

НАУЧНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА МЕДИ (II) ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2021 г. ¹Н. В. Зайцева, ¹⁻³М. А. Землянова, ^{1,2}М. С. Степанков, ^{1,3}А. М. Игнатова

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь; ²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь; ³ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь

Введение: В настоящее время наночастицы оксида меди (II) (НЧ CuO) используются в различных сферах хозяйственной деятельности человека, что обеспечивает увеличение мирового объема производства данного наноматериала и продукции, его содержащей. Широкое распространение НЧ CuO увеличивает риск загрязнения ими объектов окружающей среды, что в свою очередь может приводить к экспозиции населения. В связи с этим приобретают актуальность исследования, направленные на изучение и систематизацию физических и токсических параметров НЧ CuO.

Цель: Научное прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности биологического действия НЧ CuO для здоровья человека.

Методы: Прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности наночастиц выполнена на основании прогнозно-аналитического моделирования комплекса показателей, характеризующих физико-химические, молекулярно-биологические, цитологические, физиологические и экологические свойства с расчётом коэффициента опасности (D) и коэффициента неполноты оценки данных (U) наноразмерного CuO. Размер частиц установлен методом растровой электронной сканирующей микроскопии, удельная площадь поверхности – методом Брунауэра, Эммета и Теллера, форму и характер поверхности – методом анализа изображений с использованием универсального программного обеспечения ImageJ-FiJi.

Результаты: Исследуемый материал оксида меди (II) имеет средний размер частиц 45,86 нм, угловатую форму, шероховатую поверхность с удельной площадью 17,70 м²/г. Растворимость, заряд, адсорбционная ёмкость и устойчивость к агрегации НЧ CuO зависят от pH среды. Исследуемый наноматериал генерирует свободные радикалы, разрушает клеточные мембраны, нарушает функции ультраструктур клеток, вызывает нарушения протеомного профиля и повреждает белки, фрагментирует ДНК, что приводит к гибели клеток. Вызывает патоморфологические изменения тканей печени, почек, желудка и лёгких. Обладает отдалёнными эффектами действия: генотоксичностью, иммунотоксичностью, канцерогенностью. Наночастицы CuO используются во многих областях хозяйственной деятельности, благодаря чему возрастает объём производства данного наноматериала, что может способствовать экспонированию населения в масштабах страны. По результатам прогнозного моделирования D НЧ CuO составил 2,163; U – 0,03, что подтверждает достоверность проведённой оценки.

Выводы: Установлено, что НЧ CuO обладают высокой степенью потенциальной опасности для здоровья человека. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения углублённых токсикологических исследований и составления токсиколого-гигиенической характеристики НЧ CuO при различных путях поступления для разработки эффективных мер профилактики негативного воздействия для лиц, контактирующих с ним в ходе производства и потребляющих готовую продукцию.

Ключевые слова: наночастицы, оксид меди (II), потенциальная опасность, токсичность, здоровье человека

COPPER (II) OXIDE NANOPARTICLES TOXICITY AND POTENTIAL HUMAN HEALTH HAZARDS

¹N. V. Zaitseva, ¹⁻³M. A. Zemlyanova, ^{1,2}M. S. Stepankov, ^{2,3}A. M. Ignatova

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm;

²Perm State National Research University, Perm; ³Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russia

Introduction: Copper (II) oxide nanoparticles (CuO NPs) are used in various spheres of economic activity, which provides an increase in the global production of this nanomaterial and products containing it. The wide distribution of CuO NPs increases the risk of their pollution of environmental objects, which in turn can lead to exposure of the population warranting research on physical and toxic parameters of CuO NPs.

Aim: Scientific forecasting of toxicity and evaluation of potential hazard of the biological action of CuO NPs for human health.

Methods: Forecasting toxicity and assessment of potential hazard was carried out according to the results of forecasting-analytical modeling complexes of indicators characterizing physico-chemical, molecular biological, cytological, physiological and ecological properties with calculation coefficients of hazard (D) and incompleteness of data evaluation (U) of nanoscale CuO. Particle size was established by the method of scanning electron microscopy, specific surface area - by the method of Brunauer, Emmet and Teller, shape and surface character – by the method of image analysis using the universal software ImageJ-FiJi.

Results: CuO NPs have an average size of 45,86 nm, angular shape, rough surface with a specific area of 17,70 m²/g. Solubility, charge, adsorption capacity and resistance to aggregation of CuO NPs depend on the pH of the medium. Nanoparticles of the studied material have the ability to generate reactive oxygen species, destroy cell membrane, disrupt functions of cellular ultrastructures, cause disruption of proteomic profile and damage of proteins, DNA fragmentation, which leads to cell death. CuO NPs have the ability to causing pathomorphological changes of tissues of liver, kidney, gastric and lungs. Have such long-term effects of action: genotoxicity, immunotoxicity, carcinogenicity. CuO NPs are used in many areas of economic

activity, due to which the volume of production of this nanomaterial increases, which can contribute to the exposure of the human population throughout the country. Based on the results of forecasting modeling the coefficient of potential hazard (D) CuO NPs was 2.163; the coefficient of incompleteness of the assessment (U) - 0.03, which confirms the reliability of the assessment.

Conclusions: CuO NPs are highly likely to represent a significant risk for human health. The results warrant more toxicological studies and further research on the effect of CuO NPs depending on the route of intake with the further going aim to develop effective preventive measures for the exposed.

Key words: nanoparticles, copper (II) oxide, potential hazard, toxicity, human health

Библиографическая ссылка:

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. № 11. С. 50–57.

For citing:

Zaitseva N. V., Zemlyanova M.A., Stepankov M. S., Ignatova A. M. Copper (II) Oxide Nanoparticles Toxicity and Potential Human Health Hazards. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 11, pp. 50-57.

Введение

В настоящее время наноматериалы получили активное распространение в различных сферах хозяйственной деятельности человека [5]. Согласно анализу нанотехнологических рынков, проведённому компанией LUX Research, мировая выручка от реализации продуктов наноиндустрии в мире в 2018 году составила порядка 5 трлн долларов США и прогнозируется, что в 2020 году превысит 6 трлн долларов США [1]. Наноматериалы получили широкое распространение благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам, обусловленным малым размером, высокой удельной площадью поверхности, формой, поверхностным зарядом и др. При этом данные свойства придают наноматериалам способность более эффективно относительно крупноразмерных материалов проникать через защитные барьеры организма, взаимодействовать с клетками и тканями органов, результатом чего может являться нарушение их функций и развитие патологий [27].

Одним из таких материалов являются наночастицы оксида меди (II) – НЧ CuO. Данный наноматериал используют в медицине (в биоцидных препаратах), электронике (в суперконденсаторах, полупроводниках, датчиках, солнечных батареях, сенсорах), сельском хозяйстве (в составе удобрений и пестицидов), аэрокосмической отрасли (в качестве катализатора горения топлива) [3, 7]. Широкий спектр применения НЧ CuO приводит к увеличению объёма их производства. Так, в 2010 году объём мировой продукции нанодисперсного CuO оценивается в 200 тонн, в 2014-м – 570 тонн, а к 2025-му ожидается увеличение производства до 1 600 тонн/год [13].

В связи с крупнотоннажным характером производства, а также широким и интенсивным использованием НЧ CuO возрастает вероятность экспозиции работников предприятий наноиндустрии и населения, потребляющего продукцию, содержащую в своём составе НЧ CuO.

Исходя из вышесказанного, возникает необходимость в изучении физических и токсикологических свойств НЧ CuO при различных путях поступления в организм для задач разработки эффективных мер профилактики их негативного воздействия.

Целью данной работы является научное прогнозирование токсичности и оценка потенциальной опасности биологического действия наноразмерного CuO для здоровья человека.

Методы

Собственные экспериментальные исследования по изучению физических свойств НЧ CuO проведены в сравнении с микродисперсным аналогом с использованием коммерческих образцов, произведенных компанией Sigma-Aldrich с помощью термической плазменной технологии.

Химический состав тестируемых материалов устанавливали методом рентгеноспектрального микрозондового анализа. Исследование проводили на дифрактометре D8 ADVANCE ECO с детектором SSD-160 («Bruker») с использованием базы данных «ICDD PDF-4+ 2015».

Оценка размера частиц тестируемого материала выполнена методом растровой электронной сканирующей микроскопии (РЭМ) на сканирующем микроскопе высокого разрешения S-3400N (НИТАСНИ, Япония). Форму и характер поверхности частиц определяли методом анализа изображений с использованием универсального программного обеспечения ImageJ-FiJi, по результатам которого рассчитан коэффициент сферичности и созданы трёхмерные реконструкции поверхности.

Удельную площадь поверхности частиц рассчитывали методом, предложенным Брунауэром, Эмметом и Теллером, на приборе ASAP 2020 (Micromeritics, США) после дегазации в вакууме при температуре 350 °С в течение трех часов.

Оценка потенциальной опасности НЧ CuO выполнена в соответствии с МР 1.2.2522-09 «Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека». Аналитическое обобщение информации по свойствам вещества выполнено по данным, представленным в аннотируемых источниках научной литературы и результатам собственных исследований физических свойств. Выполнено классифицирование полученной информации о свойствах частиц по следующим функциональным блокам: физический,

физико-химический, молекулярно-биологический, цитологический, физиологический и экологический. На основании выполненного ранжирования в соответствии с методическими рекомендациями анализируемых критериальных признаков опасности и последующего прогнозно-аналитического моделирования выполнили расчёт «частной» опасности (D_k) для каждого функционального блока. Расчёт D_k осуществляли по формуле:

$$D_k = \frac{\sum_{i=1}^N R_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^N R_i^{max} \varphi_i}, \quad (1)$$

где k – порядковый номер функционального блока, i – порядковый номер признака, N – общее число признаков в функциональном блоке, R_i – оценка выраженности признака в баллах, R_i^{max} – максимально возможная балльная оценка данного признака, φ_i – значение «взвешивающей функции» для i -го признака в соответствии с его рангом, приведённым в МР 1.2.2522-09. По результатам расчета D_k рассчитывали коэффициент потенциальной опасности (D) наноразмерного CuO по формуле:

$$D = \sqrt{\sum_{k=1}^6 D_k^2} \quad (2)$$

где D_k^2 – величина «частной» опасности.

На основании полученной величины D определяли степень потенциальной опасности по рекомендованным критериям: при значениях D , входящих в диапазон 0,441–1,110, присуждается низкая степень потенциальной опасности; 1,111–1,779 – средняя степень; 1,780–2,449 – высокая степень.

Для полученной величины D рассчитывали степень его неопределённости, выражаемую в виде коэффициента неполноты оценки (U). Данный коэффициент тем больше, чем в большем числе случаев в анализируемом массиве источников отсутствуют сведения об оценке для наночастицы того или иного признака по каждому из функциональных блоков. Коэффициент U рассчитывали по формуле:

$$U = \frac{\sum_{i=1}^{25} u_i \varphi_i}{\sum_{i=1}^{25} \varphi_i}, \quad (3)$$

где U – коэффициент неполноты оценки, u_i – коэффициент, принимающий значение «1», если i -й признак признаётся неопределённым (отсутствует информация в научной литературе) и «0» – при любой другой его оценке, φ_i – величина «взвешивающей функции» данного признака.

При значениях коэффициента U , входящих в диапазон 0,000–0,250, выполненная оценка потенциальной опасности считается достоверной; 0,251–0,750 – сомнительной, 0,751–1,000 – недостоверной.

Результаты

При исследовании образцов нано- и микродисперсного CuO методом рентгеноспектрального микрозондового анализа установлено, что химическая формула веществ соответствует заявленной в паспорте производителя, о чем свидетельствуют идентифицированные пики (рис. 1).

По результатам собственных исследований средний размер частиц нанопорошка CuO, установленный ме-

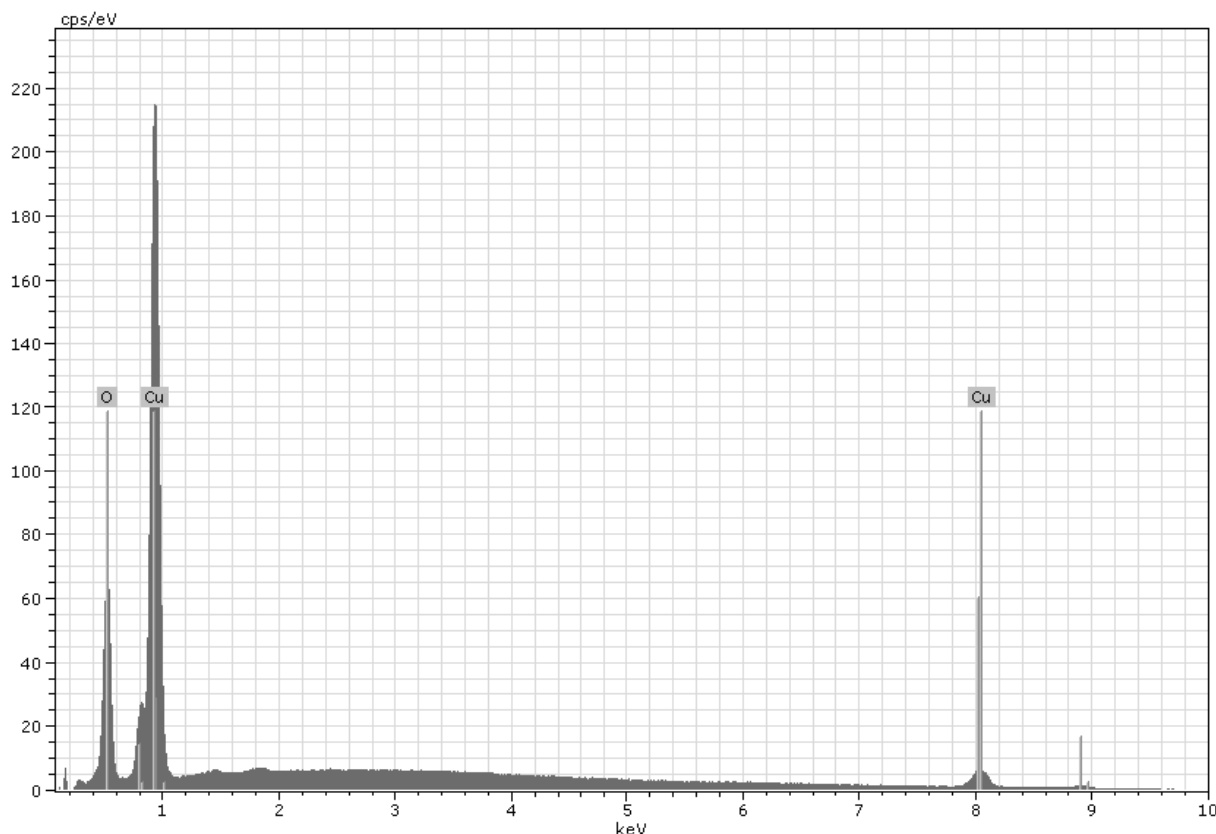


Рис. 1. Рентгенограмма образцов нано- и микрочастиц CuO

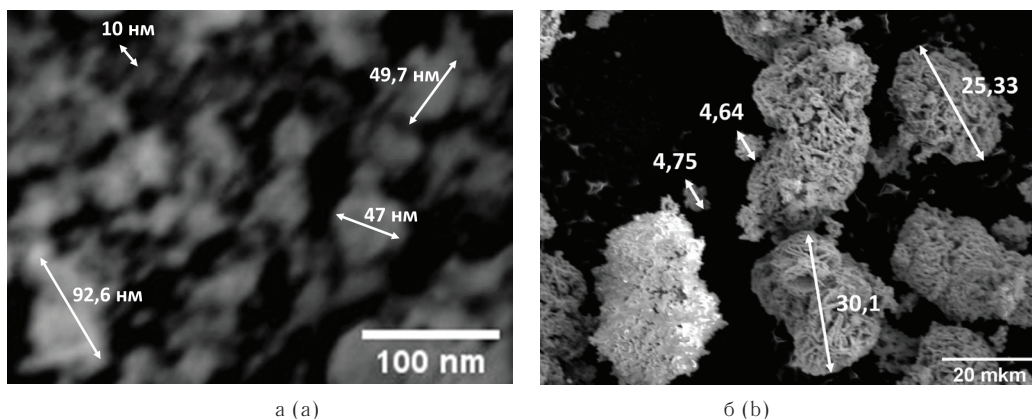


Рис. 2. Изображение нано- (а) и микрочастиц (б) CuO с помощью РЭМ (на стрелках указаны размеры частиц)

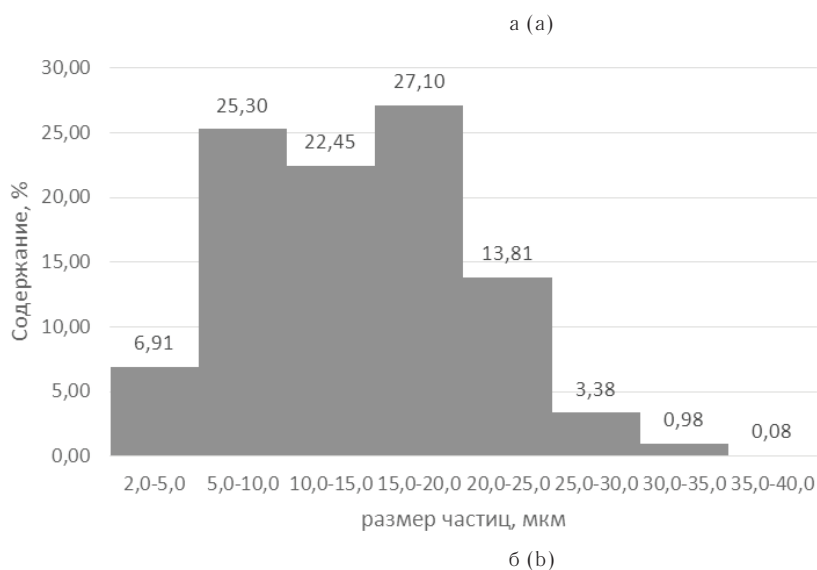
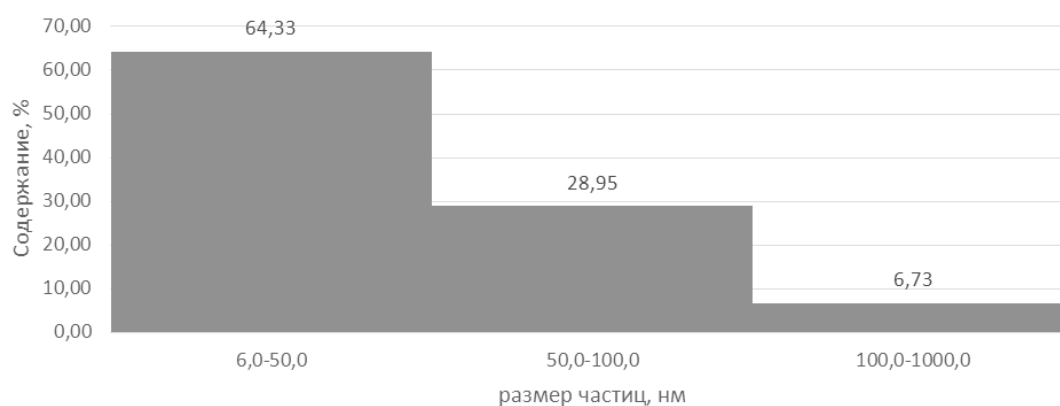


Рис. 3. Фракционный состав нано- (а) и микрочастиц (б) CuO

тодом РЭМ, составил 45,86 нм, что в 303 раза меньше значения данного показателя у частиц микропорошка (13,90 мкм) (рис. 2). Большая доля частиц (64,33 %) нанопорошка имеет размер 6–50 нм, доля наночастиц размером до 100 нм составила 93,28 % от общего количества частиц (см. рис. 2). В составе микропорошка большую долю (27,10 %) составляют частицы размером 15–20 мкм, общий диапазон фракционного состава при этом составляет 2,9–38,6 мкм (рис. 3). Анализ полученных изображений позволил установить, что

коэффициенты сферичности как нано-, так и микро- частиц соответствуют угловатой форме и равны 0,59 и 0,66 соответственно. Удельная площадь поверхности наночастиц составила 17,70 м²/г, что в 9,6 раза выше данного показателя у микрочастиц (1,84 м²/г). При трёхмерной реконструкции наночастиц установлено, что их поверхность не содержит значимых перепадов рельефа, однако является выражено шероховатой, в то время как микрочастицы обладают развитой рельефной поверхностью с пластинчатыми выступами (рис. 4).

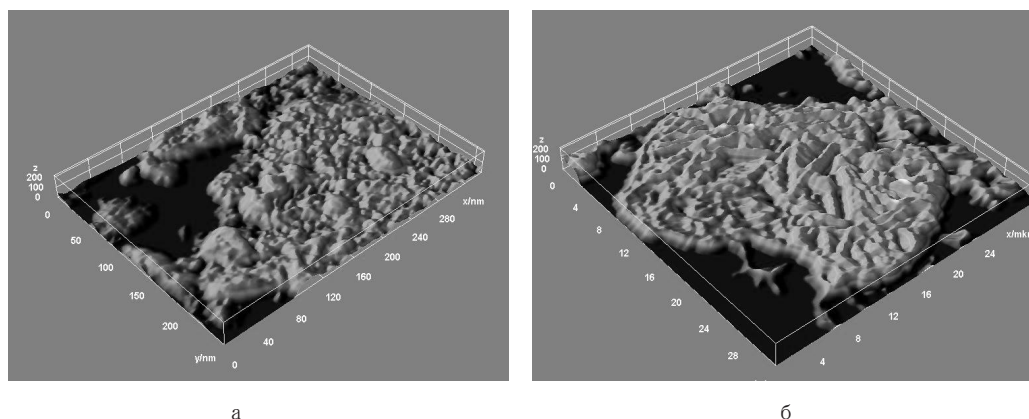


Рис. 4. Трёхмерная реконструкция поверхности нано- (а) и микрочастиц (б) CuO

Наночастицы CuO нерастворимы в воде, однако растворяются в среде желудочно-кишечного тракта. В исследовании [16] установлена растворимость изучаемого наноматериала в течение 24 часов в смоделированной pH желудка (pH 1,5) в количестве 84,5 % от общего числа частиц, в pH кишечника (pH 7,8) — 0,09 %. При этом частицы микродисперсного аналога показали значительно более низкую растворимость: в желудочной среде — 17,2 %, в кишечной — 0,03 %.

Известно, что от значения pH среды также зависят поверхностный заряд НЧ CuO, их адсорбционная ёмкость и устойчивость к агрегации. Так, дзета-потенциал наночастиц исследуемого материала имеет положительные значения в кислой среде и отрицательные в щелочной. При pH 6,21 наночастицы имеют нулевой заряд [20]. При увеличении pH среды увеличивается адсорбционная ёмкость НЧ CuO, что установлено на ионах Pb²⁺, адсорбция которых при pH 6,5 составила 100 % [11]. При снижении pH в щелочной среде снижается сила электростатического отталкивания, что приводит к образованию агломератов. При уменьшении значения pH в кислой среде сила отталкивания возрастает, что препятствует образованию агломератов. Таким образом, суспензия НЧ CuO обладает наименьшей стабильностью при значениях pH, близких к 6 [20].

В научной литературе не найдено данных о гидрофобности/гидрофильности НЧ CuO, однако данная характеристика описана для наноразмерных плёнок исследуемого химического соединения методом измерения угла контакта с водой. По результатам исследования [17], у плёнок толщиной 55 нм угол контакта составляет 106°, что указывает на гидрофобность материала. При толщине плёнки более 100 нм угол контакта составляет 90°, что указывает на гидрофильность материала. Таким образом, при увеличении толщины смачиваемость плёнок CuO трансформируется из гидрофобности в гидрофильность.

Известно, что НЧ CuO оказывают биологическое действие на организм при пероральном и ингаляционном путях поступления, в то время как проникновение изучаемого наноматериала перкутаным путём незначительно [6, 12, 14, 30]. Как говорилось выше, НЧ CuO активно растворяются в желудочной среде, после

чего диссоциированные ионы Cu²⁺ могут всасываться в кровеносное русло, распространяться по организму и накапливаться в органах и тканях [16]. По результатам исследования [14] отмечено бионакопление меди в печени, лёгких, почках, селезёнке, тимусе и брыжеечных лимфатических узлах при пятикратном пероральном введении крысам суспензии НЧ CuO. При внутрибрюшинном введении кумуляция меди установлена в печени и почках [22]. Стоит отметить, что растворение в желудочной среде неполное, а в кишечной среде незначительное, в связи с этим как продуцированные ионы Cu²⁺, так и сами НЧ CuO следует рассматривать в качестве инициаторов токсических процессов [14].

Результаты исследований *in vitro* на клеточно-молекулярном уровне показали, что частицы нанодисперсного CuO проникают внутрь клеток, нарушая целостность и функции клеточной мембраны [25], после чего накапливаются в цитоплазме и ядре [2]. Отмечено накопление НЧ CuO в лизосомах, которые, как известно, имеют кислую среду (pH 5,5), что способствует диссоциации исследуемого наноматериала и генерации ионов Cu²⁺ [31]. Накопление НЧ CuO выявлено в митохондриях, что, вероятнее всего, способствует изменению структур данной органеллы, нарушению цепи переноса электронов и увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), приводя к митохондриальной деполяризации, а в дальнейшем к развитию окислительного стресса [24].

Способность НЧ CuO генерировать свободные радикалы, в частности АФК, отмечена в исследованиях *in vitro* на клетках линии эпидермоидной карциномы гортани [10], аденокарциномы альвеолярного базального эпителия (A549) [15], почечного эпителия *Xenopus laevis* [28], эпидермиса кожи человека (HaCaT) [2], нейробластомы мыши [21]. Генерация свободных радикалов отмечена в исследованиях *in vivo* в почечном гомогенате мышей и в печёночном гомогенате крыс, экспонированных НЧ CuO [4, 24].

Избыточные уровни свободных радикалов, индуцируемых НЧ CuO, способны запустить процесс апоптоза, что приводит к гибели клеток [23]. В исследованиях *in vitro* установлено снижение жизнеспособности клеток линий Ha CaT [2], A549 [15],

бронхиального эпителия человека [26] и эндотелия пупочной вены человека [31] после экспозиции исследуемым наноматериалом.

Цитотоксичность НЧ CuO проявляется не только во взаимодействии с мембранами и органеллами, но и с ДНК и белками. Установлено, что изучаемый наноматериал способен вызывать фрагментацию и окислительное повреждение ДНК в клетках различных линий [2, 15, 21, 22, 26, 29]. Наночастицы CuO не только опосредованно вызывают повреждение клеточных белков через продуцирование АФК [10], но и способны влиять на уровни их экспрессии, что выражается в изменении протеомного профиля. Так, экспозиция мышинных макрофагов клеточной линии J774A1 НЧ CuO приводит к увеличению синтеза гемоксигеназы и глутатиона, снижению уровня тетрагидробиоптерина [29]; в клетках линии бронхиального эпителия человека вызывает увеличение уровней белков, отвечающих за различные функции клетки, в том числе: синтез белка, процессы гибели и выживаемости, регуляцию клеточного цикла [9].

Способность к бионакоплению и цитотоксические свойства НЧ CuO могут приводить к развитию патоморфологических нарушений в тканях органов-мишеней. По результатам исследований *in vivo*, у крыс, перорально экспонированных нанодисперсным CuO, установлены патоморфологические изменения тканей печени в виде внутрицитоплазматической вакуолярной дегенерации (гидропической или вакуолярной дистрофии) при остром однократном действии исследуемого наноматериала [18], воспаление, некроз и гиперплазия при субхроническом действии [14]. Нарушение функций печени проявляется в изменении биохимических параметров, а именно в увеличении уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы [6, 14]. Также при пероральной экспозиции НЧ CuO зафиксировано воспаление подслизистого железистого эпителия желудка [14]. При введении исследуемого наноматериала внутрибрюшинно в печени отмечено увеличение числа клеток Купфера, в почках — дегенерация и некроз эпителия канальцев [22]. При ингаляционной экспозиции крыс отмечены альвеолит, бронхиолит, вакуолизация бронхиального эпителия и эмфизема в тканях лёгких и дегенерация обонятельного эпителия [12].

Вероятно, развитие патологий тканей органов, вызванное действием НЧ CuO, обусловлено окислительным стрессом, на что указывает снижение активности супероксиддисмутазы и глутатиона, увеличение уровней каталазы и малонового диальдегида в тканях экспонированных животных [6].

Наночастицы CuO проявляют специфические и отдалённые эффекты токсичности. Действие исследуемого наноматериала вызывает фрагментацию ДНК, аналогичную действию циклофосамида, что говорит о генотоксичности нанодисперсного CuO [21]. Спо-

сность НЧ CuO повреждать ДНК может указывать на канцерогенный потенциал данного наноматериала [22]. Известно, что наноразмерный CuO индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов (TNF α , MIP-1 β), циклооксигеназы COX-2 и простагландина E2, что свидетельствует о подавлении иммунного ответа, основанного на действии макрофагов [19].

Рассматривая экологические характеристики НЧ CuO, необходимо учесть его массовость производства, данные о накоплении в организмах и объектах окружающей среды и возможность экспонирования населения. Основными источниками загрязнения окружающей среды наночастицами исследуемого наноматериала являются сточные воды систем городского водоснабжения, поскольку в них оказываются продукты личной гигиены с содержанием НЧ CuO, и сточные воды сельскохозяйственных систем, так как наноразмерная медь используется в составе удобрений и пестицидов [3]. Высока вероятность того, что в процессе очистки сточных вод НЧ CuO не подвергаются элиминации и попадают обратно в систему водоснабжения вместе с обработанной водой, а использование исследуемого наноматериала в аграрном секторе приводит к загрязнению почв и сельскохозяйственных продуктов питания [3]. Обширное применение, крупнотоннажный характер производства и загрязнение объектов окружающей среды НЧ CuO может привести к экспонированию населения в масштабах страны.

Оценка комплекса физических, физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, токсикологических и экологических характеристик и ранжирование критериальных признаков опасности позволили вычислить коэффициент потенциальной опасности НЧ CuO для здоровья человека ($D = 2,163$), соответствующий диапазону 1,780–2,449. При этом потенциальная опасность НЧ CuO оценена как «высокая». Установленный показатель потенциальной опасности имеет достоверную степень оценки имеющейся информации, так как коэффициент неполноты оценки (U) составил 0,03, что укладывается в критериальный диапазон 0–0,250, оцениваемый как «оценка достоверна».

Обсуждение результатов

В работе представлены материалы по изучению физических, физико-химических, молекулярно-биологических, цитологических, физиологических и экологических свойств НЧ CuO. В ходе собственных экспериментальных исследований установлено, что изучаемый образец соответствует заявленной химической формуле. По показателям размера (45,86 нм), удельной площади поверхности (17,70 м²/г), коэффициенту сферичности (0,59) и характеру поверхности является наноматериалом, содержащим в своём составе шероховатые наночастицы угловатой формы. Результаты исследования физических свойств НЧ CuO позволяют предполагать способность данного образца проявлять токсические свойства, что подтверждается имеющи-

мися сведениями в научной литературе о токсических свойствах НЧ CuO [12, 14, 18, 22, 24].

В аннотируемых источниках указано, что ряд физико-химических свойств (растворимость, заряд, адсорбционная ёмкость, устойчивость к агрегации) НЧ CuO зависит от pH среды. Обладая малым размером и высокой удельной площадью поверхности, данный наноматериал способен эффективно проникать в организм, генерировать свободные радикалы и взаимодействовать с клеточными мембранами, ультраструктурами клеток, белками и ДНК, что в свою очередь обуславливает цитотоксические свойства и способность влиять на протеомный профиль. Действие НЧ CuO на клеточно-молекулярном уровне отражается в виде патоморфологических изменений тканей органов, в генотоксическом, канцерогенном и иммунотоксическом эффектах. В связи с тем, что НЧ CuO являются крупнотоннажным промышленным продуктом с широким спектром применения, загрязняющим окружающую среду и продукты питания, воздействию данного наноматериала может подвергнуться население в масштабах страны.

В ходе выполнения процедуры прогнозно-аналитического моделирования и ранжирования критериальных признаков опасности установлено, что НЧ CuO обладают высокой степенью потенциальной опасности. Несмотря на отсутствие в научной литературе отдельных признаков, характеризующих свойства наночастиц (адгезия к поверхностям, усиление проницаемости барьеров организма для посторонних токсикантов), полученные результаты оценки потенциальной опасности являются достоверными, о чём свидетельствует рассчитанный коэффициент неполноты оценки данных. Стоит отметить, что согласно классификации «Система идентификации опасных материалов» (Hazardous Materials Identification System, HMIS) НЧ CuO обладают малой опасностью для здоровья человека (первый ранг опасности) [8]. При этом классификация HMIS применяется к материалам любой размерности и при оценке опасности для здоровья человека учитывает только токсические характеристики, в то время как МР 1.2.2522-09 разработаны специально для оценки опасности наноматериалов и учитывают комплекс различных свойств. В связи с этим степень опасности НЧ CuO различна при оценке в соответствии с HMIS и МР 1.2.2522-09.

Выводы

На основании ранговой оценки и прогнозного моделирования критериальных признаков опасности наноразмерных частиц исследуемого материала установлено, что НЧ CuO обладают высокой степенью потенциальной опасности для здоровья человека. В связи с этим необходимым является проведение детальных токсикологических исследований, составление токсиколого-гигиенической характеристики НЧ CuO при различных путях поступления в организм и разработка профилактических мер для производителей и потребителей продукции, содержащей наночастицы данного материала.

Авторство

Зайцева Н. В. участвовала в постановке задачи исследования и аналитическом обобщении материала; Землянова М. А. участвовала в редактировании содержания статьи, утвердила присланную в редакцию рукопись; Степанков М. С. участвовал в поиске и анализе данных, подготовил первый вариант статьи; Игнатова А. М. участвовала в поиске и анализе данных, в подготовке первого варианта статьи.

Зайцева Нина Владимировна — SPIN 7036-3511; ORCID 0000-0003-2356-1145

Землянова Марина Александровна — SPIN 4308-0295; ORCID 0000-0002-8013-9613

Степанков Марк Сергеевич — SPIN 4404-5953; ORCID 0000-0002-7226-7682

Игнатова Анна Михайловна — SPIN 7690-7783; ORCID 0000-0001-9075-3257

Список литературы / References

1. Обзор мирового и российского нанотехнологического рынка / Фонд инфраструктурных и образовательных программ. Группа РОСНАНО. URL: <https://fiop.site/o-fonde/godovye-otchet/2018/?/ru/30-overview-of-the-global-and-russian-nanotechnology-market> (дата обращения: 13.07.2020).

Overview of the global and Russian nanotechnology market. Fund for infrastructure and educational programs. RUSNANO Group. Available from: <https://fiop.site/o-fonde/godovye-otchet/2018/?/ru/30-overview-of-the-global-and-russian-nanotechnology-market> (accessed: 13.07.2020). [In Russian]

2. Alarifli S., Ali D., Verma A., Verma A., Alakhtani S., Ali B. A. Cytotoxicity and genotoxicity of copper oxide nanoparticles in human skin keratinocytes cells. *International Journal of Toxicology*. 2013, 32 (4), pp. 296-307. DOI: 10.1177/1091581813487563

3. Ameh T., Sayes C. M. The potential exposure and hazards of copper nanoparticles: A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2019, 71, 8 p. DOI: 10.1016/j.etap.2019.103220

4. Reddy A. R. N. Copper oxide nanoparticles induces oxidative stress and liver toxicity in rats following oral exposure. *Toxicol Rep*. 2018, 5, pp. 903-904. DOI: 10.1016/j.toxrep.2018.08.022

5. Benefits and Applications. *National Nanotechnology Initiative*. Available from: <https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits> (accessed: 13.07.2020).

6. Bugata L. S. P., Venkata P. P., Gundu A. R., Fazlur R. M., Reddy U. A., Kumar J. M., Mekala V. R., Bojja S., Mahboob M. Acute and subacute oral toxicity of copper oxide nanoparticles in female albino Wistar rats. *J. Appl. Toxicol*. 2019, 39 (5), pp. 702-716. DOI: 10.1002/jat.3760

7. Copper Oxide (CuO) nanoparticles - Properties, Applications. *Azonano* [2013]. Available from: <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=3395> (accessed: 13.07.2020).

8. Copper oxide (CuO) Nanopowder/Nanoparticles. US Research Nanomaterials, Inc. [2017]. Available from: <https://n.b5z.net/i/u/10091461/i/MSDS-NANOPOWDERS/US3063.pdf> (accessed: 08.09.2021)

9. Edelmann M. J., Shack L. A., Naske C. D., Walters K. B. and Nanduri B. SILAC-Based Quantitative Proteomic Analysis of Human Lung Cell Response to Copper Oxide Nanoparticles. *PLoS ONE*. 2014, 9 (12), 32 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0114390

10. Fahmy B. and Cormier S. A. Copper oxide nanoparticles

induce oxidative stress and cytotoxicity in airway epithelial cells. *Toxicology in Vitro*. 2009, 23 (7), pp. 1365-1371. DOI: 10.1016/j.tiv.2009.08.005

11. Farghali A. A., Bahgat M., Enaiet Allah A., Khedr M. H. Adsorption of Pb(II) ions from aqueous solutions using copper oxide nanostructures. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Science*. 2013, 2 (2), pp. 61-71. DOI: 10.1016/j.bjbas.2013.01.001

12. Gosens I., Cassee F. R., Zanella M., Manodori L., Brunelli A., Costa A. L., Bokkers B. G. H., Jong W. H., Brown D., Hristozov D. and Stone V. Organ burden and pulmonary toxicity of nano-sized copper (II) oxide particles after short-term inhalation exposure. *Nanotoxicology*. 2016, 10 (8), pp. 1084-1095. DOI: 10.3109/17435390.2016.1172678

13. Hou J., Wang X., Hayat T., Wang X. Ecotoxicological effects and mechanism of CuO nanoparticles to individual organisms. *Environmental Pollution*. 2017, 221, pp. 209-217. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.11.066

14. Jong W. H., Rijk E., Bonetto A., Wohlleben W., Stone V., Brunelli A., Badetti E., Marcomini A., Gosens I., Cassee F. R. Toxicity of copper oxide and basic copper carbonate nanoparticles after short-term oral exposure in rats. *Nanotoxicology*. 2019, 13, (1), pp. 50-72. DOI: 10.1080/17435390.2018.1530390

15. Karlsson H. L., Cronholm P., Gustafsson J. Möller L. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chemical Research in Toxicology*. 2008, 21 (9), pp. 1726-1732. DOI: 10.1021/tx800064j

16. Lee I.-C., Ko J.-W., Park S.-H., Shin N.-R., Moon C., Kim J.-H., Kim H.-C., Kim J.-C. Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. *Particle and Fibre Toxicology*. 2016, 13 (56), 16 p. DOI: 10.1186/s12989-016-0169-x

17. Liu X., Jiang Z., Li J., Zhang Z., Ren L. Superhydrophobic property of nano-sized cupric oxide films. *Surface & Coating Technology*. 2010, 204 (20), pp. 3200-3204. DOI: 10.1016/j.surfcoat.2010.03.012

18. Maciel-Magalhães M., Medeiros R. J., Bravin J. S., Patricio B. F. C., Rocha H. V. A., Paes-de-Almeida E. C., Santos L. M. G., Jacob S. C., Savignon T. C. M., Amendoeira F. C. Evaluation of acute toxicity and copper accumulation in organs of Wistar rats, 14 days after oral exposure to copper oxide (II) nano- and microparticles. *J. Nanopart. Res.* 2020, 22 (2), 11 p. DOI: 10.1007/s11051-019-4721-0

19. Naz S., Gul A., Zia M. Toxicity of copper oxide nanoparticles: a review study. *IET Nanobiotechnol.* 2020, 14 (1), pp. 1-13. DOI: 10.1049/iet-nbt.2019.0176

20. Peng C., Shen C., Zheng S., Yang W., Hu H., Liu J., Shi J. Transformation of CuO nanoparticles in the aquatic environment: influence of pH, electrolytes and natural organic matter. *Nanomaterials (Basel)*. 2017, 7 (10), 326, 16 p. DOI: 10.3390/nano7100326

21. Perreault F., Melegari S. P., Costa C. H., Olivera Franco Rossetto A. L., Popovic R., Matias W. G. Genotoxic effects of copper oxide nanoparticles in Neuro 2A cell cultures. *Science of The Total Environment*. 2012., 441, pp. 117-124. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.09.065

22. Privalova L. I., Katsnelson B. A., Loginova N. V., Gurvich V. B., Shur V. Y., Valamina I. E., Makeyev O. H., Sutunkova M. P., Minigalieva I. A., Kireyeva E. P., Rusakov V. O., Tyurmina A. E., Kozin R. V., Meshcheryakova E. Y.,

Korotkov A. V., Shuman E. A., Zverena A. E., Kostyakova S. V. Subchronic Toxicity of Copper Oxide Nanoparticles and Its Attenuation with the Help of a Combination of Bioprotectors. *Int J Mol Sci*. 2014, 15 (7), pp. 12379-12406. DOI: 10.3390/ijms150712379

23. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D. A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2016, 1863 (12), pp. 2977-2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012

24. Sarkar A., Das J., Manna P., Sil P. C. Nano-copper induces oxidative stress and apoptosis in kidney via both extrinsic and intrinsic pathways. *Toxicology*. 2011, 290 (2-3), pp. 208-217. DOI: 10.1016/j.tox.2011.09.086

25. Sridharan K. Emerging trends of Nanotechnology in sustainability and environment: A review based approach. *Springer*. 2018, 126 p. DOI: 10.1007/978-3-319-71327-4

26. Strauch B. M., Hubele W., Hartwig A. Impact of Endocytosis and Lysosomal Acidification on the Toxicity of Copper Oxide Nano- and Microsized Particles: Uptake and Gene Expression Related to Oxidative Stress and the DNA Damage Response *Nanomaterials*. 2020, 10 (4), 15 p. DOI: 10.3390/nano10040679

27. Sukhanova A., Bozrova S., Sokolov P., Beresovoy M., Karaulov A., Nabiev I. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. *Nanoscale Research Letters*. 2018, 13 (44), 21 p. DOI: 10.1186/s11671-018-2457-x

28. Thit A., Selck H. and Bjerregaard H. F. Toxic mechanisms of copper oxide nanoparticles in epithelial kidney cells. *Toxicology in Vitro*. 2015, 29 (5), pp. 1053-1059. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.03.020

29. Triboulet S., Aude-Garcie C., Armand L., Collin-Faure V., Chevallet M., Diemer H., Gerdil A., Proamer F., Strub J.-M., Habert A., Herlin N., Dorsselaer A. V., Carriere M., Rabilloud T. Comparative Proteomic Analysis of the Molecular Responses of Mouse Macrophages to Titanium Dioxide and Copper Oxide Nanoparticles Unravels Some Toxic Mechanisms for Copper Oxide Nanoparticles in Macrophages. *PLoS ONE*. 2015, 10 (4), 22 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0124496

30. Zanon I., Crosera M., Orтели S., Blosi M., Adami G., Filon F. L., Costa A. L. CuO nanoparticle penetration through intact and damaged human skin. *New J. Chem.* 2019, 43, pp. 17033-17039. DOI: 10.1039/C9NJ03373D

31. Zhang J., Zou Z., Wang B., Xu G., Wu Q., Zhang Y., Yuan Z., Yang X., Yu C. Lysosomal deposition of copper oxide nanoparticles triggers HUVEC cells death. *Biomaterials*. 2018, 161, pp. 228-239. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.01.048

Контактная информация:

Землянова Марина Александровна – доктор медицинских наук, доцент, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; проф. кафедры экологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82
E-mail: zem@fcrisk.ru