УДК 613.6:615.9

ОЦЕНКА НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ В СУБХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Сутункова М.П.[1,2], Минигалиева И.А.[1,3], Батенева В.А.[1], Гертан Н.А.[1], Шеломенцев И.Г.[1], Сахаутдинова Р.Р.[1], Горшколепова А.В.[1]

[1] ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

[2] ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

[3] ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия

Известно, что токсическое поражение почек характерно для многих элементнооксидных наночастиц (различной химической природы). Вместе с тем, углубленной и комплексной оценки механизмов нефротоксического действия наночастиц не проводилось.

Цель исследования – изучение токсического действия наночастиц меди на почки крыс-самцов в субхроническом эксперименте.

Материал и методы. НЧ-CuO (21±4 нм) в дозе 2 мг/кг м.т. вводили крысам опытной группы внутрибрюшинно 3 раза в неделю в течение 6 недель, контрольной группе (n=10) – стерильную деионизированную воду в том же режиме. Оценивали биохимические параметры сыворотки крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевая кислота, мочевина), мочи (креатинин, мочевая кислота, мочевина, белок), массу почек, гистоморфологические и цитологические параметры (щёточная каёмка, клеточный состав мазков-отпечатков почек), морфотипический состав митохондрий клеток паренхимы почек.

Результаты. Введение НЧ-CuO вызвало значительные структурные изменения в почках, выразившиеся в деструкции щеточной каймы канальцевого эпителия, повышении доли дегенеративно-измененных клеток в мазках-отпечатках и развитии эозинофилии. При этом статистически значимых изменений в распределении морфотипов митохондрий нефроцитов выявлено не было.

Ограничения исследования. Основное ограничение исследования связано с использованием экспериментальной модели на животных, что не позволяет

напрямую экстраполировать результаты на человека. Исследование проведено с использованием животных одного вида и пола.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о выраженном нефротоксическом действии НЧ-CuO, которое предположительно реализуется преимущественно за счет прямого повреждения тканевых и клеточных структур, а не через дисфункцию митохондриального аппарата. Исследование расширяет представления об воздействии НЧ-CuO на организм, в том числе на почки, что позволит более эффективно оценивать риски здоровья для населения и разрабатывать профилактические мероприятия, направленные на их снижение.

Ключевые слова: наночастицы, оксид меди, почки, нефротоксичность, субхроническое исследование, in vivo, комплексная оценка токсичности

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора протокол № 2 от 20.04.2021.

Использование инструментов искусственного интеллекта: Авторы заявляют, что при подготовке настоящей рукописи системы искусственного интеллекта не применялись.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Батенева В.А., Гертан Н.А., Шеломенцев И.Г., Сахаутдинова Р.Р., Горшколепова А.В. Экспериментальная оценка нефротоксического действия наночастиц меди в субхроническом исследовании. Медицина труда и экология человека. 2026; 1: 230 - 251.

doi: http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10112

Для корреспонденции: Наталья Александровна Гертан, e-mail: gertan00@mail.ru

SUBCHRONIC TOXICITY TESTING OF THE NEPHROTOXIC EFFECT OF COPPER NANOPARTICLES

Sutunkova M.P.[1,2], Minigalieva I.A.[1,3], Bateneva V.A.[1], Gertan N.A.[1], Shelomentsev I.G.[1], Sakhautdinova R.R.[1], Gorshkolepova A.V.[1]

[1] Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia

[2] Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

[3] The Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Toxic kidney damage is known to be characteristic of nanoparticles of many chemical element oxides. However, an in-depth and comprehensive assessment of the mechanisms of their nephrotoxic effect has not been conducted.

Objective: To investigate nephrotoxic effects of copper nanoparticles in male rats in a subchronic experiment.

Materials and Methods: CuO NPs sized 21 ± 4 nm at a dose of 2 mg/kg b.w. were administered intraperitoneally to experimental rats thrice a week for 6 weeks. The control group (n = 10) received sterile deionized water on the same schedule. Biochemical parameters of serum (total protein, albumin, creatinine, uric acid, urea), urine (creatinine, uric acid, urea, protein), kidney weight, histomorphological and cytological parameters (brush border, cellular composition of kidney smears), and the morphotypic composition of mitochondria in renal parenchyma cells were assessed after cessation of exposure.

Results: Instillation of CuO NPs induced significant structural renal changes manifested by destruction of the brush border of the tubular epithelium, an increased proportion of degenerated cells in kidney imprint smears, and the development of eosinophilia. However, we detected no statistically significant changes in the distribution of nephrocyte mitochondrial morphotypes.

Limitations: The study limitations are associated with the animal model, which prevents direct extrapolation of the results to humans, and the use of rodents of the same species and sex.

Conclusion: Our findings indicate a pronounced nephrotoxic effect of CuO NPs, which is presumably mediated primarily by direct damage to tissue and cellular structures, rather than mitochondrial dysfunction. This study expands our understanding of the impact of CuO NPs on the organism, including the kidneys, thus enabling a more effective assessment of health risks to the population and the development of appropriate preventive measures.

Keywords: nanoparticles, copper oxide, kidneys, nephrotoxicity, subchronic study, *in vivo*, comprehensive toxicity testing

Compliance with ethical standards: The study was approved by the local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (protocol No. 2 of April 20, 2021).

Declaration of AI use: The authors declare that no artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

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

Funding: This research received no external funding.

For citation: Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Bateneva V.A., Gertan N.A., Shelomentsev I.G., Sakhautdinova R.R., Gorshkolepova A.V. Subchronic toxicity testing of the nephrotoxic effect of copper nanoparticles. Occupational Health and Human Ecology. 2026; 1: 230 – 251.

doi: http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10112

For correspondence: Natalia A. Gertan, e-mail: gertan00@mail.ru

Наночастицы оксида меди (НЧ-CuO) находят широкое применение в различных технологических сферах, включая производство промышленных катализаторов, газовых сенсоров, электронных компонентов [1, 2], а также в биомедицине при разработке терапевтических и диагностических препаратов [1]. Параллельно они являются естественным компонентом окружающей среды (например, в составе горных пород) [2]. Увеличение их применения и распространения в окружающей среде вызывает опасения относительно возможного токсического влияния на организм [3]. Несмотря на то, что медь относится к эссенциальным микроэлементам, входит в состав многих ферментов (супероксиддисмутаза, цитохромоксидаза, тирозиназа) и является компонентом биологических систем, участвующих в производстве гемоглобина, метаболизме сахара, биосинтезе катехоламинов, её избыток может быть токсичен для организма [4, 5].

Основными органами-мишенями для наночастиц меди являются почки, печень, селезенка и головной мозг [6]. Поражение почек представляет особую опасность, поскольку этот орган является ключевым в процессе элиминации ксенобиотиков, что может привести к их кумуляции и усугублению патологических эффектов [7]. Установлено, что по сравнению с микрочастицами НЧ меди более токсичны [8, 9]. Эта особенность обусловлена уникальными физико-химическими характеристиками НЧ, такими как форма, размер, химический состав,

поверхностный заряд, растворимость в биосредах, а также способом синтеза, что в совокупности определяет биораспределение частиц, механизмы их токсического действия и таким образом влияет на токсичность [1, 9-11].

Shereen et al. к ведущим механизмам нефротоксического действия НЧ-CuO относят индукцию окислительного стресса, развитие воспалительного ответа и запуск апоптоза [12]. Морфологические проявления этих процессов наблюдаются как в канальцевом отделе нефрона (дегенерация эпителия канальцев, появление цилиндров и белкового детрита в их просвете, развитие интерстициального фиброза), так и в клубочковом аппарате (набухание клубочков, изменения в пространстве Боумена и пролиферация мезангиальных клеток) [13].

Несмотря на накопленный опыт о токсическом действии наночастиц меди понимание механизмов их нефротоксичности остается неполным, в связи с чем необходимы исследований для уточнения механизмов развития почечной патологии.

Цель исследования – изучение токсического действия наночастиц меди на почки крыс-самцов в субхроническом эксперименте.

Материал и методы. Для получения суспензии наночастиц оксида меди (НЧ-CuO) быт использован метод абляции тонких листовых мишеней соответствующего материала 99,99% чистоты в стерильной деионизированной воде. Средний размер НЧ был установлен с использованием сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и анализа распределения по размерам – средний диаметр 21±4 нм (Рисунок 1).

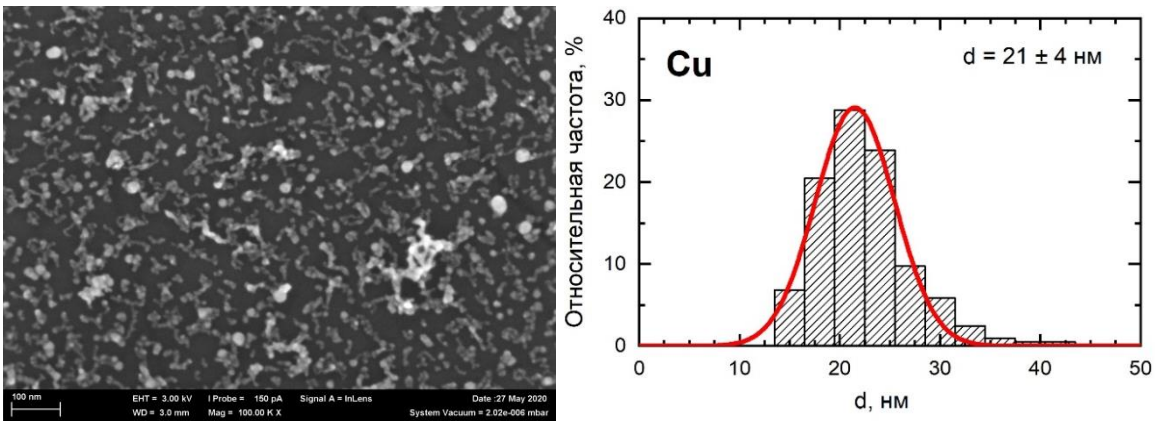

Рисунок 1. СЭМ-изображение НЧ-CuO и функция распределения частиц по диаметру

Figure 1. SEM image of CuO NPs and particle diameter distribution function

Для проведения эксперимента использовали 24 аутбредных белых крыс-самцов, разделенных на две группы: контроль (масса тела(м.т.): 230,83 ± 4,60 г) и опыт (м.т.: 230,67±2,91 г). Животным опытной группы вводили внутрибрюшинно суспензию НЧ-CuO в дозе 2 мг/кг массы тела (объем 4 мл) три раза в неделю в течение 6 недель. Контрольная группа получала эквивалентный объем стерильной деионизированной воды по идентичному протоколу. Все манипуляции с животными были выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 2 от 20.04.2021 г.).

Для комплексной оценки нефротоксического действия использовали следующие методы: биохимический анализ сыворотки крови и мочи, гистологический анализ ткани почек с морфометрической оценкой, цитологический анализ мазков отпечатков почек и митохондриальный профиль нефроцитов.

Анализ биохимических параметров сыворотки крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевая кислота, мочевина) проводился стандартными методами на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с применением готовых диагностических наборов и тест систем согласно инструкции к набору. С помощью сборных систем и мерных цилиндров проводилось измерение суточного объёма мочи. Анализ биохимических показателей мочи (креатинин, мочевая кислота, мочевина, белок) проводился с использованием полуавтоматического анализатора мочи CLINITEK Status (Siemens Healthcare Diagnostics).

Абсолютную массу почек измеряли сразу после извлечения на аналитических весах BM-300G специального (I) класса точности (A&D Company Ltd, Япония) с последующим расчетом относительной массы органа на кг м.т..

Гистологический анализ осуществлялся с помощью светооптического микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия) и камеры Axiocam 208 color (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия) при увеличениях ×400 и ×750 с использованием количественной оценки структурных изменений (морфометрическая сетка

Автандилова) после предварительной подготовки – изготавления срезов толщиной 3-4 мкм и окраски реактивом Шиффа по традиционной методике[16].

Цитологический анализ мазков отпечатков почек для оценки клеточного состава и признаков повреждения клеток проводился с использованием светооптического микроскопа Carl Zeiss Primo Star, оснащенного системой цифровой визуализации USCMOS, при увеличениях ×100 и ×1000 в соответствии с принятыми критериями [14]. Для каждого препарата анализировали не менее 300 клеток.

Оценку состояния митохондрий клеток мозгового вещества почек проводили с учетом плотности матрикса, сохранности крист, степени везикуляции по классификации Mei G. Sun: нормальные, нормально-везикулярные, везикулярные, везикулярно-набухшие и набухшие митохондрии [15] с использованием СЭМ Hitachi REGULUS SU8220 в режиме BF-STEM. Съемка производилась при увеличении ×25000.

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.). Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Данные представлены в виде x ± Sx (x – среднее значение, Sx – стандартная ошибка). Различия считались статистически значимыми при p≤0,05.

Результаты. Результаты биохимического исследования сыворотки крови и мочи показали статистически значимое снижение общего белка в моче. Также наблюдалась тенденция к увеличению мочевой кислоты при снижении мочевины в крови и снижению мочевины в моче (Таблица 1). Суточный объём мочи колебался незначительно (Контроль: 25,50±4,63, Опыт: 26,38±4,68).

Таблица 1. Биохимические показатели состояния организма крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида меди (x ± Sx)

[16] Методические рекомендации № 2939-83. К применению морфологических исследований при экспериментальном обосновании гигиенических нормативов вредных веществ в воздухе рабочей зоны : утверждены и введены в действие Приказом Заместителя Главного Государственного санитарного врача СССР А.И. Заиченко от 22 ноября 1983 г. № 2939-83 : введен впервые : дата введения 1983-11-22 / разработан под руководством профессора Н.Н. Литвинова коллективом авторов. – Москва : Тиография ВЦИО, 1983. – Текст : непосредственный.

Table 1. Biochemical parameters of the rats following subchronic exposure to copper oxide nanoparticles (x ± Sx)

Показатель	Контроль	Опыт
Сыворотка крови		
Креатинин, мкмоль/л	39,18 ± 1,63	38,70 ± 0,63
Общий белок, г/л	68,90 ±1,60	68,51 ± 1,15
Альбумин, г/л	43,35 ± 1,64	40,63 ± 0,97
Мочевая кислота, мкмоль/л	132,50 ± 12,37	153,43 ± 29,47
Мочевина, ммоль/л	4,55 ± 0,75	3,77 ± 0,52
Моча		
Креатинин, ммоль/л	1,64 ± 0,15	1,37 ± 0,07
Мочевая кислота, мкмоль/л	173,20 ± 9,36	160,33 ± 6,17
Мочевина, ммоль/л	209,06 ± 25,24	141,94 ± 14,81
Общий белок за сутки, мг/л	232,16 ± 16,08	163,05 ± 12,33*

Примечание: * p≤0,05.

Notes: *p < 0.05.

Воздействие НЧ-CuO не привело к статистически значимым изменениям относительной массы почек (0,45±0,08 г/100 г м.т. против 0,43±0,08 г/100 г м.т.).

При гистологическом исследовании почек контрольной группы патологических изменений органа не обнаружено, в то время как у крыс, экспонированных к НЧ CuO, наблюдались канальцевые повреждения, дистрофические изменения в цитоплазме и расширение просветов канальцев почек (Рисунок 2). Морфометрический анализ показал статистически значимое (в 10,1 раза) увеличение доли клеток с полной деструкцией щеточной каемки в опытной группе (Рисунок 3). Цитологическое исследование мазков-отпечатков подтвердило развитие канальцевой дисфункции. В опытной группе зарегистрировано

достоверное увеличение количества эозинофилов и дегенеративно-измененных клеток как проксимальных, так и дистальных канальцев (Таблица 2). Параллельно отмечалось статистически значимое снижение доли морфологически нормальных клеток соответствующих отделов нефрона.

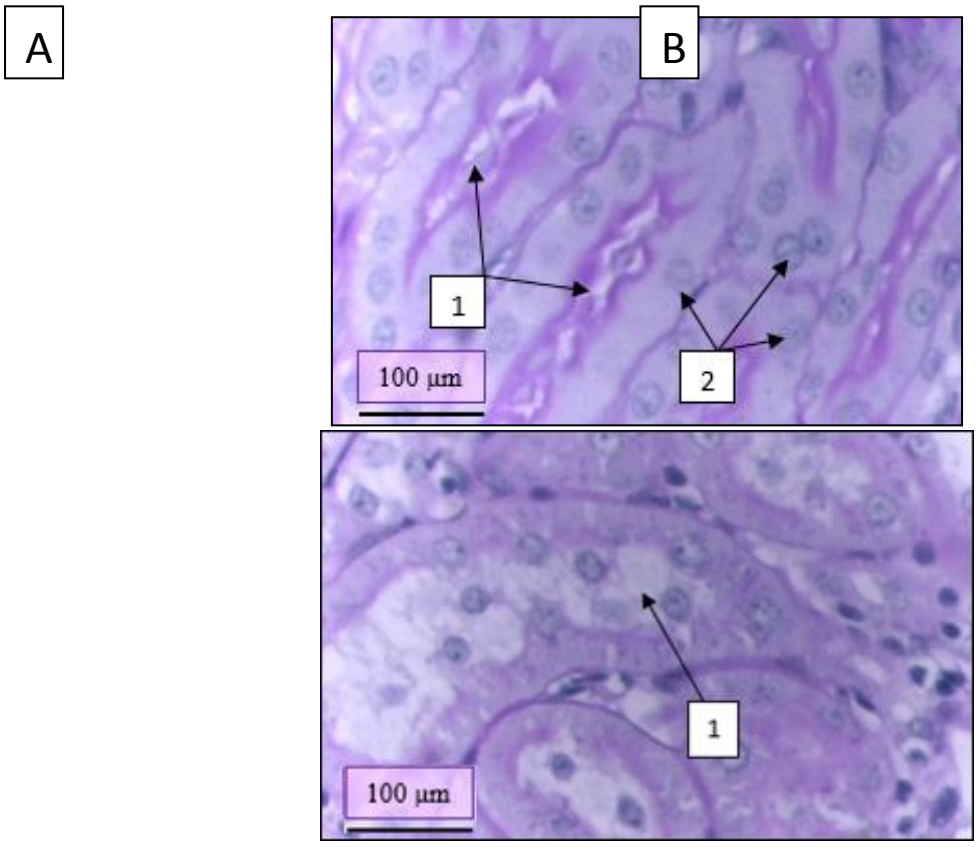

Рисунок 2. Гистологическая картина почек крыс контрольной (A) и опытной групп (B). Цифрой 1 отмечены просветы канальцев; 2 – ядра клеток. Окраска реактивом Шиффа, ув. ×400

Figure 2. Histological image of the kidneys of the control (A) and experimental (B) rats, where 1 marks tubular lumens and 2 – cell nuclei; periodic acid Schiff staining, 400× magnification.

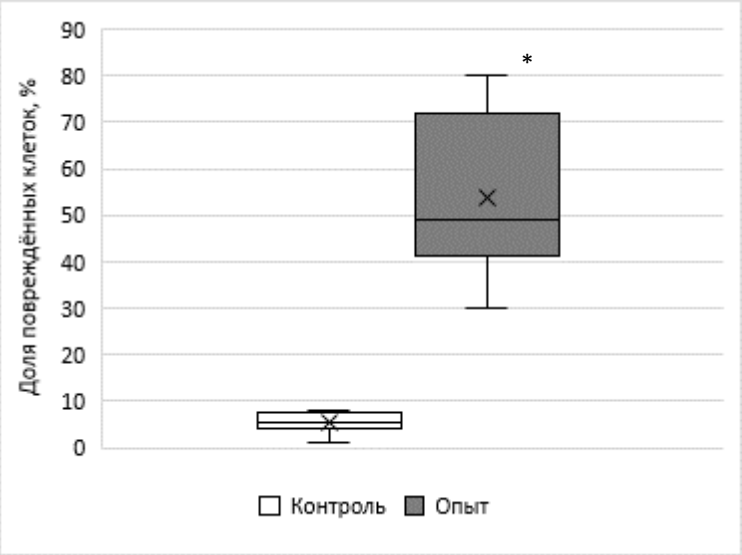

Рисунок 3. Доля клеток канальцевого эпителия почек с утраченной щёточной каёмкой при воздействии НЧ CuO (* p ≤0,05).

Figure 3. Proportion of renal tubular epithelial cells with lost brush borders after CuO NP exposure (*$p \leq 0.05$).

Таблица 2. Цитоморфологические показатели экспериментальных крыс в субхроническом эксперименте (x ± Sx)

Table 2. Cytomorphological parameters of experimental rats in the subchronic experiment (x ± Sx)

Показатель, %	Контроль	Опыт
Клетки проксимальных канальцев	64,33 ± 1,26	55,67 ± 0,84 *
Дегенеративные клетки проксимальных канальцев	6,33 ± 0,49	14,67 ± 0,49 *
Клетки дистальных канальцев	11,33 ± 0,88	8,33 ± 0,56 *
Дегенеративные клетки дистальных канальцев	5,00 ± 0,58	6,67 ± 0,33 *
Нейтрофилы	5,50 ± 0,56	5,50 ± 0,43
Моноциты	3,83 ± 0,31	3,83 ± 0,31
Эозинофилы	2,67 ± 0,33	4,33 ± 0,42 *
Фибробласты	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00

Примечание: * p≤0,05.

Notes: *p < 0.05.

На ультраструктурном уровне в образцах почек было зафиксировано наличие всех категорий митохондрий согласно классификации Mei G. Sun (Рисунок 4). Однако количественный анализ не выявил статистически значимых различий в распределении митохондриальных морфотипов (нормальных, нормально-везикулярных, везикулярных, везикулярно-набухших, набухших) между контрольной и опытной группами.

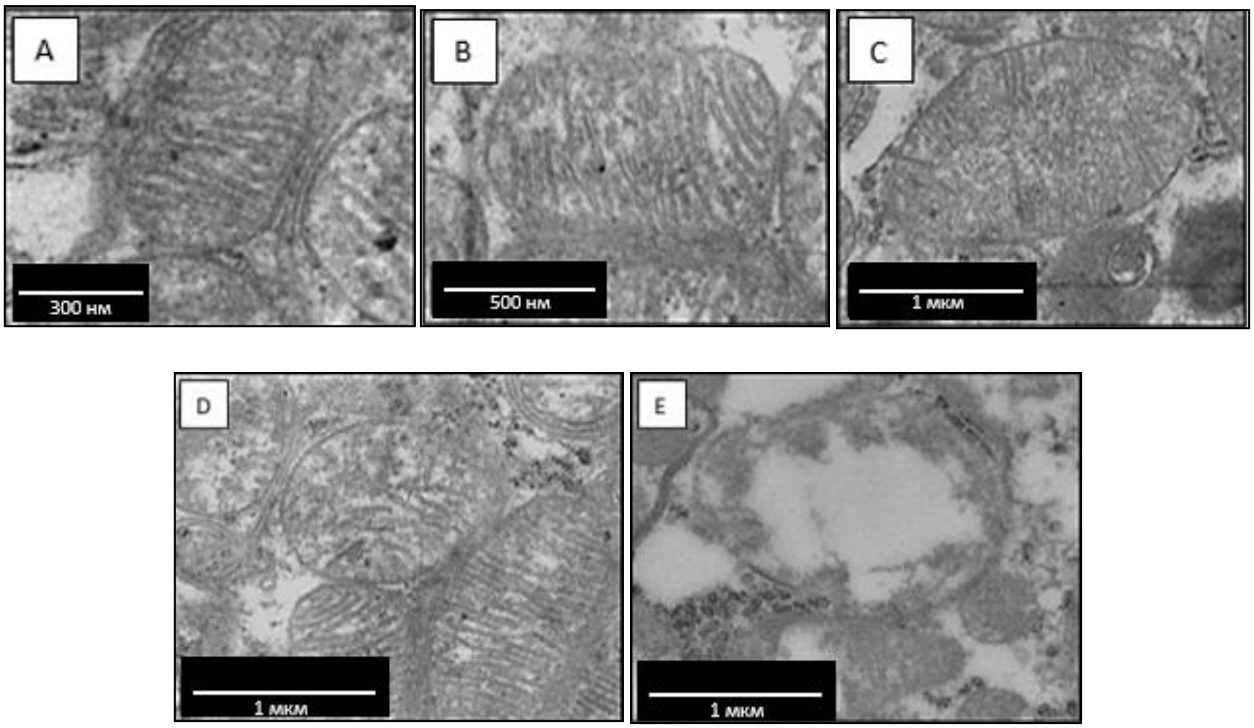

Рисунок 4. Митохондриальный профиль клеток мозгового вещества почек: нормальные (A), нормально-везикулярные (B), везикулярные (C), везикулярно-набухшие (D) и набухшие (E) митохондрии.

Figure 4. Mitochondrial profile of renal medulla cells: normal (A), normal vesicular (B), vesicular (C), vesicular-swollen (D), and swollen (E) mitochondria.

Обсуждение. При изучении биохимических параметров крови и мочи не было выявлено значительных изменений, кроме снижения уровня белка в моче. Этот паттерн отличается от данных ряда других исследований [9, 12, 16], где воздействие НЧ-CuO приводило к более выраженной биохимической картине поражения почек, включающей рост уровней креатинина, мочевины в крови и протеинурию. Выявленные противоречия в направленности и выраженности реакций могут быть связаны с различиями в экспериментальных условиях, прежде всего – в способе введения, дозе и продолжительности экспозиции.

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений массовых показателей почек, прямое токсическое действие НЧ-CuO на орган было однозначно подтверждено гистоморфологическим и цитологическим анализом. Выявленные повреждения – деструкция щёточной каймы, дистрофия канальцевого эпителия, эозинофильная инфильтрация и увеличение доли дегенеративных клеток – согласуются с морфологическими изменениями, описанными в исследованиях с пероральным введением НЧ меди [9, 12].

Важно подчеркнуть, что выявленная эозинофильная инфильтрация может вносить существенный вклад в патогенез почечного повреждения. Опосредованный высвобождением эозинофильного катионного белка механизм включает каскад патологических процессов: повышение проницаемости мембран тубулярного эпителия, нарушение ионного гомеостаза, вазоконстрикцию и микротромбоз перитубулярных капилляров. Данные изменения, в свою очередь, способствуют активации провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) и пролиферации фибробластов. В совокупности это приводит к прогрессирующему нарушению почечной микроциркуляции и развитию системного воспалительного ответа, усугубляя структурно-функциональные нарушения в органе.

Примечательно, что внутрибрюшинный путь введения, использованный в эксперименте, обеспечивает более высокую системную биодоступность наночастиц, и в других работах при воздействии НЧ-CuO (50 мг/кг м.т., 7 дней) изменения были более выражены и варьировались от вакуольной дегенерации эпителия почечных канальцев до их обширного некроза с эозинофильной инфильтрацией [16]. Относительно меньшая выраженность повреждений в нашем случае, вероятно, обусловлена примененной более низкой кумулятивной дозой.

В данном исследовании не наблюдалось значительной митохондриальной реакции почечных клеток. Учитывая полученные результаты и литературные данные,

можно предположить, что это связано с активацией защитного компенсаторно-адаптивного механизма в ответ на длительное воздействие относительно небольших доз НЧ-CuO (2 мг/кг м.т., 6 недель) и эссенциальной природой меди. Вероятно, индуцированный НЧ меди окислительный стресс [8] спровоцировал компенсаторную активацию ключевого транскрипционного гамма-коактиватора 1-альфа рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC-1α), который регулирует митохондриальный синтез [17] и активацию системы антиоксидантной защиты через Keap1/Nrf2-сигнальный путь [18]. Это бы также объяснило отсутствие значительных биохимических сдвигов и некоторые положительные тенденции, такие как снижение уровней креатинина и мочевины в крови, общего белка в моче, сохранение нормального митохондриального профиля.

Несмотря на то, что медь является эссенциальным элементом, её безопасные дозы крайне малы и определены исключительно для перорального употребления [19]. В то время как избыточное экологически и/или профессионально обусловленное воздействие, особенно в форме наночастиц, представляет существенный риск для здоровья, что подтверждается вышеупомянутыми исследованиями и выявленными в данном эксперименте гистологическими и цитологическими изменениями почек, указывающими на явный токсический эффект НЧ-CuO даже при относительно низких дозах.

Нефротоксичность НЧ меди, вероятно, связана с активацией окислительного стресса, воспалительного ответа и апоптоза. Хотя в данном исследовании не проводилась оценка специфических показателей, в других экспериментальных работах наблюдали изменения уровней маркёров окислительного стресса (снижение активности каталазы, супероксиддисмутазы, и глутатиона при повышении уровня активных форм кислорода (АФК), общего окислительного статуса тканей, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и оксида азота), признаки воспаления (повышение уровня интерлейкина-1β и фактора некроза опухоли-α) и апоптоза (повышение уровней каспазы-3, ядерного фактора каппа-би (NF-κB) и экспрессии гена *Bax* при снижении экспрессии гена *Bcl2*) при воздействии НЧ различных соединений меди [12, 16]. К тому же, исследование in vitro показало, что окислительный стресс играет ключевую роль и происходит на ранних этапах токсического воздействия НЧ-CuO: после проникновения в клетку (скорее всего, путём эндоцитоза) НЧ вызывают выработку АФК, которые воздействуя на ДНК в ядре, вызывают её повреждение, что активирует ядерный фактор транскрипции p53 через серин/треониновые протеинкиназы и, в конечном

итоге, приводит к апоптозу почечных клеток [20]. Помимо прямого индуцирования АФК, НЧ-CuO могут активировать сигнальные пути NF-κB, пути сигнального преобразователя и активатора транскрипции (STAT) и митоген-ативируемой протеинкиназы (MAPK), что приводит к развитию окислительного стресса и снижает экспрессию и активность цитохром P450, вызывая таким образом воспалительную реакцию и почечное повреждение [21, 22]. Однако для точного определения механизмов токсического действия НЧ-CuO необходимы дополнительные исследования. К ограничениям исследования относится выбор модели in vivo, которая не позволяет напрямую экстраполировать результаты на человека, а также использование животных одного пола и вида.

Заключение. НЧ-CuO при субхроническом внутрибрюшинном введении в дозе 2 мг/кг м.т. вызывают гистологические и цитологические изменения почек в виде потери щёточной каёмки канальцевого эпителия, увеличения доли дегенеративно-изменённых клеток и эозинофилии. Несмотря на явные признаки повреждения канальцевого аппарата, значимых сдвигов в стандартных биохимических маркерах крови и мочи, а также в ультраструктурной организации митохондрий нефроцитов зафиксировано не было, что может быть связано с условиями эксперимента и эссенциальными свойствами соединения. Основными патогенетическими звеньями, согласно данным литературы, выступают индукция окислительного стресса, воспалительного ответа и апоптоза.

Данное исследование вносит существенный вклад в понимание нефротоксичности НЧ-CuO, устанавливая, что морфологические признаки повреждения почек являются более чувствительным индикатором токсичности при субхроническом воздействии в малых дозах. Полученные данные имеют важное прикладное значение для совершенствования методологии оценки профессиональных и экологических рисков, связанных с наноматериалами.

Вклад авторов.

Концепция и дизайн исследования – Сутункова М.П., Минигалиева И.А.

Сбор и обработка материала – Шеломенцев И.Г., Сахаутдинова Р.Р., Горшколепова А.В.

Анализ данных, написание, оформление статьи – Батенева В.А., Гертан Н.А.

Все соавторы – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей.

Author contributions.

Study conception and design –Sutunkova M.P., Minigalieva I.A.

Data collection and processing –Shelomentsev I.G., Sakhautdinova R.R., Gorshkolepova A.V.

Data analysis, draft manuscript preparation –Bateneva V.A., Gertan N.A.

All co-authors edited and approved the final version of the article and are responsible for the integrity of all its parts.

Список литературы

1. Naz S., Gul A., Zia M., Javed R. Synthesis, biomedical applications, and toxicity of CuO nanoparticles. Applied Microbiology and Biotechnology. 2023; 107 (4): 1039-1061. https://doi.org/10.1007/s00253-023-12364-z.

2. Naz S., Gul A., Zia M. Toxicity of copper oxide nanoparticles: a review study. IET nanobiotechnology. 2020; 14 (1): 1-13. https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2019.0176.

3. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М. Научное прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности наночастиц оксида меди (II) для здоровья человека. Экология человека. 2021; 28 (11): 50-57. https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-11-50-57.

4. Avram, O. R. Copper and its role in the human body–the importance of establishing copper concentrations in the body / O. R. Avram, G. Caragea, C. A. Varzaru // Romanian Journal of. – 2021. – Vol. 124. – № 2. – P. 254.

5. Pohanka M. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body. Bratislava Medical Journal. 2019; 120 (6): 397-409. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_065.

6. Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, Wang T, Yuan H, Ye C, Zhao F, Chai Z, Zhu C, Fang X, Ma B, Wan L. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. Toxicol Lett. 2006; 163 (2): 109-20. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.10.003.

7. Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H; ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. Part Fibre Toxicol. 2005; 2: 8. https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8.

8. Lei R., Yang B., Wu C., Liao M., Ding R., Wang Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the liver and kidney of rats following exposure to copper nanoparticles for five consecutive days. Toxicol. Res. 2015; 4 (2): 351-364. https://doi.org/10.1039/C4TX00156G.

9. Lee IC., Ko JW., Park SH., Shin NR., Shin IS., Moon C., Kim JH., Kim HC., Kim JC. Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. Part Fibre Toxicol. 2016; 13 (1): 56. https://doi.org/10.1186/s12989-016-0169-x.

10. Riviere J.E. Pharmacokinetics of nanomaterials: an overview of carbon nanotubes, fullerenes and quantum dots. Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology. 2009; 1 (1): 26-34. https://doi.org/10.1002/wnan.24.

11. Shang L., Nienhaus K., Nienhaus G.U. Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. Journal of nanobiotechnology. 2014; 12 (5): 5. https://doi.org/10.1186/1477-3155-12-5.

12. Elkhateeb S.A., Ibrahim T.R., El-Shal A.S., Abdel Hamid O.I. Ameliorative role of curcumin on copper oxide nanoparticles-mediated renal toxicity in rats: An investigation of molecular mechanisms. J Biochem Mol Toxicol. 2020; 34 (12) :e22593. https://doi.org/10.1002/jbt.22593.

13. Iavicoli I., Fontana L., Nordberg G. The effects of nanoparticles on the renal system. Crit Rev Toxicol. 2016; 46 (6): 490-560. https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1181047.

14. Сахаутдинова Р.Р., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В. Применение цитологического метода исследования мазков у экспериментальных животных для оценки токсического действия металлосодержащих наночастиц. Гигиена и санитария. 2020; 99 (1): 120-124. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-1-120-124.

15. Sun M.G, Williams J., Munoz-Pinedo C., Perkins G.A., Brown J.M., Ellisman M.H., Green D.R., Frey T.G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. Nat Cell Biol. 2007; 9 (9): 1057-65. https://doi.org/10.1038/ncb1630.

16. Hassanen E.I., Tohamy A.F., Issa M.Y., Ibrahim M.A., Farroh K.Y., Hassan A.M. Pomegranate Juice Diminishes The Mitochondria-Dependent Cell Death And NF-kB Signaling Pathway Induced By Copper Oxide Nanoparticles On Liver And Kidneys Of Rats. Int J Nanomedicine. 2019; 14: 8905-8922. https://doi.org/10.2147/IJN.S229461.

17. Abu Shelbayeh O., Arroum T., Morris S., Busch K.B. PGC-1α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. Antioxidants (Basel). 2023; 12 (5): 1075. https://doi.org/10.3390/antiox12051075.

18. Zhong G., He Y., Wan F., Wu S., Jiang X., Tang Z., Hu L. Effects of Long-Term Exposure to Copper on the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway and Msr-Related Redox Status in the Kidneys of Rats. Biol Trace Elem Res. 2021; 199 (11): 4205-4217. https://doi.org/10.1007/s12011-020-02557-2.

19. Taylor A.A., Tsuji J.S., Garry M.R., McArdle M.E., Goodfellow W.L. Jr., Adams W.J., Menzie C.A. Critical Review of Exposure and Effects: Implications for Setting Regulatory Health Criteria for Ingested Copper. Environ Manage. 2020; 65 (1): 131-159. https://doi.org/10.1007/s00267-019-01234-y.

20. Thit A., Selck H., Bjerregaard H.F. Toxic mechanisms of copper oxide nanoparticles in epithelial kidney cells. Toxicology in Vitro. 2015; 29 (5): 1053-1059. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.03.020.

21. Xu M., Tang H., Zhou X., Chen H., Dong Q., Zhang Y., Ye G., Shi F., Lv C., Jing B., He C., Zhao L., Li Y. Effects and mechanisms of sub-chronic exposure to copper nanoparticles on renal cytochrome P450 enzymes in rats. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2018; 63: 135-146. https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.004.

22. Yang F., Liao J., Yu W., Peq R., Qiao N., Han Q., Hu L., Li Y., Guo J., Pan J., Tang Z. Copper induces oxidative stress with triggered NF-κB pathway leading to inflammatory responses in immune organs of chicken. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2020; 200: 110715. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110715.

References:

1. Naz S., Gul A., Zia M., Javed R. Synthesis, biomedical applications, and toxicity of CuO nanoparticles. Applied Microbiology and Biotechnology. 2023; 107 (4): 1039-1061. https://doi.org/10.1007/s00253-023-12364-z.

2. Naz S., Gul A., Zia M. Toxicity of copper oxide nanoparticles: a review study. IET nanobiotechnology. 2020; 14 (1): 1-13. https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2019.0176.

3. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Ignatova A.M. Copper (II) oxide nanoparticles toxicity and potential human health hazards. *Ekologiya cheloveka*. 2021; 28 (11): 50-57. (In Russ.) doi: 10.33396/1728-0869-2021-11-50-57.

4. Avram, O. R. Copper and its role in the human body–the importance of establishing copper concentrations in the body / O. R. Avram, G. Caragea, C. A. Varzaru // Romanian Journal of. – 2021. – Vol. 124. – № 2. – P. 254.

5. Pohanka M. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body. Bratislava Medical Journal. 2019; 120 (6): 397-409. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_065.

6. Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, Wang T, Yuan H, Ye C, Zhao F, Chai Z, Zhu C, Fang X, Ma B, Wan L. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. Toxicol Lett. 2006; 163 (2): 109-20. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.10.003.

7. Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H; ILSI Research Foundation/Risk Science Institute Nanomaterial Toxicity Screening Working Group. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. Part Fibre Toxicol. 2005; 2: 8. https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8.

8. Lei R., Yang B., Wu C., Liao M., Ding R., Wang Q. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the liver and kidney of rats following exposure to copper nanoparticles for five consecutive days. Toxicol. Res. 2015; 4 (2): 351-364. https://doi.org/10.1039/C4TX00156G.

9. Lee IC., Ko JW., Park SH., Shin NR., Shin IS., Moon C., Kim JH., Kim HC., Kim JC. Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. Part Fibre Toxicol. 2016; 13 (1): 56. https://doi.org/10.1186/s12989-016-0169-x.

10. Riviere J.E. Pharmacokinetics of nanomaterials: an overview of carbon nanotubes, fullerenes and quantum dots. Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology. 2009; 1 (1): 26-34. https://doi.org/10.1002/wnan.24.

11. Shang L., Nienhaus K., Nienhaus G.U. Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. Journal of nanobiotechnology. 2014; 12 (5): 5. https://doi.org/10.1186/1477-3155-12-5.

12. Elkhateeb S.A., Ibrahim T.R., El-Shal A.S., Abdel Hamid O.I. Ameliorative role of curcumin on copper oxide nanoparticles-mediated renal toxicity in rats: An investigation of molecular mechanisms. J Biochem Mol Toxicol. 2020; 34 (12) :e22593. https://doi.org/10.1002/jbt.22593.

13. Iavicoli I., Fontana L., Nordberg G. The effects of nanoparticles on the renal system. Crit Rev Toxicol. 2016; 46 (6): 490-560. https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1181047.

14. Sakhautdinova R.R., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Bushueva T.V. A cytological study of imprint smears (touch preparation cytology) to evaluate the toxicity of metal-containing nanoparticles in experimental animals. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99 (1): 120-124. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-1-120-124. (In Russ.)

15. Sun M.G, Williams J., Munoz-Pinedo C., Perkins G.A., Brown J.M., Ellisman M.H., Green D.R., Frey T.G. Correlated three-dimensional light and electron microscopy reveals transformation of mitochondria during apoptosis. Nat Cell Biol. 2007; 9 (9): 1057-65. https://doi.org/10.1038/ncb1630.

16. Hassanen E.I., Tohamy A.F., Issa M.Y., Ibrahim M.A., Farroh K.Y., Hassan A.M. Pomegranate Juice Diminishes The Mitochondria-Dependent Cell Death And NF-kB Signaling Pathway Induced By Copper Oxide Nanoparticles On Liver And Kidneys Of Rats. Int J Nanomedicine. 2019; 14: 8905-8922. https://doi.org/10.2147/IJN.S229461.

17. Abu Shelbayeh O., Arroum T., Morris S., Busch K.B. PGC-1α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. Antioxidants (Basel). 2023; 12 (5): 1075. https://doi.org/10.3390/antiox12051075.

18. Zhong G., He Y., Wan F., Wu S., Jiang X., Tang Z., Hu L. Effects of Long-Term Exposure to Copper on the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway and Msr-Related Redox Status in the Kidneys of Rats. Biol Trace Elem Res. 2021; 199 (11): 4205-4217.

https://doi.org/10.1007/s12011-020-02557-2.

19. Taylor A.A., Tsuji J.S., Garry M.R., McArdle M.E., Goodfellow W.L. Jr., Adams W.J., Menzie C.A. Critical Review of Exposure and Effects: Implications for Setting Regulatory Health Criteria for Ingested Copper. Environ Manage. 2020; 65 (1): 131-159. https://doi.org/10.1007/s00267-019-01234-y.

20. Thit A., Selck H., Bjerregaard H.F. Toxic mechanisms of copper oxide nanoparticles in epithelial kidney cells. Toxicology in Vitro. 2015; 29 (5): 1053-1059. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.03.020.

21. Xu M., Tang H., Zhou X., Chen H., Dong Q., Zhang Y., Ye G., Shi F., Lv C., Jing B., He C., Zhao L., Li Y. Effects and mechanisms of sub-chronic exposure to copper nanoparticles on renal cytochrome P450 enzymes in rats. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2018; 63: 135-146. https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.004.

22. Yang F., Liao J., Yu W., Peq R., Qiao N., Han Q., Hu L., Li Y., Guo J., Pan J., Tang Z. Copper induces oxidative stress with triggered NF-κB pathway leading to inflammatory responses in immune organs of chicken. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2020; 200: 110715. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110715.

Информация об авторах.

Марина Петровна Сутункова – доктор медицинских наук, директор ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора (620014, Екатеринбург); зав. кафедрой гигиены и медицины труда ФГБОУ ВО УГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, (620028, Екатеринбург), e-mail: sutunkova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-12-85. ORCID iD: 0000-0002-1743-7642.

Ильзира Амировна Минигалиева – доктор биологических наук, заведующая отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург); главный научный сотрудник лаборатории стохастического транспорта наночастиц в живых системах ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» (620062, г. Екатеринбург); e-mail: ilzira@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-12-85. ORCID iD: 0000-0002-0097-7845.

Влада Андреевна Батенева – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПЗОРПП Роспотребнадзора (620014, г.

Екатеринбург, e-mail: bateneva@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-11-05, ORCID iD: 0000-0002-4694-0175).

Наталья Александровна Гертан – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПЗОРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: gertan00@mail.ru; тел.: 8 (343) 253-11-05, ORCID iD: 0009-0008-3239-5998).

Иван Глебович Шеломенцев – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПЗОРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: shelomencev@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-10-70 ORCID iD: 0000-0002-8795-8777).

Рената Рашидовна Сахаутдинова – кандидат медицинских наук, заведующая ДЛО НПО лабораторно-диагностических технологий ФБУН ЕМНЦ ПЗОРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID iD: 0000-0002-2726-9259).

Анна Владимировна Горшколепова – младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПЗОРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: GorshkolepovaAV@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-12-51; ORCID iD: 0009-0000-3004-8791).

Author information:

Marina P. Sutunkova – Doct. Sci. (Med.), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg); Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University (620028, Yekaterinburg), e-mail: sutunkova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-12-85, ORCID iD: 0000-0002-1743-7642.

Ilzira A. Minigalieva – Doct. Sci. (Biol.), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg); Chief Researcher, Laboratory of Stochastic Transport of Nanoparticles in Living Systems, the Yeltsin Ural Federal University (620062, Yekaterinburg); e-mail: ilzira@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-12-85, ORCID iD: 0000-0002-0097-7845.

Vlada A. Bateneva – Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: bateneva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-11-05, ORCID iD: 0000-0002-4694-0175).

Natalia A. Gertan – Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: gertan00@mail.ru; tel.: +7 (343) 253-11-05, ORCID iD: 0009-0008-3239-5998).

Ivan G. Shelomentsev – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: shelomencev@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-10-70, ORCID iD: 0000-0002-8795-8777).

Renata R. Sakhautdinova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Diagnostic Laboratory Department, Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58, ORCID iD: 0000-0002-2726-9259).

Anna V. Gorshkolepova – Junior Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: GorshkolepovaAV@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-12-51, ORCID iD: 0009-0000-3004-8791).

Поступила/Received: 05.02.2026

Принята в печать/Accepted: 24.02.2026