

Читать
онлайн
Read
onlineУнесихина М.С.¹, Минигалиева И.А.¹, Сутункова М.П.^{1,2}, Кикоть А.М.¹

Метаболомное исследование крови животных после ингаляционного воздействия наночастиц оксида свинца

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия;²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Выбросы при различных технологических процессах и широкое применение наночастиц оксида свинца (НЧ PbO) определяют необходимость оценки их токсичности. Использование методов нецелевой метаболомики крови для изучения воздействия НЧ PbO на организм млекопитающих ранее в литературе не описывалось.

Цель работы — применение метаболомного анализа для изучения субхронического и хронического ингаляционного воздействия НЧ PbO на лабораторных животных.

Материалы и методы. Эксперимент проведён на 50 самках крыс, случайным образом разделённых на равные группы. Часть животных подвергалась ингаляционному воздействию НЧ PbO в течение двух месяцев: опытная группа и контроль. Другая часть животных подвергалась ингаляционному воздействию НЧ PbO в течение восьми месяцев: опытная группа и контроль. Концентрация НЧ PbO в зоне дыхания животных составляла 0,215 мг/м³. Полуколичественный метаболомный анализ крови проводился с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. По результатам метаболомного анализа крови животных после двух месяцев воздействия было выявлено снижение содержания пяти лизофосфатидилхолинов (LPC), трёх лизофосфатидилэтанолламинов (LPE) и увеличение содержания одного LPC. При этом установлено, что воздействие НЧ PbO в той же концентрации в течение восьми месяцев вызывало увеличение содержания пяти LPC, четырёх ацилкарнитинов, двух полиненасыщенных жирных кислот, а также снижение одного LPC. Построенные ROC-кривые комбинации обнаруженных метаболитов имели значение AUC = 0,975 для субхронического воздействия и AUC = 0,948 для хронической экспозиции.

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

Заключение. Метаболомные изменения крови после ингаляционного воздействия НЧ PbO в концентрации 0,215 мг/м³ характеризуются разнонаправленным нарушением липидного обмена на разных сроках, свидетельствующим, вероятно, об аутофагии после субхронического воздействия и апоптозе после хронической экспозиции.

Ключевые слова: метаболиты; наночастицы свинца; токсичность наночастиц; эксперимент *in vivo*

Соблюдение этических стандартов. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 12.07.2022 г.).

Для цитирования: Унесихина М.С., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Кикоть А.М. Метаболомное исследование крови животных после ингаляционного воздействия наночастиц оксида свинца. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(8): 1080–1084. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-8-1080-1084> <https://elibrary.ru/nllhwqu>

Для корреспонденции: Унесихина Мария Сергеевна, e-mail: unesihinams@ymrc.ru

Участие авторов: Унесихина М.С. — сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста, редактирование; Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Кикоть А.М. — редактирование; Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 10.02.2025 / Поступила после доработки: 18.06.2025 / Принята к печати: 26.06.2025 / Опубликовано: 25.09.2025

Maria S. Unesikhina¹, Ilzira A. Minigalieva¹, Marina P. Sutunkova^{1,2}, Anna M. Kikot¹

Metabolomic study of animal blood after subchronic and chronic inhalation 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. High emissions from various technological processes and the increasing practical use of lead oxide nanoparticles (NPs PbO) make it relevant to assess their toxicity. The use of non-targeted blood metabolomics methods to study the effects of NPs PbO on mammalian organisms has not previously been described in the literature.

The purpose of this work. To apply metabolomic analysis to study the subchronic and chronic inhaled effects of NPs PbO on laboratory animals.

Materials and methods. The experiment was conducted on fifty female rats randomly divided into equal groups. Some of the animals were exposed to inhaled NPs PbO for 2 months: experimental group and control. Another part of the animals was exposed to inhaled NPs PbO for 8 months: the experimental group and the control. The concentration of NPs PbO in the respiration zone of the animals was 0.215 mg/m³. A semi-quantitative metabolomic blood test was performed using liquid chromatography-mass spectrometry.

Results. According to the results of a metabolomic analysis of animal blood after 2 months of exposure, a decrease in the content of 5 LPC, 3 LPE and an increase in the content of 1 LPC were detected. At the same time, exposure to NPs PbO in the same concentration for 8 months was shown to cause an increase in the content of 5 LPC, 4 acylcarnitines, 2 polyunsaturated fatty acids, as well as a decrease in 1 LPC. The constructed ROC curves for the combination of the detected metabolites had an AUC = 0.975 for subchronic exposure and AUC = 0.948 for chronic exposure.

Limitations. The study was conducted using female Wistar rats with no potential sex differences taken into account.

Conclusion. *Metabolic changes in the blood after inhaled exposure to NPs PbO at a concentration of 0.215 mg/m³ are characterized by a multidirectional violation of lipid metabolism at different periods, probably indicating autophagy after subchronic exposure and apoptosis after chronic exposure.*

Keywords: *metabolites; lead nanoparticles; toxicity of nanoparticles; in vivo experiment*

Compliance with ethical standards. *Ethics approval was provided by the institutional 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: Unesikhina M.S., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Kikot A.M. Metabolomic study of animal blood after subchronic and chronic inhalation exposure to lead oxide nanoparticles. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2025; 104(8): 1080–1084. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-8-1080-1084> <https://elibrary.ru/nlhqwq> (In Russ.)

For correspondence: Maria S. Unesikhina, e-mail: unesihinams@ymrc.ru

Contribution: *Unesikhina M.S. — data collection and processing, draft manuscript preparation, editing; Minigalieva I.A. — study conception and design, editing; Kikot A.M. — editing; Sutunkova M.P. — study conception and design, 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.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: February 10, 2025 / Revised: June 18, 2025 / Accepted: June 26, 2025 / Published: September 25, 2025

Введение

Метабономика изучает низкомолекулярные соединения (метаболиты), необходимые для поддержания гомеостаза организма, и даёт детальное представление о протекающей метаболической перестройке, отражая нарушения до того, как они будут обнаружены на геномном, транскриптомном и протеомном уровнях [1]. На сегодняшний день метаболомные исследования получают широкое распространение в работах, посвящённых изучению воздействия вредных факторов на организм, поскольку уровни метаболитов являются отражением физиологического состояния организма в конкретных условиях внешней среды [2–4].

Известно, что металлические наночастицы, в частности наночастицы оксида свинца (НЧ PbO), способны влиять на метаболические пути, что делает оценку их токсичности актуальной в условиях их широкого применения и распространённости в окружающей среде [5–10]. Наноматериалы на основе оксидов металлов, как правило, обладают низкой стабильностью, подвержены растворению с высвобождением ионов при попадании в биологическую среду, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) и окислительному стрессу клеток [11]. Было показано, что однократное ингаляционное воздействие НЧ PbO в концентрации 0,215 мг/м³ оказывает как общетоксическое, так и цитотоксическое действие на крыс [12], а ингаляционное воздействие НЧ PbO в концентрации 0,215 мг/м³ в течение четырёх месяцев приводит к апоптозу в головном мозге путём регуляции P53 и в печени по пути BAX/BCL-2 [13]. При этом использование методов нецелевой метаболомики крови для изучения влияния НЧ PbO на организм млекопитающих ранее в литературе не описывалось.

Применение метаболомных исследований в медицине труда и гигиене окружающей среды важно для понимания механизмов токсического действия изучаемого фактора и поиска биомаркёров его воздействия, улучшения оценки риска для здоровья и разработки профилактических мер. В связи с чем целью данной работы стало применение метаболомного анализа для изучения субхронического и хронического ингаляционного воздействия НЧ PbO на лабораторных животных.

Материалы и методы

Эксперимент на животных. Эксперимент на лабораторных крысах проведён на базе клиники экспериментальных животных ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, где животные содержались в стандартных условиях при температуре плюс 22 ± 2 °С, цикл «свет — темнота» 12/12 ч. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (про-

токол № 4 от 12.07.2022 г.). В исследовании использовали 50 белых самок крыс, случайным образом разделённых на равные группы. Часть животных подвергалась ингаляционному воздействию НЧ PbO в течение двух месяцев: опытная группа и контроль. Другая часть лабораторных крыс подвергалась ингаляционному воздействию НЧ PbO в течение восьми месяцев: опытная группа и контроль. Концентрация НЧ PbO подобрана с учётом результатов предварительного подострого ингаляционного эксперимента и близка к пороговым значениям [14]. Возраст животных в начале эксперимента ≈ 12–14 нед, масса тела = 248,24 ± 2,47 г. После завершения эксперимента проводили полную декапитацию животных, совмещённую с забором крови. Образцы крови хранили при температуре минус 80 °С до анализа. НЧ PbO генерировали с помощью электрического искрения из свинцового стержня (диаметр 5,6 мм, чистота 99,99%) в атмосфере азота. Поток полученных НЧ Pb, смешиваясь с воздухом, окислялся в НЧ PbO размером 18,2 ± 4,2 нм, которые подавались в экспозиционную башню для воздействия «только нос» (CN Technologies, Westwood, NJ, USA) с автоматической регулировкой всех параметров экспозиции. Лабораторных крыс помещали в рестрейнеры. Контрольные группы дышали чистым воздухом, а опытные группы подвергались воздействию НЧ PbO в концентрации 0,215 мг/м³ четыре часа в день пять раз в неделю в течение двух месяцев либо восьми месяцев в том же режиме. Размер и химическую идентичность НЧ, отобранных на поликарбонатные фильтры, определяли с помощью электронной микроскопии совместно с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией. Для количественной оценки НЧ применяли метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Метаболомное исследование. Пробоподготовку проводили путём смешивания крови с ацетонитрилом в соотношении 1 : 3 на ледяной бане с последующим центрифугированием в течение 15 мин при температуре плюс 4 °С со скоростью 14 000 об./мин, после чего 50 мкл супернатанта отбирали для анализа. Для хромато-масс-спектрометрического анализа использовали жидкостный хроматограф Agilent 1290 Infinity II с колонкой InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 2,1 × 100 мм с зернением 1,9 мкм при температуре колонки плюс 35 °С. Элюирование проводили в градиентном режиме с использованием подвижных фаз: А — вода с 0,1%-й муравьиной кислотой; Б — ацетонитрил с 0,1%-й муравьиной кислотой. Программа градиента со скоростью потока 0,25 мл/мин для проб, полученных после воздействия на животных в течение двух месяцев: 0–10 мин — 5% (Б), 10–40 мин — от 30 до 100% (Б), 40–55 мин — 100% (Б), 55–58 мин — от 100 до 5% (Б), 58–65 мин — 5% (Б). Программа градиента со скоростью потока 0,4 мл/мин для проб, полученных после воздействия на животных в течение восьми месяцев: 0–2 мин — 5% (Б),

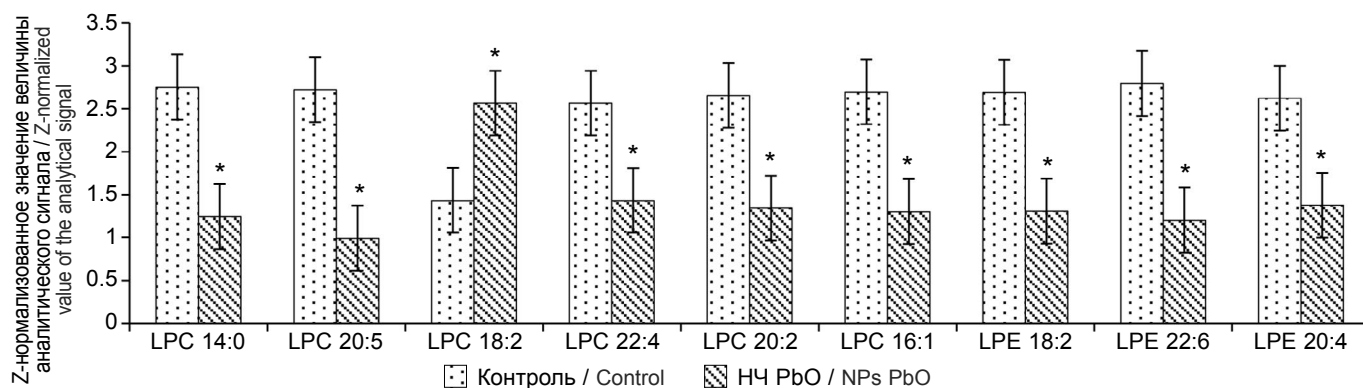


Рис. 1. Метаболиты, содержание которых в крови животных изменилось после двух месяцев ингаляционного воздействия НЧ PbO.

На графике указано среднее значение для группы $\pm$ стандартная ошибка; * – статистически значимое различие $p < 0,05$.

Fig. 1. Metabolites whose content in the blood of animals changed after 2 months of inhaled exposure to NPs PbO: the graph shows the average value for the group $\pm$ standard error; * – statistically significant difference $p < 0.05$.

2–4 мин – от 5 до 30% (Б), 4–24 мин – от 30 до 100% (Б), 24–30 мин – 100% (Б), 30–31 мин – от 100 до 5% (Б), 31–35 мин – 5% (Б). Объём пробы – 5 мкл.

Использовали масс-спектрометр Agilent 6545XT AdvanceBio Q-TOF в режиме сканирования и регистрации положительно заряженных при помощи электрораспылительной ионизации ионов. Сбор данных выполняли с помощью программного обеспечения (ПО) Agilent MassHunter Data Acquisition. С целью аннотации соединений проводили эксперимент МС/МС для получения фрагментных спектров с энергией столкновения 0; 10 и 20 В. Данные обрабатывали в ПО MZmine и Agilent MassHunter Navigator. Аннотацию метаболитов проводили по моноизотопной массе ($m/z < 10$), интенсивности изотопных пиков и библиотекам спектров фрагментации Human Metabolome Database [15], LIPID MAPS [16] и MassBank [17] в ручном режиме.

Статистический анализ. При статистической обработке хромато-масс-спектрометрических данных использовали онлайн-платформу MetaboAnalyst [18]. Для определения различий в уровне содержания метаболитов между группами экспозиции и контроля был использован t -критерий Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$. Построение ROC-кривой осуществляли с помощью алгоритма Random Forests.

Результаты

По результатам метаболомного исследования крови было выявлено достоверное различие в содержании метаболитов между крысами опытной и контрольной групп как после двух, так и после восьми месяцев ингаляционного воздействия НЧ PbO. После двух месяцев воздействия НЧ PbO при сравнении с группой контроля были обнаружены изменения в содержании девяти метаболитов, среди которых были шесть лизофосфатидилхолинов (LPC) и три лизофасфатидилэтанолamina (LPE) (рис. 1).

После восьми месяцев воздействия НЧ PbO при сравнении с группой контроля наблюдались изменения в содержании двенадцати метаболитов: шести LPC, четырёх ацилкарнитинов и двух полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (рис. 2).

Для комбинации метаболитов, изменение которых было обнаружено после каждого срока воздействия НЧ PbO в сравнении с группой контроля, были построены ROC-кривые, где площадь под ROC-кривой (AUC) указывает на отличную ($AUC > 0,9$) способность моделей выбранных метаболитов к распознаванию токсичности ингаляционного воздействия НЧ PbO на лабораторных животных (рис. 3).

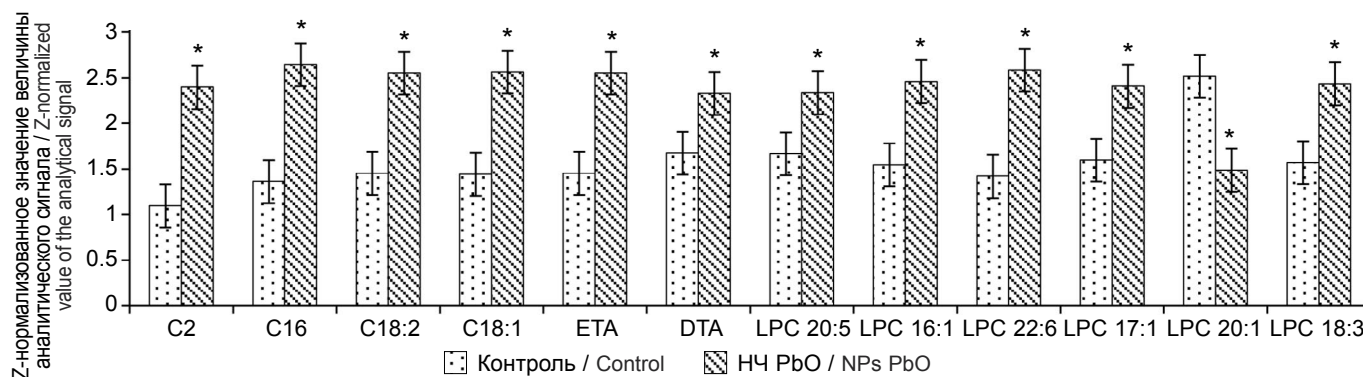


Рис. 2. Метаболиты, содержание которых в крови животных изменилось после восьми месяцев ингаляционного воздействия НЧ PbO.

На графике указано среднее значение для группы $\pm$ стандартная ошибка; * – статистически значимое различие $p < 0,05$; C2 – ацетилкарнитин; C16 – пальмитоилкарнитин; C18:1 – олеоилкарнитин; C18:2 – линолеилкарнитин; ETA – эйкозатриеновая кислота; DTA – докозатриеновая кислота.

Fig. 2. Metabolites whose content in the blood of animals changed after 8 months of inhaled exposure to NPs PbO: the graph shows the average value for the group $\pm$ standard error; * statistically significant difference $p < 0.05$; C2 – acetylcarntine; C16 – palmitoylcarntine; C18:1 – oleoylcarntine; C18:2 – linoleylcarntine; ETA – eicosatrienoic acid; DTA – docosatrienoic acid.

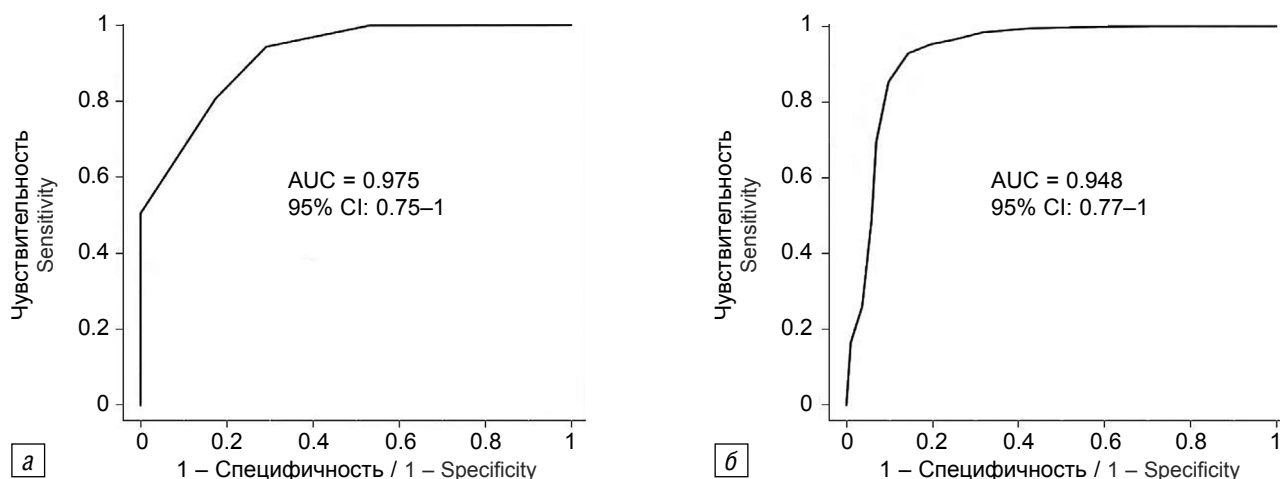


Рис. 3. ROC-кривая для комплекса обнаруженных метаболитов у животных, подвергавшихся ингаляционному воздействию НЧ PbO в течение двух (а) и восьми (б) месяцев; AUC – площадь под ROC-кривой.

Fig. 3. ROC-curve for a complex of detected metabolites in animals exposed to inhaled NPs PbO for (a) 2 months and (б) 8 months; AUC is the area under the ROC-curve.

Обсуждение

В результате проведённого метаболомного исследования крови крыс, подвергнутых ингаляционному воздействию НЧ PbO, было установлено, что в зависимости от длительности воздействия НЧ у животных наблюдались разнонаправленные изменения липидного обмена: при субхроническом воздействии количество липидов снижалось, тогда как при хроническом воздействии повышалось.

Метаболомные изменения в опытной группе животных по сравнению с контрольной после двух месяцев воздействия НЧ PbO могут быть связаны с механизмом аутофагии, который активируется в ответ на различные цитотоксические раздражители и окислительный стресс [19]. Для формирования аутофагических мембран необходимы фосфолипиды, в результате чего через цикл Ландса и (или) цикл Кеннеди LPC и LPE могут использоваться как субстрат для синтеза фосфолипидов [20]. Также ранее сообщалось о защитной роли аутофагии в нейротоксичности свинца [21]. Таким образом, снижение содержания LPC и LPE в крови при субхроническом воздействии НЧ PbO свидетельствует, вероятно, о включении адаптационного механизма аутофагии.

Метаболическая перестройка, наблюдаемая в опытной группе животных после восьми месяцев воздействия НЧ PbO, может являться следствием апоптотических процессов. Повышение уровня LPC и ПНЖК в крови животных связано, вероятно, с деградацией фосфолипидов клеточных мембран, которая происходит при перекисном окислении липидов (ПОЛ) из-за повышенного образования АФК вследствие воздействия НЧ PbO [22]. Установлено, что свободные LPC могут выступать как медиаторы при апоптозе, участвуя в привлечении моноцитарных клеток и макрофагов [23], тогда как ПНЖК способны инициировать апоптоз косвенными или прямыми путями, в том числе подавлением путей выживания клеток и повышением экспрессии генов апоптоза [24]. Высокие же уровни ацилкарнитинов указывают на дисфункцию митохондриального β -окисления и нарушение энергетического обмена. Эти изменения согласуются с тем, что во время апоптоза происходит переключение обмена веществ с липогенеза на окисление жирных кислот [25]. Этот процесс может сопровождаться перегрузкой митохондрий и накоплением продуктов неполного окисления в виде ацилкарнитинов. Таким образом, повышенное содержание LPC, ацилкарнитинов и ПНЖК при хроническом воздействии НЧ PbO может свидетельствовать о более выраженном поражении организма и активации апоптотических процессов.

Полученные данные согласуются с результатами другого исследования, где было выявлено изменение уровня экспрессии апоптотических генов в ткани обонятельной луковицы при хроническом воздействии НЧ PbO в течение восьми месяцев [26]. Также при изучении токсичности свинца в макроформе была показана индуцированная свинцом аутофагия, впоследствии приводящая к активации апоптоза [27].

Построенные ROC-кривые для обоих сроков демонстрируют отличные показатели прогностической способности моделей метаболитов [28]. Так, значение $AUC = 0,975$ для комбинации из девяти обнаруженных метаболитов после двух месяцев экспозиции свидетельствует о том, что эти метаболиты могут рассматриваться как потенциальные биомаркёры эффекта субхронического воздействия НЧ PbO. Значение $AUC = 0,948$ для комбинации из двенадцати обнаруженных метаболитов после восьми месяцев экспозиции показывает, что данные метаболиты могут рассматриваться как потенциальные биомаркёры эффекта хронической экспозиции НЧ PbO.

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

Заключение

В проведённом исследовании были изучены с помощью метаболомики токсические эффекты ингаляционного воздействия на лабораторных животных НЧ PbO в концентрации $0,215 \text{ мг/м}^3$ в течение двух и восьми месяцев. Для разных сроков воздействия НЧ PbO наблюдались разнонаправленные изменения липидного профиля. После субхронического воздействия происходило снижение уровня метаболитов LPC и LPE, что связано, вероятно, с активацией защитного механизма в виде аутофагии. Для хронической экспозиции было описано повышение уровня метаболитов LPC, ПНЖК и ацилкарнитинов, характерное для ПОЛ и нарушения энергетического обмена, что может свидетельствовать о более серьёзных нарушениях и апоптотических процессах. Надёжность описанных метаболомических изменений была проверена с помощью ROC-кривых, где значения AUC для обоих сроков имели отличную предсказательную способность.

Изучение ответных реакций организма в зависимости от концентрации и длительности воздействия НЧ PbO, а также связанных с этим рисков для здоровья необходимо продолжить. Оценка изменений содержания метаболитов позволит определять молекулярные биомаркёры воздействия вредных факторов для совершенствования системы гигиенической оценки.

Литература

(п.п. 1–11, 15–25, 27, 28 см. References)

12. Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Клинова С.В., Рябова Ю.В., Тажигулова А.В., Шабардина Л.В. и др. Оценка острой токсичности наночастиц оксида свинца на крысах при ингаляционной экспозиции. *Здоровье населения и среда обитания* – *ЗНУСО*. 2023; 31(9): 24–30. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30> <https://elibrary.ru/pmuwvc>
13. Берёза И.А., Шаikhova 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): 152–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-152-157> <https://elibrary.ru/pgujba>
14. 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/gpvvha>
26. Кикоть А.М., Берёза И.А., Шаikhova 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): 340–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346> <https://elibrary.ru/ukbaat>

References

1. Johnson C.H., Gonzalez F.J. Challenges and opportunities of metabolomics. *J. Cell. Physiol.* 2012; 227(8): 2975–81. <https://doi.org/10.1002/jcp.24002>
2. Zhang L.J., Qian L., Ding L.Y., Wang L., Wong M.H., Tao H.C. Ecological and toxicological assessments of anthropogenic contaminants based on environmental metabolomics. *Environ. Sci. Ecotechnol.* 2021; 5: 100081. <https://doi.org/10.1016/j.ese.2021.100081>
3. Ochoa-Leite C., Rodrigues S., Ramos A.S., Ribeiro F., Barbosa J., Jerónimo C., et al. Metabolomics and proteomics in occupational medicine: a comprehensive systematic review. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2024; 19(1): 38. <https://doi.org/10.1186/s12995-024-00436-3>
4. Liu L., Wu Q., Miao X., Fan T., Meng Z., Chen X., et al. Study on toxicity effects of environmental pollutants based on metabolomics: A review. *Chemosphere*. 2022; 286(Pt. 2): 131815. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131815>
5. Bratovic A. Synthesis, characterization, applications, and toxicity of lead oxide nanoparticles. In: Chooto P., ed. *Lead Chemistry*. IntechOpen; 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.91362>
6. Tulinska J., Krivosikova Z., Liskova A., Lehotska Mikusova M., Masanova V., Rullerova E., et al. Six-week inhalation of lead oxide nanoparticles in mice affects antioxidant defense, immune response, kidneys, intestine and bones. *Environ. Sci. Nano*. 2022; 9(2): 751–66. <https://doi.org/10.1039/D1EN00957E>
7. Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Chernyshov I.N., Klinova S.V., Gurvich V.B., Shur V.Y., et al. Manifestation of systemic toxicity in rats after a short-time inhalation of lead oxide nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 690. <https://doi.org/10.3390/ijms21030690>
8. Miller A., Drake P.L., Hintz P., Habjan M. Characterizing exposures to airborne metals and nanoparticle emissions in a refinery. *Ann. Occup. Hyg.* 2010; 54(5): 504–13. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meq032>
9. 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>
10. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Ya., et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity *in vivo*. In: Yan B., Zhou H., Gardea-Torresdey J., eds. *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*. Singapore: Springer; 2017: 259–319.
11. Manuja A., Kumar B., Kumar R., Chhabra D., Ghosh M., Manuja M., et al. Metal/metal oxide nanoparticles: Toxicity concerns associated with their physical state and remediation for biomedical applications. *Toxicol. Rep.* 2021; 8: 1970–8. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.11.020>
12. 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. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* – *ZNiSO*. 2023; 31(9): 24–30. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-9-24-30> <https://elibrary.ru/pmuwvc> (in Russian)
13. 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/pgujba> (in Russian)
14. 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. *Toksikologicheskii vestnik*. 2020; (6): 3–13. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-6-3-13> <https://elibrary.ru/gpvvha> (in Russian)
15. HMDB. Available at: <https://hmdb.ca/>
16. LIPID MAPS. Available at: <https://lipidmaps.org/>
17. MassBank. Available at: <https://massbank.eu/MassBank/>
18. MetaboAnalyst 6.0. Available at: <https://www.metaboanalyst.ca/>
19. Lv X.H., Zhao D.H., Cai S.Z., Luo S.Y., You T., Xu B.L., et al. Autophagy plays a protective role in cell death of osteoblasts exposure to lead chloride. *Toxicol. Lett.* 2015; 239(2): 131–40. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.09.014>
20. Dupont N., Chauhan S., Arko-Mensah J., Castillo E.F., Masedunskas A., Weigert R., et al. Neutral lipid stores and lipase PNPLA5 contribute to autophagosome biogenesis. *Cell. Biol.* 2014; 24(6): 609–20. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.02.008>
21. Liu J., Liao G., Tu H., Huang Y., Peng T., Xu Y., et al. A protective role of autophagy in Pb-induced developmental neurotoxicity in zebrafish. *Chemosphere*. 2019; 235: 1050–8. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.06.227>
22. Wu Y., Chen Z., Darwish W.S., Terada K., Chiba H., Hui S.P. Choline and ethanolamine plasmalogens prevent lead-induced cytotoxicity and lipid oxidation in HepG2 cells. *J. Agric. Food Chem.* 2019; 67(27): 7716–25. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02485>
23. Chaurio R.A., Janko C., Muñoz L.E., Frey B., Herrmann M., Gaip U.S. Phospholipids: key players in apoptosis and immune regulation. *Molecules*. 2009; 14(12): 4892–914. <https://doi.org/10.3390/molecules14124892>
24. Montecillo-Aguado M., Tirado-Rodríguez B., Huerta-Yepez S. The involvement of polyunsaturated fatty acids in apoptosis mechanisms and their implications in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(14): 11691. <https://doi.org/10.3390/ijms241411691>
25. Sanchez-Macedo N., Feng J., Faubert B., Chang N., Elia A., Rushing E.J., et al. Depletion of the novel p53-target gene carnitine palmitoyltransferase 1C delays tumor growth in the neurofibromatosis type I tumor model. *Cell Death Differ.* 2013; 20(4): 659–68. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.168>
26. 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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346> <https://elibrary.ru/ukbaat> (in Russian)
27. Li C., Shi L., Peng C., Yu G., Zhang Y., Du Z. Lead-induced cardiomyocytes apoptosis by inhibiting gap junction intercellular communication via autophagy activation. *Chem. Biol. Interact.* 2021; 337: 109331. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109331>
28. Xia J., Broadhurst D.I., Wilson M., Wishart D.S. Translational biomarker discovery in clinical metabolomics: an introductory tutorial. *Metabolomics*. 2013; 9(2): 280–99. <https://doi.org/10.1007/s11306-012-0482-9>

Сведения об авторах

Унесихина Мария Сергеевна, мл. науч. сотр. отд. молекулярной биологии и электронной микроскопии ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: unesihinams@ymrc.ru

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

Сутункова Марина Петровна, доктор мед. наук, директор ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: sutunkova@ymrc.ru

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

Information about the authors

Maria S. Unesikhina, junior 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/0000-0002-5576-365X> E-mail: unesihinams@ymrc.ru

Ilzira A. Minigalieva, DSc (Biology), head, 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

Marina P. Sutunkova, DSc (Medicine), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642> E-mail: sutunkova@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, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8794-7288> E-mail: kikitam@ymrc.ru