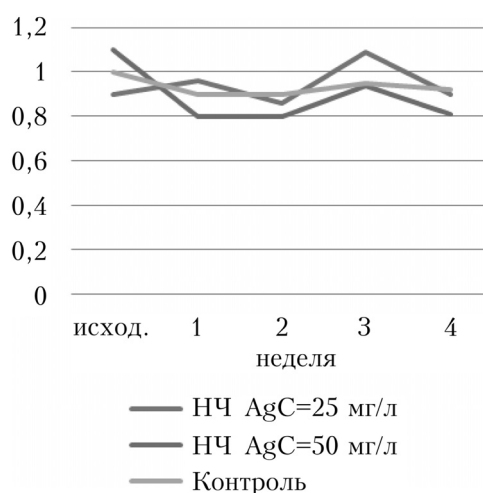


Рис.9. Изменения Ca^{++} при приеме НЧ Ag

ния рН и газов крови, а рис.7–9 – электролиты крови (калий, натрий и кальций). Графические данные даны за весь период наблюдения (1 месяц). Из рис.2, рис.3 видно, что у молодых мышей набор веса у всех экспериментальных групп был практически одинаковым, а у взрослых животных контрольная группа мышей все-таки набирала вес активнее, чем группы, получавшие наночастицы серебра.

Внешний вид и поведение экспериментальных групп животных практически не отличалось по сравнению с контрольной группой, не было отмечено гибели животных в экспериментальных группах. Во второй и третьей группе взрослых мышей наблюдалась уже через неделю приема тенденция к снижению рН крови, к 4 неделе приема – до 7,22 (рис.4), снижение pO_2 до 60 мм рт.ст. (рис.5) и снижение насыщения крови кислородом до 70% (рис.6) с незначительным повышением pCO_2 крови, увеличение содержания ионов калия и натрия наблюдалось уже через неделю приема (рис.7, рис.8), а содержание ионов кальция оставалось в пределах нормы (рис.9). При повышении уровня pCO_2 снижается насыщение крови кислородом, что можно объяснить фактором снижения сродства гемоглобина к кислороду в условиях ацидоза. Данные изменения можно расценить, как токсическое влияние на функциональное состояние почек, одной из функций которых является регуляция кислотно-щелочного равновесия в организме.

Заключение

Полученные нами данные о влиянии коллоидного серебра на организм взрослых экспериментальных животных указывают на то, что, с одной стороны, наблюдаются изменения в составе кислотно-щелочного равновесия и газов крови, а, с другой стороны, что общие физиологические пока-

затели не отличались значимо от контрольной группы (поведение, аппетит, внешний вид и т.д.). Возможно, для проявления нарушений общефизиологических показателей требуется более длительное время приема наночастиц серебра, однако, что можно будет учесть в дальнейших экспериментальных исследованиях.

Список литературы

1. Мосин О.В. Физиологическое воздействие наночастиц серебра на организм человека. // «NanoWeek», 2008, №3, с.34–37.
2. Богословская О.А. с соавт. // «Вестник» ОГУ №2, 2009.
3. Глушкова А.В. с соавт. Методологические проблемы изучения и оценки био- и нанотехнологий в экологии человека и гигиене окружающей среды // М.: мат. пленума, 2007.
4. Гребенников Е.П. Проблемы разработки промышленных нанотехнологий // Нанотехнологии, экология, производство. 2010, №3(5), с.84–87.
5. Hong R. et al. // Chemical Engineering Journal. 2006, 119(2–3), p.71–81.
6. Петрицкая Е.Н., Абаева Л.Ф., Рогаткин Д.А. и др. // Альманах клинической медицины, 2011, №25, с.9–13.
7. Измеров Н.Ф., Ткач А.В., Иванова Л.А. Нанотехнологии и наночастицы – состояние проблемы и задачи медицины труда // Медицина труда и промышленная экология, №8, 2007, с.1–5.
8. Рогаткин Д.А., Смирнова О.Д. Наносеребро и микроорганизмы // Химия и жизнь», №10, 2012, с.38–41.
9. Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Любченко П.Н. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра // Альманах клинической медицины, 2010, №22, с.10–16.
10. Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А. // Российские нанотехнологии, 2011, №1–2, т.6, с.39–59.
11. Jafar A.I. et al, International Journal of Nanomedicine, 2011, 6, p.1117–1127.