

ИММУНОЛОГИЯ

Научная статья

УДК 615.9/579.222/571.27/612.35

UDN YBRDWZ

doi: 10.17072/1994-9952-2025-1-103-115



Анализ влияния бифенила, хлор/хлоргидроксибифенилов и продуктов их биотрансформации на иммунный ответ и морфофункциональное состояние печени

С. В. Гейн¹, Д. О. Егорова¹, Н. А. Королев¹, Н. П. Логинова²,
Т. И. Горбунова³, Е. С. Наговицина⁴

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

² Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

³ Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

⁴ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Автор, ответственный за переписку: Дарья Олеговна Егорова, daryao@rambler.ru

Аннотация. Установлено, что бифенил и ПХБ 12 (3,4-дихлорбифенил) угнетали гуморальный иммунитет, снижая количество антителообразующих клеток в селезенке. После микробной деградации исследуемых соединений штаммом *Rhodococcus ruber* 25 в течение 7 и 14 сут метаболиты ПХБ 12 и бифенила продолжали оказывать угнетающее влияние на количество антителообразующих клеток. Смесь Р, представляющая собой смесь хлорированных и гидроксильированных производных бифенила, не влияла на гуморальный ответ, но стимулировала клеточноопосредованный ответ, этот эффект нивелировался после микробной деградации. Гистологические исследования показали, что бифенил, ПХБ 12 и смесь Р в печени приводили к развитию хронического гепатита с признаками жировой и очаговой гидропической (центролобулярной) дистрофии гепатоцитов. Имелась реакция со стороны сосудов в виде полнокровия с признаками гемолиза эритроцитов. Наблюдались явления периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Под воздействием метаболитов, образованных в процессе деградации исследуемых соединений штаммом *R. ruber* Р25 в течении 7–14 дней, в печени сохранялись дистрофические изменения в гепатоцитах (без некрвоспалительной реакции), и развивались признаки репаративной регенерации.

Ключевые слова: бифенил, ПХБ, гуморальный иммунитет, клеточноопосредованный иммунитет, *Rhodococcus*

Для цитирования: Анализ влияния бифенила, хлор/хлоргидроксибифенилов и продуктов их биотрансформации на иммунный ответ и морфофункциональное состояние печени / С. В. Гейн, Д. О. Егорова, Н. А. Королев, Н. П. Логинова, Т. И. Горбунова, Е. С. Наговицина // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2025. Вып. 1. С. 103–115. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-1-103-115>.

Благодарности: исследование выполнено в рамках гос. задания 12402050027-7 «Изучение механизмов регуляции клеток иммунной системы и разработка методов их оценки в норме и патологии»; синтетическая часть выполнена в рамках госзадания 124020500047-5 при поддержке ЦКП «САОС».

IMMUNOLOGY

Original article

Analysis of the influence of biphenyl, chlorinated/chlorohydroxybiphenyls, and their biotransformation products on the immune response and morphofunctional state of the liver

S. V. Gein¹, D. O. Egorova¹, N. A. Korolev¹, N. P. Loginova², T. I. Gorbunova³,
E. S. Nagovitsyna⁴

¹ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of RAS, Perm, Russia

² Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

³ I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis Ural Branch of RAS, Yekaterinburg, Russia

⁴ Perm State University, Perm, Russia

Corresponding author: Darya O. Egorova, daryao@rambler.ru

Abstract. It has been established that biphenyl and PCB 12 (3,4-dichlorobiphenyl) suppressed humoral immunity by reducing the number of antibody-producing cells in the spleen. After microbial degradation of the investigated compounds by the *Rhodococcus ruber* 25 strain over 7 and 14 days, the metabolites of PCB 12 and biphenyl continued to exert an inhibitory effect on the number of antibody-producing cells. Mixture R, consisting of chlorinated and hydroxylated derivatives of biphenyl, did not influence the humoral response but stimulated the cell-mediated response; this effect was negated following microbial degradation. Histological studies indicated that biphenyl, PCB 12, and mixture R led to the development of chronic hepatitis in the liver, characterized by signs of fatty and focal hydropic (centrolobular) dystrophy of hepatocytes. Vascular responses were observed, including congestion with signs of hemolysis of erythrocytes. Perivascular lymphohistiocytic infiltration was noted. Under the influence of metabolites formed during the degradation of the investigated compounds by the *R. ruber* P25 strain over 7 to 14 days, dystrophic changes in hepatocytes persisted (without necro-inflammatory reaction), and signs of reparative regeneration developed.

Keywords: biphenyl, PCB, humoral immunity, cell-mediated immunity, *Rhodococcus*

For citation: Gein S. V., Egorova D. O., Korolev N. A., Loginova N. P., Gorbunova T. I., Nagovitsyna E. S. [Analysis of the influence of biphenyl, chlorinated/chlorohydroxybiphenyls, and their biotransformation products on the immune response and morphofunctional state of the liver]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 1 (2025): pp. 103-115. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-1-103-115>.

Acknowledgments: the study was carried out within the framework of the government task 12402050027-7 "Study of the mechanisms regulating immune system cells and the development of methods for their assessment in normal and pathological conditions."; the synthetic part was completed within the framework of state assignment 12402050047-5 with the support of the Center for Collective Use "SAOS".

Введение

Проблема токсического воздействия на организм человека и животных соединений органического синтеза является одной из наиболее актуальных в настоящее время. Особое внимание уделяется веществам, включенным, согласно Стокгольмской конвенции, в группу стойких органических загрязнителей (СОЗ), а также их производным, образующимся под действием природных экосистем [Final act ..., 2001]. Анализ научных библиотек, в том числе PubMed и Web of Science, за период с 2015 по 2021 гг. по ключевым словам «полихлорированные бифенилы» (входят в группу СОЗ), «ПХБ», «Aroclor» выявил более 60 тысяч научных сообщений, среди них 1586 статей, посвященных изучению влияния ПХБ и их производных на организм человека и животных [Carlson et al., 2023].

ПХБ – группа веществ 2 класса опасности, состоящая из 209 соединений, отличающихся количеством хлорных заместителей в молекуле и их расположением. ПХБ выпускались в промышленных масштабах в виде коммерческих смесей, содержащих 40–70 конгенеров [Erickson, Kaley, 2011]. Область применения ПХБ была чрезвычайно широкой, что привело к загрязнению данными веществами обширных территорий. Характерными особенностями ПХБ являются устойчивость к воздействию внешних факторов среды, растворимость в органических растворителях (в том числе в жирах), способность к биоаккумуляции и сорбции на различных поверхностях [Murinová, Dergová, 2014; Reddy et al., 2019; Devi, 2020].

Рядом исследований установлено, что ПХБ поступают в организм животных и человека, поднимаясь по пищевым цепям, а также в ингаляционной форме при проникновении в организм с мелкими частицами пыли [Frossard et al., 2023; Simpson et al., 2024; Ling et al., 2024]. Кроме того, дети, проживающие на территориях с высоким уровнем загрязнения, в первые годы жизни получают ПХБ с молоком матери [Guo et al., 2023]. ПХБ негативно влияют практически на все органы и системы человека и животных. Известно, что хроническое отравление ПХБ приводит к нарушениям нервной, репродуктивной и иммунной систем, генетическим поражениям, канцерогенезу [Spector et al., 2014; Ermler et al., 2022; Carlson et al., 2023; Guo et al., 2023; Tam et al., 2023; Miletic et al., 2023; Wu et al., 2024].

В последнее время появились данные о возможной природной трансформации ПХБ до гидроксипроизводных, которые являются вторичными поллютантами [Camara et al., 2004; Passatore et al., 2014; Tehrani, Van Aken, 2014; Sun et al., 2016, 2018; Li et al., 2019]. Находясь длительное время в почве, ПХБ выступают селективным фактором для отбора микроорганизмов, обладающих ферментативными системами окисления данных веществ. Под воздействием специфичных моно- и диоксигеназ, выявленных у штаммов родов *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, *Burkholderia* и ряда других, происходит образование моно- или дигидроксилированных производных ПХБ [Parales, Resnick, 2006; Fukuda, 2014; Goto et al., 2018; Sun et al., 2018; Agulló et al., 2019]. Показано, что в организме человека также возможно образование моногидроксипроизводных ПХБ [Ludewig 2013; Yabu et al., 2022]. Период полувыведения гидроксилированных производных сопоставим с таковым для исходных ПХБ (от 1 до 20 лет) [Rengelshausen et al., 2023]. При этом данные вещества не менее опасны для человека и животных, чем негидроксилированные ПХБ [Ludewig 2013; Rengelshausen et al., 2023].

В большинстве работ показано, что негативный эффект оказывают либо смеси ПХБ, либо высокохлорированные бифенилы. Так, на примере популяции, длительно проживающей на ПХБ-загрязненной территории, показано, что иммуносупрессия развивается в результате снижения пролиферации Т-лимфоцитов под воздействием смеси ПХБ [Hall et al., 2018]. Присутствие в организме ПХБ 126 (пентахлорированный бифенил) вызывало снижение функций гуморального и клеточноопосредованного иммунитета [Duffy et al., 2002]. Однако остается открытым вопрос о влиянии низкохлорированных бифенилов и их производных на отдельные органы и системы млекопитающих.

Цель работы – оценить влияние бифенила и его производных, содержащих 1-2 хлор- и/или гидроксигруппы, на показатели гуморального и клеточноопосредованного иммунитета, а также на гистологическую картину печени до и после микробной трансформации штаммом *Rhodococcus ruber* P25.

Материалы и методы исследования

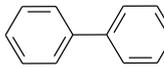
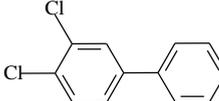
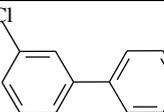
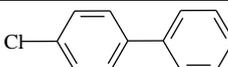
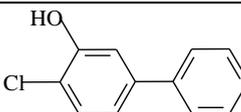
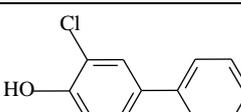
В качестве объекта исследования служили мыши породы Swiss, массой приблизительно 18–23 г обоих полов. Животные содержались в условиях лабораторного вивария с 12-часовым циклом освещения, двухразовым питанием натуральным кормом в количестве, соответствующем суточным нормам, при неограниченном доступе к воде. Эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями и этическими нормами, указанными в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» [Страсбург, 1986].

Штамм-деструктор *Rhodococcus ruber* P25 (ВКМ Ас-3025, ИЭГМ896) – представитель аэробных, грамположительных, неспорообразующих, неподвижных бактерий, характеризующийся высокой биодegradативной активностью в отношении хлорированных и гидроксильированных бифенилов [Плотникова и др., 2012; Egorova et al., 2020, Gorbunova et al., 2021].

В работе использованы аналитически чистые (>98%) бифенил («ACROS-Organics», США), 3,4-дихлорбифенил (ПХБ 12) (ИОС УрО РАН, Россия), смесь Р (в составе 3-хлорбифенил, 4-хлорбифенил, 3-гидрокси-4-хлорбифенил, 4-гидрокси-3-хлорбифенил) (ИОС УрО РАН, Россия) (табл. 1) [Егорова и др., 2021].

Таблица 1

Химическая характеристика исследуемых соединений
[Chemical characterization of the studied compounds]

Наименование	Молекулярная формула	Структурная формула	Молярная масса, г/моль	Растворимость		
				H ₂ O	жиры	
Бифенил	C ₁₂ H ₁₀		154.21	–	+	
ПХБ 12	C ₁₂ H ₈ O ₂		223.10	–	+	
Смесь Р						
1.68%	ПХБ 2	C ₁₂ H ₉ Cl		188.66	–	+
	ПХБ 3	C ₁₂ H ₉ Cl		188.66	–	+
98.42%	3-гидрокси-4-хлорбифенил	C ₁₂ H ₉ ClO		204.66	±	+
	3-хлор-4-гидроксибифенил	C ₁₂ H ₉ ClO		204.66	±	+

Бактериальную деструкцию бифенила, ПХБ 12 и смеси Р проводили согласно [Egorova et al., 2020]. Культуральную среду с продуктами деградации очищали от бактериальных клеток центрифугированием (центрифуга miniSpin, «Eppendorf», Германия) при 10 000 об/мин в течение 3 мин. Метаболиты деструк-

ции бифенила и его хлор(гидроксид)производных определяли в культуральной жидкости методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии согласно [Egorova et al., 2020; Егорова и др., 2021]. Присутствие исходных соединений контролировали методом газовой хроматографии с масс-селективным детектором согласно [Egorova et al., 2020; Егорова и др., 2021]. Отбор культуральной среды производили на 7 и 14 сутки культивирования.

Моделирование метаболических путей трансформации бифенила, ПХБ 12 и соединений, входящих в состав смеси Р, осуществляли на основании полученных экспериментальных результатов и международных баз данных: Brenda (<http://www.brenda-enzymes.info>), KEGG (<http://www.genome.jp>), ExplorEnz (<http://www.enzyme-database.org>), GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). Для визуализации метаболических путей использован пакет программ ACDLabs Freeware.

В ходе работы оценивали воздействие бифенила, ПХБ 12, смеси Р, а также продуктов их бактериальной деструкции, присутствующих в культуральной среде на 7 и 14 сутки, на показатели адаптивного и врожденного иммунитета.

Исследуемые вещества вводили мышам перорально, в кукурузном масле, последовательно, через день, в дозировке 100 мг/кг, в течение 24 дней. Выбор дозировки основан на материалах литературных источников [Руководство ..., 2012].

Мыши были разделены на следующие группы:

- 1-я группа – контрольная, мышам из этой группы перорально вводили чистое кукурузное масло;
- 2-я группа – вводили перорально бифенил (подгруппа А), в кукурузном масле, и продукты его микробной деструкции (подгруппа Б – 7 суток деструкции, подгруппа В – 14 суток деструкции);
- 3-я группа – вводили перорально ПХБ 12 (подгруппа А), в кукурузном масле, и продукты его микробной деструкции (подгруппа Б – 7 суток деструкции, подгруппа В – 14 суток деструкции);
- 4-я группа – вводили перорально смесь Р (подгруппа А), в кукурузном масле, и продукты ее микробной деструкции (подгруппа Б – 7 суток деструкции, подгруппа В – 14 суток деструкции).

На 19-ый день эксперимента животных иммунизировали эритроцитами барана в брюшную полость в концентрации 10^8 клеток в 200 мкл физиологического раствора для индукции гуморального иммунитета в селезенке. На 24-ый день мышам вводили разрешающую дозу эритроцитов барана под кожу левой стопы и аналогичный объем физиологического раствора (0,9%-ный раствор NaCl), под кожу правой стопы, для индукции реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). На 25-ый день животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Гуморальный иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) методом локального гемолиза в геле агарозы по методу Эрне [Jerne, Nordin, 1963]. Выраженность реакции ГЗТ оценивали путем измерения отека лапы по индексу массы.

Для оценки гистологического состояния печени орган фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине на фосфатном буфере (рН 7.2) и заливали в парафин «Гистомикс». Гистологические препараты готовили по стандартным гистологическим методикам. Для оценки общей морфологической картины срезы (толщина 4–5 мкм) окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием непарного t-критерия Стьюдента. Данные представляли в виде средней и стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что незамещенный бифенил снижает количество АОК в селезенке по относительным показателям ($\text{Log}_{10}\text{АОК}/\text{млн}$) (табл. 2). Появление двух атомов хлора у 3 и 4 углеродных атомов одного из колец молекулы бифенила (ПХБ 12) приводит к увеличению токсичности соединения, что выражается в угнетении антителогенеза по всем исследуемым показателям, в том числе в снижении количества ядросодержащих клеток (ЯСК/орган) (табл. 2). Отметим, что смесь Р, в составе которой присутствуют монохлорированные и монохлор-моногидроксипроизводные бифенила, не оказывает влияния на количество антителообразующих клеток, однако достоверно снижает количество ядросодержащих клеток (табл. 2).

Как видно из табл. 2, деградация бифенила и ПХБ 12 в течение 7 суток штаммом *Rhodococcus ruber* P25 (*R. ruber* P25) (табл. 2) не приводила к изменению направленности эффекта в отношении количества АОК в селезенке, оно оставалось сниженным по сравнению с контролем как по абсолютным, так и по относительным показателям, однако нивелировала индуцированное ПХБ 12 и смесью Р угнетение в селезенке количества ядросодержащих клеток.

После 14 суток деградации исследуемых соединений штаммом *R. ruber* P25 метаболиты ПХБ 12 и бифенила продолжали оказывать угнетающее влияние на количество антителообразующих клеток, а также ПХБ 12 снижал клеточность селезенки. Помимо этого, метаболиты после 14 суток деградации смеси Р штаммом *R. ruber* P25 достоверно снижали в селезенке количество ядросодержащих клеток.

Таблица 2

Влияние бифенила, ПХБ 12, смеси Р и продуктов их микробной деградации на количество АОК в селезенке

[The effect of biphenyl, PCB 12, mixture of P and products of their microbial degradation on the amount of PFC (plaque forming cells) in the spleen]

Воздействие	Log ₁₀ АОК/млн	Log ₁₀ АОК/орг	ЯСК/орган
До биодеструкции			
Контроль (n=8)	2.40±0.05	4.90±0.07	348.00±31.99
Бифенил (n=8)	2.05±0.19*	4.40±0.17	277.60±33.85
ПХБ 12 (n=6)	1.90±0.16*	4.30±0.13*	229.44±35.67*
Смесь Р (n=8)	2.40±0.05	4.80±0.05	228.15±11.23*
7 сут деструкции			
Контроль (n=15)	2.43±0.04	4.71±0.08	235.41±36.94
Бифенил (n=8)	1.54±0.32*	3.73±0.23*	176.20±37.67
ПХБ 12 (n=10)	1.50±0.34*	3.75±0.32*	190.40±36.74
Смесь Р (n=8)	2.02±0.20	4.33±0.20	205.87±23.23
14 сут деструкции			
Контроль (n=8)	2.29±0.12	4.62±0.14	235.40±36.45
Бифенил (n=8)	1.77±0.34	3.98±0.19*	196.16±87.83
ПХБ 12 (n=8)	1.62±0.40	3.53±0.42*	81.92±4.84*
Смесь Р (n=8)	2.18±0.27	4.19±0.28	105.92±9.70*

Примечание: АОК — антителообразующие клетки. *p < 0.05 по сравнению с контролем по непарному t-критерию Стьюдента.

При анализе влияния бифенила, ПХБ 12, смеси Р и продуктов их микробной деградации на клеточно-опосредованный иммунитет (табл. 3) были получены следующие результаты. Бифенил, ПХБ 12 и продукты их биодegradации не влияли на выраженность реакции ГЗТ, в то же время введение мышам смеси Р приводило к стимуляции данного показателя по сравнению с контрольными животными. Разложение смеси Р штаммом *R. ruber* P25 в течении как 7, так и 14 суток приводило к нивелированию стимулирующего действия соединений смеси.

Таблица 3

Влияние бифенила, ПХБ 12, смеси Р и продуктов их микробной деградации на выраженность реакции ГЗТ в селезенке

[The effect of biphenyl, PCB 12, mixture of P and products of their microbial degradation on the severity of the DTH reaction in the spleen]

Индекс реакции (%)	Контроль	Бифенил	ПХБ12	Смесь Р
Без деградации	23.63±1.85	28.55±3.14	22.69±2.01	32.84±3.94*
7 сут	24.52±2.67	29.35±3.27	32.58±3.77	24.18±3.30
14 сут	23.61±5.65	11.96±4.81	13.327±2.81	17.76±3.02

Примечание: *p < 0.05 по сравнению с контролем по непарному t-критерию Стьюдента.

В результате анализа культуральной среды установлено, что при биодеструкции бифенила детектируется только бензойная кислота (БК) (табл. 4). Однако при разложении ПХБ 12 и смеси Р в среде обнаруживаются гидрокси-оксо-фенил-гексадиеновые кислоты (ГОФДК) с заместителями в положениях, соответствующих начальному субстрату, хлорбензойные (ХБК), хлор-гидрокси-бензойные (ХГБК) и пентадиеновые (ПДК) кислоты. Полученные данные согласуются с опубликованными ранее [Егорова и др., 2021].

Полученные в настоящем исследовании и опубликованные ранее данные позволяют утверждать, что штамм *R. ruber* P25 осуществляет разложение исследуемых соединений по классическому «верхнему» бифенильному пути (рис. 1, 2) [Егорова и др., 2021].

Несмотря на то, что к 7 суткам деструкции количество бифенила и ПХБ 12 существенно снизилось (табл. 4), токсический эффект сохранялся (табл. 2). Можно предположить, что появление дигидрокси-производных бифенила/хлорбифенила и (хлор)бензойных кислот (ХБК/БК) вносит свой вклад в подавление процессов антителогенеза. При воздействии на организм мышей продуктами 14-ти дневной деструкции бифенила и ПХБ 12 токсический эффект сохраняется только для метаболитов ПХБ 12 (табл. 2). Исходное соединение в смеси отсутствует, однако зафиксировано значительное количество промежуточных продуктов, в том числе гидросилированных метаболитов (табл. 4, рис. 2), что подтверждает высказан-

ное ранее предположение о токсичности образующихся при биотрансформации бифенила/ПХБ промежуточных соединений [Camara et al., 2004; Passatore et al., 2014; Tehrani, Van Aken, 2014; Sun et al., 2016, 2018; Li et al., 2019].

Таблица 4

Эффективность деструкции и формирование метаболитов при биотрансформации бифенила и его производных

[The efficiency of destruction and formation of metabolites during biotransformation of biphenyl and its derivatives]

Субстрат	Время, сут	Деструкция, %	Основные метаболиты	
			ГОФДК, о.е.	БК/ХБК/ХГБК
бифенил	7	97	0	0.1 мг/л
	14	100	0	0.3 мг/л
ПХБ 12	7	95	$\lambda_{438} = 0.120$	0.2 мг/л
	14	100	$\lambda_{438} = 0.285$	0.4 мг/л
Смесь Р	7	88	$\lambda_{436} = 0.112$ $\lambda_{438} = 0.268$	5.2×10^7 мВ·с
	14	100	$\lambda_{418} = 0.134$ $\lambda_{438} = 0.382$	4.4×10^7 мВ·с

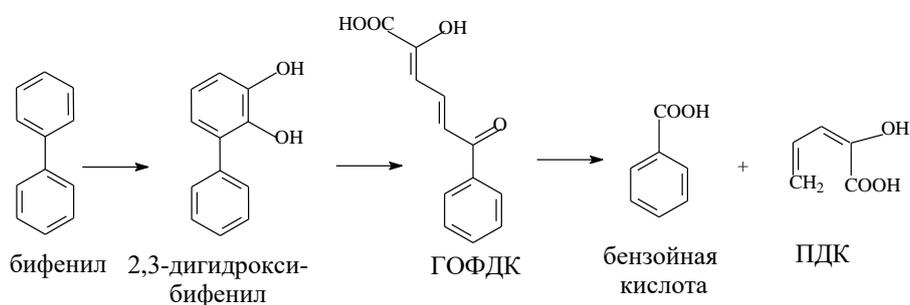


Рис. 1. Схема метаболического пути деструкции бифенила штаммом *R. ruber* P25 [Scheme of the metabolic pathway of biphenyl destruction by the *R. ruber* strain P25]

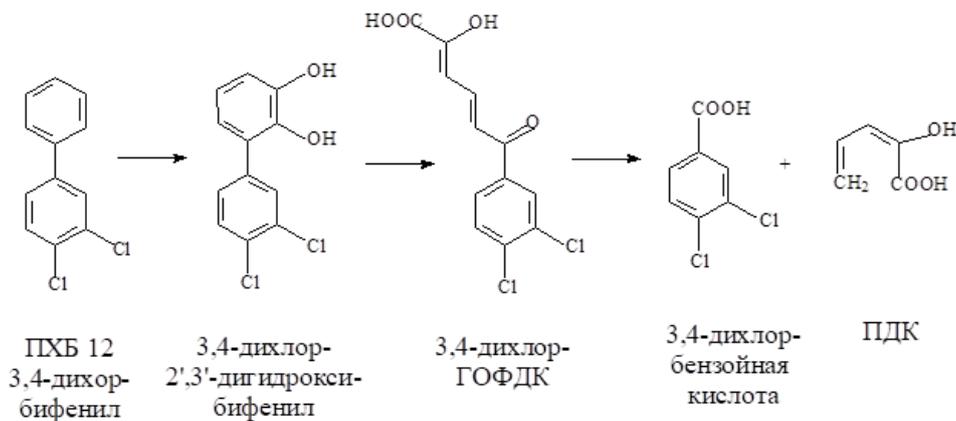


Рис. 2. Схема метаболического пути деструкции ПХБ 12 штаммом *R. ruber* P25 [Егорова и др., 2021] [Scheme of the metabolic pathway of PCB 12 destruction by the *R. ruber* strain P25 [Егорова и др., 2021]]

Трансформация компонентов смеси Р происходит через стадии образования ди- и тригидроксилированных продуктов (рис. 3). Интересно отметить, что смесь Р, содержащая монохлорированные и монохлор-моногидрокси-бифенилы, угнетала образование ядросодержащих клеток в селезенке, не влияя на АОК, и стимулировала реакцию клеточноопосредованного иммунитета (табл. 2). Через 7 суток деструкции количество смеси Р снижается до 12% от исходного содержания, что приводит к нивелированию ранее отмеченных эффектов. Однако через 14 суток, когда в среде присутствуют только метаболиты бактериальной деструкции смеси Р, вновь отмечается угнетение в селезенке количества ядросодержащих клеток (табл. 2, 4). Данное явление может быть следствием накопления метаболитов, в том числе хлор-гидрокси-бензойных кислот, гидрокси-пентадиеновых кислот, гидроксилированных ГОФДК и тригидрокси-хлорбифенилов (рис. 3, табл. 4). Известно, что гидроксилирование продуктов биотрансформации ПХБ приводит к увеличению их водорастворимости и чувствительности к ряду детоксицирующих ферментных систем [Naraguchi et

al., 1997; Yabu et al., 2022]. Однако ферменты окисления производных ПХБ у разных видов млекопитающих отличаются по активности к одному и тому же конгенеру ПХБ и его метаболитам [Yabu et al., 2022]. Данный факт вносит дополнительные трудности при интерпретации данных о токсичности тех или иных продуктов биодеструкции ПХБ для отдельных видов млекопитающих.

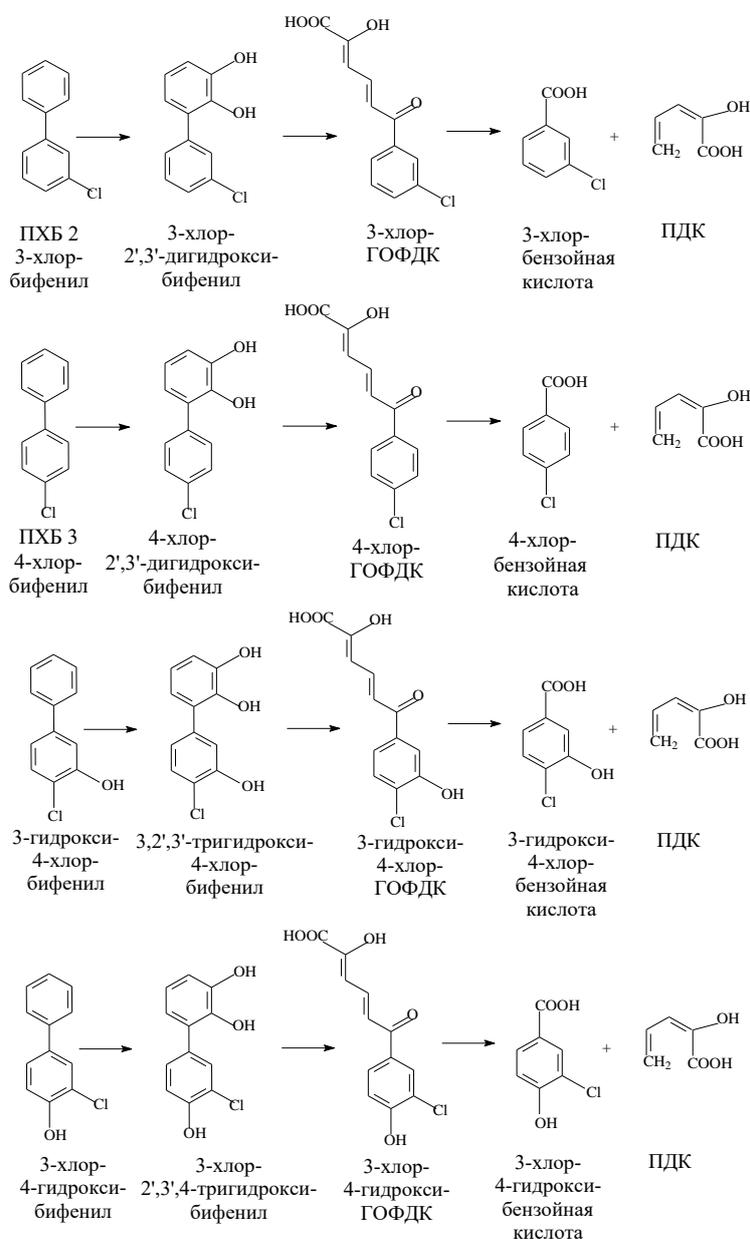


Рис. 3. Схема путей биодеструкции компонентов смеси Р штаммом *R. ruber* P25

[Scheme of the biodegradation pathways of the components of the P mixture by the *R. ruber* strain P25]

В работе [Rengelshausen et al., 2023] отмечено, что низкохлорированные бифенилы и их метаболиты могут циркулировать в клетках печени. Кроме того, низкохлорированные конгенеры ПХБ способны инициировать гепатокарциногенез у млекопитающих [Ludewig et al., 2013].

В настоящем исследовании установлено, что на фоне перорального введения бифенила, ПХБ 12 и смеси Р в печени имела место гистоморфологическая картина хронического гепатита (рис. 4), фиксировалась распространенная «пылевидная» и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, очаговая гидропическая (центролобулярная) дистрофия гепатоцитов. В сосудах портальной системы имелись признаки застоя клеток крови. В части центральных вен долек печени наблюдались признаки выраженного переполнения кровью, явления гемолиза эритроцитов. Эндотелий был несколько увеличен в объеме, что свидетельствует о его гипертрофии. Целостность сосудистых стенок сохранена. Явлений диапедеза, геморрагий нет. Верифицируются участки периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации.

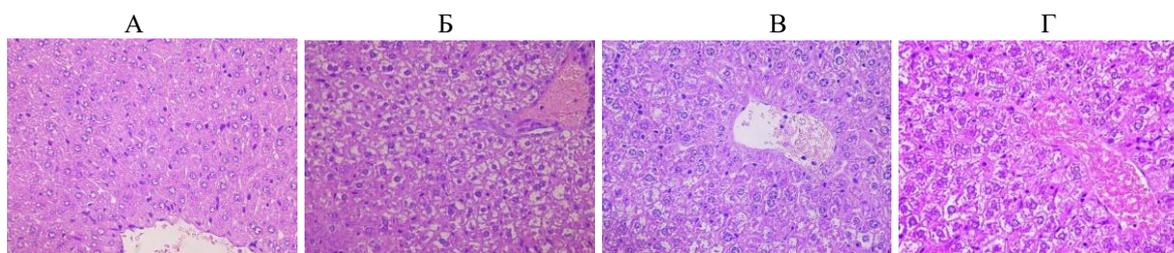


Рис. 4. Структура печени в контрольной группе (А), под воздействием бифенила (Б), ПХБ 12 (В) и смеси Р (Г). Ув. 400

[The structure of the liver in the control group (A), under the influence of biphenyl (B), PCB 12 (C) and the P mixture (D). Magnification 400]

После 7 суток деградации штаммом *R. ruber* P25 под воздействием образовавшихся метаболитов всех исследуемых соединений в печени сохранялась распространенная белковая дистрофия гепатоцитов с гидратацией цитоплазмы; мелкоочаговые дегенеративные изменения ядер гепатоцитов; повышенная пролиферативная активность гепатоцитов (рис. 5).

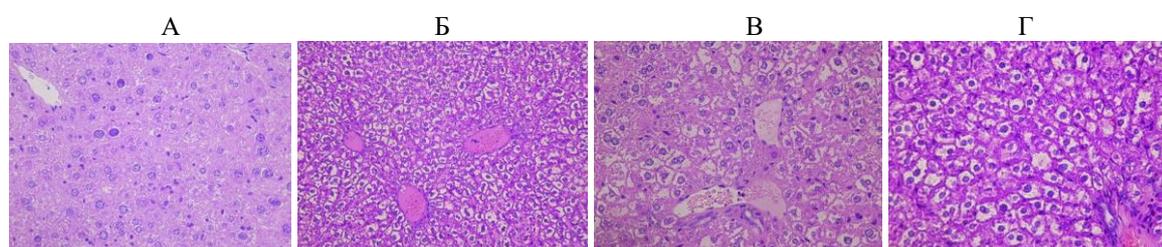


Рис. 5. Структура печени в контрольной группе (А), под воздействием бифенила (Б), ПХБ 12 (В) и смеси Р (Г) после 7 суток деградации штаммом *R. ruber* P25. Ув. 400

[The structure of the liver in the control group (A), under the influence of biphenyl (B), PCB 12 (B) and the P mixture (G) after 7 days of degradation by the *R. ruber* strain P25. Magnification 400]

После 14 суток деградации штаммом *R. ruber* P25 под воздействием образовавшихся метаболитов всех исследуемых соединений мы продолжаем наблюдать в печени распространенную белковую дистрофию гепатоцитов, мелкие фокусы некроза отдельных гепатоцитов и групп гепатоцитов без некрвоспалительной реакции, выраженный анизокариоз и увеличение количества двуядерных гепатоцитов в центральных областях печеночных долек (рис. 6).

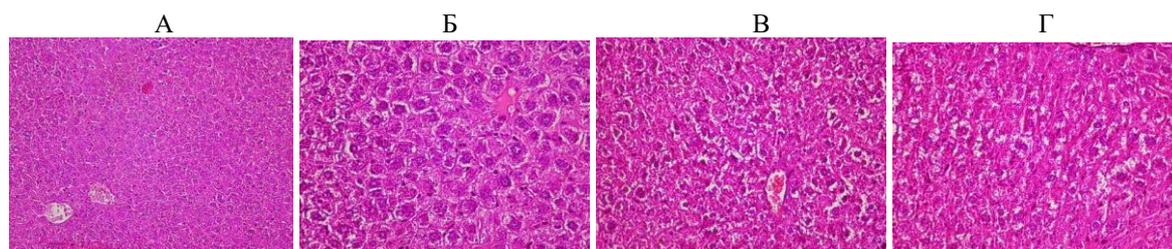


Рис. 6. Структура печени в контрольной группе (А), под воздействием бифенила (Б), ПХБ 12 (В) и смеси Р (Г) после 14 суток деградации штаммом *R. ruber* P25. Ув. 400

[The structure of the liver in the control group (A), under the influence of biphenyl (B), PCB 12 (B) and the P mixture (G) after 14 days of degradation by the *R. ruber* strain P25. Magnification 400]

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что бифенил, ПХБ 12 и продукты их биодеструкции, образованные под воздействием ферментативных систем штамма *Rhodococcus ruber* P25, оказывают угнетающее действие на гуморальный иммунитет млекопитающих. Напротив, смесь Р, представленная смесью монохлорированных и монохлор-моногидроксилированных бифенилов, не оказывала влияния на гуморальный иммунитет, однако стимулировала клеточноопосредованный ответ. Стоит отметить, что трансформация компонентов смеси Р штаммом *R. ruber* P25 приводила к нивелированию выявленных эффектов в отношении иммунных реакций млекопитающих. Установлено, что бифенил, ПХБ 12 и смесь Р вызывают развитие хронического гепатита с признаками дистрофии гепатоцитов. Под

воздействием метаболитов, образованных при трансформации бифенила, ПХБ 12 и смеси Р штаммом *R. ruber* P25, в печени образуются дистрофические изменения в гепатоцитах (без некрвоспалительной реакции), при этом развивались признаки репаративной регенерации.

Список источников

1. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей // Страсбург, 1986. URL: <https://rm.coe.int/168007аба8>.
2. Егорова Д.О. и др. Моделирование структуры α -субъединицы бифенил диоксигеназы штаммов рода *Rhodococcus* и особенности деструкции хлорированных- и гидроксильированных бифенилов при различных температурах // Прикладная биохимия и микробиология. 2021. Т. 57, № 6. С. 571–582. DOI: 10.31857/S0555109921060027. EDN: EDJKMB.
3. Плотникова Е.Г. др. Особенности разложения 4-хлорбифенила и 4-хлорбензойной кислоты штаммом *Rhodococcus ruber* P25 // Микробиология. 2012. Т. 81, № 2. С. 159–170. DOI: 10.1134/S0026261712020117. EDN: OWWZQP.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 2. М.: Гриф и К, 2012. 536 с.
6. Agulló L. et al. Genetics and Biochemistry of Biphenyl and PCB Biodegradation // Rojo F. (eds) Aerobic Utilization of Hydrocarbons, Oils, and Lipids. Handbook of Hydrocarbon and Lipid Microbiology. Springer, Cham. 2019. P. 595–622. DOI: 10.1007/978-3-319-50418-6_30.
7. Camara B. et al. From PCBs to highly toxic metabolites by the biphenyl pathway // Environmental Microbiology. 2004. Vol. 6, № 8. P. 842–850. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2004.00630.x. EDN: FPHCRN.
8. Carlson L.M. et al. A systematic evidence map for the evaluation of noncancer health effects and exposures to polychlorinated biphenyl mixtures// Environmental Research. 2023. Vol. 220. Art. 115148. DOI: 10.1016/j.envres.2022.115148. EDN: AJUSEE.
9. Devi N.L. Persistent Organic Pollutants (POPs): Environmental risks, toxicological effects, and bioremediation for Environmental Safety and Challenges for Future Research. // Saxena G., Bharagava R. (eds). Bio-remediation of Industrial Waste for Environmental Safety. Singapore: Springer, 2020. P. 53–76. DOI: 10.1007/978-981-13-1891-7_4.
10. Duffy J.E. et al. Impact of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the immune function of fish: age as a variable in determining adverse outcome // Marine Environmental Research. 2002. Vol. 54, № 3–5. P. 559–563. DOI: 10.1016/s0141-1136(02)00176-9.
11. Egorova D.O. et al. Biodegradability of hydroxylated derivatives of commercial polychlorobiphenyls mixtures by *Rhodococcus*-strains // Journal of Hazardous Materials. 2020. Vol. 400. Art. 123328. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123328>.
12. Erickson B.D., Kaley II R.G. Application of polychlorinated biphenyls // Environmental Science and Pollution Research. 2011. Vol. 18. P. 135–151. DOI: 10.1007/s11356-010-0392-1.
13. Ermler S., Kortenkamp A. Systematic review of associations of polychlorinated biphenyl (PCB) exposure with declining semen quality in support of the derivation of reference doses for mixture risk assessments // Environmental Health. 2022. Vol. 21, № 1. Art. 94. DOI: 1186/s12940-022-00904-5. EDN: LMFYZI.
14. Final act of the Conference of Plenipotentiaries on the Stockholm, 22-23 May // UNEP / POPs/CONF/4. United Nations Environment Programme. Geneva, 2001. 44 p.
15. Frossard V. et al. The biological invasion of an apex predator (*Silurus glanis*) amplifies PCB transfer in a large lake food web // Science Total Environmental. 2023. Vol. 902. Art. 166037. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.166037. EDN: ZNDLUB.
16. Fukuda M. Rhodococcus Multiple-Enzyme and Parallel-Degradation System for Aromatic Compounds // Nojiri H., Tsuda M., Fukuda M., Kamagata Y. (eds). Biodegradative Bacteria. Tokyo: Springer, 2014. P. 3–18. DOI: 10.1007/978-4-431-54520-0_1.
17. Gorbunova T.I. et al. Biodegradation of trichlorobiphenyls and their hydroxylated derivatives by *Rhodococcus*-strains // Journal of Hazardous Materials. 2021. Vol. 409. Art. 124471. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124471. EDN: QHUIIH.
18. Goto E. et al. Metabolic enhancement of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB118) using cytochrome P450 monooxygenase isolated from soil bacterium under the presence of perfluorocarboxylic acids (PFCAs) and the structural basis of its metabolism // Chemosphere. 2018. Vol. 210. P. 376–383. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.026.
19. Guo C. et al. Research on knowledge construction and analysis of pesticide exposure to children based on bibliometrics // Environmental Science Pollution Research International. 2023. Vol. 30, № 45. P. 100325–100339. DOI: 10.1007/s11356-023-29457-x. EDN: AWKWQD.

20. Hall A.J. et al. Predicting the effects of polychlorinated biphenyls on cetacean populations through impacts on immunity and calf survival // *Environmental Pollution*. 2018. Vol. 233. P. 407–418, DOI: 10.1016/j.envpol.2017.10.074.
21. Haraguchi K. et al. Metabolism of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl via sulphur-containing pathway in rat: liver-specific retention of methylsulphonyl metabolite // *Xenobiotica*. 1997. Vol. 27, № 8. P. 831–842. DOI: 10.1080/004982597240190.
22. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque Formation in Agar by Single Antibody-Producing Cells // *Science*. 1963. Vol. 140, № 3565. Art. 405. DOI: 10.1126/science.140.3565.405. EDN: ICXOCZ.
23. Li C. et al. Photochemical formation of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) from deca-chlorobiphenyl (PCB-209) on solids/air interface // *Journal of Hazardous Materials*. 2019. Vol. 378. Art. 120758. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.120758.
24. Ling J. et al. Health risk assessment and development of human health ambient water quality criteria for PCBs in Taihu Basin, China // *Science of the Total Environment*. 2024. Vol. 920. Art. 170669. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170669. EDN: TVREVD.
25. Ludewig G., Robertson L.W. Polychlorinated biphenyls (PCBs) as initiating agents in hepatocellular carcinoma // *Cancer Letters*. 2013. Vol. 334, № 1. P. 46–55. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.041.
26. Miletić M. et al. Resveratrol ameliorates *ortho*- polychlorinated biphenyls' induced toxicity in ovary cells // *Environmental Science Pollution Research International*. 2023. Vol. 30, № 31. P. 77318–77327. DOI: 10.1007/s11356-023-27812-6. EDN: DIFMFD.
27. Murinová S., Dercová K. Potential Use of newly isolated bacterial strain *Ochrobactrum anthropi* in bio-remediation of polychlorinated biphenyls // *Water, Air, and Soil Pollution*. 2014. Vol. 225. Art. 1980. DOI: 10.1007/s11270-014-1980-3. EDN: UPQYMR.
28. Parales R.E., Resnic S.M. Aromatic ring hydroxylating dioxygenases // Ramos J.L., Levesque R.C. (eds). *Pseudomonas*. Boston, MA: Springer, 2006. P. 287–340.
29. Passatore L. et al. Phytoremediation and bioremediation of polychlorinated biphenyls (PCBs): state of knowledge and research perspectives // *Journal of Hazardous Materials*. 2014. Vol. 278. P. 189–202. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.05.051. EDN: UPQYNV.
30. Reddy A.V.B. et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment: recent updates on sampling, pretreatment, cleanup technologies and their analysis. // *Chemical Engineering Journal*. 2019. Vol. 358. P. 1186–1207. DOI: 10.1016/j.cej.2018.09.205. EDN: WWVSZO.
31. Rengelshausen J. et al. Ten years after: findings from the medical surveillance program on Health Effects in High-Level Exposure to PCB (HELPCB) // *Archives of Toxicology*. 2023. Vol. 97, № 10. P. 2609–2623. DOI: 10.1007/s00204-023-03578-1. EDN: GOEBBG.
32. Simpson A.K. et al. Human biomonitoring of dioxins, furans, and non-*ortho* dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) in blood plasma from Old Crow, Yukon, Canada (2019) // *Science Total Environment*. 2024. Vol. 923. Art. 171222. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171222. EDN: HKFYWM.
33. Spector J.T. et al. Plasma polychlorinated biphenyl concentrations and immune function in postmenopausal women // *Environmental Reserch*. 2014. Vol. 131. P. 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.011>.
34. Sun J. et al. Detection of methoxylated and hydroxylated polychlorinated biphenyls in sewage sludge in China with evidence for their microbial transformation // *Science Report*. 2016. Vol. 6. Art. 29782. DOI: 10.1038/srep29782. EDN: UKNJNI.
35. Sun J. et al. Formation of hydroxylated and methoxylated polychlorinated biphenyls by *Bacillus subtilis*: new insights into microbial metabolism // *Science of the Total Environment*. 2018. Vol. 613–614. P. 54–61. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.063.
36. Tam N. et al. Reproductive toxicity in marine medaka (*Oryzias melastigma*) due to embryonic exposure to PCB 28 or 4'-OH-PCB 65 // *Science of the Total Environment*. 2023. Vol. 874. Art. 162401. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.162401. EDN: EHLZNV.
37. Tehrani R., Van Aken B. Hydroxylated polychlorinated biphenyls in the environment: source, fate, and toxicities // *Environmental Science of Pollution Research*. 2014. Vol. 21. P. 6334–6345. DOI: 10.1007/s11356-013-1742-6. EDN: IMOHDY.
38. Wu C. et al. Advances in polychlorinated biphenyls-induced female reproductive toxicity // *Science of the Total Environment*. 2024. Vol. 918. Art. 170543. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170543. EDN: IEEGDL.
39. Yabu M. et al. Hydroxylation and dechlorination of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB77) by rat and human CYP1A1s and critical roles of amino acids composing their substrate-binding cavity // *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 837. Art. 155848. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.155848. EDN: XFCHXG.

References

1. *Evrojskaja konvencija po zaščite pozvonočnych životnyh* [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes]. Strasbourg, 1986. (In Russ.). Available at: <https://rm.coe.int/168007a6a8>.

2. Egorova D.O. et al. [Modeling of the structure of the α -subunit of biphenyl dioxygenase of strains of the genus *Rhodococcus* and the features of the destruction of chlorinated and hydroxylated biphenyls at different temperatures]. *Prikladnaja biochimija i mikrobiologija*. 2021. V. 57, No. 6 (2021):pp. 571-582. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0555109921060027.
3. Plotnikova E.G. et al. [Features of the decomposition of 4-chlorobiphenyl and 4-chlorobenzoic acid by *Rhodococcus ruber* P25 strain]. *Mikrobiologija*. V. 81, No. 2 (2012): pp. 159-170. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026261712020117.
4. *Rukovodstvo po provedeniju dokliničeskich issledovanij lekarstvennyh sredstv* [Guidelines for the conduct of preclinical studies of drugs. Part 1]. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. (In Russ.).
5. *Rukovodstvo po provedeniju dokliničeskich issledovanij lekarstvennyh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part 2]. Moscow: Grif i K Publ., 2012. 536 p. (In Russ.).
6. Agulló L. et al. Genetics and Biochemistry of Biphenyl and PCB Biodegradation. In: Rojo F. (eds) *Aerobic Utilization of Hydrocarbons, Oils, and Lipids. Handbook of Hydrocarbon and Lipid Microbiology*. Springer, Cham. 2019. P. 595-622.
7. Camara B. et al. From PCBs to highly toxic metabolites by the biphenyl pathway. *Environmental Microbiology*. V. 6, No. 8 (2004): pp. 842-850. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2004.00630.x.
8. Carlson L.M. et al. A systematic evidence map for the evaluation of noncancer health effects and exposures to polychlorinated biphenyl mixtures. *Environmental Research*. V. 220 (2023): Art. 115148. DOI: 10.1016/j.envres.2022.115148.
9. Devi N.L. Persistent Organic Pollutants (POPs): Environmental risks, toxicological effects, and bioremediation for Environmental Safety and Challenges for Future Research. In: Saxena G., Bharagava R. (eds) *Bio-remediation of Industrial Waste for Environmental Safety*. Springer, Singapore, 2020, pp. 53-76. DOI: 10.1007/978-981-13-1891-7_4.
10. Duffy J.E. et al. Impact of polychlorinated biphenyls (PCBs) on the immune function of fish: age as a variable in determining adverse outcome. *Marine Environmental Research*. V. 54, No. 3-5 (2002): pp. 559-563. DOI: 10.1016/s0141-1136(02)00176-9.
11. Egorova D.O. et al. Biodegradability of hydroxylated derivatives of commercial polychlorobiphenyls mixtures by *Rhodococcus*-strains. *Journal of Hazardous Materials*. V. 400 (2020). Art. 123328. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.123328.
12. Erickson B.D., Kaley II R.G. Application of polychlorinated biphenyls. *Environmental Science and Pollution Research*. V. 18 (2011): pp. 135-151.
13. Ermler S., Kortenkamp A. Systematic review of associations of polychlorinated biphenyl (PCB) exposure with declining semen quality in support of the derivation of reference doses for mixture risk assessments. *Environmental Health*. V. 21, No. 1 (2022). Art. 94. DOI: 1186/s12940-022-00904-5.
14. Final act of the Conference of Plenipotentiaries on the Stockholm, 22-23 May. UNEP / POPS/CONF/4. United Nations Environment Programme. Geneva, 2001. 44 p.
15. Frossard V. et al. The biological invasion of an apex predator (*Silurus glanis*) amplifies PCB transfer in a large lake food web. *Science Total Environmental*. V. 902 (2023): Art. 166037. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.166037.
16. Fukuda M. *Rhodococcus* Multiple-Enzyme and Parallel-Degradation System for Aromatic Compounds. In: Nojiri H., Tsuda M., Fukuda M., Kamagata Y. (eds) *Biodegradative Bacteria*. Springer, Tokyo, 2014, pp. 3-18. DOI: 10.1007/978-4-431-54520-0_1.
17. Gorbunova T.I. et al. Biodegradation of trichlorobiphenyls and their hydroxylated derivatives by *Rhodococcus*-strains. *Journal of Hazardous Materials*. V. 409 (2021). Art. 124471. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124471.
18. Goto E. et al. Metabolic enhancement of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB118) using cytochrome P450 monooxygenase isolated from soil bacterium under the presence of perfluorocarboxylic acids (PFCAs) and the structural basis of its metabolism. *Chemosphere*. V. 210 (2018): pp. 376-383. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.026.
19. Guo C. et al. Research on knowledge construction and analysis of pesticide exposure to children based on bibliometrics. *Environmental Science Pollution Reserch International*. V. 30, No. 45 (2023): pp. 100325-100339. DOI: 10.1007/s11356-023-29457-x.
20. Hall A.J. et al. Predicting the effects of polychlorinated biphenyls on cetacean populations through impacts on immunity and calf survival. *Environmental Pollution*. V. 233 (2018): pp. 407-418, DOI: 10.1016/j.envpol.2017.10.074.
21. Haraguchi K. et al. Metabolism of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl via sulphur-containing pathway in rat: liver-specific retention of methylsulphonyl metabolite. *Xenobiotica*. V. 27, No. 8 (1997): pp. 831-842. DOI: 10.1080/004982597240190.
22. Jerne N.K., Nordin A.A. Plaque Formation in Agar by Single Antibody-Producing Cells. *Science*. V. 140, No. 3565 (1963). Art. 405. DOI: 10.1126/science.140.3565.405.

23. Li C. et al. Photochemical formation of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) from deca-chlorobiphenyl (PCB-209) on solids/air interface. *Journal of Hazardous Materials*. V. 378 (2019). Art. 120758. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.120758.
24. Ling J. et al. Health risk assessment and development of human health ambient water quality criteria for PCBs in Taihu Basin, China. *Science of the Total Environment*. V. 920 (2024). Art. 170669. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170669.
25. Ludewig G., Robertson L.W. Polychlorinated biphenyls (PCBs) as initiating agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters*. V. 334, No. 1 (2013): pp. 46-55. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.041.
26. Miletic M. et al. Resveratrol ameliorates *ortho*- polychlorinated biphenyls' induced toxicity in ovary cells. *Environmental Science Pollution Research International*. V. 30, No. 31 (2023): pp. 77318-77327. DOI: 10.1007/s11356-023-27812-6.
27. Murinová S., Dercová K. Potential Use of newly isolated bacterial strain *Ochrobactrum anthropi* in bio-remediation of polychlorinated biphenyls. *Water, Air, and Soil Pollution*. V. 225 (2014). Art. 1980. DOI: 10.1007/s11270-014-1980-3.
28. Parales R.E., Resnic S.M. Aromatic ring hydroxylating dioxygenases. In: Ramos J.L., Levesque R.C. (eds) *Pseudomonas*. Boston, MA, Springer, 2006, pp. 287-340.
29. Passatore L. et al. Phytoremediation and bioremediation of polychlorinated biphenyls (PCBs): state of knowledge and research perspectives. *Journal of Hazardous Materials*. V. 278 (2014): pp. 189-202. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2014.05.051.
30. Reddy A.V.B. et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment: recent updates on sam-pling, pretreatment, cleanup technologies and their analysis. *Chemical Engineering Journal*. V. 358 (2019): pp. 1186-1207. DOI: 10.1016/j.cej.2018.09.205.
31. Rengelshausen J. et al. Ten years after: findings from the medical surveillance program on Health Effects in High-Level Exposure to PCB (HELPCB). *Archives of Toxicology*. V. 97, No. 10 (2023): pp. 2609-2623. DOI: 10.1007/s00204-023-03578-1.
32. Simpson A.K. et al. Human biomonitoring of dioxins, furans, and non-*ortho* dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCBs) in blood plasma from Old Crow, Yukon, Canada (2019). *Science Total Environment*. V. 923 (2024). Art. 171222. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171222.
33. Spector J.T. et al. Plasma polychlorinated biphenyl concentrations and immune function in postmenopausal women. *Environmental Reserch*. V. 131 (2014): pp. 174-180. DOI: 10.1016/j.envres.2014.03.011.
34. Sun J. et al. Detection of methoxylated and hydroxylated polychlorinated biphenyls in sewage sludge in China with evidence for their microbial transformation. *Science Report*. V. 6 (2016): Art. 29782. DOI: 10.1038/srep29782.
35. Sun J. et al. Formation of hydroxylated and methoxylated polychlorinated biphenyls by *Bacillus subtilis*: new insights into microbial metabolism. *Science of the Total Environment*. V. 613-614 (2018): pp. 54-61. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.09.063.
36. Tam N. et al. Reproductive toxicity in marine medaka (*Oryzias melastigma*) due to embryonic exposure to PCB 28 or 4'-OH-PCB 65. *Science of the Total Environment*. V. 874 (2023). Art. 162401. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.162401.
37. Tehrani R., Van Aken B. Hydroxylated polychlorinated biphenyls in the environment: source, fate, and toxicities. *Environmental Science of Pollution Research*. V. 21 (2014): pp. 6334-6345. DOI: 10.1007/s11356-013-1742-6.
38. Wu C. et al. Advances in polychlorinated biphenyls-induced female reproductive toxicity. *Science of the Total Environment*. V. 918 (2024). Art. 170543. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170543.
39. Yabu M. et al. Hydroxylation and dechlorination of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB77) by rat and human CYP1A1s and critical roles of amino acids composing their substrate-binding cavity. *Science of the Total Environment*. V. 837 (2022). Art. 155848. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.155848.

Статья поступила в редакцию 08.11.2024; одобрена после рецензирования 25.11.2024; принята к публикации 04.03.2025.

The article was submitted 08.11.2024; approved after reviewing 25.11.2024; accepted for publication 04.03.2025.

Информация об авторах

Сергей Владимирович Гейн – gein@iegm.ru, д-р мед. наук, профессор;
Дарья Олеговна Егорова – daryao@rambler.ru, д-р биол. наук, доцент, с.н.с.;
Николай Александрович Королев – nicolay.korolyov@outlook.com, аспирант;
Наталья Павловна Логинова – natalitsa@yandex.ru, д-р мед. наук;
Татьяна Ивановна Горбунова – gorbunova@ios.uran.ru, д-р хим. наук;
Елизавета Сергеевна Наговицина – lizziegreenleaf6@gmail.com, магистрант.

Information about the authors

Sergey V. Gein – gein@iegm.ru, Doctor of Medical Sciences, Professor;
Darya O. Egorova – daryao@rambler.ru, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher;
Nikolay A. Korolev – nicolay.korolyov@outlook.com, Postgraduate Student;
Natalia P. Loginova – natalitsa@yandex.ru, Doctor of Medical Sciences;
Tatyana I. Gorbunova – gorbunova@ios.uran.ru, Doctor of Chemical Sciences;
Elisaveta S. Nagovitsina – lizziegreenleaf6@gmail.com, Master's student.

Вклад авторов:

Гейн С. В. - научное руководство; концепция и дизайн исследования по оценке влияния веществ на иммунитет; анализ полученных результатов; подготовка рукописи.

Егорова Д. О. – научное руководство; концепция и дизайн исследования по биодеструкции хлорбифенилов; анализ полученных результатов; подготовка рукописи.

Королев Н. А. – экспериментальное исследование.

Логина Н. П. – анализ гистологических образцов.

Горбунова Т. И. – синтез ПХБ 12 и смеси Р.

Наговицина Е. С. – экспериментальное исследование.

Contribution of the authors:

Gein S. V. – scientific supervision; concept and design of the study on assessing the effect of substances on immunity; analysis of the obtained results; preparation of the manuscript.

Egorova D. O. – scientific supervision; concept and design of the study on the biodegradation of chlorinated biphenyls; analysis of the obtained results; preparation of the manuscript.

Korolev N. A. – experimental study.

Loginova N. P. – analysis of histological samples.

Gorbunova T. I. – synthesis of PCB 12 and mixture P.

Nagovitsyna E. S. – experimental study.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.