

Тютрина В.А., Соседова Л.М., Титов Е.А.

Генотоксический эффект нанокompозита селена арабиногалактана на ядродержащие клетки крови

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665826, Ангарск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Наночастицы Se, применяемые в различных областях, привлекают внимание исследователей благодаря своим необычным свойствам. Наряду с очевидными преимуществами наночастицы Se оказывают и токсическое воздействие, поэтому для успешного использования необходимо знать безопасные дозы. Немаловажной составляющей в развитии патологических процессов является повреждение ДНК после экспозиции наночастицами Se, что может повлечь за собой тяжёлые последствия.

Материалы и методы. Самцам белых крыс в течение 10 дней перорально вводили раствор нанокompозита Se в дозе 500 мкг/кг. Генотоксичность исследуемого нанокompозита оценивали методом ДНК-комет в щелочном варианте по возникновению ДНК-повреждений в клетках крови. Результаты были получены в два этапа: через одни сутки после экспозиции и через четыре месяца для выявления сохранения или отсутствия негативного эффекта.

Результаты. Методом ДНК-комет было установлено, что внутрижелудочное введение нанокompозита Se вызывает повреждения структуры ДНК, причём данный эффект наблюдается не только через одни сутки после экспозиции, но и сохраняется по прошествии четырёх месяцев.

Ограничения исследования. Исследование ограничено изучением фрагментации ДНК на следующие сутки после десятидневной экспозиции самцов белых крыс нанокompозитом Se и в отдалённом периоде — через четыре месяца.

Заключение. Установлено стойкое сохранение повреждения ДНК в ядродержащих клетках крови самцов белых крыс, что, очевидно, может быть связано с основным механизмом токсичности Se: неспецифическим замещением серы в серосодержащих аминокислотах. Однако причиной токсического воздействия нанокompозита могут выступать также его проокислительные свойства, что требует дальнейшего подтверждения.

Ключевые слова: нанокompозит селена; арабиногалактан; генотоксичность; ДНК-повреждения; метод ДНК-комет

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ВСИМЭИ (протокол № 1 от 18.12.2017 г.), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/EC от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Тютрина В.А., Соседова Л.М., Титов Е.А. Генотоксический эффект нанокompозита селена арабиногалактана на ядродержащие клетки крови. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(6): 597–603. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-597-603> <https://elibrary.ru/qxdskf>

Для корреспонденции: Тютрина Вера Александровна, канд. фарм. наук, науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665826, Ангарск. E-mail: tyutrina.v.a@yandex.ru

Участие авторов: Тютрина В.А. — поиск литературы, проведение эксперимента, написание, статистическая обработка, оформление статьи; Соседова Л.М. — концепция, написание, обсуждение актуальности и результатов; Титов Е.А. — концепция, проведение эксперимента. 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. Работа выполнена по плану НИР в рамках государственного задания.

Поступила: 13.03.2024 / Поступила после доработки: 08.04.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 17.07.2024

Vera A. Tyutrina, Larisa M. Sosedova, Evgeniy A. Titov

Genotoxic effect of selenium arabinogalactan nanocomposite on nucleated blood cells

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Selenium (Se) nanoparticles have attracted the interest of researchers for various applications due to their unusual properties. Despite their advantages, Se nanoparticles also have toxic effects, so for their successful use it is necessary to know the doses that are safe for the use. An important component in the development of pathological processes is the occurrence of DNA damage after exposure to Se nanoparticles, which can lead to severe disorders.

Materials and methods. Male white rats were orally administered a solution of Se nanocomposite at a dose of 500 µg/kg for 10 days. The genotoxicity of the nanocomposite under study was assessed by the occurrence of DNA damage in blood cells using the DNA comet method in the alkaline version. The results were obtained during 2 stages: one day after exposure and after 4 months to identify the persistence or absence of a negative effect.

Results. With using the DNA comet method, intragastric administration of Se nanocomposite was found to cause the damage to the DNA structure, and this effect persists not only 24 hours after exposure, but also 4 months later.

Limitations. The study is limited to the study of DNA fragmentation on the next day after a 10-day exposure to Se nanocomposite in male white rats and during the long-term period after 4 months.

Conclusion. The study revealed persistent DNA damage in the nucleated blood cells of male albino rats, which apparently may be associated with the main mechanism of Se toxicity: nonspecific replacement of sulfur in sulfur-containing amino acids. However, the toxic effects of the nanocomposite may also be caused by its pro-oxidant properties, which requires further confirmation.

Keywords: selenium nanocomposite; arabinogalactan; genotoxicity; DNA damages; DNA comet assay

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Protocol No. 1 of 12/18/2017), conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), directive of the European Parliament and the Council Of the European Union 2010/63/EC of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Tyutrina V.A., Sosedova L.M., Titov E.A. Genotoxic effect of selenium arabinogalactan nanocomposite on nucleated blood cells. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(6): 597–603. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-6-597-603> <https://elibrary.ru/qxdsfk> (In Russ.)

For correspondence: Vera A. Tyutrina, MD, PhD, researcher at the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East Siberian Institute of Medical and Environmental Research, Angarsk, 665826, Russian Federation. E-mail: tyutrina.v.a@yandex.ru

Contribution: Tyutrina V.A. – literature search, experiment, writing, statistical processing, article design; Sosedova L.M. – concept, writing, discussion of relevance and results; Titov E.A. – concept, experiment. 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.

Acknowledgment. The work was carried out according to the research plan within the framework of the state task.

Received: March 13, 2024 / Revised: April 8, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 17, 2024

Введение

Селен (Se) – широко распространённый в природе элемент. Его циркулирование в окружающей среде обусловлено как природными процессами, так и антропогенной деятельностью. Биометилирование этого элемента микроорганизмами, разложение органических веществ, богатых Se, в наибольшей степени способствуют постоянному обогащению им атмосферы. В этих процессах образуются летучие соединения Se, такие как диметилселен ($(\text{CH}_3)_2\text{Se}$), селенид водорода (H_2Se) и оксид Se (SeO_2) [1]. Кроме того, Se выбрасывается в атмосферу вместе с вулканическими газами. В почву он проникает в результате антропогенной деятельности при сжигании угля и ископаемого топлива, сырой нефти, а также при использовании агротехнических приёмов – внесении удобрений или известкования почвы [2]. Se находит применение в химической и стекольной промышленности, металлургии, оптоэлектронике, солнечной энергетике, медицине. Главное промышленное значение имеют сульфидные месторождения. Содержание Se в сульфидах колеблется от 7 до 110 г/т. Имеются сведения, что мировые извлекаемые запасы Se оцениваются примерно в 90 тыс. тонн по медным месторождениям. Этот элемент содержится также в угле и сырой нефти, что увеличивает его потенциальные мировые запасы в 80–90 раз. Известными странами-производителями являются Китай, Япония, Канада, Бельгия, Германия. В России функционируют такие предприятия по производству Se, как горно-металлургическая компания «Норильский никель» (~ 80 т/год), Уральская горно-металлургическая компания (до 110 т/год), Кыштымский медеплавильный завод (до 15–20 т/год) и др. [3]. Значительное выделение Se на производстве сопровождается риском острых и хронических отравлений работников предприятий, а также населения, проживающего в городе – производителе Se.

Ранее Se считался токсичным элементом, однако в настоящее время известно, что большое значение в оказании того или иного эффекта на организм имеет принимаемая доза. Токсичность Se связана с конкурентным ингибированием между ним и серой, что приводит к замещению серы в некоторых незаменимых белках, следовательно, ингибируются ферменты тканевого дыхания, а также сульфгидрированные ферменты за счёт снижения уровня глутатиона в тканях [4]. В источниках литературы имеются сведения о непреднамеренном вдыхании Se рабочими во время процессов экстракции, очистки и пиролиза при рафинировании меди [5], при ректификации металла [6], в процессе извлечения Se [7] и при других промышленных операциях, связанных с использованием Se [8]. Это приводило к раздражению и поражению дыхательных путей, проявлялось в виде кашля, носового кровотечения, потери обоняния, одышки, бронхиальных спазмов, бронхита, химической пневмонии и трахеобронхита. Согласно литературным данным, максимальная концентрация Se в воздухе рабочей зоны не должна превышать предельно допустимую

концентрацию 2 мг/м³ [9]. Следует подчеркнуть, что либо слишком высокий уровень Se, либо его недостаток вредны для здоровья человека. Разница между дозой, необходимой для нормального функционирования организма, и вредной дозой невелика [10–12]. Для животных Se остроотоксичен при концентрации в пище более 5 мкг/г [13], но он необходим в концентрации менее 0,1–0,5 мкг/г. Для человека Se токсичен при потреблении 3–5 мг в день [14]. По данным Всемирной организации здравоохранения, максимальное суточное потребление Se не должно превышать 70 мкг/день [15]. Известно, что потребление Se (как органических, так и неорганических форм) в дозах от 400 до 700 мкг/день может оказывать токсическое действие [13, 16].

Перспективы применения химических элементов в медицине открывают нанотехнологии. Наноконпозиаты Se благодаря наноразмеру частиц обладают уникальными функциональными свойствами: они менее реакционноспособны, лучше проникают в ткани, медленнее высвобождают Se, тем самым обеспечивая постепенное поступление Se в организм [17, 18]. Многочисленными исследованиями установлено, что элементарный Se в виде наночастиц является менее токсичным для млекопитающих, чем неорганический или органический Se [19]. Следовательно, синтез эффективных и безопасных наноконпозиатов Se является актуальной задачей.

Цель исследования – оценка ДНК-повреждений в ядро-содержащих клетках крови белых крыс при подостром введении наноконпозиата Se арабиногалактана (nSe-АГ) через одни сутки после экспозиции и в отдалённом периоде.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 32 беспородных белых крысах-самцах массой 200–220 г. Все экспериментальные животные получены в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ путём собственного воспроизводства и содержались на стандартном рационе. В качестве объекта исследования использовался nSe-АГ, представляющий собой комплекс элементарного Se в матрице арабиногалактана с процентным содержанием Se 0,54–0,55% (диаметр частиц 1–20 нм) [20]. Образцы наноконпозиата были синтезированы в Институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск, Россия). Работа выполнена с соблюдением правил гуманного отношения к животным в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (ВОЗ, Женева, 1985) и «Правилами лабораторной практики» (приказ Минздрава России от 23 августа 2010 г. № 708н). На проведение исследований получено разрешение Локального этического комитета (протокол № 1 от 18.12.2017 г.). Животным экспериментальной группы ($n = 16$) перорально с помощью зонда вводили водный раствор nSe-АГ в дозе 500 мкг препарата по Se на кг массы тела в течение 10 дней, в то время как контрольная

группа ($n = 16$) получала дистиллированную воду. В проведённых нами ранее исследованиях показано, что введение нанокмозитов других металлов на матрице арабиногалактана (Ag, Bi, Fe и т. д.) в дозе 500 мкг/кг вызывало биологические реакции, свидетельствующие о развитии явных и устойчивых признаков патологии [21]. Оценку генотоксического эффекта nSe-АГ на лейкоциты проводили в два этапа методом ДНК-комет в щелочной версии в соответствии с рекомендациями [22, 23]: на следующие сутки после окончания экспозиции и через четыре месяца для выявления сохранения или отсутствия эффекта. Щелочная модификация метода позволяет выявлять как двунитевые, так и однонитевые разрывы, что существенно увеличивало информативность и чувствительность теста, поскольку для большинства генотоксикантов преобладают эффекты одиночных разрывов ДНК [24]. При щелочной модификации метода в стеклянной пробирке смешивали 50 мкл крови с 500 мкл охлаждённого до температуры плюс 4 °С фосфатно-солевого буфера ($pH = 7,4$) и ресуспендировали. Суспензию клеток в объёме 60 мкл вносили в микроцентрифужные пробирки с 240 мкл 0,9%-го геля легкoplавкой агарозы в фосфатно-солевом буфере, подогретом до температуры плюс 42 °С в микротермостате («Термит», Россия), и ресуспендировали. Затем 60 мкл раствора агарозы с клетками наносили на предметные стёкла с 1%-й универсальной агарозой, закрывали покровным стеклом и помещали на лёд до образования плотного геля. Покровные стёкла аккуратно удаляли, полученные агарозные слайды помещали в стеклянную кювету (тип Шиффердекер), заливали предварительно охлаждённым до температуры плюс 4 °С лизирующим буфером (10 mM Tris-HCl, 2,5 M NaCl, 100 mM EDTA-Na₂, 1% Triton X-100, 10% ДМСО в процентах от конечного объёма, $pH = 10,0$) и инкубировали не менее 1 ч при температуре плюс 4 °С. После окончания лизиса микропрепараты переносили в камеру для электрофореза (SubCell, Bio-Rad), заливали раствором для электрофореза (300 mM NaOH, 1 mM EDTA-Na₂, $pH > 13,0$) и инкубировали без включения аппарата в течение 20 мин для раскручивания нитей ДНК и реализации щелочно-лабильных сайтов в одно- и двунитевые разрывы. Далее проводили электрофорез в течение 20 мин при напряжённости поля 1 V/sm и силе тока 300 mA. По окончании электрофореза содержащие лизат клеток предметные стёкла переносили в стеклянную кювету и фиксировали в 70%-м растворе этилового спирта в течение 10 мин. После фиксации микропрепараты высушивали и хранили до анализа при комнатной температуре. Для окраски использовали флуоресцирующий краситель SYBR Green I (Invitrogen). Визуализацию проводили на микроскопе Olympus BX-51, совмещённом с цифровой камерой высокого разрешения Olympus RX-420 при увеличении $\times 100$. Изображения ДНК-комет анализировали с использованием программного обеспечения CASP 1.2.2 в количестве 100 ядер для каждого стекла. В качестве показателя повреждённости ДНК использовали процентное содержание ДНК в «хвосте ДНК-комет» (% ДНК в «хвосте комет»), учитывая, что чем больше эта величина, тем более повреждённой является клетка. Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 6.1 (StatSoft, Inc.). Вид распределения признаков оценивали с помощью W -критерия Шапиро – Уилка. Так как было установлено ненормальное распределение признаков, для сравнения количественных показателей использовали непараметрический метод U -критерия Манна – Уитни ($p \leq 0,05$). Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Me ($Q_{25} - Q_{75}$).

Результаты

Оценка генотоксичности nSe-АГ через 24 ч после завершения экспозиции. Определение степени повреждения ДНК в клетках крови крыс, подвергавшихся воздействию nSe-АГ, через одни сутки после завершения экспозиции выявило статистически значимое различие по сравнению с показате-

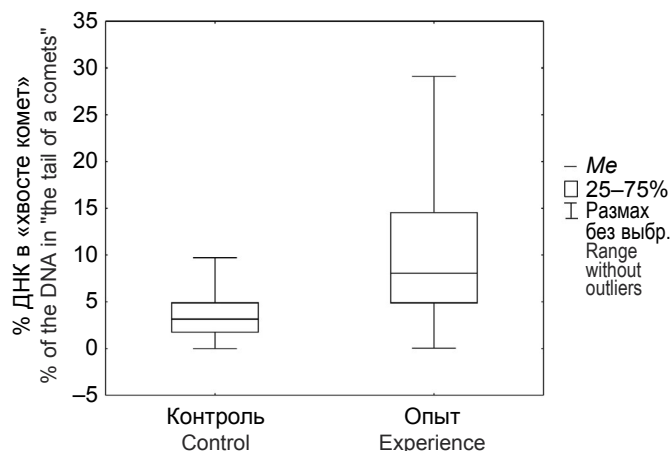


Рис. 1. Содержание ДНК в «хвосте комет» в клетках крови через 24 ч после завершения экспозиции, %.

Fig. 1. The DNA content in the «tail of a comets» in the blood cells in male white rats one day after exposure.

телями контрольной группы, выраженное в проценте ДНК в «хвосте комет»: 9,72 (9,39–11,85; $p = 0,03$) и 3,65 (3,15–4,18) соответственно (рис. 1). У животных опытной группы наблюдалась более выраженная фрагментация ДНК.

При сравнении доли клеток животных контрольной и опытной групп в зависимости от степени повреждённости ДНК установлено, что процентное содержание ДНК в «хвосте комет» клеток практически без повреждений (до 5% повреждений) в контрольной группе составляло 75,75% от всего количества исследуемых клеток, при этом в группе «Опыт» без повреждений встречалось только 26,5%, что почти в три раза меньше (рис. 2). В группе «Контроль» не было выявлено клеток с повреждением ДНК более 15%, а в группе «Опыт» таких клеток наблюдалось 23,25% от общего числа. В группе «Контроль» большинство клеток не имело повреждений.

Оценка генотоксичности nSe-АГ через четыре месяца после завершения экспозиции. В результате проведённого через четыре месяца после завершения экспозиции nSe-АГ исследования наблюдалось стойкое сохранение эффекта, характеризующееся статистической значимостью ($p = 0,03$) и следующими значениями для группы «Опыт» и «Контроль», выраженными в % ДНК в «хвосте комет»: 10,1 (9,34–10,95) и 5,05 (4,4–5,7) соответственно (рис. 3).

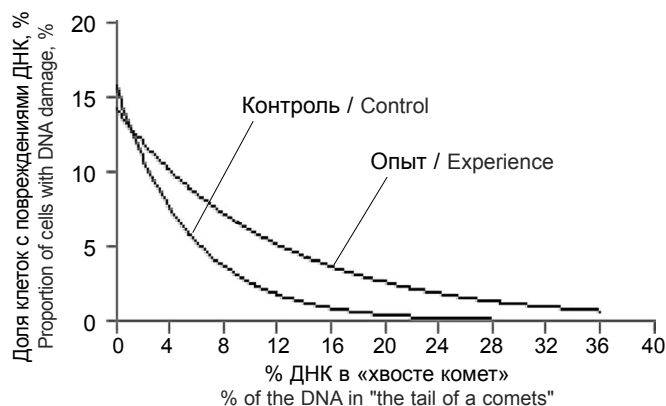


Рис. 2. Экспоненциальная зависимость частоты встречаемости клеток крови с разным повреждением ДНК через одни сутки после завершения экспозиции, %.

Fig. 2. Exponential dependence of the frequency of occurrence in blood cells with different DNA damage one day after exposure, %.

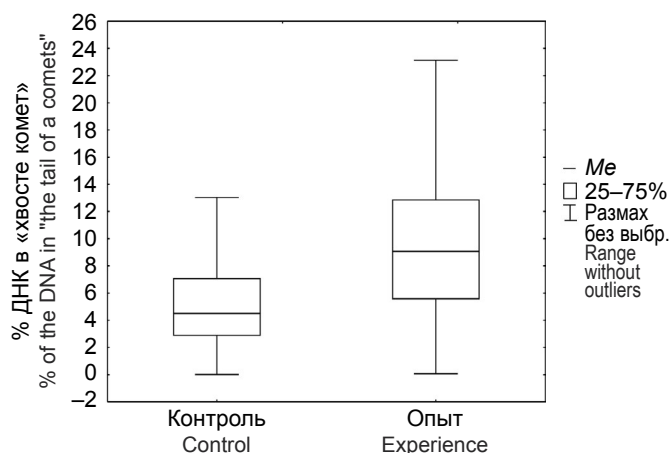


Рис. 3. Содержание ДНК в «хвосте комет» в клетках крови через четыре месяца после экспозиции, %.

Fig. 3. The DNA content in the «tail of a comets» in the blood cells of male white rats 4 months after exposure.

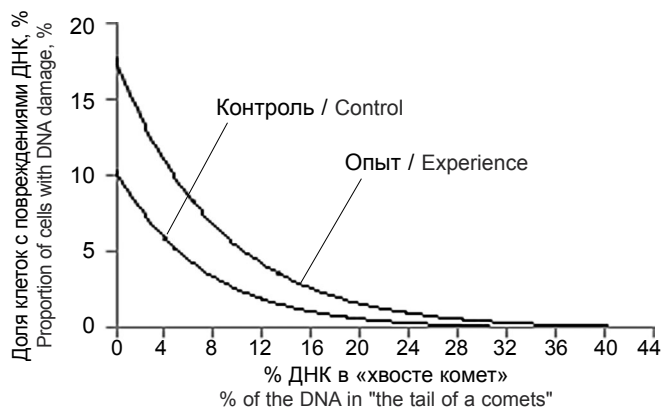


Рис. 4. Экспоненциальная зависимость частоты встречаемости клеток крови с разным повреждением ДНК, %.

Fig. 4. Exponential dependence of the frequency of occurrence of different DNA damage in blood cells 4 months after exposure, %.

В контрольной группе 55% клеток не имели повреждений, в то время как в испытуемой группе это число составляло 20,75% (рис. 4). Как и на предыдущем этапе, в контрольной группе не были обнаружены клетки с повреждением ДНК более 15%, однако в группе «Опыт» количество таких клеток составило 17,25% от общего числа исследуемых. Количество клеток, содержащих ДНК в «хвосте комет» от 10 до 15% (средний уровень повреждения), возросло в группе «Опыт» и составило 27,25%, что на 9,75% больше, чем в результатах четыре месяца назад. В контрольной группе это число также увеличилось и составило 9,5% от всего количества клеток в отличие от 3,25% на первом этапе эксперимента, что может быть обусловлено ответной реакцией организма на воздействие генотоксических факторов в процессе жизненного цикла, а также длительным медленным высвобождением наночастиц Se, поскольку Se способен накапливаться в органах в составе особой группы белков — селенопротеинов.

Обсуждение

В настоящее время синтезировано значительное количество нанокomпозитов Se на основе различных матриц: неионогенного физиологически активного полимера — поливинилпирролидона, неионогенного природного полимера — оксиэтилцеллюлозы, катионного полиэлектролита —

поли-N,N,N,N-триметилметакрилоилоксиэтиламмоний метилсульфата, анионных полиэлектролитов — поли-2-акриламидо-2-метилпропансульфонокислоты, полиметакриловой кислоты [25] и др. Так как Se характеризуется узким диапазоном безопасности между дефицитными и токсичными дозами, актуально исследование его патологического воздействия на организм и поиск доз, в которых нанокomпозит Se из токсичного препарата становится полезным. По мнению большинства исследователей, в малых дозах элементарные наночастицы, а также нанокomпозиты Se имеют различные положительные эффекты, и при их кратковременном применении негативное влияние на здоровье организма минимально.

Однако не все из нанокomпозитов Se достаточно изучены. Например, Родионова Л.В. с соавт. установили, что применение нанокomпозита, представляющего собой глобулы арабиногалактана, покрытые частицами Se (средний диаметр наночастиц 2–3 нм, процентное содержание Se 0,54%), способствует активизации обменных процессов в зоне репарации на модели перелома большеберцовой кости благодаря наличию дополнительного источника Se [26]. Синтезированные с использованием экстракта семян *Trachyspermum ammi* биогенные наночастицы Se были исследованы Qamar N. и соавт. в качестве лекарственного препарата для лечения коллаген-индуцированного артрита у мышей линии Balb/c. По сравнению с контролем в экспериментальной группе наблюдалось значительное увеличение активности антиоксидантных ферментов и улучшение состояния воспалённой синовиальной оболочки [27]. Наночастицы Se, покрытые полисахаридом *Ulva lactuca*, проявляли терапевтическое действие и уменьшали симптомы острого колита благодаря своему противовоспалительному эффекту [28].

Корытов К.М. и соавт. установили, что нанокomпозит на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном с наночастицами Se в дозе 40 мкг/мл (размеры наночастиц 20–75 нм) повышает активность супероксиддисмутазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы клеток иммунной системы, при этом LD50 для данного нанокomпозита составляла 1 г/кг массы животного [29].

В литературных источниках изложены результаты биохимических и гистологических исследований некоторых нанокomпозитов Se, но исследований, направленных на выявление генотоксических свойств данных соединений, проведено сравнительно немного, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Известно несколько реакций с участием Se, приводящих к нарушению генома: 1) Se, связываясь с тиоловыми группами, приводит к индукции образования активных форм кислорода (АФК). Присутствие в клетках избытка АФК вызывает повреждение оснований, а также разрыв цепей ДНК в результате их реакции как с сахарами дезоксирибозы, так и с азотистыми основаниями ДНК; 2) АФК окисляют ДНК, в то же время Se, взаимодействуя с некоторыми белками репарации ДНК и регуляции транскрипции, препятствует восстановлению ДНК и тем самым создаёт угрозу стабильности генетической информации; 3) Se может взаимодействовать с металлотионеином и вызывать высвобождение Zn, что влияет на ДНК-связывающую способность, а также на стабильность генома и др. [30].

Следовательно, механизм генотоксичности Se и наноселена является их способность выступать в качестве прооксидантов. Однако как элементарный Se, так и наноселен обладают прооксидантными свойствами только в высоких дозах, что описано в работах Misra S. с соавт. [31] и Fernandes A.P. с соавт. [32]. Этот эффект может быть усилен эффектом биоаккумуляции в тканях, наиболее чувствительной из которых является печень. В печени синтезируется селенопротеин P — главный источник поступления Se в плазму и отвечающий за удержание Se в организме. Его роль заключается в транспортровке и распределении Se между органами. Селенопротеин P обнаруживается не только в плазме крови, но и в эндотелии сосудов. Se содержится во всех тканях и органах, однако его распределение неравномерно.

Исследователями показано, что наночастицы Se способны накапливаться в печени и почках [17, 33–35]. Щитовидная железа и головной мозг также обладают способностью задерживать и накапливать Se даже в условиях дефицита селенопротеина Р. Из этого следует, что при применении препаратов Se особое внимание следует уделять состоянию этих органов. Ранее нами был проведён гистологический анализ срезов органов, полученных после экспозиции белых крыс-самцов nSe-АГ в дозировке 500 мкг/кг в течение 10 дней, и выявлены выраженные изменения в мозговой, печёночной и почечной тканях. Негативное воздействие на головной мозг выражалось в изменении соотношения клеточных элементов сенсомоторной зоны коры: снижении общего числа нейронов, клеток астроглии на единицу площади, увеличении дегенеративно изменённых нейронов и числа актов нейронафагии. В печени активировались звёздчатые макрофаги Купфера и увеличивалось число полиядерных гепатоцитов. В почках развивался фиброз коркового вещества и снижалась площадь капсулы Шумлянско-го – Боумена [21].

Большой популярностью для оценки целостности генома внутри отдельных клеток и обнаружения повреждений ДНК обладает метод ДНК-комет. В нашем исследовании выявлено негативное воздействие nSe-АГ в концентрации 500 мкг/кг на целостность структуры ДНК клеток крови как сразу после окончания экспозиции, так и через четыре месяца после её завершения. Сохранение клеток с повреждёнными структурами ДНК может косвенно свидетельствовать о нарушении работы системы репарации ДНК в клетках. В то же время Рябова Ю.В. с соавт. отметили положительное действие на крыс наночастиц оксида Se в дозах 200; 1000 или 2000 мкг/кг массы тела, вызывавших снижение коэффициента фрагментации геномной ДНК в ядродержащих клетках крови и гепатоцитарного апоптоза. При этом, несмотря на наличие положительных эффектов, увеличивалось число эозинофилов в мазках-отпечатках паренхиматозных органов и брыжеечных лимфоузлов, обнаружено резкое увеличение числа дегенеративных клеток проксимальных и дистальных канальцев в мазках-отпечатках почек, обнаружена тенденция к снижению всех гемодинамических показателей и другие нарушения [36].

Циганович Е.А. с соавт. провели анализ безопасности наночастиц Se, стабилизированных поливинилпирролидоном, *in vitro* на культуре клеток почки телёнка MDBK. Оценка генотоксичности наночастиц Se методом ДНК-комет в щелочных условиях показала, что исследуемый нанокompозит в концентрациях 0,05; 0,5 и 0,25 ммоль/л не проявлял генотоксических эффектов, а выживаемость клеток сохранялась на уровне, сопоставимом с контрольной группой [37]. Исследования цитотоксичности наночастиц Se, проведённые Indumathy M. с соавт. на клеточной линии HepG2 методом МТТ-тест, показали, что уже при концентрации 2 мкг/мл исследуемого препарата жизнеспособность клеток уменьшалась до 77%, а при концентрации 30 мкг/мл этот показатель снизился до 33,7% [38].

Hozyen H. с соавт. провели оценку генотоксичности наночастиц Se (средний диаметр наночастиц 40 нм) в концентрациях 0,5; 1 и 2 мкг/мл на сперматозоидах барана. Анализ проводился методом ДНК-комет в нейтральных условиях и выявил, что % ДНК в «хвосте комет» сперматозоидов, а также «моменты хвоста и оливы» существенно не отличались от контрольной во всех испытуемых группах. Повышение малонового диальдегида в группах, получавших наноселен в концентрациях 1 и 2 мкг/мл, было незначительным по сравнению с контрольной группой. В то же время добавление в разбавитель спермы наночастиц Se в концентрации 0,5 мкг/мл способствовало значительному снижению концентрации малонового диальдегида [39]. Эти результаты согласуются с исследованием Khalil с соавт., которое продемонстрировало, что наночастицы Se в концентрации 1 мкг/мл обладают мембранозащитной функцией за счёт уменьшения апоптоза, перекисного окисления липидов и повреждения спермы быков, происходящего при криоконсервации [40]. Результаты

подтверждают гипотезу о том, что одним из наиболее полезных эффектов антиоксидантов, которыми могут выступать наночастицы Se в низких концентрациях, является снижение перекисного окисления мембранных липидов. Однако следует заметить, что в данных исследованиях активность наноселена испытывалась на клеточных культурах или выделенных сперматозоидах, тогда как в проведённой нами работе оценивался эффект генотоксичности наноселена на клетках крови целостного организма, что отражает клеточный ответ в естественной среде.

Многими учёными выявлены неблагоприятные эффекты наночастиц Se при воздействии его в дозах, сопоставимых с применёнными в нашем эксперименте. Так, Urbankova L. с соавт. исследовали влияние на организм крыс элементарных наночастиц Se в дозах 500 до 5000 мкг/кг после 28-дневного перорального применения. Большинство биохимических параметров оставалось в норме, однако значительно снижалась активность аланинаминотрансферазы по сравнению с контрольной группой при всех исследуемых концентрациях, и активность супероксиддисмутазы в печени была снижена в группе, получавшей наночастицы Se в дозе 5000 мкг/кг. Гистологическое исследование показало дозозависимое повреждение паренхимы печени и эпителия кишечника: от умеренной дистрофии паренхимы печени до разрушения гепатоцитов [17]. Комплексное исследование органов самцов крыс после применения наночастиц Se (средний диаметр частиц 79,88 нм) в дозах от 200 до 8000 мкг/кг массы тела провели He Y. с соавт. Установлено, что дозы, превышающие 2000 мкг Se/кг, вызывают хроническую токсичность. Гистологические исследования выявили атрофию семенных канальцев и нарушение сперматогенеза, истончение коры тимуса и нечёткую границу между корковым и мозговым веществом, сокращение клубочков в капсуле Боумена и признаки некробиоза в некоторых клетках почечных канальцев крыс, очаговый некроз гепатоцитов, очаговые кровоизлияния в лёгочной ткани [41]. Nadrup N. с соавт. исследовали наночастицы Se, стабилизированные бычьим сывороточным альбумином (средний диаметр наночастиц 19 нм), при пероральном введении самкам крыс линии Вистар в дозе 500 мкг/кг в течение 14 дней. Наблюдалось нарушение метаболизма жирных кислот и белков [42].

Таким образом, в научной литературе представлена обширная информация о биологических эффектах наночастиц Se, полученная при изучении наночастиц Se разного размера и диаметра, на различных матрицах и вводимых дозах, а также в различных химических формах металла, что, безусловно, усложняет предварительную оценку безопасности синтезируемых препаратов. При использовании более высоких доз наблюдается дозозависимое повреждение различных органов, что требует дальнейшего детального изучения каждого нанокompозита Se, перспективного для применения в качестве лекарственного препарата. Экспериментальная оценка неблагоприятных биологических эффектов наночастиц Se позволит минимизировать риск отравлений у лиц, чьи профессии связаны с производством и применением соединений Se.

Заключение

Метод ДНК-комет позволил нам дополнить проведённые ранее гистологические исследования и оценить генотоксические свойства nSe-АГ. Установлено генотоксическое действие нанокompозита Se на ядродержащие клетки крови лабораторных крыс. Генотоксическая активность проявлялась в разрывах ДНК. Механизм токсичности наночастиц Se при этом может быть основан на неспецифическом замещении серы на Se в серосодержащих аминокислотах, что ведёт в последующем к нарушению третичной структуры белков или же обусловлено нарушением окислительно-восстановительного баланса в организме. В любом случае анализ антиоксидантного статуса крови лабораторных животных позволит оценить прооксидантные свойства исследуемого нанокompозита.

Литература

(п.п. 1, 2, 4–8, 10–13, 15–19, 27, 28, 30–35, 38–42 см. References)

3. Кульчицкий Н.А., Наумов А.В. Современное состояние рынков селена и соединений на его основе. Известия высших учебных заведений. Цветная металлургия. 2015; (3): 40–8. [https://elibrary.ru/tjywwx](https://doi.org/10.17073/0021-3438-2015-3-40-48)
9. Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Методические указания. Выпуск 41. М.; 2006.
14. Иваненко Н.В. Экологическая токсикология. Владивосток; 2006.
20. Соседова Л.М., Рукавишников В.С., Сухов Б.Г., Боровский Г.Б., Титов Е.А., Новиков М.А. и др. Синтез халькогеносодержащих нанокмполитов селена и теллура с арабиногалактаном с изучением их токсических и антимикробных свойств. Российские нанотехнологии. 2018; 13(5–6): 76–81. <https://elibrary.ru/miblcp>
21. Титов Е.А., Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Новиков М.А., Буйнова Е.В. Морфофункциональные изменения ткани головного мозга, печени и почек белых крыс при воздействии нанокмполита селена, инкапсулированного в полимерную матрицу арабиногалактана. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(5): 92–9. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.5.9> <https://elibrary.ru/antutb>
22. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Сиднева Е.С., Никитина В.А., Оганесянц Л.А. и др. Применение метода щелочного гелелектрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: Методические рекомендации. М.; 2006. <https://elibrary.ru/sevvqt>
23. Дурнев А.Д., Меркулов В.А., Жанатаев А.К., Никитина В.А., Воронина Е.С., Середенин С.Б. Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гелелектрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К; 2012: 115–28. <https://elibrary.ru/wxwgpv>
24. Ларионов А.В., Волобаев В.П., Сердюкова Е.С. Изучение показателей ДНК-комет у здоровых доноров в условиях различных радиационных параметров жилых помещений. Современные проблемы науки и образования. 2017; (6): 261. <https://doi.org/10.17513/spno.27215> <https://elibrary.ru/ynxzhz>
25. Валеева С.В., Боровикова Л.Н., Суханова Т.Е., Лаврентьев В.К., Волков А.Я. Влияние природы полимерного стабилизатора на самоорганизацию и структурно-морфологические особенности селеносодержащих наносистем. Булеровские сообщения. 2011; 25(7): 13–22. <https://elibrary.ru/owhril>
26. Родионова Л.В., Шурыгина И.А., Сухов Б.Г., Попова Л.Г., Шурыгин М.Г., Артемьев А.В. и др. Нанобиокмполит селена и арабиногалактана: синтез, строение и применение. Журнал общей химии. 2015; 85(2): 314–6. <https://elibrary.ru/tgweux>
29. Корытов К.М., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Витязева С.А., Войткова В.В., Прозорова Г.Ф. и др. Оценка токсических и иммуноадаптивных свойств нанокмполитов. Acta biomedica scientifica. 2019; 4(3): 102–9. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.13>
36. Рябова Ю.В., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П., Сахаутдинова Р.Р., Клинова С.В. и др. О сочетании позитивных и негативных эффектов наночастиц оксида селена при субхронической экспозиции крыс. Токсикологический вестник. 2022; 30(6): 386–94. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-386-394> <https://elibrary.ru/qeeqww>
37. Циганович О.А., Дибкова С.М., Сирок О.О., Голодок О.П., Прокопенко В.А., Жовнір О.М. Оцінка цитотоксичності та генотоксичності наночастинок селену, стабілізованих полівінілпіролідом. Ветеринарна біотехнологія. 2021; 38(38): 166–73. https://doi.org/10.31073/vet_biotech38-14 <https://elibrary.ru/hcpthh>

References

1. Kieliszek M. Selenium-fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*. 2019; 24(7): 1298. <https://doi.org/10.3390/molecules24071298>
2. Söderlund M., Virkanen J., Holgersson S., Lehto J. Sorption and speciation of selenium in boreal forest soil. *J. Environ. Radioactiv.* 2016; (164): 220–31. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2016.08.006>
3. Kul'chitskii N.A., Naumov A.V. Modern state of markets of selenium and selenium-based compounds. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Tsvetnaya metallurgiya*. 2015; (3): 40–8. <https://doi.org/10.17073/0021-3438-2015-3-40-48> <https://elibrary.ru/tjywwx> (in Russian)
4. Mercan Y.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>
5. Holness D.L., Taraschuk I.G., Nethercott J.R. Health status of copper refinery workers with specific reference to selenium exposure. *Arch. Environ. Health*. 1989; 44(5): 291–7. <https://doi.org/10.1080/00039896.1989.9935896>
6. Kinnigkiet G. Investigation of workers exposed to selenium in a factory producing rectifiers. *Bull. Hyg.* 1962; (37): 1029–39.
7. Diskin C.J., Tomasso C.L., Alper J.C., Glaser M.L., Fliegel S.E. Long-term selenium exposure. *Arch. Intern. Med.* 1979; 139(7): 824–6.
8. Brune D., Nordberg G., Wester P.O. Distribution of 23 elements in the kidney, liver and lungs of workers from a smeltery and refinery in North Sweden exposed to a number of elements and of a control group. *Sci. Total. Environ.* 1980; 16(1): 13–35. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(80\)90100-x](https://doi.org/10.1016/0048-9697(80)90100-x)
9. *Measurement of Concentrations of Harmful Substances in the Air of the Working Area: Guidelines. Issue 41 [Izmerenie konsentratsii vrednykh veshchestv v vozdukhhe rabochei zony: Metodicheskie ukazaniya]*. Moscow; 2006. (in Russian)
10. Encinar J.R., Śliwka-Kaszyńska M., Polatajko A., Vacchina V., Szpunar J. Methodological advances for selenium speciation analysis in yeast. *Anal. Chim. Acta*. 2003; 500(1): 171–83. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00754-2](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00754-2)
11. Tapiero H., Townsend D.M., Tew K.D. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed. Pharmacother.* 2003; 57(3–4): 134–44. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00035-0](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00035-0)
12. Frączek A., Pasternak K. Selenium in medicine and treatment. *J. Elem.* 2013; 18(1): 145–63. <https://doi.org/10.5601/jelem.2013.18.1.13>
13. Kieliszek M., Błażejczak S. Selenium: Significance, and outlook for supplementation. *Nutrition*. 2013; 29(5): 713–8. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.012>
14. Ivanenko N.V. *Environmental Toxicology [Ekologicheskaya toksikologiya]*. Vladivostok; 2006. (in Russian)
15. Kieliszek M., Błażejczak S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: A review. *Molecules*. 2016; 21(5): 609. <https://doi.org/10.3390/molecules21050609>
16. Nuttal K.L. Evaluating selenium poisoning. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2006; 36(4): 409–20.
17. Urbankova L., Skalickova S., Pribilova M., Ridoskova A., Pelcova P., Skladanka J., et al. Effects of sub-lethal doses of selenium nanoparticles on the health status of rats. *Toxics*. 2021; 9(2): 28. <https://doi.org/10.3390/toxics9020028>
18. Wadhvani S.A., Shedbalkar U.U., Singh R., Chopade B.A. Biogenic selenium nanoparticles: Current status and future prospects. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 100(6): 2555–66. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7300-7>
19. Sun F., Wang J., Wu X., Yang C.S., Zhang J. Selenium nanoparticles act as an intestinal p53 inhibitor mitigating chemotherapy-induced diarrhea in mice. *Pharmacol. Res.* 2019; 149: 104475. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104475>
20. Sosedova L.M., Rukavishnikov V.S., Sukhov B.G., Borovskii G.B., Titov E.A., Novikov M.A., et al. Synthesis of chalcogen-containing nanocomposites of selenium and tellurium with arabinogalactan and a study of their toxic and antimicrobial properties. *Rossiiskie nanotekhnologii*. 2018; 13(5–6): 290–294. <https://doi.org/10.1134/S1995078018030175> <https://elibrary.ru/yohdhk> (in Russian)
21. Titov E.A., Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M., Novikov M.A., Buianova E.V. Morphofunctional changes in the tissue of the brain, liver and kidneys of white rats under the influence of selenium nanocomposite encapsulated in the polymer matrix of arabinogalactan. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 92–9. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.5.9> <https://elibrary.ru/antutb> (in Russian)
22. Durnev A.D., Zhanataev A.K., Anisina E.A., Sidneva E.S., Nikitina V.A., Oganesyants L.A., et al. *The Use of the Method of Alkaline Gel-Electrophoresis of Isolated Cells to Assess the Genotoxic Properties of Natural and Synthetic Compounds [Primenenie metoda shchelochnoogo gel'-elektroforeza izolirovannykh kletok dlya oisenki genotoksicheskikh svoistv prirodnykh i sinteticheskikh soedinenii: Metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2006. <https://elibrary.ru/sevvqt> (in Russian)
23. Durnev A.D., Merkulov V.A., Zhanataev A.K., Nikitina V.A., Voronina E.S., Seredenin S.B. Methodological recommendations for the assessment of DNA damage by alkaline gel electrophoresis of individual cells in pharmacological studies. In: *Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines. Part 1 [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' 1]*. Moscow: Grif i K; 2012: 115–28. <https://elibrary.ru/wxwgpv> (in Russian)
24. Lariyonov A.V., Volobaev V.P., Serdyukova E.S. The study of the parameters of DNA comets in healthy donors under different residential radiation parameters. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017; (6): 261. <https://doi.org/10.17513/spno.27215> <https://elibrary.ru/ynxzhz> (in Russian)
25. Valueva S.V., Borovikova L.N., Sukhanova T.E., Lavrent'ev V.K., Volkov A.Ya. Influence of the nature of the stabilizing polymeric matrix on the self-organization of selenium nanoclusters. *Butlerovskie soobshcheniya*. 2011; 84(2): 266–71. <https://doi.org/10.1134/S1070427211020170> <https://elibrary.ru/ohdhev> (in Russian)
26. Rodionova L.V., Shurygina I.A., Sukhov B.G., Popova L.G., Shurygin M.G., Artem'ev A.V., et al. Nanobiocomposite based on selenium and arabinogalactan: Synthesis, structure, and application. *Zhurnal obshchei khimii*. 2015; 85(2): 485–7. <https://doi.org/10.1134/S1070363215020218> <https://elibrary.ru/ufbrbr> (in Russian)
27. Qamar N., John P., Bhatti A. Toxicological and anti-rheumatic potential of Trachyspermum ammi derived biogenic selenium nanoparticles in arthritic Balb/c mice. *Int. J. Nanomedicine*. 2020; (15): 3497–509. <https://doi.org/10.2147/IJN.S243718>
28. Zhu C., Zhang S., Song C., Zhang Y., Ling Q., Hoffmann P. R., et al. Selenium nanoparticles decorated with Ulva lactuca polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF-κB mediated hyper inflammation. *J. Nanobiotechnology*. 2017; 15(1): 20. <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0252-y>

Original article

29. Korytov K.M., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B., Vityazeva S.A., Voitkova V.V., Prozorova G.F., et al. Assessment of toxic and immunoadjuvant properties of nanocomposites. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(3): 102–9. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.13> <https://elibrary.ru/toskjp> (in Russian)
30. Bano I., Skalickova S., Arbab S., Urbankova L., Horky P. Toxicological effects of nanoselenium in animals. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2022; 13(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00722-2>
31. Misra S., Boylan M., Selvam A., Spallholz J.E., Björnstedt M. Redox-active selenium compounds – from toxicity and cell death to cancer treatment. *Nutrients*. 2015; 7(5): 3536–56. <https://doi.org/10.3390/nu7053536>
32. Fernandes A.P., Gandin V. Selenium compounds as therapeutic agents in cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015; 1850(8): 1642–60. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.10.008>
33. Lesnichaya M., Shendrik R., Titov E., Sukhov B. Synthesis and comparative assessment of antiradical activity, toxicity, and biodistribution of κ -carrageenan-capped selenium nanoparticles of different size: *in vivo* and *in vitro* study. *IET Nanobiotechnol.* 2020; 14(6): 519–26. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2020.0023>
34. Loeschner K., Hadrup N., Hansen M., Pereira S.A., Gammelgaard B., Møller L.H., et al. Absorption distribution metabolism and excretion of selenium following oral administration of elemental selenium nanoparticles or selenite in rats. *Metallomics*. 2014; 6(2): 330–7. <https://doi.org/10.1039/c3mt00309d>
35. Zhang Z., Du Y., Liu T., Wong K.H., Chen T. Systematic acute and subchronic toxicity evaluation of polysaccharide-protein complex-functionalized selenium nanoparticles with anticancer potency. *Biomater. Sci.* 2019; 7(12): 5112–23. <https://doi.org/10.1039/c9bm01104h>
36. Ryabova Yu.V., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Sakhautdinova R.R., Klinova S.V., et al. About combination of positive and negative outcomes of a subchronic exposure of rats to selenium oxide nanoparticles. *Toksikologicheskii vestnik*. 2022; 30(6): 386–94. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-6-386-394> <https://elibrary.ru/qeeqww> (in Russian)
37. Tsyanovich O.A., Dybkova S.M., Siryk O.O., Golodyuk O.P., Prokopenko V.A., Zhovnir O.M. evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of selenium nanoparticles stabilized with polyvinylpyrrolidone. *Veterinary biotechnology*. 2021; 38(38): 166–73. https://doi.org/10.31073/vet_biotech38-14 <https://elibrary.ru/hcphth>
38. Indumathy M., Raj S.S., Arumugham I.M., Kumar R.P. Assessment of toxicity of selenium nanoparticle varnish using HepG2 cell lines: *in vitro* study. *J. Pharm. Res. Int.* 2020; 32(27): 33–9. <https://doi.org/10.9734/JPRI/2020/v32i2730853>
39. Hozyen H.F., El Shamy A.A. Screening of genotoxicity and oxidative stress effect of selenium nanoparticles on ram spermatozoa. *Cur. Sci. Int.* 2018; 7(4): 799–807.
40. Khalil W.A., El-Harairy M.A., Zeidan A.E.B., Hassan M.A.E. Impact of selenium nanoparticles in semen extender on bull sperm quality after cryopreservation. *Theriogenology*. 2018; (126): 121–7. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2018.12.017>
41. 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 Sciences*. 2014; 115(1–2): 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.08.023>
42. Hadrup N. Loeschner K., Skov K., Ravn-Haren G., Larsen E.H., Mortensen A., et al. Effects of 14-day oral low dose selenium nanoparticles and selenite in rat-as determined by metabolite pattern determination. *Peer J.* 2016; (4): e2601. <https://doi.org/10.7717/peerj.2601>

Информация об авторах

Тютрина Вера Александровна, канд. фарм. наук, науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «ВСИМЭИ», 665826, Ангарск, Россия. E-mail: tyutrina.v.a@yandex.ru

Соседова Лариса Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «ВСИМЭИ», 665826, Ангарск, Россия. E-mail: sosedlar@mail.ru

Титов Евгений Алексеевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биомоделирования и трансляционной медицины ФГБНУ «ВСИМЭИ», 665826, Ангарск, Россия. E-mail: g57097@yandex.ru

Information about the authors

Vera A. Tyutrina, MD, PhD (Pharm), researcher at the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9406-5424> E-mail: tyutrina.v.a@yandex.ru

Larisa M. Sosedova, MD, PhD, DSci (Med), Professor, Head of the Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-1052-4601> E-mail: sosedlar@mail.ru

Evgeniy A. Titov, MD, PhD (Biol), senior researcher, Laboratory of biomodelling and translational medicine of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665826, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0665-8060> E-mail: g57097@yandex.ru