

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Рябова Ю.В.<sup>1</sup>, Минигалиева И.А.<sup>1</sup>, Привалова Л.И.<sup>1</sup>, Сутункова М.П.<sup>1</sup>, Сахаутдинова Р.Р.<sup>1</sup>, Клинова С.В.<sup>1</sup>, Тажигулова А.В.<sup>1</sup>, Бушуева Т.В.<sup>1</sup>, Макеев О.Г.<sup>2</sup>, Кацнельсон Б.А.<sup>1</sup>

## О сочетании позитивных и негативных эффектов наночастиц оксида селена при субхронической экспозиции крыс

<sup>1</sup>ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», 620109, Екатеринбург, Российская Федерация

**Введение.** Профессиональный контакт с селеном и его соединениями, включая наноразмерные формы, возможен в стекольном производстве, резиновой промышленности, в металлургии (при переработке медных шламов, обжиге медного колчедана, производстве марганца, селена и теллура). В известной нам литературе имеются скудные данные о токсических свойствах наночастиц селена.

**Материал и методы.** Стабильные суспензии наночастиц оксида селена (разовая доза составляла 0,2, 1 или 2 мг/кг массы тела) или деионизированная вода (контроль) вводились крысам-самцам 3 раза в 1 нед в течение 6 нед. По завершении экспозиции состояние организма животных оценивалось по ряду критериев токсического действия. Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Под воздействием наночастиц оксида селена наблюдалось снижение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах крови, отражающей интенсивность энергетических процессов в организме. Увеличивалось число эозинофилов в мазках-отпечатках паренхиматозных органов и брыжеечных лимфоузлов, свидетельствующее о способности наноксидов селена к запуску сигнальных каскадов в иммунокомпетентных клетках. Обнаружено резкое увеличение числа дегенеративных клеток проксимальных и дистальных канальцев в мазках-отпечатках почек. Обнаружена тенденция к снижению всех гемодинамических показателей. Изменение длительности QT вместе с ростом амплитуды зубца Т, вероятно, свидетельствует о нарушении процессов реполяризации миокарда. Выявлено также положительное действие наночастиц оксида селена: по влиянию на эритропоэз и гомеостаз железа, по снижению гепатоцитарного апоптоза, снижению коэффициента фрагментации геномной ДНК в ядросодержащих клетках крови.

**Ограничения исследования.** Исследование было ограничено изучением показателей токсического действия в экспериментальном исследовании с использованием ограниченного диапазона доз.

**Выводы.** Показана неоднозначность влияния наночастиц оксида селена на организм крыс. Наряду с негативным воздействием нами были впервые обнаружены положительные эффекты наночастиц, что заметно контрастирует с генотоксичностью всех ранее изученных в нашей лаборатории элементных и элементно-оксидных наночастиц.

**Ключевые слова:** наночастицы; оксид селена; эксперимент; субхроническое действие; положительные эффекты; отрицательные эффекты

**Соблюдение этических стандартов.** Исследование выполнено в соответствии с «International guiding principles for biomedical research involving animals» (the Council for International Organizations of Medical Sciences, the International Council For Laboratory Animal Science, 2012). Работа одобрена Локальным независимым этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора.

**Для цитирования:** Рябова Ю.В., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Сахаутдинова Р.Р., Клинова С.В., Тажигулова А.В., Бушуева Т.В., Макеев О.Г., Кацнельсон Б.А. О сочетании позитивных и негативных эффектов наночастиц оксида селена при субхронической экспозиции крыс. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(6): 386-394. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-386-394>

**Для корреспонденции:** Минигалиева Ильзира Амировна, зав. отделом токсикологии и биопрофилактики, ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: [ilzira-minigalieva@yandex.ru](mailto:ilzira-minigalieva@yandex.ru)

**Участие авторов:** [Кацнельсон Б.А.] Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Привалова Л.И. – концепция и дизайн исследования; Рябова Ю.В. – концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента, сбор и обработка материала; Клинова С.В., Тажигулова А.В. – проведение эксперимента, сбор и обработка материала; Сахаутдинова Р.Р., Бушueva Т.В., Makeev O.G. – сбор и обработка материала. Все соавторы – обсуждение результатов, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

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

**Финансирование.** Исследование произведено за счёт бюджета ЕМНЦ ПОЗРПП.

Поступила в редакцию: 28 февраля 2022 / Принята в печать: 12 декабря 2022 / Опубликована: 30 декабря 2022

Ryabova Yu.V.<sup>1</sup>, Minigalieva I.A.<sup>1</sup>, Privalova L.I.<sup>1</sup>, Sutunkova M.P.<sup>1</sup>, Sakhautdinova R.R.<sup>1</sup>, Klinova S.V.<sup>1</sup>, Tazhigulova A.V.<sup>1</sup>, Bushueva T.V.<sup>1</sup>, Makeev O.G.<sup>2</sup>, [Katsnelson B.A.]<sup>1</sup>

## About combination of positive and negative outcomes of a subchronic exposure of rats to selenium oxide nanoparticles

<sup>1</sup>Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620109, Russian Federation

**Introduction.** Occupational contact with selenium and its compounds, including nanoscale forms, occurs in the glass production, rubber industry, metallurgy (metallurgical processes of copper sludge processing, copper pyrite roasting, manganese, selenium and tellurium production). There are scarce data on the toxicity of selenium nanoparticles.

**Material and methods.** Stable suspensions of nanoparticles or deionized water (control group) were administered to male rats 3 times a week for 6 weeks. A single dose of selenium oxide nanoparticles was 0.2 or 1 or 2 mg/kg of body weight). The condition of the animal organism was assessed with a number of indicators of toxic action at the end of the experiment. The statistical significance of intergroup differences was assessed by Student's *t*-test.

**Results.** Activity of succinate dehydrogenase in blood lymphocytes reflecting the intensity of energy processes in the organism was decreased. The number of eosinophils in smears-imprints of parenchymal organs and mesenteric lymph nodes increased, indicating the ability of selenium nanooxide to trigger signaling cascades in immunocompetent cells. The number of degenerated cells in the proximal and distal tubules in smears of the kidneys was increased. A tendency to a decrease in all hemodynamics parameters was found. A change in the QT duration, together with an increase in the amplitude of the T wave, probably indicates a violation of the processes of myocardial repolarization. The coefficient of fragmentation of genomic DNA in nucleated blood cells decreased.

**Limitations.** The research was limited to the study of indicators of toxic action in only one study using a limited dose range.

**Conclusion.** An ambiguous effect of selenium oxide nanoparticles on rats was found. Along with negative impact of nanoparticles we have demonstrated, for the first time, some beneficial outcomes, in particular, genome –protective action which is in a striking contrast with the genotoxicity of all elemental and element-oxide nanoparticles previously studied in our laboratory.

**Keywords:** nanoparticles; selenium oxide; experiment

**Compliance with ethical standards.** The study was carried out in accordance with the "International guiding principles for biomedical research involving animals" (the Council for International Organizations of Medical Sciences, the International Council For Laboratory Animal Science, 2012). The work was approved by the Local Independent Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers is a Research Institute of Rospotrebnadzor.

**For citation:** Ryabova Yu.V., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Sakhautdinova R.R., Klinova S.V., Tazhigulova A.V., Bushueva T.V., Makeev O.G., Katsnelson B.A. About combination of positive and negative outcomes of a subchronic exposure of rats to selenium oxide nanoparticles. *Toxicological Review*. 2022; 30(6): 386-394. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-386-394> (in Russian)

**For correspondence:** Ilzira A. Minigalieva, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers is a Research Institute of Rospotrebnadzor, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation. E-mail: [ilzira-minigalieva@yandex.ru](mailto:ilzira-minigalieva@yandex.ru)

#### Information about authors:

Ryabova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Privalova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-1442-6737>

Sakhautdinova R.R., <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>

Tazhigulova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9384-8550>

Makeev O.G., <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

Miniogalieva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>

Sutunkova I.P., <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Klinova S.V., <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>

Budshueva T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>

[Katsnelson B.A.](https://orcid.org/0000-0001-8750-9624), <https://orcid.org/0000-0001-8750-9624>

**Author contribution:** [Katsnelson B.A.](https://orcid.org/0000-0001-8750-9624), [Sutunkova I.P.](https://orcid.org/0000-0002-1743-7642), [Miniogalieva I.A.](https://orcid.org/0000-0002-0097-7845), [Privalova L.I.](https://orcid.org/0000-0002-1442-6737), [Ryabova Yu.V.](https://orcid.org/0000-0003-2677-0479) – the concept and design of the study; [Klinova S.V.](https://orcid.org/0000-0002-0927-4062), [Ryabova Yu.V.](https://orcid.org/0000-0003-2677-0479), [Tazhigulova A.V.](https://orcid.org/0000-0001-9384-8550) – conducting experiments; [Sakhautdinova R.R.](https://orcid.org/0000-0002-2726-9259), [Klinova S.V.](https://orcid.org/0000-0002-0927-4062), [Ryabova Yu.V.](https://orcid.org/0000-0003-2677-0479), [Budshueva T.V.](https://orcid.org/0000-0002-5872-2001), [Makeyev O.G.](https://orcid.org/0000-0001-6819-3185), [Tazhigulova A.V.](https://orcid.org/0000-0001-9384-8550) – data obtaining and processing. All co-authors – discussing the draft paper, editing, and approving the final version of the article.

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

**Funding.** Funded by the budget of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers

Received: February 2, 2022 / Accepted: December 12, 2022 / Published: December 30, 2022

## Введение

Наночастицы селена, согласно многочисленным литературным данным, обладают высокой биодоступностью и низкой токсичностью, тем самым выгодно отличаясь от неорганических или органических соединений селена [1–4]. Это позволяет широко применять их в медицине – в качестве антибактериальных и противоопухолевых агентов [5]. Их рассматривают в качестве потенциального лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний [6]. Наночастицы селена рекомендовано использовать в качестве пищевых добавок для лечения и профилактики нарушений обмена селена у сельскохозяйственных животных [5], для обогащения продуктов питания [7], в растениеводстве [8], в курортологии [9].

Показаны и токсические эффекты наночастиц (НЧ) селена. В эксперименте, проведенном на самцах крыс линии Спрег–Доули, было выявлено, что дозы, превышающие 2,0 мг Se/кг массы тела, вызывали хроническое токсическое поражение. НЧ Se были токсичными для печени, почек, легких и яичек и подавляли развитие тимуса, ингибировали рост массы тела крыс [10]. Снижение массы тела наблюдалось и в других экспериментах [11]. Кардиотоксическое действие наночастиц селена было обнаружено Kalishwaralal и соавт. на рыбках данио-рерио. Сердечные аномалии, включая нитевидную морфологию, удлинённый желудочек и отёк, увеличивались в зависимости от дозы (15–25 мкг/мл) [12].

Профессиональный контакт с селеном и его соединениями, включая наноразмерные формы, встречается в стекольном производстве, резиновой промышленности, в металлургии (при пере-

работке медных шламов, обжиге медного колчедана, производстве марганца, селена и теллура [13]. При плавке выделяются аэрозоли конденсации металлов, и главным образом их оксидов, в дисперсном составе которых обнаруживаются наноразмерные частицы [14].

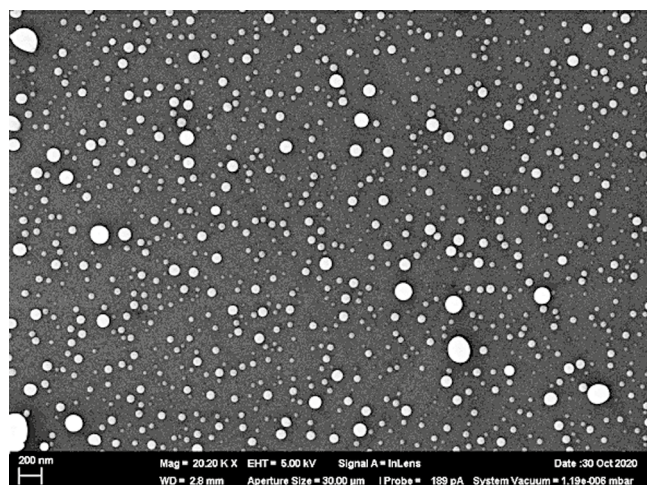
Таким образом, наночастицы селена являются одним из нередко встречающихся факторов загрязнения производственной среды, однако анализ литературы оставляет открытым вопрос о том, проявляются ли при экспозиции организма к этим НЧ преимущественно негативные или позитивные эффекты действия этого фактора.

## Материал и методы

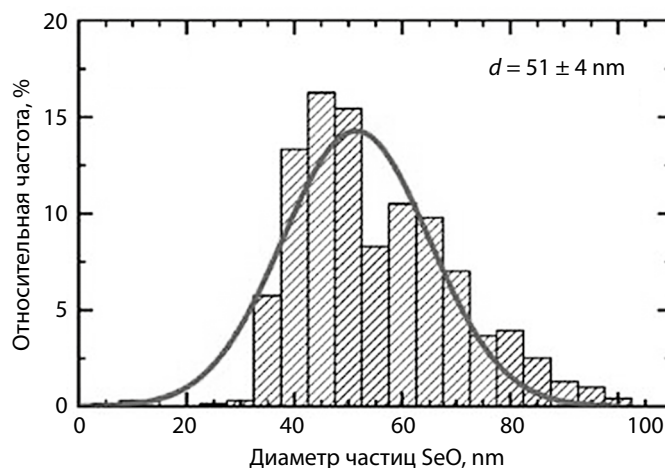
Суспензии исследуемых НЧ были получены в Центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» Уральского федерального университета с помощью лазерной абляции тонких листовых мишеней из селена 99,99% чистоты в стерильной деионизированной воде методом, описанным ранее [14]. Форма и размер частиц были охарактеризованы с использованием сканирующей электронной микроскопии и функции распределения частиц по диаметру. Средний диаметр использованных наночастиц оксида селена составил  $51 \pm 14$  нм (рис. 1).

Стабильность суспензий характеризовалась величиной дзета-потенциала, измеренного с помощью анализатора Zetasizer Nano ZS (Malvern, UK), и была высокой (дзета-потенциал вплоть до 42 mV), что позволило путём частичного испарения воды при 50°C повысить концентрацию суспензии до 0,25 мг/мл без изменения размера и химической идентичности НЧ.

Исследование проводилось на аутбредных белых крысах-самцах по 12 животных в каждой



а



б

**Рис. 1.** СЭМ-изображение наночастиц SeO в суспензии, приготовленной для экспериментов (сканирующая электронная микроскопия с увеличением  $\times 20200$ ) (а) и функция распределения частиц по диаметру (б).

**Fig. 1.** The SeO NPs in suspension obtained for experiments (SEM, magnification  $\times 20200$ ) (a), and NP's diameter distribution function (b).

группе. Начальная масса тела животных составляла 200–270 г, средний возраст на начало эксперимента – 3–4 мес. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций 3 раза в 1 нед в течение 6 нед (всего 18 введений). Вводились растворы стабильной суспензии НЧ объёмом 1 мл в разовой дозе 0,2 мг/кг и 1 мл деионизированной воды (группа «НЧ SeO1»); объёмом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 1 мг/кг (группа «НЧ SeO2»); объёмом 2 мл суспензии НЧ в разовой дозе 2 мг/кг (группа «НЧ SeO3»); 2 мл деионизированной воды («Контроль»).

Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с Р 1.2.3156–13 Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека, «International guiding principles for biomedical research involving animals» (the Council for International Organizations of Medical Sciences, the International Council For Laboratory Animal Science, 2012). Работа одобрена ЛЭК ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, номер протокола № 2 от 20.04.2021 г.

На 5-й неделе интраперитонеальных введений была выполнена неинвазивная регистрация электрокардиограммы (система ecgTUNNEL, eMKA TECHNOLOGIES, Париж, Франция) и артериального давления (CODA-HT8, Kent Scientific, Торрингтон, США). По окончании эксперимента оценивали биохимические показатели сыворотки крови стандартными методиками. Активность СДГ оценивали цитохимически с использовани-

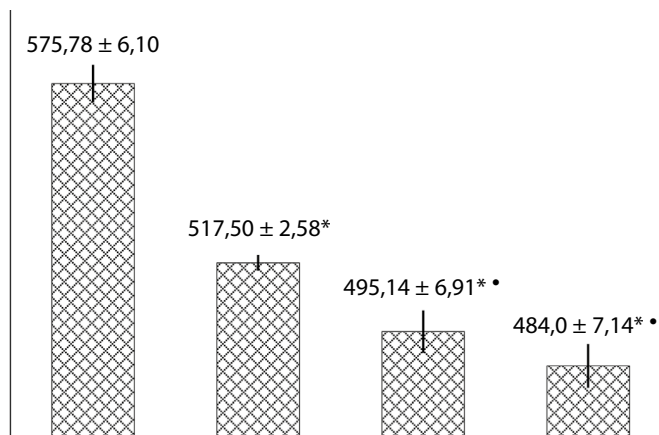
ем пара-нитрофиолетового тетразолия и выражали количеством гранул формазана в 50 клетках при оптической микроскопии с иммерсией [15]. Гематологические показатели определяли с помощью гематологического анализатора «Methic 18». Биохимические показатели определялись на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием соответствующих диагностических наборов. Концентрацию эндотелина определяли при помощи набора для твердофазного иммуноферментного анализа на эндотелин 1 ELISA CLOUD-CLONE (EDN 1) Organism Species: Rat (США). Был проведен цитологический анализ тканевых отпечатков. Для этого с поперечных срезов печени, почек, селезенки и брыжеечных лимфатических узлов делались мазки-отпечатки, которые высушивались при комнатной температуре и окрашивались по Лейшману. Клеточный состав и признаки повреждения клетки оценивали в световом бинокулярном микроскопе Carl Zeiss Primo Star с системой визуализации видеокамерой USCMOS при увеличении  $\times 100$  и  $\times 1000$ . При микроскопировании подсчитывали 100 клеток с каждого мазка лимфоузлов и 300 клеток с мазков остальных органов. Степень фрагментации геномной ДНК, по которой косвенно оценивался генотоксический эффект изучаемых наночастиц, оценивался с помощью анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов ДНК на ядерных клетках циркулирующей крови [16]. Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Под воздействием наночастиц оксида селена на любом из исследованных уровнях доз наблюдалось снижение активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, отражающей интенсивность энергетических процессов (рис. 2.) Снижение активности СДГ должно сопровождаться нарушением утилизации ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот [17, 18]. Снижение активности СДГ, вероятно, связано со способностью селена замещать лабильные атомы серы в этом соединении. С этим предположением согласуются литературные данные о замещении серы соединениями селена в белках [19].

Снизилась ширина распределения эритроцитов по диаметру в группе «НЧ SeO1» (табл. 1), что говорит об отсутствии гетерогенности клеточной популяции. Последняя наблюдается обычно при анемии, в том числе, после экспозиции к некоторым наночастицам [20]. Не изменился средний объем эритроцитов. Хотя и незначительно, но возросло содержание гемоглобина в эритроците. В совокупности эти показатели свидетельствуют о положительном влиянии низких доз НЧ SeO на кроветворение. Способность селена благоприятно влиять не только на эритропоэз, но и на гомеостаз железа известна из литературы [21].

Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови статистически значимо возрастает в сравнении с контролем в группе «НЧ SeO1», и так же однозначно, но не значимо – в группе «НЧ



**Рис. 2.** Изменение активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови под воздействием наночастиц оксида селена.

\* – отличия от контрольной группы; \*\* – от групп «НЧ SeO 1» ( $p < 0,05$  по  $t$ -критерию Стьюдента).

**Fig. 2.** Changes in the activity of succinate dehydrogenase in blood lymphocytes under the influence of nanoparticles of selenium oxide.

The sign \* shows the differences from the control group; \*\* – from the groups «NP SeO 1» ( $p < 0.05$  according to Student's  $t$ -test).

SeO2», что может говорить о повреждении печени в указанных группах (см. табл. 1). Это предположение подтверждает измененная картина клеточного состава в мазках-отпечатках печени крыс после воздействия наноксидов селена; отмечается увеличение числа дегенеративно-измененных гепатоцитов (табл. 2). Однако одновременно в печени происходит ослабление воспалительных

Таблица 1 / Table 1

### Показатели состояния организма крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида селена

#### Indices of rat organism status after exposure to selenium oxide nanoparticles

| Показатель  | Контроль       | НЧ SeO1        | НЧ SeO2        | НЧ SeO3           |
|---|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| Общий белок в сыворотке крови, г/л                    | 68,90 ± 1,60   | 65,60 ± 1,42   | 69,18 ± 0,88♦  | 64,40 ± 2,12♦     |
| Ширина распределения эритроцитов, %                   | 16,79 ± 0,39   | 14,90 ± 0,30*  | 16,27 ± 0,44♦  | 15,53 ± 0,50      |
| Средний объем эритроцита, мкм <sup>3</sup>            | 48,56 ± 0,88   | 49,56 ± 0,63   | 47,87 ± 0,71   | 47,26 ± 0,72♦     |
| Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, пг | 20,47 ± 0,28   | 21,01 ± 0,46   | 20,58 ± 0,44   | 20,56 ± 0,51      |
| Аспартатаминотрансфераза в сыворотке крови, Е/л       | 237,58 ± 11,74 | 237,56 ± 18,42 | 227,58 ± 13,33 | 243,52 ± 13,01    |
| Аланинаминотрансфераза в сыворотке крови, Е/л         | 42,96 ± 2,55   | 56,64 ± 3,47*  | 56,44 ± 4,95   | 46,58 ± 3,76      |
| Коэффициент Де Ритиса                                 | 5,08 ± 0,38    | 4,31 ± 0,44    | 4,19 ± 0,31    | 5,79 ± 0,24♦♦     |
| Щелочная фосфатаза в сыворотке крови, Е/л             | 199,28 ± 9,45  | 189,87 ± 15,45 | 175,05 ± 10,08 | 127,76 ± 12,37♦♦♦ |
| Креатинин в сыворотке, мкмоль/л                       | 39,18 ± 1,63   | 35,64 ± 0,99   | 37,63 ± 1,15   | 33,13 ± 1,35♦♦    |
| Креатинин в моче, ммоль/л                             | 1,64 ± 0,15    | 1,61 ± 0,28    | 1,71 ± 0,22    | 2,78 ± 0,99       |
| Белок в моче, г/л                                     | 232,16 ± 16,08 | 268,28 ± 54,75 | 194,17 ± 28,60 | 377,35 ± 147,54   |

Примечание. Здесь и в табл. 2: отличия ( $p < 0,05$  по  $t$ -критерию Стьюдента): \* от контрольной группы, ♦ – от групп «НЧ SeO 1»; ♦♦ – от группы «НЧ SeO2».

Таблица 2 / Table 2

**Цитологические характеристики, полученные при оценке мазков-отпечатков паренхиматозных органов крыс, подвергшихся воздействию наночастиц оксида селена**  
**Cytological characteristics of rats parenchymal organs imprints exposed to selenium oxide nanoparticles**

| Показатель  | Контроль      | НЧ SeO1       | НЧ SeO2        | НЧ SeO3         |
|---|---------------|---------------|----------------|-----------------|
| <i>Доля клеток разных типов в мазках-отпечатках печени крыс, %</i>                |               |               |                |                 |
| Дегенеративно-измененные гепатоциты   | 5,33 ± 0,42   | 4,33 ± 0,33   | 12,33 ± 0,76*♦ | 11,00 ± 0,73*♦  |
| Нейтрофилы  | 8,67 ± 0,33   | 6,50 ± 0,43*  | 6,50 ± 0,76*   | 5,67 ± 0,67*    |
| Эозинофилы  | 3,67 ± 0,42   | 3,33 ± 0,49   | 4,17 ± 0,48    | 4,00 ± 0,52     |
| Двухядерные клетки  | 1,50 ± 0,22   | 1,50 ± 0,22   | 1,33 ± 0,21    | 1,17 ± 0,17     |
| Купферовские макрофаги  | 3,83 ± 0,31   | 3,50 ± 0,43   | 2,50 ± 0,43*   | 3,83 ± 0,31*    |
| <i>Доля клеток разных типов в мазках-отпечатках почек крыс, %</i>                 |               |               |                |                 |
| Дегенеративные клетки проксимальных канальцев                                     | 6,33 ± 0,49   | 6,83 ± 0,79   | 16,33 ± 0,92*♦ | 17,33 ± 0,99*♦  |
| Дегенеративные клетки дистальных канальцев  | 5,00 ± 0,5774 | 5,67 ± 0,56   | 7,00 ± 0,37*   | 6,83 ± 0,48*    |
| Эозинофилы  | 2,67 ± 0,33   | 3,00 ± 0,37   | 4,50 ± 0,43*♦  | 4,33 ± 0,49*    |
| <i>Доля клеток разных типов в мазках-отпечатках в селезенке крыс, %</i>           |               |               |                |                 |
| Зрелые лимфоциты, пролимфоциты  | 88,00 ± 0,86  | 83,17 ± 1,58* | 83,83 ± 1,9    | 83,33 ± 2,17    |
| Плазмоциты  | 1,33 ± 0,21   | 2,17 ± 0,40   | 1,83 ± 0,54    | 2,50 ± 0,34*    |
| Макрофаги   | 1,17 ± 0,17   | 1,50 ± 0,22   | 1,33 ± 0,21    | 1,83 ± 0,17*    |
| Нейтрофилы  | 5,50 ± 0,56   | 6,83 ± 0,95   | 6,17 ± 0,83    | 5,50 ± 1,48     |
| Эозинофилы  | 2,83 ± 0,54   | 4,83 ± 0,75*  | 5,50 ± 0,76*   | 5,33 ± 1,26     |
| <i>Доля клеток разных типов в мазках-отпечатках брыжеечных лимфоузлов крыс, %</i> |               |               |                |                 |
| Зрелые лимфоциты, пролимфоциты  | 92,50 ± 1,04  | 90,71 ± 0,94  | 90,17 ± 0,48   | 85,20 ± 1,07*♦♦ |
| Плазмоциты  | 1,25 ± 0,25   | 1,14 ± 0,14   | 1,67 ± 0,21    | 7,80 ± 1,16*♦♦  |
| Макрофаги   | 1,25 ± 0,25   | 1,43 ± 0,20   | 1,83 ± 0,17    | 1,40 ± 0,24     |
| Нейтрофилы  | 2,50 ± 0,87   | 2,00 ± 0,22   | 1,67 ± 0,21    | 1,20 ± 0,20♦    |
| Эозинофилы  | 1,25 ± 0,25   | 3,71 ± 0,71*  | 3,33 ± 0,42*   | 3,00 ± 0,55*    |

процессов, о чем свидетельствует снижение числа нейтрофилов в мазках-отпечатках печени под действием любой из использованных нами доз НЧ SeO. Снижение числа Купферовских клеток в группе «НЧ SeO2» также можно отнести к гепатопротекторным эффектам нанooksида селена, поскольку известно, что этим клеткам принадлежит активная роль в утилизации остатков гепатоцеллюлярного апоптоза (например [22]).

Во всех группах, экспонированных к наночастицам оксида селена, снизилась концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови, но только в группе «НЧ SeO2» статистически значимо по сравнению с контролем. Снижение уровня ЩФ связывают с недостатком цинка и магния, поскольку оба этих металла входят в состав фермента [23]. В известных нам литературных источниках не было обнаружено информации о конкурентных взаимодействиях между магнием, цинком и селеном, а также о каких-либо механизмах, позволяющих селену вмешиваться в метаболизм ЩФ. Следует отметить, что выяв-

лена тенденция колебания уровня белка в крови по типу гормезиса: при увеличении дозы наблюдается снижение в сравнении с контролем, затем повышение и вновь снижение.

Так же, как и в крови, отмечается дозовая тенденция колебания уровня белка в моче по типу гормезиса, однако она имеет противоположную направленность. В группе «НЧ SeO2» в сравнении с контролем снизился уровень креатинина в сыворотке крови, и, хотя статистически не значимо, но повысился в моче (см.табл. 1). Это может говорить о снижении фильтрационной способности почек. Нефротоксическое действие НЧ SeO подтверждается результатами цитологической оценки мазков-отпечатков почек (см.табл. 2).

Увеличивалось число эозинофилов (см. табл. 2) в мазках-отпечатках паренхиматозных органов (селезенка и почки), а также брыжеечных лимфоузлов, что свидетельствует о способности НЧ SeO к запуску сигнальных каскадов в иммунокомпетентных клетках [24].

Таблица 3 / Table 3

**Показатели, характеризующие изменения состояния сердечно-сосудистой системы под воздействием наночастиц оксида селена**

**Characteristics of rats cardiovascular system after exposure to selenium oxide nanoparticles**

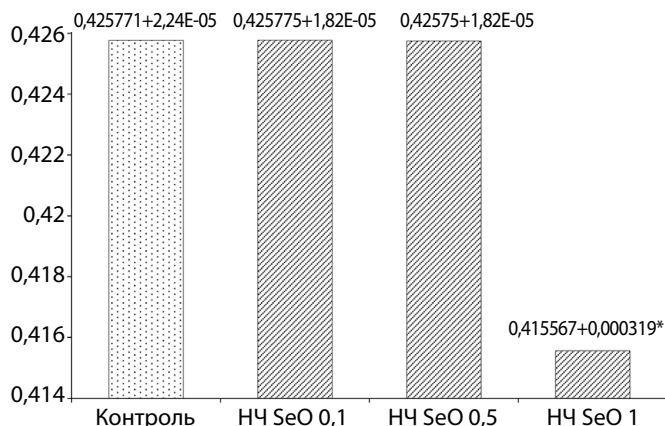
| Показатель  | Контроль       | НЧ SeO1         | НЧ SeO2         | НЧ SeO3          |
|---|----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| <i>Биохимические показатели сыворотки крови</i>             |                |                 |                 |                  |
| Концентрация эндотелина в сыворотке крови, пг/мл            | 487,24 ± 27,42 | 441,57 ± 15,37  | 475,73 ± 40,55  | 402,43 ± 30,12   |
| <i>Гемодинамические показатели</i>                          |                |                 |                 |                  |
| Систолическое А.Д. мм рт.ст.                                | 138,83 ± 1,10  | 129,25 ± 3,26*  | 128,40 ± 10,87  | 139,70 ± 6,65    |
| Диастолическое А.Д. мм.рт.ст.                               | 100,20 ± 3,01  | 88,92 ± 1,92*   | 86,93 ± 9,12    | 93,98 ± 5,18     |
| Среднее А.Д. мм рт.ст.                                      | 114,42 ± 2,97  | 102,03 ± 2,28*  | 100,41 ± 9,61   | 108,88 ± 5,54    |
| <i>Показатели электрокардиограммы, I отведение</i>          |                |                 |                 |                  |
| Интервал RR, мс   | 137,23 ± 3,98  | 137,16 ± 5,56   | 141,07 ± 6,40   | 151,69 ± 5,41    |
| ЧСС, уд/мин   | 439,74 ± 12,76 | 443,51 ± 18,07  | 430,97 ± 18,55  | 388,46 ± 17,06*♦ |
| Интервал QRS, мс  | 26,81 ± 0,65   | 28,95 ± 0,84    | 26,76 ± 0,63    | 28,15 ± 1,0      |
| Интервал QT, мс   | 57,13 ± 3,26   | 54,87 ± 0,43    | 52,53 ± 1,0     | 55,71 ± 1,45     |
| Интервал QT, скорректированный по Базетту (QTcB), мс кор.   | 154,32 ± 8,11  | 151,16 ± 5,12   | 140,76 ± 5,01   | 145,41 ± 2,38    |
| Интервал QT, скорректированный по Фредерике (QTcF), мс кор. | 110,79 ± 5,96  | 108,34 ± 3,39   | 101,30 ± 2,99   | 105,95 ± 1,92    |
| Амплитуда Т, мВ   | 0,047 ± 0,016  | 0,0137 ± 0,0045 | 0,0265 ± 0,0038 | 0,047 ± 0,017    |
| <i>Показатели электрокардиограммы, II отведение</i>         |                |                 |                 |                  |
| Интервал RR, мс   | 138,98 ± 2,06  | 142,65 ± 5,78   | 148,80 ± 7,34   | 159,65 ± 7,58*   |
| ЧСС, уд/мин   | 433,82 ± 6,36  | 426,29 ± 16,93  | 411,28 ± 19,51  | 382,14 ± 18,24*  |
| Интервал QRS, мс  | 23,67 ± 0,27   | 22,54 ± 0,74    | 23,00 ± 0,55    | 24,39 ± 0,61     |
| Интервал QT, мс   | 70,62 ± 1,05   | 64,40 ± 0,73*   | 64,79 ± 1,10*   | 65,92 ± 0,78*    |
| Интервал QT, скорректированный по Базетту (QTcB), мс кор.   | 188,97 ± 1,68  | 171,41 ± 3,96*  | 169,06 ± 4,00*  | 163,72 ± 4,06*   |
| Интервал QT, скорректированный по Фредерике (QTcF), мс кор. | 136,10 ± 1,44  | 123,64 ± 2,19*  | 122,73 ± 2,29*  | 120,31 ± 2,35*   |
| Амплитуда Т, мВ   | 0,186 ± 0,014  | 0,134 ± 0,027   | 0,158 ± 0,013   | 0,139 ± 0,011*   |

В группах «НЧ SeO2» и «НЧ SeO3» изменения мазков-отпечатков почек были приблизительно одинаковой степени выраженности и включали в себя, кроме вышеперечисленного, резко увеличенное число дегенеративных клеток проксимальных и дистальных канальцев почек, а общее число клеток канальцев снижено в указанных группах. Стоит отметить возможную роль эозинофилов в повреждении клеток почки: активированные эозинофилы способны индуцировать окислительный стресс, провоцирующий гибель клеток [25].

Обнаружена тенденция к снижению всех гемодинамических показателей и некоторых параметров электрокардиограммы (табл. 3): снизились частота сердечных сокращений, длительность интервала QT, в том числе и при любой коррекции по ЧСС, возросла амплитуда зубца Т (стати-

стически значимо в группе «НЧ SeO3»). В группе «НЧ SeO1» происходит снижение всех показателей артериального давления (систолического, диастолического, среднего). Уменьшение длительности интервала QT происходит за счет укорочения сегмента ST, т.к. укорочения интервала QRS не обнаружено. Изменение длительности QT вместе с ростом амплитуды зубца Т, вероятно, свидетельствуют о нарушении процессов реполяризации миокарда.

Из изложенного выше следует, что характерной особенностью действия наночастиц оксида селена в сравнении с исследованными нами ранее метало-оксидными наночастицами [20, 26, 27] является способность, наряду с несомненно вредными эффектами, оказывать положительное действие на некоторые показатели состояния



**Рис. 3.** Изменение уровня коэффициента фрагментации геномной ДНК ядросодержащих клеток крови под воздействием наночастиц оксида селена.

\* – отличия от контрольной группы.

**Fig. 3.** Level of the fragmentation coefficient nucleated blood cells of genomic DNA change under the influence of selenium oxide nanoparticles.

The sign \* shows the differences from the control group.

организма. Особенно важным положительным эффектом является статистически значимое в сравнении с контролем снижение уровня коэффициента фрагментации геномной ДНК ядросодержащих клеток крови, графически отображённое на рис. 3. Такие изменения можно связать с ролью селена как микроэлемента [28] и его из-

вестной антиоксидантной активностью [29]. Следует подчеркнуть, что все ранее изучавшиеся в нашей лаборатории элементные и элементно-оксидные наночастицы [16, 20], напротив, провоцировали резкое увеличение коэффициента фрагментации геномной ДНК.

## Заключение

Нами обнаружена способность субхронической экспозиции к наночастицам оксида селена приводить к развитию нарушений в организме, даже если воздействие происходит на низком уровне доз. Негативное действие на состояние организма крыс отмечалось по снижению уровня сукцинатдегидрогеназы, показателям состояния печени, почек и сердечно-сосудистой системы. Наряду с этим, мы наблюдали положительное действие той же экспозиции: по влиянию на красную кровь и гомеостаз железа; по вероятному снижению гепатоцеллюлярного апоптоза; по снижению коэффициента фрагментации геномной ДНК, что можно связать с ролью селена как биомикроэлемента и его известной антиоксидантной активностью.

Такая противоречивость влияния селен-оксидных наночастиц на состояние организма усложняет задачу их характеристики как фактора риска для здоровья, в частности в условиях профессиональной экспозиции.

## ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 3–6, 9–12, 16–23, 25–29 см. в References)

- Карпова Е.А., Демиденко О.К., Ильина О.П. К вопросу о токсичности препаратов на основе наноселена. *Вестник КрасГАУ*. 2014; 4: 3–5.
- Фолманис Г.Э., Федотов М.А., Голубкина Н.А., Солдатенко А.В. Синтез и характеристики наночастиц селена, предназначенных для обогащения проростков редиса. *Российские нанотехнологии*. 2018; 13(9–10): 65–9.
- Юркова И.Н., Омельченко А.В. Влияние наночастиц селена и селенита натрия на рост и развитие растений пшеницы. *Учёные записки Крымского Федерального Университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия*. 2015; 3: 96–106.
- Лебедев А.Б., Набойченко С.С., Шунин В.А., под общ. ред. С.С. Набойченко. *Производство селена и теллура на ОАО «Уралэлектромедь»: учебное пособие*. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2015: 114.
- Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Логинова Н.В., Гурвич В.Б., Шур В.Я., Бейкин Я.Б., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Шишкина Е.В., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г., Беляева С.В., Рузаков В.О. Цитологические и биохимические особенности жидкости, получаемой при бронхо-альвеолярном лаваже у крыс после интратрахеального введения наноразмерных меднооксидных частиц. *Токсикологический вестник*. 2014; 5(128): 8–15.
- Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразоли фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1969; 5: 85–91.
- Сахаутдинова Р.Р., Рябова Ю.В., Панов В.Г., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Бушueva Т.В. Применение оптической цитологии в оценке иммунологических эффектов изолированного и комбинированного действия наночастиц селена и меди. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(12): 1502–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1502-1507>

## REFERENCES

- Gao F, Yuan Q, Gao L, Cai P, Zhu H, Liu R, Wang Y, Wei Y, Huang G, Liang J, Gao X. Cytotoxicity and Therapeutic Effect of Irinotecan Combined With Selenium Nanoparticles. *Biomaterials*. 2014; 35(31): 8854–66. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.004>
- Karpova E.A., Demidenko O.K., Ilyina O.P. On the issue of toxicity of drugs based on nanoselenium. *Vestnik KrasGAU*. 2014; 4: 3–5. (In Russian)
- Wadhvani S.A., Shedbalkar U.U., Singh R., Chopade B.A. Biogenic selenium nanoparticles: current status and future prospects. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2016; 100: 2555–66.
- Vrček I.V. Selenium Nanoparticles: Biomedical Applications. *Molecular and Integrative R. Toxicology*. 2018; 393–412. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8\\_21](https://doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8_21)
- Gangadoo S., Dinev I., Willson N.L., Moore J., Chapman J., Stanley D. Nanoparticles of selenium as high bioavailable and non-toxic supplement alternatives for broiler chickens. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020; 27(14): 16159–66. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07962-7>
- Sun J., Wei C., Liu Y., Xie W., Xu M., Zhou H., Liu J. Progressive Release of Mesoporous Nano-Selenium Delivery System for the Multi-Channel Synergistic Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomaterials*. 2019; 197: 417–31. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.12.027>
- Folmanis G.E., Fedotov M.A., Golubkina N.A., Soldatenko A.V. Synthesis and characteristics of selenium nanoparticles for enriching radish seedlings. *Rossijskie Nanotechnologii*. 2018; 13(9–10): 65–9. (In Russian)
- Jurkova I.N., Omel'chenko A.V. The influence of selenium nanoparticles and sodium selenite on the growth and development of wheat. *Uchenye zapiski Krymskogo Federal'nogo Universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya*. 2015; 3: 96–106. (In Russian)
- Nastueva M., Kompantsev D., Sagradyan G., Privalov I., Airapetova A., Serov A. *Proceedings of the 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019). Advances in Biological Sciences Research*. <https://doi.org/10.2991/isils-19.2019.52>
- He Y., Chen S., Liu Z., Cheng C., Li H., Wang M. Toxicity of selenium nanoparticles in male Sprague-Dawley rats at supranutritional and nonlethal levels. *Life Sci*. 2014; 12: 115(1–2): 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.08.023>
- Shakibaie M., Shahverdi A.R., Faramarzi M.A., Hassanzadeh G.R., Rahimi H.R., Sabzevari O. Acute and subacute toxicity of novel biogenic selenium nanoparticles in mice. *Pharmaceutical Biology*. 2012; 53(1): 58–63. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.710241>
- Kondaparthi P., Flora S.J.S., Naqvi S. Selenium nanoparticles: An insight on its Pro-oxidant and antioxidant properties. *Front. Nanosci. Nanotech.* 2019; 6: 1–5. <https://doi.org/10.15761/FNN.1000189>



13. Lebed A.B., Naboychenko S.S., Shunin V.A., edited by Naboychenko S.S. *Production of selenium and tellurium at Open Joint Stock Company "Uralelectromed": a tutorial [Proizvodstvo selenia i tellura na OAO «Uralelektromed»: uchebnoe posobie]*. Yekaterinburg: Izdatel'stvo Ural'skogo Universiteta, 2015: 114. (In Russian)
14. Privalova L.I., Katsnelson B.A., Loginova N.V., Gurvich V.B., Shur V.Y., Beikin Y.B., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Shishkina E.V., Pichugova S.V., Tulakina L.G., Beljajeva S.V., Rusakov V.O. Cytological and biochemical characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in rats after intratracheal instillation of copper oxide nano-scale particles. *Toksikologicheskij vestnik*. 2014; (5): 8–15. (In Russian)
15. Narcissov R.P. Application of n-nitrotetrazole violet for quantitative cytochemistry of human lymphocyte dehydrogenases. *Arxiv anatomii, gistologii i e'mbiologii*. 1969; 5: 85–91. (In Russian)
16. Katsnelson B.A., Makeyev O.H., Kochneva N.I., Privalova L.I., Degtyareva T.D., Bukhantsev V.A., Minin V.V., Beresneva O.Y., Slyshkina T.V., Kostyukova S.V. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxicants. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2007; 13: 251–64.
17. Tzagoloff A. *Mitochondria*. New-York, Plenum Press; 1982.
18. Ackrell B.A.C., Johnson M.K., Gunsalus R.P., Cecchini G. Structure and function of succinate dehydrogenase and fumarate reductase. F. Muller (ed) *Chemistry and Biochemistry of Flavoproteins* Boca Raton, FL: CRC Press 1992; 3: 229–97.
19. Mercan Yücel U., Başbuğan Y., Uyar A., Kömüroğlu A.U., Keleş Ö.F. Use of an antiarrhythmic drug against acute selenium toxicity. *J Trace Elem Med Biol*. 2020; 59: 126471. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126471>
20. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Sutunkova M.P., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Valamina I.E., Zubarev I.V., Makeyev O.H., Meshtcheryakov E.Y., Klinova S.V. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicology*. 2017; 380: 72–93. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.02.007>
21. Liao C., Carlson B.A., Paulson R.F., Prabhu K.S. The intricate role of selenium and selenoproteins in erythropoiesis. *Free Radic Biol Med*. 2018; 127: 165–71. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.578>
22. Liu Ch., Tao Q., Sun M., Wu Jim Z. et al. Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats. *Laboratory Invest*. 2010; 90: 1805–16.
23. Coleman J.E. Structure and mechanism of alkaline phosphatase. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*. 1992; 21: 441–83. <https://doi.org/10.1146/annurev.bb.21.060192.002301>
24. Sakhautdinova R.R., Riabova I.V., Panov V.G., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Bushueva T.V. Application of imprint cytology in assessment of immunological effects of isolated and combined action of selenium and copper nanoparticles. *Hygiene i Sanitariya*. 2021; 100(12): 1502–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1502-1507> (In Russian)
25. Blanchard C., Rothenberg M.E. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*. 2009; 101: 81–121. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01003-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01003-1)
26. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Shur V.Y., Shishkina E.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Panov V.G., Varaksin A.N., Bushueva T.V., Sakhautdinova R.R., Klinova S.V., Solovyeva S.N., Meshtcheryakova E.Y. Combined Subchronic Toxicity of Aluminum (III), Titanium (IV) and Silicon (IV) Oxide Nanoparticles and Its Alleviation with a Complex of Bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 837–65. <https://doi.org/10.3390/ijms1903083727>
27. Sutunkova M.P., Solovyeva S.N., Katsnelson B.A., Gurvich V.B., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Slyshkina T.V., Valamina I.E., Makeyev O.H., Shur V.Ya., Zubarev I.V., Kuznetsov D.K., Shishkina E.V. A paradoxical response of the rat organism to long-term inhalation of silica containing submicron (predominantly nanoscale) particles of a collected industrial aerosol at realistic exposure levels. *Toxicology*. 2017; 384: 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.04.010>
28. Skalickova S., Milosavljevic V., Cihalova K., Horky P., Richtera L., Adam V. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. 2017; 33: 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.05.001>
29. Zhai X., Zhang C., Zhao G., Stoll S., Ren F., Leng X. Antioxidant capacities of the selenium nanoparticles stabilized by chitosan. *J Nanobiotechnology*. 2017 Jan 5; 15(1): 4. <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0243-4>

**ОБ АВТОРАХ:**

**Рябова Юлия Владимировна (Ryabova Yuliya Vladimirovna)** – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: ryabova@umrc.ru

**Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna)** – доктор биологических наук, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики, заведующий лабораторией промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru

**Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: privaloval@yahoо.com

**Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna)** – доктор медицинских наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: sutunkova@umrc.ru

**Сахавутдинова Рената Рашидовна (Sakhautdinova Renata Rashidovna)** – кандидат медицинских наук, заведующая ДЛО НПО Лабораторно-диагностических технологий, ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: sahautdinova@umrc.ru

**Клинова Светлана Владиславовна (Klinova Svetlana Vladislavovna)** – научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: klinovasv@umrc.ru

**Соловьева Светлана Николаевна (Solovyeva Svetlana Nikolaevna)** – заведующая клиникой экспериментальных животных ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: solovyevasn@umrc.ru

**Тажигулова Анастасия Валерьевна (Tazhigulova Anastasiya Valeryevna)** – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: tazhigulovaav@umrc.ru

**Бушueva Татьяна Викторовна (Bushueva Tatiana Viktorovna)** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: bushueva@umrc.ru

**Макеев Олег Германович (Makeev Oleg Hermanovich)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточной и генной терапии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Институт медицинских клеточных технологий, 620109, Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: otm305@mail.ru

**Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich)** – доктор медицинских наук, профессор, научный консультант ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация. E-mail: bkaznelson@umrc.ru

