

Таким образом, изученный гидрозолю нанокompозита пектин-Ag при однократном внутривентральном введении в организм белых крыс и мышей в дозах от 5 до 25 г/кг не вызывал их гибели, что не позволило рассчитать среднюю смертельную дозу (LD_{50}), поэтому нанокompозит пектин-Ag по параметрам острой токсичности при однократном внутривентральном введении может быть классифицирован в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [16] к веществам 4 класса опасности (малоопасные).

Внутрибрюшинное введение гидрозоля нанокompозита пектин-Ag в дозах от 500 до 15000 мг/кг не приводило к гибели подопытных животных. В интервале действующих доз от 4000 до 15000 мг/кг регистрировали проявление клинических признаков интоксикации, которые были обратимы и проходили в течение 2–3 ч после введения. Хотя величины испытываемых доз были достаточно высоки, значение LD_{50} для исследуемого нанокompозита установить не удалось, поскольку при введении препарата в максимально допустимом объеме (для белых крыс при внутрибрюшинном введении – 5,0 мл), в дозах до 15 г/кг не отмечалось гибели экспериментальных животных (таблица 2).

Таблица 2. Результаты определения острой токсичности у белых крыс при внутрибрюшинном введении гидрозоля нанокompозита пектин-Ag

Доза, мг/кг	Общее количество животных	Количество павших животных	Клиника интоксикации
500	6	0	Отсутствует
1000	6	0	Отсутствует
2000	6	0	Отсутствует
4000	6	0	Возбуждение, беспокойство
8000	6	0	Заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители
10000	6	0	Заторможенность, апатичность, затрудненное дыхание
15000	6	0	Заторможенность, затрудненное дыхание, мелкая дрожь в теле

Отсутствие гибели в течение 14 дней наблюдения животных при однократном внутрибрюшинном введении белым крысам доз гидрозоля нанокompозита пектин-Ag в пределах от 500 до 15000 мг/кг позволяет отнести изучаемый наноразмерный композит по показателю среднесмертельной дозы (LD_{50}) к практически нетоксичным/безвредным веществам (5 класс опасности по классификации Сидорова К.К. (1977) [18] и VI классу по классификации Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) [19]).

Изучение острой ингаляционной токсичности гидрозоля нанокompозита пектин-Ag было проведено на модели ингаляционного введения белым крысам в дозах от 10000 мг/м³ до 50000 мг/м³ (дробное введение). Гибели животных не

было установлено, клинические проявления интоксикации отсутствовали. Результаты определения параметров острой ингаляционной токсичности нанокompозита пектин-Ag позволили установить значения среднесмертельных концентраций (CL_{50}) и классифицировать изучаемый препарат по данному параметру к веществам 4 класса опасности по ГОСТ 12.1.007-76 (вещества малоопасные) [16].

При однократных четырехчасовых аппликациях гидрозоля нанокompозита пектин-Ag на кожу спины белых крыс не выявлено признаков интоксикации животных на протяжении всего периода наблюдений. Нанокompозит пектин-Ag не вызывает проявлений раздражения кожи, таких как эритема и отек, индекс кожно-раздражающего действия на кожу (I_{cut}) равен 0 баллам, из чего можно сделать заключение, что гидрозоль нанокompозит пектин-Ag не обладает кожно-раздражающим действием.

В экспериментах на кроликах в условиях однократного воздействия на слизистые оболочки изучено ирритативное действие нанокompозита пектин-Ag. После внесения гидрозоля нанокompозита пектин-Ag в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов у животных возникали слабая гиперемия и слезотечение, проходящие на вторые сутки наблюдения. В последующий период наблюдения изменений со стороны конъюнктивы и других структур глаза не отмечалось. Максимальный среднегрупповой суммарный балл выраженности ирритативного действия составил 1,0. Таким образом, нанокompозит пектин-Ag индуцирует слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз в условиях однократного воздействия (1 класс, согласно [14]).

Кожно-резорбтивное действие нанокompозита пектин-Ag было изучено в субхроническом эксперименте «пробирочным» методом. Проявление токсического эффекта по окончании эксперимента оценивалось по комплексу физиологических и морфофункциональных показателей, количественные значения которых представлены в таблице 3.

На протяжении эксперимента и по его окончании внешних признаков интоксикации и гибели животных не установлено. Прирост массы тела опытных животных соответствовал контрольной группе. Относительные коэффициенты массы печени, сердца, почек, селезенки, легких в опытной группе оставались на уровне контрольных величин. Показатели поведенческих реакций и СПП у животных при эпикутанном воздействии гидрозоля нанокompозита пектин-Ag были в пределах колебаний средних величин в контрольной группе, что свидетельствует об отсутствии токсического действия на организм.

Следовательно, в условиях повторного эпикутанного воздействия гидрозоль нанокompозита пектин-Ag не обладает кожно-резорбтивным действием.

Таблица 3. Физиологические и морфофункциональные показатели белых крыс при изучении гидрозоля нанокompозита пектин-Ag в «пробирочном» тесте

Исследуемые показатели, единицы измерения	Время изучения, сут	Контроль (M ± m)	Опыт (M ± m)
Прирост массы тела, %	30	50,5 ± 1,95	49,4 ± 2,12
ОКМ внутренних органов, кг ⁻³ /кг			
Легкие	30	9,39 ± 0,48	9,74 ± 0,55
Сердце	30	4,10 ± 0,35	4,15 ± 0,29
Почки	30	7,25 ± 0,61	7,12 ± 0,24
Печень	30	32,88 ± 0,68	31,69 ± 0,95
Селезенка	30	5,57 ± 0,39	5,38 ± 0,25
Частота сердечных сокращений, ударов/мин	Исходная	427,3 ± 6,21	428,5 ± 5,09
	30	426,0 ± 1,89	421,1 ± 3,08
Ректальная температура, °C	Исходная	37,9 ± 0,09	37,9 ± 0,05
	30	38,1 ± 0,04	38,0 ± 0,02
Объем хвостов, мл	Исходная	6,01 ± 0,09	6,06 ± 0,08
	30	6,03 ± 0,12	6,09 ± 0,07
Суммационно-пороговый показатель, вольт	Исходный	5,21 ± 0,07	5,23 ± 0,08
	30	5,22 ± 0,14	5,14 ± 0,11
Вертикальная стойка, усл. ед.	30	4,10 ± 0,30	3,20 ± 0,14
Норковый рефлекс, усл. ед.	30	2,20 ± 0,20	2,10 ± 0,30
Фризинг, усл. ед.	30	3,40 ± 0,20	3,20 ± 0,20
Грумминг, усл. ед.	30	4,20 ± 0,30	4,10 ± 0,20
Горизонтальная активность, усл. ед.	30	18,1 ± 0,40	19,60 ± 0,40

Примечание: M – среднее значение показателя; m – ошибка среднего значения показателя

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что по параметрам острой внутрижелудочной и ингаляционной токсичности гидрозоль нанокompозита пектин-Ag относится к малоопасным веществам (4 класс опасности) в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [16], видовая чувствительность не выражена. По параметрам внутрибрюшинной токсичности гидрозоль нанокompозита пектин-Ag относится к практически нетоксичным/безвредным веществам (5 класс опасности по классификации Сидорова К.К. (1977) [18] и VI классу по классификации Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) [19]. Гидрозоль нанокompозита пектин-Ag не обладает кожно-раздражающим, резорбтивным и проявляет слабое ирритативное действие при тестировании на животных.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что представляет интерес дальнейшее изучение токсических свойств нанокompозита пектин-Ag в суб- и хронических

экспериментах на более низких уровнях воздействия, близких к реальным, при целевом применении нанокompозита пектин-Ag, например, в медицине, ветеринарии и парфюмерно-косметической промышленности.

Список литературы:

1. ГОСТ ISO/TS 27687-2014. Нанотехнологии. Термины и определения нанобъектов. Наночастица, нановолокно и нанопластина. М: Стандартиформ, 2015. С. 1.
2. Гилевская К.С., Игнатович Ж.В., Голубева М.Б. и др. // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51. № 10. С. 42.
3. Гилевская К.С., Красковский А.Н., Ладутько Е.И. и др. // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. 2018. Т. 62. № 4. С. 432. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-432-438>.
4. Silva G.A. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine // Surg. Neurol. 2004. V. 61. No. 3 P. 216. DOI: 10.1016/j.surneu.2003.09.036.
5. Проданчук Н.Г., Балан Г.М. // Современные проблемы токсикологии. 2009. № 3. С. 4.
6. Станишевская И.Е., Стойнова А.М., Марахова А.И., Станишевский Я.М. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1. С. 66.
7. Рахманин Ю.А., Хрипач Л.В., Михайлова Р.И. и др. // Гигиена и санитария. 2014. № 1. С. 45.
8. Хотимченко С.А., Гмошинский И.В., Зайцева Н.В. Оценка риска наноматериалов для здоровья населения. В сб. IV съезд токсикологов России. М., 2013. С. 530.
9. Al-Muhamma Muihamma K.A., Гилевская К.С., Куликовская В.И. и др. // Коллоидный журнал. 2015. Т. 77. № 6. С. 683. DOI: 10.7868/S0023291215060026.
10. Duran N., Silveira C.P., Duran M., Martinez D.S.T. // Journal of Nanobiotechnology. 2015. V. 13. Article number: 55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0114-4>.
11. Василькевич В.М., Соболев Ю.А. Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения: материалы III Междунар. Форума Науч. совета Рос. Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды. М., 2018. С. 48.
12. Vasilkevich V., Bogdanov R., Bondarenko L. Proceedings of the 6th Belarus-Korea Forum Science. Innovation. Production. Minsk: BNTU, 2019. P. 33.
13. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н. и др. // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 1. С. 103.
14. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ. Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 14.12.2004. Минск, 2004. С. 38.
15. Методические указания № 5789 по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды. М., 1993. С. 19.
16. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартиформ, 2007. С. 5.
17. Наноструктуры в биомедицине. Под ред. К. Гонсалвес, К. Хальберштадт, К. Лоренсин, Л. Наир; пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 519 с.
18. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: справочник. М.: Медицина, 1977. 240 с.
19. ТКП 125-2008. Надлежащая лабораторная практика. Минск, 2008. 34 с.

References:

1. GOST ISO/TS 27687-2014 [State Standard]. Nanotechnology. Terms and definitions for nano-objects. Nanoparticle, nanofibre and nanoplate. M: Standartinform, 2015. P. 1 [in Russian].

2. *Gileuskaya K.S., Ignatovich J.V., Golubeva M.B. et al.* // *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal]. 2017. V. 51. No. 10. P. 42 [in Russian].
3. *Hileuskaya K.S., Kraskouski A.N., Ladutska A.I. et al.* // *Doklady Nacional'noj akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2018. V. 62. No. 4. P. 432 [in Russian].
4. *Silva G.A.* // *Surg. Neurol.* 2004. V. 61. No. 3. P. 216. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-4-432-438>.
5. *Prodanchuk N.G., Balan G.M.* // *Sovremennye problemy toksikologii* [Modern problems of toxicology]. 2009. No 3. P. 4 [in Russian].
6. *Stanishevskaya I.E., Stoinova A.M., Marakhova A.I., Stanishevskiy Y.M.* // *Razrabotka i registraciâ lekarstvennykh sredstv* [Drug development & registration]. 2016. No. 1. P. 66 [in Russian]. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-42-47>.
7. *Rakhmanin Yu.A., Khripach L.V., Mikhaylova R.I. et al.* // *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2014. No. 1. P. 45 [in Russian].
8. *Khotimchenko S.A., Gmoshinsky I.V., Zaitseva N.V.* // *Proceedings of IV Congress of Russian Toxicologists.* M., 2013. P. 530 [in Russian].
9. *Al-Muhanna M.K.A., Hileuskaya K.S., Kulikouskaya V.I. et al.* // *Kolloidnyi zhurnal* [Colloid Journal]. 2015. V. 77. No. 6. P. 677 [in Russian]. DOI: 10.1134/S1061933X15060022.
10. *Duran N., Silveira C.P., Duran M., Martinez D.S.T.* // *Journal of Nanobiotechnology.* 2015. V. 13. Article number: 55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0114-4>.
11. *Vasilkevich V.M., Sobol Yu.A.* // *Proceedings of III Intern. Forum Sci. Council of Rus. Federation of Human Ecology and Environmental Health. Modern problems of assessing, forecasting and managing environmental risks to public health and the environment, ways to rationally solve them.* M., 2018. P. 48 [in Russian].
12. *Vasilkevich V., Bogdanov R., Bondarenko L.* // *Proceedings of the 6th Belarus-Korea Forum. Science. Innovation. Production.* Minsk: BNTU, 2019. P. 33 [in Russian].
13. *Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Makarova M.N. et al.* // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Journal of Veterinary Medicine]. 2015. No. 1. P. 103 [in Russian].
14. Guidelines 1.1.11-12-35-2004. Requirements for designing experimental study for initial toxicological assessment and hygienic regulation of substances. Approved by Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 12.14.2004. Minsk, 2004. P. 38 [in Russian].
15. Methodological guidelines No. 5789 for experimental substantiation of maximum concentration limit for microorganisms-producers and finished products containing them in industrial and environmental facilities. M., 1993. P. 19 [in Russian].
16. GOST [State Standard] 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. M.: Standartinform, 2007. P. 5 [in Russian].
17. *Biomedical Nanostructures.* Editors: K. Gonsalves, K. Hal'bershtadt, K. Lorensin, L. Nair. Wiley & Sons, 2008. DOI:10.1002/9780470185834.
18. *Izmerov N.F., Sanotsky I.V., Sidorov K.K.* *Toxicometry parameters of industrial poisons in a single exposure: a reference book.* M.: Medicine, 1977. 240 p. [in Russian].
19. *TKP 125-2008. Good laboratory practice.* Minsk, 2008. 34 p. [in Russian].