

© ГАБИДИНОВА Г.Ф., ТИМЕРБУЛАТОВА Г.А., УБЕЙКИНА Е.В., САЯГФАРОВА А.А., ФАТХУТДИНОВА Л.М. 2023

Габидинова Г.Ф.¹, Тимербулатова Г.А.^{1,2}, Убейкина Е.В.¹, Саягфарова А.А.¹, Фатхутдинова Л.М.¹

Новые трёхмерные модели *in vitro* для оценки токсичности углеродных нанотрубок

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, Российская Федерация;

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)», 420061, г. Казань, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние годы проявляется интерес к трёхмерным клеточным моделям, которые более точно отражают условия *in vivo* и могут стать альтернативой экспериментам на животных при оценке токсичности наноматериалов. Существует необходимость в разработке 3D-моделей дыхательных путей человека, которые смогут заполнить пробел между традиционными клеточными культурами *in vitro* и лабораторными животными.

Материал и методы. Разработаны моно- и совместные 3D-модели на основе клеток бронхиального эпителия BEAS-2B и фибробластов легких MRC5-SV40. В качестве материалов для исследования использовали очищенные и неочищенные от металлических примесей углеродные нанотрубки (УНТ) российского производства: ОУНТ TUBALL™ и МУНТ Таунит-М. Диапазон исследуемых концентраций включал концентрации, соответствующие реальным производственным экспозициям (0,0006–100 мкг/мл). Для оценки цитотоксичности УНТ в клеточных моделях определяли уровень активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) через 72 ч экспозиции.

Результаты. Цитотоксические эффекты УНТ в 2D- и 3D-клеточных моделях проявились в разных диапазонах концентраций: трехмерная модель клеток бронхиального эпителия оказалась более чувствительной к воздействию УНТ по сравнению с монослойной, тогда как в сфероидной модели фибробластов был отмечен более высокий порог цитотоксичности для многостенных углеродных нанотрубок, по сравнению с традиционной клеточной культурой. В трехмерной совместной культуре клеток значимое повышение ЛДГ наблюдалось, начиная с более высоких концентраций, по сравнению с монокультурами.

Ограничения исследования. Настоящее исследование было ограничено использованием одного типа теста на цитотоксичность при изучении влияния УНТ на клетки дыхательной системы.

Заключение. Разработан способ трехмерного культивирования клеток дыхательной системы человека для моделирования взаимодействия эпителиальных и стромальных клеток нижних дыхательных путей. Традиционные 2D-клеточные модели могут демонстрировать заниженные или завышенные оценки токсичности материалов. Усовершенствованные 3D- модели *in vitro*, приближенные по своим свойствам и морфологии к нативной ткани, обладают большей надёжностью при определении токсических доз и мишени.

Ключевые слова: 3D-модель; наноматериалы; углеродные нанотрубки; *in vitro*; цитотоксичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Для цитирования: Габидинова Г.Ф., Тимербулатова Г.А., Убейкина Е.В., Саягфарова А.А., Фатхутдинова Л.М. Новые трёхмерные модели *in vitro* для оценки токсичности углеродных нанотрубок. *Токсикологический вестник*. 2023; 31(6): 352–362. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2023-31-6-352-362>

Для корреспонденции: Габидинова Гульназ Фаизовна, ассистент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г.Казань. E-mail: gulnaz.gabidinova@kazangmu.ru

Участие авторов: Габидинова Г.Ф. – разработка подходов культивирования трёхмерных моделей, проведение тестов на клетках, обзор литературы, статистическая обработка данных, обобщение полученных результатов, написание текста; Тимербулатова Г.А. – культивирование клеток, проведение тестов на клетках, обобщение полученных результатов, редактирование; Убейкина Е.В. – обзор литературы, культивирование клеток, обработка данных; Саягфарова А.А. – обзор литературы, проведение тестов на клетках, обработка данных; Фатхутдинова Л.М. – дизайн исследования, анализ материала, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-00512. <https://rscf.ru/project/22-25-00512/>

Дата поступления: 09 сентября 2023 / Дата принятия в печать: 03 декабря 2023 / Дата публикации: 29 декабря 2023

Введение

Внедрение наноматериалов в различные отрасли промышленности и медицины представляет собой актуальную и перспективную задачу, однако для обеспечения успешного и безопасного использования необходимо проводить всестороннюю оценку воздействия на окружающую среду и здоровье человека. Углеродные нанотрубки (УНТ), обладающие уникальными физико-химическими свойствами, являются объектом повышенного интереса исследователей и индустрии. Эти материалы демонстрируют высокий потенциал для применения в различных областях, включая производство композитных материалов, строительство, электронику и нанобиотехнологии [1–3]. Одной из ключевых проблем гигиенического сопровождения производственных процессов, связанных с синтезом и применением УНТ, является возможное токсическое воздействие на клетки дыхательной системы, так как ингаляционный путь поступления в данных обстоятельствах является основным.

В соответствии с принципами 3R (снижение – «reduction», уменьшение дистресса – «refinement», замена – «replacement») в отношении экспериментов на лабораторных животных [4], актуальным является переход от исследований на моделях *in vivo* к передовым моделям *in vitro*, воспроизводящим реальные взаимодействия клеток в организме. Эксперименты *in vitro* дают возможность изучить механизмы токсического действия, однако традиционно используемые монослойные культуры клеток имеют существенные ограничения, включая искаженную морфологию клеток и отсутствие межклеточных взаимодействий. В последние годы наблюдается повышенный интерес к трехмерным культурам клеток, которые более точно отражают условия *in vivo* благодаря близкому к реальным условиям микроокружению и функциональной организации. Появляются усовершенствованные трехмерные клеточные модели, приближенные по своим свойствам и морфологии к живому организму и имеющие потенциал в качестве альтернативы испытаниям на животных. Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что существующие трехмерные модели кожи для изучения токсического действия вредных веществ находятся на высоком уровне валидации [5], тогда как модели клеток дыхательных путей ещё требуют дальнейшего изучения.

На основе структурной организации выделяют три основных типа трёхмерных моделей культур клеток [6, 7]:

1) *каркасные системы* – при культивировании данного типа моделей используют структуры, имитирующие внеклеточный матрикс (скаффолд), чтобы создать нативную клеточную микросреду. В данном случае происходит попытка наиболее точно имитировать трехмерную пространственную архитектуру тканей.

2) *бескаркасные системы* – в этом случае агрегация и самосборка клеток происходит естественным образом, без использования какой либо матрицы. Примерами бескаркасных систем являются сфероиды и органоиды, которые культивируют методами «висячей капли», магнитной левитации и с использованием поверхностей с ультранизкой адгезией.

3) *гибридные системы* – данный тип моделей включает синтетическую матрицу и внешние физические опоры, которые способствуют более сложным взаимодействиям между клетками и внеклеточным матриксом.

Бескаркасные системы вызывают наибольший интерес в условиях развития высокопроизводительных подходов к исследованию токсичности, так как позволяют заполнить пробел между традиционными 2D-клеточными культурами и нативными тканевыми структурами *in vivo* без использования каркасов и гидрогелей. Необходимо указать на различия сфероидов и органоидов, заключающиеся в характере используемых клеток [6]. Сфероиды представляют собой трехмерные кластеры клеток, которые растут в форме сферы, прилипая друг к другу. Органоиды – это более сложные 3D-системы, которые могут культивироваться как в бескаркасных условиях, так и с использованием скаффолда, однако главной их отличительной особенностью является включение эмбриональных стволовых клеток, индуцированных стволовых клеток, взрослых стволовых клеток и имитация функционирования органа.

3D-модели клеток предоставляют альтернативную и потенциально более эффективную платформу для тестирования и оценки индуцированных наноматериалами токсических эффектов [8, 9]. В 2011 г. D. Movia и соавт. исследовали цитотоксичность однослойных углеродных нанотрубок (ОУНТ) в 2D- и 3D-моделях макрофагов THP-1 [10]. Было показано, что снижение жизнеспособности клеток и секреция провоспалительных цитокинов оказались менее выраженными в трёхмерной клеточной модели по

сравнению с монослойной, что демонстрирует важность использования тканеподобных многослойных структур, приближенных по свойствам к моделям *in vivo*. Hindman B. с соавторами использовали 3D-модели для изучения фиброгенного потенциала ультрананочастиц с различными физическими свойствами и кристаллического кремнезема [11]. Был проведен анализ с использованием двух- и трехмерных (2D и 3D) *in vitro*-моделей, состоящих из фибробластов легких человека WI38-VA13. В работе использовались УНТ и диоксид кремния; в качестве положительного контроля для индукции дифференцировки фибробластов применялся белок TGF- β 1. УНТ индуцировали дифференцировку миофибробластов как в 2D-, так и в 3D-культурах. Однако 3D-культура позволила более детально исследовать такие процессы, как кластеризация миофибробластов, отложение и перестройка коллагена, деление клеток и сокращение матрикса, которые критически важны для понимания фиброза в *in vivo*-условиях. Kabadi P.K. и соавт. изучали токсическое действие технического углерода, многостенных углеродных нанотрубок (МУНТ) и крокидолитовых асbestовых волокон в 3D-микроткани легкого, выращенной с использованием гидрогеля и состоящей из клеток бронхиального эпителия легких BEAS-2B, фибробластов IMR-90 и макрофагов THP-1 [12]. После воздействия наноматериалов была проведена характеристика жизнеспособности микротканей, а также изучена морфология тканей и экспрессия генов и белков, связанных с воспалением и ремоделированием внеклеточного матрикса. Результаты данного исследования подчеркивают необходимость применения 3D-клеточных моделей в прогнозировании долгосрочных эффектов наноматериалов на легочные ткани: полученные в трехмерных микротканях легких реакции оказались аналогичными результатам, показанным при оценке легочной токсичности на грызунах. В другом исследовании 3D-модель легких, состоящую из клеток альвеолярного эпителия A549, фибробластов MRC5 и макрофагов THP-1, экспонировали к двум типам МУНТ на границе раздела воздух–вода с использованием системы VITROCELL® Cloud [13]. Авторы продемонстрировали инициацию провоспалительных реакций в клеточной модели при отсутствии цитотоксических и профиброгенных эффектов. Также сфероидные модели представляют большой интерес в исследовании взаимодействия УНТ с тканями, так как монослойные модели дают ограниченную

возможность оценки особенностей проникновения наночастиц в разные слои клеток. Показано, что УНТ обладают высокой скоростью проникновения внутрь трёхмерных клеточных структур [14], при этом большую роль в уровне поглощения УНТ клетками и сфероидами играют размер, форма, соотношение сторон, жесткость и состав поверхности частиц [15].

Цель работы – разработка 3D-сфероидной модели лёгочной ткани, состоящей из клеток бронхиального эпителия и фибробластов лёгких человека, для последующей оценки цитотоксичности промышленных углеродных нанотрубок разных типов.

Материал и методы

В качестве клеточных линий для трёхмерного культивирования были выбраны клетки бронхиального эпителия BEAS-2B (Cell Applications, Inc., США) и фибробlastы лёгких человека MRC5-SV40 (клеточная культура любезно представлена Б.В. Черняком, НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ). Взаимодействие выбранных эпителиальных и стромальных клеток в трехмерной совместной культуре имитирует процессы, происходящие в нативной лёгочной ткани, адекватно отражая воздействие вредных веществ на нижние респираторные пути.

Для формирования сфероидов использовали 96-луночные планшеты с поверхностью с низкоадгезионными свойствами и круглым дном (Cell Floater, SPL Lifesciences, Корея), что позволило имитировать приближенные к условиям *in vivo* морфологию клеток и межклеточные контакты (рис. 1, см. на вклейке). При этом разрабатывались способы культивирования 3D-моделей, состоящих из одного типа клеток (монокультуры клеток бронхиального эпителия и монокультуры фибробластов лёгких человека) и двух типов клеток (совместные культуры клеток бронхиального эпителия и фибробластов). Монослойные культуры клеток и сфероиды культивировали в среде DMEM (Панэко, Россия) в инкубаторе при условиях 37 °C, 5% CO₂ и постоянной влажности.

В качестве материалов для исследования использовали очищенные и неочищенные от металлических примесей УНТ российского производства: ОУНТ TUBALL™ (производитель – группа-компания OCSiAl, г. Новосибирск) и МУНТ Таунит-М (производитель – ООО «НаноТехЦентр», г. Тамбов). Диапазон исследуемых концентраций подбирался на основе анализа нетоксических и токсиче-

ских концентраций по результатам других исследований, а также включал концентрации, соответствующие реальным производственным экспозициям [16]. Оценка целостности плазматической мембранны проводилась путём исследования высвобождения фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с помощью набора LDH Assay Kit (Abcam, UK) в культуральной среде клеток, подвергшихся воздействию УНТ в течение 72 ч. В эксперименте использовались 4 концентрации исследуемых УНТ (100, 50, 0,03 и 0,0006 мкг/мл). Клетки без воздействия УНТ использовали в качестве отрицательного контроля, а клетки, подвергшиеся воздействию 1% Triton X-100, – в качестве положительного контроля цитотоксичности. В каждую лунку добавляли 50 мкл образца (2 мкл супернатанта, разведенного буфером до нужного объема) и 50 мкл реакционной смеси. Каждый образец оценивали в 3 повторах. Оптическую плотность определяли на фотометрическом планшетном ридере Multiskan (Thermo Fisher Scientific, США) при указанной в инструкции длине волны (450 нм). Измерение проводили каждые 10 мин в течение 1 ч. Активность фермента ЛДГ рассчитывали по изменению количества восстановленного никотинамидадинуклеотида (НАДН) между 20 и 50 мин. Уровень цитотоксичности (в %) определяли по изменению активности ЛДГ в образцах и рассчитывали с учётом результатов для положительного и отрицательного контроля с помощью приведённого уравнения (1):

$$\text{Цитотоксичность (\%)} = \frac{\text{ЛДГ}_{\text{среднее}} (\text{клетки под воздействием УНТ}) - \text{ЛДГ}_{\text{среднее}} (\text{отрицательный контроль}) \cdot 100}{\text{ЛДГ}_{\text{среднее}} (\text{позитивный контроль}) - \text{ЛДГ}_{\text{среднее}} (\text{отрицательный контроль})} \quad (1)$$

Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 и R [17]. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

3D-модели монокультур и совместной культуры выбранных клеток дыхательной системы человека представляли собой компактные сфероиды, сохраняющие свою морфологию и жизнеспособность на протяжении всего периода инкубирования.

В трёхмерной модели клеток бронхиального эпителия BEAS-2B значимое повышение активности лактатдегидрогеназы по сравнению с контролем было зафиксировано при воздействии МУНТ и ОУНТ во всем диапазоне концентра-

ций 0,0006–100 мкг/мл, включающем концентрации, соответствующие производственным экспозициям – 0,0006 и 0,03 мкг/мл (рис. 2, а). Ранее в наших публикациях были показаны результаты оценки активности ЛДГ в монослоевой культуре клеток BEAS-2B на тех же концентрациях с аналогичным временем экспозиции [18]: в 2D-культуре клеток бронхиального эпителия повышение ЛДГ было продемонстрировано при воздействии неочищенных ОУНТ и МУНТ только в концентрации 100 мкг/мл, а неочищенных ОУНТ – в концентрациях 50 и 100 мкг/мл. Таким образом, сфероиды клеток бронхиального эпителия оказались более чувствительными к воздействию УНТ по сравнению с монослоевыми культурами.

Для сфероидов фибробластов MRC5-SV40 повышение уровня ЛДГ показано при воздействии очищенных и неочищенных ОУНТ на всех исследуемых концентрациях, однако для МУНТ цитотоксические эффекты отмечены только начиная с высокой концентрации, равной 100 мкг/мл (рис. 2, б). При этом в монослоевой 2D-культуре фибробластов MRC5-SV40 значимое увеличение ЛДГ было получено на всех исследуемых концентрациях ОУНТ и МУНТ (0,0006–100 мкг/мл). Таким образом, при изучении цитотоксических эффектов ОУНТ 2D- и 3D-модели фибробластов показали сопоставимые результаты. Для МУНТ цитотоксические эффекты в трехмерной модели проявились на значительно более высоких концентрациях по сравнению с монослоевой культурой клеток, что может быть связано с различиями в проникновении и накоплении МУНТ в зависимости от пространственной организации клеток.

В совместной трехмерной культуре клеток BEAS-2B и MRC5-SV40 УНТ демонстрировали существенно более низкую цитотоксичность в сравнении с экспериментами на 3D-монокультурах: повышение активности ЛДГ было отмечено для МУНТ и неочищенных ОУНТ только в концентрации 100 мкг/мл (рис. 2, в). Можно предположить, что взаимодействие эпителиальных и стромальных клеток и их обмен сигналами ведёт к формированию наиболее приближенного к нативной ткани микроокружения и включения защитных механизмов при воздействии УНТ. Эта закономерность не наблюдалась в случае очищенных ОУНТ, что может быть связано с размерами агломератов или другими механизмами реализации цитотоксичности, что требует дальнейшего исследования.

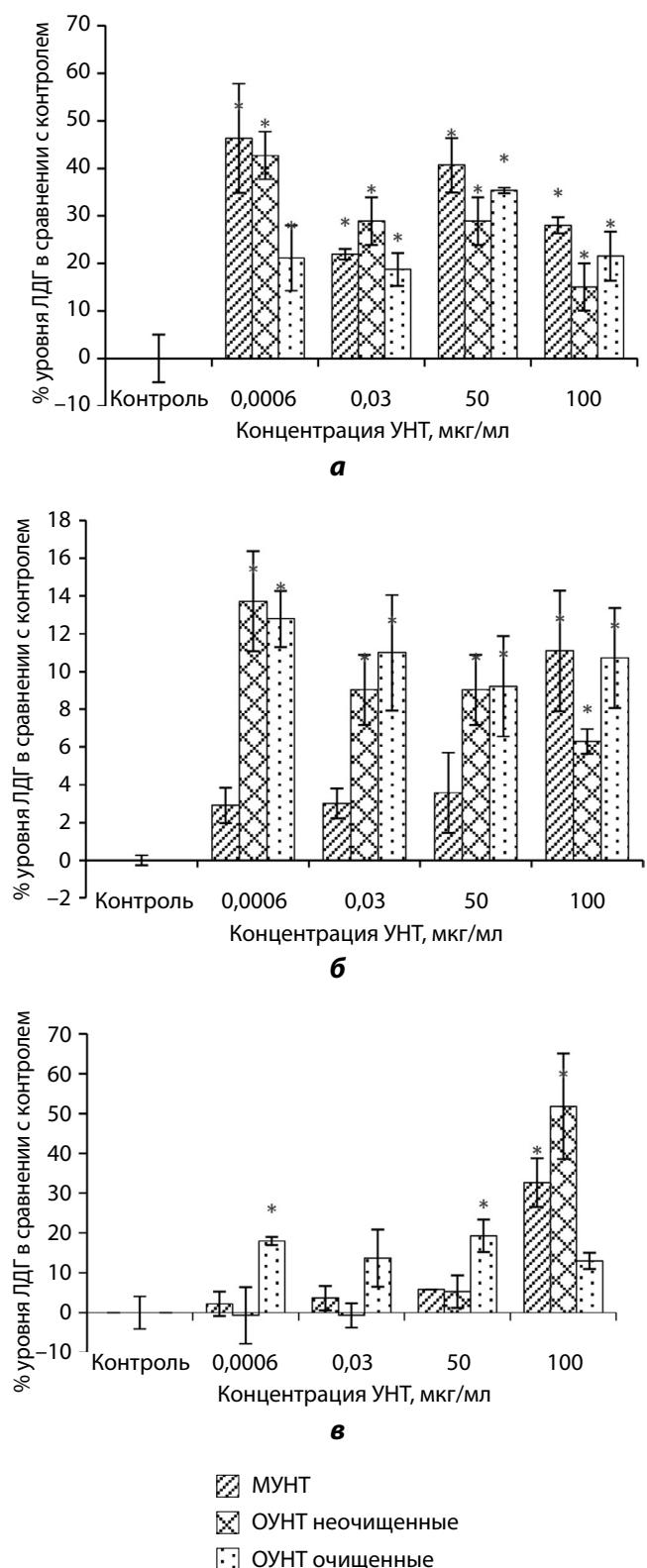


Рис. 2. Цитотоксическая активность исследуемых материалов (по данным ЛДГ-теста) после 72-часовой экспозиции в отношении сфероидов: а – клетки бронхиального эпителия BEAS-2B; б – фибробласты лёгких MRC5-SV40; в – совместная культура клеток BEAS-2B и MRC5-SV40. * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют существенное влияние пространственной архитектуры и морфологии, а также состава клеточных моделей на реализацию цитотоксических эффектов при воздействии углеродных наноматериалов. При этом настоящее исследование было ограничено использованием одного типа теста на цитотоксичность, тогда как применение дополнительных тестов может подтвердить полученные результаты и углубить сложившееся понимание. Культивирование клеток в двумерных или трехмерных условиях может определять особенности захвата и депонирования ими УНТ, а также включение различных сигнальных путей в ответ на токсическое воздействие. Существует необходимость изучения механизмов токсичности, задействованных в клетках в зависимости от условий культивирования (монослойное, трехмерное с одним типом клеток, трехмерное совместное).

Ограничения исследования. Настоящее исследование было ограничено использованием одного типа теста на цитотоксичность при изучении влияния УНТ на клетки дыхательной системы.

Заключение

Разработан способ трехмерного культивирования монокультур и совместной культуры клеток бронхиального эпителия и фибробластов легких человека для моделирования взаимодействия эпителиальных и стромальных клеток нижних дыхательных путей. Принципы культивирования трехмерных клеточных моделей для оценки токсичности углеродных наноматериалов могут быть использованы для решения других задач с учетом клеток-мишеней и особенностей изучаемых материалов.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что традиционные 2D-клеточные модели могут демонстрировать заниженные или завышенные оценки токсичности материалов. Усовершенствованные 3D-модели *in vitro*, приближенные по своим свойствам и морфологии к нативной ткани, обладают большей надежностью при определении токсических доз и мишеней. Такие модели можно рекомендовать для использования с другими методами оценки токсичности материалов, включая генотоксичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eatemadi A., Daraee H., Karimkhanloo H., et al. Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Research Letters*. 2014; 9(1): 393. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-393>
2. Nurazzi N.M., Asyraf M.R.M., Khalina A., et al. Fabrication, Functionalization, and Application of Carbon Nanotube-Reinforced Polymer Composite. An Overview. *Polymers* (Basel). 2021; 13(7): 1047. <https://doi.org/10.3390/polym13071047>
3. Liu Z., Tabakman S., Welsher K., Dai H. Carbon nanotubes in biology and medicine: *In vitro* and *in vivo* detection, imaging and drug delivery. *Nano Res.* 2009; 2(2): 85–120. <https://doi.org/10.1007/s12274-009-9009-8>
4. NANoREG. Grant Agreement Number 310584. Deliverable D 2.06. Validated protocols for test item preparation for key *in vitro* and ecotoxicity studies. Due date of deliverable: 2016/01/31 (approved postponement). Actual submission date: 2016/03/24.
5. Pfuhler S., van Benthem J., Curren R., et al. Use of *in vitro* 3D tissue models in genotoxicity testing: Strategic fit, validation status and way forward. Report of the working group from the 7th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2020; 850–1. 503135. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503135>
6. De Dios-Figueroa G.T., Aguilera-Marquez J.d.R., Camacho-Villegas T.A., Lugo-Fabres P.H. 3D Cell Culture Models in COVID-19 Times: A Review of 3D Technologies to Understand and Accelerate Therapeutic Drug Discovery. *Biomedicines*. 2021; 9(6): 602. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060602>
7. Kronemberger G.S., Carneiro F.A., Rezende D.F., Baptista L.S. Spheroids and organoids as humanized 3D scaffold-free engineered tissues for SARS-CoV-2 viral infection and drug screening. *Artif Organs*. 2021; 45(6): 548–58. <https://doi.org/10.1111/aor.13880>
8. Juarez-Moreno K., Chávez-García D., Hirata G., Vazquez-Duhalt R. Monolayer (2D) or spheroids (3D) cell cultures for nanotoxicological studies? Comparison of cytotoxicity and cell internalization of nanoparticles. *Toxicol In Vitro*. 2022; 85: 105461. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105461>
9. Li J., Diamante G., Ahn I.S., et al. Determination of the nanoparticle- and cell-specific toxicological mechanisms in 3D liver spheroids using scRNAseq analysis. *Nano Today*. 2022; 47: 101652. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2022.101652>
10. Movia D., Prina-Mello A., Bazou D., Volkov Y., Giordani, S. Screening the Cytotoxicity of Single-Walled Carbon Nanotubes Using Novel 3D Tissue-Mimetic Models. *ACS Nano*. 2011; 5(11): 9278–90. <https://doi.org/10.1021/nn203659m>
11. Hindmaier B., Ma Q. Carbon nanotubes and crystalline silica induce matrix remodeling and contraction by stimulating myofibroblast transformation in a three-dimensional culture of human pulmonary fibroblasts: role of dimension and rigidity. *Arch Toxicol*. 2018; 92(11): 3291–305. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2306-9>
12. Kabadi P.K., Rodd A.L., Simmons A.E., Messier N.J., Hurt R.H., Kane A.B. A novel human 3D lung microtissue model for nanoparticle-induced cell-matrix alterations. *Part Fibre Toxicol*. 2019; 16(1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0298-0>
13. Barosova H., Karakocak B.B., Septiadi D., Petri-Fink A., Stone V., Rothen-Rutishauser B. An *In Vitro* Lung System to Assess the Proinflammatory Hazard of Carbon Nanotube Aerosols. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(15): 5335. <https://doi.org/10.3390/ijms2115335>
14. Wang Y., Bahng J.H., Che Q., Han J., Kotov N.A. Anomalously Fast Diffusion of Targeted Carbon Nanotubes in Cellular Spheroids. *ACS Nano*. 2015; 9(8): 8231–8. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b02595>
15. Anisimov R.A., Gorin D.A., Abalymov A.A. 3D Cell Spheroids as a Tool for Evaluating the Effectiveness of Carbon Nanotubes as a Drug Delivery and Photothermal. *Therapy Agents*. C. 2022; 8(4): 56. <https://doi.org/10.3390/c8040056>
16. Тимербулатова Г.А., Дунаев П.Д., Димиев А.М., Габидинова Г.Ф., Хаертдинов Н.Н., Фахруллин Р.Ф., Бойчук С.В., Фатхутдинова Л.М. Сравнительная характеристика различных волокнистых материалов в экспериментах *in vitro*. Казанский медицинский журнал. 2021; 102(4): 501–9. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-501>
17. The R Project for Statistical Computing. URL: <https://www.R-project.org/> (accessed: 13.09.2023).
18. Габидинова Г.Ф., Тимербулатова Г.А., Даминова А.Г., Галлятдинов Ш.Ф., Димиев А.М., Крючкова М.А., Фахруллин Р.Ф., Фатхутдинова Л.М. Оценка воздействия промышленных одностенных и многостенных углеродных нанотрубок на культуру эпителиальных клеток дыхательных путей человека. Гигиена и санитария. 2022; 101(12): 1509–20. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1509-1520>

ОБ АВТОРАХ:

Габидинова Гульназ Фаезовна – ассистент кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, г. Казань, Россия.
E-mail: gulnaz.gabidinova@kazangmu.ru <https://orcid.org/0000-0003-2616-5017>

Тимербулатова Гюзель Абдулхалимовна – старший преподаватель кафедры гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ; врач по общей гигиене отдела коммунальной гигиены и гигиены труда ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», 420012, г. Казань, Россия. E-mail: guzel.timerbulatova@kazangmu.ru <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>

Убейкина Екатерина Владимировна – студент медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, г. Казань, Россия. E-mail: kate.ubeykina.0240@gmail.com <https://orcid.org/0009-0003-1715-4655>

Саягфарова Алсу Айратовна – студент медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, г. Казань, Россия.
E-mail: sayagfarova.alsov@mail.ru <https://orcid.org/0009-0001-1655-306X>

Фатхутдинова Лилия Минвагизовна – доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ, 420012, г. Казань, Россия. E-mail: liliya.fatkutdinova@kazangmu.ru <https://orcid.org/0000-0001-9506-563X>

К статье Г.Ф. Габидиновой и соавт.
To the article by Gulnaz F. Gabidinova et al.

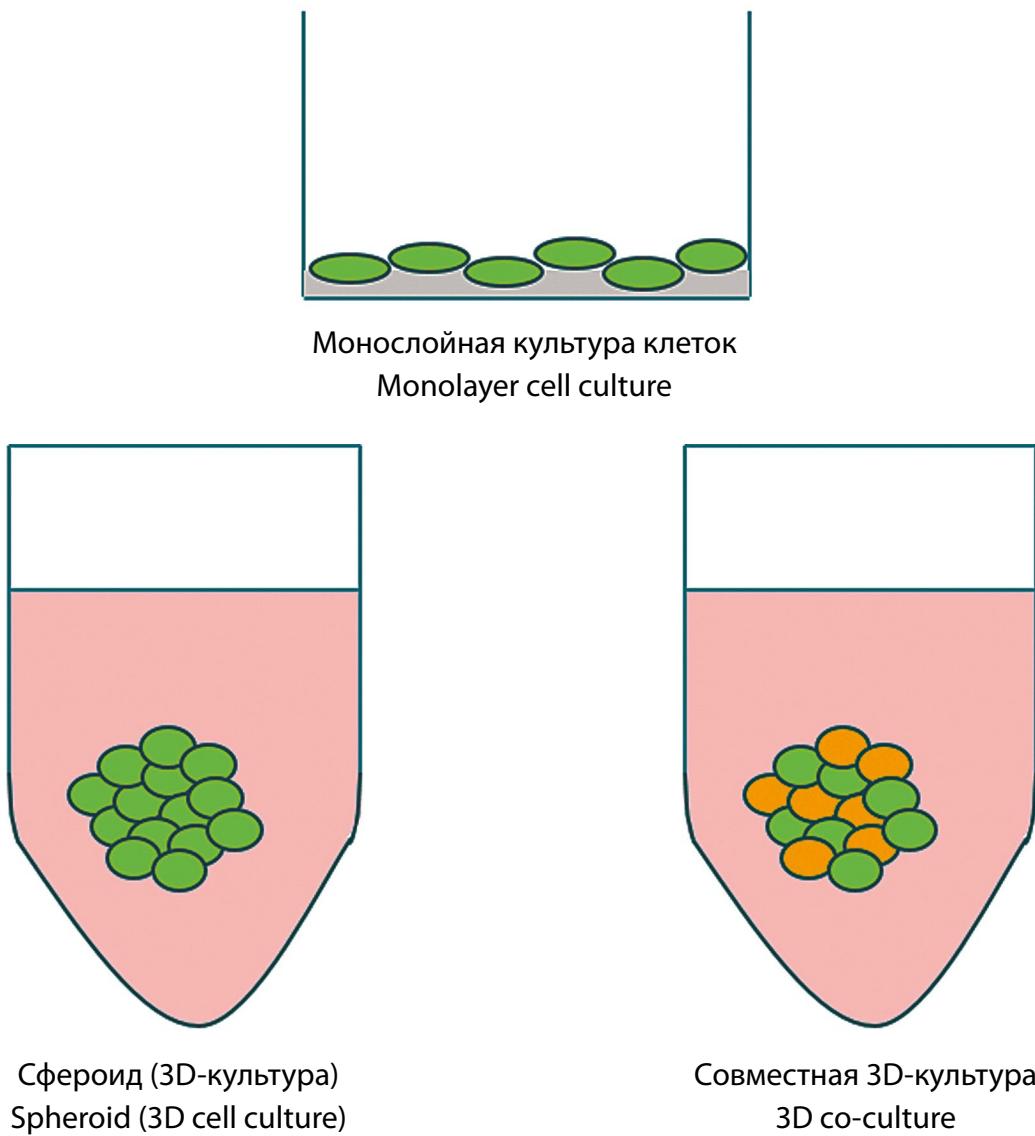


Рис. 1. Схематичное изображение монослойной культуры клеток и трёхмерной сфероидной модели монокультуры и совместной культуры клеток.

Fig. 1. Schematic representation of monolayer cell culture and 3D spheroid model of monoculture and co-culture of cells.