



ВЛИЯНИЕ НАНОДИСПЕРСНОЙ МЕДИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ РОСТА ОПУХОЛЕЙ БЕЛЫХ НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС

П. С. Качесова^{1✉}, И. А. Горошинская¹, Г. В. Жукова¹, Е. В. Шалашная¹,
И. В. Каплиева¹, В. Б. Бородулин²

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

✉ vnp.kachesova@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Изучение влияния наночастиц меди на характеристики сформированных перевивных опухолей крыс, а также оценка зависимости эффекта от способа введения наночастиц.

Материалы и методы. В экспериментах на 163 белых нелинейных крысах-самцах массой 160–200 г в динамике определяли размеры и скорость роста перевивных саркомы 45 и лимфосаркомы Плисса при введении взвеси наночастиц меди в физиологическом растворе интратуморально или интраперитонеально в суммарной дозе 10 мг/кг. Наночастицы имели структуру «ядро-оболочка», диаметр частиц колебался в диапазоне 30–75 нм. При этом, в отличие от работ других авторов, воздействие начинали после выхода опухолей и достижения ими размеров, при которых их спонтанная регрессия маловероятна.

Результаты. У большинства животных (до 89 %) были получены значительные противоопухолевые эффекты наночастиц меди, вплоть до полной регрессии опухолей крупных размеров. Отмечены особенности влияния нанодисперсной меди на опухоли, отличающиеся гистологической структурой и характером роста. Так в опытах на саркоме 45, являющейся медленно растущей опухолью, снижение удельной скорости роста наблюдалось уже после однократного введения наночастиц (1,25 мг/кг), а уменьшение размеров опухолевого узла можно было наблюдать после 4х инъекций (суммарная доза 5 мг/кг). У крыс с лимфосаркомой Плисса, относящейся к быстрорастущим опухолям, снижение темпов роста опухолевого узла под влиянием наночастиц меди происходило на более поздних сроках воздействия, после получения животными наночастиц в общей дозе 5–10 мг/кг. Выявлена зависимость выраженности эффекта от способа введения наночастиц меди.

Заключение. В случае саркомы 45 более эффективным оказалось интраперитонеальное введение наночастиц меди, тогда как у крыс с лимфосаркомой Плисса некоторые преимущества имело их интратуморальное введение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности нанодисперсной меди как противоопухолевого фактора. Обсуждается вопрос о механизмах регрессии под влиянием наночастиц меди перевивных опухолей крупных размеров.

Ключевые слова:

наночастицы меди, перевивные опухоли крыс, противоопухолевое действие, скорость роста опухолей, торможение роста и регрессия опухолей

Для корреспонденции:

Качесова Полина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: vnp.kachesova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595

Scopus Author ID: 55144158500

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Качесова П. С., Горошинская И. А., Жукова Г. В., Шалашная Е. В., Каплиева И. В., Бородулин В. Б. Влияние нанодисперсной меди на характеристики роста опухолей белых нелинейных крыс. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 67–79. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-5>

Статья поступила в редакцию 07.02.2022; одобрена после рецензирования 25.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Качесова П. С., Горошинская И. А., Жукова Г. В., Шалашная Е. В., Каплиева И. В., Бородулин В. Б., 2022.

INFLUENCE OF COPPER NANOPARTICLES ON THE GROWTH CHARACTERISTICS OF TUMORS IN WHITE OUTBREED RATS

P. S. Kachesova^{1✉}, I. A. Goroshinskaya¹, G. V. Zhukova¹, E. V. Shalashnaya¹, I. A. Kaplieva¹, V. B. Borodulin²

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

✉ vnv.kachesova@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To study the effect of copper nanoparticles on the characteristics of the transplanted tumors of rats, as well as to assess the dependence of the effect on the method of administration of nanoparticles.

Materials and methods. In experiments on 163 white outbred male rats, 160–200 g, the size and growth rate of transplanted sarcoma 45 and Pliss' lymphosarcoma were determined in dynamics when a suspension of copper nanoparticles in physiological saline was injected intratumorally or intraperitoneally in a total dose of 10 mg/kg. Nanoparticles had a "core-shell" structure with variable diameter in the range of 30–75 nm. Contrary to other researches, we started the exposure to metal nanoparticles only when the tumors had become visible and had grown up to the sizes at which their spontaneous regression was unlikely.

Results. In most animals (up to 89 %), significant antitumor effects of copper nanoparticles were obtained up to complete regression of tumors with large volumes. The effects of nanodispersed copper differed in tumors with different histological structures and growth patterns. Experiments on a transplantable, slowly growing sarcoma 45 showed a decrease in the specific tumor growth rate after a single injection of nanoparticles (1.25 mg/kg), a decrease in tumor size could be observed after 4 injections (a total dose of 5 mg/kg). In the case of a rapidly growing tumor model (Pliss' lymphosarcoma), a decrease in tumor growth rates caused by copper nanoparticles occurred at later stages of exposure, after the animals received nanoparticles at a total dose of 5–10 mg/kg. The efficiency depended on the approach of nanoparticles injection.

Conclusion. In case of sarcoma 45, intraperitoneal injection of copper nanoparticles was more effective than intratumoral one, while in rats with Pliss' lymphosarcoma intratumoral injection of the nanoparticles had some advantages. The results indicate that nanodispersed copper is a promising antitumor factor. The mechanisms of regression of large transplanted tumors under the influence of copper nanoparticles are discussed.

Keywords:

copper nanoparticles, transplanted rat tumors, antitumor effect, tumor growth rate, growth inhibition and tumor regression

For correspondence:

Polina S. Kachesova – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: vnv.kachesova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

SPIN: 5784-0475, Author ID: 571595

Scopus Author ID: 55144158500

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kachesova P. S., Goroshinskaya I. A., Zhukova G. V., Shalashnaya E. V., Kaplieva I. A., Borodulin V. B. Influence of copper nanoparticles on the growth characteristics of tumors in white outbred rats. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 67–79. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-5>

The article was submitted 07.02.2022; approved after reviewing 25.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

На сегодняшний день разработан и успешно применяется целый ряд терапевтических стратегий, позволяющих значительно улучшить результаты лечения злокачественных новообразований [1; 2]. Тем не менее, остаётся актуальным поиск новых противоопухолевых факторов, обладающих селективной токсичностью в отношении малигнизированных клеток [1; 3]. Как эссенциальный микроэлемент медь необходима для нормального функционирования организма, в частности она является компонентом реакции Фентона – одного из основных источников активных форм кислорода (АФК); с другой стороны установлено, что медь принимает участие в процессах, связанных с развитием и распространением злокачественных опухолей [4; 5]. Такое неоднозначное положение делает медь потенциальной точкой приложения для разработки терапевтических стратегий, связанных как с истощением, так и с повышением её уровня в клетках опухоли [4].

Особое место в области создания новых металлсодержащих препаратов, в том числе меди, для применения в онкологии отводится разработке средств на основе наночастиц (НЧ) и наноконструкций [3–5]. Между тем, основные исследования в этой области в большей мере связаны с оптимизацией систем таргетной доставки противоопухолевых препаратов [5], методов температурного воздействия [6; 7] а также с усовершенствованием методов визуализации злокачественных новообразований [8]. Большинство исследований цитотоксических эффектов НЧ металлов в отношении нормальных тканей и злокачественных опухолей проведены *in vitro* [9–11]. Для НЧ меди продемонстрирован селективный цитотоксический эффект на опухолевые клетки, что свидетельствует об их перспективности как возможного противоопухолевого фактора [9; 10]. Имеются лишь отдельные исследования самостоятельного влияния нанодисперсной меди на рост солидных опухолей *in vivo* [12–14]. Такая ситуация сохраняется даже для заметно более исследованных по сравнению с нанодисперсной медью НЧ оксидов железа [15; 16]. Таким образом, вопрос о влиянии медьсодержащих НЧ на характеристики роста уже сформированных экспериментальных опухолей *in vivo* остается недостаточно изученным.

Цель исследования: изучение влияния НЧ меди на характеристики роста различных по гистологической структуре и свойствам сформированных перевивных опухолей белых нелинейных крыс, а также оценка зависимости эффекта от способа введения наночастиц.

Исследования проводили при соблюдении требований гуманного обращения с животными, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспери-

ментальных и других научных целей, при обязательном получении до начала экспериментов разрешения комиссии по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах на 163 белых нелинейных крысах-самцах использовали перевивные опухоли: саркому 45 (58 животных массой 160–180 г) и лимфосаркому Плисса (105 особей массой 180–200 г) и воздействие с помощью НЧ меди. Опухоли перевивали по стандартным методикам, воздействие начинали по достижении ими размеров, при которых их спонтанная регрессия считается маловероятной. Так, в случае саркомы 45 введение НЧ начинали при размерах опухоли 0,6–1,6 см³. В случае трансплантации лимфосаркомы Плисса, отличающейся от саркомы 45 более агрессивным ростом и выраженной способностью к инвазии и метастазированию, воздействие начинали при объемах опухоли 0,30–1,1 см³ [17; 18]. В каждой серии экспериментов животные были распределены на 3 группы. Крысы-опухоленосители, принадлежавшие основным группам, получали суспензию НЧ меди в виде интратуморальных (непосредственно в ткань опухоли) (группа 1) или интраперитонеальных (группа 2) инъекций. В контрольную группу вошли животные, которым интраперитонеально вводили растворитель (физиологический раствор) в объеме 0,3 мл.

НЧ меди были синтезированы плазмохимическим методом на Саратовском плазмохимическом комплексе филиала ГНЦ РФ АО ГНИИХТЭОС (г. Москва). По данным рентгеновской спектроскопии они имели форму близкую к сферической, структуру «ядро-оболочка» с ядром из металлической меди и оксида меди I (Cu₂O) и оболочкой из оксида меди II (CuO). Размер НЧ варьировался в диапазоне 30–75 нм [19]. Для приготовления суспензии НЧ высокодисперсный порошок меди диспергировали при частоте 20 кГц в физиологическом растворе в концентрации 1 мг/мл по схеме: диспергация 60 секунд – минута охлаждения (всего три цикла). Разовая доза НЧ меди во всех случаях составляла 1,25 мг/кг, суммарная доза – 10 мг/кг, НЧ вводили восьмикратно в течение двух недель. Суммарная доза НЧ меди, применявшаяся в нашем эксперименте, была в 2,5 раза меньше однократной дозы (25 мг/кг), не вызывающей клинических проявлений острой токсичности, и в 20 раз меньше однократной дозы (200 мг/кг), при которой возникали клинические признаки острой токсичности [20].

В ходе исследования в динамике определяли объем опухолей по формуле Шрека для эллипсоида и вычисляли среднюю удельную скорость роста $\varphi_{(t)}$ на этапах наблюдения. Последняя оценка размеров

опухолей и скорости их изменения производилась в случае саркомы 45 (С-45) на 23-е сутки после трансплантации. В случае более динамично развивающейся лимфосаркомы Плисса (ЛСП) у части животных эксперимент заканчивался на 20-е сутки после ее перевивки, однако в случаях регрессии крупных опухолей сроки наблюдения были увеличены. Гистологическое изучение тканей из зоны опухолевого роста проводили с помощью общепринятого метода Браше. При этом некоторые животные, у которых к концу эксперимента была отмечена полная регрессия опухоли, оставались под наблюдением в течение 10–12 мес. с целью контроля возможного возобновления опухолевого роста.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета программ «Statistica 10». Использовали критерии различий Краскела–Уоллиса и U критерий Манна–Уитни (MU), г-критерий Вальда–Вольфовица (WW), а также критерий согласия Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах на 58 крысах–самцах с С-45 анализ изменения объема опухоли в динамике в трех исследованных группах животных с помощью критерия Краскела–Уоллиса позволил выявить наличие статистически значимых межгрупповых различий, начиная с 8-х суток после начала воздействий ($p = 0,029$, в дальнейшем – до 0,000). Это дало основание для попарного сравнения групп по данному показателю на этапах эксперимента, результаты которого представлены в таблице 1. Так, к восьмым суткам от начала воздействия средний объем С-45 в основных группах 1 и 2 был ниже контрольных значений на 35 % и 38 % соответственно (табл. 1). У большинства крыс, получавших нанодисперсную медь, на последующих этапах эксперимента было отмечено устойчивое снижение темпов опухолевого роста, и даже регрессия С-45, вплоть до полной резорбции опухолевого узла у части животных. Это обусловило значительное уменьшение средних значений объема опухолей в основных группах к концу эксперимента по сравнению с показателем в контрольной группе – в 2,0 и 3,2 раза соответственно при интратуморальном и интраперитонеальном введении (табл. 1).

Начиная с 16-х суток после первого введения НЧ меди, были отмечены различия в выраженности противоопухолевого влияния данного фактора у крыс–опухоленосителей основных групп.

В группе 2, включавшей животных, получавших НЧ меди интраперитонеально, наблюдалось более

значительное торможение роста С-45 и большее число случаев ее регрессии. Это приводило к резкому расхождению средних значений и медиан показателя в данной группе, не наблюдавшемуся в группе 1, и снижению размеров опухолей по сравнению с размерами С-45 у крыс, которым НЧ меди вводили интратуморально (табл. 1). Эффект (выраженное торможение роста, частичная или полная регрессия) был достигнут в группе 1 в 58 % случаев, в группе 2 – в 89 % случаев ($p < 0,034$).

Кинетическая характеристика роста С-45 в исследованных группах представлена в таблице 2. Максимальная удельная скорость роста саркомы 45 $\varphi_{(t)}$ была отмечена в интервале F0, т.е. от момента выхода опухолей до начала воздействия (7–9-е сутки после перевивки опухоли). Далее наблюдали разнонаправленные изменения данного показателя у крыс контрольной группы и животных основных групп, получавших НЧ меди. Динамика $\varphi_{(t)}$ в контрольной группе соответствовала общеизвестным сведениям – скорость роста С-45 уменьшалась по сравнению с этим показателем в первые сутки, но имела положительные значения на всех этапах эксперимента (табл. 2).

В основных группах кинетика развития С-45 свидетельствовала о снижении темпов роста опухолей по сравнению с показателем в контрольной группе и переходе опухолей в состояние регрессии. Так, на этапе F1, после трех инъекций НЧ меди, у животных обеих основных групп $\varphi_{(t)}$ уменьшалась в 1,4–1,5 раз по сравнению с показателем в контрольной группе. В дальнейшем снижение скорости роста С-45 продолжалось, и на этапе F3 в группе 2 она достигла отрицательных значений. В период введения 5–7-й инъекций НЧ (этап F4) и до конца эксперимента, в обеих основных группах $\varphi_{(t)}$ имела отрицательные значения, что свидетельствовало об увеличении доли клеточных потерь в опухолях, подвергшихся воздействию (табл. 2).

На уровне рассматриваемого показателя преимущество интраперитонеального введения НЧ меди выразилось в более раннем достижении отрицательных значений $\varphi_{(t)}$, чем при интратуморальном введении НЧ, и отрицательном значении общей скорости изменения размеров С-45 за весь период наблюдений ($-0,008 \pm 0,17$ %/сут), тогда как в группе 1 этот показатель был положительным ($0,01 \pm 0,013$ %/сут). При интраперитонеальном введении НЧ меди полная регрессия опухоли наблюдалась в 44 % случаев, в 1,5 раза чаще, чем при интратуморальном введении, при котором она была отмечена у 26 % животных. Полнота регрессии опухолей была подтверждена гистологически (рис. 1), а также путем длительного, в течение 10 мес., наблюдения за животными, у ко-

торых к окончанию эксперимента не наблюдалось визуально заметного новообразования.

Противоопухолевые эффекты нанодисперсной меди были изучены также и у крыс с лимфосаркомой Плисса, которая, как известно, отличается от С-45 более значительной туморогенностью, более быстрым ростом и более выраженной способностью к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, а также значительно меньшей чувствительностью к лекарственной и лучевой терапии [17; 18]. Средний объем лимфосаркомы Плисса у крыс контрольной группы в конце экспериментов более чем в 7 раз превышал аналогичный показатель у животных с С-45 (табл. 1). Сравнение размеров лимфосаркомы Плисса у крыс трех исследованных групп на этапах эксперимента с помощью критерия Краскела–Уоллиса позволило выявить наличие статистически значимых различий, начиная с 7-х суток после первого введения НЧ ($p = 0,0466$, в дальнейшем – до 0,0000). В этот срок наблюдалось статистически значимое снижение размеров опухоли в основной группе 1, в которой НЧ меди вводили интратуморально (табл. 3).

Противоположно тому, что наблюдалось у крыс с С-45, при интраперитонеальном введении НЧ меди животным с лимфосаркомой Плисса уменьшение

объема опухоли было отмечено на 9-х суток позже, чем в группе 1 (табл. 3). К концу эксперимента средние значения объема опухолей в обеих основных группах были более чем в 3 раза ниже, чем в контрольной группе. Влияние НЧ меди на рост ЛСП так же, как и в случае С-45, варьировалось в широких пределах – от полной регрессии опухоли до отсутствия эффекта. В силу более быстрого роста ЛСП вариабельность размеров опухолей в основных группах была более значительной, чем при использовании С-45, так что выраженное различие между значениями средних и медиан показателя (в двух случаях более чем в 2,6 раза) было отмечено в обеих основных группах. При этом статистически значимых различий по объемам опухоли между животными двух основных групп выявлено не было (табл. 3). В целом, у крыс с лимфосаркомой Плисса выраженный эффект НЧ меди был отмечен несколько реже, чем у животных с С-45 – у 53 и 55 % животных, соответственно, в группах 1 и 2. В то же время случаи полной регрессии наблюдались так же часто, как при использовании С-45 – у 40 % крыс группы 1 и у 37,5 % особей группы 2. Заслуживает пристального внимания наличие случаев полной регрессии опухолей очень крупных размеров, более 20 см³,

Таблица 1. Изменение объема саркомы 45 (см³) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента (сутки с начала курса воздействия); $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)
Table 1. Change in sarcoma volume 45 (cm³) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment (day from the beginning of the course of exposure); $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)

Сутки/ Группы / Days/Groups	0	5	8	12	16	19	23
Контроль / Control $n = 21$	0,94 $\pm$ 0,23 0,91 (0,72–1,1)	2,16 $\pm$ 0,60 2,11 (1,6–2,61)	4,41 $\pm$ 2,34 3,68 (2,74–4,48)	5,72 $\pm$ 3,34 4,57 (3,23–6,92)	6,9 $\pm$ 4,17 5,15 (4,11–7,68)	7,84 $\pm$ 4,26 6,25 (5,19–8,09)	9,69 $\pm$ 4,54 8,32 (6,25–10,15)
Группа 1 / Group 1 $n = 19$	1,33 $\pm$ 0,65 1,13 (0,75–1,53)	2,29 $\pm$ 1,13 1,73 (1,53–3,3)	2,85 $\pm$ 1,91 2,86 (1,03–4,10) *MU = 0,0249	4,07 $\pm$ 2,69 4,52 (1,22–6,9) *WW = 0,0193	4,71 $\pm$ 3,47 5,7 (0,8–7,33) *WW = 0,0004	4,56 $\pm$ 3,45 6,15 (0,51–7,4) *MU = 0,069 *WW = 0,00003	4,74 $\pm$ 3,84 6,52 (0,08–8,0) *MU = 0,0031 *WW = 0,0031
Группа 2 / Group 2 $n = 18$	1,18 $\pm$ 0,47 1,06 (0,73–1,45)	1,95 $\pm$ 0,85 1,88 (0,87–2,93)	2,73 $\pm$ 1,73 2,28 (1,22–3,95) *MU = 0,0274 *WW = 0,0303	3,0 $\pm$ 2,25 1,79 (1,12–4,4) *MU = 0,01896 *WW = 0,0006	3,52 $\pm$ 3,48 1,30 (0,87–4,73) *MU = 0,0024 *WW = 0,0006 •MU = 0,078 •WW = 0,0005	3,11 $\pm$ 3,65 0,81 (0,18–3,52) *MU = 0,00004 *WW = 0,0000 •MU = 0,056 •WW = 0,005	3,04 $\pm$ 4,66 0,76 (0,06–3,52) *MU = 0,00001 *WW = 0,00000 •MU = 0,065 •WW = 0,005

Примечание: статистическая значимость различий: * – по сравнению с показателем в контрольной группе, • – по сравнению с показателем в группе 1. M – среднее арифметическое значение показателя, SD – стандартное отклонение, Me – медиана показателя, Q1, Q3 – первый и третий квартили значений показателей.

Note: the statistical significance of the differences: * – compared with the indicator in the control group, • – compared with the indicator in group 1. M is the arithmetic mean of the indicator, SD is the standard deviation, Me is the median of the indicator, Q1, Q3 are the first and third quartiles of the indicator values.

встречавшихся у 8–10 % животных основных групп. Наиболее крупные из полностью регрессировавших опухолей, имевшие объем 28,3 и 43 см³, были отмечены в группе 1, в которой НЧ меди вводили в ткань опухоли.

В отличие от результатов экспериментов с использованием С-45, в случае более агрессивной ЛСП наблюдалась гибель животных в течение эксперимента. При этом относительное число павших животных в основных группах статистически не различалось

Таблица 2. Изменение средней удельной скорости роста саркомы 45 ($\varphi_{(t)}$, %/сут) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента; $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)

Table 2. Changes in the average specific growth rate of sarcoma 45 ($\varphi_{(t)}$, %/day) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment; $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)

Этап/ Stage Группы / Group	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Контроль / Control $n = 21$		$0,24 \pm 0,06$ 0,20 (0,15–0,25)	$0,21 \pm 0,06$ 0,17 (0,10–0,26)	$0,06 \pm 0,005$ 0,06 (0,03–0,08)	$0,05 \pm 0,18$ 0,50 (0,03–0,06)	$0,05 \pm 0,05$ 0,05 (0,02–0,09)	$0,06 \pm 0,03$ 0,06 (0,02–0,08)
Группа 1 / Group 1 $n = 19$	$0,70 \pm 2,2$ 0,69 (0,53–0,81) ($n = 58$)	$0,13 \pm 0,09$ 0,16 (0,07–0,18) * MU = 0,0176 * WW = 0,0251	$0,12 \pm 0,25$ 0,15 (0,08–0,16) * MU = 0,0012 * WW = 0,0252	$0,09 \pm 0,22$ 0,10 (–0,03–0,20) * WW = 0,0003	$-0,005 \pm 0,17$ –0,01 (–0,11–0,07) * MU = 0,0481 * WW = 0,0709	$-0,03 \pm 0,13$ –0,01 (–0,12–0,03) * MU = 0,0038	$-0,14 \pm 0,31$ –0,01 (–0,39–0,00) * MU = 0,00001 * WW = 0,00198
Группа 2 / Group 2 $n = 18$		$0,12 \pm 0,30$ 0,05 (0,00–0,14) * MU = 0,0046 * WW = 0,0011	$0,05 \pm 0,21$ 0,05 (0,02–0,19) * MU = 0,0250 * WW = 0,0503	$-0,03 \pm 0,30$ 0,01 (–0,06–0,10) * MU = 0,0506 * WW = 0,0191	$-0,05 \pm 0,17$ –0,06 (–0,10–0,08) * MU = 0,0506 * WW = 0,01909	$-0,14 \pm 0,30$ –0,09 (–0,17–0,06) * MU = 0,0000 * WW = 0,0051	$-0,10 \pm 0,25$ –0,01 (–0,09–0,00) * MU = 0,0000 * WW = 0,0002

Примечание: статистическая значимость различий: * – по сравнению с показателем в контрольной группе. Этапы: F0 – перед первым введением НЧ, F1 – 1–4 сутки после начала воздействия, F2 – 4–7 суток после начала воздействия, F3 – 7–11 суток после начала воздействия, F4 – 11–15 суток после начала воздействия, F5 – 15–19 суток после начала воздействия, F6 – 19–23 суток после начала воздействия.

Note: statistical significance of the differences: * – compared to the indicator in the control group. Stages: F0 – before the first introduction of the NP, F1 – 1–4 days after the beginning of the exposure, F2 – 4–7 days after the beginning of the exposure, F3 – 7–11 days after the beginning of the exposure, F4 – 11–15 days after the beginning of the exposure, F5 – 15–19 days after the beginning of the exposure, F6 – 19–23 days after the beginning of the exposure.

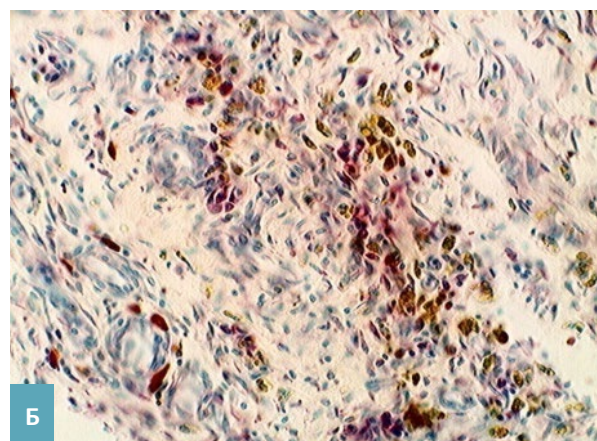
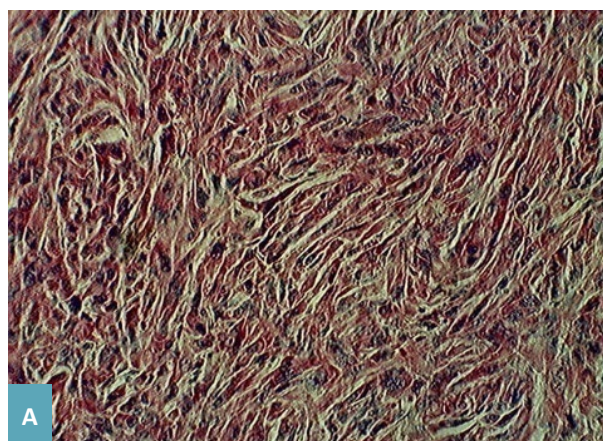


Рис. 1. Изменения в ткани саркомы 45 под влиянием НЧ меди. Окраска по Браше, $\times 400$. А. Рост опухоли у животных контрольной группы. Признаки выраженной пролиферативной активности: плотное хаотичное расположение опухолевых клеток с многочисленными фигурами митоза. Б. Полная регрессия опухоли при интраперитонеальном введении НЧ меди. Замещение ткани регрессировавшей опухоли соединительной тканью, инфильтрированной макрофагальными, лимфоидными и плазматическими элементами, тканевыми базофилами.

Fig. 1. Changes in the sarcoma 45 tissue under the influence of NPs copper. Brachet method, $\times 400$. A. Tumor growth in animals of the control group. Signs of pronounced proliferative activity: dense chaotic arrangement of tumor cells with numerous figures of mitosis. B. Complete regression of the tumor with intraperitoneal administration of the copper NPs. Replacement of regressed tumor tissue with connective tissue infiltrated by macrophage, lymphoid and plasma elements, tissue basophils.

(14 и 20 % соответственно в группе 1 и 2), но было заметно ниже показателя в контрольной группе, где пала почти половина особей (48 %, $p \leq 0,03$).

В таблице 4 представлены сведения о динамике удельной скорости роста ЛСП на этапах исследования.

Оценка полученных вариационных рядов с помощью критерия Краскела-Уоллиса, как и в случае объема опухолей, позволила выявить статистически значимые различия после введения 4 инъекций НЧ меди (этап F3). На данном этапе (F3) скорость изменения размеров лимфосаркомы Плисса в группе 1 уже имела отрицательные значения, что, отражало начало регрессии опухолей в этой группе. В группе 2 аналогичные процессы были отмечены, начиная с 11-х суток (F4, табл. 4). Так же, как и в опытах с саркомой 45, эффект считался полным либо при гистологических признаках регрессии опухоли (рис. 2), либо при отсутствии возобновления роста опухоли или метастатического поражения в сроки до 10–12 мес. после окончания воздействия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство работ посвящено исследованию воздействия нанодисперсной меди на культуру клеток (*in vitro*) [10–12]. В проведенных нами экспериментах воздействие начинали у животных со сформированными солидными опухолями (*in vivo*), что, на наш взгляд, значительно усиливает информативность полученных данных и расширяет представление

о противоопухолевых эффектах НЧ меди.

Наши результаты свидетельствуют о том, что с помощью НЧ меди, взятых в малой дозе и применённых в монорежиме, можно достичь выраженных противоопухолевых эффектов в отношении перевивных опухолей крыс, различающихся гистоструктурой, туморогенностью, кинетическими характеристиками и чувствительностью к традиционным противоопухолевым средствам. Наличие более чем у половины крыс–опухоленосителей торможения роста опухоли (до 4 раз), частичной и полной регрессии (до 44 % случаев) свидетельствовало о высокой эффективности НЧ меди. Особенно интересны случаи полной регрессии лимфосаркомы Плисса крупных размеров.

Одним из основных механизмов противоопухолевого действия НЧ металлов считают усиление генерации АФК непосредственно в раковых клетках, что приводит к их гибели [14; 15; 21]. Не менее важным может оказаться воздействие НЧ меди на гомеостаз свободнорадикальных процессов в организме животных–опухоленосителей [22; 23]. Вместе с тем, в ряде работ [24; 25] показано, что НЧ меди способны изменять функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. Полученные нами результаты, такие как отсроченность начала случаев регрессии опухолей крупных размеров, динамика регрессии и отсутствие признаков общей интоксикации, характерных для массивной гибели злокачественных клеток вследствие некроза, дают основание предположить влияние НЧ меди на иммунные процессы.

Таблица 3. Изменение объема лимфосаркомы Плисса (см³) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента (сутки с начала курса воздействий); $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)

Table 3. Changes in the volume of Pliss lymphosarcoma (cm³) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment (day from the beginning of the course of exposure); $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)

Сутки / Группы / Days / Groups	0	4	7	11	16	18	20
Контроль / Control $n = 29$	$0,86 \pm 0,7$ 0,72 (0,53–0,89)	$9,25 \pm 5,81$ 7,7 (5,16–14,8)	$19,63 \pm 8,45$ 20,1 (13,4–27,1)	$31,2 \pm 15,2$ 30,2 (23,1–38,3)	$52,1 \pm 22,6$ 50,6 (31,6–67,7) $n = 24$	$57,6 \pm 19,5$ 55,7 (42,7–73,6) $n = 20$	$68,7 \pm 17,2$ 67,0 (61,1–72,8) $n = 15$
Группа 1 / Group 1 $n = 36$	$0,93 \pm 0,84$ 0,87 (0,59–0,97)	$7,5 \pm 5,28$ 6,18 (3,5–9,9)	$14,5 \pm 11,2$ 10,8 (6,25–22,2) *MU = 0,0144	$19,5 \pm 16,8$ 18,2 (2,28–32,6) *MU = 0,0047	$20,2 \pm 18,6$ 19,9 (1,53–36,3) *MU = 0,00001 *WW = 0,0001	$21,6 \pm 21,3$ 15,6 (0,3–41,9) *MU = 0,00001 *WW = 0,00000, $n = 35$	$17,2 \pm 20,0$ 6,0 (0,0–42,3) *MU = 0,0000 *WW = 0,0029, $n = 31$
Группа 2 / Group 2 $n = 40$	$0,94 \pm 0,70$ 0,88 (0,60–1,0)	$8,1 \pm 5,0$ 7,42 (4,3–12,5)	$16,9 \pm 10,3$ 16,9 (9,5–21,7)	$25,03 \pm 19,0$ 24,1 (6,4–44,2)	$31,1 \pm 28,5$ 27,9 (1,21–55,2) *MU = 0,00391	$29,2 \pm 30,4$ 18,4 (0,13–60,3) *MU = 0,00111, $n = 37$	$22,3 \pm 28,8$ 5,8 (0,00–55,9) *MU = 0,00021 *WW = 0,0017, $n = 32$

Примечание: статистическая значимость различий: * – по сравнению с показателем в контрольной группе.

Note: statistical significance of the differences: * – compared to the indicator in the control group.

В нашем случае, возможно, имело место изменение поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов и связанные с этим процессом восстановление их противоопухолевой активности, а также элиминация злокачественных клеток опухолеспецифическими

Т-киллерами, подобно тому, как это предполагается для аналогичных случаев при использовании НЧ магнетита [26]. Таким образом, механизм противоопухолевого действия НЧ меди не может быть сведен только к прямому токсическому влиянию наночастиц

Таблица 4. Изменение удельной скорости роста лимфосаркомы Плисса ($\varphi_{(t)}$, %/сут) под влиянием наночастиц меди на этапах эксперимента; $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)
Table 4. Changes in the specific growth rate of Pliss lymphosarcoma ($\varphi_{(t)}$, %/day) under the influence of copper nanoparticles at the stages of the experiment; $M \pm SD/Me$ (Q1-Q3)

Этап/ Группы / Stage/ Groups	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Контроль / Control $n = 29$	$0,82 \pm 0,52$ 0,79 (0,67–0,89) ($n = 105$)	$0,54 \pm 0,16$ 0,57 (0,44–0,64)	$0,29 \pm 0,16$ 0,23 (0,16–0,42)	$0,12 \pm 0,05$ 0,12 (0,07–0,16)	$0,12 \pm 0,05$ 0,11 (0,08–0,14) $n = 24$	$0,11 \pm 0,09$ 0,07 (0,05–0,12) $n = 20$	$0,16 \pm 0,15$ 0,11 (0,06–0,27) $n = 15$
Группа 1 / Group 1 $n = 36$		$0,47 \pm 0,3$ 0,51 (0,29–0,64)	$0,12 \pm 0,3$ 0,19 (0,05–0,29)	$-0,03 \pm 0,24$ 0,05 (–0,07–0,12) * $MU = 0,0005$	$-0,04 \pm 0,18$ 0,00 (–0,08–0,05) * $MU = 0,00000$	$-0,09 \pm 0,35$ 0,00 (–0,10–0,05) * $MU = 0,0005$ $n = 35$	$-0,23 \pm 0,56$ 0,0 (–0,25–0,01) * $MU = 0,0000$ $n = 31$
Группа 2 / Group 2 $n = 40$		$0,49 \pm 0,32$ 0,49 (0,33–0,70)	$0,12 \pm 0,32$ 0,20 (0,06–0,37)	$0,01 \pm 0,25$ 0,04 (0,0–0,14) * $MU = 0,0148$	$-0,02 \pm 0,12$ 0,01 (0,00–0,05) * $MU = 0,00000$	$-0,05 \pm 0,12$ 0,00 (–0,10–0,03) * $MU = 0,0000$ $n = 37$	$-0,15 \pm 0,34$ 0,0 (–0,12–0,01) * $MU = 0,00000$ $n = 32$

Примечание: статистическая значимость различий: * – по сравнению с показателем в контрольной группе. Этапы: F0 – начало воздействия, F1 – 1–4 суток после начала воздействия, F2 – 4–7 суток после начала воздействия, F3 – 7–11 суток после начала воздействия, F4 – 11–16 суток после начала воздействия, F5 – 16–18 суток после начала воздействия, F6 – 18–20 суток после начала воздействия.

Note: statistical significance of the differences: * – compared to the indicator in the control group. Stages: F0 – the beginning of exposure, F1 – 1–4 days after exposure, F2 – 4–7 days after exposure, F3 – 7–11 days after exposure, F4 – 11–16 days after exposure, F5 – 16–18 days after exposure, F6 – 18–20 days after exposure.

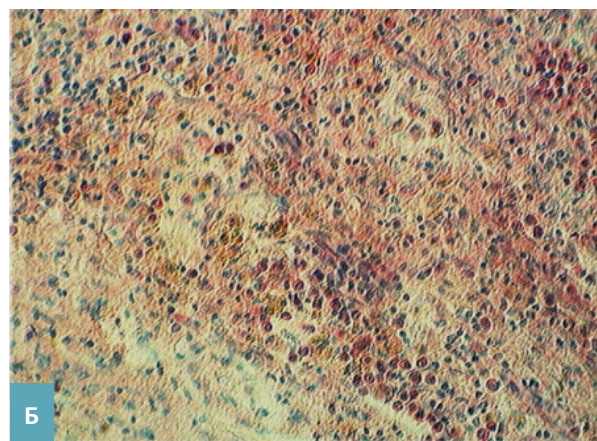
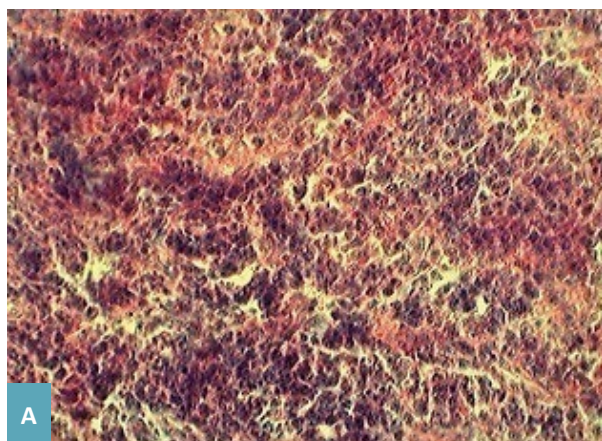


Рис. 2. Изменения в ткани лимфосаркомы Плисса под влиянием НЧ меди. Окраска по Браше, $\times 100$. А. Рост опухоли у животных контрольной группы. Плотное расположение округлых лимфоподобных опухолевых клеток различного размера. Б. Полная регрессия лимфосаркомы при интраперитонеальном введении НЧ меди. Замещение ткани регрессировавшей опухоли соединительной тканью, инфильтрация многочисленными макрофагальными, лимфоидными, плазматическими элементами.

Fig. 2. Changes in the Pliss' lymphosarcoma tissue under the influence of copper NPs. Brachet method, $\times 100$. A. Tumor growth in animals of the control group. Dense arrangement of rounded lymph-like tumor cells of various sizes. B. Complete regression of lymphosarcoma with intraperitoneal administration of copper NPs. Replacement of the regressed tumor tissue with connective tissue, infiltration by numerous macrophage, lymphoid, plasma elements.

меди на злокачественные клетки за счёт активации реакции Фентона и генерации АФК.

Исходя из полученных данных сложно объяснить зависимость противоопухолевых эффектов от способа введения НЧ меди: более выраженный противоопухолевый эффект на саркому 45 при интраперитонеальном введении, более выраженный противоопухолевый эффект на лимфосаркому Плисса – при интратуморальном введении НЧ. Можно предположить, что причиной этого явилось разное состояние перитонеальных макрофагов при развитии опухолевого процесса саркомы 45 и лимфосаркомы Плисса, которые, как известно, принимают активное участие во многих патологических процессах [27; 28] и влияют на адаптационный статус экспериментальных животных, играющий важную роль в мобилизации системных и локальных противоопухолевых процессов [29; 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая актуальность проблемы поиска новых эффективных и безопасных для организма средств и методов противоопухолевого лечения определяет интерес к изучению влияния НЧ биогенных метал-

лов, взятых в малых дозах, на злокачественный рост в экспериментах *in vivo*. В доступной литературе имеются лишь единичные сведения о самостоятельном действии НЧ меди на сформированные опухоли лабораторных животных. В представленной работе изложены данные об изменении динамики размеров и кинетических характеристик экспериментальных опухолей под влиянием НЧ меди, свидетельствующие о значительных противоопухолевых эффектах нанодисперсной меди как самостоятельного фактора у 53–89 % животных с различными по структуре и свойствам перевивными опухолями. Показана зависимость выраженности эффекта от способа введения НЧ, различающаяся у животных с саркомой 45 и лимфосаркомой Плисса. Большой интерес представляют случаи полной регрессии лимфосаркомы Плисса крупных размеров. Полученные результаты расширяют представления о самостоятельных противоопухолевых эффектах НЧ биогенных металлов и свидетельствуют о перспективности НЧ меди как фактора комплексного противоопухолевого лечения.

Экспериментальные работы проводились в соответствии с положениями ГОСТа 33647–2015, содержание животных соответствовало ГОСТу 33216–2014.

Список источников

1. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
2. Vladimirova LY, Kit OI, Nikipelova EA, Abramova NA. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 2013 May 20;31(15_suppl):e14701–e14701. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14701
3. Brenneisen P, Reichert AS. Nanotherapy and Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer: A Novel Perspective. *Antioxidants (Basel).* 2018 Feb 22;7(2):31. <https://doi.org/10.3390/antiox7020031>
4. Lelièvre P, Sancey L, Coll JL, Deniaud A, Busser B. The Multifaceted Roles of Copper in Cancer: A Trace Metal Element with Dysregulated Metabolism, but Also a Target or a Bullet for Therapy. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 1;12(12):3594. <https://doi.org/10.3390/cancers12123594>
5. Li Y, Yang J, Sun X. Reactive Oxygen Species-Based Nanomaterials for Cancer Therapy. *Front Chem.* 2021;9:650587. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.650587>
6. Alphandéry E, Idbaih A, Adam C, Delattre JY, Schmitt C, Guyot F, et al. Development of non-pyrogenic magnetosome minerals coated with poly-L-lysine leading to full disappearance of intracranial U87-Luc glioblastoma in 100 % of treated mice using magnetic hyperthermia. *Biomaterials.* 2017 Oct;141:210–222. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.026>
7. Guo L, Yan DD, Yang D, Li Y, Wang X, Zalewski O, et al. Combinatorial photothermal and immuno cancer therapy using chitosan-coated hollow copper sulfide nanoparticles. *ACS Nano.* 2014 Jun 24;8(6):5670–5681. <https://doi.org/10.1021/nn5002112>
8. Perlman O, Weitz IS, Azhari H. Copper oxide nanoparticles as contrast agents for MRI and ultrasound dual-modality imaging. *Phys Med Biol.* 2015 Aug 7;60(15):5767–5783. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/15/5767>
9. Bai Aswathanarayan J, Rai Vittal R, Muddegowda U. Anticancer activity of metal nanoparticles and their peptide conjugates against human colon adenorectal carcinoma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018 Nov;46(7):1444–1451. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1373655>
10. Al-Zharani M, Qurtam AA, Daoush WM, Eisa MH, Aljarba NH, Alkahtani S, et al. Antitumor effect of copper nanoparticles on human breast and colon malignancies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jan;28(2):1587–1595. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09843-5>
11. Sulaiman GM, Tawfeeq AT, Jaaffer MD. Biogenic synthesis of copper oxide nanoparticles using olea europaea leaf extract and evaluation of their toxicity activities: An in vivo and in vitro study. *Biotechnol Prog.* 2018 Jan;34(1):218–230. <https://doi.org/10.1002/btpr.2568>

12. Шалашная Е. В., Горошинская И. А., Качесова П. С., Жукова Г. В., Евстратова О. Ф., Бартенева Т. А. и др. Структурно-функциональные и биохимические изменения в органах иммунной системы при противоопухолевом действии наночастиц меди в эксперименте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011;152(11):552–556.
13. Benguigui M, Weitz IS, Timaner M, Kan T, Shechter D, Perlman O, et al. Copper oxide nanoparticles inhibit pancreatic tumor growth primarily by targeting tumor initiating cells. *Sci Rep*. 2019 Aug 30;9(1):12613. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48959-8>
14. Wang Y, Yang F, Zhang HX, Zi XY, Pan XH, Chen F, et al. Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria. *Cell Death Dis*. 2013 Aug 29;4:e783. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.314>
15. Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol*. 2016 Nov;11(11):986–994. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>
16. Costa da Silva M, Breckwoldt MO, Vinchi F, Correia MP, Stojanovic A, Thielmann CM, et al. Iron Induces Anti-tumor Activity in Tumor-Associated Macrophages. *Front Immunol*. 2017;8:1479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01479>
17. Коноплев В. П. Перевивные опухоли. В кн.: Модели и методы экспериментальной онкологии. М: Медгиз., 1960, 144–162 с.
18. Трашков А. П., Васильев А. Г., Хайцев Н. В., Реутин М. А. Развитие лимфосаркомы (лимфомы) Плисса при коррекции системы гемостаза антикоагулянтами прямого действия. Вестник СПбГУ. Медицина. 2010;(1):145–152.
19. Бородулин В. Б., Матасов А. Д., Горошинская И. А., Окунев И. С., Петров С. Н., Дроздова Н. Ф. и др. Физико-химические и биологические свойства ассоциатов наночастиц меди. Российские нанотехнологии. 2019;14(1-2):76–84. <https://doi.org/10.21517/1992-7223-2019-1-2-76-84>
20. Андреева Е. Ю., Родионова Т. Н., Горбунов Д. В., Мариничева М. П. Острая токсичность минерального комплекса на основе нанопорошков железа, меди и цинка при однократном внутрибрюшинном введении. Токсикологический вестник. 2018;6(153):22–24. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-6-22-24>
21. Kachesova PS, Goroshinskaya IA, Shalashnaya EV, Neskubina IV, VladimirovaLYu, Borodulin VB. 808 Induction of oxidative stress by the copper nanoparticles in experimental tumors. *European Journal of Cancer*. 2015 Sep 1;51:S135–136. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30397-5)
22. Горошинская И. А., Качесова П. С., Бородулин В. Б., Немашкалова Л. А. Влияние наночастиц железа на состояние свободнорадикальных процессов в крови крыс с фибросаркомой при различном противоопухолевом эффекте. Фундаментальные исследования. 2015;(7-1):9–13.
23. Качесова П. С., Горошинская И. А., Бородулин В. Б., Шалашная Е. В., Чудилова А. В., Немашкалова Л. А. Влияние наночастиц железа на показатели свободнорадикального окисления в крови крыс с лимфосаркомой Плисса. Биомедицинская химия. 2016;62(5):555–560. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205555>
24. Triboulet S, Aude-Garcia C, Carrière M, Diemer H, Proamer F, Habert A, et al. Molecular responses of mouse macrophages to copper and copper oxide nanoparticles inferred from proteomic analyses. *Mol Cell Proteomics*. 2013 Nov;12(11):3108–3122. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.030742>
25. Bunting M, Challice B, Gibson A, van Winden S. In Vitro Supplementation of Copper Modulates the Functional Th1/Th2 Phenotype of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Cattle. *Animals (Basel)*. 2021 Sep 19;11(9):2739. <https://doi.org/10.3390/ani11092739>
26. Жукова Г. В., Горошинская И. А., Шихлярова А. И., Кит О. И., Качесова П. С., Положенцев О. Е. О самостоятельном действии металлосодержащих наночастиц на злокачественные опухоли. Биофизика. 2016;61(3):558–575. <https://doi.org/10.1134/S0006350916030234>
27. Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Перитонеальные макрофаги – ключевое звено в становлении, прогрессировании и поддержании эндометриозных гетеротопий и развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2019;25(3):51–56. <https://doi.org/10.17116/repro20192503151>
28. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Dec 11;37(1):307. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0981-2>
29. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Бартенева Т. А., Шевченко А. Н., Захарюта Ф. М. Эффективное действие тималина на опухоль и состояние тимуса в эксперименте *in vivo* при использовании режима активационной терапии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018;165(1):94–98.
30. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Логинова Л. Н., Протасова Т. П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс–опухоленосителей старческого возраста. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

References

1. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00167>
2. Vladimirova LY, Kit OI, Nikipelova EA, Abramova NA. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO.* 2013 May 20;31(15_suppl):e14701–e14701. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14701
3. Brenneisen P, Reichert AS. Nanotherapy and Reactive Oxygen Species (ROS) in Cancer: A Novel Perspective. *Antioxidants (Basel).* 2018 Feb 22;7(2):31. <https://doi.org/10.3390/antiox7020031>
4. Lelièvre P, Sancey L, Coll JL, Deniaud A, Busser B. The Multifaceted Roles of Copper in Cancer: A Trace Metal Element with Dysregulated Metabolism, but Also a Target or a Bullet for Therapy. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 1;12(12):3594. <https://doi.org/10.3390/cancers12123594>
5. Li Y, Yang J, Sun X. Reactive Oxygen Species-Based Nanomaterials for Cancer Therapy. *Front Chem.* 2021;9:650587. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.650587>
6. Alphandéry E, Idbaih A, Adam C, Delattre JY, Schmitt C, Guyot F, et al. Development of non-pyrogenic magnetosome minerals coated with poly-L-lysine leading to full disappearance of intracranial U87-Luc glioblastoma in 100 % of treated mice using magnetic hyperthermia. *Biomaterials.* 2017 Oct;141:210–222. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.06.026>
7. Guo L, Yan DD, Yang D, Li Y, Wang X, Zalewski O, et al. Combinatorial photothermal and immuno cancer therapy using chitosan-coated hollow copper sulfide nanoparticles. *ACS Nano.* 2014 Jun 24;8(6):5670–5681. <https://doi.org/10.1021/nn5002112>
8. Perlman O, Weitz IS, Azhari H. Copper oxide nanoparticles as contrast agents for MRI and ultrasound dual-modality imaging. *Phys Med Biol.* 2015 Aug 7;60(15):5767–5783. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/15/5767>
9. Bai Aswathanarayan J, Rai Vittal R, Muddegowda U. Anticancer activity of metal nanoparticles and their peptide conjugates against human colon adenorectal carcinoma cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018 Nov;46(7):1444–1451. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1373655>
10. Al-Zharani M, Qurtam AA, Daoush WM, Eisa MH, Aljarba NH, Alkahtani S, et al. Antitumor effect of copper nanoparticles on human breast and colon malignancies. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021 Jan;28(2):1587–1595. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-09843-5>
11. Sulaiman GM, Tawfeeq AT, Jaaffer MD. Biogenic synthesis of copper oxide nanoparticles using olea europaea leaf extract and evaluation of their toxicity activities: An in vivo and in vitro study. *Biotechnol Prog.* 2018 Jan;34(1):218–230. <https://doi.org/10.1002/btpr.2568>
12. Shalashnaya EV, Goroshinskaya IA, Kachesova PS, Zhukova GV, Evstratova OF, Barteneva TA., et al. Structural, functional and biochemical changes in the organs of the immune system under the antitumor effect of copper nanoparticles in the experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;152(11):552–556. (In Russ.).
13. Benguigui M, Weitz IS, Timaner M, Kan T, Shechter D, Perlman O, et al. Copper oxide nanoparticles inhibit pancreatic tumor growth primarily by targeting tumor initiating cells. *Sci Rep.* 2019 Aug 30;9(1):12613. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48959-8>
14. Wang Y, Yang F, Zhang HX, Zi XY, Pan XH, Chen F, et al. Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria. *Cell Death Dis.* 2013 Aug 29;4:e783. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.314>
15. Zanganeh S, Hutter G, Spitler R, Lenkov O, Mahmoudi M, Shaw A, et al. Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nat Nanotechnol.* 2016 Nov;11(11):986–994. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>
16. Costa da Silva M, Breckwoldt MO, Vinchi F, Correia MP, Stojanovic A, Thielmann CM, et al. Iron Induces Anti-tumor Activity in Tumor-Associated Macrophages. *Front Immunol.* 2017;8:1479. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01479>
17. Konoplev VP. Transfused tumors. In: *Models and methods of experimental oncology.* Moscow: Medgiz, 1960, 144–162 p. (In Russ.).
18. Trashkov AP, Vasiliev AG, Khaitsev NV, Reutin MA. The development of pliss lymphosarcoma (lymphoma) after haemostasis correction with direct anticoagulants. *Bulletin of St. Petersburg State University. The Medicine.* 2010;(1):145–152. (In Russ.).
19. Borodulin VB, Matasov AD, Goroshinskaya IA, Okunev IS, Petrov SN, Drozdova NF, et al. Physicochemical and biological properties of associates of copper nanoparticles. *Nanotechnologies in Russia.* 2019 Jan 1;14(1):74–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.21517/1992-7223-2019-1-2-76-84>
20. Andreeva EYu, Rodionova TN, Gorbunov DV, Marinicheva MP. Acute toxicity of a mineral complex based on iron, copper and zinc nanopowders after a single intraperitoneal injection. *Toxicological Bulletin.* 2018;6(153):22–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2018-6-22-24>
21. Kachesova PS, Goroshinskaya IA, Shalashnaya EV, Neskubina IV, VladimirovaLYu, Borodulin VB. 808 Induction of oxidative stress by the copper nanoparticles in experimental tumors. *European Journal of Cancer.* 2015 Sep 1;51:S135–136. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30397-5)

22. Goroshinskaya IA, Kachesova PS, Borodulin VB, Nemashkalova LA. Effect of iron nanoparticles on the state of free radical processes in the blood of rats with fibrosarcoma with different antitumor effects. *Basic Research*. 2015;(7-1):9–13. (In Russ.).
23. Kachesova PS, Goroshinskaya IA, Borodulin VB, Shalashnaya EV, Chudilova AV, Nemashkalova LA. Effect of iron nanoparticles on free radical oxidation process in blood of rats with pliss lymphosarcoma. *Biomedical Chemistry*. 2016;62(5):555–560. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC2016620555>
24. Triboulet S, Aude-Garcia C, Carrière M, Diemer H, Proamer F, Habert A, et al. Molecular responses of mouse macrophages to copper and copper oxide nanoparticles inferred from proteomic analyses. *Mol Cell Proteomics*. 2013 Nov;12(11):3108–3122. <https://doi.org/10.1074/mcp.M113.030742>
25. Bunting M, Challice B, Gibson A, van Winden S. In Vitro Supplementation of Copper Modulates the Functional Th1/Th2 Phenotype of Peripheral Blood Mononuclear Cells in Cattle. *Animals (Basel)*. 2021 Sep 19;11(9):2739. <https://doi.org/10.3390/ani11092739>
26. Zhukova GV, Goroshinskaya IA, Shikhliarova AI, Kit OI, Kachesova PS, Polozhentsev OE. On the self-dependent effect of metal nanoparticles on malignant tumors. *Biophysics*. 2016;61(3):558–575. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0006350916030234>
27. Ukrainets RV, Korneva YuS. Peritoneal macrophages – the key link in development, progression and maintaining of endometriotic lesions and formation of endometriosis-associated infertility. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(3):51–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192503151>
28. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Dec 11;37(1):307. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0981-2>
29. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Barteneva TA, Shevchenko AN, Zakharyuta FM. Effect of thymalin on the tumor and thymus under conditions of activation therapy in vivo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):80–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4104>
30. Zhukova GV, Shikhliarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>

Информация об авторах:

Качесова Полина Сергеевна ✉ – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Шалашная Елена Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, AuthorID: 476958, Scopus Author ID: 57191979051

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Бородулин Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ФГБОУВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>, SPIN: 7481-15576, AuthorID: 27917, Scopus Author ID: 7004411668

Information about authors:

Polina S. Kachesova ✉ – research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>, SPIN: 5784-0475, AuthorID: 571595, Scopus Author ID: 55144158500

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827

Elena V. Shalashnaya – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>, SPIN: 2752-0907, Author ID: 476958, Scopus Author ID: 57191979051

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), head of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Vladimir B. Borodulin – Dr. Sci. (Med.), professor, biochemistry department chief, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>, SPIN: 7481-15576, AuthorID: 27917, Scopus Author ID: 7004411668

Вклад авторов:

Качесова П. С. – проведение экспериментов, анализ полученных данных, их статистическая обработка, написание статьи;

Горошинская И. А. – концепция и дизайн исследования, общее руководство изучением противоопухолевого действия наночастиц биогенных металлов, участие в анализе полученных данных, редактирование статьи;

Жукова Г. В. – анализ полученных данных, написание статьи;

Шалашная Е. В. – проведение экспериментов, анализ полученных данных;

Каплиева И. В. – рекомендации при описании проведенных экспериментов, редактирование статьи;

Бородулин В. Б. – предоставление наночастиц меди, исследование их физических характеристик.

Authors contribution:

Kachesova P. S. – conducting experiments, analyzing the data obtained, their statistical processing, writing an article;

Goroshinskaya I. A. – concept and design of the study, general guidance on the study of the antitumor effect of biogenic metal nanoparticles, participation in the analysis of the data obtained, editing of the article;

Zhukova G. V. – analysis of the data obtained, writing an article;

Shalashnaya E. V. – conducting experiments, analyzing the data obtained;

Kaplieva I. A. – recommendations for describing the experiments carried out, editing the article;

Borodulin V. B. – provision of copper nanoparticles, study of their physical characteristics.