

Грибова Ю.В., Бушуева Т.В., Карпова Е.П., Лабзова А.К., Сахаутдинова Р.Р., Гурвич В.Б., Сутункова М.П.

Влияние оксида мышьяка на митохондриальное дыхание клеток человека в эксперименте *in vitro*

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В данной статье рассматривается проблема воздействия оксида мышьяка (As_2O_3) на митохондриальное дыхание двух типов клеточных культур. Несмотря на то, что многое достигнуто в изучении окислительного стресса, индуцированного соединениями мышьяка в живом организме, остается ряд пробелов в понимании механизмов повреждения мышьяком митохондрий в клетках разных морфологических типов. Проведен сравнительный анализ параметров митохондриального дыхания в эпителиальных клетках и фибробластах, экспонированных к разным дозам As_2O_3 .

Цель исследования – изучить влияние As_2O_3 на митохондриальное дыхание 2 типов клеток с применением метода внеклеточного потока.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 2 типах клеток человека: фибробластоподобные и эпителиоподобные. Дизайн включал 2 этапа: 1-й этап – подбор дозы по показателям МТТ-теста и цитоморфометрии, 2-й этап – воздействие добавок, подавляющих или стимулирующих митохондриальное дыхание и определение его параметров в клетках, экспонированных к разным концентрациям As_2O_3 .

Результаты. Культуры фибробластов и эпителия мочевого пузыря обладают разной потребностью в кислороде и биоэнергетическим потенциалом, а также разной чувствительностью к воздействию мышьяка. На основании расчета индекса биоэнергетического здоровья выявлено дозозависимое изменение митохондриального дыхания: наибольшее угнетение на средней дозе для культуры фибробластов и на минимальной для эпителия мочевого пузыря. Обе культуры клеток под влиянием максимальной дозы демонстрируют повышение индекса, близкое к значениям контрольных клеток.

Ограничения исследования. Для оценки воздействия As_2O_3 на клеточные культуры использовали расчетные показатели, вычисляемые из одного измеренного параметра биоэнергетической функции (скорость потребления кислорода). При проведении исследования необходимо учитывать энергетическую емкость разных типов клеток.

Заключение. Реакция отдельных звеньев дыхательной цепи митохондрий при экспозиции к мышьяку зависит от типа клеток и воздействующей дозы. Критические изменения митохондриального дыхания в культуре эпителия мочевого пузыря получены при экспозиции к минимальной дозе, а в культуре фибробластов – к средней.

Ключевые слова: митохондрии; оксид мышьяка; окислительный стресс; скорость потребления кислорода; АТФ

Соблюдение этических стандартов. Исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике и иных документов.

Для цитирования: Грибова Ю.В., Бушуева Т.В., Карпова Е.П., Лабзова А.К., Сахаутдинова Р.Р., Гурвич В.Б., Сутункова М.П. Влияние мышьяка на митохондриальное дыхание клеток человека в эксперименте *in vitro*. Токсикологический вестник. 2024; 32(2): 99–107. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-99-107>

Для корреспонденции: Грибова Юлия Витальевна, врач клинической лабораторной диагностики НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург. E-mail: gribova@umrc.ru

Участие авторов: Грибова Ю.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста, редактирование; Бушуева Т.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, статистический анализ, написание текста, редактирование; Карпова Е.П. – сбор и обработка материала, написание текста; Лабзова А.К. – сбор и обработка материала, редактирование; Сахаутдинова Р.Р. – написание текста; Гурвич В.Б., Сутункова М.П. – концепция и дизайн исследования; редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 18.07.2023 / Поступила после доработки: 11.11.2023 / Принята в печать: 10.03.2024 / Опубликовано: 27.04.2024

Yulia V. Gribova, Tatyana V. Bushueva, Elizaveta P. Karpova, Alla K. Labzova, Renata R. Sakhautdinova, Vladimir B. Gurvich, Marina P. Sutunkova

Effect of arsenic oxide on mitochondrial respiration of human cells in an *in vitro* experiment

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. This article discusses the problem of the effect of As_2O_3 on mitochondrial respiration in two types of cell cultures. Despite the fact that much has been achieved in the study of oxidative stress induced by arsenic compounds in a living organism, a number of gaps remain in understanding the mechanisms of arsenic damage to mitochondria in cells of different morphological types. In this work, a comparative analysis of the parameters of mitochondrial respiration in epithelial cells and fibroblasts exposed to different doses of As_2O_3 is carried out.

The purpose: to study the effect of As_2O_3 on mitochondrial respiration of 2 types of cells using the extracellular flow method.

Material and methods. The experiment was carried out on 2 types of human cells: fibroblast and epithelial cells. The design included 2 stages: stage 1 – dose selection according to the MTT test and cytomorphometry, stage 2 – the effect of additives that suppress or stimulate mitochondrial respiration and determine its parameters in cells exposed to different concentrations of As_2O_3 .

Results. Cultures of fibroblasts and bladder epithelium differ in oxygen demand and bioenergy potential as well as in sensitivity to arsenic exposure. The calculated Bioenergetic Health Index helped reveal a dose-dependent change in mitochondrial respiration with the greatest inhibition observed at the mean dose for the fibroblast culture and at the minimum dose for bladder epithelium. The maximum dose caused an increase in the Index close to that of the control cells in both tissue cultures.

Limitations . To assess the effect of As_2O_3 on cell cultures, estimates calculated from one measured parameter of the bioenergetic function (oxygen consumption rate) were used. When conducting research, it is necessary to take into account the energy capacity of different types of cells.

Conclusion. The response of individual links of the mitochondrial respiratory chain upon exposure to arsenic depends on the cell type and the acting dose. Critical changes in mitochondrial respiration in the culture of the bladder epithelium were obtained with exposure to the minimum dose, and in the culture of fibroblasts – to the average.

Keywords: mitochondria; arsenic oxide; oxidative stress; oxygen consumption rate; ATP

Compliance with ethical standards. The study does not require the presentation of the conclusion of the biomedical ethics committee and other documents.

For citation: Gribova Yu.V., Bushueva T.V., Karpova E.P., Labzova A.K., Sakhautdinova R.R., Gurvich V.B., Sutunkova M.P. Effect of arsenic oxide on mitochondrial respiration of human cells in an *in vitro* experiment. *Toksikologicheskiy vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(2): 99–107. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-99-107> (In Russian)

For correspondence: Yuliya V. Gribova, clinical laboratory diagnostics doctor, NPO Laboratory Diagnostic Technologies, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Sverdlovsk Region. <https://orcid.org/0000-0003-1159-6527> E-mail: gribova@ymrc.ru

Authors contribution: Gribova Y.V. – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical analysis, writing the text, editing; Bushueva T.V. – concept and design of the study, analysis and interpretation of results, statistical analysis, writing the text, editing; Karpova E.P. – collection and processing of material, writing the text, Labzova A.K. – collection and processing of material; editing; Sakhautdinova R.R. – editing; Gurvich V.B. – concept and design of the study, editing; Sutunkova M.P. – concept and design of the study, editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Одним из химических элементов, вызывающих определенную научный и практический интерес в гигиенической науке, остается мышьяк, который включен ВОЗ в перечень 10 приоритетных загрязнителей окружающей среды. Поступая в организм с водой, пищей или воздухом, мышьяк вступает в метаболические процессы, которые связаны с образованием активных форм кислорода, ингибированием репарации ДНК, повреждением митохондрий и цитоскелета в результате взаимодействия с сульфгидрильными группами белков в клетках-мишенях, что в итоге приводит к развитию полиорганной патологии [1, 2]. В части влияния на клетки, ранее установлено, что мышьяк вызывает процесс, способствующий поддержанию жизнеспособности за счёт производства и переноса энергии [3]. По сравнению с другими клеточными органеллами, митохондрии наиболее чувствительны к воздействию мышьяка, однако, несмотря на многочисленные экспериментальные работы, нет единого подхода к изучению механизмов повреждения [4]. Учитывая, что состояние энергетического метаболизма является объектом пристального внимания ученых, актуальным остается накопление данных о влиянии мышьяка на митохондриальное дыхание клеток разных морфологических типов с применением альтернативных технологий.

Цель исследования – изучить влияние As_2O_3 на митохондриальное дыхание по показателю скорости поглощения кислорода методом внеклеточного потока.

Материал и методы

Эксперимент был проведен на клеточных линиях нормального эпителия мочевого пузыря человека (HblEpC, Cell Applications, Inc.) и фибробластов легких эмбриона человека (ФЛЭЧ 104, ООО «БиолоТ» Санкт-Петербург, Россия). Культуры клеток инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO_2 в среде DMEM, содержащей L-глутамин, 1 г/л глюкозы, 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 0,5% гентамицина. При достижении монослоя клетки пересаживали в культуральный микропланшет Seahorse XF96 (Agilent Technologies, США, Калифорния) в концентрации 10 тыс. клеток на лунку в 100 мкл в среде DMEM с L-глутамином, 1 г/л глюкозы, 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 0,5% гентамицина и инкубировали в стандартных условиях в течение двух суток до достижения клетками монослоя, после чего добавляли As_2O_3 в конечных

концентрациях 0,05 (минимальная), 0,075 (средняя) и 0,1 (максимальная) мкг/мл, инкубировали в течение 24 ч в стандартных условиях. Подсчет жизнеспособных клеток осуществляли с помощью автоматического счетчика клеток.

Для определения рабочих доз мышьяка был проведен пилотный эксперимент на культуре фибробластов, в котором опытным путем установили следующие параметры: максимальная недействующая концентрация (NOEC), минимальная действующая концентрация (LOEC), полублетальная концентрация (LC_{50}) с применением МТТ-теста и цитоморфометрии. Для эксперимента выбраны NOEC, когда значения дыхательной активности максимально приближены к 100%, тем самым исключая возможность токсического действия оксида мышьяка на клетки.

Митохондриальную функцию клеток изучали с помощью набора для проведения клеточного митостресс-теста (Seahorse XF Cell Mito Stress Test Kit, Agilent Technologies, США). Контролем в каждом эксперименте выступали клетки, не подвергающиеся воздействию мышьяка. Основные параметры митохондриальной функции определяли прямым измерением скорости потребления кислорода клетками с помощью анализатора клеточного метаболизма Agilent Seahorse XF (Agilent Technologies, США). Количество проведенных измерений каждого параметра – 12; значения, отклоняющиеся более, чем на 3 среднеквадратичных отклонения, в расчетах не учитывались.

Для проведения исследования применяли технологию Mito Stress Test (Agilent Seahorse XF), воспроизводящую митохондриальную энергетику в режиме реального времени при последовательном добавлении к культуре стимуляторов или блокаторов электронно-транспортной цепи: олигомицина (oligomycin), ингибирующего АТФ-синтазу в 5-м комплексе электрон-транспортной цепи, FCCP (Carbonyl cyanide-4 (trifluoromethoxy) phenylhydrazone) – разобщающего агента, который нарушает градиент протонов и потенциал митохондриальной мембраны. В результате поток электронов через ЭТЦ не блокируется, и потребление кислорода комплексом IV достигает максимума. Для измерения дыхания, исключая цепь переноса электронов, на 3-м этапе к клеткам добавляли смесь ротенона и антимицина А, ингибирующую комплекс I и II дыхательной цепи. Регистрацию результатов производили поэтапно по показателю скорости поглощения кислорода – OCR (Oxygen Consumption Rate) (рис. 1).

Результаты обрабатывали с помощью программы Seahorse Wave (Agilent Technologies, США).

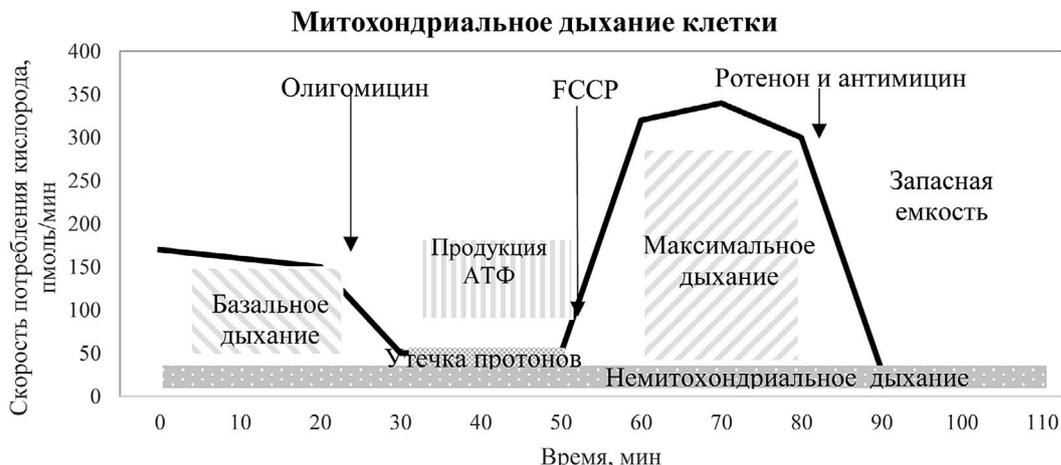


Рис. 1. Схема последовательности анализа параметров митохондриального дыхания клетки.

Fig. 1. Sequence diagram for analysis of mitochondrial respiration parameters.

Расчетным путем определяли следующие параметры: обмен АТФ, утечку протонов, резервную дыхательную ёмкость, немитохондриальное дыхание. Обмен АТФ (АТФ-зависимое потребление кислорода) – количество кислорода, необходимое для образования АТФ в комплексе V (АТФ-синтазе). Определяется как разница между средним значением исходного OCR и медианой OCR после добавления олигомицина. Утечка протонов является процессом возвращения протонов в митохондриальный матрикс посредством облегченной диффузии и определяется как разница медиан OCR после добавления олигомицина и ротенона. Резервная дыхательная емкость указывает на биоэнергетический потенциал клетки и способность митохондрий реагировать на стресс и сопутствующее ему увеличение потребности в энергии. Данный показатель рассчитывали как разницу между максимальным значением OCR после добавления FCCP и средним значением базального уровня OCR. Немитохондриальное дыхание (дыхание за счет не митохондриальных оксидаз) соответствовало медиане OCR после добавления ротенона и антимицина А [5, 6].

Индекс биоэнергетического здоровья клеток определяли по формуле: $\log(\text{обмен АТФ} \cdot \text{резервная дыхательная емкость}) / \text{немитохондриальное дыхание} \cdot \text{утечка протонов}$ [5, 7].

Математическую обработку результатов осуществляли с применением описательной статистики (рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение) и непараметрических методов в программе Statistica 8.0. Для оценки значимости различий между несколькими группами применяли критерий Краскела–Уоллиса, для сравнения двух независимых выборок – критерий Манна–Уитни, *t*-критерий – для независимых выборок. Различия полученных результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В пилотном эксперименте для проведения дальнейшего исследования были выбраны дозы, близкие к NOEC, когда значение дыхательной активности становится равным 100%. В диапазон между NOEC и LOEC в нашем эксперименте входят концентрации от 0,05 до 0,1 мкг/мл (рис. 2).

Данные, полученные в ходе эксперимента, показывают, что фибробласты обладают более высоким биоэнергетическим потенциалом, чем клетки эпителия мочевого пузыря, это прослеживается на каждом этапе митохондриального анализа (рис. 3).

Установлено, что базальная скорость поглощения кислорода (OCR, $\text{pmol O}_2/\text{min}$), характеризующая потребность клеток в энергии, у фибробластов выше, чем у клеток эпителия мочевого пузыря ($p < 0,05$). (рис. 4).

Применяемый в эксперименте метод позволяет оценить воздействие As_2O_3 на OCR при последовательном внесении в культуры клеток модулирующих добавок. После внесения олигомицина регистрировали снижение OCR относительно базального уровня в обеих культурах при всех дозах. В культуре фибробластов OCR повышалась по сравнению с контролем при всех дозах As_2O_3 ($p < 0,05$): минимальная концентрация $103,62 \pm 18,78$, средняя $102,26 \pm 14,56$, максимальная $96,59 \pm 5,17$, что, вероятно, указывает на стимуляцию оборота АТФ. Также дальнейший анализ показал, что причиной этой реакции может быть усиление утечки протонов в митохондриях фибробластов. Jastroch M. продемонстрировал, что протонная утечка может быть связана с изменением белков внутренней мембраны митохондрий, содержащих доступные группы серы [8]. В результате утечки протонов происходит образование активных форм кислорода, которые

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-99-107>
Оригинальная статья

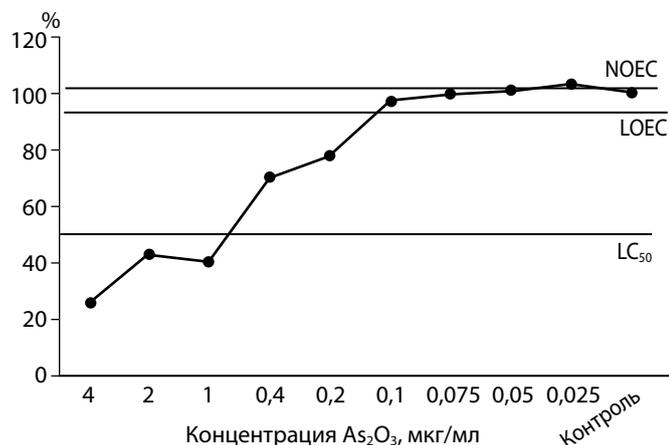


Рис. 2. Результаты МТТ-теста при воздействии As_2O_3 на фибробласты.

Fig.2. Results of the MTT test when exposed to As_2O_3 on fibroblasts.

являются критическими для клеточной жизнеспособности. Дополнительным источником свободных радикалов может стать нарушение АТФ-зависимого потребления кислорода. В результате эксперимента было выявлено, что минимальная концентрация As_2O_3 в культуре ФЛЭЧ 104 и средняя у НВІЕрС повышают обмен АТФ. Учитывая, что кислород является акцептором электронов, его переизбыток может повреждать работу электрон-транспортной цепи и способствовать накоплению свободных радикалов, АТФ-зависимое потребление O_2 при воздействии As_2O_3 страдает в обеих культурах: характер реакции зависит от дозы и типа клеток. Снижение обмена АТФ было выявлено у фибробластов при средней концентрации As_2O_3 , у НВІЕрС – при минимальной (рис. 5). Такой эффект может свидетельствовать о синергизме с олигомицином

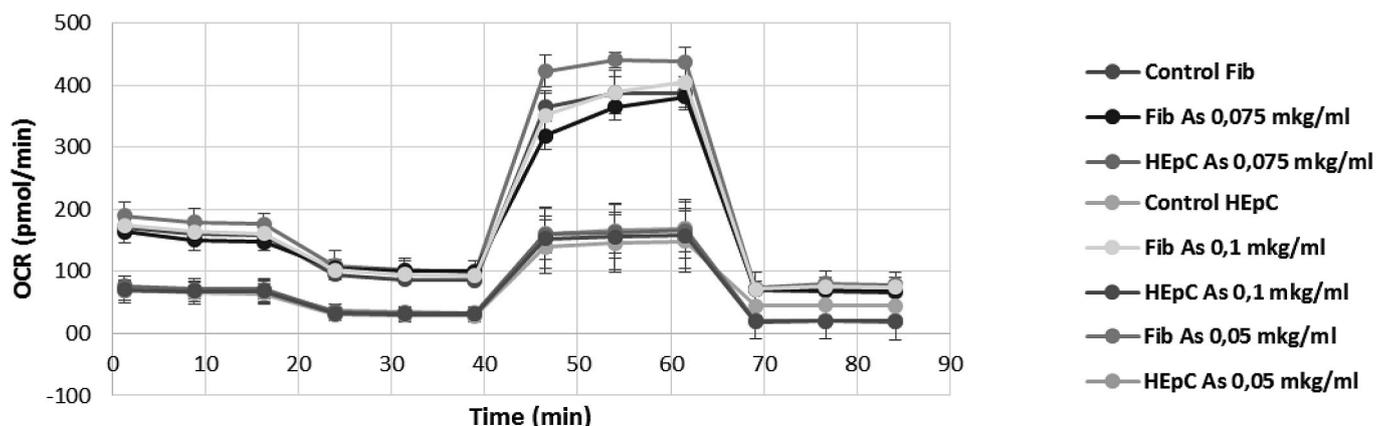


Рис. 3. Схема скорости потребления кислорода ФЛЭЧ 104 и НВІЕрС до и после добавления стимуляторов и блокаторов электронно-транспортной цепи.

Fig. 3. The rate of oxygen consumption of FLEC 104 and HBEpC before and after the addition of stimulants and blockers of the electron transport chain.

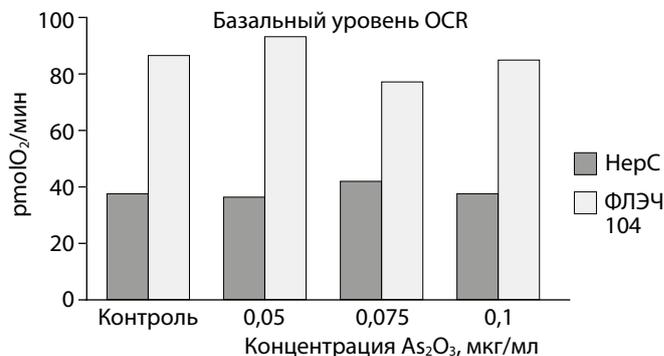


Рис. 4. Уровень базального дыхания клеток изучаемых культур, экспонированных к As_2O_3 .

Fig. 4. The level of basal respiration of the cells of the studied cultures exposed to As_2O_3 .

и усилить блокаду АТФ-синтазы, что способствует дальнейшему снижению образования АТФ или возможному повреждению наружной мембраны митохондрий [9, 10].

В эксперименте обращает внимание усиление протонной утечки в митохондриях НВІЕрС, экспонированных ко всем концентрациям мышьяка, что может привести к рассеиванию энергии без производства АТФ и к гибели клетки (рис. 6). В культуре фибробластов наибольшее усиление протонной утечки наблюдается при воздействии средней дозы As_2O_3 .

Минимальная доза As_2O_3 демонстрирует повышение уровня OCR относительно контроля после внесения разобщающего агента FCCP ($165,12 \pm 40,33$ pmol O_2 /min, контроль – $144,34 \pm 42,69$ pmol O_2 /min) ($p < 0,05$).

As_2O_3 повышает резервную дыхательную емкость при воздействии минимальной и максимальной концентраций в обеих культурах (рис. 7).

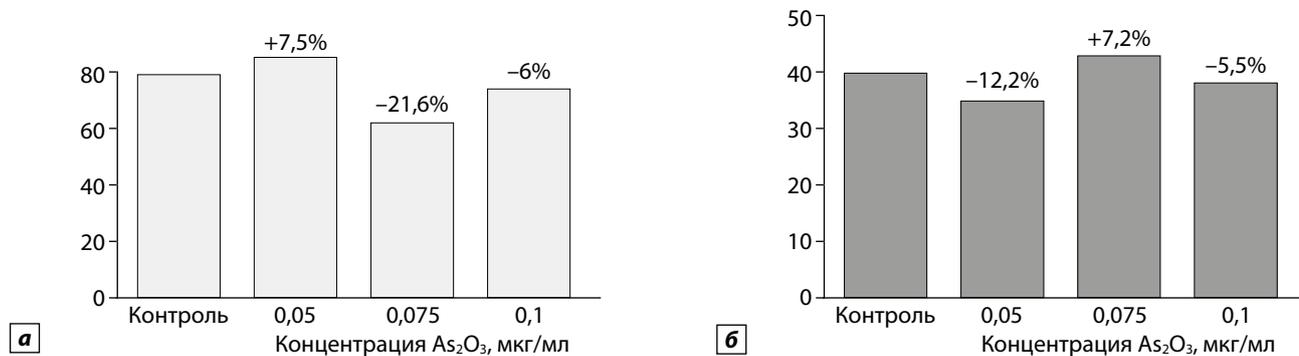


Рис. 5. Обмен АТФ в изучаемых культурах: а – ФЛЭЧ 104; б – НВІЕрС.

Fig. 5. ATP exchange in the studied cultures: a – FLECH 104; б – HbIEpC.

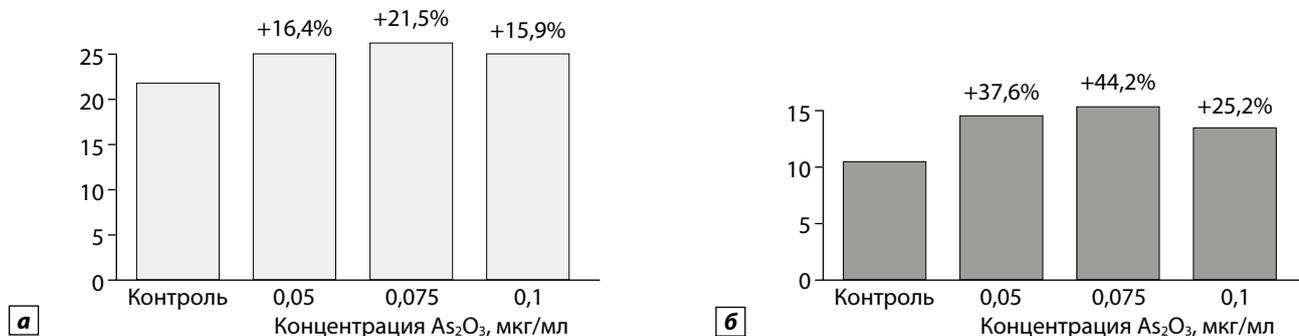


Рис. 6. Утечка протонов в клетках, экспонированных к As₂O₃: а – ФЛЭЧ 104; б – НВІЕрС.

Fig. 6. Proton Leak in cells exposed to As₂O₃: a – FLECH 104; б – HbIEpC.

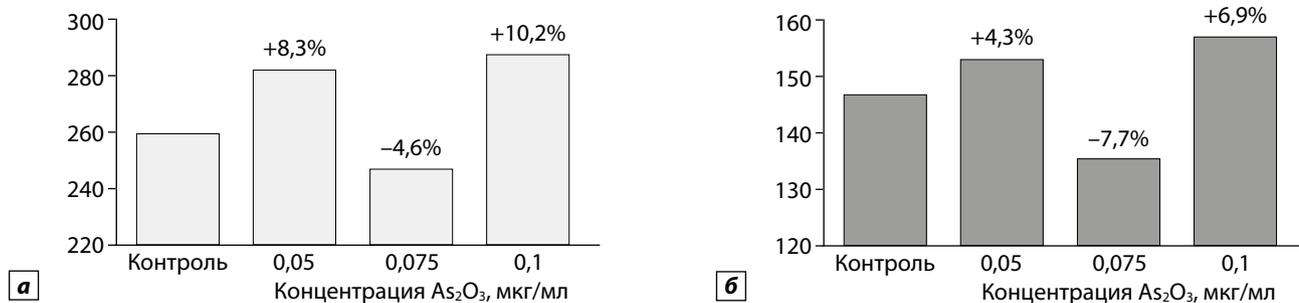


Рис. 7. Резервная дыхательная ёмкость клеток, экспонированных к As₂O₃: а – ФЛЭЧ 104; б – НВІЕрС.

Fig.7. Spare respiratory capacity cells exposed to As₂O₃: a – FLECH 104; б – HbIEpC.

Минимальная и максимальная концентрации As₂O₃ в культуре фибробластов усугубляет эффекты ротенона и антимицина А, повышая OCR за счет активации немитохондриальных оксидаз (минимальная концентрация – 77,58 ± 10,45 pmolO₂/min; максимальная концентрация – 74,01 ± 1,97 pmolO₂/min; контроль – 68,17 ± 4,07 pmolO₂/min (p < 0,05)). Все концентрации As₂O₃ увеличивали немитохондриальное дыхание в культуре ФЛЭЧ 104 и уменьшали данный показатель в культуре НВІЕрС (рис. 8).

Индекс биоэнергетического здоровья клеток, отражающий соотношение компенсаторных (резервная дыхательная емкость, обмен АТФ) и повреждающих (немитохондриальное дыхание, утечка протонов) характеристик биоэнергетической функции, демонстрирует наибольшее угнетение митохондриального дыхания на средней дозе для культуры ФЛЭЧ 104 и на минимальной для НВІЕрС. В то же время обе культуры клеток под влиянием максимальной дозы демонстрируют повышение индекса, близкое к значениям контрольных клеток (рис. 9).

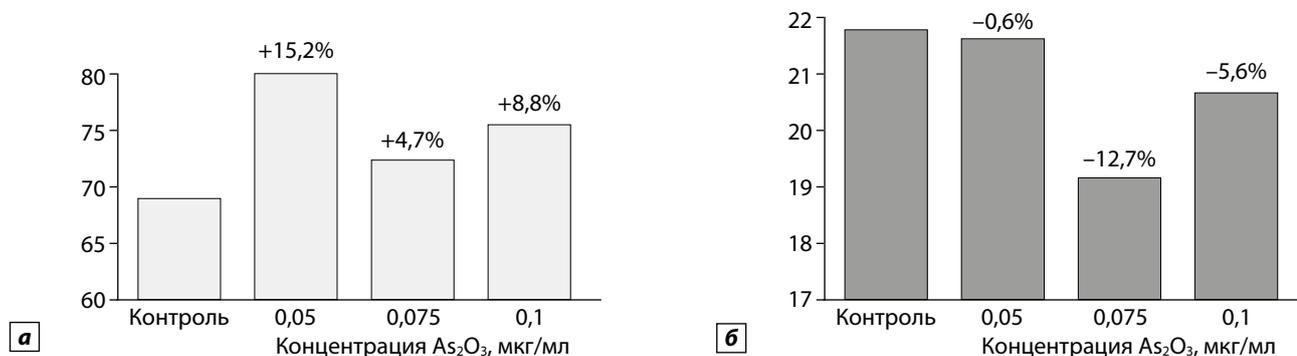


Рис. 8. Немитохондриальное дыхание клеток, экспонированных к As₂O₃: а – ФЛЭЧ 104; б – HbIEpC.

Fig. 8. Non-mitochondrial respiration of cells exposed to As₂O₃: а – FLEC 104; б – HbIEpC.

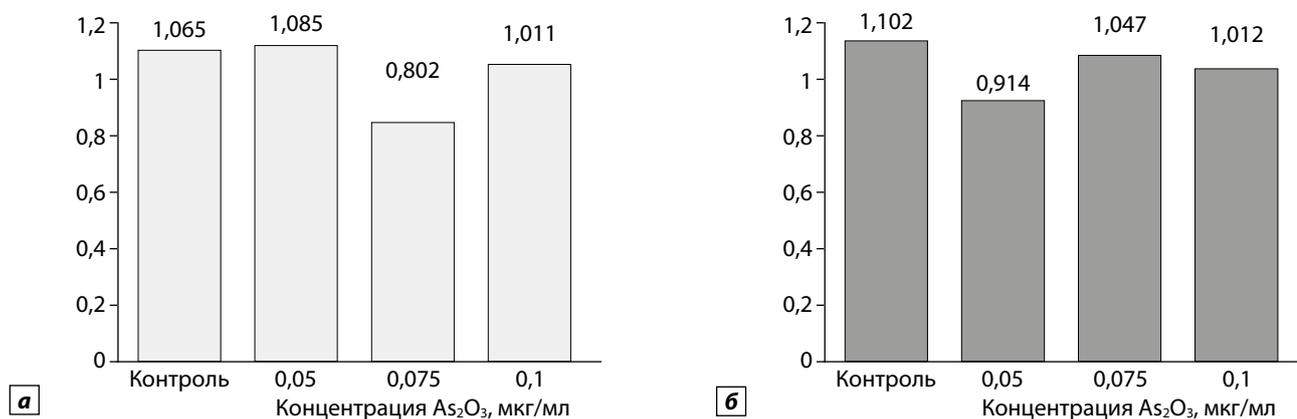


Рис. 9. Индекс биоэнергетического здоровья клеток, экспонированных к As₂O₃: а – ФЛЭЧ 104; б – HbIEpC.

Fig. 9. Bioenergetic Health Index of cells exposed to As₂O₃: а – FLEC 104; б – HbIEpC.

Обсуждение

Несмотря на ограничения метода, примененного в эксперименте, не позволяющего проанализировать количество активных форм кислорода и измененных митохондриальных белков, а также антиоксидантную систему клетки, измерение OCR при последовательном введении модуляторов дыхательной цепи позволяет изучать достаточно тонкие механизмы энергетического обмена в митохондриях, такие как утечка протонов и немитохондриальное дыхание, что на наш взгляд является важным шагом на пути понимания метаболических механизмов развития митохондриальной патологии при воздействии низких доз As₂O₃.

Как мы говорили выше, возможно, процесс утечки протонов связан с повреждением внутренней мембраны, где сгруппированы белки, содержащие тиольные группы, которые являются мишенью для мышьяка. Стоит подчеркнуть, что утечка протонов в культуре HbIEpC, экспонированной к средней концентрации As₂O₃, не сопровождалась изменением метаболизма АТФ, и энергетическим дефицитом, как было

показано выше, что позволяет предположить использование гликолитического пути для компенсации потери митохондриальной АТФ. Несмотря на то, что отдельное описание гликолиза в изучаемых клетках не является задачей представленного материала, мы видим необходимость продолжить это направление в следующем эксперименте.

Результаты эксперимента показали еще один, интересный на наш взгляд, эффект As₂O₃. С одной стороны, триоксид мышьяка инициирует протонную утечку, изменяет обмен АТФ, предположительно за счет повреждения белков внутренней мембраны, способствует избыточному потреблению кислорода, а с другой стороны, повышает резервную дыхательную емкость, что мы увидели в обеих культурах при воздействии минимальной и максимальной концентраций. Возможно, что накопление пула клеток с измененным метаболизмом, инициализирует злокачественную трансформацию клеток.

Интересно, что в литературе описывается дозозависимое повреждение ДНК, возникающее при воздействии именно малых доз, но при длительной экспозиции [11].

Минимальная и максимальная концентрации As_2O_3 в культуре фибробластов усугубляет эффекты ротенона и антимицина А, блокирующих перенос электронов в комплексе I, из-за чего клеточный кислород восстанавливается до радикала и усиливает образование активных форм кислорода, повышая ОСР за счет активации немитохондриальных оксидаз. Согласно литературным данным, продукты такого метаболизма способны повреждать ДНК [12].

В этом эксперименте получены данные, которые демонстрируют, что минимальная доза As_2O_3 проявляет свойства разобщителя окислительного фосфорилирования в культуре фибробластов, усиливая перенос протонов, минуя АТФ-синтазу, что выражается в повышении уровня ОСР относительно контроля после внесения разобщающего агента FCCP. Подобные результаты были получены ранее, но на более высоких дозах. В своей работе М. Dodson показал, что низкие дозы вызывают не оксидативный, а протеотоксический стресс в митохондриях [11].

Выводы

Потребность клеток в энергии у фибробластов выше, чем у клеток эпителия мочевого пузыря.

Экспозиция к разным дозам As_2O_3 вызывала разные эффекты в зависимости от типа клеток и дозы: средняя доза As_2O_3 повышает базальный уровень ОСР в культуре фибробластов за счет протонной утечки; минимальная концентрация в культуре ФЛЭЧ 104 и средняя у НВІЕрС повышает обмен АТФ; минимальная и максимальная концентрации в культуре фибробластов усугубляют эффекты блокатора переноса электронов в комплексе I; средняя концентрации снижает обмен АТФ у фибробластов, минимальная – у НВІЕрС, за счет усиления блокады АТФ-синтазы.

Индекс биоэнергетического здоровья максимально снижался при экспозиции НВІЕрС к минимальной, а ФЛЭЧ 104 – к средней концентрации.

As_2O_3 является катализатором протонной утечки в исследуемых культурах. В НВІЕр протонная утечка не сопровождается изменением обмена АТФ и энергетическим дефицитом, что диктует необходимость изучения гликолитического пути восполнения энергии.

ЛИТЕРАТУРА

(3–12 см. в Referenses)

1. Турбинский В.В., Бортникова С.Б. О соотношении мышьяка и сурьмы в биогеохимических провинциях как факторов риска здоровью. *Анализ риска здоровью*. 2018; 3: 136–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.15>
2. Кольдибекова Ю.В., Землянова М.А., Пустовалова О.В., Пескова Е.В. Влияние повышенного содержания мышьяка в питьевой воде на изменения биохимических показателей негативных эффектов у детей, проживающих на территории природной геохимической провинции. *Гигиена и санитария*. 2020; 8(99): 834–40. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-834-840>

REFERENCES

1. Turbinskij V.V., Bortnikova S.B. On the ratio of arsenic and antimony in biogeochemical provinces as risk factors. *Analiz riska zdorov'yu*. 2018; 3: 136–42. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.3.15> (in Russian)
2. Koldibekova Yu.V., Zemlyanova M.A., Pustovalova O.V., Peskova E.V. The influence of the increased mouse content in drinking water on changes in biochemical indicators of negative effects in children living in the territory of the natural geochemical province. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 8(99): 834–40. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-8-834-840> (in Russian)
3. Zhao F., et al. Arsenic exposure induces the Warburg effect in cultured human cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2013; 271(1): 72–7. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.04.020>
4. Lee C.H., Yu H.S. Role of mitochondria, ROS, and DNA damage in arsenic induced carcinogenesis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2016 Jun 1; 8(2): 312–20. <https://doi.org/10.2741/s465>
5. Altintas M.M., et al. Metabolic changes in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with end stage renal disease. *Frontiers in endocrinology*. 2021; 12: 629239. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629239>
6. Hill B.G., et al. Integration of cellular bioenergetics with mitochondrial quality control and autophagy. *Biological chemistry*. 2012; 393(12): 1485–512.
7. Chacko B.K., et al. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. *Clinical science*. 2014; 127(6): 367–73.
8. Jastroch M., et al. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays in biochemistry*. 2010; 47: 53–67. <https://doi.org/10.1042/bse0470053>
9. Lanza I.R., Nair K.S. Functional assessment of isolated mitochondria in vitro. *Methods in enzymology*. 2009; 457: 349–72. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(09\)05020-4](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(09)05020-4)
10. Chacko B.K., et al. Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. *Laboratory investigation*. 2013; 93(6): 690–700.
11. Dodson M., et al. Low-level arsenic causes proteotoxic stress and not oxidative stress. *Toxicology and applied pharmacology*. 2018; 341: 106–13. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.01.014>
12. Hu Y., et al. The role of reactive oxygen species in arsenic toxicity. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 240. <https://doi.org/10.3390/biom10020240>

ОБ АВТОРАХ:

Грибова Юлия Витальевна – врач клинической лабораторной диагностики НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: gribova@umrc.ru

Бушуева Татьяна Викторовна – кандидат мед. наук, заведующая НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620000, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: bushueva@umrc.ru

Карпова Елизавета Павловна – младший научный сотрудник НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: karпова@umrc.ru

<https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-2-99-107>
Оригинальная статья

Лабзова Алла Константиновна – научный сотрудник НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: labzovaak@ymrc.ru

Сахаутдинова Рената Рашидовна – кандидат мед. наук, заведующая диагностическим лабораторным отделением НПО Лабораторно-диагностических технологий ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620000, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: sahautdinova@ymrc.ru

Гурвич Владимир Борисович – доктор мед. наук, научный руководитель ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: gurvich@ymrc.ru

Сутункова Марина Петровна – доктор мед. наук, директор ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: sutunkova@ymrc.ru

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yulia V. Gribova – doctor of clinical laboratory diagnostics, NPO Laboratory and Diagnostic Technologies, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-1159-6527> E-mail: gribova@ymrc.ru

Tatyana V. Bushueva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Research and Production Association of Laboratory and Diagnostic Technologies of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation, 620000, Ekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001> E-mail: bushhueva@ymrc.ru

Elizaveta P. Karpova – junior researcher at the NPO Laboratory and Diagnostic Technologies, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0125-0063> E-mail: karpovaep@ymrc.ru

Alla K. Labzova – researcher at the NPO Laboratory and Diagnostic Technologies of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8517-2607> E-mail: labzovaak@ymrc.ru

Renata R. Sakhautdinova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Diagnostic Laboratory Department of the Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620000, Yekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259> E-mail: sahautdinova@ymrc.ru

Vladimir B. Gurvich – MD, scientific director of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753> E-mail: gurvich@ymrc.ru

Marina P. Sutunkova – MD, Director of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642> E-mail: sutunkova@ymrc.ru

