

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

Изменение экспрессии генов, вовлечённых в митохондриальный путь апоптоза, при воздействии наночастиц оксида свинца

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. При различных технологиях производства свинца воздух загрязняется аэрозольными наночастицами, в том числе наночастицами оксида свинца (НЧ PbO). Свинец способен вызывать окислительный стресс, приводящий к гибели клеток. Экспериментальные исследования, посвящённые влиянию НЧ PbO на уровне транскрипции генов, расширяют знания в механизмах токсичности НЧ PbO для оценки риска для здоровья населения, подверженного их воздействию.

Цель исследования. – изучение экспрессии генов, вовлечённых в антиоксидантную защиту и апоптоз, при ингаляционном воздействии наночастиц свинца на крыс, в субхроническом эксперименте.

Материалы и методы. Экспозиции НЧ PbO проводились в ингаляционной установке на белых самках крыс, где опытная группа подвергалась воздействию НЧ PbO в концентрации $1,55 \pm 0,06 \text{ мг}/\text{м}^3$ 4 ч в день 5 раз в неделю в течение 1 мес, а контрольная дышала чистым воздухом в аналогичной установке. РНК выделяли из фрагментов обонятельной луковицы, мозжечка, лёгкого и печени. Экспрессию генов P53, BAX, BCL-2, GSTM1, GSTP1, SOD2 определяли методом количественной ПЦР. Данные анализировали статистическим критерием Манна – Уитни.

Результаты. В обонятельной луковице экспрессия гена BCL-2 была достоверно ниже, а P53 выше в опытной группе по сравнению с контрольной. В мозжечке животных из опытной группы экспрессия гена BAX была достоверно выше, а экспрессия гена P53 ниже. Экспрессия гена BCL-2 в печени была достоверно ниже в опытной группе.

Ограничения исследования. Работа выполнена на самках крыс и не учитывает половые различия и рассматривает исключительно экспрессию генов, не учитывая посттрансляционные механизмы и экспрессию белков.

Заключение. Ингаляционное воздействие НЧ PbO в концентрации $1,55 \pm 0,06 \text{ мг}/\text{м}^3$ вызывает изменение экспрессии генов, связанных с митохондриальным апоптозом в головном мозге и печени, но не в лёгких лабораторных крыс.

Ключевые слова: наночастицы свинца; экспрессия генов; апоптоз; токсичность наночастиц

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 учётом ARRIVE guidelines. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 12.07.2022 г.).

Для цитирования: Кикоть А.М., Шаихова Д.Р., Берёза И.А., Минигалиева И.А., Никогосян К.М., Сутункова М.П. Изменение экспрессии генов, вовлечённых в митохондриальный путь апоптоза, при воздействии наночастиц оксида свинца. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(11): 1429–1433. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1429-1433> <https://elibrary.ru/pkpdm>

Для корреспонденции: Кикоть Анна Михайловна, e-mail: kikotam@ymrc.ru

Участие авторов: Кикоть А.М. – сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Шаихова Д.Р. – сбор материала и обработка данных, написание текста, редактирование; Берёза И.А. – сбор материала и обработка данных, редактирование; Минигалиева И.А., Сутункова М.П. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Никогосян К.М. – сбор материала, редактирование. 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 не имело финансовой поддержки.

Поступила: 18.10.2024 / Принята к печати: 19.11.2024 / Опубликована: 17.12.2024

Anna M. Kikot¹, Daria R. Shaikhova¹, Ivan A. Bereza¹, Ilzira A. Minigalieva¹,
Karen M. Nikogosyan¹, Marina P. Sutunkova^{1,2}

Alterations in the expression of genes involved in the mitochondrial apoptotic pathway upon exposure to lead oxide nanoparticles

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

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

ABSTRACT

Introduction. Lead production technologies pollute the air with aerosol nanoparticles, including those of lead oxide (PbO NPs). Lead can cause oxidative stress that leads to cell death. Experimental studies of effects of PbO NPs at the gene transcription level will expand our knowledge of the mechanisms of PbO NP toxicity and improve assessment of health risks for the population exposed to them.

The purpose was to study the expression of genes involved in antioxidant protection and apoptosis following subchronic inhalation exposure of lead nanoparticles to rats.

Materials and methods. Female albino rats were exposed to PbO NPs in an inhalation chamber at a concentration of $1.55 \pm 0.06 \text{ mg}/\text{m}^3$, 4 hours a day, 5 days a week for 1 month; the control group breathed clean air in a similar chamber. After exposure cessation, RNA was isolated from fragments of the olfactory bulb, cerebellum, lung, and liver. Expression of the P53, BAX, BCL-2, GSTM1, GSTP1, and SOD2 genes was determined by quantitative real-time PCR. The data was analyzed using the Mann-Whitney test.

Results. In the olfactory bulb, *BCL-2* gene expression was significantly lower, while that of *P53* was higher in the exposed rodents compared to the controls. In the cerebellum of the exposed animals, *BAK* and *P53* genes expression was statistically higher and lower than in the control group, respectively. *BCL-2* gene expression in the liver was significantly lower in the exposed group.

Limitations. The experiment involved only female rats, so it does not take into account sex differences and considers only gene expression, neglecting post-translational mechanisms and protein expression.

Conclusion. Inhalation exposure to PbO NPs at the concentration of $1.55 \pm 0.06 \text{ mg/m}^3$ causes changes in the expression of genes associated with mitochondrial apoptosis in the brain and liver, but not in the lungs of laboratory rats.

Keywords: lead nanoparticles; gene expression; apoptosis; toxicity of nanoparticles

Compliance with ethical standards. The local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers concluded 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 local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 4 of July 12, 2022).

For citation: Kikot A.M., Shaikhova D.R., Bereza I.A., Minigalieva I.A., Nikogosyan K.M., Sutunkova M.P. Alterations in the expression of genes involved in the mitochondrial apoptotic pathway upon exposure to lead oxide nanoparticles. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(11): 1429–1433. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-11-1429-1433> <https://elibrary.ru/pkpdpm> (In Russ.)

For correspondence: Anna M. Kikot, e-mail: kikot@ymrc.ru

Contribution: Kikot A.M. – data collection and processing, statistical analysis, draft manuscript preparation, editing; Shaikhova D.R. – data collection and processing, draft manuscript preparation, editing; Bereza I.A. – data collection and processing, draft manuscript preparation, editing; Minigalieva I.A., Sutunkova M.P. – study conception and design, editing; Nikogosyan K.M. – data collection, editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: October 18, 2024 / Accepted: November 19, 2024 / Published: December 17, 2024

Введение

Наночастицы оксида свинца (НЧ PbO) повсеместно присутствуют в окружающей среде и загрязняют атмосферный воздух, воду и почву, создавая риски для здоровья человека. Они образуются в результате как антропогенного действия человека (технологии добычи и производства свинца, сварочные работы, автомобильные выбросы, производство аккумуляторов и удобрений), так и в результате природных явлений (лесные пожары, вулканические выбросы) [1–3]. Одним из путей поступления НЧ PbO в организм является ингаляционный, который рассматривается как основной способ поступления в условиях промышленного воздействия [3, 4]. Хорошо известно, что свинец нарушает функционирование всех систем человеческого организма [5, 6], однако механизмы токсичности егоnanoформ по-прежнему остаются не до конца изученными, что не позволяет оценить риски для здоровья рабочих и населения, подверженного их воздействию.

Известно, что свинец обладает генотоксичностью и способностью к индукции окислительного стресса посредством генерации активных форм кислорода, вызывая окислительное повреждение ДНК [3–5, 7]. Сдвиг в уровне оксидантов и антиоксидантов может приводить к неблагоприятным последствиям вплоть до гибели клеток через апоптотические процессы [7, 8]. В современной научной литературе исследования о токсичности различных металлических наночастиц сообщали об изменениях экспрессии генов, кодирующих антиоксидантные ферменты [9, 10], и апоптотических генов семейства *BCL-2* и *P53*, которые являются ключевыми регуляторами митохондриального апоптоза [9, 11–14]. Определяя уровни экспрессии генов, связанных с антиоксидантной системой и апоптозом, можно установить, активировало ли воздействие НЧ PbO окислительный стресс и апоптоз клеток на уровне транскрипции генов.

Изучение ответа организма на молекулярно-генетическом уровне посредством изучения экспрессии генов, продукты которых вовлечены в процессы антиоксидантного ответа и апоптоза, позволит расширить и углубить знания в механизмах токсичности НЧ PbO и послужит основой для разработки санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий, направленных на здоровьесбережение населения. Несмотря на своё токсикологическое значение, исследования, посвящённые влиянию НЧ PbO на молекулярно-генетическом уровне при ингаляционном поступлении, по-прежнему ограничены и немногочисленны.

Цель исследования – изучение изменения экспрессии генов, вовлечённых в антиоксидантную защиту и апоптоз, при ингаляционном воздействии наночастиц оксида свинца на крыс в субхроническом эксперименте.

Материалы и методы

Эксперимент на животных. Планирование и проведение экспериментального исследования осуществлялось в соответствии с руководством «ARRIVE guidelines» и было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 12.07.2022 г.). Лабораторные животные содержались в стандартных условиях клиники экспериментальных животных на базе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора при температуре плюс $22 \pm 2^\circ\text{C}$, цикл «свет – темнота» 12/12 ч. Эксперимент был проведен на белых самках крыс, случайным образом разделённых на 2 группы: опытная («НЧ PbO») и контрольная, по 10 животных в каждой. Возраст животных на момент начала эксперимента составлял около 12–14 нед, масса тела – около 250 г.

НЧ PbO генерировались с помощью электрического искрения из 99,99% чистого свинцового стержня диаметром 5,6 мм в атмосфере азота. Поток полученных НЧ Pb, смешиваясь с воздухом, окислялся в НЧ PbO размером $18,2 \pm 4,2 \text{ нм}$, которые подавались в экспозиционную башню для воздействия «только нос» (CN Technologies, Westwood, NJ, USA) с автоматической регулировкой всех параметров экспозиции.

Экспозиции НЧ PbO проводились в ингаляционной установке типа «только нос». Лабораторных крыс помещали в рестрейнера, в которых контрольная группа дышала чистым воздухом, а опытная группа подвергалась воздействию НЧ PbO в концентрации $1,55 \pm 0,06 \text{ mg/m}^3$ 4 ч в день 5 раз в неделю в течение 1 мес.

После завершения эксперимента проводили полную декапитацию животных и фиксировали фрагменты обонятельной луковицы, мозжечка, лёгкого и печени с последующим хранением в морозильной камере при минус 80°C .

Экстракция РНК и количественная ПЦР в реальном времени. РНК из зафиксированных тканей выделяли с использованием реагента ExtractRNA («ЕвроГен», Россия), согласно протоколу производителя. С помощью спектрофотометра NanoDrop-ONE (Thermo Fisher Scientific, США) определяли концентрацию и чистоту выделенной РНК по соотношению оптической плотности. Синтез кДНК осуществлялся набо-

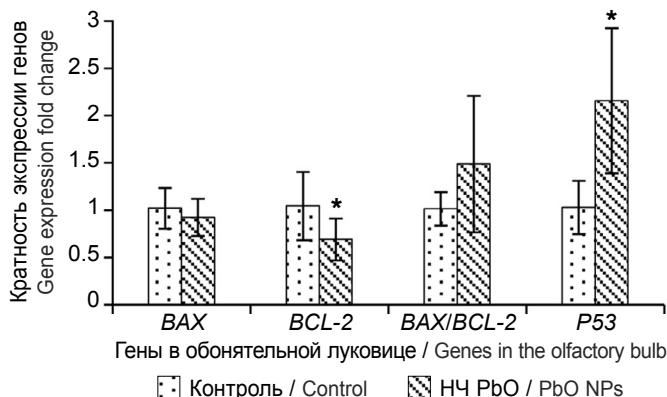


Рис. 1. Изменение экспрессии генов *BAX*, *BCL-2*, *P53* и соотношения *BAX/BCL-2* в обонятельной луковице лабораторных крыс в контрольной и опытной группе (Н4 PbO). На графиках указаны среднее арифметическое \pm стандартное отклонение; * – статистически значимое различие $p < 0,05$.

Fig. 1. Changes in the *BAX*, *BCL-2*, and *P53* genes expression and the *BAX/BCL-2* ratio in the olfactory bulb in laboratory rats in the control and PbO NP exposure groups (arithmetic mean \pm standard deviation); * – $p < 0.05$.

ром реактивов MMLV-RH («Диаэм», Россия) в соответствии с инструкциями производителя в амплификаторе Bio-Rad T100 (Bio-Rad Laboratories, США).

Уровень экспрессии генов антиоксидантной системы (*GSTM1*, *GSTP1*, *SOD2*) и митохондриального апоптоза (*BAX*, *BCL-2*, *P53*) определяли с помощью количественной ПЦР в реальном времени в амплификаторе QuantStudio 3 (Thermo Fisher Scientific, США), как описано ранее [15]. В качестве эндогенного контроля использовали уровень экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*). Полученные данные экспрессии генов были проанализированы методом 2-дАСТ.

Статистический анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Статистический анализ экспериментальных данных проводили с применением непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни в программе Statistica (StatSoft). Результаты принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведённого эксперимента были обнаружены изменения экспрессии апоптотических генов в обонятельной луковице (рис. 1). У животных из опытной группы уровень экспрессии гена *BCL-2* был статистически значимо снижен в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,04$). А уровень экспрессии гена *P53* в обонятельной луковице был значимо выше в опытной группе по сравнению с контрольной в 2,3 раза ($p = 0,04$). Уровень экспрессии гена *BAX* и соотношение *BAX/BCL-2* достоверно не различались в обонятельной луковице животных между изученными группами.

В мозжечке животных также наблюдались некоторые достоверные изменения (рис. 2). Уровень экспрессии гена *BAX* был достоверно выше в опытной группе животных в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p = 0,01$), а уровень экспрессии гена *P53* был снижен в 1,5 раза ($p = 0,02$). Однако уровень экспрессии *BCL-2* и соотношение *BAX/BCL-2* достоверно не различались между опытной и контрольной группами животных.

Результаты анализа уровня экспрессии в печени животных показали снижение экспрессии гена *BCL-2* в опытной группе по сравнению с контрольной в 1,6 раза ($p = 0,02$) (рис. 3). Экспрессия генов *BAX*, *P53* и соотношение *BAX/BCL-2* достоверно не различались между группами.

Анализ экспрессии генов в лёгких животных не показал достоверных различий (данные не представлены). Также

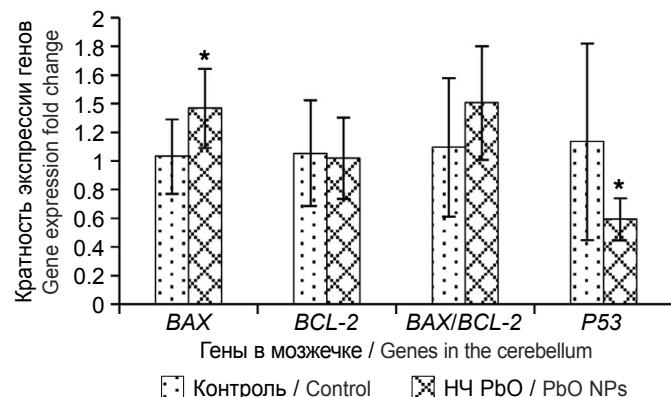


Рис. 2. Изменение экспрессии генов *BAX*, *BCL-2*, *P53* и соотношения *BAX/BCL-2* в мозжечке лабораторных крыс в контрольной и опытной группе (Н4 PbO). На графиках указаны среднее арифметическое \pm стандартное отклонение; * – статистически значимое различие $p < 0,05$.

Fig. 2. Changes in the *BAX*, *BCL-2*, and *P53* genes expression and the *BAX/BCL-2* ratio in the cerebellum in laboratory rats in the control and PbO NP exposure groups (arithmetic mean \pm standard deviation); * – $p < 0.05$.

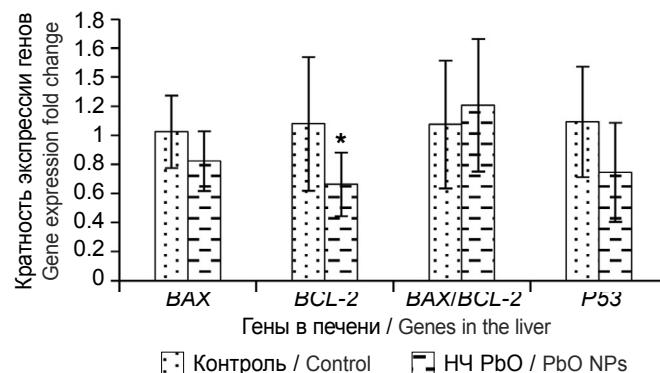


Рис. 3. Изменение экспрессии генов *BAX*, *BCL-2*, *P53* и соотношения *BAX/BCL-2* в печени лабораторных крыс в контрольной и опытной группе (Н4 PbO). На графиках указаны среднее арифметическое \pm стандартное отклонение; * – статистически значимое различие $p < 0,05$.

Fig. 3. Changes in the *BAX*, *BCL-2*, and *P53* genes expression and the *BAX/BCL-2* ratio in the liver of laboratory rats in the control and PbO NP exposure groups (arithmetic mean \pm standard deviation); * – $p < 0.05$.

не обнаружено достоверных различий в экспрессии генов антиоксидантной системы (*GSTM1*, *GSTP1*, *SOD2*) ни в одном из изученных органов между контрольной и опытной группами (данные не представлены).

Обсуждение

В соответствии с предыдущими экспериментами по ингаляционному воздействию Н4 PbO [15, 16] настоящее исследование также подтвердило нейротоксические эффекты Н4 PbO. Изменения экспрессии генов наблюдались как в обонятельной луковице, так и в мозжечке лабораторных крыс, однако паттерн этих изменений был различным в отдельах головного мозга. Исследования по воздействию Н4 PbO и их распределению в органах-мишениях подтверждают поступление наночастиц в мозг по ольфакторному пути через обонятельный нерв [17]. В данной работе в обонятельной луковице животных из опытной группы была увеличена экспрессия гена *P53*, в то время как экспрессия гена *BCL-2* была снижена по сравнению с контрольной группой. Считается, что *P53* регулирует активность генов

семейства *BCL-2* транскрипционно, повышая активность проапоптотических генов и подавляя экспрессию *BCL-2* либо напрямую, либо косвенно через повышение активности *miRNA34* [12]. Таким образом, воздействие НЧ PbO приводит к активации экспрессии гена *P53*, который в свою очередь снижает экспрессию антиапоптотического гена *BCL-2*, противодействующего апоптотическим белкам в обонятельной луковице животных, что может свидетельствовать о сдвиге в состоянии клеток в сторону апоптоза. Отсутствие изменений в экспрессии гена *BAX* остаются неясными, однако в недавнем обзоре Р.Е. Czabotar и соавт. сообщается о новых функциях белка «инициатора» BID, который способен запускать апоптоз независимо от функционирования *BAX* [11].

Паттерн экспрессии под воздействием НЧ PbO выглядел иначе в мозжечке животных, где экспрессия гена *P53* была снижена по сравнению с контролем, а уровень экспрессии гена *BAX* был увеличен. Хотя и по современным представлениям митохондриальный путь апоптоза реализуется за счёт регуляции *P53*, он не является обязательным условием для экспрессии *BAX*, поскольку гемопоэтические клетки с нулевым *P53* экспрессировали те же уровни *BAX* и *APAF-1*, что и их аналоги дикого типа, и аналогичным образом подвергались апоптозу [12, 13]. В эксперименте J. Loikkanen и соавт. на нейрональной клеточной линии GT1-7, было установлено, что *P53* не участвует в токсичности Pb²⁺, однако авторы предположили, что это может быть связано с трансформацией белка, которая нарушила нормальную функцию p53 [18].

Печень вовлечена в процессы метаболизма и детоксикации ксенобиотиков и является одним из органов-мишеней воздействия НЧ PbO. В нашей предыдущей работе по 4-месячному ингаляционному воздействию НЧ PbO в концентрации 0,215 мг/м³ было обнаружено достоверное изменение экспрессии гена *BAX* в печени лабораторных крыс [16], однако при 4-недельном воздействии в концентрации 1,55 ± 0,06 мг/м³ наблюдалось достоверное снижение экспрессии гена *BCL-2* и тенденция к снижению экспрессии гена *P53* по сравнению с контрольной группой, без изменения экспрессии *BAX*. Возможно, данные изменения в ответе на воздействие наночастиц могут быть связаны как с концентрацией, так и с временем воздействия НЧ PbO. Так, в работе J. Lebedová и соавт. было продемонстрировано, что тяжесть патологических изменений при воздействии НЧ PbO в печени и лёгких возрастила с увеличением продолжительности воздействия [2]. Однако остаются неясными механизмы снижения экспрессии *BCL-2* при одновременном снижении экспрессии *P53* и неизменном *BAX*, так как большинство исследований сообщает об одновременном изменении экспрессии этих генов при воздействии наночастиц кремния, титана и серебра [8, 9, 14]. Однако наши результаты согласуются с работами по воздействию НЧ CuO и НЧ SiO₂, где было также зафиксировано снижение экспрессии белков p53 и bcl-2 без изменения экспрессии *BAX*, приводящее клетки к апоптозу [19, 20]. При этом данные эффекты снижаются при воздействии больших доз НЧ CuO [19], а при воздействии НЧ кремния клетки с нокаутом *P53* и *BAX* по-прежнему подвергаются апоптозу [21].

Многочисленные исследования демонстрируют способность наночастиц и в том числе НЧ PbO вызывать окислительный стресс при воздействии на организм [2, 9, 17, 22, 23]. Однако данное исследование не выявило изменений экспрессии генов, связанных с антиоксидантным ответом, ни в одном из изученных органов. Аналогично мы не наблюдали изменений данных генов при 4-месячном воздействии [16], а выявили их лишь в эксперименте длительностью 8 мес [15]. Возможно, данный результат можно объяснить другими путями реализации окислительного стресса и воспаления при субхроническом воздействии НЧ PbO в высокой дозе. Так, при воздействии НЧ PbS было показано снижение активности *GSH-Px* и *CAT* и увеличение содержание *MDA*, что указывало на окислительное повреждение в почечной ткани [22].

Также остаётся неясным отсутствие изменений экспрессии генов в ткани лёгких как в основной мицелии токсичности НЧ PbO при ингаляционном поступлении. Эти результаты косвенно согласуются с работой, не выявившей значительных изменений в биомаркёрах перекисного окисления липидов в лёгких при ингаляционном воздействии НЧ PbO [17]. Однако другие исследования, сфокусированные на ингаляционном воздействии НЧ PbO, сообщали как об окислительном стрессе, так и о гистопатологических изменениях в лёгких [2, 24]. Так, единственное найденное исследование об изменении экспрессии генов глутатион-S-трансфераз выявило, что воздействие наночастиц Fe₃O₄ вызывало снижение экспрессии *GSTM1* и *GSTP1* в клетках бронхиального эпителия лёгких человека [10]. Сравнение токсичности наночастиц между исследованиями очень усложняется из-за различий в путях воздействия, дозе, продолжительности эксперимента и модельных организмах, а также из-за огромной изменчивости самих наночастиц. Кроме того, мы наблюдаем различные паттерны экспрессии в ответе на воздействие и на уровне различных органов. Учитывая сложные молекулярные и транскрипционные взаимодействия, а также множество биологических путей, механизмы реализации токсичности НЧ PbO на молекулярно-генетическом уровне требуют дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Данная работа была выполнена на самках крыс породы Wistar и не учитывает возможных половых различий. Также данная работа рассматривает исключительно изменение экспрессии генов и не учитывает посттрансляционные механизмы и уровень экспрессии белков анализируемых генов.

Заключение

Ингаляционное воздействие НЧ PbO в концентрации 1,55 ± 0,06 мг/м³ вызывает изменение экспрессии генов, связанных с митохондриальным апоптозом в обонятельной луковице и мозжечке лабораторных крыс, что подтверждается выраженные нейротоксические эффекты НЧ PbO. Также воздействие НЧ PbO изменяет экспрессию апоптотических генов в печени лабораторных животных. Необходимы дальнейшие исследования по воздействию НЧ PbO для уточнения механизмов его токсичности для разработки эффективных санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий, направленных на здоровьесбережение населения.

Литература

(п.п. 2–14, 17–24 см. References)

- Сутункова М.П., Соловьёва С.Н., Чернышов И.Н., Клинова С.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я. и др. Проявления подострой системной токсичности наночастиц оксида свинца при ингаляционной экспозиции крыс. *Токсикологический вестник*. 2020; (6): 3–13. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-3-13> <https://elibrary.ru/grpvna>
- Кикоть А.М., Берёза И.А., Шахихова Д.Р., Рябова Ю.В., Минигалиева И.А. и др. Влияние наночастицы оксида свинца на экспрессию генов антиоксидантной системы и апоптоза в хроническом эксперименте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024; 64(5): 340–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346> <https://elibrary.ru/ukbaat>
- Берёза И.А., Шахихова 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 у лабораторных животных в хроническом эксперименте. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(2): 152–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-152-157> <https://elibrary.ru/pgujba>

References

1. Sutunkova M.P., Solov'yeva 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. *Toksikologicheskii vestnik*. 2020; (6): 3–13. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-3-13> <https://elibrary.ru/gpvhfa> (in Russian)
2. 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. <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1438679>
3. Dobrakowski M., Pawlas N., Kasperekzyk A., Kozłowska A., Olewińska E., Machoń-Grecka A., et al. Oxidative DNA damage and oxidative stress in lead-exposed workers. *Hum. Exp. Toxicol.* 2017; 36(7): 744–54. <https://doi.org/10.1177/0960327116665674>
4. Shimizu K., Horie M., Tabei Y., Kashiwada S. Proinflammatory response caused by lead nanoparticles triggered by engulfed nanoparticles. *Environ. Toxicol.* 2021; 36(10): 2040–50. <https://doi.org/10.1002/tox.23321>
5. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z., Khazdair M.R., Sadeghi M. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 643972. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
6. Collin M.S., Venkatraman S.K., Vijayakumar N., Kanimozh V., Arbaaz S.M., Stacey R.S., et al. Bioaccumulation of lead (Pb) and its effects on human: a review. *J. Hazard. Mater. Adv.* 2022; 7: 100094. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100094>
7. Franco R., Sánchez-Olea R., Reyes-Reyes E.M., Panayiotidis M.I. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois. *Mutat. Res.* 2009; 674(1–2): 3–22. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.11.012>
8. Aouey B., Boukholda K., Gargouri B., Bhatia H.S., Attai A., Kebieche M., et al. Silica nanoparticles induce hepatotoxicity by triggering oxidative damage, apoptosis, and Bax–Bcl2 signaling pathway. *Biol. Trace Elem. Res.* 2022; 200(4): 1688–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02774-3>
9. Abbasi-Oshaghi E., Mirzaei F., Pourjafar M. NLRP3 inflammasome, oxidative stress, and apoptosis induced in the intestine and liver of rats treated with titanium dioxide nanoparticles: *in vivo* and *in vitro* study. *Int. J. Nanomedicine*. 2019; 14: 1919–36. <https://doi.org/10.2147/IJN.S192382>
10. Zhang W., Gao J., Lu L., Bold T., Li X., Wang S., et al. Intracellular GSH/GST antioxidants system change as an earlier biomarker for toxicity evaluation of iron oxide nanoparticles. *NanoImpact*. 2021; 23:100338. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100338>
11. Czabotar P.E., Garcia-Saez A.J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2023; 24(10): 732–48. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00629-4>
12. Ho T., Tan B.X., Lane D. How the other half lives: what p53 does when it is not being a transcription factor. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21(1): 13. <https://doi.org/10.3390/ijms21010013>
13. Aubrey B., Kelly G.L., Janic A., Herold M.J., Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? *Cell Death Differ.* 2018; 25(1): 104–13. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.169>
14. Assar D.H., Mokhbatly A.A., ELazab M.F.A., Ghazy E.W., Gaber A.A., Elbialy Z.I., et al. Silver nanoparticles induced testicular damage targeting NQO1 and APE1 dysregulation, apoptosis via Bax/Bcl-2 pathway, fibrosis via TGF-β/α-SMA upregulation in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2023; 30(10): 26308–26. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-23876-y>
15. 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. *Meditisnaya truda i promyshlennaya ekologiya*. 2024; 64(5): 340–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346> <https://elibrary.ru/ukbaat> (in Russian)
16. 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. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(2): 152–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-152-157> <https://elibrary.ru/rgujba> (in Russian)
17. 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): 214–31. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1685696>
18. Loikkanen J., Chvalova K., Naarala J., Väähäkangas K.H., Savolainen K.M. Pb²⁺-induced toxicity is associated with p53-independent apoptosis and enhanced by glutamate in GT1-7 neurons. *Toxicol. Lett.* 2003; 144(2): 235–46. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(03\)00220-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00220-0)
19. Shafagh M., Rahmani F., Delirezh N. CuO nanoparticles induce cytotoxicity and apoptosis in human K562 cancer cell line via mitochondrial pathway, through reactive oxygen species and P53. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2015; 18(10): 993–1000.
20. Petrache Voicu S.N., Dinu D., Sima C., Hermenean A., Ardelean A., Codrici E., et al. Silica nanoparticles induce oxidative stress and autophagy but not apoptosis in the MRC-5 cell line. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12): 29398–416. <https://doi.org/10.3390/ijms161226171>
21. Fritsch-Decker S., An Z., Yan J., Hansjosten I., Al-Rawi M., Peravali R., et al. Silica nanoparticles provoke cell death independent of p53 and BAX in human colon cancer cells. *Nanomaterials (Basel)*. 2019; 9(8): 1172. <https://doi.org/10.3390/nano9081172>
22. Liu H., Chen C., Wang Q., Zhou C., Wang M., Li F., et al. The oxidative damage induced by lead sulfide nanoparticles in rat kidney. *Mol. Cell. Toxicol.* 2023; 19: 691–702. <https://doi.org/10.1007/s13273-022-00296-0>
23. Li Q., Hu X., Bai Y., Alattar M., Ma D., Cao Y., et al. The oxidative damage and inflammatory response induced by lead sulfide nanoparticles in rat lung. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 60: 213–7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.07.046>
24. Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Le Coustumer P., Večeřa Z., Dočekal B., et al. Sub-chronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0236-y>

Сведения об авторах

Кикоть Анна Михайловна, науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: kikotam@ymrc.ru

Шаихова Даюра Рамильевна, науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: darya.boo@mail.ru

Береза Иван Андреевич, науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: berezaia@ymrc.ru

Минигалиева Ильзира Амировна, доктор биол. наук, зав. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru

Никогосян Карен Мерсонович, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: nikoghosyan@ymrc.ru

Сутункова Марина Петровна, доктор мед. наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия; доцент, зав. каф. гигиены и медицины труда ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. E-mail: sutunkova@ymrc.ru

Information about the authors

Anna M. Kikot, Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <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, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7029-3406> E-mail: darya.boo@mail.ru

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

Ilzira A. Minigalieva, Dsc (Biology), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845> E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru

Karen M. Nikogosyan, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733> E-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru

Marina P. Sutunkova, DSc (Medicine), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation; Associate Professor, Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642> E-mail: sutunkova@ymrc.ru