

Читать
онлайн
Read
online

Гизатуллина А.А., Валова Я.В., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю.,
Каримов Д.О., Каримов Д.Д., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф.

Влияние хронического поступления хлорида кадмия на транскрипционную активность генов металлотioneинов и переносчиков цинка

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Хлорид кадмия представляет собой неорганическое соединение, содержащее кадмий — тяжёлый металл, являющийся в настоящее время одним из активных загрязнителей окружающей среды. Повреждения органов экспериментальных животных вследствие отравления кадмием схожи с таковыми у людей. В данной работе изучена активность генов металлотioneинов и транспортёров цинка на хронической модели индуцированного кадмием отравления экспериментальных животных.

Материалы и методы. В эксперименте были использованы 72 белые инбредные крысы (самцы и самки, средняя масса 215 г). Были сформированы четыре опытные группы (по 7 самок и 7 самцов в каждой) и одна контрольная. Животным опытных групп вводили раствор хлорида кадмия в четырёх различных дозах соответственно, особи контрольной группы получали в эквивалентном объёме чистую воду. Объектами исследования были выбраны почки и печень крыс, изъятые после выведения животных из эксперимента. Далее в образцах органов была проанализирована активность генов *Mt1A*, *Mt2A*, *Mt3A*, *Zip1* и *Znt1* с использованием метода ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Выявлены значимые повышения кратности экспрессии генов металлотioneинов *Mt1A*, *Mt2A* и *Mt3A* в почках при различных дозах токсиканта. В образцах печени обнаружено снижение экспрессии гена *Mt2A* в экспериментальной группе, подверженной воздействию хлорида кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($p < 0,05$). Для гена *Znt1* в ткани печени крыс отмечается статистически значимое снижение экспрессии при дозе 0,001 мг/кг ($p < 0,05$) и повышение при дозах 0,1 и 1 мг/кг ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Анализ уровня транскриптов гена *Zip1* в почках и печени после шести месяцев заправки токсикантом в представленных дозах не выявил статистически значимых различий между группами.

Ограничения исследования. Для эксперимента были использованы лабораторные животные только одного биологического вида. Были оценены четыре дозы лишь одной соли кадмия.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что уровень экспрессии генов *Mt1A*, *Mt2A* и *Mt3A* в почках может играть роль диагностического маркера при хроническом отравлении исследуемым токсикантом.

Ключевые слова: гены *Mt1A*; *Mt2A*; *Mt3A*; *Zip1*; *Znt1*; экспрессия генов; эукариоты; хлорид кадмия; хронический эксперимент

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» 11.12.2023 г. № 01–12. Животные на протяжении всего исследования находились в стандартных условиях с двенадцатичасовым искусственным освещением в дневное время, относительно постоянным уровнем влажности (30–70%) и температурой воздуха плюс 20–25 °С. Манипуляции со всеми животными проводились строго с соблюдением правил, изложенных в базисных нормативных документах, в том числе в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986) и Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Для цитирования: Гизатуллина А.А., Валова Я.В., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.О., Каримов Д.Д., Мухаммадиева Г.Ф., Репина Э.Ф. Влияние хронического поступления хлорида кадмия на транскрипционную активность генов металлотioneинов и переносчиков цинка. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(2): 158–164. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-158-164> <https://elibrary.ru/abcdef>

Для корреспонденции: Гизатуллина Алина Анваровна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: alinagisa@yandex.ru

Участие авторов: Гизатуллина А.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Валова Я.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Хуснутдинова Н.Ю., Смолянкин Д.О., Каримов Д.Д. — сбор и обработка материала; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка; Мухаммадиева Г.Ф. — редактирование; Репина Э.Ф. — концепция и дизайн исследования. 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. Отраслевая научно-исследовательская программа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг., п. 6.1.9 «Экспериментальное обоснование высокочувствительных маркеров воздействия токсичных металлов на организм и разработка мер профилактики».

Поступила: 26.12.2023 / Поступила после доработки: 29.01.2024 / Принята к печати: 09.02.2024 / Опубликовано: 15.03.2024

Alina A. Gizatullina, Yana V. Valova, Denis A. Smolyankin, Nadezhda Yu. Khusnutdinova,
Denis O. Karimov, Denis D. Karimov, Guzel F. Mukhammadiyeva, Elvira F. Repina

Effect of chronic intake of cadmium chloride on the transcriptional activity of metallothionein and zinc transporter genes

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106

ABSTRACT

Introduction. Cadmium chloride is an inorganic compound containing cadmium, a heavy metal that is one of the active environmental pollutants today. Damage to organs in experimental animals due to cadmium poisoning is similar to that in humans. In this work, the activity of metallothionein and zinc transporter genes was studied in a chronic model of cadmium-induced poisoning in experimental animals.

Materials and methods. The experiment was carried out using seventy two individuals of white inbred rats of both sexes, the average weight of which was 215 g. Animals from four groups were injected with a solution of cadmium chloride in four different doses, respectively, individuals of the fifth group, the control group,

received an equimolar volume of pure water. The objects of the study were the kidneys and livers of rats, removed after the animals were withdrawn from the experiment. Next, the activity of the *Mt1A*, *Mt2A*, *Mt3A*, *Zip1* and *Znt1* genes was analyzed in organ samples using real-time PCR.

Results. Significant increases in the expression multiplicity of *Mt1A*, *Mt2A* and *Mt3A* metallothionein genes in the kidneys at different doses of the toxicant were revealed. In liver samples, a decrease in the expression of the *Mt2A* gene was found in the experimental group exposed to cadmium chloride at a dose of 0.1 mg/kg ($p < 0.05$). For the *Znt1* gene in rat liver tissue, there was a statistically significant decrease in expression at a dose of 0.001 mg/kg ($p < 0.05$) and, conversely, an increase at doses of 0.1 and 1 mg/kg ($p < 0.05$) compared to the control group. Analysis of the level of transcripts of the *Zip1* gene in the kidneys and liver after 6 months of inoculation with the toxicant in the presented doses did not reveal statistically significant differences between the groups.

Limitations. Laboratory animals of the only biological species were used for the experiment. Four doses of the cadmium salt alone were evaluated.

Conclusion. The results obtained allow concluding that the level of expression of the *Mt1A*, *Mt2A* and *Mt3A* genes in the kidneys can play the role of a diagnostic marker in chronic poisoning with the toxicant under study.

Keywords: *Mt1*; *Mt2A*; *Mt3A*; *Zip1*; *Znt1*; gene expression; eukaryotes; cadmium chloride; chronic experiment

Compliance with ethical standards. Date of the meeting of the bioethical commission of the Federal Budgetary Institution “Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology” 12/11/2023 No. 01-12. Throughout the study, the animals were kept under standard conditions with 12 hours of artificial lighting during the day, a relatively constant level of humidity (30–70%) and an air temperature of 20–25 °C. Manipulations with all animals were carried out strictly in compliance with the rules prescribed in basic regulatory documents, including the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the Declaration of Helsinki on the Humane Treatment of Animals.

For citation: Gizatullina A.A., Valova Y.V., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.O., Karimov D.D., Muhammadieva G.F., Repina E.F. Chronic model of the effect of daily intake of cadmium chloride in different doses into the body of rats. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(2): 158–164. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-103-2-158-164> (In Russ.) <https://elibrary.ru/abcdef>

For correspondence: Alina A. Gizatullina, junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 450106, Ufa, Russian Federation. E-mail: alinagisa@yandex.ru.

Contribution: *Gizatullina A.A.* – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, text writing; *Valova Y.V.* – collection and processing of material, statistical processing; *Khusnutdinova N.Yu.*, *Smolyankin D.O.*, *Karimov D.D.* – collection and processing of material; *Karimov D.O.* – concept and design of the study, statistical processing; *Muhammadieva G.F.* – editing; *Repina E.F.* – concept and design of the study. 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 no conflict of interest.

Acknowledgement. Industry research program of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare for 2021–2025. clause 6.1.9. “Experimental substantiation of highly sensitive markers of the effects of toxic metals on the body and development of preventive measures”.

Received: December 26, 2023 / Revised: January 29, 2024 / Accepted: February 29, 2024 / Published: March 15, 2024

Введение

Технологический прогресс последних десятилетий отличается стремлением к автономности устройств, что обуславливает распространение портативных видов техники с аккумуляторами нового поколения. Никель-кадмиевые батареи прошлого поколения в связи с их заменой более эффективными альтернативами в большом количестве снимаются с производств и направляются на свалки. В составе таких аккумуляторов можно обнаружить токсичные элементы, к которым относятся тяжёлые металлы, в частности соединения кадмия [1, 2]. Кадмий является ярким представителем группы тяжёлых металлов, он характеризуется высокой токсичностью наряду с мышьяком, свинцом, ртутью, хромом и относится к второму классу опасности, то есть к высокоопасным веществам [3, 4]. Попадание соединений кадмия в атмосферу, в том числе при утилизации аккумуляторов и других технических отходов, может иметь серьёзные негативные последствия. Широко известно свойство многих тяжёлых металлов накапливаться в биологических системах. Кадмий может попадать в организм человека с растительной или животной пищей и водой, и его количество при этом составляет, по предварительным оценкам, 25 мкг в сутки. Токсические соединения данного элемента (оксид кадмия и др.) способны проникать в организм из атмосферного воздуха вблизи промышленных производств, автомобильных дорог, с сигаретным дымом [5]. Даже одноразовые медицинские маски при определённых условиях могут быть источником миграции кадмия в дыхательные пути [6]. Большая часть поступившего в организм кадмия выводится, однако токсическое воздействие этого тяжёлого металла проявляется при частом или продолжительном поступлении за счёт свойства накопления [7]. Сначала избыток кадмия обнаруживается в органах, выполняющих барьерную функцию, – почках и печени. Позже начинает повреждаться сердечно-сосудистая система, затем нервная, иммунная, эндокринная и опорно-двигательный аппарат. На более поздних стадиях отмечаются нарушения органов восприятия [8, 9]. Длительное нахождение кадмия в организме может проявляться и в нарушении работы репродуктивной системы [10, 11]. Имеются данные о

взаимосвязи кадмия в организме человека с канцерогенным воздействием. Описаны корреляции длительного воздействия данного вещества с возникновением и прогрессированием злокачественных опухолей лёгких, мочевого пузыря, молочной, предстательной и поджелудочной желёз [12–15].

Важную роль в транспорте ионов металлов и детоксикации организма играют белки семейства металлотионеинов, представляющие собой низкомолекулярные цитозольные протеины, богатые цистеином [16]. Металлотионеины связываются с ионами металлов посредством тиольных групп, за счёт чего отмечается их высокое сродство к тяжёлым металлам, особенно к кадмию [17].

Металлотионеины подразделяют на несколько основных изоформ, названия которых содержат числовое значение. По данным NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), металлотионеины 1 и 2 (MT1 и MT2 соответственно) экспрессируются в большинстве тканей организма, однако наибольшее количество транскриптов MT1 обнаруживается в органах желудочно-кишечного тракта, тогда как экспрессия MT2 преобладает в органах выделения, а также в семенниках. Изоформа металлотионеинов 3 (MT3) встречается преимущественно в головном мозге, реже – в тканях надпочечников и половых органов. MT1 и MT2 в высокой степени индуцируются различными стимулами, включая металлы, гормоны, цитокины, факторы роста, окислители, стресс и облучение, в то время как MT3 конститутивно экспрессируется, несмотря на изменения сигнала *in vitro* или *in vivo* [18].

Наряду с металлотионеинами в транспорте ионов металлов участвуют многопроходные трансмембранные белки ZnT и ZIP, которые кодируются двумя семействами генов – соответственно *SLC30* и *SLC39* [19]. Белки семейства ZIP импортируют металлы внутрь клетки через плазматическую мембрану из внеклеточной среды или перемещают их из просвета органелл в цитоплазму, тогда как ZnT изолируют ионы внутри органелл или экспортируют их во внеклеточную среду [20, 21]. Связь изменения экспрессии генов металлотионеинов и переносчиков цинка с воздействием кадмия активно исследуется учёными. Так, Nakamura Y. и соавт. показали, что накопление кадмия в тканях крыс приводило к повышению кратности экспрессии генов металлотионеинов

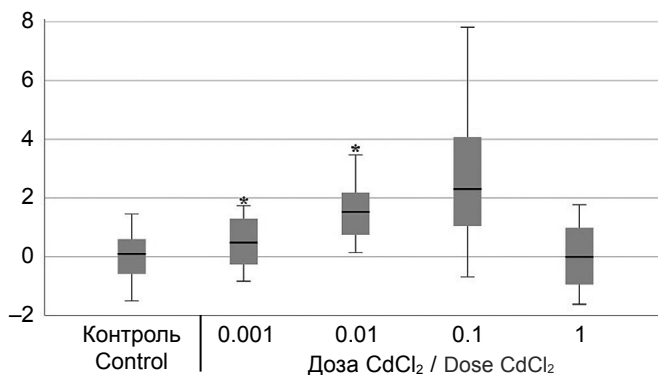


Рис. 1. Кратность экспрессии гена *Mt1A* в почках крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 1. Multiplicity of *Mt1A* gene expression in the kidneys of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

и переносчиков цинка по сравнению с группой контроля [22]. А Nagamatsu S. и соавт. даже отметили взаимосвязанное изменение экспрессии генов, кодирующих белки ZNT1, ZIP1 и MT [23].

Цель исследования — изучение уровня экспрессии генов *Mt1A*, *Mt2A*, *Mt3A*, *Zip1* и *Znt1* в почках и печени крыс, получавших раствор хлорида кадмия в трёх различных дозах в течение шести месяцев.

Материалы и методы

Для эксперимента были сформированы пять групп белых беспородных крыс (общее число 72, самцы и самки, средняя масса тела 180–250 г). Четыре опытные группы (по 7 самок и 7 самцов в каждой) в течение шести месяцев в будние дни получали токсикант в дозировках 0,001; 0,01; 0,1 и 1 мг/кг. Минимальная концентрация раствора была выбрана в соответствии с референтной дозой при пероральном поступлении металла с продуктами питания и водой (0,001 мг/кг в сутки), установленной Агентством по охране окружающей среды США. Дозировки для остальных групп были подобраны в 10; 100 и 1000 раз больше для оценки соответствующего токсикологического эффекта. Для приготовления растворов необходимой концентрации использовали 2,5-водный хлористый кадмий квалификации «чистый для анализа», изготовленный в соответствии с требованиями ГОСТ 4330–76 «Реактивы. Кадмий хлористый 2,5-водный. Технические условия» (ООО «Уральский завод химической продукции», Россия). Для введения раствора токсиканта был выбран интрагастральный путь, который наиболее точно отражает воздействие кадмия, поступающего в организм с загрязнёнными продуктами питания. Контрольная группа животных получала очищенную воду без примесей в эквивалентном количестве. После выведения животных из эксперимента путём декапитации фрагменты почечной и печёночной ткани сразу же помещали в пробирки с реактивом ExtractRNA (ЗАО «Евроген», Россия) и замораживали с помощью жидкого азота. В соответствии с рекомендациями производителя тотальную РНК экстрагировали из полученных ранее тканей, очищали и подвергали обратной транскрипции. Анализ активности генов *Mt1A*, *Mt2A*, *Mt3A*, *Zip1* и *Znt1* проводили на приборе Rotor-Gene (QIAGEN, Германия) методом ПЦР в реальном времени. Уровень экспрессии контрольных генов оценивали относительно экспрессии конститутивного гена *Gapdh*.

Для оценки уровня экспрессии генов применяли метод 2(-Delta Delta C(T)) [24]. Статистический анализ результатов выполнен на платформе IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Для проверки распределений на нормальность применяли критерий Колмогорова — Смирнова. Оценку зна-

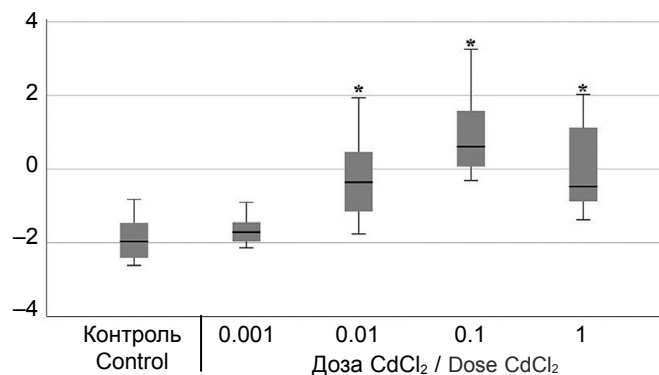


Рис. 2. Кратность экспрессии гена *Mt2A* в почках крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 2. Multiplicity of *Mt2A* gene expression in the kidneys of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

чимости различий между группами проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с применением апостериорного критерия Тьюки. Данные представлены как среднее арифметическое и среднеквадратическое отклонение. Критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты

Анализ уровня экспрессии гена *Mt1A* в почках показал наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами ($F = 5,28$; $p = 0,001$) (рис. 1). Кратность экспрессии гена *Mt1A* в контрольной группе составила $-0,04 \pm 0,81$, а увеличение концентрации токсиканта привело к повышению уровня транскрипции до $0,54 \pm 0,95$ в группе, получавшей 0,001 мг/кг ($p = 0,960$); до $1,62 \pm 1$ в группе, получавшей 0,01 мг/кг ($p = 0,011$), и до $2,61 \pm 2,17$ в группе, получавшей 0,1 мг/кг ($p < 0,001$). Однако при дозе токсиканта 1 мг/кг, напротив, наблюдалось снижение кратности экспрессии до $0,03 \pm 1,11$. Статистически значимые различия наблюдались при сравнении с группами, получавшими токсикант в дозах 0,01 мг/кг ($p = 0,019$) и 0,1 мг/кг ($p = 0,034$).

При статистическом анализе кратности экспрессии гена *Mt2A* в ткани почек также были обнаружены значимые различия между исследуемыми группами ($F = 5,61$; $p = 0,001$). Транскрипционная активность в группе контроля зафиксирована на уровне $-1,99 \pm 0,74$ (рис. 2). Наиболее высокое значение исследуемого показателя прослеживалось в группе с дозой хлорида кадмия 0,1 мг/кг: $1,40 \pm 1,81$ ($p = 0,006$). В группах, подвергшихся воздействию токсиканта в концентрациях 0,01 и 1 мг/кг, уровень экспрессии составлял $-0,12 \pm 1,20$ ($p < 0,001$) и $0,02 \pm 1,09$ ($p < 0,001$) соответственно. Введение хлорида кадмия в дозе 0,001 мг/кг не вызвало статистически значимого повышения кратности экспрессии гена *Mt2A* ($p = 0,960$). Также были обнаружены статистически значимые различия между группами при оценке уровня экспрессии гена *Mt3A* ($F = 2,70$; $p = 0,038$) (рис. 3). Кратность экспрессии в группе контроля составила $-0,39 \pm 1,09$. В экспериментальных группах, получавших токсикант, показатель был увеличен, однако уровня статистической значимости достигли различия только между группой контроля и группой с дозой хлорида кадмия 0,01 мг/кг ($0,59 \pm 0,72$; $p = 0,024$). Анализ кратности экспрессии гена *Zip1* в почках не показал значимых различий между группами ($F = 1,28$; $p = 0,29$). На графике можно наблюдать относительно равномерное распределение значений показателя во всех группах (рис. 4).

Был проведён анализ кратности экспрессии гена *Mt1a*, для которого в печени не было обнаружено статистически

Original article

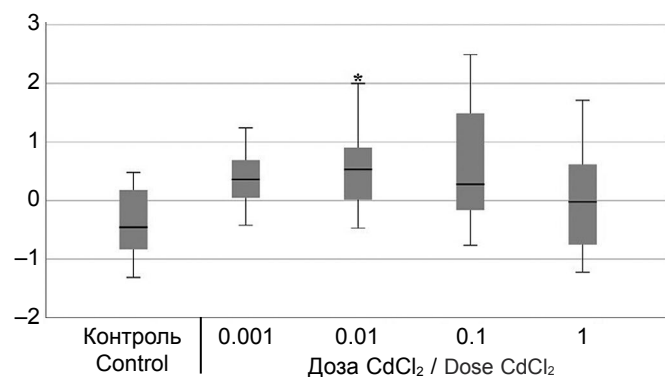


Рис. 3. Кратность экспрессии гена *Mt3A* в почках крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 3. Multiplicity of *Mt3A* gene expression in the kidneys of rats treated with cadmium chloride solution over six months, depending on the dose of the toxicant.

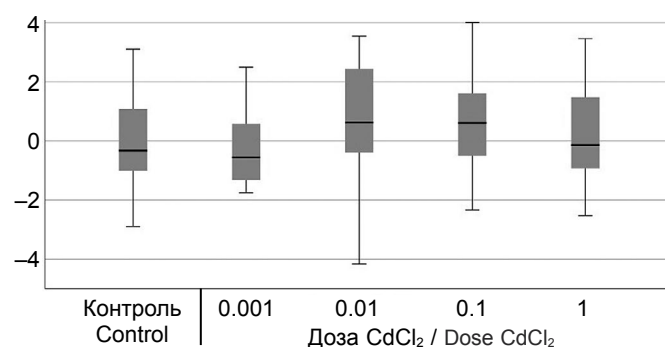


Рис. 5. Кратность экспрессии гена *Mt1A* в печени крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 5. Multiplicity of *Mt1A* gene expression in the liver of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

значимых различий между группами ($F = 0,90$; $p = 0,469$) (рис. 5). Самый низкий уровень транскрипции отмечен нами в группе с дозой 0,001 мг/кг ($-0,38 \pm 1,21$; $p = 0,965$), что незначительно отличается от группы контроля ($0,03 \pm 1,66$; $p = 0,965$). При увеличении концентрации токсиканта до 0,01 мг/кг кратность экспрессии составила $0,73 \pm 2,13$ ($p = 0,792$). При дальнейшем увеличении дозировки отравляющего вещества уровень экспрессии имел тенденцию к снижению до $0,49 \pm 1,64$ ($p = 0,947$) и $0,33 \pm 1,78$ ($p = 0,989$) соответственно.

В результате статистического анализа в образцах печени были выявлены различия в кратности экспрессии гена *Mt2A* ($F = 5,92$; $p < 0,001$) (рис. 6). Наблюдалось снижение уровня экспрессии в группе, получавшей токсикант в дозе 0,1 мг/кг, до уровня $-2,79 \pm 1,54$. Данный показатель отличался от значений в группах, получавших раствор в концентрациях 0,001 и 1 мг/кг, а также от контрольной группы ($-0,94 \pm 0,95$, $p = 0,038$; $0,10 \pm 1,56$, $p = 0,001$; $-0,83 \pm 1,36$, $p = 0,018$ соответственно). Кроме того, обнаружена разница кратности экспрессии в группах, получавших токсикант в дозах 0,01 ($-1,78 \pm 2,57$) и 1 мг/кг ($0,10 \pm 1,56$) соответственно ($p = 0,033$).

Оценка уровня транскрипции гена *Mt3a* в печени не выявила статистически значимых различий ($F = 1,1$; $p = 0,360$), однако на графике можно проследить тенденцию роста значений исследуемого показателя в зависимости от концентрации действующего вещества (рис. 7). Так, в группе контроля кратность экспрессии достигала $-0,94 \pm 5,50$. Затем при

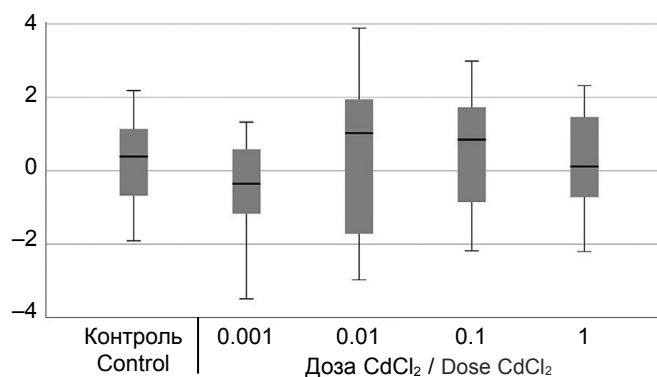


Рис. 4. Кратность экспрессии гена *Zip1* в почках крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 4. Multiplicity of *Zip1* gene expression in the kidneys of rats treated with cadmium chloride solution over six months, depending on the dose of the toxicant.

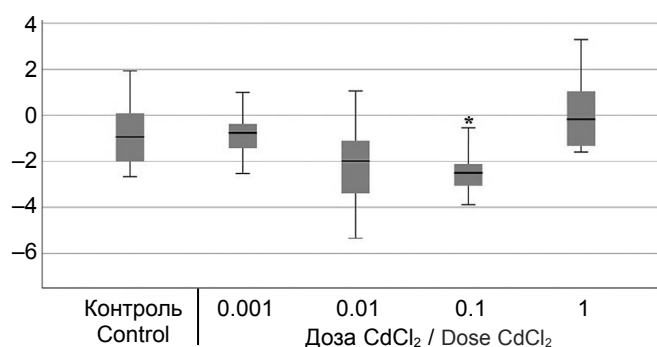


Рис. 6. Кратность экспрессии гена *Mt2A* в печени крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 6. Multiplicity of *Mt2A* gene expression in the liver of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

минимальной дозе токсиканта она снизилась до $-2,45 \pm 2,93$ ($p = 0,986$). Далее значение показателя незначительно увеличилось до $-1,08 \pm 2,57$ (при дозе 0,01 мг/кг), $-0,50 \pm 1,59$ (при дозе 0,1 мг/кг) и $0,03 \pm 1,79$ (при дозе 1 мг/кг).

Анализ кратности экспрессии гена *Zip1* в печени не показал значимых различий между группами ($F = 0,94$; $p = 0,450$).

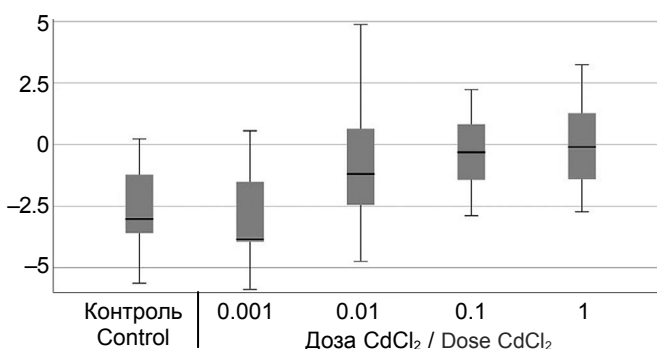


Рис. 7. Кратность экспрессии гена *Mt3A* в печени крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 7. Multiplicity of *Mt3A* gene expression in the liver of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

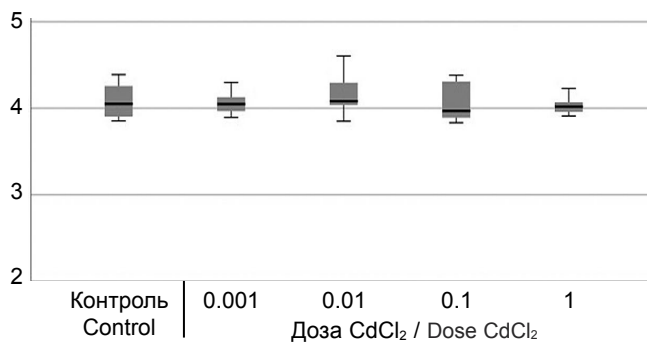


Рис. 8. Кратность экспрессии гена *Zip1* в печени крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 8. Multiplicity of *Zip1* gene expression in the liver of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

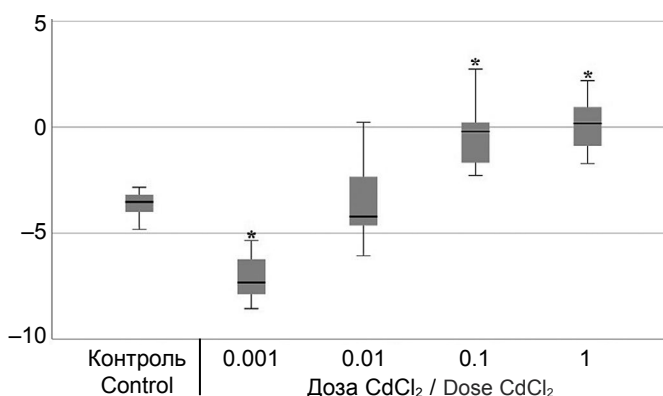


Рис. 9. Кратность экспрессии гена *Znt1* в печени крыс, получавших раствор хлорида кадмия в течение шести месяцев, в зависимости от дозы токсиканта.

Fig. 9. Multiplicity of *Znt1* gene expression in the liver of rats treated with cadmium chloride solution during six months, depending on the dose of the toxicant.

На графике можно наблюдать относительно равномерное распределение значений показателя во всех группах животных (рис. 8).

Анализ кратности экспрессии гена *Znt1* в печени при исследовании разных доз хлорида кадмия показал значимые различия между группами ($F = 5,62$; $p = 0,001$) (рис. 9). Уровень транскриптов в контрольной группе достиг среднего значения $-3,39 \pm 1,65$. После введения токсиканта в минимальной дозировке исследуемый показатель у животных снизился по сравнению с группой контроля ($-6,14 \pm 4,89$; $p < 0,001$). Далее с увеличением концентрации кадмия во вводимом растворе стала повышаться и кратность экспрессии: $-3,42 \pm 2,12$ при $0,01$ мг/кг, $-0,61 \pm 1,08$ при $0,1$ мг/кг, $-0,17 \pm 1,08$ при 1 мг/кг. При этом рост экспрессии в двух последних группах по сравнению с группой контроля значимо отличается ($p < 0,001$). Наблюдается статистически значимая разница между средними показателями уровня транскрипции экспериментальной группы с концентрацией токсиканта $0,001$ мг/кг с группами, в которых доза токсического вещества была больше в 100 и 1000 раз ($p = 0,016$ и $p = 0,003$ соответственно).

Обсуждение

Накопление кадмия в организме происходит неравномерно. Наибольшая концентрация токсиканта накапливается в тканях почек и печени, что обусловлено способностью данных органов синтезировать белки металлотионеинов, которые в свою очередь могут связывать ионы тяжёлых ме-

таллов [25, 26]. Рост экспрессии генов металлотионеинов в ответ на поступление ионов тяжёлых металлов, таких как цинк и кадмий, был отмечен ещё в конце прошлого века. В исследовании, проведённом на клеточных линиях почек кролика (RK-13), кадмий был определён как эффективный индуктор синтеза *Mt1A* и *Mt2A* [27]. Это подтверждается и современными исследованиями [28, 29].

Таким образом, постепенный рост кратности экспрессии генов *Mt1A* и *Mt2A* в почках в зависимости от увеличения дозы токсиканта является закономерным событием, которое вызвано повышением концентрации кадмия, в то время как снижение среднего числа транскриптов при дозировке хлорида кадмия 1 мг/кг может быть связано с декомпенсацией механизмов связывания ионов металла. В отличие от генов металлотионеинов *Mt1A* и *Mt2A* меньше подвержен индукции металлами ген *Mt3A*. Для него типична и более активная экспрессия в тканях центральной нервной системы [30, 31]. Однако в рамках ранее проведённого эксперимента, когда кратность экспрессии в почках измерялась через 24 ч после затравки, уровень транскрипции в некоторых экспериментальных группах также повышался [32]. Полученные нами результаты согласуются с результатами ранее проведённых исследований. При отравлении кадмием наибольшая концентрация данного тяжёлого металла наблюдается именно в печени [33]. Однако наиболее активная экспрессия гена *Mt1a* часто отмечается в первые часы при острой затравке дихлоридом кадмия [34]. Кратность экспрессии генов при тех же условиях затравки *Mt2a* и *Mt3a* начинает повышаться позже — через несколько часов после введения дозы токсиканта [35].

Изменение экспрессии генов металлотионеинов 1 и 2 ранее наблюдали в печени рыжих полёвок. Было обнаружено, что низкая концентрация металла, в том числе кадмия, в тканях может вызывать низкую экспрессию металлотионеина [36]. Однако в исследовании Hirao-Suzuki M. десятидневное введение хлорида кадмия в концентрации $2,5$ мкМ в культуру клеток TRL1215 печени крыс показало достоверное повышение кратности экспрессии гена *Mt2A* [37]. Полученные результаты дополняют цикл исследований по теме влияния соединения кадмия на организм в зависимости от длительности его воздействия. Снижение синтетической активности мРНК металлотионеина в экспериментальных группах по сравнению с контрольной группой может быть интерпретировано как сигнал истощения защитных свойств организма, подвергающегося пагубному воздействию токсического вещества на протяжении длительного времени. Кроме того, результаты могут указывать на недостаточную чувствительность исследуемого показателя в качестве маркера отравления кадмием.

Белковые продукты гена *Zip1* являются активными участниками переноса ионов тяжёлых металлов и широко распространены в различных тканях. Уровень экспрессии данного гена в почечной ткани экспериментальных животных проведённого нами хронического эксперимента не показал изменений, что может говорить о низкой специфичности данного белка к ионам кадмия в исследуемом органе.

Исследование, выполненное ранее ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», в котором на организм экспериментальных животных также воздействовали раствором хлорида кадмия в различных концентрациях в течение меньшего периода (2 мес), показало, что уровень экспрессии гена *Zip1* в печени повышался по сравнению с группой контроля, демонстрируя статистически значимые различия при дозе токсиканта $0,001$ мг/кг [38]. Полученные нами результаты после шести месяцев эксперимента не выявили различий между группами, что также может быть показателем либо истощения организма, либо недостаточной чувствительности исследуемого показателя в качестве маркера отравления кадмием.

Уровень экспрессии гена *Znt1* значительно повышается в почках и печени при введении цинка в организм [39]. Однако в силу того, что ионы кадмия химически сходны с ионами цинка, они также могут поглощаться белком *Znt1*,

влияя тем самым на увеличение количества транскриптов мРНК кодирующего гена [40]. По данным Satarug S. и соавт., уровни экспрессии переносчиков цинка *Zip1* и *Znt1* клетками UROtsa через 24 ч после воздействия кадмиевым раствором возрастали при концентрации 1 μM ($p < 0,001$) [41]. Полученные нами результаты дополняют имеющиеся литературные данные в исследуемой области.

Ограничения исследования. В эксперименте были использованы лабораторные животные только одного биологического вида. Были оценены четыре дозы лишь одной соли кадмия.

Заключение

В результате анализа кратности экспрессии генов *Mt1a*, *Mt2a*, *Mt3a*, *Zip1* и *Znt1* в печени и почках крыс, подвергшихся хроническому отравлению хлоридом кадмия, можно сделать следующие выводы.

1. Уровень активности генов металлотиионеинов значимо повышался в почках ($p < 0,05$), достигая пика активности в дозе 0,1 мг/кг для генов *Mt1a*, *Mt2a* и в дозе 0,01 мг/кг для гена *Mt3a*.

2. Кратность экспрессии генов металлотиионеинов *Mt1a* и *Mt3a* в печени не показала значимых различий между группами, тогда как уровень экспрессии гена *Mt2a* при дозе 0,1 мг/кг был значительно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,018$).

3. Активность гена *Zip1* в образцах почек и печени при всех дозах вводимого токсиканта оставалась неизменной.

4. Кратность экспрессии гена *Znt1* различается в группах контроля и экспериментальной с дозой токсиканта 1 мг/кг ($p < 0,001$), также обнаружены различия между группой с дозой 0,001 мг/кг и группами с дозой токсиканта 0,1 и 1 мг/кг ($p < 0,05$).

Литература

(п.п. 3, 4, 7, 9–31, 33, 36, 37, 39–41 см. References)

1. Костылева Н.В., Рачёва Н.Л. *Характеристики загрязняющих веществ*. Пермь: Экология; 2017.
2. Куленцан А.Л., Марчук Н.А. Анализ воздействия на человека и окружающую среду загрязняющих веществ. *Известия высших учебных заведений «Химия и химическая технология»*. 2022; 65(1): 116–21. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226501.6531>
5. Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Алексейчук А.Ю. Влияние соединений кадмия на организм человека. *Медицина неотложных состояний*. 2016; (7): 109–14. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.7.78.2016.86103> <https://elibrary.ru/xeelvb>
6. Базыльчук Т.А., Брайкова А.М., Ширкин А.А., Брайков Н.Д. Исследование гигиенических свойств и химикотоксикологической безопасности одноразовых медицинских масок. *Endless light in science*. 2023; (3–3): 66–73. <https://doi.org/10.24412/2709-1201-2023-66-73> <https://elibrary.ru/frerex>
8. Гулиева С.В., Гараев Г.Ш., Халилов В.Г., Раджабова Ф.О. Влияние кадмия на биохимические процессы в организме в условиях экспериментального гипотиреоза. *Вестник науки и образования*. 2019; (5): 67–71. <https://elibrary.ru/stdcsr>
32. Зиятдинова М.М., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю. Оценка активности генов *Mt2a* и *Mt3a* в печени и почках крыс в ответ на введение разных доз хлорида кадмия. *Медицина труда и экология человека*. 2021; (1): 93–101. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10109> <https://elibrary.ru/lcamjh>
34. Зиятдинова М.М., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Усманова Э.Н., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю. и др. Транскрипционная активность генов металлотиионеинов при остром отравлении хлоридом кадмия. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(9): 990–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-990-995> <https://elibrary.ru/zlyech>
35. Фазлыева А.С., Усманова Э.Н., Даукаев Р.А., Каримов Д.О., Валова Я.В., Смолянкин Д.А. и др. Распределение кадмия и экспрессия металлотиионеина в органах крыс при острой интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(9): 1011–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1011-1015> <https://elibrary.ru/thctsf>
38. Зиятдинова М.М., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Фазлыева А.С., Каримов Д.Д., Кудояров Э.Р. Анализ экспрессии генов *Mt1* и *Zip1* в печени крыс при хроническом отравлении хлоридом кадмия. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1298–302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1298-1302> <https://elibrary.ru/okjxoi>

References

1. Kostyleva N.V., Racheva N.L. *Characteristics of Pollutants [Kharakteristiki zagryaznyayushchikh veshchestv]*. Perm': Ekologiya; 2017. (in Russian)
2. Kulentsan A.L., Marchuk N.A. Analysis of the impact of pollutants on humans and the environment. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy «Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya»*. 2022; 65(1): 116–21. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20226501.6531> (in Russian)
3. Yildirim S., Celikezen F.C., Oto G., Sengul E., Bulduk M., Tasdemir M., et al. An investigation of protective effects of lithium borate on blood and histopathological parameters in acute cadmium-induced rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018; 182(2): 287–94. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1089-9>
4. Sanjeev S., Bidanchi R.M., Murthy M.K., Gurusubramanian G., Roy V.K. Influence of ferulic acid consumption in ameliorating the cadmium-induced liver and renal oxidative damage in rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019; 26(20): 20631–53. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05420-7>
5. Arustamyan O.M., Tkachishin V.S., Alekseychuk A.Yu. Influence of cadmium compounds on the human body. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2016; (7): 109–14. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.7.78.2016.86103> <https://elibrary.ru/xeelvb> (in Russian)
6. Bazylychuk T.A., Braykova A.M., Shirkin A.A., Braykov N.D. Study of the hygienic properties and chemical toxicological safety of disposable medical masks. *Endless light in science*. 2023; (3–3): 66–73. <https://doi.org/10.24412/2709-1201-2023-66-73> <https://elibrary.ru/frerex> (in Russian)
7. Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(11): 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
8. Gulieva S.V., Garaev G.Sh., Khalilov V.G., Radzhabova F.O. The influence of cadmium on biochemical processes in the body under conditions of experimental hypothyroidism. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2019; (5): 67–71. <https://elibrary.ru/stdcsr> (In Russian)
9. Shagirtha K., Muthumani M., Prabu S.M. Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15(9): 1039–50.
10. Maretová E., Maretta M., Legáth J. Toxic effects of cadmium on testis of birds and mammals: a review. *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 155: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.01.007>
11. Kumar S., Sharma A. Cadmium toxicity: Effects on human reproduction and fertility. *Rev. Environ. Health*. 2019; 34(4): 327–38. <https://doi.org/10.1515/revh-2019-0016>
12. Wang M., Wang J., Sun H., Han S., Feng S., Shi L., et al. Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice: histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals. *Int. J. Nanomedicine*. 2016; 11: 2319–28. <https://doi.org/10.2147/ijn.s103489>
13. Martinez-Zamudio R., Ha H.C. Environmental epigenetics in metal exposure. *Epigenetics*. 2011; 6(7): 820–7. <https://doi.org/10.4161/epi.6.7.16250>
14. Buha A., Wallace D., Matovic V., Schweitzer A., Olucic B., Micic D., et al. Cadmium exposure as a putative risk factor for the development of pancreatic cancer: three different lines of evidence. *BioMed Res. Int.* 2017; 2017: 1981839. <https://doi.org/10.1155/2017/1981839>
15. Luevano J., Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2014; 33(3): 183–94. <https://doi.org/10.1615/jenviroppatholtoxcolonc.2014011075>
16. Albrecht A.L., Singh R.K., Somji S., Sens M.A., Sens D.A., Garrett S.H. Basal and metal-induced expression of metallothionein isoform 1 and 2 genes in the RWPE-1 human prostate epithelial cell line. *J. Appl. Toxicol.* 2008; 28(3): 283–93. <https://doi.org/10.1002/jat.1277>
17. Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238(3): 215–20. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.026>
18. Si M., Lang J. The roles of metallothioneins in carcinogenesis. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11(1): 107. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0645-x>
19. Leung K.W., Liu M., Xu X., Seiler M.J., Barnstable C.J., Tombran-Tink J. Expression of ZnT and ZIP zinc transporters in the human RPE and their regulation by neurotrophic factors. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49(3): 1221–31. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0781>
20. Kambe T., Tsuji T., Hashimoto A., Itsumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol. Rev.* 2015; 95(3): 749–84. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014>
21. Zhu B., Huo R., Zhi Q., Zhan M., Chen X., Hua Z.C. Increased expression of zinc transporter ZIP4, ZIP11, ZNT1, and ZnT6 predicts poor prognosis in pancreatic cancer. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021; 65: 126734. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126734>

22. Nakamura Y., Ohba K., Ohta H. Participation of metal transporters in cadmium transport from mother rat to fetus. *J. Toxicol. Sci.* 2012; 37(5): 1035–44. <https://doi.org/10.2131/jts.37.1035>
23. Nagamatsu S., Nishito Y., Yuasa H., Yamamoto N., Komori T., Suzuki T., et al. Sophisticated expression responses of ZNT1 and MT in response to changes in the expression of ZIPs. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 7334. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10925-2>
24. Livak J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. *Methods.* 2001; 25(4): 402–8. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
25. Aljazzar A., El-Ghareeb W.R., Darwish W.S., Abdel-Raheem S.M., Ibrahim A.M. Content of total aflatoxin, lead, and cadmium in the bovine meat and edible offal: study of their human dietary intake, health risk assessment, and molecular biomarkers. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021; 28(43): 61225–34. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12641-2>
26. Sakulsak N. Metallothionein: An overview on its metal homeostatic regulation in mammals. *Int. J. Morphol.* 2020; 30(3): 1007–12. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022012000300039>
27. Wan M., Hunziker P.E., Kägi J.H. Induction of metallothionein synthesis by cadmium and zinc in cultured rabbit kidney cells (RK-13). *Biochem. J.* 1993; 292(2): 609–15. <https://doi.org/10.1042/bj2920609>
28. Nordberg M., Nordberg G.F. Metallothionein and cadmium toxicology: historical review and commentary. *Biomolecules.* 2022; 12(3): 15. <https://doi.org/10.3390/biom12030360>
29. Dai S., Yin Z., Yuan G., Lu H., Jia R., Xu J., et al. Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013; 36(3): 1207–16. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.10.003>
30. Kimura T., Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(3): 336. <https://doi.org/10.3390/ijms17030336>
31. Yuan A.T., Stillman M.J. Arsenic binding to human metallothionein-3. *Chem. Sci.* 2023; 14(21): 5756–67. <https://doi.org/10.1039/d3sc00400g>
32. Ziatdinova M.M., Valova Ya.V., Mukhammadiyeva G.F., Fazlyeva A.S., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu. Estimation of the activity of the *MT2A* and *MT3* genes in the liver and kidney of rats in response to the administration of different doses of cadmium chloride. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2021; (1): 93–101. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2021-10109> <https://elibrary.ru/1camjh> (in Russian)
33. Baba H., Tsuneyama K., Yazaki M., Nagata K., Minamisaka T., Tsuda T., et al. The liver in itai-itai disease (chronic cadmium poisoning): pathological features and metallothionein expression. *Mod. Pathol.* 2013; 26(9): 1228–34. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.62>
34. Ziatdinova M.M., Valova Ya.V., Mukhammadiyeva G.F., Usmanova E.N., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., et al. Transcriptional activity of metallothionein genes in acute poisoning caused by cadmium chloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2020; 99(9): 990–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-990-995> <https://elibrary.ru/zlyech> (in Russian)
35. Fazlyeva A.S., Usmanova E.N., Daukaev R.A., Karimov D.O., Valova Ya.V., Smolyankin D.A., et al. Cadmium distribution and metallothionein expression in rat organs following acute intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2020; 99(9): 1011–5. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1011-1015> <https://elibrary.ru/thctsf> (in Russian)
36. Mikowska M., Dziublińska B., Świergosz-Kowalewska R. Variation of metallothionein I and II gene expression in the bank vole (*Clethrionomys glareolus*) under environmental zinc and cadmium exposure. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2018; 75(1): 66–74. <https://doi.org/10.1007/s00244-017-0485-7>
37. Hirao-Suzuki M., Takeda S., Sakai G., Waalkes M.P., Sugihara N., Takiguchi M. Cadmium-stimulated invasion of rat liver cells during malignant transformation: Evidence of the involvement of oxidative stress/TET1-sensitive machinery. *Toxicology.* 2021; 447: 152631. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152631>
38. Ziatdinova M.M., Valova Ya.V., Mukhammadiyeva G.F., Fazlyeva A.S., Karimov D.D., Kudoyarov E.R. Analysis of MT1 and ZIP1 gene expression in the liver of rats with chronic poisoning with cadmium chloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2021; 100(11): 1298–302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1298-1302> <https://elibrary.ru/okjxi0> (in Russian)
39. Luzzi J.P., Blanchard R.K., Cousins R.J. Differential regulation of zinc transporter 1, 2, and 4 mRNA expression by dietary zinc in rats. *J. Nutr.* 2001; 131(1): 46–52. <https://doi.org/10.1093/jn/131.1.46>
40. Lin Y.F., Hassan Z., Talukdar S., Schat H., Aarts M.G. Expression of the Znt1 zinc transporter from the metal hyperaccumulator *Nocca caerulea* confers enhanced zinc and cadmium tolerance and accumulation to *Arabidopsis thaliana*. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0149750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149750>
41. Sataraj S., Garrett S.H., Somji S., Sens M.A., Sens D.A. Zinc, zinc transporters, and cadmium cytotoxicity in a cell culture model of human urothelium. *Toxics.* 2021; 9(5): 94. <https://doi.org/10.3390/toxics9050094>

Информация об авторах:

Гизатуллина Алина Анваровна — мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: alinagisa@yandex.ru

Валова Яна Валерьевна — мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: Q.juk@yandex.ru

Смолянкин Денис Анатольевич — мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Хуснутдинова Надежда Юрьевна — науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Каримов Денис Олегович — канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Каримов Денис Дмитриевич — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: lich-tsar@mail.ru

Мухаммадиева Гузель Фанисовна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: ufniiimt@mail.ru

Репина Эльвира Фаридовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия. E-mail: e.f.repina@bk.ru

Information about the authors:

Alina A. Gizatullina, junior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7321-0864> E-mail: alinagisa@yandex.ru

Yana V. Valova, junior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994> E-mail: Q.juk@yandex.ru

Denis A. Smolyankin, junior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Nadezhda Yu. Khusnutdinova, researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> E-mail: h-n-yu@yandex.ru

Denis O. Karimov, MD, PhD, head of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

Denis D. Karimov, MD, PhD, senior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> E-mail: lich-tsar@mail.ru

Guzel F. Muhammadieva, MD, PhD, senior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787> E-mail: ufniiimt@mail.ru

Elvira F. Repina, MD, PhD, senior researcher of the Dept. of toxicology and genetics with an experimental laboratory animal clinic of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8798-0846> E-mail: e.f.repina@bk.ru