

УДК 619:616.98:578.831.31:636:612.017.11/.12:546.47

Красочко П.А., доктор ветеринарных наук, доктор биологических наук, профессор<sup>1</sup>  
Струк М.С., старший научный сотрудник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского», г. Минск, Республика Беларусь

## ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ЦИНКА

### Резюме

Приведены данные по разработке инъекционного препарата на основе наночастиц цинка. Описан его состав, основные физико-химические свойства, токсикологическая оценка, порядок применения и эффективность.

**Ключевые слова:** наночастицы, цинк, ветеринарный препарат, вирусные респираторные инфекции, молодняк крупного рогатого скота.

### Summary

The article presents data on the development of an injectable preparation based on zinc nanoparticles. Its composition, main physical and chemical properties, toxicological assessment, application procedure and effectiveness are described.

**Keywords:** nanoparticles, zinc, veterinary drug, viral respiratory infections, young cattle.

Поступила в редакцию 11.11.2024 г.

### ВВЕДЕНИЕ

Развитие нанотехнологий позволяет по-новому подойти к вопросу о формах эссенциальных элементов и их применении в ветеринарной медицине. Наночастицы металлов, в том числе цинка, с точки зрения биологической активности являются наиболее интересными. В отличие от своих аналогов в форме хелатов, солей и оксидов, они отличаются повышенной химической устойчивостью, активностью и более низкой токсичностью, а также обладают выраженным пролонгированным действием [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Вновь обнаруженные фармакологические свойства наночастиц цинка могут быть использованы для разработки новых перспективных препаратов, обладающих высокой биодоступностью и эффективностью. Такие препараты помогут решить одну из актуальных проблем современного животноводства, а именно рост вирусных респираторных инфекций и пневмоэнтеритов [8], так как зачастую специфическая профилактика не позволяет в полной мере ограничить их распространение, а лечение – существенно снизить потери [9].

**Цель** настоящих исследований – оценить основные физико-химические свойства, провести токсикологическую оценку, определить порядок применения и эффективность препарата на основе наночастиц цинка.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования состояли из трех основных этапов. На первом этапе разработан метод получения наночастиц цинка, и по результатам изучения их свойств – физико-химических, иммуностимулирующих, фармакологической совместимости и стабильности в процессе хранения – был сконструирован препарат на их основе. Дана морфологическая оценка и изучен гранулометрический состав наночастиц, входящих в состав препарата. Изучена стерильность, безвредность и реактогенность сконструированного препарата, отработаны дозы. На втором этапе проведены токсикологические исследования сконструированного препарата на лабораторных животных, изучено иммуностимулирующее и антибактериальное действие. На третьем

этапе исследований проведена апробация иммуностимулирующего препарата на основе наночастиц цинка в производственных условиях, изучено его влияние на организм молодняка крупного рогатого скота. Определена лечебная, профилактическая и экономическая эффективность.

Лабораторные и производственные испытания препарата проводились на лабораторных и сельскохозяйственных животных с использованием современных токсикологических, гематологических, биохимических, иммунологических и физико-химических методов исследований, которые позволили получить достоверные результаты и объективно оценить безопасность и эффективность разработанного препарата.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для конструирования препарата в качестве основного компонента были использованы наночастицы цинка. Работу над технологией получения и контроля наночастиц проводили совместно с сотрудниками ГНУ «Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси» и ГНПО «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по материаловедению».

Наночастицы цинка, являющиеся основой препарата, получены путем осаждения оксида цинка солями аммиака, очисткой, ультразвуковой дезинтеграцией и стабилизацией раствором активированной целлюлозы, имеют размер от 68–190 нм. Оптимальный размер частиц достигался условиями восстановления азотнокислого раствора, при этом учитывались концентрации растворов восстановителя, значение рН, наличие комплексообразователей. Важным фактором при разработке ветеринарного препарата на основе наночастиц цинка являлся выбор стабилизирующего вещества. Это связано с тем, что наноразмерные частицы довольно подвижны, и для получения устойчивых систем требуется каким-либо способом подавить их агрегацию. Для этого нами были использованы соединения, имеющие в своем составе группы, селективно связывающиеся с поверхностью частиц цинка. В результате на частице формировалась оболочка (структурно-механический барьер), препятствующая контакту частиц цинка и, следовательно, их агрегации и седиментации.

При подборе оптимального соотношения составных компонентов препарата были сконструированы 18 лабораторных образцов, которые отличались концентрацией наночастиц цинка и видом стабилизатора. В процессе исследований оптимальным стабилизирующим веществом был выбран 2,5%-ный раствор микрокристаллической целлюлозы при концентрации наночастиц цинка 50,0 мкг/мл.

Свойства препарата, в котором наночастицы являются основным компонентом, зависят также от их формы и размерных параметров. В связи с этим был проведен анализ морфологии и гранулометрического состава наночастиц. Морфологическую оценку осуществляли с использованием атомно-силовой микроскопии с целью визуализации их поверхности. На поверхности кремниевой подложки частицы распределялись достаточно равномерно и не образовывали крупных агрегатов, что свидетельствует о стабильности системы. Средний размер частиц составил 68–190 нм. От размеров частиц зависят биодоступность, стабильность и технологичность лекарственных форм.

Изучен гранулометрический состав препарата. Из результатов анализа следует, что исследуемый образец состоит из частиц с размерами от 68 нм до 5,5 мкм. Частицы имеют как сферическую, так и неправильную форму. Основная часть – около 55–60 % наночастиц – имеет размеры 68–190 нм, остальные представляют собой стабилизирующее вещество и его агрегаты, тем самым объясняется большой разброс частиц по размерам.

Сконструированный препарат на основе наночастиц цинка представляет собой суспензию серовато-белого цвета, является стерильным, безвредным и ареактогенным, обладает иммуностимулирующим, профилактическим и лечебным эффектом при вирусных респираторных инфекциях и пневмоэнтеритах.

Состав препарата и его основные физико-химические свойства представлены в таблице 1.

Препарату была дана токсикологическая оценка. Острую внутрижелудочную токсичность изучали на белых мышах обоего пола живой массой 18,0–20,0 г. Использовалось 70 мышей по 10 голов в каждой группе. Раствор образцов препарата на ос-

нове наночастиц цинка вводили мышам в желудок по 0,6 мл в дозе 10000,0 мг/кг живой массы; 5000,0 мг/кг живой массы; 2500,0 мг/кг живой массы; 1250,0 мг/кг живой массы; 625,0 мг/кг живой массы; 312,5 мг/кг живой массы. Мышам контрольной группы вводили 0,6 мл физиологического раствора. Наблюдение за живот-

ными вели в течение 14 дней, учитывали внешний вид и поведение, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, поедаемость корма, подвижность, ритм и частоту дыхания, время и характер интоксикации, ее тяжесть, обратимость, сроки гибели животных.

Таблица 1 – Состав и основные физико-химические свойства ветеринарного препарата

| Наименование показателя                    | Характеристика и норма                                                                         |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Внешний вид, цвет                          | суспензия серовато-белого цвета, допускается выпадение осадка, разбивающегося при встряхивании |
| Стерильность                               | стерилен                                                                                       |
| Безвредность и реактогенность              | должен выдержать испытания                                                                     |
| Концентрация ионов водорода                | 8,0–9,6                                                                                        |
| массовая доля действующего вещества, %     |                                                                                                |
| Наночастицы цинка                          | 15                                                                                             |
| массовая доля стабилизирующего вещества, % |                                                                                                |
| Микрокристаллическая целлюлоза             | 85                                                                                             |

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при однократном внутрижелудочном введении образца препарата на основе наночастиц цинка в дозе 10000,0 мг/кг массы тела и менее не отмечено признаков интоксикации. Согласно ГОСТу 12.1.007-76 препарат относится к IV классу – вещества малоопасные.

Сенсибилизирующее действие препарата изучали с помощью метода накожных

аппликаций (таблица 2). Установлено, что накожные аппликации морским свинкам сопровождались образованием незначительной эритемы и отека у двух из десяти животных (20 %) через 24 и 48 ч, через 72 ч – у одного из десяти (10 %). Данные таблицы 2 позволяют утверждать, что препарат на основе наночастиц цинка не обладает аллергенными свойствами.

Таблица 2 – Результаты по изучению аллергенной активности образца препарата на основе наночастиц цинка

| Время учета реакции, ч | Количество животных в группе, голов | Количество реагирующих животных, голов | Процент аллергизации |
|------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
| 24                     | 10                                  | 2                                      | 20                   |
| 48                     |                                     | 2                                      | 20                   |
| 72                     |                                     | 1                                      | 10                   |

Примечание –  $P \geq 0,05$

С учетом высокой активности наночастиц актуальным является установление не только фармакологических свойств, но и оптимальных доз и схем их применения при терапии и профилактике респираторных заболеваний.

Для отработки оптимальной дозы препарата на основе наночастиц цинка было сформировано 6 групп телят – 5 опытных (ОГ) и 1 контрольная (КГ) – до 1,5–2-месячного возраста по 10 голов в каждой

с клиническими признаками вирусных респираторных инфекций. Исследования проводились на комплексе по откорму телят «Вишневка» Минского района Минской области. Вирусные респираторные инфекции диагностировали ретроспективно с использованием серологического исследования парных проб сывороток крови. Отработку оптимальной дозы препарата проводили на фоне использования базовой схемы, применяемой в хозяйстве, включа-

ющей использование антибиотиков, симптоматических и антитоксических средств. Результаты обработки оптимальной дозы

применения препарата при лечении вирусных респираторных инфекций телят представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты определения оптимальной дозы применения препарата на основе наночастиц цинка при обработке способа лечения вирусных респираторных инфекций телят

| Группа животных | Доза Препарата, мл | Выздоровело, гол./% | Пало и вынужденно убито, гол./% | Базовая схема лечения | Среднесуточный прирост живой массы, г |
|-----------------|--------------------|---------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|
| ОГ № 1          | 1,0                | 2/20                | 1/10                            | 7/70                  | 584                                   |
| ОГ № 2          | 2,5                | 3/30                | -                               | 7/70                  | 610                                   |
| ОГ № 3          | 5,0                | 5/50                | -                               | 5/50                  | 635                                   |
| ОГ № 4          | 7,5                | 7/70                | -                               | 3/30                  | 640                                   |
| ОГ № 5          | 10,0               | 8/80                | -                               | 2/40                  | 655                                   |
| КГ              | -                  | 2/20                | 1/10                            | 7/70                  | 574                                   |

Из данных таблицы 3 видно, что оптимальными были дозы от 5,0 до 10,0 мл внутримышечно. Однако при использовании дозы 7,5 и 10,0 мл на месте инъекции отмечали болезненную припухлость в течение 3–5 дней.

С целью обработки кратности применения препарата было сформировано

5 групп (4 опытных и 1 контрольная) телят от 1,5- до 2-месячного возраста с клиническими признаками вирусных респираторных инфекций по 10 голов в каждой. Результаты обработки кратности введения препарата на основе наночастиц цинка представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты обработки кратности введения препарата на основе наночастиц цинка при вирусных респираторных инфекциях телят

| Группа животных | Кратность введения | Выздоровело, гол./% | Базовая схема лечения | Пало и вынужденно убито, гол./% | Среднесуточный прирост живой массы, г |
|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| ОГ № 1          | 1                  | 2/20                | 8/80                  | -                               | 584                                   |
| ОГ № 2          | 3                  | 8/80                | 2/20                  | -                               | 613                                   |
| ОГ № 3          | 5                  | 9/90                | 1/10                  | -                               | 620                                   |
| ОГ № 4          | 7                  | 10/100              | 0                     | -                               | 630                                   |
| КГ              | -                  | 1/10                | 7/70                  | 2/20                            | 565                                   |

Из таблицы 4 следует, что оптимальная кратность введения разработанного препарата – 1 раз в день 3–5 дней подряд при использовании препарата в дозе 5,0 см<sup>3</sup>. Хотя введение 7 дней подряд более эффективно, телята в основном выздоравливали уже к 5-му дню. Указанная схема применения препарата на основе наночастиц цинка позволяет на 60–70 % повысить эффективность лечения телят при вирусных респираторных инфекциях, а также поднять среднесуточные привесы их живой массы на 48,0–55,0 г в сравнении с животными контрольной группы.

Результаты исследований позволили нам обосновать включение разработанного препарата на основе наночастиц цинка в систему лечебно-профилактических мероприятий при вирусных инфекциях и пневмонитах телят. Производственные испытания препарата проводили в условиях животноводческих хозяйств Республики Беларусь: РСКУП «Волковысское» Волковысского района Гродненской области, ОАО «Будславское» Мядельского района Минской области и СХФ «Ханчицы» ОАО ГТФ «Неман» Свислочского района Гродненской области.

Для расчета лечебной эффективности в хозяйствах по принципу аналогов было сформировано 2 группы больных вирусными респираторными инфекциями телят в возрасте от 1,5 до 3 месяцев. Телятам опытной группы внутримышечно вводили разработанный препарат в дозе 5,0 мл один раз в день от 3 до 5 дней до выздоровления. Препарат применялся на фоне симптоматических и антибактериальных средств, ис-

пользуемых в хозяйствах при терапии и профилактике респираторных инфекций. Телята контрольной группы были подвергнуты лечению по схемам, принятым в хозяйствах. Эффективность препарата определяли по количеству заболевших и павших животных, длительности переболевания, а также по среднесуточным приростам живой массы (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты изучения лечебной эффективности препарата на основе наночастиц цинка

| Наименование показателей                         | Группа животных      |         |                   |         |                                  |       |
|--------------------------------------------------|----------------------|---------|-------------------|---------|----------------------------------|-------|
|                                                  | РСКУП «Волковысское» |         | ОАО «Будславское» |         | СХФ «Ханчицы»<br>ОАО ГТФ «Неман» |       |
|                                                  | ОГ                   | КГ      | ОГ                | КГ      | ОГ                               | КГ    |
| Количество животных в группе, гол.               | 30                   | 30      | 30                | 30      | 25                               | 25    |
| Выздоровело, гол.                                | 27                   | 22      | 28                | 20      | 24                               | 18    |
| Продолжительность лечения, дн.                   | 4,4                  | 8,3     | 4,8               | 8,5     | 4,2                              | 8,1   |
| Повторно заболело, гол./%                        | 4/13,3               | 13/43,3 | 4/13,3            | 11/36,6 | 3/12                             | 8/32  |
| Пало и вынужденно убито, гол./%                  | -                    | -       | -                 | -       | -                                | -     |
| Среднесуточный прирост живой массы на голову, кг | 0,673                | 0,465   | 0,857             | 0,403   | 0,796                            | 0,493 |
| Лечебная эффективность, %                        | 90                   | 73,3    | 93,3              | 66,6    | 96                               | 72    |

Сравнительная оценка полученных результатов свидетельствует о более высокой лечебной эффективности препарата в сравнении с препаратами, которые входили в схемы лечения вирусных респираторных инфекций телят, применяемые в хозяйствах. Схема лечения, включающая использование данного ветеринарного препарата, способствовала нормализации клинического состояния животных, сокращала продолжительность лечения, увеличивала среднесуточный прирост живой массы. Таким образом, разработанный препарат с иммуностимулирующим эффектом на основе наночастиц цинка показал высокую лечебную эффективность – от 90 до 96 % в разных хозяйствах.

Профилактическую эффективность препарата оценивали в тех же хозяйствах. Для этого по принципу аналогов было сформировано по 2 группы здоровых телят в возрасте от 1,5 до 3 месяцев. Животным опытной группы препарат вводили внутримышечно в дозе 5,0 мл один раз в день в течение 2-3 дней. Телята контрольной группы были подвергнуты профилактическим обработкам по схемам, принятым в хозяйствах.

Показателями профилактической эффективности препарата являлись количество телят, заболевших вирусными респираторными инфекциями, павших и вынужденно убитых телят и среднесуточные приросты живой массы. Результаты применения в хозяйствах препарата с профилактической целью представлены в таблице 6.

Падежа животных в опытной и в контрольной группах не наблюдалось. Разработанный препарат оказывал положительное влияние на рост и развитие телят, причем у животных опытной группы показатель среднесуточного прироста живой массы был выше, чем в контрольной. Профилактическая эффективность препарата в разных хозяйствах составила от 84 до 92 %.

Таким образом, использование препарата с иммуностимулирующим эффектом на основе наночастиц цинка позволяет снизить заболеваемость телят вирусными респираторными инфекциями, способствует увеличению прироста живой массы. Препарат может быть использован в сочетании с другими средствами, применяемыми с терапевтической и профилактической целью.

Таблица 6 – Результаты изучения профилактической эффективности препарата

| Наименование показателей                         | Группа животных         |       |                      |       |                                     |       |
|--------------------------------------------------|-------------------------|-------|----------------------|-------|-------------------------------------|-------|
|                                                  | РСКУП<br>«Волковысское» |       | ОАО<br>«Будславское» |       | СХФ «Ханчицы»<br>ОАО ГТФ<br>«Неман» |       |
|                                                  | ОГ                      | КГ    | ОГ                   | КГ    | ОГ                                  | КГ    |
| Количество животных в группе, гол.               | 25                      | 25    | 25                   | 25    | 20                                  | 20    |
| Заболело, гол./%                                 | 2/8                     | 7/28  | 2/8                  | 7/28  | 2/10                                | 10/40 |
| Пало и вынужденно убито, гол./%                  | -                       | -     | -                    | -     | -                                   | -     |
| Среднесуточный прирост живой массы на голову, кг | 0,707                   | 0,528 | 0,707                | 0,568 | 0,676                               | 0,433 |
| Профилактическая эффективность, %                | 84                      | 56    | 92                   | 72    | 90                                  | 60    |

Расчеты экономической эффективности ветеринарного препарата производили на основании данных, полученных при его испытании в РСКУП «Волковысское». Экономическая эффективность от проведения лечебных мероприятий составила 3,31 руб. на 1 руб. затрат, а при профилактике – 4,18 руб. на 1 руб. затрат.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты на основе цинка немногочисленны, но эффективность их применения не вызывает сомнений, что позволяет считать исследования по их разработке и производству актуальными.

Для терапии телят при респираторных болезнях рекомендуется использование препарата на основе наночастиц цинка при концентрации цинка 50,0 мкг/мл в дозе 5,0 мл внутримышечно 1 раз в день 3–5 дней подряд. Внедрение данного препарата, относящегося к IV классу опасности, в систему лечебно-профилактических мероприятий при вирусных респираторных инфекциях и пневмоэнтеритах телят экономически оправдано и позволит значительно повысить продуктивность и сохранность молодняка при лечении и профилактике целого ряда заболеваний.

### СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Krebs, N. F. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology / N. F. Krebs, K. M. Hambidge // *Biometals*. – 2001. – Vol. 14, iss. 3/4. – P. 397–412.
2. Любин, Н. А. Физиологические аспекты использования биологически активных веществ в свиноводстве / Н. А. Любин, И. И. Стеценко // *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2009. – № 3. – С. 42–45.
3. Андреев, А. И. Нормирование цинка в рационах ремонтных телок / А. И. Андреев, С. А. Лапшин, Н. А. Давыдов // *Вестник Российской академии сельскохозяйственных наук*. – 2002. – № 6. – С. 68–71.
4. Менькова, А. А. Влияние разного уровня минерального питания на функциональную морфологию надпочечников ремонтных телок / А. А. Менькова, Г. Н. Бобкова, А. И. Андреев // *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2004. – № 2. – С. 114–119.
5. Влияние разного уровня минерального питания на функциональную морфологию цитовидной железы ремонтных телок / А. А. Менькова, Г. Н. Бобкова, А. И. Андреев, В. И. Чукунова // *Вестник Орловского государственного аграрного университета*. – 2015. – № 3. – С. 86–90.
6. Трисветова, Е. Л. Роль цинка в жизнедеятельности человека / Е. Л. Трисветова // *Медицинские новости*. – 2021. – № 9. – С. 37–42.
7. Влияние наночастиц серебра и цинка на структурные особенности клеток / П. А. Красочко, А. В. Притыченко, Р. Б. Корочкин [и др.] // *Advances in Agricultural and Biological Sciences*. – 2018. – Т. 4, № 6. – С. 35–44. – DOI 10.22406/aabs-18-4.6-35-44. – EDN GCLCPG.
8. Петрова, О. Г. Обоснование тактических особенностей профилактики ОРВИ крупного рогатого скота при промышленных технологиях содержания / О. Г. Петрова, М. И. Барашкин // *Аграрный вестник Урала*. – 2014. – № 11. – С. 32–36.
9. Петушок, А. Н. Ветеринарное обслуживание промышленного животноводства / А. Н. Петушок, В. В. Малашко. – Гродно : ГГАУ, 2018. – 318 с.