

Минигалиева И.А.<sup>1</sup>, Сутункова М.П.<sup>1</sup>, Клинова С.В.<sup>1</sup>, Кунгурцева А.К.<sup>1</sup>, Валамина И.Е.<sup>2</sup>, Сахаутдинова Р.Р.<sup>1</sup>

## Сравнительная оценка токсического повреждения печени крыс после субхронического воздействия наночастиц разной химической природы

<sup>1</sup>ФБУН «Екатеринбургский медицинский–научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Повышенный риск здоровью рабочих создают частицы наноразмерного диапазона, которые образуются как побочный продукт многих технологических процессов в горнодобывающей и металлургической промышленности. Печень как центр детоксикационных процессов в организме является органом-мишенью при попадании в организм практически любых вредных химических факторов производственной среды, а их воздействие может обуславливать развитие патологических процессов в печени.

**Цель исследования** – изучение особенностей гепатотоксического действия различных элементоксидных наночастиц (ЭО НЧ) на экспериментальной модели *in vivo* при субхроническом воздействии.

**Материал и методы.** Изучена гепатотоксичность ЭО НЧ на крысах. Были проведены 3 эксперимента при повторных внутрибрюшинных введениях наночастиц (НЧ): 1-й эксперимент – PbO, CdO, 2-й – NiO, 3-й – CuO, SeO в суммарных дозах от 4,5 до 72 мг/кг массы тела животного. В каждом из экспериментов была своя контрольная группа. НЧ были получены методом лазерной абляции из чистых металлических пластинок. Оценку гепатотоксичности у крыс проводили после окончания экспериментального периода по следующим показателям: масса печени, биохимические показатели крови, цитологический состав клеток печени и морфометрические параметры в ней.

**Результаты.** Наиболее выраженным гепатотоксическим действием из изученных наночастиц обладали НЧ NiO и НЧ CdO. Вместе с тем и эссенциальные элементы (такие как селен и медь) в форме наночастиц оксидов в изученных дозах оказывали гепатотоксическое действие.

При исследовании печени крыс после повторных внутрибрюшинных введений ЭО НЧ различной химической природы, были обнаружены негативные изменения у всех подопытных животных, наиболее выраженные при экспозиции к НЧ CdO и НЧ NiO. Выраженность биохимических изменений параметров печени не всегда соотносится со структурными нарушениями, выявляемыми гистологическими методами и методами оттисковой цитологии.

**Ограничения исследования.** Исследование ограничено изучением токсических повреждений печени только у одного вида и пола животных с помощью гистологических, цитологических и биохимических параметров.

**Заключение.** Выраженность гепатотоксического действия изученных наночастиц (PbO, CdO, NiO, CuO, SeO) в субхроническом токсикологическом эксперименте на животных зависит от их химической природы.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность; наночастицы; экспериментальные исследования

**Соблюдение этических стандартов.** Экспериментальные исследования были одобрены локальным этическим комитетом учреждения (протоколы № 2 от 01.02.2018 г., № 4 от 01.02.2018 г., № 2 от 20.04.2021 г.)

**Для цитирования:** Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Клинова С.В., Кунгурцева А.К., Валамина И.Е., Сахаутдинова Р.Р. Сравнительная оценка токсического повреждения печени крыс после субхронического воздействия наночастиц разной химической природы. *Токсикологический вестник*. 2025; 33(1): 17–26. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-1-17-26>

**Для корреспонденции:** Клинова Светлана Владиславовна, e-mail: klinovasv@umrc.ru

**Участие авторов:** Минигалиева И.А., Сутункова М.П. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста; Клинова С.В., Кунгурцева А.К. – сбор и обработка данных, подготовка иллюстраций, написание текста; Валамина И.Е. – гистоморфологическая оценка; Сахаутдинова Р.Р. – сбор и обработка данных, подготовка иллюстраций. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 19 июня 2024 / Поступила после доработки: 27 сентября 2024 / Принята в печать: 18 декабря 2024 / Опубликовано: 25 февраля 2025

Ilzira A. Minigalieva<sup>1</sup>, Marina P. Sutunkova<sup>1</sup>, Svetlana V. Klinova<sup>1</sup>, Alexandra K. Kungurtseva<sup>1</sup>,  
Irina E. Valamina<sup>2</sup>, Renata R. Sahautdinova<sup>1</sup>

# Comparative assessment of toxic damage to the rats' liver after subchronic exposure to nanoparticles of different chemical nature

<sup>1</sup>Federal Budgetary Institution of Science "Yekaterinburg Medical and Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Nanoscale particles, which are formed as a by-product of technological processes in the mining and metallurgical industries, pose high risks to workers' health. The liver, as the center of detoxification processes in the body, is a target organ when almost any harmful chemical factors of the production environment enter the body, and their impact can cause the development of pathological processes in the liver.

*The purpose of the study* was to investigate the features of the hepatotoxic effect of various elementoxide nanoparticles (EO NPs) on an experimental *in vivo* model under subchronic exposure.

**Material and methods.** We examined hepatotoxicity of EO NPs in rats in three experiments with repeated intraperitoneal injections of NPs (1) PbO and CdO, (2) NiO, (3) CuO and SeO in total doses from 4.5 to 72 mg/kg body weight. Each experiment had its own control group. NPs were synthesized by laser ablation from pure metal plates. The assessment of hepatotoxicity in rats was carried out after the end of the experimental period according to the following indicators: liver mass, biochemical parameters of blood, cytological composition of liver cells and morphometric parameters in it.

**Results.** Of the NPs studied, NiO NPs and CdO NPs had the most pronounced hepatotoxic effect. At the same time, essential elements (such as selenium and copper) in the form of oxide nanoparticles at the studied doses had a hepatotoxic effect.

**Discussion.** Negative changes were observed following repeated intraperitoneal injections of different element oxide nanoparticles in all experimental animals, the most pronounced being related to exposures to CdO and NiO NPs. Alterations of biochemical parameters did not always correlate with structural damages revealed by histology and imprint cytology.

**Limitations.** The study is limited to examining toxic liver injury in only one animal species and sex.

**Conclusion.** The severity of the hepatotoxic effect of the studied nanoparticles (PbO, CdO, NiO, CuO, SeO) in a subchronic toxicological experiment on animals depends on their chemical nature.

**Keywords:** hepatotoxicity; nanoparticles; experimental studies

**Compliance with ethical standards.** The experimental studies were approved by the local institutional ethics committee (protocols No. 2 of 01.02.2018, No. 4 of 01.02.2018, No. 2 of 20.04.2021).

**For citation:** Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Klinova S.V., Kungurtseva A.K., Valamina I.E., Sahautdinova R.R. Comparative assessment of toxic damage to the rats' liver after subchronic exposure to nanoparticles of different chemical nature. *Toksikologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2025; 33(1): 17–26. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2025-33-1-17-26>

**For correspondence:** Svetlana V. Klinova, e-mail: klinovasv@ymrc.ru

**Authors' contribution:** Minigalieva I.A., Sutunkova M.P. – study concept and design, scientific editing of the text; Klinova S.V., Kungurtseva A.K. – data collection and processing, preparation of figures, writing the text; Valamina I.E. – histomorphological assessment; Sahautdinova R.R. – data collection and processing, preparation of figures. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

Received: June 19, 2024 / Revised: September 27, 2024 / Accepted: December 18, 2024 / Published: February 25, 2025

## Введение

Влияние химических факторов производственной среды на рабочих промышленных предприятий и население, подверженное воздействию загрязнителей среды обитания, может стать причиной развития хронических болезней печени [1]. Токсические гепатопатии зачастую развиваются незаметно и протекают бессимптомно, что является одной из причин выявления их уже на поздних стадиях, характеризующихся развитой клинической симптоматикой и неблагоприятным прогнозом. Признаки поражения печени обычно проявляются у лиц, контактирующих с малыми концентрациями токсических веществ, в виде гепатобилиарного синдрома и функциональной недостаточности. Для рабочих с большим стажем характерно присоединение диспепсического и болевого синдромов [2]. Также для производств характерно загрязнение воздуха рабочих помещений металлооксидными субмикронными и наноразмерными частицами, с которыми связаны особые потенциальные и фактические риски для здоровья человека.

Важно отметить, что наночастицы (НЧ) являются более токсичными в сравнении с микрометровыми аналогами, а предполагаемый их вклад в общий уровень химической нагрузки может достигать от 10 до 70%. Такие частицы образуются преимущественно как побочный продукт технологии. Благодаря размерам НЧ обладают особыми свойствами: значительно большей удельной площадью поверхности, высокой проникающей способностью, оказанием токсических эффектов самими частицами и входящими в их состав элементами после их растворения [3].

Для проведения ранней диагностики профессиональных гепатопатий важно понимать механизмы гепатотоксического действия НЧ, чтобы в дальнейшем замедлить развитие патологических процессов в печени, а также увеличить период трудового долголетия работников.

Гепатотоксичность НЧ различной химической природы и при различных путях их поступления отмечалась многими авторами. К примеру, при длительном пероральном поступлении в организм НЧ железа в печени наблюдаются дистрофические изменения в цитоплазме гепатоцитов, полнокровие сосудов. При этом в течение 5 дней крысы получали три дозировки НЧ: 250 мкг/кг, 500 мкг/кг и 1000 мкг/кг. Поражение печени носило выраженный дозозависимый характер: при увеличении дозы усиливалась выраженность дистрофических изменений в клетках органа, в центральных сосудах и синусоидах венозное полнокровие становилось более выраженным [4].

В другом эксперименте перорально вводили НЧ коллоидного золота диаметром 1–3 нм, 15 нм и 50 нм (концентрация золота 57 мкг/мл) в расчёте 190 мкг/кг массы тела (м.т.) в течение 8 дней. Были выявлены такие изменения в печени, как белковая дистрофия и вакуолизация цитоплазмы клеток. Также отмечено, что характер изменений зависел от размера НЧ: наибольшие повреждения вызывали НЧ размерами 1–3 и 50 нм [5]. Этим же коллективом авторов выявлена взаимосвязь между длительностью введения золотых НЧ (ЗНЧ) и выраженностью их токсического действия. В эксперименте участвовали три группы крыс, получавшие ультрадисперсные частицы размером 2, 15 и 50 нм в течение 8, 16 и 30 дней. Показано, что при увеличении времени экспозиции усиливалось некротическое влияние на гепатоциты [6].

В другом исследовании, также с применением ЗНЧ, животные получали по 1 мл раствора наночастиц золота диаметром 5 и 20 нм, в течение 8 нед внутрижелудочно. Концентрация 5 нм частиц золота составляла  $7 \cdot 10^{13}$  в 1 мл, 20 нм —  $8 \cdot 10^{11}$  в 1 мл. По завершении экспозиции ЗНЧ обнаруживали в небольшом количестве внутри клеток Купфера [7].

Особый интерес представляют результаты, полученные исследователями при внутривенном введении ЗНЧ. Эксперимент проведён на крысах, которым вводили суспензии ЗНЧ диаметрами 15, 50 и 160 нм. Через одни сутки наибольшее количество частиц всех диаметров было зарегистрировано в печени и селезёнке, что сами авторы исследования связывают с высокой проницаемостью сосудов [8]. Схожая тенденция к накоплению НЧ в печени обнаружена при внутримышечном введении НЧ меди. Крысам вводили НЧ меди в дозировке 2 мг/кг один раз в семь дней. В результате концентрация элемента в органе выросла в 2,93 раза уже через одни сутки после введения [9].

Внутрибрюшинное поступление в организм животного НЧ молибдена изменяло морфологическую картину печени. При этом концентрация 1 мг/кг вызвала нарушение кровообращения к 7-м суткам после введения, а патологическое действие дозы 25 мг/кг было заметно уже через одни сутки. В ткани печени появились участки с дистрофическими изменениями клеток. К 7-м суткам гистологическая картина печени отяготилась полнокровием сосудов [10]. Изучали ингаляционное воздействие НЧ оксида свинца в камере типа «всё тело». Концентрация оксида свинца в камерах составляла  $0,956 \cdot 10^6$  НЧ/см<sup>3</sup>, за 11-недельный период животные получили 1,684 мкг/г м.т. Показано, что свинец был

**Моделирование интоксикации в экспериментах *in vivo***  
**Modeling of intoxication in *in vivo* experiments**

Экспериментальное исследование, №	Группа	Число животных, <i>n</i>	Масса животных на начало эксперимента, г	Вводимые объёмы (мл) и концентрации (мг/мл)	Суммарная введённая доза ЭО НЧ, мг/кг	№ протокола локального этического комитета
1	Контроль	12	217,50 ± 7,57	2 мл ДВ	0	№ 2 от 01.02.2018 г.
	CdO, 57 ± 13 нм	12	217,50 ± 6,36	0,2 мл НЧ 0,25 мг/мл + 1,8 мл ДВ	4,5	
	PbO, 50 ± 16 нм	12	222,75 ± 6,38	1 мл НЧ 0,5 мг/мл + 1 мл ДВ	45	
2	Контроль	12	202,31 ± 5,95	2 мл ДВ	0	№ 4 от 01.02.2018 г.
	NiO, 25 нм	12	213,85 ± 3,11	2 мл НЧ 0,5 мг/мл	72	
3	Контроль	12	239,17 ± 4,12	4 мл ДВ	0	№ 2 от 20.04.2021 г.
	SeO, 51 ± 14 нм	12	225,91 ± 3,62	2 мл НЧ 0,25 мг/мл + 2 мл ДВ	36	
	CuO, 21 ± 4 нм	12	230,67 ± 2,91	2 мл НЧ 0,25 мг/мл + 2 мл ДВ	36	

Примечание. ДВ – деионизированная вода; ЭО НЧ – элементоксидные наночастицы.

обнаружен в митохондриях гепатоцитов [11]. Накопление в печени ультрадисперсных частиц показано и при интратрахеальном введении НЧ оксида кадмия в дозе 0,04 мг/кг м.т. и 0,4 мг/кг м.т., 5 дней в неделю, в течение 6 нед [12]. При однократном пероральном введении ультрадисперсных частиц оксида цинка в дозе 2000 мг/кг м.т. в печени обнаружили локальный некроз ткани [13].

*Цель исследования* – проведение сравнительного анализа гепатотоксического действия различных элементоксидных наночастиц (ЭО НЧ) на экспериментальной модели *in vivo* при субхроническом воздействии.

## Материал и методы

Суспензии исследуемых ЭО НЧ были получены методом лазерной абляции, который подробно был описан в наших предыдущих работах [14].

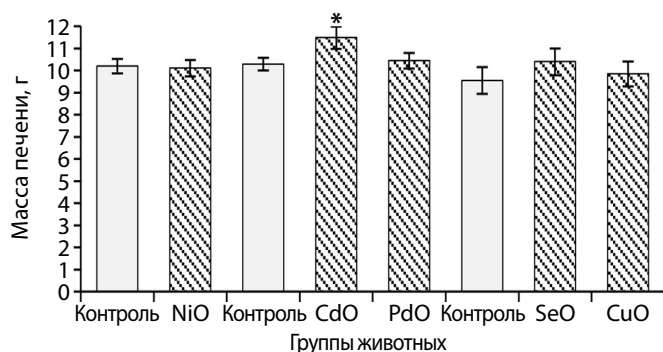
Экспериментальные исследования (ЭИ) проводились на аутбредных белых крысах-самцах возрастом 3–4 мес на начало эксперимента. Масса животных учитывалась на начало эксперимента, при этом разброс массы тела составлял не более чем ± 20%. Субхроническую интоксикацию моделировали путём повторных внутрибрюшинных инъекций 3 раза в неделю в течение 6 нед (всего 18 введений). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с общепринятыми требованиями. Работы одобрены независимым Локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (табл. 1).

Выбор разовых доз исследуемых НЧ был ограничен, с одной стороны, максимальной концен-

трацией стабильных суспензий НЧ, и с другой – индивидуальной переносимостью животными, что уточнялось в предварительных «пилотных» экспериментах. В экспериментах были использованы дозы НЧ, которые приводили к развитию умеренных проявлений интоксикации при субхроническом воздействии без развития выраженных болевых проявлений или смерти животных.

По окончании экспозиционного периода, при эвтаназии методом цервикальной дислокации, осуществлялся забор проб крови. Биохимические показатели определялись на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием соответствующих диагностических наборов. Определяли концентрации общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы (ЩФ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), коэффициент Де Ритиса, билирубина общего, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и холестерина в сыворотке крови. Перед гистологическим и цитологическим исследованиями было проведено препарирование с визуальным осмотром печени, а также зафиксирована её масса.

Гистологическое исследование осуществляли по следующему алгоритму: печень погружали в формалин, в дальнейшем из материала вырезались кусочки толщиной 2–3 мм, которые проводили по спиртам повышающейся концентрации и заливали в парафин. Изготовленные срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрию в гистологических препаратах проводили с использованием сетки Автандилова и компьютерной программы распознавания образов при помо-



Масса печени крыс после экспозиции к различным элементоксидным наночастицам в сравнении с контролем. \* – статистически значимые отличия от соответствующего контроля ( $p < 0,05$ ).

Weight of rats' liver after exposure to various elementoxide nanoparticles in comparison with the control. \* – significant differences from the corresponding control ( $p < 0.05$ ).

щи микроскопа Olympus CX-41 с использованием камеры Olympus Soft Imaging Solution GmbH, Model LC20, а также компьютерной программы LC-Micro.

С поверхности свежепрепарированной печени делали отпечатки тканей на предметном стекле, которые высушивали при комнатной температуре и окрашивали красителем Лейшмана. Клеточный состав и признаки повреждения клеток оценивали под бинокулярным световым микроскопом Carl Zeiss Primo Star с визуализатором USCMOS

при увеличении  $\times 100$  и  $\times 1000$ . При микроскопии подсчитывали 300 клеток.

Статистическую значимость различий между средними арифметическими значениями по группам оценивали с помощью ANOVA с поправкой Бонферрони, выборку предварительно проверяли на нормальность.

## Результаты

По окончании экспериментального периода оценивали массовые показатели тела и печени подопытных животных в сравнении с контрольными. Не было обнаружено статистически значимой разницы в изменении массы печени ни в одной из экспериментальных групп, кроме группы после воздействия «НЧ CdO» ( $p < 0,05$ ) – масса печени увеличилась на 11% в сравнении с контрольной группой животных (см. рисунок).

Под влиянием различных ЭО НЧ в разных ЭИ статистически значимо в сравнении с контролем соответствующего ЭИ наблюдали снижение таких биохимических показателей сыворотки крови крыс, как общий белок, альбумин, ЩФ, АЛТ, ГГТП (табл. 2, 3), за исключением ГГТП после воздействия НЧ CdO, где этот показатель повысился в 3,7 раза. Наибольшей способностью изменять биохимические «печёночные» показатели крови обладали НЧ NiO (см. табл. 3).

Морфологическая картина печени контрольных групп во всех ЭИ соответствовала гистологи-

Таблица 2 / Table 2

### Биохимические показатели сыворотки крови крыс после 18 (на протяжении 6 нед) повторных внутрибрюшинных инъекций суспензий наночастиц NiO, CdO, PbO, SeO или CuO ( $\bar{X} \pm S.e.$ )

#### Biochemical parameters of rat blood serum after 18 (over 6 weeks) repeated intraperitoneal injections of suspensions of NiO NPs, CdO NPs, PbO NPs, SeO NPs or CuO NPs ( $\bar{X} \pm S.e.$ )

Показатель	Группа							
	Контроль	НЧ NiO	Контроль	НЧ CdO	НЧ PbO	Контроль	НЧ SeO	НЧ CuO
Общий белок, г/л	75,25 ± 1,36	72,73 ± 1,48	78,43 ± 1,60	75,72 ± 1,17	75,96 ± 1,45	68,90 ± 1,60	64,40 ± 2,12	68,51 ± 1,15
Альбумин, г/л	38,92 ± 0,86	34,52 ± 0,83*	48,48 ± 0,69	44,01 ± 0,86*	43,18 ± 0,48*	43,35 ± 1,64	42,40 ± 1,29	40,63 ± 0,97
ЩФ, Е/л	240,75 ± 13,37	202,98 ± 8,53*	161,45 ± 9,59	156,43 ± 9,61	158,09 ± 9,36	199,28 ± 9,45	127,76 ± 12,37*	136,47 ± 13,96*
АСТ, Е/л	330,16 ± 59,58	229,09 ± 27,28	200,67 ± 16,97	202,69 ± 13,25	217,40 ± 16,84	237,58 ± 11,74	243,52 ± 13,01	260,47 ± 14,27
АЛТ, Е/л	94,39 ± 13,55	58,75 ± 3,09*	51,15 ± 3,23	48,47 ± 2,55	50,42 ± 3,05	42,96 ± 2,55	46,58 ± 3,76	47,05 ± 3,48
Коэф. Де Ритиса	3,52 ± 0,15	3,83 ± 0,28	3,92 ± 0,21	3,95 ± 0,18	4,40 ± 0,30	5,08 ± 0,38	5,79 ± 0,24	5,22 ± 0,52
Билирубин общий, мкмоль/л	0,87 ± 0,10	0,81 ± 0,08	1,45 ± 0,08	1,31 ± 0,08	1,25 ± 0,09	0,633 ± 0,088	0,79 ± 0,15	0,550 ± 0,050
ЛДГ, Е/л	2961,11 ± 367,27	2670,77 ± 228,89	2760,67 ± 220,52	2603,63 ± 179,82	3133,69 ± 272,27	3312,00 ± 193,39	3138,33 ± 353,53	3644,29 ± 171,10
ГГТП, Е/л	–	–	0,25 ± 0,11	1,18 ± 0,34*	0,63 ± 0,26	0,58 ± 0,28	0,40 ± 0,20	0,50 ± 0,29
Холестерин, ммоль/л	1,69 ± 0,05	1,76 ± 0,13	1,83 ± 0,09	1,66 ± 0,08	1,68 ± 0,08	1,83 ± 0,18	1,740 ± 0,033	1,76 ± 0,15

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: \* – статистически значимое различие с соответствующей группой «контроль», при  $p < 0,05$ .

Таблица 3 / Table 3

**Величины статистически значимых изменений биохимических показателей сыворотки крови после экспозиции к элементоксидным наночастицам**

**Values of statistically significant changes in biochemical parameters of blood serum after exposure to elementoxide nanoparticles (as a percentage of control)**

Показатель	Элементоксидные наночастицы				
	CdO	PbO	NiO	SeO	CuO
Альбумин, г/л	↓ 9,2%	↓ 10,93%	↓ 11,3%	–	–
ЩФ, Е/л	–	–	↓ 15,68%	↓ 31,51%	↓ 35,8%
АЛТ, Е/л	–	–	↓ 37,75%	–	–
ГГТП, Е/л	↑ 370,0%	–	–	–	–

Примечание. ↓ – уменьшение контрольных значений; ↑ – увеличение контрольных значений.

ческой норме: гепатоциты формируют печёночные балки, портальные тракты интактны, цитоплазма гомогенна, ядра хорошо визуализируются. В то же время, после экспозиции к ЭО НЧ мы наблюдали повреждения разной степени выраженности: явные дистрофические и некробиотические изменения в гепатоцитах, рост числа дегенеративно-изменённых гепатоцитов, увели-

чение доли безъядерных гепатоцитов, по данным гистоморфометрических исследований (табл. 4) и результатам оттисковой цитологии (табл. 5). Так, например, изменение гистологической и цитологической картины печени после воздействия НЧ селена, ранее было нами подробно описано в другой статье [15].

Различия морфометрических показателей печени с контролем статистически значимы практически во всех группах (см. табл. 4), но особенно выражено увеличение доли безъядерных гепатоцитов (см. табл. 4).

По результатам цитоморфологического исследования печени методом оттисковой цитологии (см. табл. 5) было показано повышение доли дегенеративно-изменённых гепатоцитов (практически в 2 раза) во всех подопытных группах животных. Снижение в той или иной степени доли нормальных гепатоцитов наблюдали после всех токсических воздействий НЧ, но статистически значимо лишь в группах «НЧ NiO» «НЧ CdO». Процентное соотношение нейтрофилов в сравнении с контрольной группой увеличилось после воздействия НЧ PbO, CdO и снизилось после воздействия НЧ CuO, SeO. Эозинофилия и ста-

Таблица 4 / Table 4

**Морфометрические показатели повреждения гепатоцитов в печени крыс после субхронического воздействия элементоксидных наночастиц ( $\bar{X} \pm S.e.$ )**

**Morphometric indicators of hepatocyte damage in rats' liver after subchronic exposure to elementoxide nanoparticles ( $\bar{X} \pm S.e.$ )**

Показатель	Группа					
	Контроль	НЧ PbO	НЧ CdO	Контроль	НЧ SeO	НЧ CuO
Безъядерные гепатоциты, %	11,38 ± 0,65	14,95 ± 0,90*	22,30 ± 1,79*	8,90 ± 0,57	27,60 ± 1,46*	38,40 ± 1,59*
Двухъядерные гепатоциты, %	3,82 ± 0,43	5,35 ± 0,53*	3,20 ± 0,67	1,00 ± 0,30	0,70 ± 0,30	1,20 ± 0,47
Клетки Купфера, %	10,55 ± 0,36	23,75 ± 1,29*	24,40 ± 1,00*	11,50 ± 0,58	20,50 ± 0,72*	22,91 ± 0,88*

Таблица 5 / Table 5

**Доля клеток разных типов в тканевых отпечатках печени крыс после экспозиции элементоксидным наночастицам, % ( $\bar{X} \pm S.e.$ )**

**Proportion of cells of different types in impression smears of rats' liver after exposure to elementoxide nanoparticles, % ( $\bar{X} \pm S.e.$ )**

Эксперимент, воздействующий фактор	Клетки эпителия протоков	Гепатоциты	Дегенеративно-изменённые гепатоциты	Нейтрофилы	Эозинофилы	Двухъядерные клетки	Купферовские макрофаги
НЧ NiO	7,18 ± 0,72	57,14 ± 3,02*	12,84 ± 0,43*	8,89 ± 0,75	6,74 ± 1,22*	1,00 ± 0,00	3,27 ± 0,28*
Контроль	9,12 ± 0,68	66,67 ± 1,54	6,72 ± 0,51	9,63 ± 1,12	3,73 ± 0,33	1,23 ± 0,22	1,88 ± 0,34
НЧ PbO	7,17 ± 0,48	68,17 ± 3,70	10,67 ± 1,99*	7,50 ± 1,71*	3,00 ± 1,18	1,00 ± 0,00	1,83 ± 0,40
НЧ CdO	7,33 ± 0,61	67,83 ± 3,00*	9,50 ± 0,99*	8,00 ± 1,83*	3,33 ± 0,99	1,00 ± 0,00	2,00 ± 0,63
Контроль	7,20 ± 0,37	75,67 ± 1,23	5,33 ± 0,61	3,67 ± 0,33	3,50 ± 0,43	1,17 ± 0,17	2,00 ± 0,26
НЧ SeO	5,50 ± 0,56	67,83 ± 1,19	11,00 ± 0,73*	5,67 ± 0,67*	4,00 ± 0,516	1,17 ± 0,17	3,83 ± 0,31
НЧ CuO	6,33 ± 0,42	67,00 ± 1,571	11,00 ± 0,632*	5,50 ± 0,62*	3,33 ± 0,61	1,67 ± 0,33	4,00 ± 0,5774
Контроль	6,00 ± 0,683	69,83 ± 0,79	5,33 ± 0,42	8,67 ± 0,33	3,67 ± 0,42	1,50 ± 0,224	3,83 ± 0,31

статистически значимое увеличение Купферовских макрофагов наблюдали лишь после воздействия НЧ NiO.

## Обсуждение

После субхронического воздействия на крыс НЧ NiO статистически значимые сдвиги по сравнению с контролем были обнаружены в 41,2% случаях (7 показателей из 17), после НЧ CdO – в 38,1% (8 показателей из 21), после НЧ PbO – в 28,6% (6 показателей из 21), после НЧ CuO – в 23,8% (5 показателей из 21), после НЧ SeO – в 23,8% (5 показателей из 21). Наиболее выраженным гепатотоксическим действием из изученных НЧ обладали НЧ NiO и НЧ CdO.

По степени изменений показателей сыворотки крови крыс (понижение содержания в сыворотке крови крыс альбумина, ЩФ, АЛТ) действие НЧ NiO было наиболее выраженным по сравнению с другими вводимыми НЧ (PbO, CdO, CuO, SeO). По количеству изменённых показателей сыворотки крови следующим после НЧ NiO являются НЧ CdO. После их введения статистически значимо увеличилась также масса печени.

Как видно из полученных морфометрических данных (см. табл. 4), при воздействии на крыс НЧ PbO, CdO, SeO и CuO процент безъядерных гепатоцитов был статистически значимо повышен в сравнении с контрольной группой животных. Это влияние наиболее выражено после воздействия НЧ CuO и НЧ SeO (доля безъядерных гепатоцитов увеличена более чем в 4,3 раза и 3 раза, соответственно). НЧ CuO быстро растворяются, а растворённая медь легко меняет степень окисления [16]. Эти свойства НЧ CuO приводят к резкому усилению оксидативного стресса во всех органах проникновения, включая печень, что в нашем эксперименте и могло проявиться существенным увеличением доли безъядерных гепатоцитов. Селен же является одним из важнейших эссенциальных элементов. Печень активно участвует в его обмене. Однако было показано, что сами по себе НЧ Se оказывают гепатотоксическое действие [17].

Процент безъядерных гепатоцитов статистически значимо повысился практически в 2 раза в группе крыс после воздействия НЧ CdO (см. табл. 4), в то же время после воздействия НЧ PbO рост безъядерных гепатоцитов был повышен лишь на 31,4% ( $p < 0,05$ ). Известно, что кадмий и свинец являются гепатотоксическими ядами [18–21].

Увеличение доли безъядерных гепатоцитов указывает на усиление апоптотических и некротических процессов в тканях печени из-за повы-

шенного оксидативного стресса, вызываемого наночастицами различной химической природы.

Повышение процента двуядерных гепатоцитов после воздействия НЧ PbO может быть связано с активацией свинцом кальций-зависимой протеинкиназы C в гепатоцитах, функции которой включают клеточное деление и пролиферацию [22]. Ранее было показано, что пикомолярные концентрации  $Pb^{2+}$  активируют протеинкиназу C вместо кальция [23]. При этом известно, что свинец сам может вызвать повреждение ДНК и изменять её метилирование [24]. Рост числа двуядерных гепатоцитов также был показан у мышей после 6-недельного ингаляционного воздействия НЧ PbO [25].

Цитоморфология мазков-отпечатков демонстрирует то же увеличение доли двуядерных гепатоцитов после воздействия НЧ PbO (см. табл. 5). Статистически значимо возрастало количество клеток Купфера, оцененное в мазках-отпечатках крыс после введения НЧ NiO, PbO, CdO, CuO, SeO (см. табл. 4). Рост доли макрофагов Купфера косвенно свидетельствует об усилении процессов апоптоза в клетках печени, поскольку известно, что появление апоптотических телец, образующихся из гепатоцитов, активирует клетки Купфера [26]. Кроме того, рост клеток Купфера был показан в 11-недельном ингаляционном исследовании с НЧ PbO на мышах [11]. Вероятно, общим эффектом для любых наночастиц как инородных агентов является активация печёночных макрофагов.

По данным цитоморфологии, о токсическом воспалении печени после воздействия НЧ CdO и PbO может говорить преимущественно нейтрофильная реакция в цитологических мазках-отпечатках. Аналогичная нейтрофильная реакция была показана ранее после повторных внутрибрюшинных введений солей свинца и кадмия крысам [27].

Если сопоставить между собой исследованные пары элементоксидных НЧ (CdO и PbO, SeO и CuO), можно наблюдать схожесть и различия токсического действия НЧ различной химической природы.

Цитологическая картина после воздействия НЧ CdO и PbO крайне схожа (см. табл. 5). При этом воздействие НЧ CdO приводило к резкому увеличению ГГТП, что может указывать на воспалительные процессы в ткани печени [28]. Особенностью воздействия НЧ PbO является уже упомянутое увеличение доли двуядерных гепатоцитов. Цитологические и биохимические показатели после воздействия НЧ SeO и CuO демонстрировали примерно сопоставимые друг

с другим отклонения от контрольных величин (см. табл. 2, 3, 5). В то же время, наибольший процент безъядерных гепатоцитов наблюдался после воздействия НЧ CuO (см. табл. 4), что может быть связано с выраженными окислительно-восстановительными свойствами меди [29].

По данным оттисковой цитологии, НЧ NiO единственные из исследованных вызывали эозинофилию и статистически значимое увеличение макрофагов Купфера. Никель хорошо известен как агент, увеличивающий сенсibilизацию организма [30].

Таким образом, специфические эффекты гепатотоксичности, оцененные нами по биохимическим, гистоморфометрическим показателям и по данным оттисковой цитологии, показали, что гепатотоксичность наночастиц зависит от их химической природы.

**Ограничения исследования.** Исследование ограничено изучением токсических повреждений печени только у одного вида и пола животных с помощью гистологических, цитологических и биохимических параметров.

## Заключение

Основными механизмами гепатотоксического действия НЧ являются активация апоптозных реакций и запуск некротических процессов, сопровождающихся воспалительной реакцией, из-за которой возникает застой крови в сосудах — на препаратах наблюдается полнокровие, ведущее к развитию гипоксии в тканях. В зависимости от химической природы НЧ к общим механизмам токсичности добавляются специфические повреждения, характерные для НЧ-образующего химического элемента.

При исследовании печени крыс после повторных внутрибрюшинных введений элементоксидных наночастиц различной химической природы были обнаружены негативные изменения у всех подопытных животных. В сравнении с контролем статистически значимые сдвиги были обнаружены после воздействия НЧ NiO в 41,2% случаях (7 показателей из 17), после НЧ CdO — в 38,1% (8 показателей из 21), после НЧ PbO — в 28,6% (6 показателей из 21), после НЧ CuO — в 23,8% (5 показателей из 21), после НЧ SeO — в 23,8% (5 показателей из 21).

Гистоморфологические патологические изменения в печени связаны с увеличением количества безъядерных и изменением доли двуядерных гепатоцитов, а также увеличением макрофагальной реакции. Эти изменения указывают на усиление апоптотических и некротических процессов. Цитоморфологическая оценка показала статистически значимое увеличение дегенеративно-измененных гепатоцитов, а также изменение количества нейтрофилов. Увеличение последних может указывать на токсическое воспаление, например, после воздействия НЧ CdO и PbO. Особенностью воздействия НЧ NiO явилась эозинофилия, которую можно объяснить повышенной сенсibilизацией на этот металл.

Выраженность цито- и гистоструктурных изменений в печени зависит от химической природы наночастиц. При суммарной оценке изменений в наших исследованиях наибольшее повреждающее действие выявлено у НЧ CdO и НЧ NiO. Выраженность биохимических изменений печени не всегда соотносится со структурными нарушениями, выявляемыми гистологическими методами и методами оттисковой цитологии.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–3, 11–14, 16, 18–26, 28 см. в References)

- Наволокин Н.А., Кун С.М. Морфологические изменения внутренних органов и головного мозга при пролонгированном пероральном введении наночастиц железа. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 7(4): 760–2.
- Маслякова Г.Н., Пахомий С.С., Бучарская А.Б., Злобина О.В., Наволокин Н.А., Понукалин А.Н., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Богатырев В.А. Морфологические изменения в органах лабораторных животных при длительном пероральном введении золотых наночастиц. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9(2): 208–13.
- Пахомий С.С., Бучарская А.Б., Наволокин Н.А., Маслякова Г.Н., Злобина О.В., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Богатырев В.А. Морфологические изменения в печени лабораторных животных при пролонгированном введении золотых наночастиц. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014; 10(2): 250–6.
- Почепцов А.А., Великородная Ю.И., Филатов Б.Н. Влияние наночастиц золота на пролиферативную активность половых клеток крыс. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2012; 2(42): 47–50.
- Михеева Н.А. Проницаемость биологических барьеров для золотых наночастиц и вызываемые ими морфофизиологические изменения: Автореф. дисс. ... доктора биол. наук. Саранск; 2018.
- Сизова Е.А., Мирошников С.А., Лебедев С.В., Глущенко Н.Н. Влияние многократного введения наночастиц меди на элементный состав печени крыс. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2012; 142: 188–90.
- Шейда Е.В., Русакова Е.А., Сизова Е.А., Сипайлова О.Ю., Косян Д.А. Изменения в морфофункциональном статусе, росте и развитии печени крыс при воздействии наночастиц Mo и MoO<sub>3</sub>. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2019; 6: 140–3.
- Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Чемезов И.А., Шеломенцев И.Г., Клинова С.В., Сахаутдинова Р.Р. Оценка влияния наночастиц оксида селена на морфофункциональное состояние печени (экспериментальные данные). *Анализ риска здоровью*. 2023; 1: 147–56.
- Карпова Е.А., Шукина О.Г., Бенеманский В.В., Ильина О.П. Патоморфологическая оценка биологического действия препарата нано-селена при токсическом поражении печени. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 6: 140–4.
- Клинова С.В., Грибова Ю.В., Сахаутдинова Р.Р. Цитоморфологические показатели мазков-отпечатков органов лабораторных животных как дополнительный метод оценки токсического влияния солей тяжелых металлов в эксперименте. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020; 60: 860–2.
- Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Чемезов И.А., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В., Шеломенцев И.Г., Клинова С.В. Оценка влияния на биоэнергетические процессы клеток наночастиц селена как фактора химического риска производственной и окружающей среды для здоровья. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 9: 29–34.
- Капитанова В.К., Петрова Н.Э., Жданова М.Ю., Невская Л.В. Аллергия на металлы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019; 19(2): 88–93. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-88-93>

## REFERENCES

- Sarwar F., Malik N.R., Chow C.W., Alam K. Occupational exposure and consequent health impairments due to potential incidental nanoparticles in leather tanneries: An evidential appraisal of south Asian developing countries. *Environment International*. 2018; 117: 164–74.
- Colombo M. EASL clinical practice guidelines for the management of occupational liver diseases. *Liver International*. 2020; 40: 136–41.
- Pedata P., Petrarca C., Garzillo E.M., Gioacchino M. Immunotoxicological impact of occupational and environmental nanoparticles exposure: The influence of physical, chemical, and combined characteristics of the particles. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016; 29: 343–53.
- Navolokin N.A., Kun S.M. Morphological changes of internal organs and brain at prolonged oral administration of iron nanoparticles. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011; 7(4): 760–2. (In Russian)
- Maslyakova G.N., Pakhomiy S.S., Bucharskaya A.B., Zlobina O.V., Navolokin N.A., Ponukalin A.N., et al. Morphological changes in the organs of laboratory animals during the prolonged oral administration of gold nanoparticles. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 9(2): 208–13. (In Russian)
- Pakhomiy S.S., Bucharskaya A.B., Navolokin N.A., Maslyakova G.N., Zlobina O.V., Khebtsov N.G., et al. Morphological changes in liver of laboratory animals at prolonged intake of gold nanoparticles. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 10(2): 250–6. (In Russian)
- Pochepstov A.Y., Velikorodnaya Y.I., Filatov B.N. Effects of gold nanoparticles on the proliferative activity of germ cells in rats. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2012; (2(42)): 47–50. (In Russian)
- Mikheyeva N.A. Permeability of biological barriers to gold nanoparticles and the morphophysiological changes they induce [Pronitsayemost' biologicheskikh bar'yerov dlya zolotykh nanochastits i vyzhayemye imi morfofiziologicheskiye izmeneniya]. Candidate of Medical Sciences thesis. Saransk; 2018. (In Russian) Accessed February 14, 2024. <https://www.disserscat.com/content/pronitsayemost-biologicheskikh-barerov-dlya-zolotykh-nanochastits-i-vyzhayemye-imi-morfofizio>
- Sizova E.A., Miroshnikov S.A., Lebedev S.V., Glushchenko N.N. The effect of repeated administration of copper nanoparticles on the elemental composition of rat liver. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012; 142: 188–90. (In Russian)
- Sheida E.V., Rusakova E.A., Sizova E.A., Sipailova O.Yu., Kosyan D.A. Changes in the morphofunctional status, growth and development of the rat liver under the influence of Mo and MoO<sub>3</sub> nanoparticles. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2019; 6: 140–3. (In Russian)
- Smutná T., Dumková J., Kristeková D., Laštovičková M., Jedličková A., Vrlíková L., Dočekal B., Alexa L., Kotasová H., Pelková V., Večeřa Z., Křůma K., Petráš J., Coufalík P., Všianský D., Záček S., Pinkas D., Vondráček J., Hampl A., Mikuška P., Buchtová M. Macrophage-mediated tissue response evoked by subchronic inhalation of lead oxide nanoparticles is associated with the alteration of phospholipases C and cholesterol transporters. *Particle and Fibre Toxicology*. 2022; 19: 1–28.
- Papp A., Oszlanczi G., Horváth E., Paulik E., Kozma G., Sa'pi A., Ko'nya Z., Szabo A. Consequences of subacute intratracheal exposure of rats to cadmium oxide nanoparticles: Electrophysiological and toxicological effects. *Toxicol Ind Health*. 2012; 28: 933–41.
- Prakhya M., Pasupuleti S., Alapati S., Ganapathy S., Anumolu G. Toxicity of zinc oxide nanoparticles through oral route. *Toxicol Ind Health*. 2012; 28: 675–8.
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigaliev A., Gurvich V.B., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Makeyev O.H., Valamina I.E., Varaksin A.N., Panov V.G. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. In: B. Yan, H. Zhou, J. Gardea-Torresdey (Eds.) "Bioactivity of Engineered Nanoparticles". Singapore: Springer. 2017; Chapter 11: 259–319.
- Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov I.A., Shelomentsev I.G., Klinova S.V., Sakhautdinova R.R. Evaluation of the effect of selenium oxide nanoparticles on the morphofunctional state of the liver (experimental data). *Analiz riska zdorovyu*. 2023; 1: 147–56. (In Russian)
- Chaudhary R.G., Bhusari G.S., Tiple A.D., Rai A.R., Somkuvar S. R., Potbhare A.K., Lambat T.L., Ingle P.P., Abdala A.A. Metal/Metal Oxide Nanoparticles: Toxicity, Applications, and Future Prospects. *Current Pharmaceutical Design*. 2019; 25: 4013–29.
- Karpova E.A., Shchukina O.G., Benemansky V.V., Ilyina O.P. Pathomorphological assessment of the biological effect of the drug nano-selenium in toxic liver damage. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 6: 140–4. (In Russian)
- Kahalerras L., Otmani I., Abdennour C. The Allium triquetrum L. Leaves mitigated hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by lead acetate in wistar rats. *Biological Trace Element Research*. 2022; 200: 4733–43.
- Satarug S., Gobe G.C., Vesey D.A., Phelps K.R. Cadmium and lead exposure, nephrotoxicity, and mortality. *Toxics*. 2020; 8(4): 86.
- Cirovic A., Denic A., Clarke B.L., Vassallo R., Cirovic A., Landry G.M. A hypoxia-driven occurrence of chronic kidney disease and osteoporosis in COPD individuals: New insights into environmental cadmium exposure. *Toxicology*. 2022; 482: 153355.
- Dong W., Zhang K., Gong Z., Luo T., Li J., Wang X., Zou H., Song R., Zhu J., Ma Y. N-acetylcysteine delayed cadmium-induced chronic kidney injury by activating the sirtuin 1–P53 signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions*. 2023; 369: 110299.
- Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Le Coustumer P., Večeřa Z., Dočekal B., Mikuška P., Čapka L., Fictum P., Hampl A., Buchtová M. Sub-chronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs. *Part Fibre Toxicol*. 2017; 14(1): 55.
- Markovac J., Goldstein G.W. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature*. 1988; 334(6177): 71–3.
- Goldstein G.W. Lead poisoning and brain cell function. *Environ Health Perspect*. 1990; 89: 91–4.
- Meng Y., Zhou M., Wang T., Zhang G., Tu Y., Gong S., Zhang Y., Christiani D.C., Au W., Liu Y., Xia Z.L. Occupational lead exposure on genome-wide DNA methylation and DNA damage. *Environ Pollut*. 2022; 304: 119252.
- Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors. *Cell Signal*. 2015; 27(4): 729–38.
- Klinova S.V., Gribova Yu.V., Sakhautdinova R.R. Cytomorphological parameters of smears of laboratory animal organs as an additional method for assessing the toxic effect of heavy metal salts in an experiment. *Medicina truda i promyshlennaya e'kologiya*. 2020; 60: 860–2. (In Russian)
- Park E., Kim J., Kim B., Park E.Y. Association between environmental exposure to cadmium and risk of suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Chemosphere*. 2021; 266: 128947.
- Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Chemezov A.I., Minigaliev A.A., Bushueva T.V., Shelomentsev I.G., Klinova S.V. Assessment of the effect of selenium nanoparticles on bioenergetic processes of cells as a chemical risk factor for industrial and environmental health. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2022; 9: 29–34. (In Russian)
- Kapitanova V.K., Petrova N.E., Zhdanova M.Yu., Nevskaya L.V. Allergy to metals. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2019; 17: 88–92. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-88-93> (In Russian)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Минигалиева Ильзира Амировна**, доктор биол. наук, заведующая отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: [ilzira-minigalieva@yandex.ru](mailto:ilzira-minigalieva@yandex.ru)

**Сутункова Марина Петровна**, доктор мед. наук., директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: [marinasutunkova@yandex.ru](mailto:marinasutunkova@yandex.ru)

**Клинова Светлана Владиславовна**, кандидат биол. наук, заведующий лабораторией промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: [klinovasv@umrc.ru](mailto:klinovasv@umrc.ru)

**Кунгурцева Александра Кирилловна**, младший научный сотрудник ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: [tsaplinaak@umrc.ru](mailto:tsaplinaak@umrc.ru)

**Валамина Ирина Евгеньевна**, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ, 620109, г. Екатеринбург. E-mail: [ivalamina@mail.ru](mailto:ivalamina@mail.ru)

**Сахавтудинова Рената Рашидовна**, кандидат мед. наук, заведующая ДЛО НПО ДЛТ ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург. E-mail: [sahautdinova@umrc.ru](mailto:sahautdinova@umrc.ru)

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ilzira A. Minigaliev**, Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Federal Budgetary Institution of Science "Yekaterinburg Medical and Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers" of Rosпотребнадзор, 620014, Yekaterinburg, <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845> E-mail: [ilzira-minigalieva@yandex.ru](mailto:ilzira-minigalieva@yandex.ru)

**Marina P. Sutunkova**, Doctor of Medical Sciences, Director of the Federal Budgetary Institution of Science "Yekaterinburg Medical and Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers" of Rosпотребнадзор, 620014, Yekaterinburg. E-mail: [marinasutunkova@yandex.ru](mailto:marinasutunkova@yandex.ru)

**Svetlana V. Klinova**, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Industrial Toxicology, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Federal Budgetary Institution of Science "Yekaterinburg Medical and Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers" of Rosпотrebnadzor, 620014, Yekaterinburg. <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062> E-mail: [klinovasv@ymrc.ru](mailto:klinovasv@ymrc.ru)

**Alexandra K. Kungurtseva**, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Federal Budgetary Institution of Science "Yekaterinburg Medical and Scientific Center for Prevention and Health Protection of Industrial Workers" of Rosпотrebnadzor, 620014, Yekaterinburg, <https://orcid.org/0000-0002-3262-8527> E-mail: [tsaplinaak@ymrc.ru](mailto:tsaplinaak@ymrc.ru)

**Irina E. Valamina**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 620028, Yekaterinburg, Russian Federation, Yekaterinburg, <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287> E-mail: [ivalamina@mail.ru](mailto:ivalamina@mail.ru)

**Renata R. Sahautdinova**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Diagnostic Laboratory Department of the Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259> E-mail: [sahautdinova@ymrc.ru](mailto:sahautdinova@ymrc.ru)

