

Читать
онлайнRead
onlineЗайцева Н.В.^{1,2}, Землянова М.А.^{1,3}, Пескова Е.В.¹, Булатова Н.И.¹

Оценка нарушений метаболических процессов на основе квантификации белков-мишеней у детей при аэрогенном воздействии оксида алюминия

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия;

²ГБУ «Российская академия наук», 119071, Москва, Россия;;

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Исследование механизмов возникновения неблагоприятных событий на молекулярном уровне с последующим изучением биологических процессов на клеточно-тканевом и органном позволяет глубже изучить токсическое действие химических веществ для прогнозирования развития негативных эффектов у человека.

Цель исследования — оценить нарушения сигнально-транспортных путей метаболических процессов на основе квантификации идентифицированных белков-мишеней у детей при аэрогенном воздействии оксида алюминия.

Материалы и методы. Методами химико-аналитического, статистического, протеомного, биохимического, гистологического исследования и биоинформационного анализа проведена оценка негативных эффектов у детей 4–7 лет, находившихся в условиях длительной аэрогенной экспозиции оксидом алюминия, и крыс линии Wistar, подвергавшихся ингаляционной экспозиции Al_2O_3 . Проведён сопоставительный анализ результатов, полученных в натуральных условиях и в эксперименте.

Результаты. Установлено, что у детей в условиях длительной аэрогенной экспозиции Al_2O_3 на уровне 0,1–1 RfC концентрация изучаемого вещества в моче до двух раз превышает средний показатель сравнения и референтное значение. В эксперименте при хроническом ингаляционном поступлении Al_2O_3 в дозе, эквивалентной реальной, у крыс содержание алюминия в моче было в 3,5 раза выше показателя контроля. При сравнительном анализе протеомных карт у детей установлено 23 достоверно различающихся белковых пятна, из которых 8 имели связь изменения интенсивности с повышением концентрации Al в моче. У крыс установлено 15 достоверно различающихся белковых пятен между группами, из которых 13 имели достоверную связь с маркером экспозиции. В натуральных и экспериментальных исследованиях установлено только два тождественных белка (апо-липопротеин А-I и транстиретин), повышены уровни АЛАТ, АСАТ и щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина, гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот, гидроперекиси липидов в сыворотке крови, повышен МДА и снижена АОА в плазме крови. Подтверждены патоморфологические изменения в тканях головного мозга, сердца и печени в эксперименте.

Ограничения исследования. Проведённое исследование позволяет сделать вывод о влиянии Al_2O_3 на организм только при аэрогенном пути поступления.

Заключение. На основе биоинформационного анализа полученных результатов и оценки причинно-следственных связей трансформации протеомного профиля плазмы крови в натуральных условиях, верифицированных в эксперименте, выявлены ведущие молекулярно-клеточные события развития негативных эффектов в виде окисления, дисбаланса обмена липопротеинов и нейротрансмиттеров, снижения активности нейрогенеза. Прогнозируются метаболические нарушения в тканях сердца, сосудов, печени и головного мозга при сохраняющихся условиях аэрогенной экспозиции Al_2O_3 . Исследование каскада событий негативных реакций (от молекулярного до органного уровня) расширяет знания о патогенетических механизмах метаболических процессов дисрегуляции сигнально-транспортных путей в организме человека в ответ на воздействие химического фактора, в том числе Al_2O_3 . Это повышает эффективность раннего прогноза развития патологий и позволяет своевременно разработать адресные меры профилактики негативных последствий.

Ключевые слова: протеомное профилирование; иерархическая организация; здоровье человека; биологическая модель; алюминий в организме; биоинформационный анализ; сигнально-транспортные пути; негативные эффекты; прогнозные оценки

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальные исследования на биологической модели проведены с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123). Обследование детей выполнено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол заседания № 1 от 4.02.2021 г.).

Для цитирования: Зайцева Н.В., Землянова М.А., Пескова Е.В., Булатова Н.И. Оценка нарушений метаболических процессов на основе квантификации белков-мишеней у детей при аэрогенном воздействии оксида алюминия. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(9): 1009–1016. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-1009-1016>
<https://elibrary.ru/tgpbqs>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, e-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. — редактирование; Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Пескова Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, статистическая обработка материала, написание текста; Булатова Н.И. — обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт средств федерального бюджета.

Поступила: 12.08.2024 / Поступила после доработки: 22.08.2024 / Принята к печати: 23.09.2024 / Опубликовано: 16.10.2024

Nina V. Zaitseva^{1,2}, Marina A. Zemlyanova^{1,3}, Ekaterina V. Peskova¹, Natalia I. Bulatova¹

Assessment of disorders of metabolic process on the base of quantification of target proteins under aerogenic influence of aluminum oxide in children

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

²Russian Federation Academy of Sciences, Department of Medical Sciences (Section of Preventive Medicine), Moscow, 119071, Russian Federation;

³Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The study of the mechanisms of the occurrence of adverse events at the molecular level, followed by the study of biological processes at the cellular, tissue, and organ level, allows further investigating the mechanism of the toxic action of chemicals to predict the development of adverse effects in humans.

The purpose of the study is to evaluate disturbances in the signal-transporter pathways of metabolic processes on the base of the quantification of identified target proteins under aerogenic exposure to aluminum oxide in children.

Materials and methods. Using the methods of chemical-analytical, statistical, proteomic, biochemical, histological research, and bioinformation analysis, the adverse effects were assessed in 4–7 years children and Wistar rats exposed to aerogenic and inhalation exposure to aluminum oxide (Al_2O_3). A comparative analysis of the results obtained in the experiment and natural conditions was carried out.

Results. In children under conditions of long-term aerogenic exposure to Al_2O_3 at the level of 0.1–1.0 RfC, the urine concentration of the studied substance was found to be up to 2 times higher than the average comparison value and the reference value. In the experiment with chronic inhalation of Al_2O_3 at a dose equivalent to the real one, the aluminum urine content in rats was 3.5 times higher than the control value. Comparative analysis of proteomic maps in children revealed 23 significantly different protein spots, 8 of which had a relationship between intensity changes and an increase in Al urine concentration. In rats, 15 significantly different protein spots were found between the groups, 13 of which had a reliable relationship with the exposure marker. In natural and experimental studies, only two identical proteins were found: apolipoprotein A-I and transthyretin; increased levels of ALAT, ASAT and alkaline phosphatase, total and direct bilirubin, gamma-aminobutyric and glutamic acids, lipid hydroperoxide in the blood serum; increased MDA and decreased AOA in the blood plasma. Pathomorphological changes in the tissues of the brain, heart, and liver were confirmed in the experiment.

Limitations. The research conducted allows drawing a conclusion about the effect of Al_2O_3 on the body only through the aerogenic route of entry.

Conclusion. Based on the bioinformational analysis of the results obtained and assessment of the cause-and-effect relationships of the transformation of the proteomic profile of blood plasma under natural conditions, verified in the experiment, the leading molecular-cellular events in the development of adverse effects in the form of oxidation, imbalance of lipoprotein and neurotransmitter metabolism, and decreased neurogenesis activity were identified. Metabolic disorders are predicted in the tissues of the heart, blood vessels, liver, and brain under continued conditions of aerogenic exposure to Al_2O_3 . The study of the cascade of events of adverse responses (from the molecular to the organ level) expands knowledge about the pathogenetic mechanisms of metabolic processes of dysregulation of signal-transporter pathways in the human body in response to the influence of a chemical factor, including Al_2O_3 . This increases the effectiveness of early prediction of the occurrence of the disease and the development of targeted measures to prevent adverse consequences.

Keywords: proteomic profiling; hierarchical organization; human health; biological model; aluminum in the body; bioinformation analysis; signal transporter pathways; negative effects; predictive assessments

Compliance with ethical standards. Experimental studies on a biological model were conducted in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experimental or Other Scientific Purposes (ETS No. 123). The examination of children was carried out in compliance with the ethical principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2013). The research was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Federal State Budgetary Institution "FNC MPT URZN" (minutes of meeting No. 1 dated 02/14/2021).

For citation: Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Peskova E.V., Bulatova N.I. Assessment of disorders of metabolic process on the base of quantification of target proteins under aerogenic influence of aluminum oxide in children. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation*, Russian journal. 2024; 103(9): 1009–1016. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-1009-1016> <https://elibrary.ru/tgpbqs> (In Russ.)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, E-mail: zem@fcrisk.ru

Contributions: Zaitseva N.V. – editing; Zemlyanova M.A. – concept and design of research, editing; Peskova E.V. – concept and design of research, collection of literature data, statistical processing of material, writing of text; Bulatova N.I. – material processing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

Acknowledgement. The study was carried out at the expense of the Federal budget

Received: August 12, 2024 / Revised: August 22, 2024 / Accepted: September 23, 2024 / Published: October 16, 2024

Введение

Исследования с использованием методов молекулярной биологии повышают уровень понимания фундаментальных процессов, происходящих в живых системах [1]. Для обоснования новых биомаркёров используются методы протеомного профилирования, в том числе двумерный электрофорез и масс-спектрометрия. Они позволяют идентифицировать и квантифицировать белки-мишени, а также определить активность их синтеза при определённых условиях [2, 3]. Исследование сигнально-транспортёрных путей на разных уровнях иерархической организации предоставляет возможность связать изменения, происходящие на молекулярном уровне, с возможными неблагоприятными эффектами на организменном уровне [4]. Это позволяет строить прогнозные модели при воздействии химического стрессора и оценить риск для здоровья человека [5].

Прогнозирование негативных эффектов при воздействии химических веществ нацелено прежде всего на изучение преобразования и синтеза белка [6, 7]. В ходе токсикологического эксперимента можно моделировать оптимальные параметры с исключением мешающих факторов для изучения патогенетических процессов в условиях, адекватных реальным [8]. Выявленные нарушения метаболических процессов модельных организмов в дальнейшем можно экстраполировать на человека [9]. Исследования каскада событий на разных уровнях их биологической организации с верификацией в эксперименте позволяют дать характеристику ответных реакций токсического действия химических веществ, которые могут приводить к болезням и негативным эффектам у человека [4].

Значительное внимание в экспериментальных и натуральных исследованиях уделяется соединениям алюминия (Al). Это связано с его реакционной способностью обуславливать широкий спектр потенциальных биохимических взаимодействий, образуя прочные связи с белковыми комплексами и полимерами [10, 11]. Механизм токсического действия Al связан с его накоплением в цитоплазме и органоидах клетки, объединением в комплексы с белками, вмешательством в катаболизм веществ и проявлением окислительной активности. Это приводит к образованию активных форм кислорода (АФК), увеличению проницаемости биологических мембран, нарушению митохондриального метаболизма, изменению экспрессии и свойств белков [12–17]. Длительное внешнесредовое воздействие Al в повышенных концентрациях, в том числе на уровнях нормативного значения, связывают с нарушениями процессов в костно-мышечной ткани, органах кроветворения, дыхательной системе, иммунном ответе и неврологических процессах [18]. Именно неопределённость и политропность токсического действия соединений Al на организм приводят к необходимости детальных и дополнительных исследований его сигнально-транспортёрных путей, молекулярно-клеточных событий и связанных с этим метаболических механизмов формирования негативных эффектов.

Цель исследования — выполнить оценку нарушений сигнально-транспортёрных путей метаболических процессов на основе квантификации идентифицированных белков-мишеней у детей при аэрогенном воздействии оксида алюминия.

Материалы и методы

Прогноз вероятных негативных эффектов на организменном уровне при аэрогенном воздействии оксида алюминия (Al_2O_3) проведён на основе исследования изменений продуцирования белков (молекулярный уровень), биохимических показателей органной специфичности (реализованных на клеточном уровне) и морфологии тканей (тканевый уровень).

Экспозицию оценивали на основе данных многолетних мониторинговых исследований качества атмосферного воздуха на содержание Al_2O_3 ¹.

¹ Р 2.1.10.3968–23 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 221 с.

Для проведения исследований в реальных условиях выбранные дети 4–7 лет как наиболее чувствительный контингент населения [19], подвергающийся экспозиции Al_2O_3 с атмосферным воздухом в дозе 0,0006–0,005 мг/(кг · день), сформированной концентрацией вещества на уровне 0,1–1 РfC. В группу наблюдения вошли 40 детей, в группу сравнения — 30 детей, не подвергавшиеся аэрогенной экспозиции. Критерии включения в группу наблюдения — повышенная концентрация изучаемого элемента в моче относительно референтного уровня ($Rf^2 = 0,0065$ мг/дм³), в группу сравнения — содержание контаминанта на уровне референтных значений. Отбор биологических проб для исследования осуществляли посредством забора крови из локтевой вены натощак и получения утренней порции мочи. Химико-аналитическое исследование мочи на содержание Al выполнено методом ИСП-МС в соответствии с МУК 4.1.3589–19³. Обследование детей одобрено Комитетом по этике ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол заседания № 1 от 4.02.2021 г.) и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Получено информированное добровольное согласие законных представителей детей.

Эксперимент проведён на биологической модели — самцах и самках половозрелых белых крыс линии Wistar (40 особей). Ингаляционное поступление вещества моделировали с помощью испытательной камеры для мелких грызунов. Использовали порошок Al_2O_3 в форме водной суспензии с добавлением бидистиллированной воды. Экспериментальная доза Al_2O_3 была эквивалентна реальной. С этой целью рассчитывали реальную хроническую аэрогенную экспозицию для населения, проживающего в зоне размещения металлургического производства (среднесуточная концентрация Al_2O_3 — 0,0004 мг/м³, или 0,1 ПДК_{ср}). Ингаляционная экспозиция проводилась по 6 ч 5 дней в неделю в течение 90 дней (согласно ГОСТ 32636–2020⁴). Животных разделили на 2 группы по 20 особей в каждой: опытная группа — животные, получавшие многократно ингаляционно аэрозоль водной суспензии Al_2O_3 в дозе 0,0025 мг/(кг · день), контрольная группа — животные, не подвергавшиеся воздействию исследуемого вещества. Мочу отбирали при помощи метаболической клетки для мелких грызунов в течение суток. Через 24 ч после заключительной экспозиции выполнен отбор крови у животных из подязычной вены в объёме 3 см³. Исследование на биологической модели выполнено в соответствии с требованиями ЕТС № 123, одобрено Комитетом по этике ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол заседания № 1 от 4.02.2021 г.).

Статистический анализ проведён с помощью пакета программ Statistica 10. Результаты отображены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm SD$). При определении значимости различий использован *U*-критерий Манна — Уитни ($p \leq 0,05$). Построение моделей линейной регрессии использовали для получения зависимостей между изменением показателей и концентрацией Al в моче. На основе дисперсионного анализа оценивали достоверность моделей ($F > 3,96$; R^2 ; $p \leq 0,05$)⁵.

Протеомное исследование включало получение пептидных образцов плазмы крови обследованных детей и экспериментальных животных. После обработки проб плазмы был проведён двумерный электрофорез в сочетании с окраской серебром. Интенсивность белковых пятен определяли

² Тиц Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.

³ МУК 4.1.3589–19 Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания. Введ. 2020.08.11. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.

⁴ ГОСТ 32636–2020 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Субхроническая ингаляционная токсичность: 90-дневное исследование».

⁵ Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998. 459 с.

Таблица 1 / Table 1

Интенсивность белковых пятен плазмы крови детей и параметры моделей зависимостей их изменения с повышением концентрации АІ в моче

The intensity of protein spots in the blood plasma of children and the parameters of models of the dependence of their change on an increase in the AI urine concentration

Среднее значение интенсивности белковых пятен Average value of the intensity of protein spots ($M \pm SD^*$)		Характеристика моделей / Characteristics of models					Наименование белка, входящего в пятно The name of the protein included in the stain	Ген человека, кодирующий белок Human protein coding gene
Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	Параметры модели Model parameters		Критерий Фишера Fisher's test $F \geq 3.96$	Коэффициент детерминации Determination coefficient R^2	Достоверность причинно- следственной связи Significance of cause- and-effect relationship $p \leq 0.05$		
		b_0	b_1					
1891 $\pm$ 56 $p = 0.0001^*$	2834 $\pm$ 136	2487.5	−50551.9	7.75	0.19	0.009	Band4.1-подобный белок 3 Band 4.1-like protein	<i>EPB41L3</i>
2351 $\pm$ 162 $p = 0.0001^*$	1448 $\pm$ 253	1725.4	59717.1	6.31	0.16	0.017	Бета-субъединица гемоглобина Hemoglobin beta subunit	<i>HBB</i>
2435 $\pm$ 148 $p = 0.0001^*$	1248 $\pm$ 14	1630.0	71959.8	8.67	0.21	0.006	Аполипопротеин А-I Apolipoprotein A-I	<i>APOA1</i>
1807 $\pm$ 78 $p = 0.0001^*$	101 $\pm$ 24	747.0	88351.0	7.75	0.19	0.009	Кельч-подобный белок 4 Kelch-like protein 4	<i>KLHL4</i>
1715 $\pm$ 123 $p = 0.0001^*$	73 $\pm$ 18	741.3	77908.2	5.81	0.15	0.022	Транспортный холиноподобный белок 3 Choline transporter-like protein 3	<i>SLC44A3</i>
3967 $\pm$ 189 $p = 0.0001^*$	2344 $\pm$ 300	2917.6	90433.3	6.78	0.17	0.014	Транстиретин Transthyretin	<i>TTR</i>
1639 $\pm$ 157 $p = 0.0001^*$	100 $\pm$ 27	763.4	67280.2	4.36	0.12	0.045	Тирозин-протеин- фосфатазный рецептор типа 14 Tyrosine-protein phosphatase non- receptor type 14	<i>PTPN14</i>
2362 $\pm$ 154 $p = 0.0001^*$	62 $\pm$ 17	1070.9	97891.3	4.63	0.12	0.039	Сывороточный амилоидный белок А-1 Serum amyloid A-1 protein	<i>SAA1</i>

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: $M \pm SD$ — среднее арифметическое значение интенсивности белкового пятна (M) и стандартное отклонение (SD); * p — достоверность различий между группами.
Note: Here and in tables 2 and 3: $M \pm SD$ — arithmetic mean value of protein spot intensity (M) and standard deviation (SD); * p — significance of differences between groups.

с помощью гель-документирующей системы. Полученные протеомные карты сравнивали между группами. Белковые пятна, имеющие достоверные различия, вырезали и анализировали с помощью методов ВЭЖХ и МС-МС. Полученные спектры обрабатывали с помощью программы ProteinPilot с идентификацией по базе данных UniProt, с выборкой по таксону Homo Sapience (Human) и Rattus norvegicus (Rat).
Оценка нарушений метаболических процессов выполнена с помощью общедоступных биоинформационных ресурсов: UniProt⁶, The Gene Ontology⁷, GeneCards⁸, Rat Genome Database⁹, Tissue expression database¹⁰, Comparative Toxicogenomics¹¹, Database, DisGeNET¹².
Исследованы биохимические показатели сыворотки крови: активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), фракции билирубина (общий, прямой), концентрации щелочной фосфатазы, гамма-аминомасляной кислоты, глутаминовой кислоты, гидроперекисей липидов в сыворотке крови; антиоксидантная активность (АОА) и уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Полученные результаты группы наблюдения (опыта) оценивали относительно аналогичных группы сравнения (контроля).

⁶ UniProt. Доступно: <https://www.uniprot.org>
⁷ Gene Ontology Resource. Доступно: <https://geneontology.org/>
⁸ GeneCards: The Human Gene Database. Доступно: <https://www.genecards.org/>
⁹ Rat Genome Database. Доступно: <https://rgd.mcw.edu/rgdweb/homepage/>
¹⁰ Tissue expression database. Доступно: <https://tissues.jensenlab.org/Search>
¹¹ Comparative Toxicogenomics. Доступно: <https://ctdbase.org/>
¹² DisGeNET. Доступно: <https://www.disgenet.org/dbinfo>

Для изучения изменений морфологии тканей у животных отбирали внутренние органы методом полной эвисцерации по Шору. Извлечение головного мозга выполняли специализированным инструментом. Материал фиксировали в 10%-м растворе формалина. Проводку и парафиновую инфильтрацию тканей проводили с помощью автоматического гистологического процессора. Парафиновые срезы толщиной 3–4 м окрашивали гематоксилином и эозином, исследовали методами микроскопии. Изображения получены с помощью цифровой камеры при увеличении ×400.

Результаты

Аэрогенная экспозиция Al₂O₃ (0,1–1 RfC) обуславливает среднюю концентрацию AI в моче детей группы наблюдения на уровне 0,008 ± 0,002 мг/дм³, что в 2 раза выше аналогичного показателя группы сравнения (0,004 ± 0,001 мг/дм³; $p = 0,004$) и в 1,2 раза референтного значения (0,0065 мг/дм³; $p = 0,0001$). Концентрация AI в моче крыс опытной группы составила 0,057 ± 0,029 мг/дм³, что в 3,5 раза превысило аналогичный показатель контрольной группы (0,016 ± 0,013 мг/дм³; $p = 0,008$).
В результате сравнительного анализа протеомных профилей плазмы крови детей обследуемых групп выявлено 23 достоверно различающихся белковых пятна ($p = 0,000–0,009$). Из них только 8 белковых пятен имели достоверные причинно-следственные связи изменения интенсивности с повышением концентрации AI в моче ($R^2 = 0,12–0,21$; $p = 0,006–0,045$) (табл. 1).

Таблица 2 / Table 2

Интенсивность белковых пятен плазмы крови экспериментальных животных и параметры моделей зависимостей их изменения с повышением концентрации AI в моче

The intensity of protein spots in the blood plasma in experimental animals and the parameters of models of the dependence of their change on an increase in the AI urine concentration

Среднее значение интенсивности белковых пятен Average value of the intensity of protein spots ($M \pm SD^*$)		Характеристика моделей / Characteristics of models					Наименование белка, входящего в пятно The name of the protein included in the stain	Ген крысы, кодирующий белок Rat protein coding gene
Группа наблюдения Observation group	Группа сравнения Comparison group	Параметры модели Model parameters		Критерий Фишера Fisher's test $F \geq 3.96$	Коэффициент детерминации Determination coefficient R^2	Достоверность причинно- следственной связи Significance of cause- and-effect relationship $p \leq 0.05$		
		b_0	b_1					
4256 ± 1054 $p = 0.0001^*$	1115 ± 362	622	56542.1	25.92	0.76	0.001	Альдегиддегидрогеназа, цитозоль 1 Aldehyde dehydrogenase, cytosolic 1	<i>Aldh 1a7</i>
4112 ± 223 $p = 0.0001$	1796 ± 135	1622.3	36488.6	15.05	0.65	0.005	Пумилио гомолог 3 Pumilio homolog 3	<i>Pum3</i>
3952 ± 143 $p = 0.0001$	2353 ± 460	2371.2	21405.5	6.19	0.44	0.038	Тенеурин-2 Teneurin-2	<i>Tenm2</i>
3925 ± 283 $p = 0.0001$	1436 ± 184	1346.2	36556.9	10.37	0.56	0.012	Аполипопротеин А-I Apolipoprotein A-I	<i>Apoa1</i>
2451 ± 46 $p = 0.0001$	114 ± 24	12.8	34789.9	11.32	0.59	0.010	Фактор элонгации 1-γ Elongation factor 1-gamma	<i>Eef1g</i>
2351 ± 251 $p = 0.0001$	122 ± 31	-24.9	34557.6	13.53	0.63	0.006	Кератин, тип II цитоскелета 5 Keratin, type II cytoskeletal 5	<i>Krt5</i>
1774 ± 61 $p = 0.0001$	94 ± 23	47.1	24301.9	9.81	0.55	0.014	Белок SEC22b, транспортирующий везикулы Vesicle-trafficking protein SEC22b	<i>Sec22b</i>
2671 ± 413 $p = 0.001$	1785 ± 239	1709.6	14210.2	8.93	0.53	0.017	Транстиретин Transthyretin	<i>Ttr</i>
1911 ± 186 $p = 0.0001$	212 ± 59	194.1	23757.3	40.96	0.48	0.027	Актин-связывающий Rho- активирующий белок Actin-binding Rho-activating protein	<i>Abra</i>
1962 ± 39 $p = 0.001$	466 ± 135	380.2	22845.1	6.79	0.46	0.031	Пумилио гомолог 3 Pumilio homolog 3	<i>Pum3</i>
1870 ± 90 $p = 0.0001$	123 ± 34	63.9	25549.9	10.20	0.56	0.013	Тенеурин-2 Teneurin-2	<i>Tenm2</i>
1464 ± 76 $p = 0.0001$	114 ± 24	66.9	19782.9	10.06	0.56	0.013	Фактор элонгации 1-γ Elongation factor 1-gamma	<i>Eef1g</i>
1763 ± 82 $p = 0.0001$	156 ± 42	116.5	23102.5	8.8	0.52	0.018	Нейросекреторный белок VGF Neurosecretory protein VGF	<i>Vgf</i>

Сопоставительный анализ протеомных карт плазмы крови животных позволил выявить достоверные различия интенсивности 15 белковых пятен между группами опыта и контроля ($p = 0,0001-0,001$). Получены зависимости увеличения интенсивности 13 белковых пятен с повышением концентрации AI в моче ($R^2 = 0,44-0,76$; $p = 0,001-0,038$) (табл. 2).

На основании сопоставительного анализа результатов натуральных и экспериментальных протеомных исследований выделено два тождественных белка – аполипопротеин А-I и транстиретин. Их экспрессия достоверно увеличивается при повышении концентрации AI в моче как в натуральных условиях, так и в экспериментальных ($R^2 = 0,17-0,56$; $p = 0,006-0,017$).

Согласно информации, полученной из международных баз данных, аполипопротеин А-I и транстиретин ассоциированы с развитием негативных эффектов в тканях печени, головного мозга, сердца и сосудов при повышенном поступлении в организм AI.

При оценке биохимических показателей у детей группы наблюдения относительно сравнения установлено повышение активности АЛАТ и уровня общего билирубина в сыво-

ротке крови ($p = 0,012-0,026$). Доказана связь повышения активности общего билирубина от увеличения концентрации AI в моче ($R^2 = 0,31$; $p = 0,0001$) (табл. 3).

Уровни гидроперекисей липидов в сыворотке крови и МДА в плазме крови превышали показатели сравнения до 1,5 раза ($p = 0.0001-0.005$). Установлены зависимости повышения уровня данных показателей от увеличения концентрации AI в моче ($R^2 = 0,25-0,71$; $p = 0,0001$). АОА плазмы крови, напротив, имеет тенденцию к снижению у детей группы наблюдения относительно сравнения ($p = 0,0001$).

В эксперименте установлено, что активность АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы и фракций билирубина в сыворотке крови крыс опытной группы до 2,8 раза превышала аналогичные показатели контроля ($p = 0,0003-0,008$). Активность гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот у крыс опытной группы была повышена относительно контроля ($p = 0,006-0,017$). Концентрации гидроперекисей липидов в сыворотке крови и МДА в плазме крови до 2,4 раза превышали аналогичные в контроле ($p = 0,0001-0,037$). Установлено снижение АОА плазмы крови крыс группы наблюдения относительно контроля ($p = 0,0001$).

Таблица 3 / Table 3

Средние значения биохимических показателей в сыворотке крови, $M \pm SD$
Average values of biochemical indices in blood serum, $M \pm SD$

Биохимический показатель Biochemical index	В сыворотке крови / In the blood serum			
	у детей / in children		у животных / in animals	
	группа наблюдения observation group	группа сравнения comparison group	опытная группа experiment group	контрольная группа control group
АЛАТ, Е/дм ³ ALAT, E/dm ³	12.87 ± 1.09 $p = 0.026^*$	11.28 ± 0.82	144.00 ± 36.83 $p = 0.003$	80.80 ± 21.59
АСАТ, Е/дм ³ ASAT, E/dm ³	31.66 ± 0.99 $p = 0.298$	30.61 ± 1.69	799.00 ± 232.19 $p = 0.0003$	288.00 ± 51.47
Билирубин общий, мкмоль/дм ³ Total bilirubin, μmol/dm ³	7.26 ± 0.73 $p = 0.012$	6.13 ± 0.46	2.34 ± 0.50 $p = 0.174$	1.96 ± 0.34
Билирубин прямой, мкмоль/дм ³ Direct bilirubin, μmol/dm ³	2.25 ± 0.13 $p = 0.671$	2.192 ± 0.22	1.34 ± 0.21 $p = 0.001$	0.86 ± 0.18
Щелочная фосфатаза, Е/дм ³ Alkaline phosphatase, E/dm ³	435.69 ± 27.42 $p = 0.091$	405.68 ± 19.92	438.40 ± 104.68 $p = 0.008$	299.80 ± 29.81
Гамма-аминомасляная кислота, мкмоль/дм ³ Gamma-aminobutyric acid, μmol/dm ³	0.21 ± 0.02 $p = 0.950$	0.20 ± 0.03	0.23 ± 0.01 $p = 0.006$	0.19 ± 0.02
Глутаминовая кислота, мкмоль/дм ³ Glutamic acid, μmol/dm ³	104.12 ± 2.93 $p = 0.954$	103.92 ± 6.09	111.13 ± 3.59 $p = 0.017$	100.23 ± 4.21
Гидроперекиси липидов, мкмоль/дм ³ Lipid hydroperoxides, μmol/dm ³	298.13 ± 59.61 $p = 0.005$	204.57 ± 20.37	305.85 ± 31.36 $p = 0.037$	200.20 ± 16.34
Антиоксидантная активность, % Antioxidant activity, %	31.93 ± 0.67 $p = 0.0001$	37.09 ± 1.15	26,13 ± 2,54 $p = 0.0001$	28,48 ± 7,49
Малоновый диальдегид, мкмоль/см ³ Malondialdehyde, μmol/sm ³	2.80 ± 0.09 $p = 0.0001$	2.36 ± 0.09	10,36 ± 2,18 $p = 0.0001$	4,36 ± 0,38

Изменение биохимических показателей в натурных и экспериментальных исследованиях свидетельствует о вероятности развития нарушений в тканях гепатобилиарной и нервной систем, активации окислительных процессов при повышенном поступлении алюминия в организм.

Гистологическое исследование тканей висцеральных органов животных показало, что в опытной группе реализуются морфопатологические изменения относительно контроля. Установлено субархноидальное кровоизлияние в тканях головного мозга, острое полнокровие в тканях сердца и печени (см. рисунок на вклейке).

Результаты морфофункционального исследования подтвердили, что повышение концентрации Al приводит к развитию нарушений в тканях печени, головного мозга, сердца и сосудов.

Обсуждение

В результате выполненного исследования установлены изменения на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях при экспозиции Al₂O₃ на уровне до 1 RfC. Алюминий известен как нейротоксичный металл, который ассоциирован с риском развития когнитивных нарушений [24–26]. Частицы Al могут откладываться не только в области гиппокампа, но и в мозжечке и коре головного мозга, влияя на активность важных нейрональных ферментов и снижать нейротрансмиссию [20]. Al активно связывается с белками, что приводит к последующим нарушениям биохимических процессов в клетке [17]. При столкновении с ионами Al белковые полипептиды могут денатурироваться либо подвергаться конформационным или структурным изменениям, как в β-амилоидных бляшках. Алюминий способен блокировать протеолитическую деградацию амилоида, усиливая его отложение и агрегацию [20]. Согласно информации, полученной из баз данных, экспрессия гена *TTR*, кодирующего белок транстиретин, ассоциирована с развитием амилоидоза, что характеризуется отложением патологического нерастворимого фибриллярного белка в тканях [21]. Обнаружено,

что синтез транстиретина может быть защитным ответом на клеточное воздействие амилоида, в первую очередь в нейронах [22, 23]. Экспрессия аполипопротеина A-I также связана с нейровоспалениями и амилоидной ангиопатией, увеличивая свою активность при этих процессах для снижения воздействия амилоида [23]. Нарушение подтверждено настоящим исследованием. При ингаляционном воздействии Al₂O₃ установлено повышение уровня гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот в сыворотке крови животных.

Al имеет провоспалительное и проапоптотическое действие. В связи с этим повышается уровень цитокинов и развивается оксидативный стресс [20, 27]. Это связано с ПОЛ и активностью антиоксидантных ферментов, что способствует выработке АФК [28]. Выявленные в данном исследовании повышенные уровни МДА и гидроперекисей липидов, снижение АОА свидетельствуют об активации окислительных процессов как при натурном воздействии Al₂O₃, так и при экспериментальном.

Печень является важным органом-мишенью воздействия Al, он способен вмешиваться в энергетический метаболизм гепатоцитов, препятствуя выработке АТФ, ингибируя гликолиз и цикл Кребса [20]. Клетки печени – основная локализация экспрессии белка аполипопротеина A-I [29]. Повышенную экспрессию гена *APOA1* связывают со специфичным для макрофагов обратным транспортом холестерина в печени, что впоследствии может приводить к нарушению метаболизма липопротеидов [30]. Обнаружено, что значительное накопление Al в клетках приводит к возникновению умеренной гиперплазии желчных протоков и жировой дистрофии [26]. На эти негативные последствия указывают изменения в показателях функциональной активности клеток печени: повышение активности АЛАТ, АСАТ, щелочной фосфатазы в сыворотке крови как у экспериментальных животных, так и у детей. Повышение уровня фракций билирубина в сыворотке крови в данном случае выступает в роли антиоксидантной защиты.

Кардиотоксическое действие Al связывают с его способностью проникать в кровоток и вызывать кардиоваску-

лярные болезни и нарушения: атеросклероз, артериальную гипертензию и тромбоз, нарушение функций эндотелия и миокарда [20, 31, 32]. Согласно сведениям, представленным в биоинформационных базах данных, экспрессия гена *APOA1*, кодирующего белок аполипопротеин А-I, связана с риском развития болезней сердца и кровеносных сосудов и является одним из маркёров атеросклероза и гипертонии.

Изученные сигнальные пути при действии Al на организм детей и экспериментальных животных и установленные параметризованные причинно-следственные связи (аэрогенное воздействие Al_2O_3 — повышение уровня Al в моче — изменение экспрессии белка — изменение биохимических показателей — изменение в тканях органов — патологический процесс) свидетельствуют о возможном развитии негативных эффектов в тканях сердца, сосудов, печени и головного мозга при сохраняющихся условиях воздействия изучаемого химического вещества.

Заключение

В результате проведённых химиико-аналитических, протеомных, биохимических, морфофункциональных исследований и биоинформационного анализа установлено, что длительная аэрогенная экспозиция Al_2O_3 (0,1–1 RfC) формирует повышенные уровни содержания Al организме (до 2–3,5 раза выше референтных значений). Это обуславливает развитие негативных эффектов, метаболический путь которых связан с воздействием изучаемого вещества. В результате протеомного исследования плазмы крови выявлены реакции в виде повышения экспрессии двух белков — аполипопротеина А-I

и транстиретина, являющихся тождественными в натуральных и экспериментальных исследованиях. Экспрессия выявленных белков-мишеней ассоциирована с развитием метаболических нарушений и негативных процессов в тканях печени, головного мозга, сердца и сосудов. Выявлены изменения биохимических показателей, отражающие функциональные нарушения гепатобилиарной системы (повышение активности АЛАТ, АСАТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови), дисбаланс нейротрансмиттеров (повышение уровня гамма-аминомасляной и глутаминовой кислоты в сыворотке крови) и окислительных процессов (повышение уровня фракций билирубина и гидроперекисей липидов в сыворотке крови, повышение МДА и снижение АОА в плазме крови). Гистологически подтверждены патоморфологические изменения в тканях головного мозга, сердца и печени крыс. Полученные результаты свидетельствуют о способности Al при повышенном содержании в организме, обусловленном длительным аэрогенным воздействием, инициировать каскад негативных реакций, реализация которых от молекулярного до органного уровня вызывает развитие негативных эффектов в тканях сердца, сосудов, печени и головного мозга. Ведущими молекулярно-клеточными событиями являются окисление, дисбаланс обмена липопротеинов и нейротрансмиттеров, снижение активности нейрогенеза. Детализация патогенетических механизмов нарушений сигнально-транспортных путей с квантификацией идентифицированных белков-мишеней у человека при воздействии химических веществ, в том числе Al_2O_3 , является необходимой для раннего прогноза развития болезней и своевременной разработки адресных мер профилактики негативных последствий.

Литература

(п.п. 1–7, 9–16, 18, 20–32 см. References)

8. Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunopd>
17. Шугалей И.В., Гарабаджиу А.В., Илюшин М.А., Судариков А.М. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на

живые организмы. *Экологическая химия*. 2012; 21(3): 172–86. <https://elibrary.ru/stgsyt>

19. Онищенко Г.Г., ред. *Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов*. Пермь: Книжный формат; 2011. <https://elibrary.ru/qmanjj>

References

1. Hilton I.B., Gersbach C.A. Enabling functional genomics with genome engineering. *Genome Res.* 2015; 25(10): 1442–55. <https://doi.org/10.1101/gr.190124.115>
2. Merrick B.A. The plasma proteome, adductome and idiosyncratic toxicity in toxicoproteomics research. *Brief. Funct. Genomic Proteomic.* 2009; 7(1): 35–49. <https://doi.org/10.1093/bfgp/eln004>
3. Hye A., Lynham S., Thambisetty M., Causevic M., Campbell J., Byers H.L., et al. Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129(Pt. 11): 3042–50. <https://doi.org/10.1093/brain/awl279>
4. Halappanavar S., van den Brule S., Nymark P., Gaté L., Seidel C., Valentino S., et al. Adverse outcome pathways as a tool for the design of testing strategies to support the safety assessment of emerging advanced materials at the nanoscale. *Part. Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 16. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00344-4>
5. Madeira C., Costa P.M. Proteomics in systems toxicology. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2021; 127: 55–91. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2021.03.001>
6. López-Pedrouso M., Varela Z., Franco D., Fernández J.A., Aboal J.R. Can proteomics contribute to biomonitoring of aquatic pollution? A critical review. *Environ. Pollut.* 2020; 267: 115473. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115473>
7. Martins C., Dreij K., Costa P.M. The state-of-the art of environmental toxicogenomics: challenges and perspectives of “omics” approaches directed to toxicant mixtures. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16(23): 4718. <https://doi.org/10.3390/ijerph16234718>
8. Sosodova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunopd> (in Russian)
9. Koonin E.V., Galperin M.Y. *Sequence – Evolution – Function: Computational Approaches in Comparative Genomics*. Boston: Kluwer Academic; 2003. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20260/>
10. Exley C., Mold M.J. The binding, transport and fate of aluminium in biological cells. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015; 30: 90–5. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.11.002>
11. Exley C. Aluminium and medicine: Chapter 3. In: *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry: Applications in Medical Sciences*. New York: Nova Science; 2008: 45–68.
12. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K., Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iran. Biomed. J.* 2016; 20(1): 1–11. <https://doi.org/10.7508/ibj.2016.01.001>
13. Chen L., Yokel R.A., Hennig B., Toborek M. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2008; 3(4): 286–95. <https://doi.org/10.1007/s11481-008-9131-5>
14. Vinardell M.P., Sorde A., Diaz J., Mitjans M. Comparative effects of macro-sized aluminum oxide and aluminum oxide nanoparticles on erythrocyte hemolysis: influence of cell source, temperature and size. *J. Nanopart. Res.* 2015; 17(2): 1–28. <https://doi.org/10.1007/s11051-015-2893-9>
15. Lin W., Stayton L., Huang Y., Zhou X., Ma Y. Cytotoxicity and cell membrane depolarization induced by aluminum oxide nanoparticles in human lung epithelial cells A549. *Toxicol. Environ. Chem.* 2008; 90(5): 983–96. <https://doi.org/10.1080/02772240701802559>
16. Willhite C.C., Karyakina N.A., Yokel R.A., Yenugadhati N., Wisniewski T.M., Arnold I.M., et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble. *Crit. Rev. Toxicol.* 2014; 4(Suppl. 4): 1–80. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.934439>
17. Shugalei I.V., Garabadzhiu A.V., Ilyushin M.A., Sudarikov A.M. Some aspects of effect of aluminium and its compounds on living organisms. *Ekologicheskaya khimiya*. 2012; 21(3): 172–86. <https://elibrary.ru/stgsyt> (in Russian)
18. Bittencourt L.O., Damasceno-Silva R.D., Aragão W.A.B., Eiró-Quirino L., Oliveira A.C.A., Fernandes R.M., et al. Global proteomic profile of aluminum-induced hippocampal impairments in rats: are low doses of aluminum really safe? *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(20): 12523. <https://doi.org/10.3390/ijms232012523>
19. Onishchenko G.G., ed. *Identification of Health Effects Caused by Environmental Chemical Exposure [Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorov'ya pri vneshnesredovoy ekspozitsii khimicheskikh faktorov]*. Perm': Knizhnyi format; 2011. <https://elibrary.ru/qmanjj> (in Russian)
20. Bryliński Ł., Kostecka K., Woliński F., Duda P., Góra J., Granat M., et al. Aluminium in the human brain: routes of penetration, toxicity, and resulting complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(8): 7228. <https://doi.org/10.3390/ijms24087228>

21. Wieczorek E., Ozyhar A. Transthyretin: from structural stability to osteoarticular and cardiovascular diseases. *Cells*. 2021; 10(7): 1768. <https://doi.org/10.3390/cells10071768>
22. Li X., Masliah E., Reixach N., Buxbaum J.N. Neuronal production of transthyretin in human and murine Alzheimer's disease: is it protective? *J. Neurosci.* 2011; 31(35): 12483–90. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2417-11.2011>
23. Ciccone L., Shi C., di Lorenzo D., Van Baelen A.C., Tonali N. The positive side of the Alzheimer's disease amyloid cross-interactions: the case of the Aβ 1–42 peptide with Tau, TTR, CysC, and ApoA1. *Molecules*. 2020; 25(10): 2439. <https://doi.org/10.3390/molecules25102439>
24. Shaw C.A., Seneff S., Kette S.D., Tomljenovic L., Oller J.W. Jr., Davidson R.M. Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J. Toxicol.* 2014; 2014: 491316. <https://doi.org/10.1155/2014/491316>
25. Klotz K., Weistenhöfer W., Neff F., Hartwig A., van Thriel C., Drexler H. The health effects of aluminum exposure. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2017; 114(39): 653–9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0653>
26. Bogdanović M., Janeva A.B., Bulat P. Histopathological changes in rat liver after a single high dose of aluminium. *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 2008; 59(2): 97–101. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-59-2008-1859>
27. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ. Sci. Process. Impacts*. 2013; 15(10): 1807–16. <https://doi.org/10.1039/c3em00374d>
28. Yuan C.Y., Lee Y.J., Hsu G.S. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19(1): 51. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-51>
29. Halley P., Kadakkuzha B.M., Faghihi M.A., Magistri M., Zeier Z., Khorkova O., et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA. *Cell Rep.* 2014; 6(1): 222–30. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.12.015>
30. Zhang Y., Zanutti I., Reilly M.P., Glick J.M., Rothblat G.H., Rader D.J. Overexpression of apolipoprotein A-I promotes reverse transport of cholesterol from macrophages to feces *in vivo*. *Circulation*. 2003; 108(6): 661–3. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000086981.09834.e0>
31. Yildirim A., Ozgur E., Bayindir M. Impact of mesoporous silica nanoparticle surface functionality on hemolytic activity, thrombogenicity and non-specific protein adsorption. *J. Mater. Chem. B*. 2013; 1(14): 1909–20. <https://doi.org/10.1039/c3tb20139b>
32. El-Hussainy el-H.M., Hussein A.M., Abdel-Aziz A., El-Mehasseb I. Effects of aluminum oxide (Al₂O₃) nanoparticles on ECG, myocardial inflammatory cytokines, redox state, and connexin 43 and lipid profile in rats: possible cardioprotective effect of gallic acid. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2016; 94(8): 868–78. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0446>

Сведения об авторах

Зайцева Нина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия; ФГБУ «Российская академия наук» (Секция профилактической медицины), 119071, Москва, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия; ; ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия. E-mail: zem@fcrisk.ru

Пескова Екатерина Владимировна, аспирант, мл. науч. сотр. лаб. биохимической и наносенсорной диагностики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: peskova@fcrisk.ru

Булатова Наталья Ивановна, науч. сотр. лаб. биохимической и наносенсорной диагностики отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: 1179815@mail.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, MD, PhD, DSci, professor, Academician of the RAS, Scientific Head of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation; RAS, Department of Medical Sciences (Section of Preventive Medicine), Moscow, 119071, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

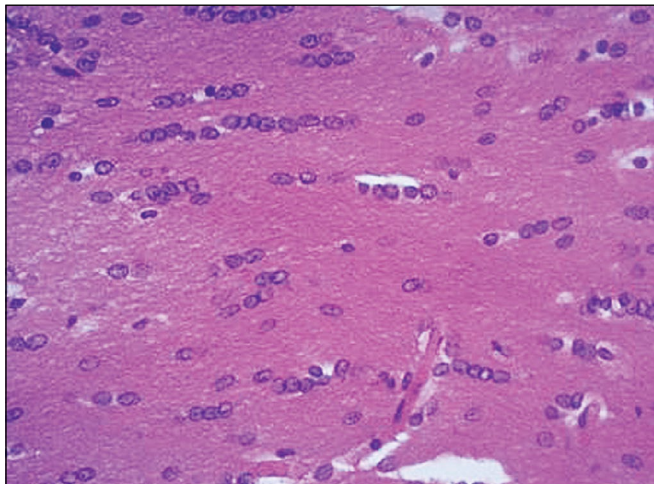
Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, DSci, professor, head of Department of Biochemical and Cytogenetic Diagnostics of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614045, Russian Federation; Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: zem@fcrisk.ru

Ekaterina V. Peskova, postgraduate student, junior researcher, Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059> E-mail: peskova@fcrisk.ru

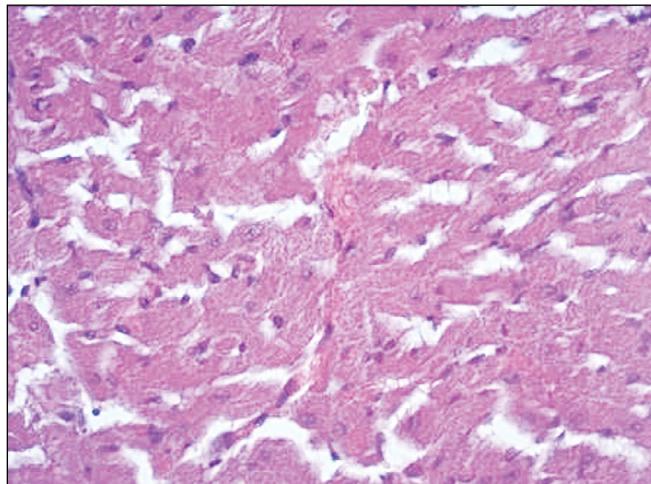
Natalia I. Bulatova, researcher, Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3392-9097> E-mail: 1179815@mail.ru

К статье Н.В. Зайцевой и соавт.
To the article by Nina V. Zaitseva et al.

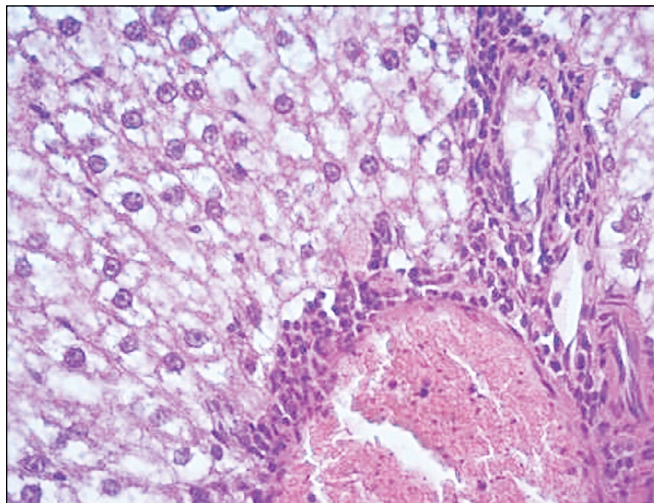
Головной мозг / Brain



Сердце / Heart



Печень / Liver



Изображения гистологических препаратов тканей органов, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении $\times 400$.

Images of histological preparations of organ tissues stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$.