

Землянова М.А.^{1,2,3}, Степанков М.С.^{1,2}, Игнатова А.М.^{1,3}

Особенности бионакопления и токсического действия наночастиц оксида меди (II) при пероральном пути поступления в организм

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Российская Федерация;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614068, Пермь, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, Пермь, Российская Федерация

Введение. Активное использование в различных сферах хозяйственной деятельности и крупнотоннажный характер производства обуславливают актуальность изучения эффектов наночастиц оксида меди (II) (НЧ CuO) на организм при пероральном пути поступления.

Материал и методы. Размер частиц определяли методами растровой электронной микроскопии и динамического лазерного светорассеяния; удельную площадь поверхности — Брунауэра, Эммета и Теллера; общий объём пор — Баррета, Джойнера и Халенды. На крысах линии Wistar в соответствии с ГОСТ 32644-2014 изучена острая пероральная токсичность НЧ CuO, многократную пероральную токсичность исследовали методом Лима. После многократной экспозиции определяли биохимические и гематологические показатели крови, концентрацию меди в органах, патоморфологические изменения тканей органов.

Результаты. Размер НЧ CuO в составе нативного порошка составил 45,86 нм, в водной суспензии — 307,40 нм, удельная площадь поверхности равна 17,70 м²/г, суммарный объём пор — 0,056 см³/г. По результатам однократной пероральной экспозиции значение LD₅₀ составило > 2000 мг/кг массы тела, что соответствует 3-му (ГОСТ 12.1.007-76) и 4-му (ГОСТ 32644-2014) классам опасности. При многократной пероральной экспозиции отмечено увеличение уровней активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, амилазы, АОА и МДА; увеличено относительное число сегментоядерных нейтрофилов, количество лейкоцитов, снижено относительное число лимфоцитов. Концентрация меди при действии НЧ увеличивается в лёгких, печени, желудке, кишечнике, почках, головном мозге и крови. Установлены патоморфологические изменения в тканях печени, почек, желудка, тонкого и толстого кишечника, лёгких.

Заключение. Полученные результаты доказывают наличие токсических свойств НЧ CuO и могут быть использованы в разработке профилактических мер для работников и потребителей, контактирующих с продукцией, содержащей в себе НЧ CuO.

Ключевые слова: оксид меди; наночастицы; класс опасности; токсичность; пероральная экспозиция

Для цитирования: Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М. Особенности бионакопления и токсического действия наночастиц оксида меди (II) при пероральном пути поступления в организм. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(6): 47-53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-6-47-53>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и иммунологии Пермского национального исследовательского университета, 614068, г. Пермь, Российская Федерация; профессор кафедры охраны окружающей среды Пермского национального исследовательского политехнического университета, 614990, г. Пермь, Российская Федерация. E-mail: zem@fcrisk.ru

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 15.11.2021 / Принята в печать: 23.11.2021 / Опубликовано: 30.12.2021

Zemlyanova M.A.^{1,2,3}, Stepankov M.S.^{1,2}, Ignatova A.M.^{1,3}

Features of bioaccumulation and toxic effects of copper (II) oxide nanoparticles under the oral route of intake into the body

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies Perm, 614045, Russia;²Perm State National Research University, Perm, 614048, Russia;³Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990, Russia

Introduction. Active use in various spheres of economic activity and the large-scale nature of production determine the relevance of studying the effects of copper (II) oxide nanoparticles (CuO NPs) on the body during the oral route of intake.

Material and methods. Particle size was determined by scanning electron microscopy and dynamic laser light scattering; specific surface area – Brunauer, Emmett and Teller; total pore volume – Barrett, Joyner and Khalenda. Acute oral toxicity of CuO NPs was studied in Wistar rats in accordance with GOST 32644-2014, multiple oral toxicity was studied by the Lim method. After repeated exposure, the biochemical and hematological parameters of the blood, the concentration of copper in the organs, and pathomorphological changes in the tissues of the organs were determined.

Results. The size of CuO NPs in the composition of the native powder was 45.86 nm, in the aqueous suspension – 307.40 nm, the specific surface area was 17.70 m²/g, and the total pore volume was 0.056 cm³/g. According to the results of a single oral exposure, the LD50 value was > 2000 mg / kg body weight, which corresponds to 3 (GOST 12.1.007-76) and 4 (GOST 32644-2014) hazard classes. With repeated oral exposure, an increase in the levels of activity of ALT, AST, ALP, LDH, amylase, AOA and MDA was noted; the relative number of segmented neutrophils is increased, the number of leukocytes is increased, the relative number of lymphocytes is reduced. The concentration of copper under the action of NPs increases in the lungs, liver, stomach, intestines, kidneys, brain and blood. Pathomorphological changes in the tissues of the liver, kidneys, stomach, small and large intestines and lungs were established.

Conclusion. The results obtained prove the presence of toxic properties of CuO NPs and can be used in the development of preventive measures for workers and consumers in contact with products containing CuO NPs.

Keywords: *copper oxide; nanoparticles; hazard class; toxicity; oral exposure*

For citation: Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Ignatova A.M. Features of bioaccumulation and toxic effects of copper (II) oxide nanoparticles under the oral route of intake into the body. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(6): 47-53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-6-47-53> (In Russian)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Microbiology and Immunology Department of the Perm National Research University, 614068, Perm, Russian Federation; Professor of the Environmental Protection Department, Perm National Research Polytechnic University, 614990, Perm, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Information about authors:

Zemlyanova M.A., <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613>Stepankov M.S., <https://orcid.org/0000-0002-7226-7682>Ignatova A.M., <https://orcid.org/0000-0001-9075-3257>

Author contribution: Zemlyanova M.A. – the concept and design of the study, editing; Stepankov M.S. – the collection and processing of the material, writing a text; Ignatova A.M. – statistical analysis; writing a text. *All co-authors* – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: November 15, 2021 / Accepted: November 23, 2021 / Published: December 30, 2021

Введение

В настоящее время в мире в целом и Российской Федерации в частности наблюдается тенденция увеличения доли продукции наноиндустрии и производственных процессов с использованием наноматериалов. Наночастицы оксида меди (II) (НЧ CuO) являются примером одного из крупнотоннажных наноматериалов. Прогнозируют, что мировой объём произведённых НЧ CuO к 2025 г. составит 1600 тонн/год, что примерно в 3 раза больше по сравнению с данным показателем в 2014 г. — 570 тонн/год [1].

Рост объёма производства НЧ CuO обеспечивается активным применением данного наноматериала в различных отраслях хозяйственной деятельности человека: в медицине — в биоцидных препаратах; косметологии — в средствах личной гигиены; электронике — в суперконденсаторах, полупроводниках, датчиках, солнечных батареях, датчиках; сельском хозяйстве — в составе удобрений и пестицидов; авиакосмической отрасли — как катализатор горения топлива [2, 3].

В связи с широким спектром применения и высоким объёмом производства НЧ CuO возрастает риск загрязнения объектов окружающей среды данным наноматериалом, что, в свою очередь, может приводить к экспозиции населения и, как следствие, к росту числа случаев заболеваний, связанных с увеличением концентрации меди в организме. Учитывая вышесказанное, особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение токсических свойств НЧ CuO при различных путях поступления в организм.

Цель исследования — изучить особенности бионакопления и токсического действия НЧ CuO при пероральном пути поступления в организм.

Материал и методы

Для проведения исследования использовали порошок НЧ CuO (Sigma-Aldrich, США). Размер частиц тестируемого материала в нативном виде оценивали методом растровой электронной микроскопии (РЭМ) на сканирующем микроскопе высокого разрешения S-3400N (HITACHI, Япония). Определение гидродинамического диаметра в составе водной суспензии осуществляли методом динамического лазерного светорассеяния (ДЛС) на анализаторе Horiba LB-550 (Horiba, Япония). Перед измерением размера частиц в

водной среде полученную суспензию гомогенизировали с помощью ультразвука прибором Sonopuls Hd (Bandelin, Германия) в течение 2 мин непрерывной пульсации на 80% мощности. Удельную площадь поверхности НЧ CuO рассчитывали методом Брунауэра, Эммета и Теллера (БЕТ) на приборе ASAP 2020 (Micromeritics, США). Общий объём пор рассчитывали из количества азота, адсорбированного при относительном давлении $p/p_0 \approx 0,99$. Распределение пор по размерам определяли методом Баррета, Джойнера и Халенды (ВЖН).

Эксперименты на животных проведены в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей (ETS № 123) и этического комитета Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения. В качестве биологической модели использовали 30 самцов крыс линии Wistar. Экспериментальных животных распределили на 3 группы по 10 особей: 1-я опытная группа — для проведения однократной пероральной экспозиции водной суспензией НЧ CuO, 2-я опытная группа — для проведения многократной пероральной экспозиции водной суспензией НЧ CuO, контрольная (3-я) группа — животные, не подвергающиеся воздействию тестируемого наноматериала.

Однократную пероральную экспозицию проводили в соответствии со схемой, представленной в ГОСТ 32644-2014¹. Крысам вводили водную суспензию НЧ CuO в дозе 2000 мг/кг массы тела в объёме 1,5 см³. По результатам выживаемости в течение периода наблюдения (14 сут) определяли среднюю смертельную дозу (LD₅₀) тестируемого наноматериала. Класс опасности установлен в соответствии с ГОСТ 12.1.007.76² и ГОСТ 32644-2014.

Многократную пероральную экспозицию проводили в соответствии со схемой, предложенной Лимом и др. Первые 4 дня крысам вводили дозу НЧ CuO, равную 1/10 установленной LD₅₀ (200 мг/кг массы тела),

¹ ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности».

² ГОСТ 12.1.007.76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

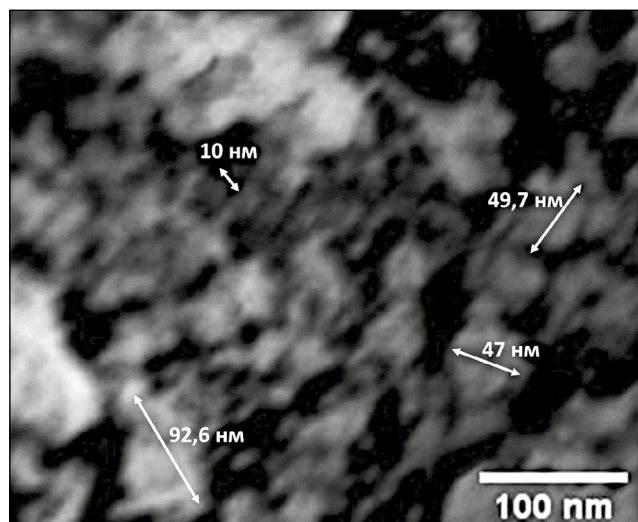


Рис. 1. Изображение наночастиц CuO методом РЭМ.

Fig. 1. Image of CuO nanoparticles by the SEM-method.

каждые последующие 4 дня дозу увеличивали в 1,5 раза. Экспозицию проводили до достижения гибели 50 % особей.

По окончании периода экспозиции у выживших крыс для исследования биохимических и гематологических показателей перед эвтаназией отбирали образцы крови из подязычной вены в объеме 3 см³. Биохимические показатели: уровни активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТ), амилазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации билирубина общего, билирубина прямого, креатинина, мочевины и С-реактивного белка (СРБ) определяли в сыворотке крови с помощью биохимического анализатора Keylab (BPC BioSed, Италия); антиоксидантно-окислительный статус крови изучали по показателям содержания малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантной активности плазмы (АОА) с помощью спектрофотометра ПЭ-5300В (ЗАО «НПО Экрос», Россия). Гематологические показатели: относительное число эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитарной массе, относительную ширину распределения эритроцитов, средний объем тромбоцитов, относительную ширину рас-

пределения тромбоцитов по объёму и тромбоцитрит изучали на автоматическом анализаторе Coulter Ac-T 5diff AL (Beckman Coulter, США).

Отбор лёгких, печени, желудка, кишечника, почек и головного мозга для изучения бионакопления меди и патоморфологических изменений тканей при многократной пероральной экспозиции осуществляли после эвтаназии экспериментальных животных цервикальной дислокацией с последующей немедленной декапитацией. Количественное определение содержания меди осуществляли методом атомной абсорбции с атомизацией в пламени ацетилен-воздух на атомно-абсорбционном спектрофотометре Aanalyst-400 (Perkin Elmer, США).

Для выявления патоморфологических изменений проводили гистологический анализ органов. После отбора органы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина с добавлением фосфатного буфера. Дегидратацию фиксированных кусочков тканей проводили в автоматическом гистологическом процессоре Excelsior ES (Thermo Scientific, Германия). Гистологические препараты изготавливали из парафиновых срезов толщиной 3–4 мкм, окрашивая гематоксилином и эозином в работе-окрашивателе Varistain Gemini ES (Thermo Scientific, Германия). Полученные микропрепараты исследовали на светооптическом микроскопе Axio Lab A1 (Carl Zeiss, Германия).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли по *U*-критерию Манна–Уитни, рассчитанному в программе Statistica 10. Различия полученных результатов считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам РЭМ средний размер НЧ CuO составил 45,86 нм (рис. 1). Гидродинамический размер НЧ CuO в водной среде, установленный методом ДЛС, составил 307,40 нм. Удельная площадь поверхности НЧ CuO по результатам измерения методом BET – 17,70 м²/г. Суммарный объем пор НЧ CuO, измеренный методом ВЖН, – 0,056 см³/г.

При однократной пероральной экспозиции крыс НЧ CuO в дозе 2000 мг/кг массы тела установлено, что клиническая картина эффектов острой интоксикации носит общий неспецифический характер. В первые

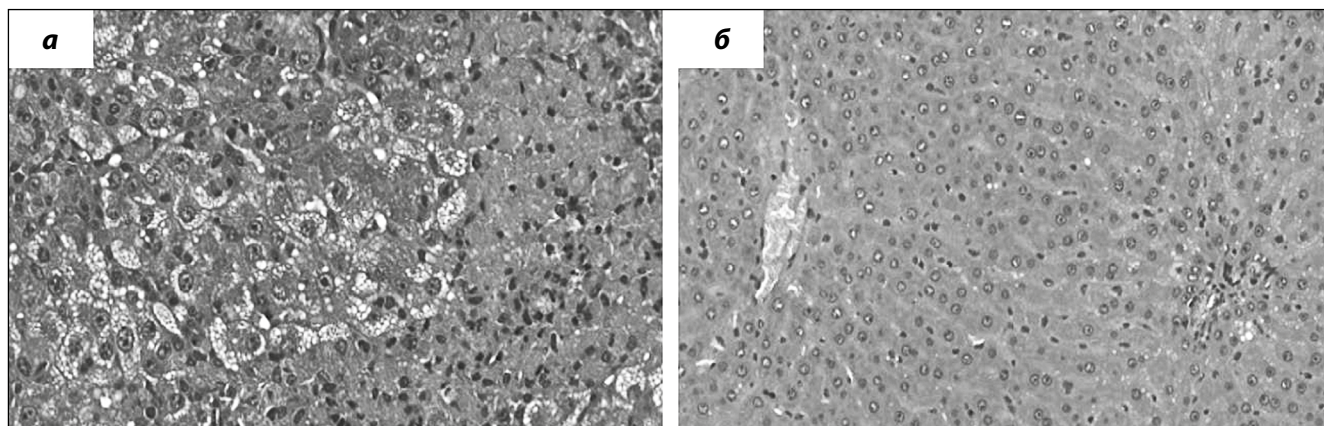


Рис. 2. Микрофотографии гистологических препаратов печени крыс: а – 2-я опытная группа; б – контрольная группа. Окраска гематоксилин-эозин, масштаб 200:1.

Fig. 2. Micrographs of histological preparations of rat liver: а – 2nd experimental group; б – control group. Hematoxylin-eosin staining, scale 200:1.

10 мин эксперимента у животных отмечено состояние заторможенности и незначительное угнетение двигательной активности. Через 5–10 мин данный эффект в обеих группах нивелировался. В течение периода наблюдения не зафиксировано гибели, ухудшения состояния шерсти и слизистых. В соответствии с алгоритмом определения класса острой токсичности, LD₅₀ для крыс самцов линии Wistar для НЧ CuO составляет > 2000 мг/кг массы тела. При многократной пероральной экспозиции НЧ CuO гибель крыс отмечена на 13-е ($n = 1$), 17-е ($n = 2$) и 20-е ($n = 2$) сутки эксперимента.

Таким образом, гибель 50% особей достигнута при суммарной дозе исследуемого наноматериала 10 550 мг/кг массы тела на 20-е сутки эксперимента.

Исследование биохимических показателей крови крыс, экспонированных НЧ CuO, позволило установить достоверное увеличение уровней активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ и амилазы в 3,07 ($p < 0,01$), 3,43 ($p < 0,01$), 4,71 ($p < 0,01$), 4,14 ($p < 0,01$) и 7,61 раза ($p < 0,01$) соответственно относительно контроля. Установлены изменения биохимических показателей крови, связанных с антиоксидантно-окислительными процессами в организме. Так, в сыворотке крови животных 2-й опытной группы увеличена концентрация МДА в 4,73 раза ($p < 0,01$), АОА снижена в 1,45 раза ($p < 0,01$) относительно контроля.

Изменение гематологических показателей крови крыс 2-й опытной группы относительно контроля установлено по увеличению относительного числа сегментоядерных ней-

трофилов в 2,07 раза ($p < 0,01$), количества лейкоцитов в 2,72 раза ($p < 0,01$) и снижению относительного числа лимфоцитов в 1,64 раза ($p < 0,01$).

После многократной пероральной экспозиции НЧ CuO у крыс отмечено увеличение концентрации меди относительно контроля в лёгких, печени, желудке, кишечнике, почках, головном мозге и крови в 6,79 ($p < 0,0001$), 30,36 ($p < 0,0001$), 3255,61 ($p < 0,0001$), 60,00 ($p < 0,0001$), 5,72 ($p < 0,0001$), 1,62 ($p < 0,01$) и 90,39 раза ($p < 0,01$) соответственно.

Гистологическими методами исследования у крыс 2-й опытной группы установлены патоморфологические изменения ткани печени в виде острого активного гепатита, гиалиново-капельной дистрофии гепатоцитов и обширных центролобулярных некрозов (рис. 2), почек – гиалиново-капельной дистрофии и пролиферации мезангиальных клеток со скоплениями коричневого пигмента в эпителии проксимальных канальцев; желудка – острого гастрита, скоплений коричневого пигмента; тонкого кишечника – энтерита, гиперплазии лимфоидной ткани и клеток Панета; толстого кишечника – распространённого колита; лёгких – гиперплазии лимфоидной ткани, абсцессов, интерстициальной пневмонии, острого бронхита, распространённых васкулитов, скоплений коричневого пигмента в цитоплазме макрофагов. В тканях органов крыс контрольной группы не установлены патоморфологических изменений.

Таким образом, по результатам проведённых исследований установлено, что тестируемый образец CuO по показателям

размера, удельной площади поверхности и суммарного объёма пор является наноматериалом. Размер НЧ CuO, полученный методом РЭМ, в 6,70 раза меньше данного показателя при измерении методом ДЛС. Стабильность наноразмерной фазы НЧ CuO зависит от силы электростатического отталкивания, которая уменьшается тем сильнее, чем значение pH среды ближе к 6 [4]. В связи с этим, вероятно, что НЧ CuO в водной среде, значение pH которой равно 7, агрегируют, и размер частиц увеличивается.

При однократной пероральной экспозиции в дозе 2000 мг/кг массы тела не установлено гибели экспериментальных животных, в связи с чем установленное значение LD₅₀ составило > 2000 мг/кг массы тела, что позволяет в соответствии с ГОСТ 12.1.007.76 отнести тестируемый наноматериал к 3-му классу опасности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014 – к 5-му классу.

Основными органами и тканями, в которых происходит бионакопление НЧ CuO при пероральном поступлении, являются желудок, кровь, кишечник, печень, почки, лёгкие и головной мозг. Особенности бионакопления НЧ CuO при пероральном поступлении в организм, вероятно, связаны с их растворимостью в желудке. В исследовании [5] установлено, что НЧ CuO в течение 24 ч растворяются в смоделированной среде желудка (pH 1.5) в количестве 84,5% от общего числа частиц. Наночастицы и образовавшиеся в результате диссоциации ионы Cu²⁺ могут всасываться в кишечнике в кровеносное русло, на что указывает увеличение концентрации меди в крови, и распространяться к различным органам и тканям, накапливаясь в них. Бионакопление НЧ CuO в тканях желудка, почек и лёгких крыс, предположительно, обуславливает наличие коричневого пигмента в данных органах, состоящего, вероятно, из меди и её соединений.

При экспозиции НЧ CuO в органах экспериментальных крыс развиваются воспалительные процессы: пневмония, бронхит, васкулиты, гепатит, гастрит, энтерит и колит, что можно проследить по увеличению числа лейкоцитов. Лейкоцитоз, обусловленный действием НЧ CuO, отмечен в ранее проводимых исследованиях при однократном пероральном введении мышам и многократных внутрибрюшинных инъекциях крысам [6, 7]. Гиперплазия лимфо-

идной ткани, отмеченная в лёгких и тонком кишечнике животных, характерна при развитии воспалительных процессов [8]. Воспаление печени сопровождается гиалиново-капельной дистрофией, вероятно, вызванной денатурацией и/или коагуляцией белков цитоплазмы гепатоцитов, а также некрозами, которые характерны при развитии диспротеинозов [9]. Отмеченные патоморфологические изменения печени, вероятно, повлияли на изменение биохимических показателей крови: увеличение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и ЛДГ [10]. Изменение паренхиматозной ткани в виде гиалиново-капельной дистрофии в почках, вероятно, также является результатом нарушения метаболических процессов. Пролиферация мезангиальных клеток подтверждает данную гипотезу [11]. В данном исследовании не установлено увеличения концентраций креатинина и мочевины в крови крыс, характерного при развитии патологий почек. Однако увеличение активности ЛДГ может указывать на повреждение клеток данного органа. Бионакопление меди в головном мозге не сопровождается патоморфологическими изменениями тканей. Данная особенность может указывать на отсутствие нейротоксических свойств у НЧ CuO.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* установлена способность НЧ CuO генерировать свободные радикалы, в частности активные формы кислорода и азота [12, 13]. В связи с этим сделано предположение, что установленные по результатам данного исследования патоморфологические изменения тканей органов, которые в основном представляют собой воспалительные процессы или являются результатом воспаления, обусловлены развитием окислительного стресса. На это указывает снижение АОА и увеличение концентрации МДА в крови экспонированных животных относительно контроля, что также отмечено при внутрибрюшинном введении тестируемого наноматериала крысам [14].

Заключение

Полученные результаты доказывают наличие токсических свойств НЧ CuO и могут быть использованы в разработке профилактических мер для работников и потребителей, контактирующих с продукцией, содержащей в себе НЧ CuO.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–8, 11–15 см. в References)

9. Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия*, 5-е изд. М: Литтерра; 2010.10. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*, 20-е изд. М: Медицина; 2006.

REFERENCES

- Hou J., Wang X., Hayat T, Wang X. Ecotoxicological effects and mechanism of CuO nanoparticles to individual organisms. *Environ Pollut.* 2017; 221: 209-17.
- Ameh T., Sayes C.M. The potential exposure and hazards of copper nanoparticles: A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2019; 71: 1-8.
- Copper Oxide (CuO) nanoparticles – Properties, Applications. Available at: <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3395> (accessed 03.09.2020).
- Peng C., Shen C., Zheng S., et al. Transformation of CuO nanoparticles in the aquatic environment: influence of pH, electrolytes and natural organic matter. *Nanomaterials* (Basel). 2017; 7(10): 1-16.
- Lee I-C., Ko J-W., Park S-H., et al. Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. *Part Fibre Toxicol.* 2016; 13(56): 1-16.
- Yahya R.A.M., Attia A.M., El-Banna S.G., et al. Hematotoxicity induced by copper oxide and/or zinc oxide nanoparticles in male albino rats. *J Biotechnol.* 2019; 3(4): 1-7.
- El Bialy B.E., Hamouda R.A., Abd Eldaim M.A., et al. Comparative Toxicological Effects of Biologically and Chemically Synthesized Copper Oxide Nanoparticles on Mice. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 3827-42.
- Khatami M. Developmental phases of inflammation-induced massive lymphoid hyperplasia and extensive changes in epithelium is an experimental model of allergy: implications for a direct link between inflammation and carcinogenesis. *Am J Ther.* 2005; 12(2): 117-26.
- Strukov A.I., Serov V.V. *Pathological anatomy [Patologicheskaya anatomiya]*, 5th ed. Litterra: Moscow; 2010. (in Russian)
- Nazarenko G.I., Kishkun A.A. *Clinical evaluation of laboratory results*, 20th ed. [Klinicheskaya otsenka rezultatov laboratornykh issledovaniy, 20-e izd.]. Moscow: Medicina; 2006. (in Russian)
- Abboud H.E. Mesangial cell biology. *Exp Cell Res.* 2012; 318 (9): 979-58.
- Fahmy B., Cormier S.A. Copper oxide nanoparticles induce oxidative stress and cytotoxicity in airway epithelial cells. *Toxicol in Vitro.* 2009; 23(7): 1365-71.
- Keshavarzi M., Khodaei F., Siavashpour A., Saeedi A., Mohammadi-Bardbori A. Hormesis Effects of Nano- and Micro-sized Copper Oxide. *Iran J Pharm Res.* 2019; 18(4): 2042-54.
- Fahmy B., Cormier S.A. Copper oxide nanoparticles induce oxidative stress and cytotoxicity in airway epithelial cells. *Toxicol in Vitro.* 2009; 23(7): 1365-71.
- Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., 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.

ОБ АВТОРАХ:

Землянова Марина Александровна (Zemlyanova Marina Alexandrovna) – доктор мед. наук, доцент, заведующий отделом биохимических и цитогенетических методов исследования Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения; профессор кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного национального исследовательского университета; профессор кафедры охраны окружающей среды Пермского национального исследовательского политехнического университета, 614068, Пермь, zem@fcrisk.ru

Степанков Марк Сергеевич (Stepankov Mark Sergeevich) – младший научный сотрудник отдела биохимических и цитогенетических методов исследования Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения; Аспирант 3-го курса биологического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета, 614068, Пермь, stepankov@fcrisk.ru

Игнатова Анна Михайловна (Ignatova Anna Mikhailovna) – научный сотрудник биохимических и цитогенетических методов исследования Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровьем населения; ведущий научный сотрудник Пермского национального исследовательского политехнического университета, 614068, Пермь, iampstu@gmail.com

