

Читать
онлайнRead
online

Егорова О.В., Котнова А.П., Горенская О.В., Аверьянова Н.С., Илюшина Н.А.

Нестабильность генома и клеточная гибель при действии фунгицида из класса фталимидов на лимфоциты человека *in vitro*

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Исследования генотоксической активности каптана *in vitro* демонстрируют противоречивые результаты, свидетельствующие как о наличии, так и об отсутствии его ДНК-повреждающей активности. Типы повреждений ДНК, индуцированные каптаном, до настоящего времени окончательно не изучены.

Цель работы — исследование geno- и цитотоксических эффектов каптана с помощью метода ДНК-комет и ферментов репарации ДНК, а также анализа разных форм гибели лимфоцитов периферической крови.

Материалы и методы. Оценку генотоксических эффектов каптана проводили в условиях *in vitro* на лимфоцитах человека с использованием модифицированного метода ДНК-комет, в который включали стадию обработки микропрепаратов ферментами репарации ДНК (APE1, Fpg, ENDO III (Nth), USER III, OGG1, hAAG1 и T4 PDG). Анализ форм гибели лимфоцитов в присутствии каптана оценивали с помощью автоматического флуоресцентного клеточного анализатора.

Результаты. Исследование динамики накопления повреждений ДНК выявило статистически значимое увеличение по сравнению с контролем уровня повреждений ДНК после инкубации лимфоцитов в течение 15–120 мин с каптаном в концентрациях 5–25 мкг/мл в отсутствие метаболической активации. Показана зависимость эффекта от концентрации пестицида и времени инкубации. Анализ спектра повреждений ДНК с помощью модифицированного метода ДНК-комет показал, что в условиях *in vitro* при действии каптана наряду с разрывами в молекуле ДНК регистрируются окисленные основания, AP-сайты и урацил. Экспозиция каптаном приводила к развитию цитотоксических эффектов, сопровождающихся статистически значимым снижением доли жизнеспособных клеток, ростом доли клеток в раннем и позднем апоптозе, некрозе. Наблюдаемые эффекты зависели от концентрации каптана в среде и времени экспозиции. По прошествии трёх часов инкубации после воздействия 25 мкг/мл каптана суммарная доля апоптотических клеток достигала 57%, доля некротических клеток — 6%, содержание в среде жизнеспособных лимфоцитов находилось на уровне 37%.

Ограничения исследования. Исследование ограничено оценкой цитотоксичности и генотоксичности фунгицида из класса фталимидов в условиях *in vitro*.

Заключение. Экспозиция каптаном в условиях *in vitro* приводила к образованию разрывов ДНК, окисленных оснований, AP-сайтов и дезаминированию цитозина. Преобладающим типом гибели лимфоцитов вследствие действия каптана *in vitro* являлся апоптоз.

Ключевые слова: фталимиды; метод ДНК-комет *in vitro*; ферменты репарации ДНК; апоптоз; некроз; лимфоциты человека

Соблюдение этических стандартов. Исследование с участием добровольцев одобрено Этическим комитетом ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 29.09.2020 г.). Все участники дали информированное добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Егорова О.В., Котнова А.П., Горенская О.В., Аверьянова Н.С., Илюшина Н.А. Нестабильность генома и клеточная гибель при действии фунгицида из класса фталимидов на лимфоциты человека *in vitro*. Гигиена и санитария. 2025; 104(10): 1341–1348. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-10-1341-1348> <https://elibrary.ru/uifrsv>

Для корреспонденции: Илюшина Наталья Алексеевна, e-mail: ilyushina.na@fncg.ru

Участие авторов: Егорова О.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста; Котнова А.П., Горенская О.В., Аверьянова Н.С. — сбор и обработка материала, редактирование; Илюшина Н.А. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста. 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. Работа выполнена в рамках государственного задания (номер регистрации 121090800086-7).

Поступила: 07.08.2025 / Принята к печати: 15.10.2025 / Опубликовано: 14.11.2025

Olga V. Egorova, Alina P. Kotnova, Olga V. Gorenskaya, Natalia S. Averyanova,
Nataliya A. Ilyushina

Genome instability and cell death under the action of the fungicide from the phthalimide class on human lymphocytes *in vitro*

Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The studies of captan genotoxicity *in vitro* show inconsistent findings, suggesting both the presence and absence of its capacity to induce DNA damage. The specific types of DNA lesions caused by captan remain unclear.

The aim of this work. To study the genotoxic and cytotoxic effects of captan using the enzyme-modified DNA-comet assay, along with an assessment of different forms of cell death in peripheral blood lymphocytes.

Materials and methods. Genotoxic effects of captan were studied *in vitro* on human lymphocytes using a modified protocol of the DNA-comet technique that included the treatment of gel slides with DNA repair enzymes (APE1, Fpg, ENDO III (Nth), USER III, OGG1, hAAG1, and T4 PDG). Analysis of lymphocyte death forms in response to captan exposure was carried out using an automated fluorescent cell analyzer.

Results. Study of the trend in DNA lesion accumulation revealed a statistically significant increase in the DNA damage levels compared to the concurrent controls after incubation of lymphocytes for 15–120 minutes with captan at the concentrations ranging from 5 to 25 µg/mL in the absence of metabolic activation. The effect was found to depend on the pesticide concentration and the incubation time. Analysis of the types of DNA alterations using a modified DNA-comet assay revealed that, in addition to DNA strand breaks, oxidized bases, AP-sites, and uracil are also formed after captan exposure *in vitro*. Treatment of lymphocytes with captan resulted in cytotoxic effects characterized by a statistically significant decrease in viable cell proportions, increase in fractions of early and late apoptotic cells, and

necrosis. These effects were dependent on the concentration of captan and exposure duration. After 3 hours of exposure to 25 µg/mL captan, the total proportion of apoptotic cells reached 57%, the proportion of necrotic cells was 6%, and the level of viable lymphocytes was 37%.

Limitations. *The study focuses exclusively on assessing the in vitro cytotoxicity and genotoxicity of captan.*

Conclusion. *In vitro exposure of captan induces to the formation of DNA breaks, oxidized bases, AP-sites, and cytosine deamination. Apoptosis was the predominated type of lymphocyte death due to the effect of captan in vitro.*

Keywords: *phthalimides; DNA-comet assay in vitro; DNA repair enzymes; apoptosis; necrosis; human lymphocytes*

Compliance with ethical standards. *The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Scientific Center for Hygiene. F.F. Erisman" of Rospotrebnadzor (Protocol No. 1, September 29, 2020). All participants gave informed voluntary written consent to participate in the study.*

For citation: Egorova O.V., Kotnova A.P., Gorenskaya O.V., Averianova N.S., Ilyushina N.A. Genome instability and cell death under the action of the fungicide from the phthalimide class on human lymphocytes *in vitro*. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(10): 1341–1348. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-10-1341-1348> <https://elibrary.ru/uifrsv> (In Russ.)

For correspondence: Nataliya A. Ilyushina, e-mail: ilyushina.na@fncg.ru

Contribution: *Egorova O.V.* – concept and design of the study; collecting and processing of material; analysis of the results; writing the text; *Kotnova A.P., Gorenskaya O.V., Averianova N.S.* – the collection and processing of material; *Ilyushina N.A.* – concept and design of the study; analysis of the results; writing the text. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Funding. The work was carried out within the framework of state assignment (No. 121090800086-7).

Received: August 7, 2025 / Accepted: October 15, 2025 / Published: November 14, 2025

Введение

N-(трихлорметил(тио)тетрагидрофталимид (каптан) – фунгицид из класса фталимидов, широко применяемый для борьбы с болезнями фруктовых, овощных и декоративных культур. Механизм противогрибкового действия основан на неспецифическом взаимодействии с тиолсодержащими клеточными компонентами, что приводит к токсическому и респираторному стрессу в клетках патогенов [1]. Негативные реакции на нецелевые организмы, в том числе млекопитающих, включают ингибирование биосинтеза ДНК и белков, нарушение структуры клеточных мембран, окислительный и репликативный стресс, повреждение ДНК [2, 3]. В тестах на мышах (но не на крысах) выявлен канцерогенный эффект каптана [1, 4]. Оценка мутагенности данного фталимида свидетельствует о его способности индуцировать обратные генные мутации и хромосомные aberrации в условиях *in vitro*. В экспериментах на животных получены неоднозначные результаты, которые не позволяют сделать заключение о мутагенном потенциале каптана *in vivo* [5–7].

Каптан может поступать в организм человека алиментарным путём, а также при профессиональном воздействии [8]. В большинстве эпидемиологических исследований не обнаружено влияния каптана на здоровье работающих [9, 10]. В работе Presutti R. и соавт. выявлена ассоциация между повышенным риском развития множественной меланомы у фермеров и экспозицией данным пестицидом [11].

Исследования генотоксичности, проведённые нами с помощью ДНК-кометного анализа на клетках печени и костного мозга мышей после перорального введения каптана, не выявили способности данного фунгицида индуцировать повышение уровня разрывов ДНК [12]. В тесте Эймса с использованием как стандартного, так и модифицированного протоколов выявлены статистически значимые зависимости от концентрации ответы, которые подтверждают известные литературные данные о способности этого фунгицида индуцировать обратные генные мутации у бактерий [13, 14]. В наших исследованиях *in vitro* показано, что культивирование каптана с лимфоцитами периферической крови человека приводило к статистически значимому зависимо от концентрации увеличению уровня повреждения ДНК, преимущественно в отсутствие метаболической активации (S9). В условиях метаболической активации не выявлено биологически значимых генотоксических эффектов [15].

Цель работы – исследование гено- и цитотоксических эффектов каптана с помощью модифицированного протокола метода ДНК-комет при использовании ферментов репарации ДНК, а также анализа разных форм гибели лимфоцитов периферической крови.

Материалы и методы

Поскольку ДНК-повреждающее действие каптана на лимфоцитах человека выявлено в отсутствие метаболической активации, исследование цито- и генотоксических эффектов проводили в варианте без добавления S9 [15]. Генотоксические эффекты каптана оценивали в условиях *in vitro*, как описано ранее [16]. В экспериментах использовали лимфоциты семи доноров в возрасте 25–37 лет, которые дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (протокол № 1 от 29.09.2020 г.).

Концентрации каптана в среде составляли 2,5; 5; 10; 12,5 и 25 мкг/мл. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО, содержание которого составляло 1%. Позитивным контролем служил метилметансульфонат (1,4 мкг/мл). В протокол ДНК-кометного анализа дополнительно включали стадию обработки микропрепаратов ферментами репарации ДНК перед проведением электрофореза: APE1, Fpg, ENDO III (Nth), USER III, OGG1, hAAG1 и T4 PDG [17]. После лизиса микропрепаратов в камере Шиффердекера трижды отмывали предварительно охлаждённым до температуры плюс 4–6 °C буфером для ферментативных реакций, содержащим 40 мМ HEPES, 0,1 М KCl, 0,2 мг/мл BSA, pH 8,0. Затем гель-слайды помещали во влажную камеру на лёд, наносили на каждый микропрепарат 50 мкл фермента в буфере для ферментативных реакций (в разведении 10⁻³) и накрывали покровным стеклом. В качестве контроля использовали микропрепараты, на которые наносили только буфер для ферментативных реакций. Для каждой экспериментальной точки готовили по четыре микропрепарата. Гель-слайды инкубировали во влажной камере при температуре плюс 37 °C в течение 30 мин. По окончании инкубации после стадии релаксации проводили электрофорез, как описано в [15]. Уровень повреждений ДНК оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse Ni-U и программного обеспечения Comet Assay IV (Perceptive Instruments Ltd., Великобритания) по показателю «процент ДНК в хвосте комет» (%ДНКхв). На каждом микропрепарате учитывали не менее 100 комет. О наличии сайтов, чувствительных к ферменту, судили согласно подходу, описанному в [18]. Анализ форм гибели лимфоцитов в присутствии каптана оценивали в трёх повторях с помощью автоматического флуоресцентного клеточного анализатора, как описано в [16]. Лимфоциты инкубировали с пестицидом в концентрациях 2,5; 10 и 25 мкг/мл в течение 15; 60 и 180 мин.

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета IBM.SPSS.Statistics.v22. При анализе уровня

разрывов в ДНК определяли среднее от медианных значений показателя «процент ДНК в хвосте комет». Также рассчитывали показатель кратности как отношение средних значений медиан %ДНКхв на обработанных микропрепаратах к средним значениям медиан на микропрепаратах контроля. При анализе разных форм гибели лимфоцитов рассчитывали среднее значение доли клеток в стадиях апоптоза и некроза. Сравнение полученных значений с контролем проводили при помощи критерия Даннетта.

Результаты

Исследование динамики накопления повреждений ДНК при инкубации клеток с каптаном в диапазоне концентраций 2,5–25 мкг/мл в течение 15–120 мин выявило статистически значимое увеличение уровня повреждений ДНК по сравнению с сопутствующим контролем при минимальном времени инкубации 15 мин и концентрации пестицида в среде начиная с 5 мкг/мл (рис. 1). Увеличение концентрации пестицида и времени инкубации приводило к росту показателя %ДНКхв.

Высокий уровень фрагментации ДНК: $8,25 \pm 4,27\%$ (5 мкг/мл); $18,4 \pm 2,21\%$ (10 мкг/мл); $44,98 \pm 7,85\%$ (12,5 мкг/мл) и $58,25 \pm 13,44\%$ (25 мкг/мл) отмечен уже после 30 мин воздействия каптана на лимфоциты человека. Увеличение времени инкубации до 60 и 120 мин приводило к существенному росту фрагментации ДНК при концентрации каптана 25 мкг/мл.

Анализ разных форм клеточной гибели в модельной тест-системе показал, что после 15 мин инкубации в контроле доля живых клеток была на уровне 90,5%, доля клеток в раннем апоптозе составила $8 \pm 0,51\%$, доля клеток в позднем апоптозе и некрозе суммарно не превышала 1,5% (табл. 1).

В присутствии каптана (2,5; 10 и 25 мкг/мл) число живых клеток уменьшалось в 1,2; 1,3 и 5,7 раза соответственно от исходного уровня $1,88 \cdot 10^6 \pm 0,16$ клетки/мл (кл./мл) в отрицательном контроле. Доля лимфоцитов в раннем апоптозе в зависимости от концентрации возрастала в 1,3–2,8 раза по сравнению с сопутствующим контролем ($p < 0,05$).

При экспозиции каптана в течение 60 мин наблюдали дальнейшее снижение жизнеспособности клеток по сравнению с отрицательным контролем, сопровождающееся ростом доли лимфоцитов в раннем апоптозе в 1,8 и 1,9 раза при концентрациях фунгицида 10 и 25 мкг/мл соответственно. При содержании в среде 2,5 и 10 мкг/мл каптана число клеток в позднем апоптозе и некрозе было на уровне сопутствующего контроля, в то время как инкубация в среде, содержащей 25 мкг/мл каптана, приводила к увеличению доли лимфоцитов в позднем апоптозе и некрозе до $6,62 \pm 0,51$ и $11,01 \pm 0,49\%$ соответственно.

Увеличение времени инкубации до 180 мин приводило к дальнейшему развитию цитотоксических эффектов, наиболее выраженным при концентрации каптана в среде 25 мкг/мл: наблюдали снижение числа живых клеток в 6,7 раза от исходного количества $1,21 \cdot 10^6 \pm 0,06$ кл./мл, рост доли клеток в раннем и позднем апоптозе, некрозе по сравнению с контролем до $42,33 \pm 4,86$, $14,9 \pm 0,64$ и $6,05 \pm 0,29\%$ соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2). Суммарная доля апоптотических клеток достигала 57%, при этом содержание в среде жизнеспособных лимфоцитов находилось на уровне 37%.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при действии каптана *in vitro* преобладающим типом гибели лимфоцитов являлся апоптоз.

В модифицированном протоколе ДНК-кометного анализа использовали семь ферментов репарации ДНК, участвующих в распознавании и элиминации окисленных и алкилированных оснований, циклобутановых пиримидиновых димеров, ошибочно спаренного урацила и апуриновых/апириимидиновых сайтов.

Эндонуклеаза APE1 (апуриновая/апириимидиновая эндонуклеаза) участвует в вырезании AP-сайтов, образующихся вследствие распада N-гликозидной связи между

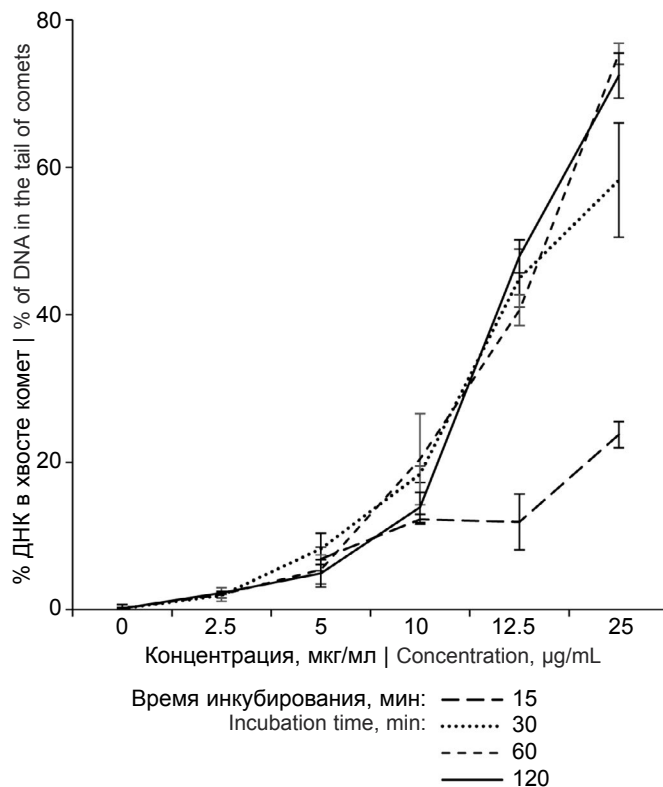


Рис. 1. Зависимость уровня повреждений ДНК в лимфоцитах человека от концентрации каптана при разном времени экспозиции. Указано среднее значение медиан показателя %ДНКхв $\pm$ стандартная ошибка.

Fig. 1. Dependence of DNA damage level in human lymphocytes on captan concentration at different exposure times. There is indicated an average median value of % DNA_{tail} $\pm$ standard error.

азотистым основанием и дезоксирибозой, что приводит к возникновению одноцепочечных разрывов. После обработки микропрепаратов раствором фермента APE1 уровень фрагментации ДНК в лимфоцитах человека при действии каптана в концентрациях 2,5 и 5 мкг/мл достоверно отличался от значений, полученных для контрольных вариантов (табл. 2).

Обработка микропрепаратов Fpg-гликозилазой (формидопиримидингликозилаза), специфичной в отношении широкого ряда окисленных пуринов, приводила к статистически значимому увеличению %ДНКхв. Уровень повреждений ДНК на обработанных гель-слайдах увеличивался в 2,8–8,7 раза по сравнению с контролем в зависимости от концентрации каптана (табл. 3; рис. 3).

Использование ENDO III (Nth), распознающей окисленные пиримидины (включая гликоли тимина и урацила), привело к увеличению уровня фрагментации ДНК после обработки раствором данного фермента по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кратность превышения %ДНКхв находилась в диапазоне 1,2–2,1 в зависимости от концентрации каптана (см. табл. 3; рис. 3).

Обработка микропрепаратов смесью урацил-ДНК-гликозилазы и эндонуклеазы IV (USER III), высвобождающих урацил с образованием однонуклеотидного разрыва, привела к достоверному увеличению показателя %ДНКхв в опытный вариант для всех концентраций по сравнению с сопутствующим контролем в 1,7–2 раза (табл. 4; см. рис. 3).

Повышение уровня фрагментации ДНК в 1,7–2,8 раза по сравнению с контрольными вариантами наблюдали при обработке гель-слайдов 8-гидроксигуанин-ДНК-гликозилазой (OGG1), восстанавливающей 8-оксо-7,8-дигидроксигуанин (8-oxoGua) (см. табл. 4; рис. 3).

Таблица 1 / Table 1

Количество и доля лимфоцитов периферической крови человека с разными формами гибели при действии каптана, $\mu \pm \sigma$
The number and proportion of human peripheral blood lymphocytes with different forms of cell death induced by captan, $\mu \pm \sigma$

Концентрация, мкг/мл Concentration, µg/mL	Показатель Index	Время культивирования, мин Cultivation time, min					
		15		60		180	
		клеток/мл cells/ml	%	клеток/мл cells/ml	%	клеток/мл cells/ml	%
0 (DMSO)	Всего клеток Total cells	$2.07 \cdot 10^6 \pm 0.17$	—	$2.10 \cdot 10^6 \pm 0.05$	—	$1.47 \cdot 10^6 \pm 0.06$	—
	Жизнеспособные клетки Viable cells	$1.88 \cdot 10^6 \pm 0.16$	90.54 ± 0.55	$1.73 \cdot 10^6 \pm 0.06$	81.95 ± 1.17	$1.21 \cdot 10^6 \pm 0.06$	82.09 ± 1.36
	Ранний апоптоз Early apoptosis	$1.65 \cdot 10^5 \pm 0.06$	8.00 ± 0.51	$3.11 \cdot 10^5 \pm 0.19$	14.82 ± 1.13	$2.39 \cdot 10^5 \pm 0.13$	16.50 ± 1.30
	Поздний апоптоз Late apoptosis	$1.94 \cdot 10^4 \pm 0.27$	0.93 ± 0.10	$4.38 \cdot 10^4 \pm 0.02$	2.09 ± 0.04	$1.66 \cdot 10^4 \pm 0.12$	1.13 ± 0.05
	Некроз Necrosis	$1.06 \cdot 10^4 \pm 0.25$	0.52 ± 0.13	$2.43 \cdot 10^4 \pm 0.04$	1.16 ± 0.04	$4.10 \cdot 10^3 \pm 0.59$	0.28 ± 0.04
2,5	Всего клеток Total cells	$1.88 \cdot 10^6 \pm 0.79$	—	$1.40 \cdot 10^6 \pm 0.10$	—	$8.69 \cdot 10^5 \pm 1.64$	—
	Жизнеспособные клетки Viable cells	$1.49 \cdot 10^6 \pm 0.07$	79.35 ± 0.79	$1.13 \cdot 10^6 \pm 0.10$	80.22 ± 1.84	$6.01 \cdot 10^5 \pm 1.38$	68.73 ± 3.48
	Ранний апоптоз Early apoptosis	$1.94 \cdot 10^5 \pm 0.18$	10.31 ± 0.73	$2.22 \cdot 10^5 \pm 0.08$	15.98 ± 1.71	$2.35 \cdot 10^5 \pm 0.23$	27.39 ± 3.11
	Поздний апоптоз Late apoptosis	$1.43 \cdot 10^4 \pm 0.20$	7.60 ± 1.32	$2.37 \cdot 10^4 \pm 0.12$	1.70 ± 0.11	$2.69 \cdot 10^4 \pm 0.29$	3.13 ± 0.32
	Некроз Necrosis	$2.75 \cdot 10^4 \pm 0.13$	2.73 ± 0.001	$2.94 \cdot 10^4 \pm 0.20$	2.10 ± 0.11	$6.43 \cdot 10^3 \pm 0.51$	0.75 ± 0.10
10	Всего клеток Total cells	$1.84 \cdot 10^6 \pm 0.14$	—	$1.91 \cdot 10^6 \pm 0.11$	—	$1.40 \cdot 10^6 \pm 0.15$	—
	Жизнеспособные клетки Viable cells	$1.41 \cdot 10^6 \pm 0.09$	76.62 ± 0.04	$1.30 \cdot 10^6 \pm 0.08$	67.73 ± 0.44	$9.1 \cdot 10^5 \pm 0.19$	65.16 ± 1.37
	Ранний апоптоз Early apoptosis	$3.68 \cdot 10^5 \pm 0.34$	19.99 ± 0.34	$5.30 \cdot 10^5 \pm 0.27$	27.73 ± 0.25	$4.44 \cdot 10^5 \pm 0.69$	31.56 ± 1.69
	Поздний апоптоз Late apoptosis	$3.78 \cdot 10^4 \pm 0.12$	2.06 ± 0.23	$3.52 \cdot 10^4 \pm 0.17$	1.85 ± 0.20	$1.91 \cdot 10^4 \pm 0.09$	1.38 ± 0.18
	Некроз Necrosis	$2.43 \cdot 10^4 \pm 0.10$	1.33 ± 0.08	$5.13 \cdot 10^4 \pm 0.20$	2.69 ± 0.08	$2.66 \cdot 10^4 \pm 0.11$	1.91 ± 0.15
25	Всего клеток Total cells	$4.62 \cdot 10^5 \pm 0.47$	—	$1.44 \cdot 10^6 \pm 0.10$	—	$4.87 \cdot 10^5 \pm 0.03$	—
	Жизнеспособные клетки Viable cells	$3.3 \cdot 10^5 \pm 0.42$	70.72 ± 1.18	$7.8 \cdot 10^5 \pm 0.07$	53.99 ± 1.48	$1.79 \cdot 10^5 \pm 0.21$	36.71 ± 4.49
	Ранний апоптоз Early apoptosis	$1.03 \cdot 10^5 \pm 0.02$	22.36 ± 1.86	$4.08 \cdot 10^5 \pm 0.23$	28.38 ± 0.55	$2.06 \cdot 10^5 \pm 0.25$	42.33 ± 4.86
	Поздний апоптоз Late apoptosis	$1.39 \cdot 10^4 \pm 0.05$	3.02 ± 0.37	$9.49 \cdot 10^4 \pm 0.06$	6.62 ± 0.51	$7.26 \cdot 10^4 \pm 0.26$	14.90 ± 0.64
	Некроз Necrosis	$1.81 \cdot 10^4 \pm 0.30$	3.89 ± 0.24	$1.58 \cdot 10^5 \pm 0.05$	11.01 ± 0.49	$2.95 \cdot 10^4 \pm 0.15$	6.05 ± 0.29

Примечание. $\mu \pm \sigma$ – среднее $\pm$ стандартное отклонение.
Note: $\mu \pm \sigma$ – mean $\pm$ standard error.

Таблица 2 / Table 2

Уровни повреждений ДНК в лимфоцитах человека после обработки микропрепаратов ферментом репарации APE1, $\mu \pm \sigma$
Levels of DNA damage in human lymphocytes after treatment of gel slides with repair enzyme of APE1, $\mu \pm \sigma$

Вариант Test variant	Каптан, мкг/мл Captan, µg/mL					
	0	2,5	5	10	12	25
Контроль Control	1.15 ± 0.68	3.57 ± 0.85	2.28 ± 0.30	11.97 ± 3.54	13.09 ± 1.57	19.47 ± 0.96
Обработка APE1 Treatment of APE1	0.89 ± 0.31	$6.26 \pm 1.81^*$	$7.61 \pm 2.00^*$	9.93 ± 2.16	13.12 ± 1.17	18.10 ± 2.67
Кратность** Fold increase**	—	1.75	3.34	0.83	1.00	0.93

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: $\mu \pm \sigma$ – среднее значение медиан показателя %ДНКхв $\pm$ стандартное отклонение; * – статистически значимое повышение ($p \leq 0,05$); ** – отношение средних значений медиан показателя %ДНКхв на обработанных микропрепаратах к средним значениям медиан на микропрепаратах контроля.
Note: Here and in Tables 3–5: $\mu \pm \sigma$ – average median values of the index %DNAtail $\pm$ standard error. * – Statistically significant increase ($p \leq 0.05$). ** – Ratio of average median values of the index %DNAtail on treated gel slides to those on control ones.

Таблица 3 / Table 3

Уровни повреждений ДНК в лимфоцитах человека после обработки микропрепаратов ферментом репарации Fpg или ENDO III (Nth), $\mu \pm \sigma$

Levels of DNA damage in human lymphocytes after treatment of gel slides with repair enzyme of Fpg or ENDO III (Nth), $\mu \pm \sigma$

Вариант Test variant	Каптан, мкг/мл Captan, $\mu\text{g/mL}$			
	0	5	12	25
Контроль Control	3.32 $\pm$ 2.41	6.98 $\pm$ 1.2	15.08 $\pm$ 1.46	24.1 $\pm$ 3.7
Обработка Fpg Treatment of Fpg	6.96 $\pm$ 0.99	60.4* $\pm$ 24.05	59.95* $\pm$ 5.49	66.81* $\pm$ 6.31
Кратность** Fold increase**	—	8.65	3.60	2.80
Обработка ENDO III (Nth) Treatment of ENDO III (Nth)	5.05 $\pm$ 0.21	14.38* $\pm$ 2.49	22.83* $\pm$ 2.46	29.61* $\pm$ 2.53
Кратность** Fold increase**	—	2.06	1.51	1.20

Таблица 4 / Table 4

Уровни повреждений ДНК в лимфоцитах человека после обработки микропрепаратов ферментом репарации USER III или OGG1, $\mu \pm \sigma$

Levels of DNA damage in human lymphocytes after treatment of gel slides with repair enzyme of USER III or OGG1, $\mu \pm \sigma$

Вариант Test variant	Каптан, мкг/мл Captan, $\mu\text{g/mL}$				
	0	2	5	12	25
Контроль Control	1.41 $\pm$ 0.95	1.81 $\pm$ 1.02	5.17 $\pm$ 2.04	11.91 $\pm$ 3.18	18.02 $\pm$ 2.72
Обработка USER III Treatment of USER III	3.97 $\pm$ 0.77	3.68 $\pm$ 0.74*	10.30 $\pm$ 3.29*	23.74 $\pm$ 2.21*	29.67 $\pm$ 3.68*
Кратность** Fold increase**	—	2.03	1.99	1.99	1.65
Обработка OGG1 Treatment of OGG1	3.97 $\pm$ 0.77	5.09 $\pm$ 0.49*	9.66 $\pm$ 3.71	20.47 $\pm$ 6.87	35.04 $\pm$ 5.02*
Кратность** Fold increase**	—	2.8	1.87	1.72	1.95

Таблица 5 / Table 5

Уровни повреждений ДНК в лимфоцитах человека после обработки микропрепаратов ферментом репарации hAAG1 или T4 PDG, $\mu \pm \sigma$

Levels of DNA damage in human lymphocytes after treatment of gel slides with repair enzyme of hAAG1 or T4 PDG, $\mu \pm \sigma$

Вариант Test variant	Каптан, мкг/мл Captan, $\mu\text{g/mL}$					
	0	1	2	5	10	25
Контроль Control	2.00 $\pm$ 0.50	1.70 $\pm$ 0.43	2.09 $\pm$ 1.15	3.49 $\pm$ 1.51	4.82 $\pm$ 1.33	34.44 $\pm$ 7.32
Обработка hAAG1 Treatment of hAAG1	1.4 $\pm$ 0.43	3.44 $\pm$ 1.80	1.72 $\pm$ 0.32	2.85 $\pm$ 1.13	5.65 $\pm$ 2.51	27.75 $\pm$ 6.57
Кратность** Fold increase**	—	2.02	0.82	0.82	1.17	0.81
Обработка T4 PDG 1 Treatment of T4 PDG 1	0.56 $\pm$ 0.32	1.29 $\pm$ 0.21	1.50 $\pm$ 0.49	1.96 $\pm$ 0.21	8.91 $\pm$ 4.63	38.69 $\pm$ 6.16
Кратность** Fold increase**	—	0.76	0.72	0.56	1.85	1.12

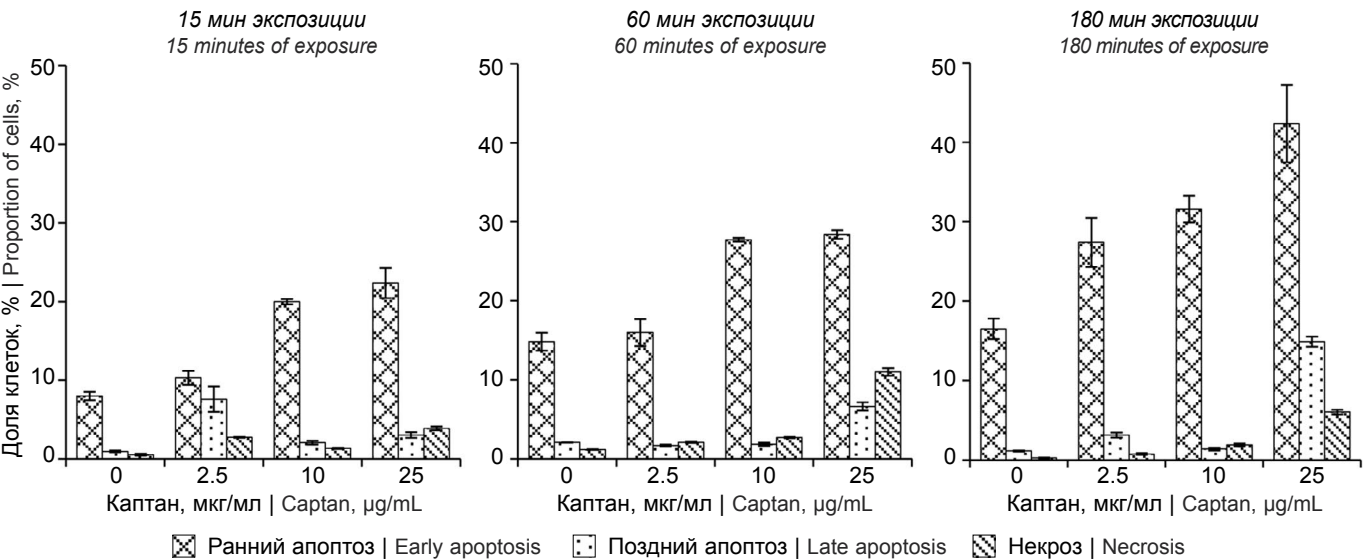


Рис. 2. Доля лимфоцитов периферической крови человека с разными формами гибели при действии каптана. Указано среднее значение доли клеток $\pm$ стандартное отклонение.

Fig. 2. The proportion of human peripheral blood lymphocytes with different forms of death after captan exposure. There is indicated mean value of cell fraction $\pm$ standard deviation.

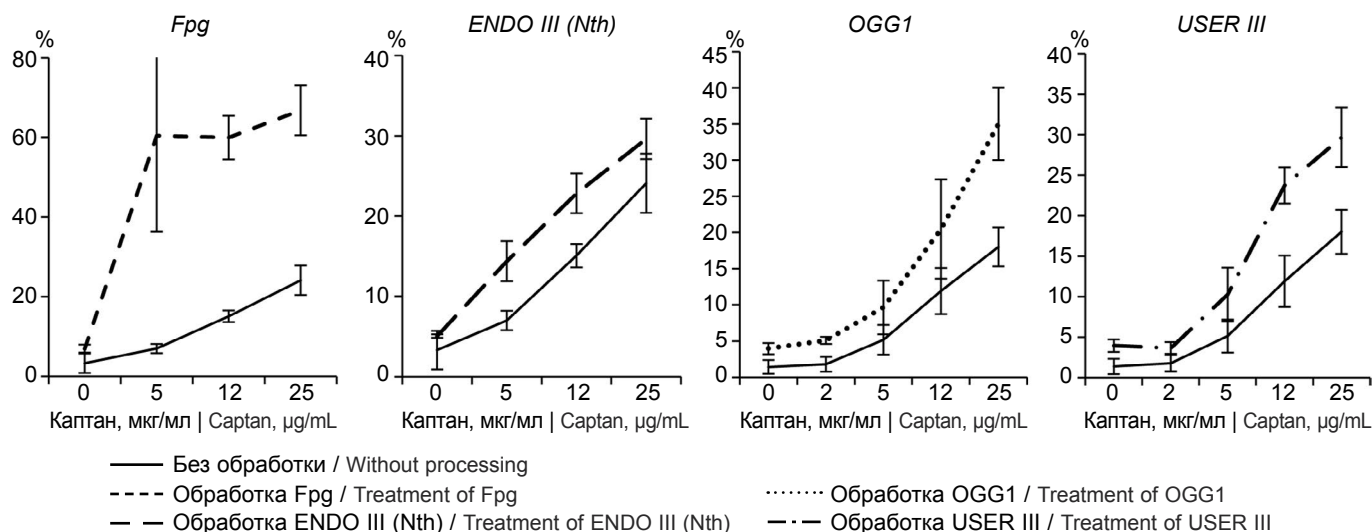


Рис. 3. Уровни повреждений ДНК в лимфоцитах человека при обработке микропрепаратов ферментами репарации. Указано среднее значение медиан показателя %ДНКхв ± стандартное отклонение.

Fig. 3. Levels of DNA damage in human lymphocytes after treatment of gel slides with DNA repair enzymes. There is indicated an average median values of the % DNA_{tail} index ± standard deviation.

Алкиладенин ДНК — гликозилаза человека (hAAG1), монофункциональная ДНК-гликозилаза, которая распознаёт широкий спектр алкилированных пуринов. T4-эндонуклеаза V (T4 PDG) высвобождает цис-син циклобутановые пиримидиновые димеры, образуя AP-сайт. Введение в протокол ДНК-кометного анализа стадии, включающей обработку микропрепаратов hAAG1 или T4 PDG, не привело к достоверному увеличению уровня фрагментации ДНК после инкубирования лимфоцитов с каптаном (табл. 5).

Таким образом, при использовании ферментов репарации ДНК установлено, что основные типы повреждений ДНК, индуцированные каптаном, включают образование AP-сайтов, окисление азотистых оснований (как пуринов, так и пиримидинов) и дезаминирование цитозина, приводящее к образованию урацила в молекуле ДНК.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучали цито- и генотоксические эффекты каптана — пестицида из класса фталимидов. Согласно литературным данным, каптан индуцирует генные мутации у бактерий, грибов и млекопитающих, хромосомные aberrации в клетках млекопитающих и митотические рекомбинации у дрожжей и грибов [19]. Способность каптана индуцировать повреждения ДНК в концентрациях 0,3–1 мМ была продемонстрирована на клетках китайского хомячка V79 [5]. В фибробластах человека обработка каптаном *in vitro* приводила к образованию одно- и двунитевых разрывов ДНК, поперечных сшивок ДНК-белок, активации сенсорных белков ATM и H2AX [2, 3]. В то же время в ранних исследованиях с использованием теста на внеплазменный синтез ДНК в первичных культурах лимфоцитов человека и тимуса крыс, подвергшихся воздействию фолпета или каптана, получены отрицательные результаты [20].

Типы повреждений ДНК, индуцированные каптаном, до настоящего времени окончательно не установлены. Показано, что этот фунгицид связывается в месте контакта праймера с матрицей и ингибирует полимеразную и 3'→5'-экзонуклеазную активность, в то время как 5'-нуклеазная активность усиливается [3]. В ряде работ сообщается об образовании аддуктов ДНК с каптаном в бесклеточных системах [7]. В других исследованиях не было получено доказательств ковалентного связывания каптана с ДНК [21].

В работах [22–24] сообщалось о взаимодействии каптана с ДНК-полимеразой и топоизомеразой II.

Ранее нами было показано, что ДНК-повреждающая активность каптана на лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* проявляется только в отсутствие S9. В условиях метаболической активации биологически значимых генотоксических эффектов не выявлено, что свидетельствует о действии каптана как прямого генотоксиканта [15].

В данной работе после воздействия каптана на лимфоциты человека *in vitro* с использованием модифицированного протокола ДНК-кометного анализа выявлены сайты ДНК, чувствительные к APE1, OGG1, Fpg, ENDO III (Nth) и USER III, но не hAAG1 и T4 PDG. Следовательно, экспозиция каптаном в условиях *in vitro* приводит к образованию окисленных оснований, AP-сайтов и дезаминированию цитозина.

Ранее Fernandez-Vidal A. и соавт. показали на культуре клеток CHO и HeLa, что в результате действия каптана происходит накопление повреждённых оснований ДНК, чувствительных к Fpg, которые репарируются по XRCC1-зависимому пути. Каптан также вызывал репликативный стресс, который характеризовался резким снижением синтеза ДНК из-за замедления продвижения репликационной вилки. Однако нарушение XRCC1-зависимого пути репарации ДНК не приводило к усилению репликативного стресса. Таким образом, по мнению авторов, возможно существование минимум двух независимых механизмов генотоксического действия каптана [25].

Анализ разных форм гибели лимфоцитов с помощью флуоресцентного окрашивания в модельной тест-системе при действии каптана *in vitro* показал, что преобладающим типом гибели лимфоцитов являлся апоптоз: доля апоптотических клеток превышала 55%, доля клеток в стадии некроза составила около 6% при максимальной экспозиции каптана.

Данные о цитотоксических эффектах каптана ограничены немногочисленными публикациями. При остром воздействии каптана на клетки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* наблюдали нарушение целостности мембран, развитие процессов апоптоза и некроза из-за реакции каптана с тиолами и последующего повышения уровня активных форм кислорода [26]. Культивирование лимфоцитов тимуса крыс с каптаном в концентрации 10 и 30 мкМ вызывало апоптотическую и некротическую гибель клеток, которой пред-

шествовало повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и Zn^{2+} и снижение концентрации тиолов в клетке [27]. Цитотоксичность каптана за счёт развития перекисного окисления липидов показана на изолированных гепатоцитах крыс. Значимые эффекты наблюдали после обработки клеток каптаном в концентрации ≥ 25 мкМ. Содержание гидроперекиси фосфатидилолина увеличилось более чем в 300 раз при действии каптана (250–1000 мкМ) [28]. В условиях хронического эксперимента *in vivo* каптан вызывал тканеспецифические цитотоксические эффекты в клетках двенадцатиперстной кишки и кардиальном отделе желудка мышей, что приводило к регенеративной пролиферации и в дальнейшем к развитию опухолей при отсутствии мутагенных эффектов или повреждений ДНК [1].

В основе развития цитотоксичности лежат три ключевых механизма: окислительный стресс, воспаление и геномная нестабильность. Зачастую они являются сопряжёнными процессами, усиливая друг друга [29–31]. Развитие токсиче-

ского стресса в клетках приводит к запуску процессов апоптоза и (или) некроза как за счёт нестабильности генома, так и повреждения внутриклеточных мембран.

Полученные результаты с учётом ранее опубликованных данных позволили предположить, что геномная нестабильность, индуцируемая каптаном, является одним из основных факторов, опосредующих развитие токсических эффектов, которые приводят к гибели клетки преимущественно по пути апоптоза.

Заключение

Анализ спектра повреждений ДНК с помощью модифицированного метода ДНК-комет показал, что в условиях *in vitro* при действии каптана наряду с разрывами в молекуле ДНК регистрируются окислённые основания, АР-сайты и уралли. Преобладающим типом гибели лимфоцитов вследствие действия каптана *in vitro* являлся апоптоз.

Литература

(п.п. 1–7, 9–11, 13, 14, 17–31 см. References)

- Федорова Н.Е., Березняк И.В., Бондарева Л.Г., Добрева Н.И., Егорченкова О.Е., Добрев С.Д. Каптан – проблемы определения в объектах окружающей среды и пищевой продукции. Пути решения. *Химическая безопасность*. 2022; 6(2): 227–42. <https://doi.org/10.25514/CHS.2022.2.23015> <https://elibrary.ru/aiaqjr>
- Аверьянова Н.С., Кара Л.А., Егорова О.В., Илюшина Н.А. Изучение первичных повреждений ДНК в костном мозге мышей при комбинированном действии пестицидов. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(4): 14–21. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-14-21> <https://elibrary.ru/ozitie>
- Gordon E.B., Krieger R., ed. Captan and folpet. In: *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. Elsevier; 2010: 1915–49.
- Snyder R.D. Effects of Captan on DNA and DNA metabolic processes in human diploid fibroblasts. *Environ. Mol. Mutagen.* 1992; 20(2): 127–33. <https://doi.org/10.1002/em.2850200208>
- Moo-Muñoz A.J., Azorín-Vega E.P., Ramírez-Durán N., Moreno-Pérez P.A. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic potential of the captan-based fungicides, chlorothalonil-based fungicides and methyl thiophanate-based fungicides in human fibroblasts BJ. *J. Environ. Sci. Health B*. 2021; 56(10): 877–83. <https://doi.org/10.1080/03601234.2021.1972721>
- Cohen S.M., Gordon E.B., Singh P., Arce G.T., Nyska A. Carcinogenic mode of action of folpet in mice and evaluation of its relevance to humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 2010; 40(6): 531–45. <https://doi.org/10.3109/10408441003742903>
- Final Report on the Safety Assessment of Captan. *J. Am. Coll. Toxicol.* 1989; 8(4): 643–80. <https://doi.org/10.3109/10915818909010526>
- Mouchet F., Gauthier L., Mailhes C., Ferrier V., Devaux A. Comparative evaluation of genotoxicity of captan in amphibian larvae (*Xenopus laevis* and *Pleurodeles waltl*) using the comet assay and the micronucleus test. *Environ. Toxicol.* 2006; 21(3): 264–77. <https://doi.org/10.1002/tox.20180>
- Arce G.T., Gordon E.B., Cohen S.M., Singh P. Genetic toxicology of folpet and captan. *Crit. Rev. Toxicol.* 2010; 40(6): 546–74. <https://doi.org/10.3109/1040844.2010.481663>
- Fedorova N.E., Berezhnyak I.V., Bondareva L.G., Dobrev N.I., Egorchenkova O.E., Dobrev S.D. Captan: problems associated with its identification in environmental objects and food products. Ways of solution. *Химическая безопасность*. 2022; 6(2): 227–42. <https://doi.org/10.25514/CHS.2022.2.23015> <https://elibrary.ru/aiaqjr> (in Russian)
- Greenburg D.L., Rusiecki J., Koutros S., Dosemeci M., Patel R., Hines C.J., et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(10): 1401–7. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9187-9>
- Lebailly P., Devaux A., Pottier D., De Meo M., Andre V., Baldi I., et al. Urine mutagenicity and lymphocyte DNA damage in fruit growers occupationally exposed to the fungicide captan. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60(12): 910–7. <https://doi.org/10.1136/oem.60.12.910>
- Presutti R., Harris S.A., Kachuri L., Spinelli J.J., Pahwa M., Blair A., et al. Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. *Int. J. Cancer*. 2016; 139(8): 1703–14. <https://doi.org/10.1002/ijc.30218>
- Averianova N.S., Kara L.A., Egorova O.V., Ilyushina N.A. The study of primary DNA damage under the combined action of pesticides. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(4): 14–21. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-4-14-21> <https://elibrary.ru/ozitie> (in Russian)
- Царёва А.А., Игнатъев С.Д., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Котнова А.П., Илюшина Н.А. Влияние пестицида из класса фталимидов на лимфоциты периферической крови человека *in vitro*: индукция повреждений ДНК. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(6): 376–84. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-6-376-384> <https://elibrary.ru/orykxh>
- Горенская О.В., Егорова О.В., Аверьянова Н.С., Котнова А.П., Илюшина Н.А. Оценка цитотоксического и генотоксического действия ципродинила *in vitro*. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(6): 348–56. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-6-348-356> <https://elibrary.ru/luveol>
- Egorova O.V., Ilyushina N.A., Rakitskii V.N. Mutagenicity evaluation of pesticide analogs using standard and 6-well miniaturized bacterial reverse mutation tests. *Toxicology in Vitro*. 2020; 69: 105006. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.105006>
- Egorova O.V., Suzina N.E., Ilyushina N.A. Salmonella mutant strains resistant to herbicides – acetohydroxyacid synthase inhibitors and their use at the Ames test. *Toxicol. In Vitro*. 2023; 93: 105699.
- Tsareva A.A., Ignatyev S.D., Egorova O.V., Averianova N.S., Kotnova A.P., Ilyushina N.A. Effect of a phthalimide pesticide on human peripheral blood lymphocytes *in vitro*: induction of DNA damage. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(6): 376–84. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-6-376-384> <https://elibrary.ru/orykxh> (in Russian)
- Gorenskaya O.V., Egorova O.V., Averianova N.S., Kotnova A.P., Ilyushina N.A. Evaluation of the cytotoxic and genotoxic effects of cyprodinil *in vitro*. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(6): 348–56. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-6-348-356> <https://elibrary.ru/luveol> (in Russian)
- Collins A.R., Duthie S.J., Dobson V.L. Direct enzymic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. *Carcinogenesis*. 1993; 14(9): 1733–5. <https://doi.org/10.1093/carcin/14.9.1733>
- Muruzabal D., Collins A., Azqueta A. The enzyme-modified comet assay: Past, present and future. *Food Chem. Toxicol.* 2021; 147: 111865. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111865>
- FAO/WHO. Pesticide residues in food. Captan; 1982. Available at: <https://inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v82pr07.htm>
- Rocchi P., Perocco P., Alberghini W., Fini A., Prodi G. Effect of rat pesticides on scheduled and unscheduled DNA synthesis of rat thymocytes and human lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 1980; 45(2): 101–8. <https://doi.org/10.1007/BF01270907>
- Eastmond D.A. Factors influencing mutagenic mode of action determinations of regulatory and advisory agencies. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2012; 751(1): 46–63. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2012.04.001>
- Couch R.C., Siegel M.R. Interaction of captan and folpet with mammalian DNA and histones. *Pestic. Biochem. Physiol.* 1999; 7: 531–46.
- Dillwith J.W., Lewis R.A. Inhibition of DNA polymerase by captan. *Biochim. Biophys. Acta*. 1982; 696(3): 245–52. [https://doi.org/10.1016/0167-4781\(82\)90054-9](https://doi.org/10.1016/0167-4781(82)90054-9)
- Rahden-Staron I. The inhibitory effect of the fungicides captan and captafol on eukaryotic topoisomerases *in vitro* and lack of recombinogenic activity in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 2002; 518(2): 205–13. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(02\)00107-9](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(02)00107-9)
- Fernandez-Vidal A., Arnaud L.C., Maumus M., Chevalier M., Mirey G., Salles B., et al. Exposure to the fungicide captan induces DNA base alterations and replicative stress in mammalian cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 2019; 60: 286–97. <https://doi.org/10.1002/em.22268>

26. Scariot F.J., Jahn L., Delamare A.P.L., Echeverrigaray S. Necrotic and apoptotic cell death induced by Captan on *Saccharomyces cerevisiae*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2017; 33(8): 159. <https://doi.org/10.1007/s11274-017-2325-3>
27. Inoue T., Kinoshita M., Oyama K., Kamemura N., Oyama Y. Captan-induced increase in the concentrations of intracellular Ca^{2+} and Zn^{2+} and its correlation with oxidative stress in rat thymic lymphocytes. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2018; 63: 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2018.08.017>
28. Suzuki T., Nojiri H., Isono H., Ochi T. Oxidative damages in isolated rat hepatocytes treated with the organochlorine fungicides captan, dichlofluanid and chlorothalonil. *Toxicology*. 2004; 204(2–3): 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.025>
29. Reuter S., Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 49(11): 1603–16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
30. Bartsch H., Nair J. Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006; 391(5): 499–510. <https://doi.org/10.1007/s00423-006-0073-1>
31. Klaunig J.E., Wang Z., Pu X., Zhou S. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011; 254(2): 86–99. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.11.028>

Сведения об авторах

Илюшина Наталья Алексеевна, доктор биол. наук, зав. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: ilushina.na@fncg.ru

Егорова Ольга Валерьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: egorova.ov@fncg.ru

Аверьянова Наталья Сергеевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: averyanova.ns@fncg.ru

Котнова Алина Петровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: kotnova.ap@fncg.ru

Горенская Ольга Владимировна, канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотр. отд. генетической токсикологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, 141014, Мытищи, Россия. E-mail: gorenskaya.ov@fncg.ru

Information about the authors

Nataliya A. Ilushina, DSc (Biology), head, Department of genetic toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9122-9465> E-mail: ilushina.na@fncg.ru

Olga V. Egorova, PhD (Biology), leading researcher, Department of genetic toxicology, Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4748-8771> E-mail: egorova.ov@fncg.ru

Natalia S. Averyanova, PhD (Biology), senior researcher, Department of genetic toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2973-8776> E-mail: averyanova.ns@fncg.ru

Alina P. Kotnova, PhD (Biology), senior researcher, Department of genetic toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4333-9288> E-mail: kotnova.ap@fncg.ru

Olga V. Gorenskaya, PhD (Biology), docent, senior researcher, Department of genetic toxicology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, 141014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0028-2522> E-mail: gorenskaya.ov@fncg.ru