

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

EDN: <https://elibrary.ru/ukbaat>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346>

УДК 57.044+ 57.084.1

© Коллектив авторов, 2024

Кикоть А.М., Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Рябова Ю.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П.

Влияние наночастиц оксида свинца на экспрессию генов антиоксидантной системы и апоптоза в хроническом эксперименте

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»

Роспотребнадзора, ул. Попова, 30, Екатеринбург, 620014

Введение. Наночастицы оксида свинца (HЧ PbO) попадают в окружающую среду и загрязняют её в результате технологических процессов на промышленных предприятиях. Их негативное влияние на здоровье населения вызывает всё большую обеспокоенность исследователей и необходимость в изучении потенциальных рисков для здоровья от их воздействия. Изучение влияния HЧ PbO на молекулярном уровне у лабораторных животных является первой ступенью в установлении механизмов токсического действия на различные ткани и органы.

Цель исследования — изучить влияние наночастиц оксида свинца (HЧ PbO) на изменение уровня экспрессии генов антиоксидантной системы и апоптоза в хроническом эксперименте.

Материалы и методы. Белых самок крыс породы *Wistar* разделили на 2 группы, по 10 животных в каждой. HЧ PbO подавался в экспозиционную башню для ингаляции в установке по типу «только нос», где в специальных рестрейнерах опытная группа животных подвергалась хроническому воздействию HЧ PbO в концентрации $0,215 \text{ мг/м}^3$ 4 часа в день 5 раз в неделю в течение 8 месяцев. По окончании экспериментального периода проводили полную декапитацию животных и фиксировали фрагменты обонятельной луковицы, гиппокампа, лёгкого и печени, из которых затем выделяли тотальную РНК и синтезировали кДНК. Уровень экспрессии генов *GSTP1*, *GSTM1*, *SOD2*, *PS3 BAX*, *BCL-2* определяли с помощью количественной ПЦР. Для статистической обработки данных применяли непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты. Результаты исследования не выявили статистически значимых различий между уровнями экспрессии всех анализируемых генов в печени крыс. Уровень экспрессии гена *GSTP1* в обонятельной луковице опытной группы был достоверно выше, а в тканях гиппокампа и лёгкого был значительно снижен по сравнению с контрольной группой. Уровни экспрессии генов *PS3* и *BCL-2* в обонятельной луковице опытной группы были достоверно ниже, а соотношение *BAX/BCL-2* значительно увеличилось по сравнению с контрольной группой.

Ограничения исследования. Данное исследование было проведено на самках крыс линии *Wistar* и не рассматривает возможные межполовые различия.

Заключение. При хронической ингаляционной экспозиции HЧ PbO в концентрации $0,215 \text{ мг/м}^3$ 4 часа в день 5 раз в неделю в течение 8 месяцев были выявлены изменения экспрессии генов в структурах головного мозга и лёгкого, но не в печени крыс. Увеличение соотношения *BAX/BCL-2* свидетельствует об апоптотических процессах в ткани обонятельной луковицы. Для уточнения механизмов токсического действия HЧ PbO на молекулярном уровне необходимы дальнейшие исследования.

Этика. Заключение локального этического комитета ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора: содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с рекомендациями *ARRIVE guidelines*. Исследования были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 12.07.2022 г.).

Ключевые слова: экспериментальное исследование; экспрессия генов; HЧ PbO ; апоптоз; антиоксидантная система

Для цитирования: Кикоть А.М., Берёза И.А., Шаихова Д.Р., Рябова Ю.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П. Влияние наночастиц оксида свинца на экспрессию генов антиоксидантной системы и апоптоза в хроническом эксперименте. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(5): 340–346. <https://elibrary.ru/ukbaat> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346>

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

Участие авторов:

Кикоть А.М. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста;
Берёза И.А. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста;
Шаихова Д.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, написание текста;
Рябова Ю.В. — сбор материала и обработка данных, редактирование;
Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование;
Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Дата поступления: 25.04.2024 / Дата принятия к печати: 07.05.2024 / Дата публикации: 20.06.2024

Anna M. Kikot, Ivan A. Bereza, Daria R. Shaikhova, Yuliya V. Ryabova, Ilzira A. Minigalieva, Marina P. Sutunkova

The effect of lead oxide nanoparticles on the expression of antioxidant system and apoptosis genes in a chronic experiment

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30, Popova St., Yekaterinburg, 620014

Introduction. Nanoparticles of lead oxide (NPs PbO) enter the environment and pollute it as a result of technological processes in industrial enterprises. Their negative impact on public health is of increasing concern to researchers and the need

to study the potential health risks from their exposure. The study of the effect of nanoparticles of lead oxide at the molecular level in laboratory animals is the first step in establishing the mechanisms of toxic action on various tissues and organs.

The study aims to research the effect of lead oxide nanoparticles on changes in the expression level of the antioxidant system genes and apoptosis in a chronic experiment.

Materials and methods. The researchers divided white female Wistar rats into 2 groups of 10 individuals each. The authors supplied nanoparticles of lead oxide to the exposure tower for inhalation in the "nose only" installation, where, in special restrainers, scientists subjected animals of the experimental group to chronic exposure to NPs PbO at a concentration of 0.215 mg/m³ for 4 hours a day, 5 times a week for 8 months. At the end of the experimental period, the specialists performed a complete decapitation of the animals and recorded fragments of the olfactory bulb, hippocampus, lungs and liver, from which the authors then isolated common RNA and synthesized cDNA. The expression level of the *GSTP1*, *GSTM1*, *SOD2*, *P53*, *BAX*, and *BCL-2* genes was determined by quantitative PCR. The researchers used the nonparametric Mann–Whitney criterion for statistical data processing.

Results. The results of the study did not reveal statistically significant differences between the expression levels of all analyzed genes in the liver of rats. The expression level of the *GSTP1* gene in the olfactory bulb of the experimental group was significantly higher, and in the tissues of the hippocampus and lung it was significantly reduced compared with the control group. The expression levels of the *P53* and *BCL-2* genes in the olfactory bulb of the experimental group were significantly lower, and the *BAX/BCL-2* ratio increased significantly compared to the control group.

Limitations. This study was conducted on female Wistar rats and does not consider possible intersex differences.

Conclusion. With chronic inhalation exposure to nanoparticles of lead oxide at a concentration of 0.215 mg/m³ 4 hours a day, 5 times a week for 8 months, scientists have found changes in gene expression in the structures of the brain and lung, but not in the liver of rats. An increase in the *BAX/BCL-2* ratio indicates apoptotic processes in the olfactory bulb tissue. Further research is needed to clarify the mechanisms of toxic action of NPs PbO at the molecular level.

Ethics. The conclusion of the local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers: the maintenance, nutrition, care of animals and their removal from the experiment were carried out in accordance with the recommendations of the ARRIVE guidelines. The research was approved by the local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rosпотребнадзор (Protocol No. 4 dated 07/12/2022).

Keywords: *experimental study; gene expression; nanoparticles of lead oxide (NPs LO); apoptosis; antioxidant system*

For citation: Kikot A.M., Bereza I.A., Shaikhova D.R., Ryabova Yu.V., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P. The effect of lead oxide nanoparticles on the expression of antioxidant system and apoptosis genes in a chronic experiment. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(5): 340–346. <https://elibrary.ru/ukbaat> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-5-340-346> (in Russian)

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

Contribution:

Kikot A.M. — research concept and design, material collection and data processing, writing the text;

Bereza I.A. — research concept and design, material collection and data processing, writing the text;

Shaikhova D.R. — research concept and design, material collection and data processing, writing the text;

Ryabova Yu.V. — material collection and data processing, editing;

Minigalieva I.A. — research concept and design, editing;

Sutunkova M.P. — research concept and design.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Received: 25.04.2024 / Accepted: 07.05.2024 / Published: 20.06.2024

Введение. Широкое применение наноматериалов и распространённость наночастиц (НЧ) вызывают всё большую обеспокоенность исследователей в связи с необходимостью в изучении потенциальных рисков их негативного воздействия на организм и их фактическим влиянием на здоровье населения [1–3]. С этой точки зрения особый исследовательский интерес представляют наночастицы оксида свинца (НЧ PbO) из-за высокой степени токсичности и канцерогенности. Значительная часть НЧ PbO попадает в окружающую среду из выхлопных газов автомобилей, остатков краски, удобрений и пестицидов [4]. Кроме того, НЧ PbO могут самопроизвольно образовываться в результате ряда технологических процессов на предприятиях, а затем попадать в окружающую среду [3–5]. Таким образом, вредному воздействию НЧ PbO могут подвергаться как рабочие промышленных предприятий, так и население.

Попадая в организм человека, НЧ PbO способны преодолевать различные клеточные барьеры и достигать наиболее чувствительных органов, таких как головной мозг, лёгкие, печень и почки [2, 5]. Известно, что одним из механизмов токсичности Pb, как в форме химического элемента, так и в виде НЧ, является повышение выработки активных форм кислорода (АФК) в клетке. Свинец спо-

собен инактивировать различные антиоксидантные ферменты посредством связывания с тиоловыми функциональными группами, тем самым способствуя усугублению прооксидантной среды [6–8]. Кроме того, в дальнейшем продуцированные в избытке АФК могут усугубить токсический эффект свинца, активировав протеолитические ферменты, запуская процессы апоптоза, что в итоге приводит к гибели клетки [8–10].

В описанные выше механизмы воздействия НЧ, в том числе и НЧ PbO, могут быть вовлечены гены антиоксидантной системы и апоптоза [11, 12]. Например, супероксиддисмутаза (*SOD2*) и глутатион-S-трансферазы (*GST*) участвуют в механизмах, способствующих снижению негативного эффекта оксидантов посредством окислительно-восстановительных реакций [12–14]. Ген *P53* играет важную роль в поддержании генетической стабильности, а также контролирует клеточный цикл и апоптоз [14]. Предполагается, что *P53* может регулировать апоптоз транскрипционно, подавляя белки, способствующие выживанию, такие как *BCL-2*, повышая при этом уровень проапоптотических, например, *BAX* [15]. Выбор данных генов обусловлен их значимой ролью в регуляции клеточного ответа на окислительный стресс, который могут вызывать НЧ PbO.

В данном контексте фокус на изменении экспрессии генов, связанных с апоптозом и антиоксидантной защитой, позволит более глубоко понять молекулярные механизмы токсичности НЧ PbO . Это особенно важно изучить при ингаляционном пути поступления НЧ PbO в организм, так как он является основным путём при профессиональном воздействии и воздействии, обусловленном загрязнением атмосферного воздуха. Полученные данные в дальнейшем позволят разрабатывать более эффективные меры для здоровьесбережения рабочих и населения, подверженных воздействию НЧ PbO .

Цель исследования — изучить влияние наночастиц оксида свинца при ингаляционном воздействии на изменение уровня экспрессии генов антиоксидантной системы и апоптоза в хроническом эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент на животных. В исследовании использовали белых самок крыс линии *Wistar*, которых случайным образом разделили на 2 группы, по 10 животных в каждой: опытная («НЧ PbO ») и контрольная группы. На момент начала эксперимента возраст животных составлял около 12–14 недель, вес — около 250 г. (диапазон колебаний массы тела не превышал $\pm 20\%$). Лабораторные животные содержались в стандартных условиях клиники экспериментальных животных на базе ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора при температуре $+22\pm 2^\circ\text{C}$, цикл «свет–темнота» 12/12 ч.

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

Лабораторных животных помещали в индивидуальные сдерживающие устройства (рестрейнеры) в ингаляционную установку типа «только нос». Контрольная группа животных дышала чистым воздухом в идентичных условиях, а опытная группа подвергалась воздействию НЧ PbO в концентрации $0,215\text{ мг/м}^3$ 4 часа в день 5 раз в неделю в течение 8 месяцев.

По окончании экспериментального периода, проводили полную декапитацию животных и фиксировали фрагменты обонятельной луковицы, гиппокампа, лёгкого и печени в жидком азоте с последующим хранением в морозильной камере при -80°C .

Экстракция тотальной РНК и синтез комплементарной ДНК. С помощью реагента *ExtractRNA* («Евроген», Россия) проводили выделение РНК из тканей, согласно протоколу производителя. По соотношению оптической плотности при 260 и 280 нм на спектрофотометре *NanoDrop-ONE* (*Thermo Fisher Scientific*, США) определяли концентрацию и чистоту выделенных образцов РНК.

Для синтеза кДНК на матрице РНК использовали набор *MLLV-RH* («Диаэм», Россия) согласно методике производителя. Реакцию ОТ-ПЦР проводили в амплификаторе *Bio-Rad T100* (*Bio-Rad Laboratories*, США).

Количественная ПЦР в реальном времени с использованием SYBR Green. Проведение количественной ПЦР в реальном времени осуществлялось с помощью амплификатора *QuantStudio 3* (*Thermo Fisher Scientific*, США). Праймеры для определения экспрессии генов *SOD2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *P53*, *BAX*, *BCL-2* были взяты из научных статей [16, 17]. В качестве гена внутреннего контро-

ля использовали глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (*GAPDH*).

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

Результаты. В результате проведённого исследования были обнаружены изменения уровня экспрессии гена *GSTP1* в различных органах лабораторных животных (рис. 1). В ткани обонятельной луковицы животных из группы «НЧ PbO » уровень экспрессии гена *GSTP1* был достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,046$). В то время как в тканях гиппокампа и лёгкого, у животных из опытной группы, уровень экспрессии гена *GSTP1* был достоверно ниже в 1,9 раза и в 1,5 раза, соответственно ($p = 0,0002$ и $p = 0,003$, соответственно).

Уровни экспрессии гена *GSTM1* достоверно не различались в исследуемых органах между группами «НЧ PbO » и контрольной. Однако была обнаружена тенденция к снижению уровня экспрессии гена *GSTM1* в лёгком у животных из опытной группы ($p = 0,065$) (рис. 1). Также не было обнаружено различий в экспрессии гена *SOD2* в исследуемых группах и в экспрессии генов антиоксидантной системы в ткани печени (данные не представлены).

Результаты анализа экспрессии апоптотических генов продемонстрировали изменения экспрессии генов *P53* и *BCL-2* в ткани обонятельной луковицы лабораторных животных (рис. 2). Экспрессия гена *P53* была подавлена в 1,6 раза ($p = 0,001$), а экспрессия гена *BCL-2* в 3,4 раза ($p < 0,001$) у животных из группы «НЧ PbO » по сравнению с контролем.

Не было обнаружено статистически значимых различий между значениями уровней экспрессии генов *P53*, *BAX*, *BCL-2* в группах «НЧ PbO » и контрольной в тканях гиппокампа, лёгкого и печени (данные не представлены).

В результате подавления экспрессии гена *BCL-2* в ткани обонятельной луковицы у животных в опытной группе соотношение *BAX/BCL-2* увеличилось в 3 раза, что указывает на возможную индукцию апоптоза ($p = 0,011$) (рис. 3).

Соотношение *BAX/BCL-2* в гиппокампе, лёгком и печени достоверно не различалось между группами «НЧ PbO » и контрольной (рис. 3).

Обсуждение. Ингаляционное воздействие является одним из основных путей поступления НЧ PbO в организм при профессиональном контакте и проживании на территориях, для которых характерно превышение уровня свинца в атмосферном воздухе [1, 5]. В этом исследовании мы оценили изменения уровня экспрессии апоптотических генов и генов антиоксидантной защиты после хронического ингаляционного воздействия НЧ PbO в течение 8 месяцев в концентрации $0,215\text{ мг/м}^3$ у лабораторных животных.

В данной работе обнаружены повышенная экспрессия гена *GSTP1* в обонятельной луковице крыс после воздействия НЧ PbO , что свидетельствует о наличии ответа на окислительный стресс в данной ткани. Известно, что чрезмерное образование активных форм кислорода после воздействия Pb изменяет внутреннюю антиоксидантную защиту клеток, которая приводит к окислительному стрессу [8], а ген *GSTP1* принадлежащий к семейству глутатион-S-трансфераз, активируются в ответ на окис-

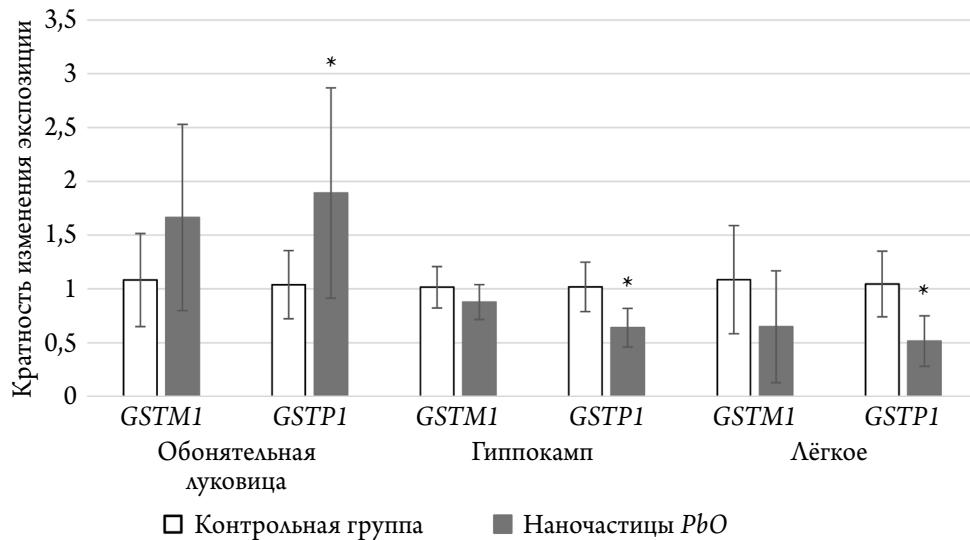


Рис. 1. Кратность изменения экспрессии генов антиоксидантной защиты (*GSTM1*, *GSTP1*) в тканях обонятельной луковицы, гиппокампа и легкого в контрольной группе животных и группе с воздействием НЧ PbO

Примечание: * — статистически значимое различие с контрольной группой $p < 0,05$

Fig. 1. Fold changes in the expression of antioxidant defense genes (*GSTM1*, *GSTP1*) in tissues of the olfactory bulb, hippocampus and lung in the control group of animals and that exposed to lead oxide nanoparticles

Note: * — statistically different from the control group ($p < 0.05$)

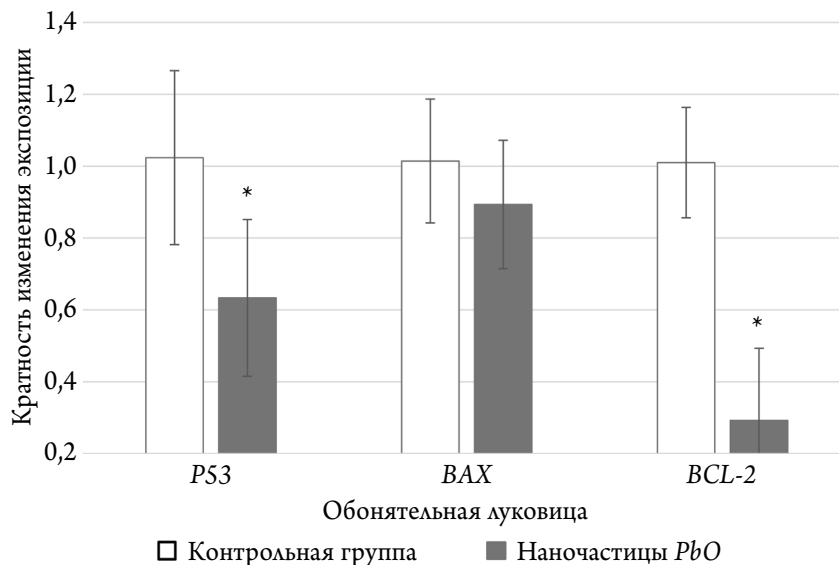


Рис. 2. Кратность изменения экспрессии генов *P53*, *BAX*, *BCL-2* в ткани обонятельной луковицы в контрольной группе животных и группе с воздействием НЧ PbO

Примечание: * — статистически значимое различие с контрольной группой $p < 0,05$

Fig. 2. Fold changes in *P53*, *BAX*, *BCL-2* gene expression in tissue of the olfactory bulb in the control group of animals and that exposed to lead oxide nanoparticles

Note: * — statistically different from the control group ($p < 0.05$)

лительный стресс, участвуя в детоксикации ксенобиотиков [13]. Полученные данные согласуются с результатами исследований Živančević K. et al., которые продемонстрировали, что воздействие свинца вызывает повышенную экспрессию *GSTP1* связанную с нейродегенеративными заболеваниями [18].

Ранее было доказано, что НЧ способны проникать в головной мозг по обонятельному пути через обонятельный нерв и луковицу [19]. Повышение экспрессии гена *GSTP1* именно в обонятельной луковице может быть свя-

зано с тем, что данная ткань является одной из первых мишеней токсичности НЧ PbO, которые проникают в ткань по обонятельному пути при ингаляционном воздействии.

В тканях гиппокампа и лёгкого было отмечено снижение уровня экспрессии *GSTP1* и тенденция к снижению экспрессии *GSTM1* в лёгком, что свидетельствует об угнетении антиоксидантной способности клеток и окислительному повреждению в ответ на воздействие НЧ PbO. Аналогичные результаты были продемонстрированы в других исследованиях при воздействии

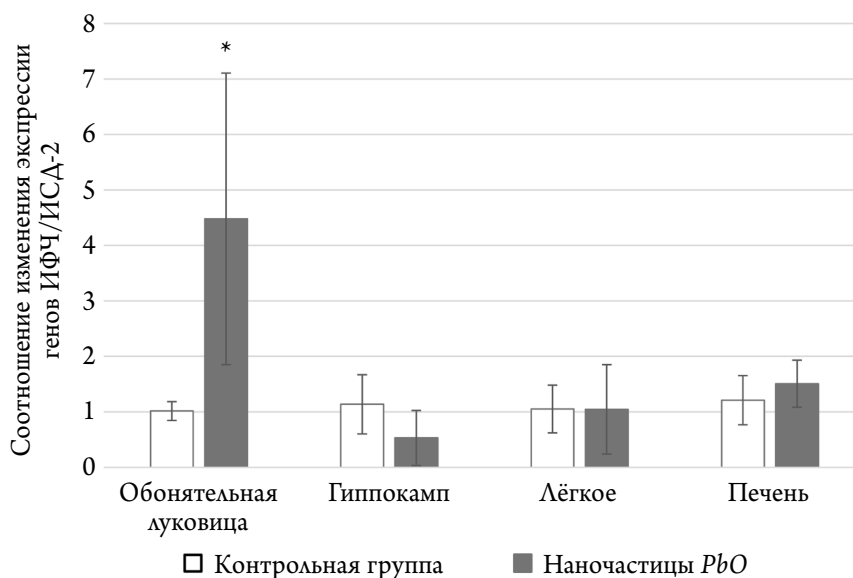


Рис. 3. Соотношение изменения экспрессии генов BAX/BCL-2 в тканях обонятельной луковицы, гиппокампа, легкого и печени в контрольной группе животных и группе с воздействием НЧ PbO

Примечание: * — статистически значимое различие с контрольной группой $p < 0,05$

Fig. 3. Ratio of changes in BAX/BCL-2 gene expression in tissues of the olfactory bulb, hippocampus, lung, and liver in the control group of animals and that exposed to lead oxide nanoparticles

Note: * — statistically different from the control group ($p < 0.05$)

наночастицами Fe_2O_3 и Fe_3O_4 , НЧ полистирола и НЧ ZnO [12, 20, 21].

Результаты данной работы продемонстрировали значительное снижение экспрессии гена P53 в обонятельной луковице крыс из опытной группы, а также снижение экспрессии антиапоптотического гена BCL-2 и увеличение соотношения BAX/BCL-2, свидетельствующие о наличии апоптоза. Исследователями предполагается, что, когда клетка находится в состоянии окислительного стресса активируется ген P53, который в свою очередь приводит к увеличению экспрессии проапоптотического гена BAX и подавлению экспрессии BCL-2 и изменению в балансе BAX/BCL-2, запуская апоптотические процессы через митохондриальный путь [14, 15]. Однако в ряде работ было показано изменение экспрессии генов BCL-2 и BAX без изменения уровня экспрессии гена P53 [22, 23]. Возможно, в случае воздействия НЧ PbO активация P53 не является ключевым фактором для инициации апоптоза.

Не было обнаружено статистически значимых изменений экспрессии апоптотических генов в гиппокампе, лёгком и печени животных, подвергающихся хроническому воздействию НЧ PbO по результатам исследования. Наши результаты согласуются с исследованием, проведённым на мышках после субхронической ингаляции НЧ PbO, в котором не было обнаружено изменений в количестве апоптотических клеток в тканях лёгкого и печени [24].

На токсические эффекты НЧ влияет большое количество переменных, включая НЧ-образующий химический элемент, продолжительность воздействия, путь поступления в организм, органы-мишени и модельные организмы,

на которых проводится исследование [1, 7]. Учитывая вышеизложенные положения, необходимо дальнейшее изучение влияния НЧ PbO на молекулярно-генетическом уровне для уточнения механизмов их токсического действия на организм.

Ограничения исследования. В данном исследовании эксперимент по воздействию НЧ PbO был проведён на белых самках крыс линии Wistar и не рассматривает возможные межполовые различия в реакциях организма, что является ограничением работы.

Заключение. Результаты данной работы показали, что при хроническом ингаляционном воздействии НЧ PbO в концентрации $0,215 \text{ мг/м}^3$ в течение 4-х часов 5 дней в неделю на протяжении 8 месяцев наиболее подвержены их токсическому воздействию на молекулярно-генетическом уровне структуры головного мозга и лёгкие, но не печень. НЧ PbO вызывают окислительный стресс в тканях обонятельной луковицы, а в тканях гиппокампа и лёгкого угнетают антиоксидантную активность. Изменения экспрессии гена BCL-2 и увеличение соотношения BAX/BCL-2 свидетельствует о возможных апоптотических процессах в тканях обонятельной луковицы. Вместе с тем остаётся неясной роль гена P53 в активации апоптотических процессов при воздействии НЧ PbO. Для уточнения механизмов действия НЧ PbO на молекулярном уровне необходимы дальнейшие исследования, которые позволят более широко раскрыть патогенетические процессы и применять эти знания для управления рисками здоровья рабочих и населения, проживающего на загрязнённых территориях.

Список литературы / References

- Yang W., Wang L., Mettenbrink E.M., DeAngelis P.L., Wilhelm S. Nanoparticle toxicology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2021; 61: 269–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-032320-110338>
- Sengul A.B., Asmatulu E. Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles: A review. *Environ. Chem. Lett.* 2020; 18: 1659–83. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01033-6>
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Y., et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. In: Yan B., Zhou H., Gardea-Torresdey J. (eds.) *Bioactivity of Engineered Nanoparticles. Nanomedicine and Nanotoxicology*. Springer, Singapore; 2017: 259–319. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5864-6_11
- Dabour K., Al Naggar Y., Masry S., Naiem E., Giesy J.P. Cellular alterations in midgut cells of honey bee workers (*Apis mellifera* L.) exposed to sublethal concentrations of CdO or PbO nanoparticles or their binary mixture. *Sci Total Environ.* 2019; 15(651): 1356–1367. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.311>
- Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Le Coustumer P., Vecera Z., Dočekal B., et al. Sub-chronic inhalation of lead oxide nanoparticles revealed their broad distribution and tissue-specific subcellular localization in target organs. *Part. Fibre Toxicol.* 2017; 14(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0236-y>
- Khalaf A.A., Hassanen E.I., Azouz R.A., Zaki A.R., Ibrahim M.A., Farroh K.Y., et al. Ameliorative effect of zinc oxide nanoparticles against dermal toxicity induced by lead oxide in rats. *Int. J. Nanomedicine*. 2019; 14: 7729–41. <https://doi.org/10.2147/IJN.S220572>
- Wang Y., Ding L., Yao C., Li C., Xing X., Huang Y., et al. Toxic effects of metal oxide nanoparticles and their underlying mechanisms. *Sci. China Mater.* 2017; 60: 93–108. <https://doi.org/10.1007/s40843-016-5157-0>
- El-Shetry E.S., Mohamed A.A., Khater S.I., Metwally M.M.M., Nassan M.A., Shalaby S., et al. Synergistically enhanced apoptotic and oxidative DNA damaging pathways in the rat brain with lead and/or aluminum metals toxicity: Expression pattern of genes *OGG1* and *P53*. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021; 68: 126860. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126860>
- Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1863(12): 2977–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.09.012>
- Tee J.K., Ong C.N., Bay B.H., Ho H.K., Leong D.T. Oxidative stress by inorganic nanoparticles. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2016; 8(3): 414–38. <https://doi.org/10.1002/wnan.1374>
- Ghooshchian M., Khodarahmi P., Tafvizi F. Apoptosis-mediated neurotoxicity and altered gene expression induced by silver nanoparticles. *Toxicol. Ind. Health.* 2017; 33(10): 757–64. <https://doi.org/10.1177/0748233717719195>
- Zhang W., Gao J., Lu L., Bold T., Li X., Wang S., et al. Intracellular GSH/GST antioxidants system change as an earlier biomarker for toxicity evaluation of iron oxide nanoparticles. *NanoImpact.* 2021; 23: 100338. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2021.100338>
- Nebert D.W., Vasiliou V. Analysis of the glutathione-S-transferase (GST) gene family. *Hum. Genom.* 2004; 1(6): 460–4. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-1-6-460>
- Setyawati M.I., Tay C.Y., Leong D.T. Effect of zinc oxide nanomaterials-induced oxidative stress on the p53 pathway. *Biomaterials.* 2013; 34(38): 10133–42. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.024>
- Alarifi S., Ali H., Alkahtani S., Alessia M.S. Regulation of apoptosis through BCL-2/BAX proteins expression and DNA damage by nano-sized gadolinium oxide. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 4541–51. <https://doi.org/10.2147/IJN.S139326>
- Bai J., Meng Z. Expression of apoptosis-related genes in livers from rats exposed to sulfur dioxide. *Toxicology.* 2005; 216(2–3): 253–60. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.08.016>
- Sadi G., Baloglu M.C., Pektaş M.B. Differential gene expression in liver tissues of streptozotocin-induced diabetic rats in response to resveratrol treatment. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124968>
- Živančević K., Baralić K., Jorgovanović D., Djordjević A.B., Čurčić M., Miljković E.A., et al. Elucidating the influence of environmentally relevant toxic metal mixture on molecular mechanisms involved in the development of neurodegenerative diseases: In silico toxicogenomic data-mining. *Environ. Res.* 2021; 194: 110727. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110727>
- Huynh H., Upadhyay P., Lopez C.H., Miyashiro M.K., Van Winkle L.S., Thomasy S.M., et al. Inhalation of silver silicate nanoparticles leads to transient and differential microglial activation in the rodent olfactory bulb. *Toxicol. Pathol.* 2022; 50(6): 763–75. <https://doi.org/10.1177/01926233221107607>
- Hu Q., Wang H., He C., Jin Y., Fu Z. Polystyrene nanoparticles trigger the activation of p38 MAPK and apoptosis via inducing oxidative stress in zebrafish and macrophage cells. *Environ. Pollut.* 2021; 269: 116075. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116075>
- Al-Zahaby S.A., Farag M.R., Alagawany M., Taha H.S.A., Varoni M.V., Crescenzo G., et al. Zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) induce cytotoxicity in the zebrafish olfactory organs via activating oxidative stress and apoptosis at the ultrastructure and genetic levels. *Animals (Basel).* 2023; 13(18): 2867. <https://doi.org/10.3390/ani13182867>
- Zhang G.J., Kimijima I., Onda M., Kanno M., Sato H., Watanabe T., et al. Tamoxifen-induced apoptosis in breast cancer cells relates to down regulation of *bcl-2*, but not *bax* and *bcl-X(L)*, without alteration of *p53* protein levels. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5(10): 2971–7.
- Ogundele O.M., Sanya O.J. BAX modulates neuronal survival while *p53* is unaltered after cytochrome C induced oxidative stress in the adult olfactory bulb *in vivo*. *Ann. Neurosci.* 2015; 22(1): 19–25. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.220105>
- Dumková J., Smutná T., Vrlíková L., Kotasová H., Dočekal B., Čapka L., et al. Variability in the clearance of lead oxide nanoparticles is associated with alteration of specific membrane transporters. *ACS Nano.* 2020; 14(3): 3096–120. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b08143>

Информация об авторах:

Кикоть Анна Михайловна

младший научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии.

E-mail: amrominaam@ymrc.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>

Берёза Иван Андреевич

научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии.

E-mail: berezaia@ymrc.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>

Шаихова Дарья Рамильевна

научный сотрудник отдела молекулярной биологии и электронной микроскопии.

E-mail: darya.boa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>

Краткие сообщения

- Рябова Юлия Владимировна* зав. лабораторией научных основ биологической профилактики, канд. мед. наук.
E-mail: ryabova@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>
- Минигалиева Ильзира Амировна* зав. отделом токсикологии и биопрофилактики, д-р биол. наук.
E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>
- Сутункова Марина Петровна* директор, д-р мед. наук.
E-mail: sutunkova@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Information about the authors:

- Anna M. Kikot* Junior Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy.
E-mail: amrominaam@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8794-7288>
- Ivan A. Bereza* Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy.
E-mail: berezaia@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4109-9268>
- Daria R. Shaikhova* Researcher, Department of Molecular Biology and Electron Microscopy.
E-mail: darya.booo@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7029-3406>
- Yuliya V. Ryabova* Head of the Laboratory of Scientific Fundamentals of Biological Prevention, Cand. of Sci. (Med.).
E-mail: ryabova@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>
- Ilzira A. Minigalieva* Head of the Department of Toxicology and Bioprevention, Dr. of Sci. (Biol.)
E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>
- Marina P. Sutunkova* Director, Dr. of Sci. (Med.)
E-mail: sutunkova@ymrc.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>
-