

3. СП 2.4.3648-20. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям воспитания и обучения, отдыха и оздоровления детей и молодежи : утверждены 28.09.2020 : введены в действие 01.01.2021. – Москва: [б. и.], 2020. – 44с.

4. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания: утверждены 28.01.2021 : введены в действие 01.03.2021. – Москва: [б. и.], 2021. – 469 с.

#### **Сведения об авторах**

М.А. Фролова\* – студент

Л.Л. Липанова – кандидат медицинских наук, доцент

#### **Information about the authors**

M.A. Frolova\* – student

L.L. Lipanova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

m.frolova02@yandex.ru

**УДК 615.9**

### **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК КРЫС ПОСЛЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НИХ НАНОЧАСТИЦ**

Александра Кирилловна Цаплина<sup>1</sup>, Юлия Владимировна Рябова<sup>1</sup>, Светлана Владиславовна Клинова<sup>1</sup>, Анастасия Евгеньевна Кознова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий

<sup>2</sup>Центральная Научно-Исследовательская лаборатория

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

#### **Аннотация**

**Введение.** Причинами развития профессиональных нефропатий может стать влияние химических факторов производственной среды на организм работающих. Высокую опасность представляет влияние наноразмерных частиц вредных химических веществ, которые образуются как побочные продукты во многих промышленных процессах и обладают известными свойствами. **Цель исследования** – изучить патоморфологические повреждения почек у крыс после воздействия элементоксидных наночастиц (ЭО НЧ). **Материал и методы.** Были проведены 3 эксперимента с повторными внутрибрюшинных введениях наночастиц (НЧ): (1) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO, SiO<sub>2</sub>, (2) PbO, CdO, (3) CuO, SeO в суммарных дозах от 4,5 до 45 мг/кг массы тела животного. В каждом эксперименте была своя контрольная группа. НЧ синтезировали методом лазерной абляции. Анализировали массу почек и гистологические срезы почек. **Результаты.** При экспозиции к элементоксидным наночастицам (ЭО НЧ) были выявлены дистрофические изменения в клетках эпителия канальцев. Выраженные изменения были показаны после воздействия НЧ TiO<sub>2</sub>, PbO, CdO, SeO, CuO. **Выводы.** Патоморфологические изменения в почках при экспозиции

ЭО НЧ проявлялись дистрофическими изменениями в канальцевом аппарате нефронов. В почках степень повреждения канальцевого аппарата нефронов, исходя из морфометрических показателей, варьировала в зависимости от химической природы НЧ.

**Ключевые слова:** нефротоксичность, наночастицы, экспериментальные исследования.

## **PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT KIDNEYS AFTER SUBCHRONIC EXPOSURE TO NANOPARTICLES**

Alexandra K. Tsaplina<sup>1</sup>, Yulia V. Ryabova<sup>1</sup>, Svetlana V. Klinova<sup>1</sup>, Anastasia E. Koznova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers

<sup>2</sup>The Central Research Laboratory

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russia

### **Abstract**

**Introduction.** The reasons for the development of professional nephropathies may be the influence of chemical factors of the working environment on workers health. A high danger is the impact of nano-sized particles of harmful chemicals, which are formed as by-products in many industrial processes and have special properties. **The purpose of the study** is to study pathomorphological kidney damage in rats after exposure to element oxide nanoparticles. **Material and methods.** Three experiments were carried out with repeated intraperitoneal injections of nanoparticles (NPs): (1) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, (2) PbO, CdO, (3) CuO, SeO in total doses from 4.5 to 45 mg/kg body weight animal. Each experiment had its own control group. NPs were synthesized by laser ablation. We analyzed the weight of the kidneys and histological sections of the kidneys.

**Results.** Exposure to element oxide nanoparticles (EO NPs) were manifested by dystrophic changes in the tubular apparatus of nephrons. In the revealed dystrophic changes: dilated tubular lumen. Changes were shown after exposure to TiO<sub>2</sub>, PbO, CdO, SeO, CuO NPs. **Conclusions.** Pathological changes in the kidneys during exposure to EO NPs were manifested by dystrophic changes in the tubular apparatus of nephrons. In the kidneys, the degree of damage to the tubular apparatus of nephrons, based on morphometric parameters, varied depending on the chemical nature of NPs.

**Keywords:** nephrotoxicity, nanoparticles, experimental studies.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Заболевания почек широко распространены во всем мире. Как правило, нефропатии развиваются бессимптомно на протяжении длительного времени, поскольку почки обладают огромными компенсаторными возможностями и годами могут поддерживать гомеостаз. Понимание механизмов токсического действия наночастиц (НЧ) на почки может служить инструментом для ранней

диагностики профессиональных нефропатий, что дает возможность замедлить ее течение и увеличить период трудоспособности рабочего населения.

В современной научной литературе имеются экспериментальные работы, показывающие изменение функции почек при воздействии различных наночастиц на животных. В частности, при однократном внутрибрюшинном введении НЧ диоксида титана в дозе 13,3 мг/кг и 133,3 мг/кг было показано увеличение концентрации мочевины и креатинина в 2 и 2,5 раза соответственно [1]. В другом исследовании при однократном интратрахеальном введении наночастиц высокодисперсного аморфного кремнезема в дозе 50 мг, были обнаружены протеиновая и очаговая крупновакуольная дистрофии в клетках извитых канальцев [2]. При исследовании нанокompозита селена в дозе 500 мкг/кг было выявлено набухание эпителия извитых канальцев почки и, как следствие, сдавливание почечных клубочков, разрастание соединительной ткани в интерстициальном пространстве почечных канальцев, которое является характерным признаком склерозирования почек [3]. Гистологические изменения почек были показаны при пероральном введении НЧ железа в течение 5 дней. При дозировке 250 и 500 мкг/кг были выражены незначительная зернистая дистрофия и набухание эпителия, полнокровие сосудов мозгового вещества почек. При введении НЧ железа в большей концентрации 1000 мкг/кг была показана дистрофия извитых канальцев и полнокровие сосудов коры и клубочков почек [4].

**Цель исследования** - изучить патоморфологические повреждения почек у крыс после субхронического воздействия элементоксидных наночастиц (ЭО НЧ).

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Суспензии исследуемых элементноксидных наночастиц (ЭО НЧ) были получены в Центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета с помощью лазерной абляции тонких листовых мишеней соответствующего материала 99,99% чистоты в стерильной деионизированной воде.

Экспериментальные исследования (ЭИ) проводились на аутбредных белых крысах-самцах возрастом 3-4 месяца на начало срока эксперимента. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций наносуспензий 3 раза в неделю в течение 6 недель (всего 18 введений). В экспериментах были использованы следующие суммарные дозы НЧ:  $Al_2O_3$  – 18 мг/кг,  $TiO_2$  – 36 мг/кг,  $SiO_2$  – 36 мг/кг,  $PbO$  – 45 мг/кг,  $CdO$  – 4,5 мг/кг,  $CuO$  – 36 мг/кг,  $SeO$  – 36 мг/кг.

По окончании экспозиционного периода при эвтаназии методом цервикальной дислокации было проведено препарирование с визуальным осмотром почек, масса которых была зафиксирована.

При гистологическом исследовании придерживались следующему алгоритму: исследуемые органы погружались в формалин, в дальнейшем из материала вырезались кусочки толщиной 2-3 мм, которые проводились по спиртам повышающейся концентрации и заливались в парафин. Изготовленные срезы толщиной 3-4 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, методикой

ШИК-реакции. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрию в гистологических препаратах проводили на базе ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (Валамина И.Е., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией ЦНИЛ) с использованием сетки Автандилова и компьютерной программы распознавания образов при помощи с микроскопа Olympus CX-41 с использованием камеры Olympus Soft Imaging Solution GmbH, Model LC20, а также компьютерной программы LC-Micro. Подсчет морфометрических показателей осуществлялся на 100 клеток в случайно выбранных полях зрения при увеличении 400х.

Статистическую значимость различий между средними арифметическими значениями по группам оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой на множественные сравнения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Масса почек статистически значимо снизилась в группе  $Al_2O_3$  (масса почек на 100 г массы тела (м.т.) снизилась на 8%:  $0,56 \pm 0,01$  г/100 г м.т. против  $0,61 \pm 0,01$  г/100 г м.т.,  $p < 0,05$ ), увеличилась в группе PbO (абсолютная масса почек увеличилась на 9%:  $2,02 \pm 0,06$  г против  $1,85 \pm 0,05$  г,  $p < 0,05$ ) и не изменилась в группах SeO, CuO,  $TiO_2$ ,  $SiO_2$ , CdO в сравнении с контролем соответствующего ЭИ.

Морфологическая картина почек контрольных животных во всех ЭИ соответствовала гистологической норме. В то же время, при экспозиции к ЭО НЧ мы наблюдали дистрофические изменения разной степени выраженности: расширенные просветы канальцев (Рис. 1).

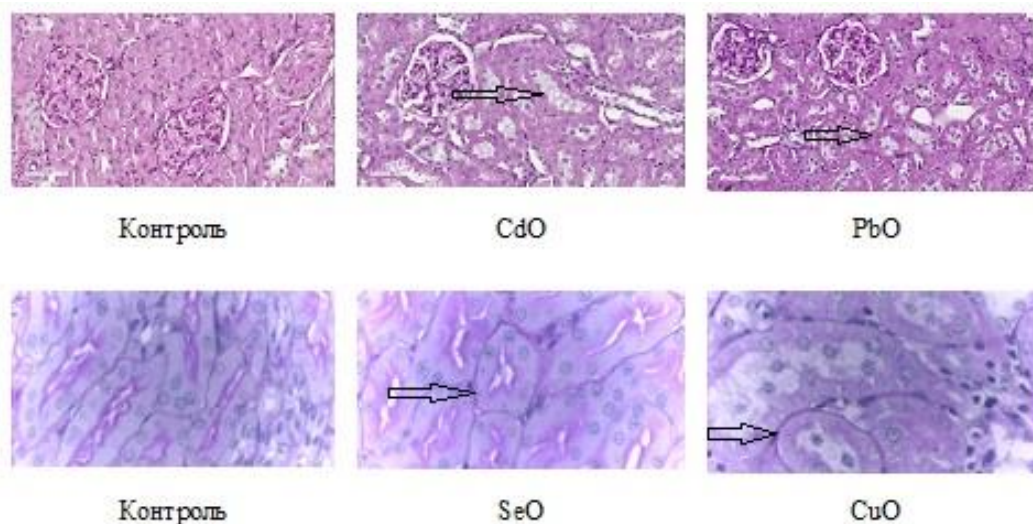


Рис.1 Гистологическая картина почек крыс в контроле и после экспозиции к НЧ CdO, НЧ PbO, НЧ SeO и НЧ CuO. Стрелкой обозначены расширенные просветы канальцев. Окр. реактивом гематоксилином и эозином, методикой ШИК-реакции, верхний ряд - ув. 90х, нижний ряд – ув. 400х

Патоморфологическая оценка тканей почек экспонированных к ЭО НЧ животных показала наличие в эпителии канальцев дистрофических изменений различной выраженности: от разрушения щеточной каемки эпителиоцитов до участков некробиоза и десквамации эпителия. Различия с контролем морфометрических показателей статистически значимы практически во всех группах (Таблица 1).

Таблица 1

Морфометрические показатели повреждения эпителия проксимальных извитых канальцев в почках крыс после субхронического воздействия ЭО НЧ ( $\bar{X} \pm S.e.$ )

Показатель	Контроль	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	TiO <sub>2</sub>	SiO <sub>2</sub>	Контроль	PbO	CdO	Контроль	SeO	CuO
% потери щеточной каёмки	1,49 ± 0,56	1,85 ± 0,47	3,61 ± 0,99*	2,24 ± 0,58	6,70 ± 1,90	33,54 ± 5,44 *	45,18 ± 5,03 *	5,34 ± 0,65	17,39 ± 1,64 *	53,92 ± 5,41 *
% десквамации эпителия	0,00± 0,00	0,15 ± 0,15	0,42 ± 0,36*	0,30 ± 0,25	0,0 ± 0,0	21,73 ± 5,51 *	63,06 ± 12,09 *	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: \* - статистически значимое отличие от контрольного значения (p<0.05 по t-критерию Стьюдента)

### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного токсикологического эксперимента при гистологическом исследовании почек крыс после повторной внутрибрюшинной субхронической затравки элементоксидными наночастицами различной химической природы были обнаружены негативные изменения у всех животных опытных групп.

При воздействии на крыс наночастицами TiO<sub>2</sub> процент потери щеточной каемки был статистически значимо повышен. Та же тенденция заметна и по показателю десквамации эпителия. Наиболее вероятно, что непосредственно на почки химические элементы действуют не столько в форме персистирующих ЭО НЧ (вызывая и повышая окислительный стресс), сколько в виде ионов, отдаваемых ими в результате солубилизации в биологических средах. Поэтому можно допустить, что особая нефротоксичность НЧ TiO<sub>2</sub> по сравнению с НЧ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и НЧ SiO<sub>2</sub> объясняется как раз наиболее высокой растворимостью, которая была изучена при добавлении бычьей эмбриональной сыворотки *in vitro* к каждой наносуспензии [5].

Еще большая потеря щеточной каемки была показана в группе животных после воздействия НЧ PbO и НЧ CdO. Известно, что кадмий и свинец являются нефротоксическими ядами [6], а также оба эти металла относятся к неэссенциальным элементам. Тубулярный эпителий подвергался наибольшему

повреждению при воздействии НЧ CdO, что заметно по потере щеточной каемки и десквамации эпителия на гистологических препаратах.

В эксперименте при гистологической оценке действия НЧ SeO и НЧ CuO наблюдали наибольшую потерю щеточной каемки после воздействия НЧ CuO. НЧ CuO быстро растворяются, а растворенная медь легко меняет степень окисления [7]. Все эти свойства НЧ CuO приводят к резкому усилению оксидативного стресса во всех органах проникновения, включая почки.

Степень повреждения почек различается в зависимости от химической природы элемента, составляющего наночастицы. При сравнительной оценке нефротоксичности в комбинации НЧ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub> и НЧ SiO<sub>2</sub> большее токсическое действие продемонстрировали НЧ TiO<sub>2</sub>, в комбинации НЧ SeO и НЧ CuO – НЧ CuO, в комбинации PbO и НЧ CdO – CdO.

### **ВЫВОДЫ**

1. При гистологическом исследовании почек у крыс после повторной внутрибрюшинной субхронической заправки элементоксидными наночастицами различной химической природы были обнаружены негативные изменения у всех животных опытных групп.

2. Патоморфологические изменения в почках проявлялись десквамацией эпителия и потерей щеточной каемки. Причинами этих изменений могут служить особые свойства ЭО НЧ, заключающиеся в высокой проникающей способности, большой площади активной поверхности и свойстве вызывать и усиливать оксидативный стресс.

3. Степень повреждения почек различается в зависимости от природы химического элемента, составляющего наночастицы.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Нотова, С.В. Морфобиохимические параметры крыс при введении наночастиц диоксида титана / С.В. Нотова, Е.А. Сизова, Т.В. Казакова, О.В. Маршинская // Вестник мясного скотоводства. – 2016. – № 3. – С. 8-14.
2. Диденко, М.Н. Влияние наночастиц аморфного высокодисперсного кремнезема на морфологическую структуру внутренних органов крыс / М.Н. Диденко, В.А. Стежка // Биотехнологія. – 2009. – № 2. – С. 80-87.
3. Титов, Е.А. Морфофункциональные изменения ткани головного мозга, печени и почек белых крыс при воздействии нанокompозита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана / Е.А. Титов, В.С. Рукавишников, Л.М. Соседова, М.А. Новиков, Е.В. Буйнова // Acta biomedica scientifica. – 2021. – № 6. – С. 92-99.
4. Наволокин, Н.А. Морфологические изменения внутренних органов и головного мозга при пролонгированном пероральном введении наночастиц железа / Н.А. Наволокин, С.М. Кун // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 7. – С. 760–762.
5. Minigalieva, I.A. Combined Subchronic Toxicity of Aluminum (III), Titanium (IV) and Silicon (IV) Oxide Nanoparticles and Its Alleviation with a Complex of Bioprotectors // I.A. Minigalieva, B.A. Katsnelson, L.I. Privalova, M.P. Sutunkova, V.B. Gurvich, V.Y. Shur, E.V. Shishkina, I.E. Valamina, O.H. Makeyev, V.G. Panov, // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – № 19(3). – P. 837.

6. Kahalerras, L. Leaves Mitigated Hepatotoxicity and Nephrotoxicity Induced by Lead Acetate in Wistar Rats / L. Kahalerras, I. Otmani, C. Abdenmour, L. Kahalerras, I. Otmani, C. Abdenmour // Biological Trace Element Research. – 2022. – № 200. – P. 4733–4743.

7. Chaudhary, R.G. Metal/Metal Oxide Nanoparticles: Toxicity, Applications, and Future Prospects / R.G. Chaudhary, G.S. Bhusari, A.D. Tiple, A.R. Rai, S. R. Somkuvar, A.K. Potbhare, T.L. Lambat, P.P. Ingle, A.A. Abdala // Current Pharmaceutical Design. – 2019. – № 25. P. – 4013-4029.

#### **Сведения об авторах**

А.К. Цаплина\* – лаборант-исследователь

Ю.В. Рябова – заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики, научный сотрудник

С.В. Клинова – к.б.н, заведующий лабораторией промышленной токсикологии, научный сотрудник,

А.Е. Кознова – младший научный сотрудник

#### **Information about the authors**

A.K. Tsaplina – laboratory assistant researcher

I.V. Ryabova – head of the Laboratory of scientific foundations of bioprophylaxis, researcher

S.V. Klinova – head of the Laboratory of industrial toxicology, researcher, candidate of Sciences (Biology)

A.E. Koznova – junior researcher

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tsaplinaak@ymrc.ru

**УДК 61-051:613.6.027**

#### **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОЙ И НЕРВНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ ВРАЧЕЙ ХИРУРГОВ**

Вилена Игоревна Чащина, Татьяна Александровна Жеребцова

Кафедра гигиены и экологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ

Екатеринбург, Россия

#### **Аннотация**

**Введение.** Одной из самых многочисленных категорий медицинских работников, у которых отмечается высокий уровень профессиональных заболеваний, являются врачи хирургического профиля. **Цель исследования** – дать гигиеническую оценку состоянию психического и соматического здоровья врачей хирургов. **Материал и методы.** Объектами изучения явились данные анонимного анкетирования врачей, работающих в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений г. Екатеринбурга. Изучены показатели труда 15 врачей хирургов разного профиля. **Результаты.** Средний возраст респондентов мужского (73,4%, n=11) и женского пола (26,6%, n=4) достоверно не различался и составил 44,2 и 40,8 лет соответственно. При изучении рабочей