

Землянова М.А.^{1,2}, Степанков М.С.¹

Особенности токсического действия, обусловленного биораспределением и бионакоплением нано- и микрочастиц оксида меди (II)

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия;²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. С расширением применения наночастиц оксида меди (НЧ CuO) в различных сферах хозяйственной деятельности увеличивается риск экспозиции наноматериалом населения и работающих. Физико-химические свойства НЧ, отличные от микрочастиц (МЧ) химического аналога, могут обуславливать развитие более выраженных негативных эффектов, ассоциированных с экспозицией наноматериалом. В связи с этим для повышения эффективности мер профилактики необходимы исследования, направленные на изучение и уточнение патогенетических особенностей токсичности НЧ CuO, отличных от МЧ, при их длительном поступлении в организм различными путями.

Цель работы — определение особенностей токсического действия НЧ и МЧ CuO, вызываемого биораспределением и бионакоплением, при хронической ингаляционной экспозиции в эксперименте.

Материалы и методы. Исследованы физические свойства НЧ CuO в сравнении с МЧ. В хроническом ингаляционном эксперименте на крысах линии Wistar изучены отличные от МЧ особенности бионакопления и морфофункциональных нарушений, вызываемых НЧ CuO, при экспозиции в концентрации 0,012 мг/м³ в течение 180 сут.

Результаты. НЧ CuO в сравнении с МЧ обладают меньшим размером (в 305 раз), большей удельной площадью поверхности (в 9,6 раза) и суммарным объёмом пор (в 9,3 раза), что обуславливает их большую проникающую способность. НЧ CuO обладают более выраженным биораспределением в сравнении с МЧ, что отмечено по количеству органов с повышенной концентрацией вещества (при экспозиции НЧ — в лёгких, печени и почках, в 1,43–2,29 раза выше относительно контроля; при экспозиции МЧ — в лёгких, в 1,35 раза). НЧ обладают более выраженной в сравнении с МЧ степенью бионакопления в лёгких, печени и почках (в 1,43–2,32 раза). Воздействие НЧ CuO вызывает изменения показателей негативных эффектов, характерных для активации окислительного процесса (увеличение активности МДА, снижение АОА в 1,29–1,96 раза относительно контроля), воспалительной реакции (увеличение концентрации СРБ и количества лейкоцитов приблизительно в 1,8 раза), нарушения функций печени (снижение содержания мочевины в 1,53 раза), цитотолза (увеличение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ в 1,81–2,39 раза). При экспозиции МЧ отмечены также окислительный процесс, воспаление и цитоллиз, но степень изменения их показателей в 1,3–1,79 раза менее выражена. При экспозиции НЧ в лёгких крыс развиваются абсцесс, пневмония, бронхит, васкулиты, полнокровие; в тканях печени — гепатит, полнокровие; в тканях почек — пролиферация мезангиальных клеток. У крыс, экспонированных МЧ, отмечена лишь гиперплазия перибронхиальных лимфоузлов в лёгких.

Ограничения исследования. Исследование выполнено только при хронической ингаляционной экспозиции НЧ и МЧ CuO на крысах линии Wistar.

Заключение. НЧ CuO обладают более выраженным биораспределением и бионакоплением, что обуславливает больший спектр и степень проявления негативных эффектов (активация окислительного процесса, воспалительная реакция, нарушение функций печени, цитоллиз, патоморфологические изменения тканей лёгких, печени и почек) в сравнении с микроразмерным химическим аналогом. Полученные результаты целесообразно учитывать для повышения эффективности научно обоснованных рекомендаций, направленных на профилактику и минимизацию негативных эффектов у человека, возникающих при воздействии НЧ CuO в процессах производства, потребления и утилизации содержащей их продукции.

Ключевые слова: оксид меди (II); наночастицы; токсичность; патофункциональные изменения; бионакопление; ингаляционная экспозиция; хроническое воздействие

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123), и требованиями этического комитета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 3 от 01.03.2019 г.).

Для цитирования: Землянова М.А., Степанков М.С. Особенности токсического действия, обусловленного биораспределением и бионакоплением нано- и микрочастиц оксида меди (II). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(5): 477–482. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-477-482> <https://elibrary.ru/pndofm>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, доцент, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, редактирование; Степанков М.С. — сбор материала, обработка материала, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт федерального бюджета.

Поступила: 14.02.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликована: 17.06.2024

Marina A. Zemlyanova^{1,2}, Mark S. Stepankov¹

Features of toxic effect due to biodistribution and bio-accumulation of nano- and microparticles of copper (II) oxide

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;²Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. With the expansion of the range of applications of copper oxide nanoparticles (CuO NPs) in various fields of economic activity, the risk of exposure of the population and workers to nanomaterials increases. The physicochemical properties of NPs, differed from microparticles (MPs) of a chemical analogue, may determine the development of more pronounced negative effects associated with exposure to nanomaterials. In this regard, to increase the effectiveness of preventive measures, there is needed research aimed at studying and clarifying the pathogenetic features of the toxicity of CuO NPs, other than MPs, under their long-term entering the body through various routes.

The aim of the study. To characterise of the toxic effects of CuO NPs and MPs caused by their biodistribution and bio-accumulation during chronic inhalation exposure in an experiment.

Materials and methods. The physical properties of CuO NPs were studied in comparison with MPs. In a chronic inhalation experiment on Wistar rats, the features of bioaccumulation and morphofunctional disorders caused by CuO NPs when exposed to a concentration of 0.012 mg/m³ for 180 days, distinctive from MPs, were studied and identified.

Results. CuO NPs, in comparison with MPs, have a smaller size (by 305 times), a larger specific surface area (by 9.6 times) and a total pore volume (9.3 times), which determines the greater penetrating ability of NPs. CuO NPs have a more pronounced biodistribution compared to MPs, which is noted by the number of organs with an increased concentration of the substance (with exposure to NPs – in the lungs, liver, and kidneys, by 1.43–2.29 times higher relative to the control; with MPs exposure – in the lungs, by 1.35 times). NPs have a more pronounced degree of bio-accumulation in the lungs, liver, and kidneys (1.43–2.32 times) compared to MPs. Exposure to CuO NPs causes changes in indicators of negative effects characteristic of the activation of the oxidative process (increase in MDA activity, decrease in AOA by 1.29–1.96 times relative to the control), in inflammatory response (increase in the concentration of C-reactive protein (CRP) and the number of leukocytes by 1.8 times), impaired liver function (decrease urea content by 1.53 times), cytolysis (increase in the activity of LDH, ALT, AST by 1.81–2.39 times). When exposed to MPs, the oxidative process, inflammation, and cytolysis were also noted, but the degree of changes in their parameters was 1.30–1.79 times less pronounced. When exposed to NPs in the lung tissues of rats, an abscess, pneumonia, bronchitis, vasculitis, and plethora develop; liver tissues – hepatitis, plethora; kidney tissues – proliferation of mesangial cells. In rats exposed to MPs, only hyperplasia of the peribronchial lymph nodes in the lungs was noted.

Limitations. The study was carried out only with chronic inhalation exposure to CuO NPs and MPs on Wistar rats.

Conclusion. CuO NPs have more pronounced biodistribution and bio-accumulation, which causes a greater spectrum and degree of manifestation of negative effects (activation of the oxidative process, inflammatory response, impaired liver function, cytolysis, pathomorphological changes in lungs, liver and kidney tissues) in comparison with the micro-sized chemical analogue. It is advisable to take into account the results obtained to increase the effectiveness of scientifically based recommendations aimed at preventing and minimizing negative effects in humans that arise from exposure to CuO NPs in the processes of production, consumption, and utilization of products containing them.

Keywords: copper (II) oxide; nanoparticles; toxicity; pathological changes; bioaccumulation; inhalation exposure; chronic exposure

Compliance with ethical standards. The study was carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purposes (ETS No. 123) and the requirements of the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Technologies for Public Health Risk Management (protocol No. 3 of 01.03.2019).

For citation: Zemlyanova M.A., Stepankov M.S. Features of toxic effect due to biodistribution and bioaccumulation of nano- and microparticles of copper (II) oxide. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(5): 477–482. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-477-482> <https://elibrary.ru/pndofm> (In Russ.)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci., assistant professor, head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Contribution: Zemlyanova M.A. – the concept and design of the study, processing of the material, editing, statistical processing; Stepankov M.S. – collection of material, processing of material, writing the text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study was carried out at the expense of the federal budget.

Received: February 14, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: June 17, 2024

Введение

В настоящее время во множестве отраслей хозяйственной деятельности человека наблюдается тенденция перехода от применения продукции, изготовленной с использованием материалов микроразмерного диапазона, к активному внедрению перспективных решений, предлагаемых нанотехнологиями. Продукция, в составе которой присутствуют наноматериалы, обладает уникальными физико-химическими свойствами, существенно отличающимися от свойств микроматериалов. Это обусловлено малым размером, большой удельной площадью и высокой степенью пористости поверхности частиц в составе наноматериалов. Одним из наиболее активно используемых типов наноматериалов являются наночастицы (НЧ) металлов и их оксидов. Согласно маркетинговому анализу, проведённому 24 Chemical Research, мировой рынок металлооксидных наночастиц в 2022 г. оценивают в 61 420 млн долларов США. К 2029 г. прогнозируют рост рынка более чем в два раза – до 130 680 млн долларов США [1]. Рост рынка обеспечен высо-

ким спросом на металлооксидные НЧ в оборонной, электронной, транспортной, медико-фармацевтической, химической, косметической и других отраслях.

Среди прочих металлооксидных наноматериалов выделяют НЧ оксида меди (II) (CuO), обладающие высокими значениями проводимости электрического тока, что позволяет использовать их в устройствах, принцип работы которых связан с процессами в полупроводниках [2]. Кроме этого, НЧ CuO имеют потенциал применения в составе лекарственных препаратов [3], косметических средств [4], агрохимикатов [5], дизельного топлива [6], структурных элементов ядерных реакторов, летательных аппаратов и прочих конструкций, использование которых сопряжено с воздействием высокого давления [7].

В связи с активным наращиванием объёмов производства НЧ CuO и расширением спектра их применения увеличивается риск экспозиции наноматериалом населения и работающих. Физико-химические свойства НЧ, отличные от микроразмерного химического аналога, могут обуслов-

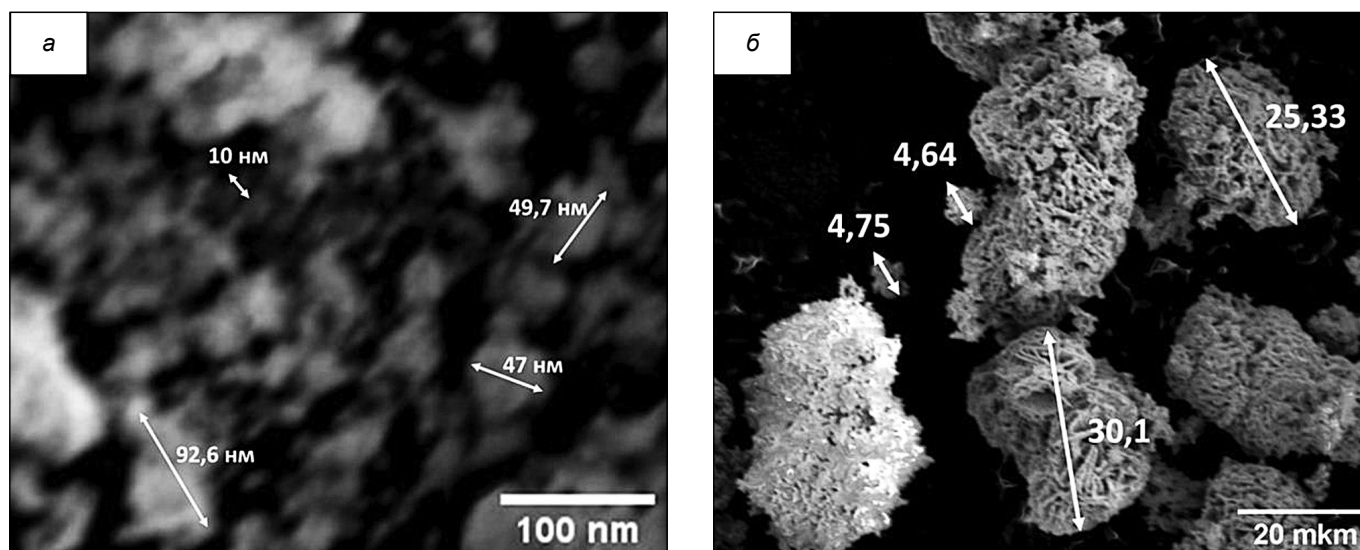


Рис. 1. Изображение методом РЭМ наночастиц (а) и микрочастиц (б) CuO.

Fig. 1. SEM image of nanoparticles (a) and microparticles (b) CuO.

ливать развитие более выраженных негативных эффектов, ассоциированных с экспозицией. Результаты ранее проведённых исследований *in vivo* и *in vitro* демонстрируют способность НЧ CuO при однократной и подострой экспозициях инициировать клеточно-молекулярные и морфофункциональные нарушения при различных путях поступления. Отмечено развитие негативных эффектов, ассоциированных с окислительным процессом [8], воспалительным ответом [9], цитотоксичностью [10], лёгочной, гепато-, нефро- и нейротоксичностью [9, 11–17]. Однако в научной литературе не найдено данных об отличительных негативных эффектах НЧ CuO, обусловленных хронической экспозицией, в сравнении с МЧ.

В связи с этим актуальны исследования, направленные на изучение и уточнение патогенетических особенностей токсичности НЧ CuO, отличных от микроразмерного химического аналога, при хроническом поступлении в организм различными путями.

Цель работы – характеристика особенностей токсического действия НЧ и МЧ CuO, обусловленного биораспределением и бионакоплением, при хронической ингаляционной экспозиции в эксперименте.

Материалы и методы

В экспериментах использовали образцы НЧ и микрочастиц (МЧ) CuO в форме сухой пыли, доступные для коммерческого использования. При исследовании физических свойств материалов измеряли диаметр, удельную площадь и пористость поверхности частиц, входящих в состав пылей. Диаметр частиц определяли, анализируя изображения, полученные методом растровой электронной микроскопии; удельную площадь и пористость – по адсорбции азота поверхностью частиц. Хроническую ингаляционную экспозицию проводили на крысах-альбиносах линии Wistar массой 184 ± 21 г, 30 особей случайным образом распределили в три группы по 10 особей. Опытная группа – для экспозиции НЧ, группа сравнения – для экспозиции МЧ, контрольная группа не подвергалась экспозиции CuO.

Эксперименты проводили с использованием подходов, описанных в ГОСТ 32383–2013. В камере ингаляционной системы размещали крыс, после чего в виде аэрозолей подавали суспензии с содержанием НЧ или МЧ CuO в концентрации 50 мг/см^3 . Благодаря подачи суспензий на скорости $0,1 \text{ см}^3/\text{мин}$ и полному обновлению воздуха в камере в течение 10 мин удалось достигнуть концентрации материалов

на уровне $\approx 1/100$ ($0,012 \text{ мг/м}^3$) от максимально достижимой в ингаляционной системе ($1,2 \text{ мг/м}^3$, установлена в ранее проведённом исследовании [18]). Экспозиции проводили в течение 180 сут по 6 ч в сутки.

После завершения периода экспозиции у крыс отбирали образцы крови объёмом 3 см^3 из подязычной вены. В отобранных образцах цельной крови проводили гематологический анализ крови с помощью автоматического анализатора BC-5150 (Mindray, Китай). В сыворотке крови определяли биохимический статус на анализаторе Konelab 20 (ThermoFisher, Финляндия). Биораспределение и бионакопление нано- и микроматериала изучали по количественному содержанию меди в лёгких, печени, почках и головном мозге методом атомной абсорбции. Патологические изменения структуры тканей идентифицировали общепринятыми методиками на основе гистологического исследования.

Для обеспечения гуманного обращения с экспериментальными животными придерживались правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123). Проведение хронического ингаляционного эксперимента одобрено этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол № 3 от 01.03.2019 г.).

Статистические различия при исследовании биораспределения, бионакопления, биохимического и гематологического статусов крови выявляли по методике Манна – Уитни расчётом *U*-критерия с помощью программы Statistica 10. Статистически значимыми считали результаты при соответствии значению $p \leq 0,05$.

Результаты

Диаметр НЧ CuO составил 45,9 нм, что меньше данного показателя у частиц микроразмерного химического аналога в 305 раз ($13\,987 \text{ нм}$) (рис. 1). Изучение и анализ свойств поверхности частиц позволили установить, что удельная площадь НЧ в 9,6 раза больше, чем у МЧ ($17,7 \text{ м}^2/\text{г}$ против $1,8 \text{ м}^2/\text{г}$); суммарный объём пор в 9,3 раза больше ($0,056 \text{ см}^3/\text{г}$ против $0,006 \text{ см}^3/\text{г}$).

НЧ CuO обладают более выраженным биораспределением относительно МЧ. Выявлено повышение концентрации меди в лёгких, печени и почках в 1,96 ($p = 0,0002$), 1,43 ($p = 0,0006$) и 2,29 раза ($p = 0,0002$) соответственно относительно контроля. Отмечено увеличение концентрации

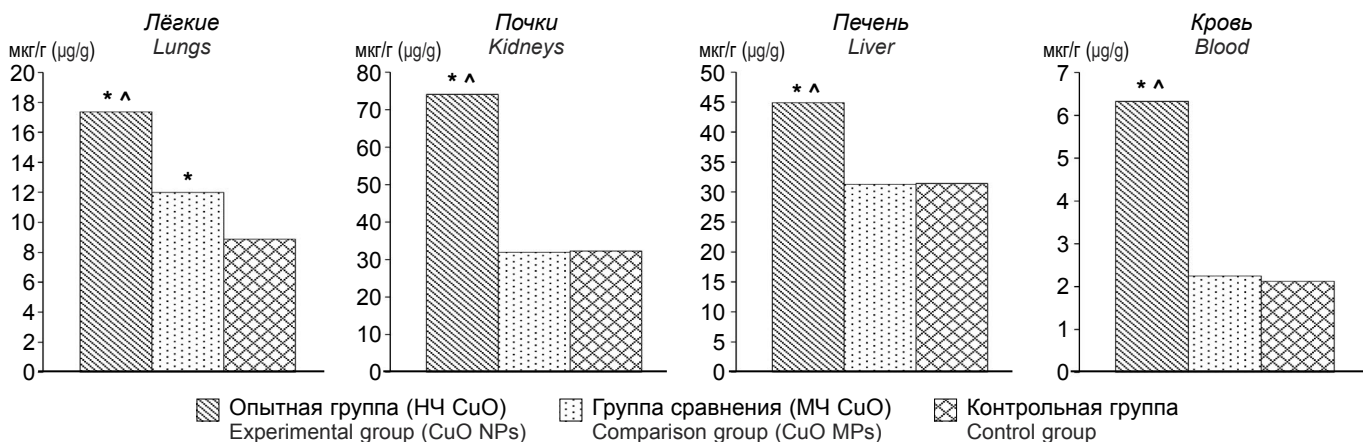


Рис. 2. Концентрация меди в органах и крови крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 2. Copper concentration in the rats' organs and blood ($p \leq 0.05$); * – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group.

исследуемого элемента в крови в 2,97 раза ($p = 0,0002$) относительно контроля. При экспозиции МЧ статистически значимое увеличение относительно контрольного значения показателя установлено только в лёгких – в 1,35 раза ($p = 0,0002$). Бионакопление меди в лёгких, печени, почках и крови крыс опытной группы выше в 1,45 ($p = 0,0002$), 1,43 ($p = 0,0008$), 2,32 ($p = 0,0002$) и 2,81 раза ($p = 0,0002$) соответственно, чем в группе сравнения. Результаты представлены на рис. 2.

В сыворотке крови крыс опытной группы установлено увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентраций С-реактивного белка (СРБ) и малонового диальдегида (МДА) в 1,81 ($p = 0,0002$), 1,85 ($p = 0,0002$), 2,39 ($p = 0,0002$), 1,86 ($p = 0,0002$) и 1,96 ($p = 0,0002$) раза

соответственно относительно контроля; снижение антиоксидантной активности (АОА) в 1,29 ($p = 0,004$) и концентрации мочевины в 1,53 раза ($p = 0,0002$). При экспозиции микроразмерным химическим аналогом увеличивается активность ЛДГ в 1,42 раза ($p = 0,0002$) и концентрация МДА в 1,75 раза ($p = 0,0002$) относительно контроля. Сопоставительный анализ показателей биохимического статуса крови крыс опытной группы и группы сравнения позволил установить при экспозиции НЧ CuO более высокие значения показателей активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, концентраций СРБ и МДА в 1,66 ($p = 0,0002$), 1,78 ($p = 0,0002$), 1,69 ($p = 0,0002$), 1,79 ($p = 0,0002$) и 1,30 раза ($p = 0,0002$) соответственно; более низкие значения АОА в 1,26 ($p = 0,006$) и концентрации мочевины в 1,47 раза ($p = 0,0002$). Результаты исследования биохимического статуса крови представлены на рис. 3.

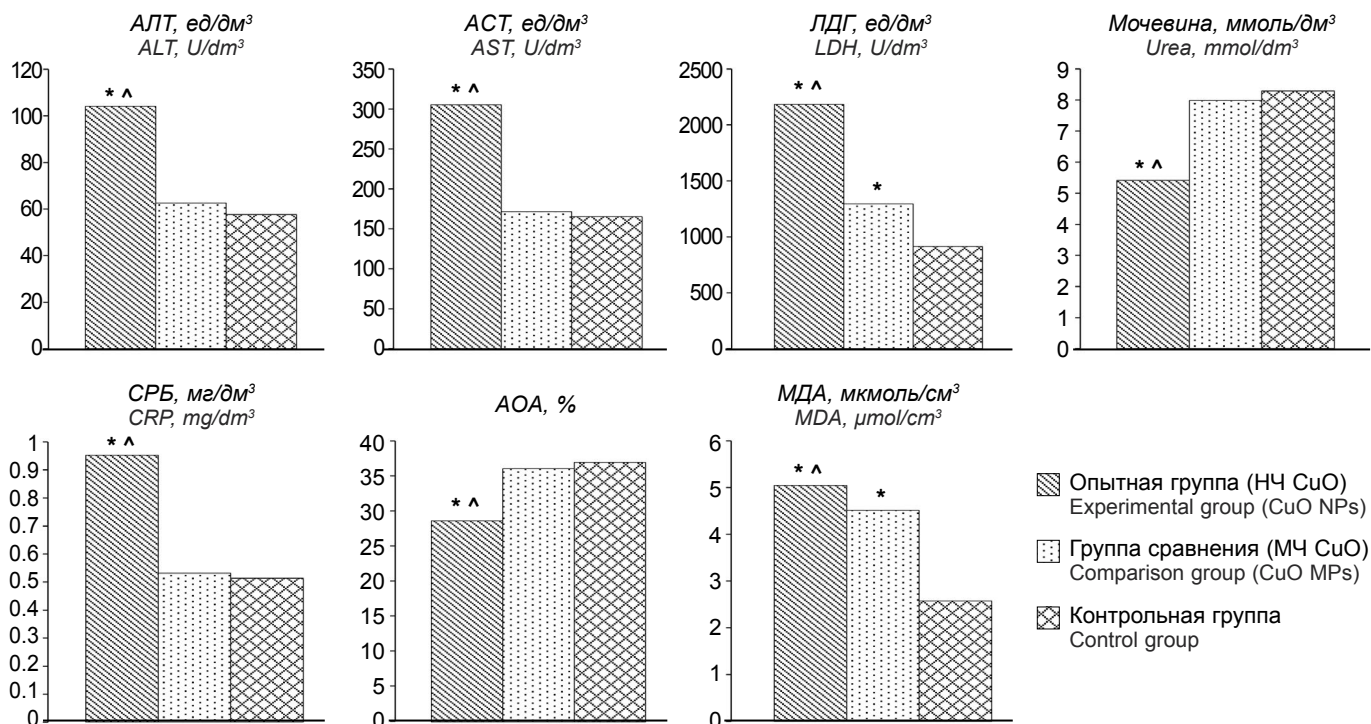


Рис. 3. Биохимические показатели крови крыс ($p \leq 0,05$); * – статистически значимое отличие от контроля; ^ – статистически значимое отличие от группы сравнения.

Fig. 3. Biochemical indices of the rat blood ($p \leq 0.05$); * – significant difference with control group; ^ – significant difference with comparison group.

Отмечено изменение клеточного состава крови крыс, экспонированных НЧ и МЧ CuO, в виде увеличения количества лейкоцитов в 1,84 ($p = 0,0002$) и 1,33 раза ($p = 0,0002$) соответственно относительно контроля. При этом экспозиция НЧ вызывает более выраженное (в 1,38 раза; $p = 0,0002$) увеличение показателя относительно МЧ.

По результатам гистологического исследования в лёгких крыс, экспонированных НЧ CuO, обнаружены некроз в виде абсцесса (рис. 4, а, см. на вклейке) и воспалительные процессы – пневмония, бронхит, васкулит, гиперплазия лимфоидной ткани в слизистой оболочке бронхов (рис. 4, б, см. на вклейке). Установлено нарушение кровообращения, представленное полнокровием (см. рис. 4, б). Патоморфологические изменения ткани лёгких крыс группы сравнения характеризуются лишь незначительным воспалительным ответом в виде гиперплазии перибронхиальных лимфоузлов (рис. 4, в, см. на вклейке). В печени крыс опытной группы в отличие от групп сравнения и контроля отмечено развитие воспалительных процессов паренхиматозной ткани и полнокровие (рис. 4, г, см. на вклейке); в почках – пролиферации мезангиальных клеток (рис. 4, д, см. на вклейке). В тканях лёгких (рис. 4, е, см. на вклейке), печени (рис. 4, ж, см. на вклейке), почек (рис. 4, з, см. на вклейке) и головного мозга крыс контрольной группы не установлено патоморфологических изменений.

Обсуждение

Анализ и обобщение результатов проведённых исследований показали, что тестируемый образец CuO является наноматериалом со значительно отличающимися (в 9,3–305 раза) показателями размера, удельной площади поверхности и суммарного объёма пор от частиц микро-размерного химического аналога. Отличие физических свойств НЧ CuO позволило предположить повышенную способность к проникновению через аэрогематический барьер, биораспределению и бионакоплению в органах и тканях, что в свою очередь может вызвать более выраженные морфофункциональные нарушения [19]. Данное предположение было подтверждено результатами настоящего исследования.

НЧ CuO обладают более выраженным биораспределением в сравнении с МЧ, что установлено по увеличению концентрации меди в лёгких, печени и почках крыс, в то время как при экспозиции МЧ показатель изменяется только в лёгких. При этом НЧ накапливаются в большем количестве (в 1,45–2,32 раза относительно МЧ). Больше число органов бионакопления может быть связано с проникновением НЧ через эпителий дыхательных путей в систему кровообращения [20]. Это согласуется с увеличением (в 2,97 раза) концентрации меди в крови крыс опытной группы в отличие от группы сравнения.

Одним из ключевых механизмов токсического действия НЧ CuO является цитотоксичность. НЧ CuO при взаимодействии с объектами живых систем усиливают генерацию активных форм кислорода, иницируя процесс свободнорадикального окисления [21]. В проведённом исследовании биохимический анализ крови крыс показал повышение концентрации МДА и снижение АОА, являющихся показателями окислительно-антиоксидантного процесса [22]. При этом активация окислительного процесса, вызванная воздействием НЧ, более выражена (до 1,3 раза), чем при воздействии МЧ, что может быть связано с их более высокими концентрациями в органах. Окислительное повреждение клеток приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, вызывающих воспалительную реакцию [23]. Развитие воспалительной реакции в лёгких крыс, экспонированных НЧ и МЧ CuO, подтверждено гистологическими методами, однако вос-

палительный эффект, оказываемый НЧ, более выражен и охватывает альвеолы, бронхи и сосуды, в то время как воздействие МЧ вызывает лишь начальные изменения в виде гиперплазии в перибронхиально расположенных лимфоузлах. Кроме того, развитие воспалительного процесса при экспозиции НЧ отмечено в тканях печени, чего не наблюдается у крыс, экспонированных МЧ. При экспозиции НЧ в крови отмечены изменения показателей, характерных для воспаления, – увеличение концентрации СРБ и лейкоцитоз, которые более выражены (в 1,38–1,79 раза), чем у крыс группы сравнения [24, 25]. Дальнейшее развитие воспаления может привести к некротическим изменениям паренхиматозной ткани лёгких, в частности колликативному некрозу в виде абсцесса, что зафиксировано у крыс, экспонированных НЧ [26]. В тканях лёгких и печени крыс опытной группы отмечено развитие полнокровия, вероятно, обусловленного усилением притока крови к очагам воспаления [27].

Подтверждением цитотоксичности НЧ является активация показателей, свидетельствующих о цитолизе. При экспозиции НЧ увеличивается активность АЛТ, АСТ, ЛДГ до 2,4 раза относительно контроля; при экспозиции МЧ наблюдается увеличение активности ЛДГ в 1,42 раза [28]. По отмеченным показателям цитотоксические свойства НЧ более выражены (приблизительно в 1,7–1,8 раза) в сравнении с эффектом, оказываемым микроразмерным химическим аналогом. Кроме того, увеличение активности АЛТ, АСТ с одновременным снижением уровня мочевины (в 1,53 раза относительно контроля) может являться результатом патофункциональных нарушений в печени. Снижение концентрации мочевины, вероятно, обусловлено снижением её синтеза печенью [29].

За счёт пролиферации мезангиальных клеток, отмеченной в почках крыс опытной группы, клубочки расширены, что может привести к увеличению скорости фильтрации и в дальнейшем к почечной недостаточности [30].

Заключение

Согласно результатам выполненных исследований, НЧ CuO при хронической ингаляционной экспозиции длительностью 180 сут в концентрации $\sim 0,012$ мг/м³ накапливаются в лёгких, печени и почках в отличие от МЧ, кумулируются только в лёгких. НЧ обладают большей степенью бионакопления, что подтверждено увеличением до 2,32 раза концентрации меди в указанных органах. Биораспределение и бионакопление обуславливают больший спектр и степень проявления негативных эффектов НЧ относительно МЧ. Это подтверждается более выраженной активацией окислительного процесса (увеличение концентрации МДА в 1,3 и снижение АОА в 1,26 раза), усиленной воспалительной реакцией (увеличение концентрации СРБ в 1,79 и количества лейкоцитов в 1,38 раза), нарушением функций печени (снижение концентрации мочевины в 1,47 раза), цитолизом (увеличение активности ЛДГ, АЛТ, АСТ до 1,8 раза). Большая степень токсичности НЧ проявляется в патоморфологических изменениях: ткани лёгких – некроз и воспаление (в альвеолах, бронхах и сосудах), нарушение кровообращения; ткани печени – воспаление паренхиматозной ткани, нарушение кровообращения; ткани почек – пролиферации мезангиальных клеток, не установленные при экспозиции микроразмерным химическим аналогом.

Полученные результаты целесообразно учитывать для повышения эффективности научно обоснованных рекомендаций, направленных на профилактику и минимизацию негативных эффектов со стороны здоровья, возникающих при воздействии НЧ CuO в процессах производства, потребления и утилизации содержащей их продукции.

Литература

(п.п. 1–17, 19–24, 26–30 см. References)

18. Степанков М.С. Оценка особенностей бионакопления и токсического действия наночастиц оксида меди (II) на органы дыхания при ингаляционном поступлении в организм в сравнении с микроразмерным химическим аналогом для задач профилактики. *Анализ риска здоровью*. 2023; (4): 124–33. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.12> <https://elibrary.ru/dtcayh>
25. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина; 2006.
- ### References
- Metal and Metal Oxide Nanoparticles Market, Global Outlook and Forecast 2023–2030. Available at: <https://24chemicalresearch.com/reports/250020/global-metal-metal-oxide-nanoparticles-forecast-market-2023-2030-43>
 - Global nano copper oxide market report 2022 to 2027: industry trends, share, size, growth, opportunities and forecasts. Available at: <https://globenewswire.com/news-release/2022/12/23/2579082/0/en/Global-Nano-Copper-Oxide-Market-Report-2022-to-2027-Industry-Trends-Share-Size-Growth-Opportunities-and-Forecasts.html>
 - Naz S., Gul A., Zia M., Javed R. Synthesis, biomedical applications, and toxicity of CuO nanoparticles. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2023; 107(4): 1039–61. <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12364-z>
 - Vats M., Bhardwaj S., Chhabra A. Green synthesis of copper oxide nanoparticles using Cucumis sativus (Cucumber) extracts and their biophysical and biochemical characterization for cosmetic and dermatologic applications. *Endocr. Metab. Immune. Disord Drug Targets.* 2021; 21(4): 726–33. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200705212107>
 - Margenot A.J., Rippner D.A., Dumlao M.R., Nezami S., Green P.G., Parikh S.J., et al. Copper oxide nanoparticle effects on root growth and hydraulic conductivity of two vegetable crops. *Plant Soil.* 2018; 431: 333–45. <https://doi.org/10.1007/s11104-018-3741-3>
 - Agbulut U., Saridemir S., Rajak U., Polat F., Afzal A., Verma T.N. Effects of high-dosage copper oxide nanoparticles addition in diesel fuel on engine characteristics. *Energy.* 2021; 229: 120611. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2021.120611>
 - Rita A., Sivakumar A., Martin Britto Dhas S.A. Influence of shock waves on structural and morphological properties of copper oxide NPs for aerospace applications. *J. Nanostruct. Chem.* 2019; 9: 225–30. <https://doi.org/10.1007/s40097-019-00313-0>
 - Anreddy R.N.R. Copper oxide nanoparticles induces oxidative stress and liver toxicity in rats following oral exposure. *Toxicol. Rep.* 2018; 5: 903–4. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.08.022>
 - Lai X., Zhao H., Zhang Y., Guo K., Xu Y., Chen S., et al. Intranasal delivery of copper oxide nanoparticles induces pulmonary toxicity and fibrosis in C57BL/6 mice. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 4499. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22556-7>
 - Fahmy H.M., Ebrahim N.M., Gaber M.H. In-vitro evaluation of copper/copper oxide nanoparticles cytotoxicity and genotoxicity in normal and cancer lung cell lines. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020; 60: 126481. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126481>
 - Rani V.S., Kumar A.K., Kumar Ch.P., Reddy A.R.N. Pulmonary Toxicity of Copper Oxide (CuO) Nanoparticles in Rats. *J. Med. Sci.* 2013; 13(7): 571–7. <https://doi.org/10.3923/jms.2013.571.577>
 - Ghonimi W.A.M., Alferah M.A.Z., Dahran N., El-Shetry E.S. Hepatic and renal toxicity following the injection of copper oxide nanoparticles (CuO NPs) in mature male Westar rats: histochemical and caspase 3 immunohistochemical reactivities. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29(54): 81923–37. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21521-2>
 - Al-Ruwaili M., Jarrar B., Jarrar Q., Al-Doaiss A., Alshehri M., Melhem W. Renal ultrastructural damage induced by chronic exposure to copper oxide nanomaterials: Electron microscopy study. *Toxicol. Ind. Health.* 2022; 38(2): 80–91. <https://doi.org/10.1177/07482337211062674>
 - Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurchik V.B., Shur V.Y., Valamina I.E., et al. Subchronic toxicity of copper oxide nanoparticles and its attenuation with the help of a combination of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(7): 12379–406. <https://doi.org/10.3390/ijms150712379>
 - Zhou H., Yao L., Jiang X., Sumayyah G., Tu B., Cheng S., et al. Pulmonary exposure to copper oxide nanoparticles leads to neurotoxicity via oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Neurotox. Res.* 2021; 39(4): 1160–70. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00358-6>
 - An K., Somorjai G.A. Size and shape control of metal nanoparticles for reaction selectivity in catalysis. *Chem. Cat. Chem.* 2012; 4(10): 1512–24. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200229>
 - Li X., Sun W., An L. Nano-CuO impairs spatial cognition associated with inhibiting hippocampal long-term potentiation via affecting glutamatergic neurotransmission in rats. *Toxicol. Ind. Health.* 2018; 34(6): 409–21. <https://doi.org/10.1177/0748233718758233>
 - Stepankov M.S. Peculiarities of bioaccumulation and toxic effects produced by copper oxide (II) nanoparticles on the respiratory organs under inhalation exposure as opposed to their micro-sized chemical analogue: assessment for prevention purposes. *Analiz riska zdorov'yu.* 2023; (4): 124–33. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2023.4.12> (in Russian)
 - Singh R., Lillard J.W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp. Mol. Pathol.* 2009; 86(3): 215–23. <https://doi.org/10.1016/j.yemp.2008.12.004>
 - Oberdoster G., Oberdoster E., Oberdoster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113(7): 823–39. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>
 - Farshori N.N., Siddiqui M.A., Al-Oqail M.M., Al-Sheddi E.S., Al-Massarani S.M., Ahamed M., et al. Copper oxide nanoparticles exhibit cell death through oxidative stress responses in human airway epithelial cells: a mechanistic study. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022; 200(12): 5042–51. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03107-8>
 - Samrot A.V., Prakash L.X.N.R. Nanoparticles induced oxidative damage in reproductive system and role of antioxidants on the induced toxicity. *Life (Basel).* 2023; 13(3): 767. <https://doi.org/10.3390/life13030767>
 - Albano G.D., Gagliardo R.P., Montalbano A.M., Profita M. Overview of the mechanisms of oxidative stress: impact in inflammation of the airway diseases. *Antioxidants.* 2022; 11(11): 2237. <https://doi.org/10.3390/antiox11112237>
 - Lei Y.C., Hwang J.S., Chan C.C., Lee C.T., Cheng T.J. Enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction in streptozotocin-diabetic rats exposed to fine particles. *Environ. Res.* 2005; 99(3): 335–43. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2005.03.011>
 - Nazarenko G.I., Kishkun A.A. *Clinical Evaluation of Laboratory Results [Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issle-dovaniy]*. Moscow: Meditsina; 2006. (in Russian)
 - Nayak J., Mishra J.N., Verma N.K. A brief study on abscess: a review. *EAS J. Pharm. Pharmacol.* 2021; 3(5): 138–43. <https://doi.org/10.36349/easjpp.2021.v03i05.005>
 - Ansar W., Ghosh S. Inflammation and inflammatory diseases, markers, and mediators: role of CRP in some inflammatory diseases. In: *Biology of C Reactive Protein in Health and Disease*. New Delhi: Springer; 2016: 67–107. https://doi.org/10.1007/978-81-322-2680-2_4
 - Glavind E., Aagaard N.K., Gronbek H., Moller H.J., Orntoft N.W., Vilstrup H., et al. Alcoholic hepatitis markedly decreases the capacity for urea synthesis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158388>
 - Zhuang X., Liu T., Wei L., Gao J. Overexpression of FTO inhibits excessive proliferation and promotes the apoptosis of human glomerular mesangial cells by alleviating FOXO6 m6A modification via YTHDF3-dependent mechanisms. *Front. Pharmacol.* 2023; 14: 1260300. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1260300>
 - Han X., Gelein R., Corson N., Wade-Mercer P., Jiang J., Biswas P., et al. Validation of an LDH assay for assessing nanoparticle toxicity. *Toxicology.* 2011; 287(1–3): 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.06.011>

Информация об авторах

Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, доцент, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: zem@fcrisk.ru

Степанков Марк Сергеевич, мл. науч. сотр., аспирант ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: stepankov@fcrisk.ru

Information about the authors

Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci., assistant professor, head of the Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: zem@fcrisk.ru

Mark S. Stepankov, MD, junior researcher, postgraduate student, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682> E-mail: stepankov@fcrisk.ru

К статье М.А. Земляновой, М.С. Степанкова
To the article by Marina A. Zemlyanova, Mark S. Stepankov

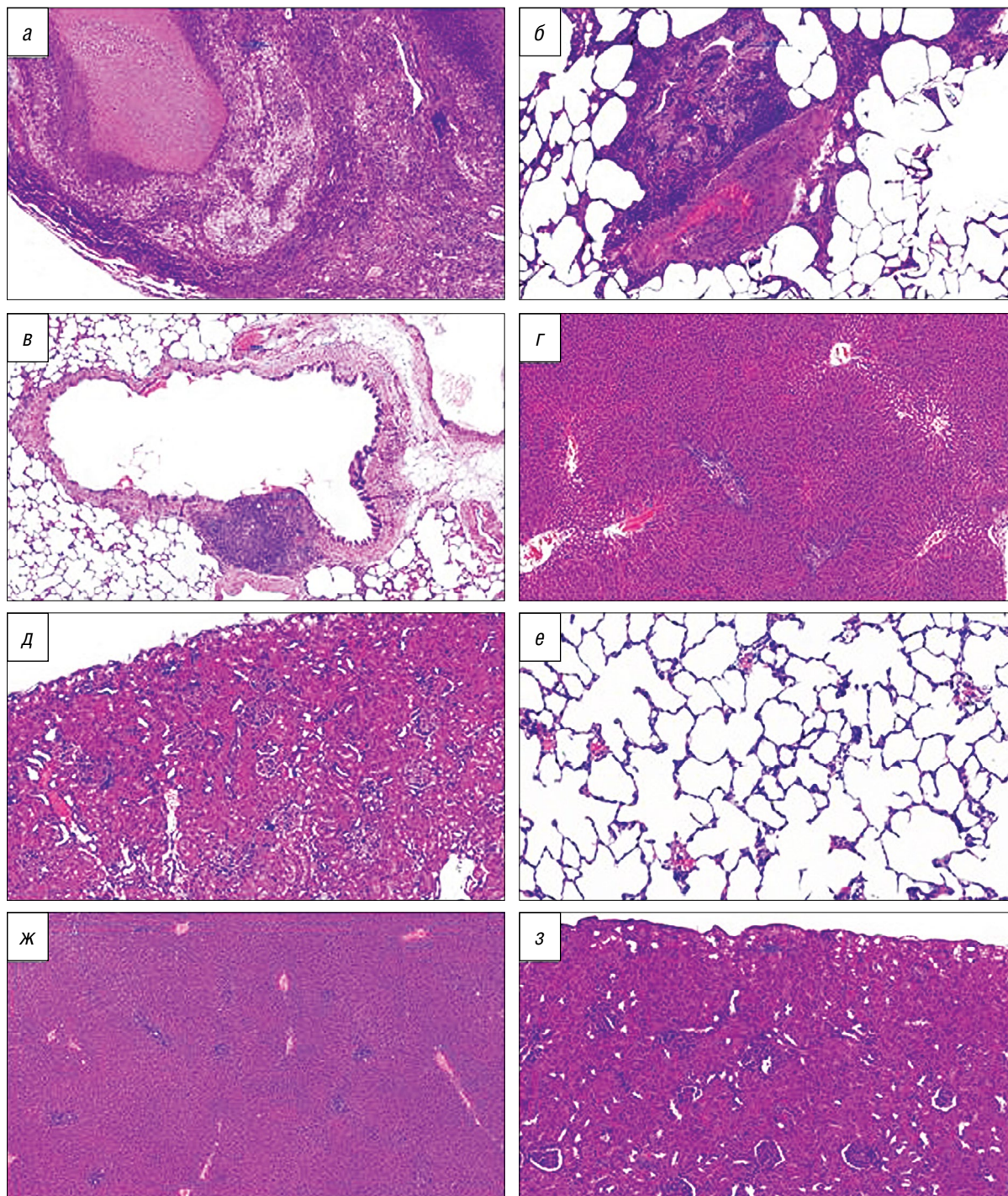


Рис. 4. Микрофотографии гистологических препаратов органов крыс (окраска гематоксилином-эозином, масштаб 100 : 1):
а – участок лёгкого, подверженный абсцессу (опытная группа); *б* – участок лёгкого, подверженный воспалительным изменениям и полнокровию (опытная группа); *в* – участок лёгкого с гиперплазией перибронхиального лимфоузла (группа сравнения); *г* – печень (опытная группа); *д* – почки (опытная группа); *е* – лёгкие (контрольная группа); *ж* – печень (контрольная группа); *з* – почки (контрольная группа).

Fig. 4. Micrographs of rat organs (stained with hematoxylin-eosin, scale 100 : 1):
a – area of the lung subjected to an abscess (experimental group); *b* – area of the lung subjected to inflammatory changes and plethora (experimental group); *v* – area of the lung with hyperplasia of the peribronchial lymph node (comparison group); *г* – liver (experimental group); *д* – kidneys (experimental group); *е* – lungs (control group); *ж* – liver (control group); *з* – kidneys (control group).