

УДК 613.6:615.9

СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ РАЗНОМ ВРЕМЕНИ ЭКСПОЗИЦИИ К НАНОЧАСТИЦАМ ОКСИДА СВИНЦА В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Берёза И.А.¹, Кикоть А.М.¹, Шаихова Д.Р.¹, Сутункова М.П.^{1,2}, Тажигулова А.В.¹,
Минигалиева И.А.¹

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Екатеринбург, Россия;

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

Способность наночастиц оксида свинца преодолевать клеточные барьеры может приводить к оксидативному стрессу, повреждению митохондрий и ДНК. Для изучения этих механизмов в хроническом ингаляционном эксперименте на животных (4 и 8 месяцев) оценивали экспрессию генов антиоксидантной защиты (*gstm1*, *gstp1*, *sod2*) и апоптоза (*p53*, *bax*, *bcl-2*) в различных органах.

Цель исследования: сравнить изменения экспрессии генов антиоксидантных ферментов и апоптотических процессов при разном времени экспозиции наночастицами оксида свинца

Материалы и методы. Для исследования использовали белых беспородных самок крыс линии Wistar (n=40). Животные двух опытных групп подвергались хронической ингаляции по 4 часа в день, 5 раз в неделю, на протяжении 4 и 8 месяцев. Проводилась ингаляционная заправка наночастицами оксида свинца в концентрации 0,215 мг/м³ с использованием носовой экспозиционной системы («только нос»). Анализ уровня экспрессии генов в органах (обонятельная луковица, гиппокамп, легкое и печень) выполняли методом количественной ПЦР в реальном времени.

Результаты. Было проведено сравнение экспрессии генов между группами с разным временем экспозиции. Наиболее высокое значение экспрессии *gstp1* в обонятельной луковице наблюдалась после 8-месячного воздействия, в сравнении с контрольной группой и «НЧ PbO 4». Также для данной группы было выявлено снижение уровня экспрессии *gstp1* в гиппокампе. В обонятельной луковице после 4 месяцев было зарегистрировано повышение уровня экспрессии гена *p53*, однако,

после 8 наблюдалось значительное снижение экспрессии генов *p53* и *bcl-2*, а также увеличение проапоптотического индекса *bax/bcl-2*. Самое высокое значение уровня экспрессии гена *bax* было определено для животных группы НЧ PbO со сроком 4 месяца по сравнению с группой 8 месяцев.

Ограничения исследования. Данная работа была выполнена на самках крыс породы Wistar и не учитывает возможных межполовых различий.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что токсическое действие НЧ PbO при хронической ингаляции имеет временную зависимость и органоспецифический характер, с наиболее выраженными изменениями в структурах головного мозга.

Ключевые слова: наночастицы оксида свинца; экспрессия генов; окислительный стресс; апоптоз

Соблюдение этических стандартов. Заключение локального этического комитета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора: содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с общепринятыми требованиями с учетом ARRIVE guidelines. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 12.07.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Берёза И.А., Кикоть А.М., Шаихова Д.Р., Сутункова М.П., Тажигулова А.В., Минигалиева И.А. Сравнение изменения экспрессии генов у лабораторных животных при разном времени экспозиции к наночастицам оксида свинца в хроническом эксперименте. Медицина труда и экология человека. 2025; 4: 265 – 287. doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10413>.

Для корреспонденции: Берёза Иван Андреевич, н.с. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. e-mail: berezaia@ymrc.ru

COMPARISON OF CHANGES IN GENE EXPRESSION IN LABORATORY ANIMALS FOLLOWING DIFFERENT PERIODS OF EXPOSURE TO LEAD OXIDE NANOPARTICLES IN A CHRONIC EXPERIMENT

Bereza I.A.¹, Kikot A.M.¹, Shaikhova D.R.¹, Sutunkova M.P.^{1,2}, Tazhigulova A.V.¹, Minigalieva I.A.¹

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

The ability of lead oxide nanoparticles to penetrate cellular barriers can lead to oxidative stress, mitochondrial and DNA damage. To study these mechanisms, the expression of antioxidant defense (*gstm1*, *gstp1*, *sod2*) and apoptotic (*p53*, *bax*, *bcl-2*) genes in various organs was assessed following four and eight months of inhalation exposure in rats.

Objective: To compare changes in the expression of antioxidant enzyme genes and of those involved in apoptotic processes after exposure to lead oxide nanoparticles (PbO NPs) of different lengths.

Materials and Methods: Forty female albino Wistar rats were divided into four groups of 10 animals each. PbO NPs were supplied to the nose-only inhalation exposure system, where two groups of experimental animals were chronically exposed to PbO NPs at a concentration of 0.215 mg/m³ 4 hours a day, 5 times a week during four and eight months. Levels of gene expression in the olfactory bulb, hippocampus, lung, and liver were measured using quantitative real-time PCR.

Results: Gene expression was compared between the groups with different exposure periods. The highest *gstp1* expression in the olfactory bulb was observed after eight months of exposure, compared with the controls and the group exposed for four months. A decrease in *gstp1* expression in the hippocampus was also noted in this group. In the olfactory bulb, an increase in *p53* gene expression was registered after four months; however, after eight months, a significant decrease in *p53* and *bcl-2* gene expression was observed, as well as an increase in the *bax/bcl-2* ratio. The highest *bax* gene expression level was found in the animals exposed for four months compared with those exposed for twice as long.

Study limitations: The study was conducted using female Wistar rats with no potential sex differences considered.

Conclusions: Our findings demonstrate that toxic effects of chronic inhalation exposure to PbO nanoparticles are time-dependent and organ-specific, with the most pronounced changes occurring in brain structures.

Keywords: lead oxide nanoparticles, gene expression, oxidative stress, apoptosis

Compliance with ethical standards. The local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers concluded that the animals were kept, fed, cared for, and sacrificed in accordance with generally accepted requirements, taking into account the ARRIVE guidelines. Ethics approval was provided by the Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 4 of July 12, 2022).

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

Funding: This research received no external funding.

For citation: Bereza I.A., Kikot A.M., Shaikhova D.R., Sutunkova M.P., Tazhigulova A.V., Minigalieva I.A. Comparison of changes in gene expression in laboratory animals following different periods of exposure to lead oxide nanoparticles in a chronic experiment. *Occupational Health and Human Ecology*. 2025; 4: 265 – 287.
doi: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10413>.

For correspondence: Ivan A. Bereza, Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, e-mail: berezaia@ymrc.ru

Работники, занятые в отрасли цветной металлургии, а также жители близлежащих районов могут подвергаться воздействию свинца с вдыхаемым воздухом, загрязненным промышленными выбросами. Состав промышленного аэрозоля в воздухе рабочих помещений может включать мелко-, высоко- и ультрадисперсные частицы, что определяется рядом условий [1]. Кроме этого, свинец в виде наноформы может поступать в окружающую среду с выхлопными газами автомобилей, вулканической активности и в результате лесных пожаров, а также путем попадания в воздух пыли почвы, длительно накапливавшей свинец [2]. Интоксикация этим ксенобиотиком может грозить серьезными и зачастую необратимыми последствиями, затрагивающими все уровни организма: дисфункцией печени и почек, нарушениями в кроветворной системе, изменениями в

некоторых структурах и клетках головного мозга вплоть до повреждения клеточной ДНК [3-5].

Исследование хронической экспозиции к наночастицам оксида свинца (НЧ PbO) на молекулярном уровне у лабораторных животных – это начальный этап в понимании механизмов их токсичности для различных органов и тканей. Поэтому необходимо изучать особенности токсического действия этих наночастиц для оценки последствий для здоровья и предотвращения возможных патологий. Наибольшую значимость имеет изучение влияния НЧ PbO при ингаляционном пути поступления в организм человека, поскольку он является основным как при профессиональном контакте, так и при загрязнении атмосферного воздуха. Результаты таких исследований могут стать основой для разработки эффективных мер для здоровьесбережения рабочих и населения, контактирующих с НЧ PbO.

Цель работы – изучение влияния НЧ PbO на изменение уровня экспрессии генов антиоксидантной системы и апоптоза в различных органах у лабораторных крыс в хроническом ингаляционном эксперименте при экспозиции в течение 4 и 8 месяцев.

Материалы и методы.

Условия проведения экспериментов на лабораторных животных

Планирование и проведение исследования осуществлялось в соответствии с руководством ARRIVE Guidelines²⁶. Все процедуры были одобрены локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 4 от 12 июля 2022 г.). На начальном этапе эксперимента использовались животные в возрасте 12-14 недель со средней массой тела около 250 г, при этом разброс показателей веса не превышал $\pm 20\%$. Крысы были размещены в виварии клиники экспериментальных животных ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора в стандартных условиях: температура $+22 \pm 2$ °C, цикл освещения 12/12 часов (свет/темнота).

Генерация наночастиц оксида свинца

Синтез НЧ PbO проводили методом электрического искрения в атмосфере азота, используя стержень из свинца чистотой 99,99%, с последующим окислением в воздушном потоке. Средний размер НЧ PbO $18,2 \pm 4,2$ нм. Полученная аэрозольная

²⁶ Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits. Дата введения – 1 июля 2016 г.

взвесь подавалась в носовую экспозиционную систему «только нос» (CN Technologies, Westwood, NJ, USA), где все параметры воздействия регулировались автоматически.

Хронический эксперимент

Для исследования использовали белых беспородных самок крыс линии Wistar ($n=40$), распределенных на 4 группы по 10 особей. Проводилась ингаляционная заправка наночастицами оксида свинца (НЧ PbO) в концентрации $0,215 \text{ мг/м}^3$ с использованием носовой экспозиционной системы («только нос»). Животные опытных групп, размещенные в рестрейнерах, подвергались хронической ингаляции по 4 часа в день, 5 раз в неделю, на протяжении 4 и 8 месяцев в группах «НЧ PbO 4» и «НЧ PbO 8», соответственно.

Сбор и хранение биологических образцов

После завершения эксперимента животных подвергали декапитации с последующим отбором образцов тканей: обонятельной луковицы, гиппокампа, легкого и печени. Полученные фрагменты мгновенно замораживали в жидком азоте для дальнейшего хранения при температуре -80°C .

Экстракция тотальной РНК и синтез комплементарной ДНК

Выделение тотальной РНК из образцов тканей проводили с применением реагента ExtractRNA («Евроген», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Качество и концентрацию полученных образцов РНК оценивали спектрофотометрически на приборе NanoDrop-ONE (Thermo Fisher Scientific, США) по соотношению оптических плотностей при длинах волн 260/280 нм.

Синтез кДНК проводили на матрице выделенной РНК с использованием набора MMLV-RN («Диаэм», Россия) по протоколу производителя. Реакцию обратной транскрипции выполняли в амплификаторе Bio-Rad T100 (Bio-Rad Laboratories, США).

Количественная ПЦР-РВ с использованием SYBR Green

Количественную ПЦР в реальном времени проводили на амплификаторе QuantStudio 3 (Thermo Fisher Scientific, США). Последовательности праймеров, использованных для оценки экспрессии генов *sod2*, *gstm1*, *gstp1*, *p53*, *bax*, *bcl-2*, были подобраны из литературных источников [7-10]. Референсным геном для нормализации служил ген *gapdh*.

Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ данных выполняли в программе Statistica (StatSoft). Проверку соответствия распределения выборки нормальному закону осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение двух независимых групп проводили с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты.

Изменения уровня экспрессии антиоксидантных генов

Согласно нашим предыдущим данным, четырехмесячная экспозиция НЧ PbO не приводила к статистически значимым изменениям в экспрессии антиоксидантных генов (*gstm1*, *gstp1*, *sod2*) в изученных отделах мозга (обонятельная луковица, гиппокамп) по сравнению с контрольной группой животных без воздействия [11]. Однако, восьмимесячное воздействие вызвало достоверное увеличение уровня экспрессии гена *gstp1* в обонятельной луковице ($p=0,046$) и его значительное снижение в гиппокампе ($p=0,00029$) [12].

В рамках данной работы было проведено сравнение экспрессии генов между группами с различным временем экспозиции. Наиболее высокое значение уровня экспрессии *gstp1* наблюдалось после 8-месячного воздействия, в сравнении с остальными группами (рис. 1), в том числе с 4-месячной экспозицией ($p=0,006$). Также было выявлено снижение уровня экспрессии *gstp1* в гиппокампе у животных в группе крыс после 8-месячной экспозиции по сравнению с контрольной группой и группой с 4-месячным воздействием ($p=0,00026$) (рис. 1).

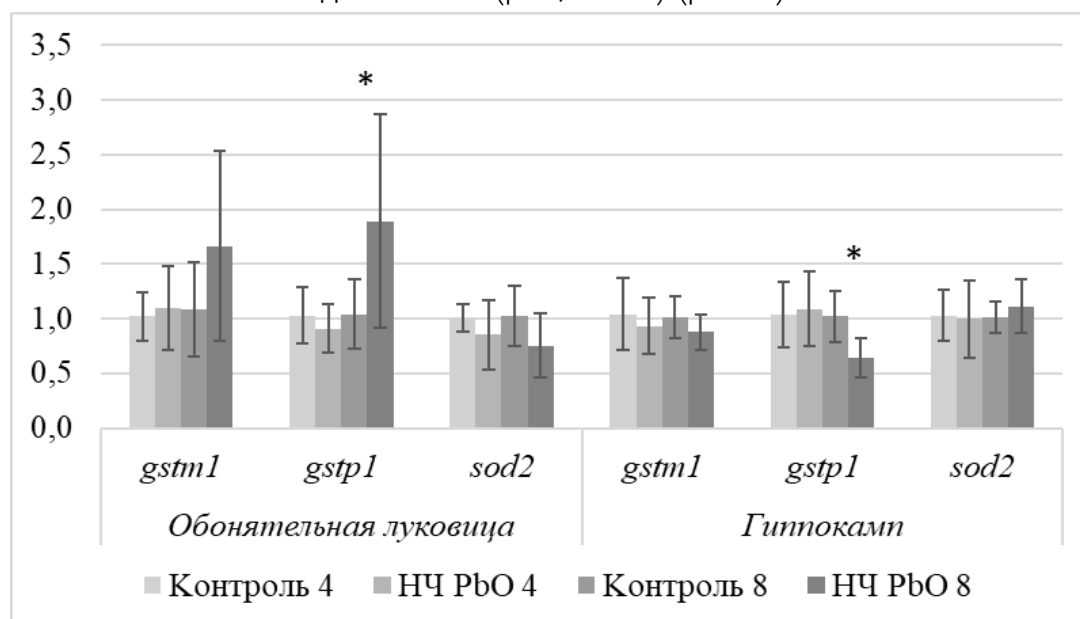


Рисунок 1 – Относительная экспрессия (mean fold change) генов антиоксидантной защиты (*gstm1*, *gstp1*, *sod2*) в тканях обонятельной луковицы и гиппокампа в группах животных.

Figure 1 – Relative expression (mean fold change) of antioxidant defense genes (*gstm1*, *gstp1*, and *sod2*) in olfactory bulb and hippocampal tissues of rats.

Примечание: на графиках указаны среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. «НЧ PbO 4» – 4-месячная экспозиция; «НЧ PbO 8» – 8-месячная экспозиция; * – статистически значимое различие с контрольной группой ($p < 0,05$)

Notes: Data are presented as the mean $\pm$ standard deviation; 4 and 8 stand for four and six months of exposure; * $p < 0.05$, compared with corresponding controls

Изменения уровня экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом

При сравнении уровней экспрессии генов апоптоза в легких после воздействия НЧ PbO на сроках 4 и 8 месяцев не обнаружено отличий от групп контроля соответствующих сроков (данные не представлены). Однако между двумя опытными группами («НЧ PbO 4» и «НЧ PbO 8») были обнаружены статистически достоверные различия по проапоптотическому гену *bax* ($p=0,034$) (рис. 2).

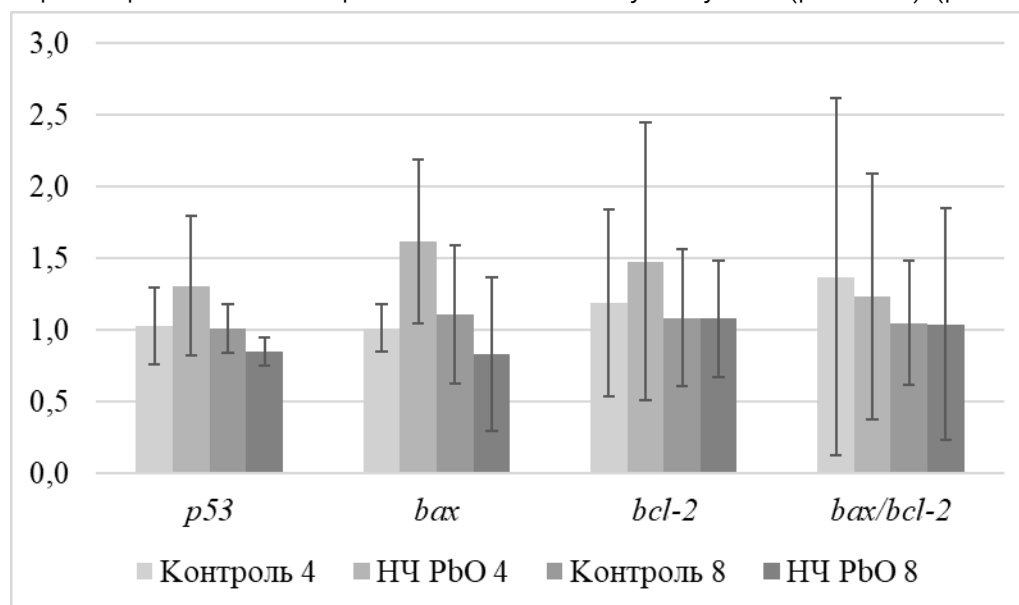


Рисунок 2 – Относительная экспрессия (mean fold change) апоптотических генов в тканях легких в группах животных.

Figure 2 – Relative expression (mean fold change) of apoptosis gene in lung tissues of rats.

Примечание: на графиках указаны среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. «НЧ PbO 4» – 4-месячная экспозиция; «НЧ PbO 8» – 8-месячная экспозиция.

Notes: Data are presented as the mean $\pm$ standard deviation; 4 and 8 stand for four and six months of exposure.

Согласно данным предыдущих исследований, 4-месячная экспозиция НЧ PbO вызывала изменения в экспрессии генов апоптоза в тканях мозга. В обонятельной луковице было зарегистрировано повышение уровня экспрессии гена *p53* в 1,4 раза ($p=0,025$) [11]. Однако, после 8 месяцев наблюдалось значительное снижение экспрессии генов *p53* ($p=0,002$) и *bcl-2* ($p=0,0003$), а также увеличение проапоптотического индекса *bax/bcl-2* ($p=0,014$) [12], который указывает на индукцию клеточной гибели (рис. 3).

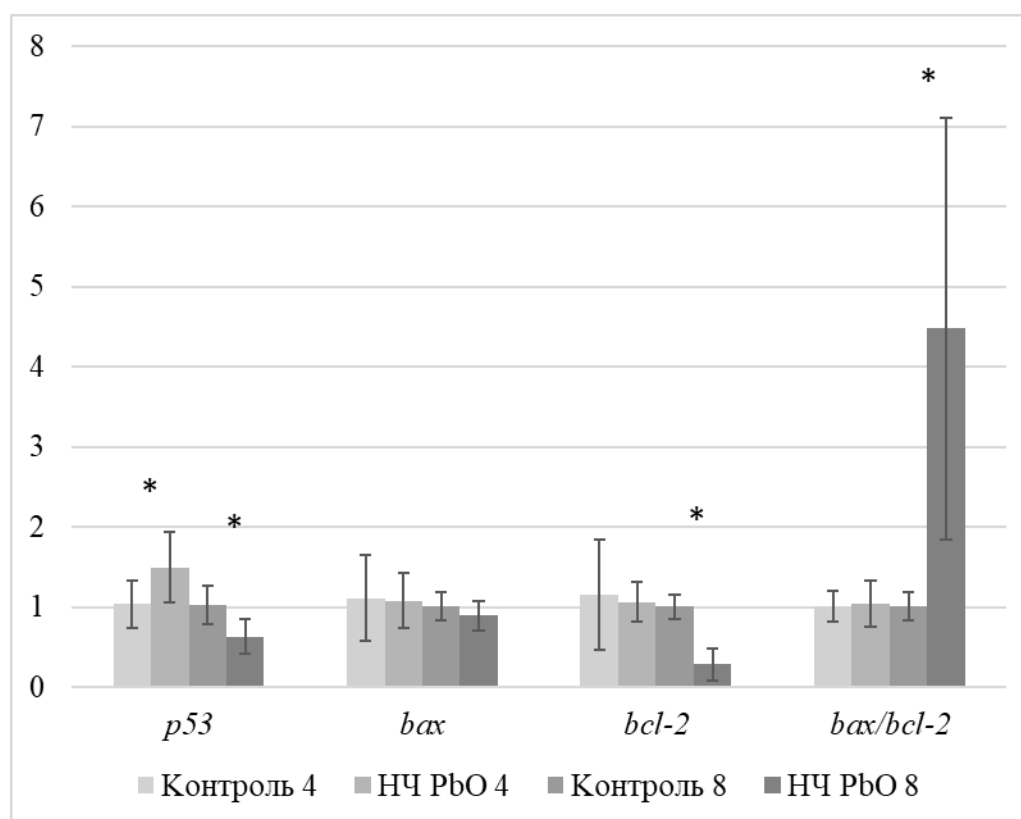


Рисунок 3 – Относительная экспрессия (mean fold change) апоптотических генов в обонятельной луковице в группах животных

Figure 3 – Relative expression (mean fold change) of apoptosis gene in the olfactory bulb of rats

Примечание: на графиках указаны среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. «НЧ PbO 4» – 4-месячная экспозиция; «НЧ PbO 8» – 8-месячная

экспозиция; * – статистически значимое различие с контрольной группой ($p < 0,05$)

Notes: Data are presented as the mean $\pm$ standard deviation; 4 and 8 stand for four and six months of exposure; * $p < 0.05$, compared with corresponding controls.

При сравнении группы 8-месячной экспозицией с 4-месячной группой, подвергавшейся воздействию НЧ PbO, также выявлено снижение уровня экспрессии *bcl-2* ($p=0,0002$) и рост соотношения *bax/bcl-2* ($p=0,007$).

В ходе 4-месячного хронического эксперимента в печени крыс статистически достоверно было обнаружено увеличение уровня проапоптотического гена *bax* после воздействия НЧ PbO ($p=0,009$) по сравнению с контрольной группой [11], в то время как после 8 месяцев различий показано не было [12]. В данной работе самое высокое значение уровня экспрессии гена *bax* было определено для животных группы НЧ PbO 4 (рис. 4), в том числе по сравнению с группой «НЧ PbO 8» ($p=0,021$).

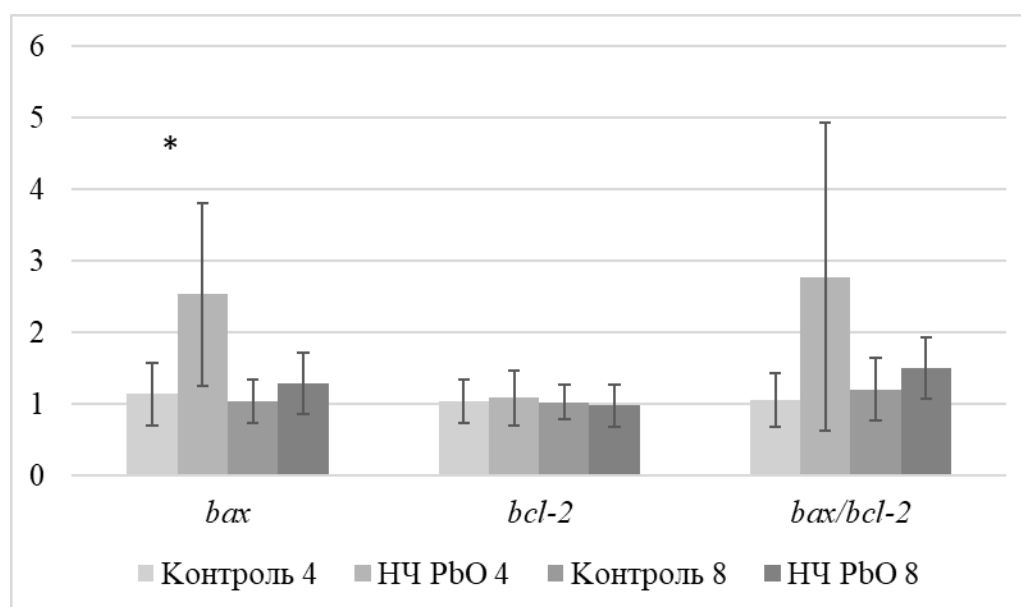


Рисунок 4 – Относительная экспрессия (mean fold change) апоптотических генов в печени крыс в группах животных

Figure 4 – Relative expression (mean fold change) of apoptosis gene in the rat liver

Примечание: на графиках указаны среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение. «НЧ PbO 4» – 4-месячная экспозиция; «НЧ PbO 8» – 8-месячная экспозиция; * – статистически значимое различие с контрольной группой ($p < 0,05$)

Notes: Data are presented as the mean $\pm$ standard deviation; 4 and 8 stand for four and six months of exposure; * $p < 0.05$, compared with corresponding controls.

Обсуждение.

Изменения уровня экспрессии антиоксидантных генов

Полученные данные указывают на то, что продолжительность экспозиции является критическим фактором, модулирующим молекулярный ответ на воздействие НЧ PbO. Рост экспрессии гена *gstp1* в обонятельной луковице, наблюдаемый именно после 8-месячного воздействия по сравнению с 4-месячной экспозицией и контрольными группами, позволяет предположить развитие кумулятивного токсического эффекта. Поскольку проникновение наночастиц в мозг по ольфакторному пути является постоянным процессом [6, 13], более длительная экспозиция, вероятно, приводит к накоплению НЧ PbO в ткани обонятельной луковицы как первичного барьера. Это, в свою очередь, вызывает отсроченный компенсаторный ответ в виде активации генов антиоксидантной защиты, таких как *gstp1*, который индуцируется в условиях хронического окислительного стресса [14, 15].

Выявлена разнонаправленная динамика экспрессии гена *gstp1* в структурах головного мозга в зависимости от продолжительности воздействия НЧ PbO. Увеличение уровня *gstp1* в обонятельной луковице после 8 месяцев экспозиции может свидетельствовать о компенсаторной активации системы детоксикации, тогда как его резкое снижение в гиппокампе может свидетельствовать об истощении антиоксидантного потенциала и о переходе к необратимым повреждениям при длительной интоксикации.

Наши результаты согласуются с выводом Živančević K. et al. о том, что продолжительное воздействие свинца ведет к устойчивым изменениям в экспрессии *gstp1* [16], что подчеркивает важность времени экспозиции к фактору в оценке токсикологических рисков.

Изменения уровня экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом

Отсутствие изменений уровня экспрессии проапоптотических генов в легочной ткани после 4 и 8 месяцев воздействия НЧ PbO по сравнению с контрольными группами, можно интерпретировать как следствие адаптационных процессов, активирующихся при продолжительном воздействии. Несмотря на то, что легкие — первичная мишень при ингаляции, краткосрочная (4-месячная) экспозиция, по-видимому, не приводит к стойким нарушениям благодаря эффективным механизмам клиренса. Данные литературы подтверждают эту гипотезу: в

субхроническом эксперименте Dumkova et al. было показано, что НЧ PbO практически полностью выводятся из легких, а ткань демонстрирует признаки восстановления без увеличения апоптоза [17]. Кроме того, исследование Blahova et al. выявило быстрый транспорт свинца из легких в другие органы (печень, почки) уже в течение нескольких недель [18]. Таким образом, выявленные нами различия в экспрессии *bax* между 4 и 8 месяцами, вероятно, отражают переход от острой фазы ответа с эффективным выведением к фазе хронической нагрузки, когда компенсаторные механизмы легких могут изменяться, что и проявляется в модуляции апоптотических сигналов.

Наиболее выраженные изменения в экспрессии апоптотических генов на фоне хронического воздействия НЧ PbO были зафиксированы в структурах головного мозга – обонятельной луковице и гиппокампе. Ключевым наблюдением стало достоверное снижение уровня экспрессии антиапоптотического гена *bcl-2* в обонятельной луковице после 8-месячной экспозиции, что в сочетании с тенденциями по другим генам привело к увеличению проапоптотического соотношения *bax/bcl-2*. Эти данные согласуются с многочисленными свидетельствами о способности свинца индуцировать нейродегенеративные изменения [14], в частности, с работой Bláhová et al., демонстрирующей, что длительная ингаляция НЧ PbO приводит к перекисному окислению липидов в мозге после их переноса по обонятельному нерву [18].

Общепринятым является представление о том, что окислительный стресс активирует белок *p53*, который, в свою очередь, стимулирует экспрессию проапоптотического *bax* и подавляет антиапоптотический *bcl-2*, запуская митохондриальный путь апоптоза [19]. Однако в нашем случае динамика изменений генов *bcl-2* и *bax* не всегда коррелировала с изменениями на уровне гена *p53*. Это противоречие находит объяснение в ряде литературных данных. Во-первых, существуют работы, показывающие изменения в экспрессии *bcl-2* и *bax* при отсутствии значимых сдвигов в уровне экспрессии гена *p53* [20], что указывает на существование альтернативных путей регуляции апоптоза. Во-вторых, важнейшую роль может играть посттранскрипционная регуляция: воздействие наночастиц способно вызывать дозозависимое увеличение уровня белка *p53*, не влияя существенно на экспрессию его гена [21].

Таким образом, выявленная в нашем эксперименте сложная картина изменений позволяет предположить, что при хроническом воздействии НЧ PbO активация апоптотических процессов в мозге может происходить как по классическому *p53*-

зависимому пути, так и через альтернативные механизмы, независимые от транскрипционной регуляции гена *p53*. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований на уровне белка для точного определения вклада *p53* в наблюдаемую нейротоксичность.

Динамика экспрессии апоптотических генов в печени демонстрирует прямую связь с продолжительностью воздействия и, вероятно, функционально связана с процессами, наблюдаемыми в легких. Если в легких снижение уровня проапоптотического гена *bax* к 8-му месяцу можно объяснить возможной адаптацией или перераспределением нагрузки, то снижение экспрессии *bax* в печени после 8 месяцев, предположительно, связано с тем, что печень, как основной орган детоксикации, испытывает максимальную нагрузку на промежуточном этапе хронической интоксикации, когда скорость поступления токсиканта из легких превышает возможности компенсаторных систем. Длительная же экспозиция (8 месяцев) может приводить либо к истощению апоптотического ответа, либо к активации альтернативных путей гибели клеток, таких как некроз.

Полученные данные хорошо согласуются с современными представлениями о регуляции апоптоза. В настоящее время механизм рассматривается как двухкомпонентный: первый зависит от баланса про- и антиапоптотических белков, а второй критически определяется абсолютной концентрацией *bax*, необходимой для необратимой активации апоптоза [22, 23]. Это подтверждается работами, показывающими, что сверхэкспрессия *bcl-2* не всегда предотвращает гибель клеток, если уровень *bax* достаточен для инициации программы [24]. Более того, в нейронах было продемонстрировано, что апоптоз может запускаться непосредственно по достижении пороговой концентрации *bax*, независимо от уровня антиапоптотических молекул [25, 26]. Таким образом, выявленное нами снижение экспрессии *bax* в печени при длительной экспозиции может указывать на снижение потенциала к апоптозу, что заставляет клетки искать альтернативные пути гибели в условиях продолжающегося окислительного стресса.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что токсическое действие НЧ PbO при хронической ингаляции имеет выраженную временную зависимость и органоспецифический характер. Обонятельная луковица является наиболее уязвимой мишенью при ингаляционной интоксикации НЧ PbO. К 8-му месяцу воздействия в ней регистрируются признаки запуска апоптоза и

одновременной активации компенсаторных антиоксидантных механизмов на уровне экспрессии генов.

Выявлена разнонаправленная динамика экспрессии гена *gstp1* в структурах головного мозга в зависимости от продолжительности воздействия. Значительное увеличение уровня *gstp1* в обонятельной луковице после 8 месяцев экспозиции может свидетельствовать о компенсаторной активации системы детоксикации, тогда как его резкое снижение в гиппокампе может свидетельствовать об истощении антиоксидантного потенциала и о переходе к необратимым повреждениям при длительной интоксикации.

Наиболее значимые изменения экспрессии антиоксидантных и апоптотических генов в отделах мозга наблюдались после 8-месячной экспозиции по сравнению с 4-месячной, что, вероятно, указывает на кумулятивный эффект и развитие долгосрочных патологических сдвигов.

Системный ответ организма отражается в изменениях в печени и лёгких. Отсутствие изменений в легких, а также наблюдаемое к 8-му месяцу снижение экспрессии апоптотических генов в печени могут быть связаны с перераспределением токсической нагрузки и указывать на истощение защитных механизмов.

Полученные данные подчеркивают, что оценка рисков должна учитывать не только факт воздействия, но и его продолжительность. Для окончательного прояснения механизмов необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение процессов на уровне белков и выявление альтернативных путей гибели клеток. Эти знания необходимы для разработки эффективных мер по охране здоровья рабочих и населения, проживающего в условиях загрязнения окружающей среды наночастицами металлов.

Вклад авторов:

Берёза И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста, редактирование;

Шаихова Д.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование;

Кикоть А.М. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование;

Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Тажигулова А.В. — сбор материала, редактирование;

Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Author contributions:

Bereza I.A. — study conception and design, data collection, data processing, statistical analysis, draft manuscript preparation, editing;

Kikot A.M. — study conception and design, data collection, data processing, statistical analysis, draft manuscript preparation, editing;

Shaikhova D.R. — study conception and design, data collection, data processing, statistical analysis, draft manuscript preparation, editing;

Sutunkova M.P. — study conception and design, draft manuscript preparation, editing;

Tazhigulova A.V. — data collection, editing;

Minigalieva I.A. — study conception and design, editing.

All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы

(п.п. 2, 7-10, 13-26 см. References)

1. Биохимические эффекты у рабочих, подвергающихся влиянию аэрозолей металлургического производства меди, содержащих наночастицы / В.Б. Гурвич, Б.А. Кацнельсон, В.О. Рузаков, Л.И. Привалова, Т.В. Бушуева, С.В. Гребёнкина // Материалы международной конференции Актуальные гигиенические аспекты нанотоксикологии: теоретические основы, идентификация опасности для здоровья и пути ее снижения. – Екатеринбург. 2016: 21–3.

2. Ermolin M.S., Shilobreeva S.N., Fedotov P.S. Study of the chemical composition of ash nanoparticles from the volcanoes of Kamchatka. *Geochem Int.* 2023;61(4):348–58. (In Russ.) doi: 10.1134/S0016702923040043.
3. Оценка подострой токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции (экспериментальное исследование) / И. А. Минигалиева, В. А. Батенева, Л. В. Шабардина [и др.] // *Токсикологический вестник.* 2025. 33(3):149–157. doi: 10.47470/0869-7922-2025-33-3-149-157.
4. Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Клинова С.В., Рябова Ю.В., Тажигулова А.В., Шабардина Л.В., Батенева В.А., Шеломенцев И.Г., Привалова Л.И. Оценка острой токсичности наночастиц оксида свинца на крысах при ингаляционной экспозиции. *Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО.* 2023. 31(9):24–30. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30.
5. Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Shelomencev I.G., Privalova L.I., Ryabova Y.V., Tazhigulova A.V., et al. Electron microscopy study on the transport of lead oxide nanoparticles into brain structures following their subchronic intranasal administration in rats. *Sci Rep.* 2022;12(1):19444. doi: 10.1038/s41598-022-24018-7.
6. Сутункова М.П., Соловьёва С.Н., Чернышов И.Н., Клинова С.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я., Шишкина Е.В., Зубарев И.В., Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А. Проявления подострой системной токсичности наночастиц оксида свинца у крыс после ингаляционного воздействия. *Токсикологический обзор. Токсикологический вестник.* 2020. 6(165): 3–13. doi: 10.36946/0869-7922-2020-6-3-13.
7. Bai J., Meng Z. Expression of apoptosis-related genes in livers from rats exposed to sulfur dioxide. *Toxicology.* 2005; 216(2–3): 253–260. doi: 10.1016/j.tox.2005.08.016.
8. Sadi G., Baloğlu M.C., Pektaş M.B. Differential gene expression in liver tissues of streptozotocin-induced diabetic rats in response to resveratrol treatment. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124968. doi: 10.1371/journal.pone.0124968.
9. Hu F., Liu C., Liu H., Xie L., Yu L. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) protein signaling participates in development of pulmonary arterial hypertension in rats. *Med Sci Monit.* 2017;23:4391–4400. doi: 10.12659/MSM.906568.
10. Shen H., Zhang J., Wang C., Jain P.P., Xiong M., Shi X., et al. MDM2-mediated ubiquitination of angiotensin-converting enzyme 2 contributes to the development of

pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2020;142(12):1190–1204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048191.

11. Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Амромина А.М., Рябова Ю. В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П. Индукция апоптоза на молекулярно-генетическом уровне под воздействием наночастиц оксида свинца в хроническом эксперименте на животных. *Гигиена и санитария*. 2024. 103(2): 152–157.

12. Кикоть А.М., Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Рябова Ю.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П. Влияние наночастиц оксида свинца на экспрессию генов антиоксидантной системы и апоптоза в хроническом эксперименте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024. 64(5): 340–346.

13. Lebedová J., Nováková Z., Večeřa Z., Buchtová M., Dumková J., Dočekal B., et al. Impact of acute and subchronic inhalation exposure to PbO nanoparticles on mice. *Nanotoxicology*. 2018;12(4):290–304. doi: 10.1080/17435390.2018.1438679.

14. El-Shetry E.S., Mohamed A.A., Khater S.I., Metwally M.M.M., Nassan M.A., Shalaby S., et al. Synergistically enhanced apoptotic and oxidative DNA damaging pathways in the rat brain with lead and/or aluminum metals toxicity: Expression pattern of genes OGG1 and P53. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126860. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126860.

15. Huynh H., Upadhyay P., Lopez C.H., Miyashiro M.K., Van Winkle L.S., Thomasy S.M., et al. Inhalation of silver silicate nanoparticles leads to transient and differential microglial activation in the rodent olfactory bulb. *Toxicol Pathol*. 2022;50(6):763–775. doi: 10.1177/01926233221107607.

16. Živančević K., Baralić K., Jorgovanović D., Buha Djordjević A., Ćurčić M., Antonijević Miljković E., et al. Elucidating the influence of environmentally relevant toxic metal mixture on molecular mechanisms involved in the development of neurodegenerative diseases: In silico toxicogenomic data-mining. *Environ Res*. 2021;194:110727. doi: 10.1016/j.envres.2021.110727.

17. Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Kotasová H., Dočekal B., Čapka L., et al. Variability in the clearance of lead oxide nanoparticles is associated with alteration of specific membrane transporters. *ACS Nano*. 2020;14(3):3096–3120. doi: 10.1021/acsnano.9b08143.

18. Bláhová L., Nováková Z., Večeřa Z., Vrlíková L., Dočekal B., Dumková J., et al. The effects of nano-sized PbO on biomarkers of membrane disruption and DNA damage in a

sub-chronic inhalation study on mice. *Nanotoxicology*. 2020;14(2):214–231. doi: 10.1080/17435390.2019.1685696.

19. Alarifi S., Ali H., Alkahtani S., Alessia M.S. Regulation of apoptosis through bcl-2/bax proteins expression and DNA damage by nano-sized gadolinium oxide. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:4541–4551. doi: 10.2147/IJN.S139326.

20. Ogundele O.M., Sanya O.J. Bax modulates neuronal survival while p53 is unaltered after Cytochrome C induced oxidative stress in the adult olfactory bulb in vivo. *Ann Neurosci*. 2015;22(1):19-25. doi: 10.5214/ans.0972.7531.220105.

21. Duan W.X., He M.D., Mao L., Qian F.H., Li Y.M., Pi H.F., et al. NiO nanoparticles induce apoptosis through repressing SIRT1 in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;286(2):80–91. doi: 10.1016/j.taap.2015.03.024.

22. Shacka J.J., Roth K.A. Bcl-2 family and the central nervous system: from rheostat to real complex. *Cell Death Differ*. 2006;13(8):1299–1304. doi: 10.1038/sj.cdd.4401974.

23. Fletcher J.I., Meusburger S., Hawkins C.J., Riglar D.T., Lee E.F., Fairlie W.D., et al. Apoptosis is triggered when prosurvival Bcl-2 proteins cannot restrain Bax. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18081–18087. doi: 10.1073/pnas.0808691105.

24. Callus B.A., Moujallad D.M., Silke J., Gerl R., Jabbour A.M., Ekert P.G., et al. Triggering of apoptosis by Puma is determined by the threshold set by prosurvival Bcl-2 family proteins. *J Mol Biol*. 2008;384(2):313–323. doi: 10.1016/j.jmb.2008.09.041.

25. Semaan S.J., Li Y., Nickells R.W. A single nucleotide polymorphism in the Bax gene promoter affects transcription and influences retinal ganglion cell death. *ASN Neuro*. 2010;2(2):e00032. doi: 10.1042/AN20100003.

26. Nickells R.W. Variations in the rheostat model of apoptosis: What studies of retinal ganglion cell death tell us about the functions of the Bcl2 family proteins. *Exp Eye Res*. 2010;91(1):2–8. doi: 10.1016/j.exer.2010.03.004.

References:

1. Gurvich V.B., Katsnelson B.A., Ruzakov V.O., Privalova L.I., Bushueva T.V., Grebyonkina S.V. Biochemical effects in workers exposed to nanoparticle-containing aerosols of metallurgical copper production. In: *Topics of Current Hygienic Importance in Nanotoxicology: Theoretical Premises, Hazards Identification and Ways of Their Attenuation: Proceedings of the International Conference, Yekaterinburg, October 20–21,*

2016. Yekaterinburg: Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; 2016:21–23. (In Russ.)
2. Ermolin M.S., Shilobreeva S.N., Fedotov P.S. Study of the chemical composition of ash nanoparticles from the volcanoes of Kamchatka. *Geochem Int.* 2023;61(4):348–58. (In Russ.) doi: 10.1134/S0016702923040043.
3. Minigalieva I.A., Bateneva V.A., Shabardina L.V., Sutunkova J.M., Nikogosyan K.M., Shelomentsev I.G. Assessment of subacute toxicity of lead oxide nanoparticles during inhalation exposure (experimental study). *Toxicological Review.* 2025;33(3):149–157. (In Russ.) doi: 10.47470/0869-7922-2025-33-3-149-157.
4. Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Klinova S.V., Ryabova Yu.V., Tazhigulova A.V., Shabardina L.V., et al. Acute toxicity induced by inhalation exposure to lead oxide nanoparticles in rats. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2023;31(9):24–30. (In Russ.) doi:10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30.
5. Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Shelomencev I.G., Privalova L.I., Ryabova Y.V., Tazhigulova A.V., et al. Electron microscopy study on the transport of lead oxide nanoparticles into brain structures following their subchronic intranasal administration in rats. *Sci Rep.* 2022;12(1):19444. doi: 10.1038/s41598-022-24018-7.
6. Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Chernyshov I.N., Klinova S.V., Gurvich V.B., Shur V.Ya., et al. Manifestations of subacute systemic toxicity of lead oxide nanoparticles in rats after an inhalation exposure. *Toxicological Review.* 2020;6(165):3–13. (In Russ.) doi: 10.36946/0869-7922-2020-6-3-13.
7. Bai J., Meng Z. Expression of apoptosis-related genes in livers from rats exposed to sulfur dioxide. *Toxicology.* 2005; 216(2–3): 253–260. doi: 10.1016/j.tox.2005.08.016.
8. Sadi G., Baloğlu M.C., Pektaş M.B. Differential gene expression in liver tissues of streptozotocin-induced diabetic rats in response to resveratrol treatment. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124968. doi: 10.1371/journal.pone.0124968.
9. Hu F., Liu C., Liu H., Xie L., Yu L. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) protein signaling participates in development of pulmonary arterial hypertension in rats. *Med Sci Monit.* 2017;23:4391–4400. doi: 10.12659/MSM.906568.
10. Shen H., Zhang J., Wang C., Jain P.P., Xiong M., Shi X., et al. MDM2-mediated ubiquitination of angiotensin-converting enzyme 2 contributes to the development of

pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2020;142(12):1190–1204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048191.

11. Bereza I.A., Shaikhova D.R., Amromina A.M., Ryabova Yu.V., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P. Induction of apoptosis at the molecular genetic level exposed to lead oxide nanoparticles in a chronic animal experiment. *Hygiene and Sanitation*. 2024;103(2):152–157. (In Russ.) doi: 10.47470/0016-9900-2024-103-2-152-157.

12. Kikot A.M., Bereza I.A., Shaikhova D.R., Ryabova Yu.V., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P. The effect of lead oxide nanoparticles on the expression of antioxidant system and apoptosis genes in a chronic experiment. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2024;64(5):340–346. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346. EDN: ukbaat

13. Lebedová J., Nováková Z., Večeřa Z., Buchtová M., Dumková J., Dočekal B., et al. Impact of acute and subchronic inhalation exposure to PbO nanoparticles on mice. *Nanotoxicology*. 2018;12(4):290–304. doi: 10.1080/17435390.2018.1438679.

14. El-Shetry E.S., Mohamed A.A., Khater S.I., Metwally M.M.M., Nassan M.A., Shalaby S., et al. Synergistically enhanced apoptotic and oxidative DNA damaging pathways in the rat brain with lead and/or aluminum metals toxicity: Expression pattern of genes OGG1 and P53. *J Trace Elem Med Biol*. 2021;68:126860. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126860.

15. Huynh H., Upadhyay P., Lopez C.H., Miyashiro M.K., Van Winkle L.S., Thomasy S.M., et al. Inhalation of silver silicate nanoparticles leads to transient and differential microglial activation in the rodent olfactory bulb. *Toxicol Pathol*. 2022;50(6):763–775. doi: 10.1177/01926233221107607.

16. Živančević K., Baralić K., Jorgovanović D., Buha Djordjević A., Ćurčić M., Antonijević Miljković E., et al. Elucidating the influence of environmentally relevant toxic metal mixture on molecular mechanisms involved in the development of neurodegenerative diseases: In silico toxicogenomic data-mining. *Environ Res*. 2021;194:110727. doi: 10.1016/j.envres.2021.110727.

17. Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Kotasová H., Dočekal B., Čapka L., et al. Variability in the clearance of lead oxide nanoparticles is associated with alteration of specific membrane transporters. *ACS Nano*. 2020;14(3):3096–3120. doi: 10.1021/acsnano.9b08143.

18. Bláhová L., Nováková Z., Večeřa Z., Vrlíková L., Dočekal B., Dumková J., et al. The effects of nano-sized PbO on biomarkers of membrane disruption and DNA damage in a sub-chronic inhalation study on mice. *Nanotoxicology*. 2020;14(2):214–231. doi: 10.1080/17435390.2019.1685696.
19. Alarifi S., Ali H., Alkahtani S., Alessia M.S. Regulation of apoptosis through bcl-2/bax proteins expression and DNA damage by nano-sized gadolinium oxide. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:4541–4551. doi: 10.2147/IJN.S139326.
20. Ogundele O.M., Sanya O.J. Bax modulates neuronal survival while p53 is unaltered after Cytochrome C induced oxidative stress in the adult olfactory bulb in vivo. *Ann Neurosci*. 2015;22(1):19-25. doi: 10.5214/ans.0972.7531.220105.
21. Duan W.X., He M.D., Mao L., Qian F.H., Li Y.M., Pi H.F., et al. NiO nanoparticles induce apoptosis through repressing SIRT1 in human bronchial epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;286(2):80–91. doi: 10.1016/j.taap.2015.03.024.
22. Shacka J.J., Roth K.A. Bcl-2 family and the central nervous system: from rheostat to real complex. *Cell Death Differ*. 2006;13(8):1299–1304. doi: 10.1038/sj.cdd.4401974.
23. Fletcher J.I., Meusburger S., Hawkins C.J., Riglar D.T., Lee E.F., Fairlie W.D., et al. Apoptosis is triggered when prosurvival Bcl-2 proteins cannot restrain Bax. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(47):18081–18087. doi: 10.1073/pnas.0808691105.
24. Callus B.A., Moujallad D.M., Silke J., Gerl R., Jabbour A.M., Ekert P.G., et al. Triggering of apoptosis by Puma is determined by the threshold set by prosurvival Bcl-2 family proteins. *J Mol Biol*. 2008;384(2):313–323. doi: 10.1016/j.jmb.2008.09.041.
25. Semaan S.J., Li Y., Nickells R.W. A single nucleotide polymorphism in the Bax gene promoter affects transcription and influences retinal ganglion cell death. *ASN Neuro*. 2010;2(2):e00032. doi: 10.1042/AN20100003.
26. Nickells R.W. Variations in the rheostat model of apoptosis: What studies of retinal ganglion cell death tell us about the functions of the Bcl2 family proteins. *Exp Eye Res*. 2010;91(1):2–8. doi: 10.1016/j.exer.2010.03.004.

Информация об авторах:

Берёза Иван Андреевич (Екатеринбург, Россия) – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП

Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30; e-mail: berezaia@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>)

Кикоть Анна Михайловна (Екатеринбург, Россия) – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30; e-mail: kikutam@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>)

Шаихова Дарья Рамильевна (Екатеринбург, Россия) – научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30; e-mail: darya.booo@mail.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>)

Сутункова Мария Петровна (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30), заведующая кафедрой гигиены и медицины труда ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: sutunkova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Тажигулова Анастасия Валерьевна – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: tazhigulovaav@ymrc.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9384-8550>).

Минигалиева Ильзира Амировна – д.б.н., зав. отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30; e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru. ORCID: <https://www.orcid.org/0000-0002-0097-7845>)

Information about the authors:

Ivan A. Bereza – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>.

E-mail: berezaia@ymrc.ru

Anna M. Kikot – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>.

E-mail: kikotam@ymrc.ru

Daria R. Shaikhova – Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>.

E-mail: darya.boov@mail.ru

Marina P. Sutunkova – Doctor of Medical Sciences, Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation; Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University, 620028, Yekaterinburg, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

E-mail: sutunkova@ymrc.ru

Anastasiya V. Tazhigulova – Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9384-8550>

E-mail: tazhigulovaav@ymrc.ru

Ilzira A. Minigalieva – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation; ORCID: <https://www.orcid.org/0000-0002-0097-7845>

E-mail: ilzira@ymrc.ru

Поступила/Received: 24.10.2025

Принята в печать/Accepted: 05.12.2025