



Зайцева Н.В.^{1,3}, Землянова М.А.^{1,2}, Пескова Е.В.¹

Прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при комбинированном воздействии химических веществ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», 614990, Пермь, Россия;

³ФГБУ «Российская академия наук», 119071, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Исследование механизмов внешнесредового воздействия химических веществ на организм человека с помощью высокоинформативных технологий протеомного профилирования позволяет прогнозировать развитие негативных эффектов на самой ранней стадии их формирования. В сочетании с экспериментальными исследованиями, исключающими влияние мешающих факторов, повышается точность идентификации измененной белковой профили. Оценка причинно-следственных связей воздействия химических веществ с преобразованием белков повышает эффективность прогноза и мер профилактики негативных последствий.

Цель исследования — прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови при комбинированном воздействии химических веществ, на основе биоинформационных матриц по результатам сопоставительного анализа натуральных и экспериментальных исследований (на примере оксида алюминия, фторида водорода и бенз(а)пирена).

Материалы и методы. Методами химико-аналитического, статистического, протеомного и биоинформационного анализа проведено распознавание молекулярно-клеточных событий у детей 4–7 лет, подвергающихся аэрогенной экспозиции бенз(а)пиреном, фторидом водорода и оксидом алюминия (натурные исследования). В ходе сопоставительного анализа проведена верификация полученных результатов данными экспериментальных исследований (крысы линии Wistar), подвергающихся комбинированной и изолированной ингаляционной экспозиции в дозах, эквивалентных реальным. Выделены тождественные белки и построена биоинформационная матрица, на основе которой с использованием общепризнанных баз метаданных выполнен прогноз вероятных негативных эффектов.

Результаты. В результате натуральных исследований установлено, что у детей, экспонированных бенз(а)пиреном на уровне до 2,2 ПДК_{с.с.} (до 2,2 RfC), оксидом алюминия и фторидом водорода до 0,3 ПДК_{с.с.} (до 0,1 RfC), концентрации изучаемых веществ в биосредах в 2–3,6 раза превышали показатели сравнения и референтные уровни. В эксперименте у экспонированных животных содержание данных контаминантов в биосредах до 19,4 раза превышало показатели контроля. У детей выявлено 22 белка, соответствующих библиотечным масс-спектрам, у животных — 40 белков. При сопоставительном анализе белков, идентифицированных в плазме крови детей и крыс, выделены аполипопротеин А-I и транстиретин, оценённые как «тождественные». Экспрессия данных белков увеличивается с повышением концентрации изучаемых веществ в биосредах. Согласно информации из баз данных, повышенная экспрессия аполипопротеина А-I и транстиретина сигнализирует об увеличении риска возникновения окислительного стресса, нарушения метаболизма липидов и развития воспалительных процессов. Построена биоинформационная матрица, позволяющая прогнозировать метаболические нарушения, преимущественно в тканях нервной и гепатобилиарной систем.

Ограничения исследования. Проведённое исследование не позволяет сделать окончательных выводов о влиянии изучаемых веществ на изменение экспрессии белков и кодирующих их генов, поскольку рассмотрен только аэрогенный путь поступления.

Заключение. Установлена трансформация протеомного профиля плазмы крови в натуральных исследованиях и экспериментально верифицированная при хроническом ингаляционном воздействии оксида алюминия, фторида водорода и бенз(а)пирена. При сопоставительном анализе идентифицированных белков выявлено два тождественных — аполипопротеин А-I и транстиретин. Построена биоинформационная матрица и выполнен прогноз развития негативных эффектов в виде активации окислительных процессов, дисметаболизма липидов и воспаления, метаболический путь которых связан с изменением экспрессии данных белков. При отсутствии мер профилактики это может обусловить в старшем возрастном периоде развитие атеросклероза, гипертонии, ожирения, амилоидоза, гипертиреоза и др. Использование структурных биоинформационных матриц в качестве инструмента прогноза в гигиенических исследованиях повышает эффективность мер направленной профилактики негативных последствий при внешнесредовом воздействии химических веществ.

Ключевые слова: протеомный профиль; биологическая модель; комбинированная экспозиция; контаминация биосред; биоинформационный анализ; негативные эффекты; прогнозные оценки; здоровье человека

Соблюдение этических стандартов. Экспериментальные исследования на биологической модели проведены с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (ETS № 123). Обследование детей выполнено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации (2013 г.). Исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» (протокол заседания № 1 от 4.02.2021 г.).

Для цитирования: Зайцева Н.В., Землянова М.А., Пескова Е.В. Прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при комбинированном воздействии химических веществ. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(5): 407–415. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-407-415> <https://elibrary.ru/acuahh>

Для корреспонденции: Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. — редактирование; Землянова М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Пескова Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, статистическая обработка материала, написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование выполнено за счёт средств Федерального бюджета.

Поступила: 16.02.2024 / Поступила после доработки: 13.03.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликована: 17.06.2024

Nina V. Zaitseva^{1,3}, Marina A. Zemlyanova^{1,2}, Ekaterina V. Peskova¹

Forecast of probable negative effects initiated by transformation of the proteomic profile of human blood plasma under combined exposure to chemicals

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;²Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation;³Russian Academy of Sciences, Department of Medical Sciences (Section of Preventive Medicine), Moscow, 119071, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The study of the mechanisms of external environmental effects of chemicals on the human body using highly informative proteomic profiling technologies makes it possible to predict the development of negative effects at the earliest stage of their formation. In combination with experimental studies that exclude the influence of interfering factors, the accuracy of identifying changes in the protein profile increases. Assessing the cause-and-effect relationships between exposure to chemicals and protein transformation increases the effectiveness of prognosis and measures to prevent negative consequences.

The purpose of the work is the forecast of probable negative effects initiated by the transformation of the proteomic profile of blood plasma under the combined influence of chemicals, relied upon on bioinformation matrices based on the results of a comparative analysis of natural and experimental studies (using the example of aluminum oxide, hydrogen fluoride, and benzo(a)pyrene).

Materials and methods. Using the methods of chemical-analytical, statistical, proteomic, and bioinformational analysis, molecular-cellular events were identified in 4–7 years children exposed to aerogenic exposure to benzo(a)pyrene, hydrogen fluoride, and aluminum oxide (field studies). During the comparative analysis, the obtained results were verified by data from experimental studies (Wistar rats) subjected to combined and isolated inhalation exposure in doses equivalent to real ones. Identical proteins were identified and a bioinformation matrix was constructed, on the basis of which a forecast of probable negative effects was made using generally accepted metadata databases.

Results. As a result of field studies, in children exposed to benzo(a)pyrene at a level of up to 2.2 MPC.g. (up to 2.2 RfC), aluminum oxide and hydrogen fluoride – up to 0.3 MPC.g. (up to 0.1 RfC), the concentrations of the studied substances in biological media were established to be 2.0–3.6 times higher than the comparison indicators and reference levels. In the experiment, the content of these contaminants in biological media in exposed animals was up to 19.4 times higher than in the control. In children there were identified, 22 proteins corresponding to the library mass spectra, 40 proteins – in animals. In a comparative analysis of proteins identified in the blood plasma in children and rats, Apolipoprotein A-I and Transthyretin were identified and assessed as “identical”. The expression of these proteins elevates with increasing concentration of the studied substances in biological media. According to information from databases, increased expression of Apolipoprotein A-I and Transthyretin signals a higher risk for the oxidative stress, impaired lipid metabolism, and the development of inflammatory processes. The constructed bioinformation matrix made it possible to predict metabolic disorders, mainly in the tissues of the nervous and hepatobiliary systems.

Limitations. The study does not allow drawing definitive conclusions about the effect of the studied chemicals on changes in the expression of proteins and the genes encoding them, since in this work only the aerogenic route of entry is considered.

Conclusion. The transformation of the proteomic profile of blood plasma was established in field studies and experimentally verified during chronic inhalation exposure to aluminum oxide, hydrogen fluoride and benzo(a)pyrene. A comparative analysis of the identified proteins revealed two identical ones – Apolipoprotein A-I and Transthyretin. A bioinformation matrix was constructed and a forecast was made for the development of negative effects in the form of activation of oxidative processes, lipid dysmetabolism and inflammation, the metabolic pathway of which is associated with changes in the expression of these proteins. In the absence of preventive measures, this can lead to the development of atherosclerosis, hypertension, obesity, amyloidosis, hyperthyroidism, etc. in older age. The use of structural bioinformation matrices as a forecasting tool in hygienic research increases the effectiveness of targeted prevention measures for negative consequences due to environmental exposure to chemicals.

Keywords: proteomic profile; biological model; combined exposure; contamination of biological media; bioinformation analysis; negative effects; predictive estimates; human health

Compliance with ethical standards. Experimental studies on a biological model were conducted in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experimental or Other Scientific Purposes (ETS No. 123). The examination of children was carried out in compliance with the ethical principles of the Helsinki Declaration (2013). The research was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Federal State Budgetary Institution “FNC MPT URZN” (minutes of meeting No. 1 dated 02/14/2021).

For citation: Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Peskova E.V. Forecast of probable negative effects initiated by transformation of the proteomic profile of human blood plasma under combined exposure to chemicals. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(5): 407–415. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-5-407-415> <https://elibrary.ru/acuahh> (In Russ.)

For correspondence: Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, Dsci., Associate Professor, Head of the Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation. E-mail: zem@fcrisk.ru

Contribution: Zaitseva N.V. – editing; Zemlyanova M.A. – concept and design of research, editing; Peskova E.V. – concept and design of research, collection of literature data, statistical processing of material, writing of text. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Acknowledgement. The study was carried out at the expense of the Federal budget.

Received: February 16, 2024 / Revised: March 13, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: June 17, 2024

Введение

Первостепенной задачей повышения качества жизни населения является понимание и прогнозирование негативных эффектов при воздействии на организм человека вредных химических веществ¹. Факторы среды обитания, к числу которых относится химический, являются причиной модификации развития и течения негативных эффектов и связанных с ними болезней. Это обусловлено способностью воздействовать на биологические процессы в организме, вследствие чего изменяется экспрессия многих генов [1]. Существует достаточно доказательств сложных взаимосвязей между воздействием химических веществ на геномные изменения, вызывающие негативные последствия в состоянии здоровья человека [2].

Развитие и совершенствование постгеномных технологий (геномики, протеомики, транскриптомики и др.) позволили определять начальные точки воздействия химических веществ на молекулярном уровне, что послужило основанием включения их в современные процедуры оценки риска для здоровья [3, 4]. Данные методы используются при анализе реакций десятков тысяч генов и их продуктов в одном образце. Масштаб и объём омиксных данных облегчают идентификацию изменений на молекулярном уровне, лежащих в основе реакций на химические стрессоры. Это обеспечивает глубокое понимание потенциальных путей молекулярной токсичности, а также эффектов, возникающих на начальных уровнях их организации [5–7].

Протеомные исследования в настоящее время играют ведущую роль среди омиксных технологий. Для понимания физиологических и патологических процессов на молекулярно-клеточном уровне исследуются изменения экспрессии белков и пептидов [8]. Выявленная трансформация белковой композиции биосред (плазма, сыворотка, моча и т. д.) позволяет изучить молекулярно-динамическое равновесие организма в существующих условиях среды обитания, что даёт возможность прогнозирования негативных последствий на начальных этапах их формирования до развития признаков и симптомов повреждения на уровне клетки или органа [9, 10]. Исследование изменений гомеостаза организма человека с помощью современных методов протеомики позволяет расширить фундаментальные представления о механизмах его поддержания при воздействии факторов среды обитания, в том числе химических [11].

В рамках исследований влияния химического фактора на состояние здоровья человека особое значение приобретают экспериментальные данные, позволяющие моделировать «чистую» экспозицию с исключением мешающих условий. Это даёт возможность изучить патогенетическую структуру и особенности механизмов формирования исследуемых процессов в условиях, адекватных реальным [12]. Результаты протеомных исследований разных таксономических групп используются для подтверждения действия химических веществ на молекулярном уровне. Они позволяют более точно определить молекулярные иницирующие события и выбрать биомаркёры, необходимые для оценки эффектов или воздействия для прогнозирования химической восприимчивости организма [5].

Необходимо исследование механизмов возникновения негативных процессов в организме человека в ответ на внешнесредовое воздействие химических веществ. Разработка научно-методических основ распознавания последовательности инициированных трансформацией белкового профиля плазмы крови молекулярных и клеточных событий, связанных с воздействием химических веществ, является актуальным направлением исследований. В связи с этим необходим анализ причинно-следственных связей воздействия химических веществ с преобразованием белков, участвующих в общих патогенетических механизмах изменения процес-

¹ «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»: Указ Президента РФ от 07.05.2018 г. № 204. Доступно: <https://base.garant.ru/71937200/>

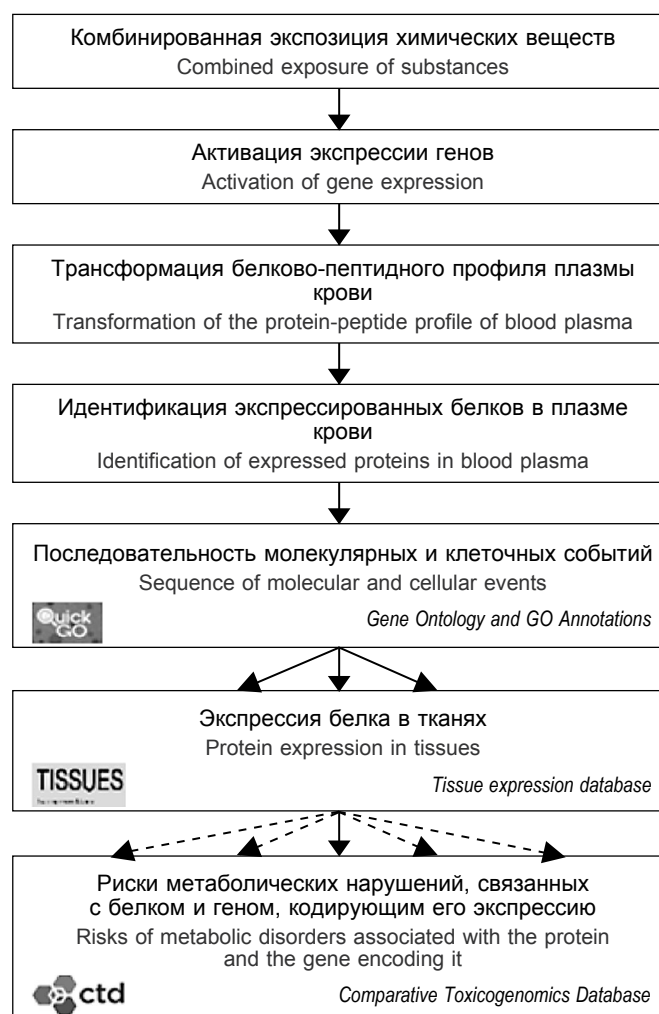


Рис. 1. Алгоритм построения структурной биоинформационной матрицы.

Fig. 1. Algorithm for constructing a structural bioinformation matrix.

сов метаболизма, для повышения эффективности прогноза и мер профилактики негативных последствий.

Цель исследования – прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови при комбинированном воздействии химических веществ, на основе биоинформационных матриц по результатам сопоставительного анализа натуральных и экспериментальных исследований (на примере оксида алюминия, фторида водорода и бенз(а)пирена).

Материалы и методы

На основе разработанного алгоритма построения структурных биоинформационных матриц для распознавания последовательности молекулярных и клеточных событий и негативных эффектов, инициированных трансформацией белково-пептидного профиля плазмы крови человека при воздействии химических загрязнителей, выполнен прогноз негативных последствий, метаболический путь которых связан с изменением экспрессии белков и кодирующих их генов. Алгоритм построения структурной биоинформационной матрицы представлен на рис. 1.

В настоящем исследовании построение биоинформационной матрицы проведено на примере распознавания молекулярно-клеточных событий у детей, подвергающихся воздействию с атмосферным воздухом бенз(а)пирена,

фторида водорода и оксида алюминия (натурные исследования). В качестве биологической модели выбраны крысы линии Wistar, подвергающиеся комбинированной и изолированной ингаляционной экспозиции изучаемыми химическими веществами в дозах, эквивалентных реальным условиям (экспериментальные исследования).

Первый этап исследования включал оценку качества атмосферного воздуха и риска развития негативных эффектов на основе данных многолетних мониторинговых исследований содержания оксида алюминия, фторида водорода и бенз(а)пирена. Использовали предельно допустимые концентрации для годового периода осреднения (ПДК_{г.г.}) в соответствии с СанПиН 1.2.3685–21² и референтные уровни (RfC) для хронического ингаляционного воздействия в соответствии с Р 2.1.10.3968–23³. Трансформацию протеомного профиля в реальных условиях выполнили по результатам обследования детей ($n = 30$; возраст 4–7 лет). Длительной комбинированной экспозиции оксидом алюминия Al_2O_3 в дозе 0,0006 мг/(кг × день) подвергались 20 детей. Группа наблюдения подвергалась воздействию содержащихся в атмосферном воздухе фторида водорода HF в дозе 0,003 мг/кг в день и бенз(а)пирена $C_{20}H_{12}$ в дозе 0,000003 мг/кг в день. Критерием включения в группу было повышенное содержание в биосредах изучаемых элементов относительно референтных значений (алюминий в моче RfI = 0,0065 мг/дм³, ионы фтора в моче RfI = 0,2 мг/дм³, бенз(а)пирен в крови = 0 мг/дм³) [13]. Для сравнительного анализа проведено обследование десяти детей, не подвергавшихся указанной экспозиции (группа контроля). Условием включения в группу являлось содержание изучаемых элементов на уровне минимальных или референтных значений. Отбор биологических жидкостей осуществлялся посредством забора крови из локтевой вены натощак и получения утренней порции мочи. Обследование детей одобрено Комитетом по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 1 от 4.02.2021 г.) и выполнено в соответствии с основами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с обязательным получением информированного добровольного согласия законного представителя ребёнка. Критериями включения детей в обследование стало отсутствие девиантного поведения, острых инфекционных болезней не менее чем за четыре недели до начала исследования и приёма лекарственных препаратов не менее чем за 30 дней.

Для изучения трансформации протеомного профиля плазмы крови биологической модели (крысы-альбиносы линии Wistar) проведена серия экспериментов длительностью 180 дней. Ингаляционное поступление веществ моделировали с помощью испытательной камеры для мелких грызунов (TSE Systems GmbH, Германия). Концентрации химических веществ в камере соответствовали среднесуточным с годовым периодом осреднения, установленным при реальной хронической аэрогенной экспозиции для населения (среднесуточная концентрация Al_2O_3 – 0,0004 мг/м³, HF – 0,0015 мг/м³, $C_{20}H_{12}$ – 0,000002 мг/м³). Животных разделили на пять групп по шесть особей в каждой. Опытная группа 1 – ингаляционная экспозиция аэрозолям Al_2O_3 в дозе 0,0025 мг/кг в день, группа 2 – HF в дозе 0,012 мг/кг в день, группа 3 – $C_{20}H_{12}$ в дозе 0,00001 мг/кг в день. В группу 4 были включены животные, подвергавшиеся экспозиции смеси изучаемых химических веществ ($Al_2O_3 + HF + C_{20}H_{12}$) на уровне доз при изолированном поступлении. В контрольную группу вошли крысы, не подвергавшиеся воздействию и содержащиеся в аналогичных условиях. Через

24 ч после последней экспозиции производили отбор крови у животных из подязычной вены в объёме 3 см³. Мочу отбирали при помощи метаболической клетки для мелких грызунов в течение одних суток. Исследования проводили в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (ETS № 123) и Комитета по этике ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 1 от 4.02.2021 г.).

Химико-аналитическое исследование биосред выполнено в соответствии с МУК 4.1.3589–19⁴, МУК 4.1.773–99⁵ и МУК 4.1.3040–12⁶. Алюминий в моче анализировали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на квадрупольном масс-спектрометре Agilent 7500cx. Концентрацию ионов фтора в моче измеряли на лабораторном ионномере И-160М. Уровень бенз(а)пирена в крови измеряли на жидкостном хроматографе с флуориметрическим детектором Agilent 1260 Infinity.

Для обработки данных использовали программу Statistica 10. Сравнительный анализ проведён для детей групп наблюдения и контроля, животных опытных и контрольной групп. При описании химико-аналитических и протеомных исследований использовано среднее арифметическое исследуемого показателя (M) и стандартное отклонение (SD). Для установки достоверности различий при межгрупповом сравнении показателей применён U -критерий с уровнем значимости, соответствующим $p \leq 0,05$. Линейный регрессионный анализ использовали для построения моделей зависимости. Достоверность и адекватность моделей оценивали с применением F -критерия Фишера ($F > 3,96$), коэффициента детерминации (R^2) и t -критерия Стьюдента при заданном условии достоверности $p \leq 0,05$ [14].

Второй этап включал протеомное профилирование плазмы крови обследованных детей и экспериментальных животных. Исследование проводили по технологии двумерного электрофореза с помощью аппарата для изоэлектрофокусирования PROTEAN I12 IEF и электрофорезной вертикальной камеры Protean II xi 2D cell System. Электрофоретические диаграммы визуализировали методом окрашивания азотнокислым серебром [15]. Далее была проведена компьютерная денситометрия с получением цифрового рисунка гелей. С помощью системы гель-документирования GeLDoc XR определена интенсивность белковых пятен. Полученные цифровые изображения обрабатывали в программном комплексе PDQuest. Белковые пятна, имеющие достоверные различия между сравниваемыми группами, вырезались из гелей и расщеплялись трипсином для последующего анализа [16]. Определение аминокислотных последовательностей фрагментов индивидуальных белков выполняли методом масс-спектрометрического анализа в сочетании с жидкостной хроматографией на хроматографе UltiMate 3000 и тандемном масс-спектрометре 4000 QTRAP с источником ионов Nanospray III Source. Обработку полученных масс-спектров проводили в программах ProteinPilot и Mascot.

На третьем этапе в протеомных профилях плазмы крови обследованных детей и экспериментальных животных выделены белки, обособленные в качестве тождественных. Подход к прогнозированию негативных последствий основан на анализе информации, полученной с помощью метаданных

² СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». Постановление Главного государственного санитарного врача РФ, 2021.

³ Р 2.1.10.3968–23 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 221 с.

⁴ МУК 4.1.3589–19 Измерение массовой концентрации алюминия в биологических средах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания. Введ. 2020–08–11. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.

⁵ МУК 4.1.773–99 Количественное определение ионов фтора в моче с использованием ионселективного электрода: метод. указания. Введ. 1999–06–09. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000.

⁶ МУК 4.1.3040–12 Измерение массовой концентрации бенз(а)пирена в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии: метод. указания. Введ. 2012–07–09. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013.

Таблица 1 / Table 1

Содержание химических веществ (мг/дм³) в биосредах обследуемых детей и экспериментальных животных
Content of chemical substances (мг/дм³) in biological media in examined children and experimental animals

Исследуемая группа Study group	Алюминий в моче Aluminum in urine	Фторид-ион в моче Fluoride ions in urine	Бенз(а)пирен в крови Benz(a)pyrene in the blood
<i>Натурные исследования / Field studies</i>			
Группа наблюдения / Observation group	0.008 ± 0.002 <i>p</i> = 0.004	0.711 ± 0.173 <i>p</i> = 0.004	0.000006 ± 0.000001 <i>p</i> = 0.041
Группа сравнения / Comparison group	0.004 ± 0.001	0.460 ± 0.137	0.000004 ± 0.000001
<i>Экспериментальные исследования / Experimental studies</i>			
Опытная группа 1 / Experimental group 1 Al ₂ O ₃	0.057 ± 0.029 <i>p</i> = 0.008	–	–
Опытная группа 2 / Experimental group 2 HF	–	6.800 ± 4.362 <i>p</i> = 0.003	–
Опытная группа 3 / Experimental group 3 C ₂₀ H ₁₂	–	–	0.00001 ± 0.000 <i>p</i> = 0.008
Опытная группа 4 / Experimental group 4 Al ₂ O ₃ + HF + C ₂₀ H ₁₂	0.019 ± 0.010 <i>p</i> = 0.047	2.072 ± 0.752 <i>p</i> = 0.0001	0.00002 ± 0.000009 <i>p</i> = 0.0001
Контрольная группа / Control group	0.016 ± 0.013	0.354 ± 0.171	0.000 ± 0.000

Примечание. Здесь и в табл. 2: * *p* – достоверность различий между группами.

Note: Here and in Table 2: * *p* – significance of differences between groups.

о молекулярных функциях, биологических процессах, экспрессии в тканях выявленных белков и кодирующих их генов. База данных UniProt⁷ являлась основным источником информации о полученных белках. С помощью ресурса The Gene Ontology⁸ проведено описание биологических характеристик белков. Информация о генах выявленных белков извлечена с помощью ресурсов GeneCards⁹ и Rat Genome Database¹⁰. Данные о тканях, в которых выявленные белки имеют повышенную экспрессию, получены с помощью платформы Tissue expression database¹¹. Прогноз ожидаемых негативных эффектов, метаболический путь которых связан с экспрессированными белками и генами, кодирующими их экспрессию, основывался на информации, полученной с использованием ресурсов Comparative Toxicogenomics Database¹² и DisGeNET¹³.

Результаты

Гигиеническая оценка качества атмосферного воздуха показала превышение среднегодовых предельно допустимых концентраций бенз(а)пирена до 2,2 ПДК_{с.г.} (до 2,2 RfC) при постоянном присутствии оксида алюминия и фторида водорода до 0,3 ПДК_{с.г.} (до 0,1 RfC). На территории сравнения качество атмосферного воздуха соответствовало гигиеническим нормативам.

У детей группы наблюдения в биосредах зарегистрированы повышенные до 3,6 раза концентрации изучаемых веществ относительно референтных значений (*p* = 0,0001–0,001) и до 2 раз показателей сравнения (*p* = 0,0001–0,041) (табл. 1).

По результатам экспериментальных исследований установлено, что при изолированной экспозиции Al₂O₃ концентрация контaminанта в моче превысила показатель контро-

ля в 3,5 раза (*p* = 0,008), при комбинированной – в 1,2 раза (*p* = 0,047). Бенз(а)пирен идентифицирован в крови крыс, подверженных изолированной и комбинированной экспозиции, при отсутствии его в контроле (*p* = 0,0001–0,008). Сравнительный анализ содержания фторид-иона в моче показал, что концентрация у крыс при изолированной экспозиции в 19,4 раза выше среднего значения данного показателя контрольной группы (*p* = 0,003), при экспозиции смеси веществ – в 5,9 раза (*p* = 0,0001). Концентрации в моче крыс алюминия и фторид-иона при их изолированном действии до 3,3 раза превысили средний уровень данных элементов при комбинированном действии, при этом уровень бенз(а)пирена в крови при изолированном действии ниже, чем при комбинированном.

В результате сопоставительного анализа протеомных профилей плазмы крови обследованных детей и последующей масс-спектрометрической идентификации выявлено 23 достоверно различающихся белковых пятна (*p* = 0,000–0,009), соответствующих 22 белкам библиотечного масс-спектра.

При сравнительном анализе протеомных карт плазмы крови, полученных в эксперименте, выявлено, что интенсивность 15 белковых пятен достоверно отличалась относительно контроля при экспозиции оксидом алюминия (*p* = 0,000–0,002), 13 белковых пятен – при экспозиции фторидом водорода (*p* = 0,0001–0,003) и 11 белковых пятен – при экспозиции бенз(а)пиреном (*p* = 0,0001–0,007). При комбинированной экспозиции изучаемыми веществами выявлено 23 белковых пятна, достоверно различающихся между опытной и контрольной группами (*p* = 0,0001–0,027). В результате масс-спектрометрической идентификации всего комплекса достоверно отличающихся белковых пятен, выявленных у животных экспериментальных групп, установлено, что они соответствуют 40 белкам библиотечного масс-спектра. Из них выявлено 2 белка, а именно аполипопротеин А-I (ген *APOA1*) и транстиретин (ген *Ttr*), встречающихся во всех группах, и их экспрессия достоверно увеличивалась при повышении концентрации веществ в биосредах (*R*² = 0,24–0,92; *p* = 0,0001–0,037).

Сопоставительный анализ выявленных в протеомном профиле плазмы крови детей и экспериментальных животных белков позволил выделить два тождественных – аполипопротеин А-I (ген *APOA1*) и транстиретин (ген *TTR*).

⁷ UniProt. Доступно: <https://www.uniprot.org>

⁸ Gene Ontology Resource. Доступно: <https://geneontology.org/>

⁹ GeneCards: The Human Gene Database. Доступно: <https://www.genecards.org/>

¹⁰ Rat Genome Database. Доступно: <https://rgd.mcw.edu/rgdweb/homepage/>

¹¹ Tissue expression database. Доступно: <https://tissues.jensenlab.org/Search>

¹² Comparative Toxicogenomics. Доступно: <https://ctdbase.org/>

¹³ DisGeNET. Доступно: <https://www.disgenet.org/dbinfo>

Таблица 2 / Table 2

Интенсивность белковых пятен, включающих белки аполипопротеин А-I и транстиретин, установленных в условиях экспериментальных и натуральных исследований**The intensity of protein spots, including the proteins Apolipoprotein A-I and Transthyretin, established under experimental and field conditions**

Исследуемая группа / Study group	Аполипопротеин А-I / Apolipoprotein A-I	Транстиретин / Transthyretin
<i>Натурные исследования / Field studies</i>		
Группа наблюдения / Observation group	2435 ± 148; <i>p</i> = 0.0001	3967 ± 189; <i>p</i> = 0.0001
Группа сравнения / Comparison group	1248 ± 253	2344 ± 300
<i>Экспериментальные исследования / Experimental studies</i>		
Опытная группа 1 / Experimental group 1 Al ₂ O ₃	3925 ± 283; <i>p</i> = 0.0001	2671 ± 413; <i>p</i> = 0.001
Опытная группа 2 / Experimental group 2 HF	3086 ± 96; <i>p</i> = 0.0001	2808 ± 605; <i>p</i> = 0.002
Опытная группа 3 / Experimental group 3 C ₂₀ H ₁₂	3215 ± 39; <i>p</i> = 0.0001	2341 ± 84; <i>p</i> = 0.0001
Опытная группа 4 / Experimental group 4 Al ₂ O ₃ + HF + C ₂₀ H ₁₂	2227 ± 333; <i>p</i> = 0.0001	4097 ± 295; <i>p</i> = 0.0001
Контрольная группа / Control group	1436 ± 184	1785 ± 239

Таблица 3 / Table 3

Характеристика выявленных белков и кодирующих их генов**Characteristics of identified proteins and genes encoding them**

Характеристика Characteristics	Аполипопротеин А-I Apolipoprotein A-I	Транстиретин Transthyretin
Ген человека / Human gene	<i>APOA1</i>	<i>TTR</i>
Ген крысы / Rat gene	<i>Apoa1</i>	<i>Tr</i>
Молекулярная функция Molecular function	Влияет на активность гомодимеризации белка, на процесс связывания и переноса холестерина Effects on the activity of protein homodimerization, the process of cholesterol binding and transfer	Влияет на активность гормонов Affects the activity of hormones Участвует в связывании гормонов щитовидной железы Participates in the binding of thyroid hormones
Участие в ключевых биологических процессах Participation in key biological processes	Принимает участие в метаболизме стероидов, стерола, холестерина, липидов Takes a part in the metabolism of steroids, sterol, cholesterol, lipids;	Принимает участие в переносе молекул Takes a part in the transfer of molecules
Экспрессия в тканях Expression in the tissues	Тонкая кишка / Small intestine Печень / Liver Головной мозг / Brain Сердце / Heart	Печень / Liver Головной мозг / Brain Поджелудочная железа / Pancreas Щитовидная железа / Thyroid
Маркёр прогнозируемой патологии Marker of the predicted disease	Атеросклероз / Atherosclerosis Гипертония / Hypertension Нарушения метаболизма липопротеидов Disorders of lipoprotein metabolism Ожирение / Obesity	Туннельный синдром запястья / Carpal tunnel syndrome Амилоидоз / Amyloidosis Гипертиреоз / Hyperthyroidism

Установлено, что их экспрессия также увеличивается при повышении концентрации алюминия, фторид-иона и бенз(а)пирена в биосредах ($R^2 = 0,25-0,26$; $p = 0,028-0,031$) (табл. 2).

Характеристики выявленных белков и кодирующих их генов, полученных из общепризнанных баз метагенов, с описанием молекулярных функций, участием в ключевых биологических процессах, экспрессии в тканях и прогнозируемыми заболеваниями человека представлены в табл. 3.

Обсуждение

В результате выполненного протеомного исследования плазмы крови выявлены белки аполипопротеин А-I и транстиретин, характеризующиеся повышенной экспрессией при увеличении концентрации алюминия, фторид-иона и бенз(а)пирена в биосредах. Аполипопротеин А-I является

частью липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и в основном экспрессируется в печени и тонком кишечнике [17]. Данный белок стимулирует обратный транспорт холестерина и обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, усиливая свою активность при воспалительных реакциях для снижения активности окислительных процессов, которые в том числе способствуют риску развития атеросклероза [18, 19]. Взаимодействие аполипопротеина А-I с ферментами семейства параоксоназ приводит к их стабилизации и активации, что предотвращает окисление липопротеинов и снижает активность гидроперекиси липидов [20]. Повышение уровня данного белка приводит к снижению уровня С-реактивного белка для подавления интенсивности атеросклеротических процессов [21]. Следовательно, увеличенная экспрессия аполипопротеина А-I свидетельствует о наличии окислительных процессов, нарушении транспорта липидов и воспалительных реакций в организме, что указы-

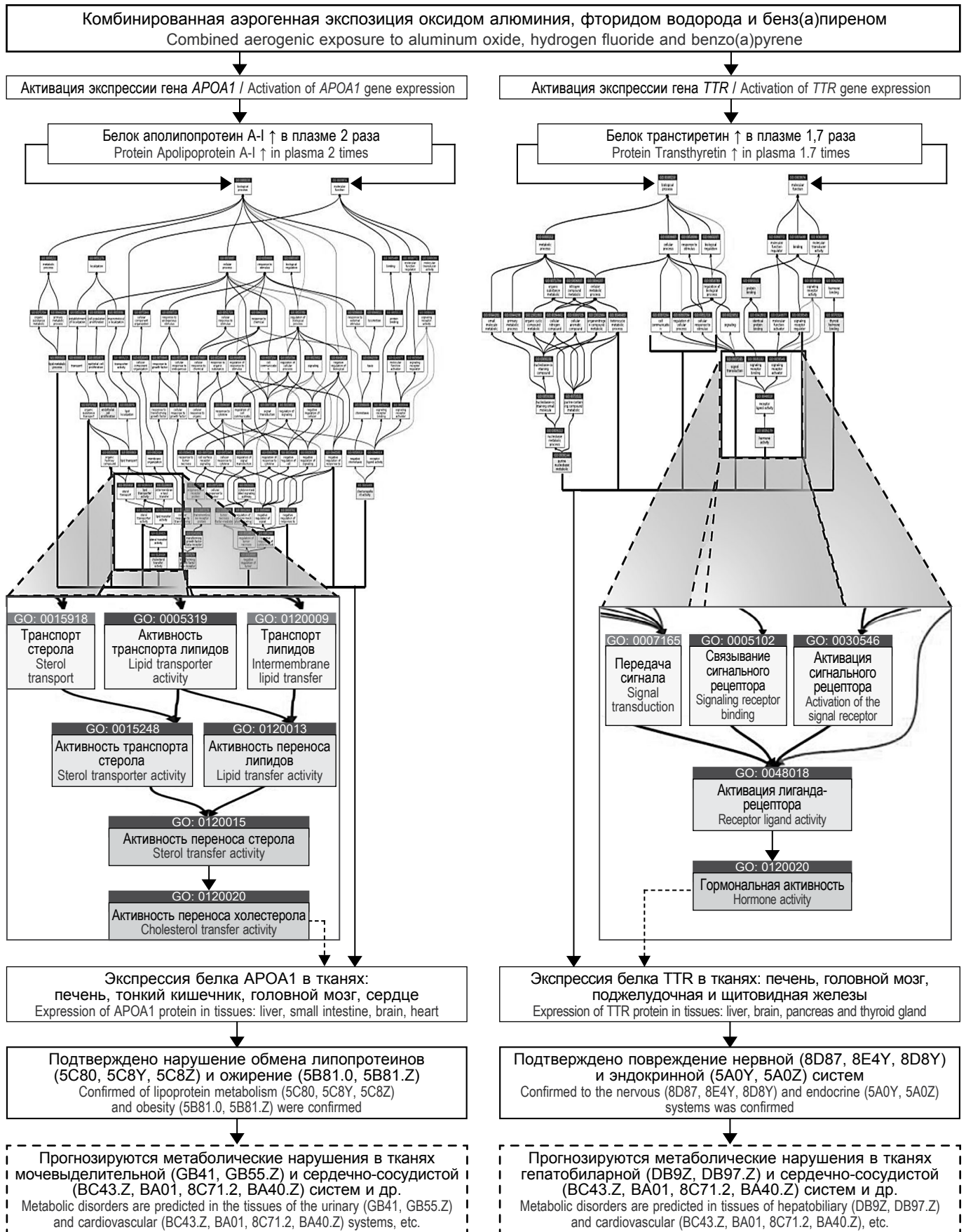


Рис. 2. Биоинформационная матрица для распознавания последовательности молекулярно-клеточных событий и негативных эффектов при воздействии оксида алюминия, фторида водорода и бенз(а)пирена с атмосферным воздухом.

Fig. 2. Bioinformation matrix for recognizing the sequence of molecular cellular events and negative effects under exposure to aluminum oxide, hydrogen fluoride, and benzo(a)pyrene with atmospheric air.

вает на инициацию патогенетических механизмов развития негативных эффектов. Согласно сведениям, представленным в биоинформационных базах данных, экспрессия гена *APOA1*, кодирующего белок аполипопротеин А-1, является одним из маркёров атеросклероза, гипертонии, ожирения и нарушения метаболизма липопротеидов.

Основная биологическая функция транстиретина заключается в транспорте тироксина и комплекса ретинолсвязывающего белка [22]. Экспрессия белка увеличивается как защитный фактор против окислительного стресса, включающий механизмы устранения повреждения, направленные на репарацию, удаление или замещение повреждённых молекул. Уровень транстиретина повышается при возникновении нейродегенеративных нарушений, сопровождающихся окислительным стрессом [23]. Синтез белка напрямую регулируется половыми гормонами (например, эстрадиолом) и гормонами стресса (глюкокортикоидами) в нейрональных клетках [24]. Увеличенная экспрессия транстиретина приводит к внеклеточному отложению патологического нерастворимого фибриллярного белка, вследствие чего возникают амилоидоз тканей, последующая их атрофия и функциональные нарушения [25]. Повышенные уровни транстиретина указывают на активацию окислительных процессов в организме. Согласно информации, полученной из баз данных, экспрессия гена *TTR*, кодирующего транстиретин, приводит к развитию туннельного синдрома запястья, гипертиреоза и амилоидоза.

Особенности взаимодействия выявленных белков состоят в следующем. Транстиретин способен влиять на антиоксидантные свойства ЛПВП. Это вызывает специфическое расщепление аполипопротеина А-1, вследствие чего происходит трансформация ЛПВП из противовоспалительных в провоспалительные, следовательно, усиливаются окислительные реакции [26]. Свойства аполипопротеина А-1 меняются на амилоидные, что способствует образованию атеросклеротических бляшек [27]. Таким образом, одновременное взаимодействие белков аполипопротеина А-1 и транстиретина способствует развитию провоспалительного обмена, что впоследствии приводит к формированию нарушения метаболизма липопротеидов и нейродегенеративным процессам.

Выявленные негативные эффекты в виде окислительных процессов, нарушения метаболизма липидов и развития воспалительных реакций, подтверждённые увеличением экспрессии аполипопротеина А-1 и транстиретина, имеют общий метаболический путь с негативными процессами, вызванными токсическим действием изучаемых веществ. Механизм токсичности соединений алюминия связан в основном с его прооксидантной активностью, которая обуславливает развитие окислительного стресса клеточных белков и липидов [28]. Окислительный стресс, индуцируемый данным веществом, изменяет ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов, что способствует выработке АФК [29]. Воздействие фтора вызывает увеличение количества свободных радикалов, приводит к повышению уровня ПОЛ в тканях и окислительному повреждению [30]. Фтор спо-

собен оказывать влияние на мембраны клеток, включая генерацию супероксидных анионов, митохондриальную токсичность, индукцию апоптоза, повышенный стресс эндоплазматического ретикулума, что способствует возникновению воспалительных процессов [31]. Воздействие бенз(а)пирена на клетки в основном приводит к повреждению ДНК и окислительному стрессу за счёт увеличения продукции АФК, запуску ПОЛ и развитию реакции воспаления [32, 33].

На основе полученных результатов исследования влияния оксида алюминия, фторида водорода и бенз(а)пирена на экспрессируемые белки и кодирующие их гены (аполипопротеин А-1 [ген *APOA1*] транстиретин [ген *TTR*]) построена биоинформационная матрица молекулярно-клеточных событий, позволившая прогнозировать метаболические нарушения в тканях нервной и гепатобилиарной систем (рис. 2).

Заключение

Прогноз вероятных негативных эффектов, инициированных трансформацией протеомного профиля плазмы крови человека при комбинированном воздействии химических веществ, базировался на комплексном применении технологий протеомного исследования, сопоставительного анализа натуральных и экспериментальных данных, построении биоинформационной матрицы молекулярно-клеточных событий. В результате реализации предложенного алгоритма установлено, что при аэрогенной комбинированной экспозиции оксидом алюминия, фторидом водорода и бенз(а)пиреном увеличивается экспрессия двух белков — аполипопротеина А-1 (ген *APOA1*) и транстиретина (ген *TTR*). Повышение концентрации изучаемых химических веществ в биосредах увеличивает риск возникновения окислительного стресса и воспалительных процессов в организме, подтверждением чего является усиленная экспрессия выявленных белков. На основе полученных результатов построена биоинформационная матрица, применение которой позволило прогнозировать метаболические нарушения в тканях печени и головного мозга, биохимические механизмы развития которых обуславливают изменение экспрессии аполипопротеина А-1 и транстиретина. Предполагаемые виды негативных эффектов (окислительные процессы, дисметаболизм липидов и воспаление), ассоциированные с аэрогенной комбинированной экспозицией, в последующих возрастных периодах связаны с развитием атеросклероза, гипертонии, ожирения (аполипопротеин А-1, ген *APOA1*), туннельного синдрома запястья, амилоидоза, гипертиреоза (транстиретин, ген *TTR*), нарушениями метаболизма липопротеидов и нейродегенеративными процессами, в основе формирования которых лежит их одновременное взаимодействие.

Использование структурных биоинформационных матриц в качестве инструмента прогноза в гигиенических и медико-биологических исследованиях повышает эффективность мер направленной профилактики негативных последствий при внешнесредовом воздействии химических веществ.

Литература

(п.п. 1–7, 9–11, 15–33 см. References)

8. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Долгих О.В. Геномные, транскриптомные и протеомные технологии как современный инструмент диагностики нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(1): 6–12. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12> <https://elibrary.ru/pipsea>
12. Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunopd>
13. Тиц Н.У. *Клиническое руководство по лабораторным тестам*. Пер. с англ. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003. <https://elibrary.ru/qlzrb>
14. Гланц С. *Медико-биологическая статистика*. Пер. с англ. М.: Практика; 1998.

References

1. Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *EMBO Rep*. 2011; 12(7): 620–2. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.125>
2. Rappaport S.M. Discovering environmental causes of disease. *J. Epidemiol. Community Health*. 2012; 66(2): 99–102. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200726>
3. Cote I., Andersen M.E., Ankley G.T., Barone S., Birnbaum L.S., Boekelheide K., et al. The next generation of risk assessment multi-year study-highlights of findings, applications to risk assessment, and future directions. *Environ. Health Perspect*. 2016; 124(11): 1671–82. <https://doi.org/10.1289/EHP233>

Original article

4. Sturla S.J., Boobis A.R., FitzGerald R.E., Hoeng J., Kavlock R.J., Schirmer K., et al. Systems toxicology: from basic research to risk assessment. *Chem. Res. Toxicol.* 2014; 27(3): 314–29. <https://doi.org/10.1021/tx400410s>
5. Brockmeier E.K., Hodges G., Hutchinson T.H., Butler E., Hecker M., Tollefsen K.E., et al. The role of omics in the application of adverse outcome pathways for chemical risk assessment. *Toxicol. Sci.* 2017; 158(2): 252–62. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx097>
6. Ankley G.T., Bennett R.S., Erickson R.J., Hoff D.J., Hornung M.W., Johnson R.D., et al. Adverse outcome pathways: a conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ. Toxicol. Chem.* 2010; 29(3): 730–41. <https://doi.org/10.1002/etc.34>
7. Villeneuve D.L., Crump D., Garcia-Reyero N., Hecker M., Hutchinson T.H., LaLone C.A., et al. Adverse outcome pathway (AOP) development I: strategies and principles. *Toxicol. Sci.* 2014; 142(2): 312–20. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu199>
8. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Dolgikh O.V. Genomic, transcriptomic and proteomic technologies as a modern tool for health disorders diagnostics, associated with the impact of environmental factors. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(1): 6–12. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-6-12> <https://elibrary.ru/pipsea> (in Russian)
9. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol. Cell Proteomics*. 2002; 1(11): 845–67. <https://doi.org/10.1074/mcp.r200007-mcp200>
10. Corzett T.H., Fodor I.K., Choi M.W., Walsworth V.L., Turteltaub K.W., McCutchen-Maloney S.L., et al. Statistical analysis of variation in the human plasma proteome. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 258494. <https://doi.org/10.1155/2010/258494>
11. Hilton I.B., Gersbach C.A. Enabling functional genomics with genome engineering. *Genome Res.* 2015; 25(10): 1442–55. <https://doi.org/10.1101/gr.190124.115>
12. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> <https://elibrary.ru/yunopd> (in Russian)
13. Tietz N.W. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. W.B. Saunders; 1983.
14. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw Hill; 1997.
15. Blum H., Beier H., Gross H.J. Improved silver staining of plant proteins, RNA and DNA in polyacrylamide gels. *Electrophoresis*. 1987; 8(2): 93–9. <https://doi.org/10.1002/elps.1150080203>
16. Shevchenko A., Wilm M., Vorm O., Mann M. Mass spectrometric sequencing of proteins silver-stained polyacrylamide gels. *Anal. Chem.* 1996; 68(5): 850–8. <https://doi.org/10.1021/ac950914h>
17. Halley P., Kadakkuzha B.M., Faghihi M.A., Magistri M., Zeier Z., Khorkova O., et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA. *Cell Rep.* 2014; 6(1): 222–30. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.12.015>
18. Cooke A.L., Morris J., Melchior J.T., Street S.E., Jerome W.G., Huang, R., et al. A thumbwheel mechanism for APOA1 activation of LCAT activity in HDL. *J. Lipid. Res.* 2018; 59(7): 1244–55. <https://doi.org/10.1194/jlr.M085332>
19. Guo Q., Zhang C., Wang Y. Overexpression of apolipoprotein A-I alleviates endoplasmic reticulum stress in hepatocytes. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 105. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0497-3>
20. Kontush A., Chapman M.J. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58(3): 342–74. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.1>
21. Tani S., Takahashi A., Nagao K., Hirayama A. Contribution of apolipoprotein A-I to the reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels by different statins: comparative study of pitavastatin and atorvastatin. *Heart Vessels*. 2015; 30(6): 762–70. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0554-z>
22. Li X., Buxbaum J.N. Transthyretin and the brain re-visited: is neuronal synthesis of transthyretin protective in Alzheimer's disease? *Mol. Neurodegener.* 2011; 6: 79. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-79>
23. Li X., Masliah E., Reixach N., Buxbaum J.N. Neuronal production of transthyretin in human and murine Alzheimer's disease: is it protective? *J. Neurosci.* 2011; 31(35): 12483–90. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2417-11.2011>
24. Martinho A., Gonçalves I., Costa M., Santos C.R. Stress and glucocorticoids increase transthyretin expression in rat choroid plexus via mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *J. Mol. Neurosci.* 2012; 48(1): 1–13. <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9715-7>
25. Wiecezorek E., Ozyhar A. Transthyretin: from structural stability to osteoarticular and cardiovascular diseases. *Cells*. 2021; 10(7): 1768. <https://doi.org/10.3390/cells10071768>
26. Navab M., Hama S.Y., Cooke C.J., Anantharamaiah G.M., Chaddha M., Jin L., et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J. Lipid. Res.* 2000; 41(9): 1481–94.
27. Liz M.A., Gomes C.M., Saraiva M.J., Sousa M.M. ApoA-I cleaved by transthyretin has reduced ability to promote cholesterol efflux and increased amyloidogenicity. *J. Lipid. Res.* 2007; 48(11): 2385–95. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700158-JLR200>
28. Exley C. Human exposure to aluminium. *Environ. Sci. Process Impacts*. 2013; 15(10): 1807–16. <https://doi.org/10.1039/c3em00374d>
29. Yuan C.Y., Lee Y.J., Hsu G.S. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19(1): 51. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-51>
30. Guney M., Oral B., Karahan N., Mungan T. Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on fluoride-induced oxidative stress and apoptosis in rat endometrium. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007; 24(2): 86–91. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2007.01.005>
31. Guth S., Hüser S., Roth A., Degen G., Diel P., Edlund K., et al. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses. *Arch. Toxicol.* 2020; 94(5): 1375–415. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02725-2>
32. Duan J., Chen C., Li H., Ju G., Gao A., Sun Y., et al. Multifaceted protective effects of hesperidin by aromatic hydrocarbon receptor in endothelial cell injury induced by benzo[a]pyrene. *Nutrients*. 2022; 14(3): 574. <https://doi.org/10.3390/nu14030574>
33. Ranjit S., Midde N.M., Sinha N., Patters B.J., Rahman M.A., Cory T.J., et al. Effect of polyaryl hydrocarbons on cytotoxicity in monocytic cells: potential role of cytochromes P450 and oxidative stress pathways. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163827>

Информация об авторах

Зайцева Нина Владимировна, академик РАН, доктор мед. наук, профессор, науч. руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru

Землянова Марина Александровна, доктор мед. наук, доцент, зав. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: zem@fcrisk.ru

Пескова Екатерина Владимировна, мл. науч. сотр. отд. биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», аспирант ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: peskova@fcrisk.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, MD, PhD, Dsci, professor, Academician of the RAS, Scientific Head of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation; Russian Academy of Sciences, Department of Medical Sciences (Section of Preventive Medicine), Moscow, 119071, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru

Marina A. Zemlyanova, MD, PhD, Dsci., Associate Professor, Head of the Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, Perm State National Research University, Perm, 614990, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8013-9613> E-mail: zem@fcrisk.ru

Ekaterina V. Peskova, postgraduate student, junior researcher, Department of biochemical and cytogenetic diagnostic methods of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8050-3059> E-mail: peskova@fcrisk.ru