

ЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ПЕЧЕНИ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ ELEMENTAL COMPOSITION OF LIVER AT REPEATED ADMINISTRATION OF COPPER NANOPARTICLES

Е.А. Сизова^{1*}, *С.А. Мирошников*¹, *С.В. Лебедев*¹, *Н.Н. Глущенко*²
E.A. Sizova^{1*}, *S.A. Miroshnikov*¹, *S.V. Lebedev*¹, *N.N. Glushchenko*²

¹ Оренбургский государственный университет, Оренбург

² Институт энергетических проблем химической физики РАН, Москва

¹ Orenburg State University, Orenburg, Russia

² Institute of Energetic Problems of Chemical Physics, RAS, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наночастицы меди, печень, минеральный состав

KEY WORDS: copper nanoparticles, liver, mineral composition

РЕЗЮМЕ: В работе представлены результаты исследований влияния наночастиц меди на минеральный состав печени при различной степени нагрузки ими организма. Установлено изменение микроэлементного статуса печени и увеличение соотношения микроэлементов в сторону элементов, обладающих геноповреждающим действием.

ABSTRACT: The results of studies on the effect of copper nanoparticles on the mineral composition of the liver with varying degrees of stress the body. Change of mineral status of the liver and shift of trace element ratio towards increase in the elements having genotoxic effects has been found.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых лекарственных средств на основе наноматериалов является одним из направлений современной нанотехнологии. Так, созданы повязки на основе наночастиц серебра. По данным исследователей, разработанные повязки обладают высокой эффективностью, ускоряя заживление ожогов, ран, экземы, угревой сыпи (Wright et al., 2002; Рахметова и др., 2010). Это объясняется особенностью действия наночастиц металлов на организм, способностью легко проникать во все органы и ткани, в биотических дозах стимулировать обменные процессы и т.д. (Глущенко и др., 2002). В тоже время перечисленные особенности наночастиц могут оказывать

на живые системы такое действие, которое будет способствовать развитию различных патологических состояний и даже приводить к гибели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на белых крысах-самцах линии Wistar массой 150–180 г, которым внутримышечно вводили водную суспензию наночастиц меди с периодичностью 1 раз в неделю в дозе 2,0 мг/кг массы животного. Наночастицы меди получали методом высокотемпературной конденсации на установке Миген-3 (Жигач и др., 2000). Отбор проб для исследования проводили через 1 сут., 7 сут. после I инъекции, 7 сут. после II, III, XII инъекций. Микроэлементный анализ (25 элементов) образцов тканей проводили в лаборатории АНО «Центр биотической медицины», г. Москва (аттестат аккредитации ГСЭН.RU. ЦОА.311, регистрационный номер в Государственном реестре РОСС RU. 0001.513118 от 29 мая 2003г.). Результаты исследований обрабатывали статистически, используя пакеты компьютерных программ MS Excel, Statistica 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследования влияния увеличивающейся нагрузки наночастиц меди на организм и его микроэлементный статус были использованы наночастицы со следующими физико-химическими характеристиками: средний размер наночастиц меди, имеющих сферическую форму, составляет $103,0 \pm 2,0$ нм; кристаллической меди в ядре час-

*Адрес для переписки: Сизова Елена Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры общей биологии ОГУ; 460018, г. Оренбург, пр. Победы, д. 13, каб. 215; E-mail: Sizova.L78@yandex.ru

тиц содержится $96,0 \pm 4,5\%$, меди оксида $4,0 \pm 0,4\%$; толщина оксидной пленки на поверхности наночастиц 6 нм (Жигач и др., 2000; Глущенко и др., 2002). Фармакотоксическая зона начинается с дозы 10 мг/кг (МПД) массы животного, ЛД₅₀ составляет 15 мг/кг массы животного, ЛД₁₀₀ – 30 мг/кг массы животного (Богословская и др., 2006). Учитывая эти данные, для наших исследований была выбрана однократная доза введения 2 мг/кг массы животного, позволяющая при 5-кратном введении наночастиц меди достичь МПД – 10 мг/кг массы животного, при 12-кратном введении – дозу, близкую к ЛД₁₀₀ – 24 мг/кг массы животного.

Однократное введение меди приводит к резкому увеличению ее концентрации (на 293% по сравнению с контролем) в печени через сутки после введения. Это связано с активным поступлением самих наночастиц меди в печень. Причем, система гомеостатического регулирования уровня меди эффективно справляется с поступающими наночастицами, и через 7 суток после первого и второго введения уровень меди в ткани равен 81% и 101% по сравнению с контролем соответственно. Дальнейшее увеличение нагрузки меди на организм приводит к повышению концентрации меди в ткани: после 3-й (суммарная доза 6 мг/кг) и 12-й (суммарная доза 24 мг/кг – близкая к токсичной) инъекций на 29% и 63% выше контроля. Следовательно, при усилении нагрузки меди на организм в виде наночастиц происходит увеличение уровня меди в печени.

Известно, что в системе регуляции уровня микроэлементов в организме большое значение принадлежит взаимоотношениям элементов, носящим конкурентный или неконкурентный характер. Еще в 1970 г. Хилл выдвинул гипотезу, что «физически и химически похожие элементы будут антагонистами в биологических системах» (Hill, Matrone, 1970). Эта работа положила начало многочисленным исследованиям в этой области, и на основании экспериментов были построены схемы взаимоотношений элементов в живых системах (Davies, 1974; Кудрин, Жаворонков, 1998; Скальный, Рудаков, 2004; Калетина, Калетин, 2007; Оберлис и др., 2008).

Рассмотрим с этих позиций изменение микроэлементов в печени при введении наночастиц меди. Через сутки после первой инъекции наночастиц в печени животных происходит резкое в 2,93 раза увеличение содержания меди, которое приводит к снижению содержания железа (1 сут., 7 сут. после I инъекции), кальция (1 сут. после I инъекции), цинка (7 сут. после I инъекции), кадмия (на 85%), кобальта (на 23%), олова (67%). Снижение уровня железа способствует увеличению в 2,33 раза концентрации йода, на 9,0% содержания селена, на 17% концентрации марганца в ткани. В ответ на увеличение концентрации селена происходит снижение уровня свинца, мышьяка и кадмия, причем уровень кадмия падает на

75% по сравнению с контролем, но не изменяет содержание ртути. Такое выраженное снижение концентрации кадмия происходит не только за счет увеличения селена, но благодаря антагонистическим отношениям с медью. Повышение содержания йода способствует незначительному на 9% снижению концентрации кальция по сравнению с контролем. При этом содержание магния уменьшается на 3%, что в свою очередь сопровождается увеличением содержания калия на 36% по сравнению с контролем и, как следствие, – снижением концентрации натрия на 6% по сравнению с контролем. В то же время уровень лития остается неизменным через 1 и 7 сут. после введения меди. Содержание алюминия увеличивается на 5% через 1 сут. и на 21% через 7 сут. после I введения наночастиц меди, что приводит к снижению уровня кальция, магния, железа, однако уровень кремния при этом увеличивается. Концентрации хрома и ванадия изменяются в противофазе: содержание хрома снижается на 12%, ванадия увеличивается на 64% по сравнению с контролем. Антагонистами никеля являются элементы: кальций, цинк, железо, селен. Антагонистические отношения при введении наночастиц меди сохраняются для никеля и селена. Известно, что стронций может замещать кальций в костях. Что касается изменений содержания стронция в печени при введении наночастиц меди, то наблюдается его снижение на 12%, при этом концентрация кальция также становится меньше на 19%. Бор – синергист цинка и антагонист меди. В рассматриваемом случае увеличение уровня меди сопряжено с увеличением на 37% содержания бора в печени.

Следовательно, введение наночастиц меди стимулирует систему регуляции уровня микроэлементов, причем наблюдаемое увеличение уровня меди сразу после введения приводит к изменению концентрации 25 исследованных элементов в печени. Характер этих изменений согласован, и, за исключением нескольких элементов, амплитуда колебаний концентрации которых очень мала, например, цинка (через 1 сут. после введения содержание элемента равно контролю, через 7 сут. на 3% ниже контроля), построен на антагонистических взаимоотношениях.

Дальнейшее увеличение нагрузки (суммарная доза 4 мг/кг массы животного) наночастиц на организм не нарушает системы гомеостатического регулирования уровня микроэлементов в ткани, и антагонистические взаимоотношения микроэлементов сохраняются. После третьей инъекции (суммарная доза 6 мг/кг массы животного наночастиц, близкая к МПД – 10 мг/кг массы животного) содержание меди в печени увеличивается на 29% по сравнению с контролем, но антагонистические взаимоотношения между элементами нарушаются. Как результат, происходит увеличение концентрации следующих элементов в печени по сравнению с контролем: Fe, Zn, Mg, Na, Co, Al, Li,

K, V, I, Se, B, P, As, Sn, Cd; снижение: Ca, Si, Sr, Pb, Cr; концентрации элементов Ni, Hg не отличаются от контроля. Наконец, после 12-кратного введения наночастиц меди в организм, когда суммарная доза наночастиц меди приближается к ЛД₁₀₀, происходит увеличение концентрации всех элементов в печени, кроме йода, селена (элемента антиоксидантной защиты).

Таким образом, введение наночастиц меди приводит к изменению микроэлементного статуса печени. Дальнейшее увеличение нагрузки вплоть до дозы, близкой к ЛД₁₀₀, вызывает такой дисбаланс микроэлементов, что наблюдается увеличение соотношения микроэлементов в сторону элементов, обладающих геноповреждающим действием.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 11-04-97077 – р_поволжье_a.

ЛИТЕРАТУРА

Богословская О.А., Сизова Е.А., Полякова В.С., Мирошников С.А., Лейпунский И.О., Ольховская И.П., Глуценко Н.Н. Изучение безопасности введения наночастиц меди с различными физико-химическими характеристиками в организм животных // Вестник ОГУ. 2009. №2. С.124–127.

Глуценко Н.Н., Богословская О.А., Ольховская И.П. Физико-химические закономерности биологического действия высокодисперсных порошков металлов // Химическая физика. 2002. Т.21, №4. С.79–85.

Жигач А.Н., Лейпунский И.О., Кусков М.Л., Стоенко Н.И., Сторожев В.Б. Установка для получения и

исследования физико-химических свойств наночастиц металлов // Приборы и техника эксперимента. 2000. №6. С.122–129.

Калетина Н.И., Калетин Г.И. Микроэлементы – биологические регуляторы // Наука в России, изд. РАН, 2007. № 1. 50 с.

Кудрин А.В., Жаворонков А.А. Роль микроэлементов и кальция в регуляции апоптоза // Успехи современной биологии. 1998. 7 с.

Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.

Рахметова А.А., Алексеева Т.П., Богословская О.А., Лейпунский И.О., Ольховская И.П., Жигач А.Н., Глуценко Н.Н. Ранозаживляющие свойства наночастиц меди в зависимости от их физико-химических характеристик // Российские нанотехнологии. 2010. Т.5, №3–4. С.102–107.

Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. 272 с.

Davies N.T. Recent studies of antagonistic interactions in the aetiology of the trace element deficiency and excess // Proc Nutr Soc. 1974, 33:293–298.

Hill C.H., Matrone G. Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements // Fed Proc. 1970, 29(4):1474–1481.

Wright J.B., Lam K., Buret A.G., Olson M.E., Burrell R.E. Early healing events in a porcine model of contaminated wounds: effects of nanocrystalline silver on matrix metalloproteinases, cell apoptosis, and healing // Wound Repair Regen. 2002, 10(3):11–15.