

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco321190>

***Danio rerio* как модель изучения репродуктивных рисков, связанных с воздействием полихлорированных бифенилов на людей (систематический обзор)**

Д.А. Коцур^{1,2}, Т.Ю. Сорокина¹, А.С. Аксёнов¹, В.П. Чашин^{1,3,4,5}¹ Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова, Архангельск, Российская Федерация;² Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. Н.П. Лаверова, Архангельск, Российская Федерация;³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;⁴ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», институт экологии, Москва, Российская Федерация;⁵ Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Выполненный систематический обзор представляет собой результат поиска, критического анализа и синтеза научных данных о влиянии большого класса стойких органических загрязнителей (СОЗ), включая полихлорированные бифенилы (ПХБ), на репродуктивную функцию, постэмбриональную выживаемость и морфофункциональное развитие потомства у аквариумных рыб *Danio rerio*, широко используемых в экспериментальных исследованиях для моделирования канцерогенных, мутагенных и общетоксических эффектов.

Поиск литературы осуществляли в международных научных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed и eLIBRARY.RU в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Всего было идентифицировано 613 статей, из которых отобрали 14 статей для детального анализа. В 11 из 14 публикаций были представлены результаты оценки вредного воздействия ПХБ на репродуктивную систему *Danio rerio*, а в 8 из 14 статей сообщалось о результатах изучения влияния ПХБ на жизнеспособность и постэмбриональное развитие потомства у подвергнутых такому воздействию родительских особей. Отмечено, что вредное влияние ПХБ или их смесей с другими СОЗ на репродуктивную систему самцов *Danio rerio* изучено в гораздо меньшей степени, чем у самок. Передача последующим поколениям рисков морфофункциональных нарушений, связанных с раздельным воздействием ПХБ на родительские особи обоих полов, и дозовая зависимость этих эффектов, судя по опубликованным работам, не получили надлежащей оценки. Нарушения развития потомства изучались в основном в первом поколении после экспозиции родительских особей к смесям СОЗ и ПХБ. Недостаток подобных сведений не позволяет осуществить корректную оценку феномена трансгенерационного наследования рисков морфофункциональных нарушений, связанных с воздействием ПХБ и других гормоноподобных экотоксикантов на организм прародителей.

Результаты выполненного анализа могут быть полезны при планировании экспериментальной количественной оценки для прогнозирования и предотвращения нарушений репродуктивного здоровья человека и здоровья будущих поколений.

Ключевые слова: *Danio rerio*; человек; полихлорированные бифенилы; ПХБ; стойкие органические загрязнители; СОЗ; репродуктивная система; потомство.

Как цитировать:

Коцур Д.А., Сорокина Т.Ю., Аксёнов А.С., Чашин В.П. *Danio rerio* как модель изучения репродуктивных рисков, связанных с воздействием полихлорированных бифенилов на людей (систематический обзор) // Экология человека. 2023. Т. 30, № 4. С. 245–258. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco321190>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco321190>

***Danio rerio* as a model for studying reproductive risks associated with human exposure to polychlorinated biphenils: a systematic review**

Dmitry A. Kotsur^{1,2}, Tatyana Yu. Sorokina¹, Andrey S. Aksenov¹, Valery P. Chashchin^{1,3,4,5}

¹ Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russian Federation;

² N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Arkhangelsk, Russian Federation;

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴ NSE University, Institute of Ecology, Moscow, Russian Federation;

⁵ Northwestern Scientific Center for Hygiene and Public Health, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This review presents the findings of a comprehensive investigation that involved a systematic search, critical analysis, and synthesis of scientific evidence regarding the impact of a broad range of persistent organic pollutants (POPs), including polychlorinated biphenyls (PCBs), on the reproductive functions, postembryonic survival, and morphofunctional development of offspring in the aquarium fish species *Danio rerio*, commonly known as Zebrafish. These fish are extensively utilized in experimental studies to simulate carcinogenic, mutagenic, and general toxic effects.

The literature search was conducted using Web of Science, Scopus, PubMed, and eLIBRARY.RU databases following the PRISMA 2020 recommendations. A total of 613 articles were identified, out of which 14 were selected for detailed analysis. Among them, 11 focused on assessing the impact of PCB exposure on the reproductive system of *Danio rerio*. Additionally, 8 articles reported on the results of studying the effects of parental exposure to PCBs on the viability and postembryonic development of their offspring. The adverse effects of PCBs, either alone or in combination with other POPs, have been studied to a lesser extent in male *Danio rerio* compared to females. Furthermore, the transmission of morphological and functional disorders to subsequent generations resulting from separate parental exposure to PCBs in both sexes, as well as the dose-response relationship, have not been adequately assessed based on the published works. Moreover, developmental disorders in offspring have mostly been studied for the first generation following parental exposure to mixtures of POPs and PCBs. The lack of such information hinders a proper evaluation of the transgenerational risk inheritance phenomenon, specifically regarding the transmission of morphological and functional disorders associated with progenitor exposure to PCBs and other environmental endocrine-disrupting pollutants.

The findings of this analysis can be used for planning experimental quantitative assessments, predicting, and preventing impairments to human reproductive health, and safeguarding the well-being of future generations.

Key words: *Danio rerio*; human; polychlorinated biphenyls; PCBs; persistent organic pollutants; POPs; reproductive system; offspring.

To cite this article:

Kotsur DA, Sorokina TYu, Aksenov AS, Chashchin VP. *Danio rerio* as a model for studying reproductive risks associated with human exposure to polychlorinated biphenils: a systematic review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(4):245–258. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco321190>

ВВЕДЕНИЕ

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) — это группа синтетических веществ (209 конгенеров), представляющих угрозу для здоровья живых организмов и окружающей среды. В XX веке они широко использовались в основном в электротехнической промышленности в качестве теплоизолирующего компонента трансформаторных и моторных масел [1]. ПХБ классифицируются Международным агентством по изучению рака как весьма вероятный для человека канцероген (2A) [2]. Они обладают мутагенным, иммунотоксическим, генотоксическим, гормоноподобным эффектами и могут вызывать нарушения репродуктивных функций и морфофункционального развития потомства [3–6], а также имеют высокую устойчивость в окружающей среде и способны к биоаккумуляции и биомагнификации в пищевых цепях, что создаёт высокий риск вредного воздействия на здоровье людей [7].

В связи с наличием токсических и канцерогенных свойств ПХБ включены в глобальную Стокгольмскую конвенцию Организации Объединённых наций о стойких органических загрязнителях (СОЗ), которая запрещает производство ПХБ и включает меры по сокращению или исключению их из производства [8]. Однако в течение многих лет эти стойкие экотоксиканты продолжают поступать в окружающую среду в результате разливов и утечек из необезвреженных источников в местах захоронения, что создаёт высокие риски их распространения в окружающей среде и связанных с ними нарушений здоровья живых организмов [9–13].

Как известно, ПХБ обладают потенциальным генотоксическим и эпигенетическим эффектами [14], что создаёт предпосылки для передачи риска нарушений здоровья потомству от родительских организмов, подвергшихся вредному воздействию. Недавними исследованиями подтверждено, что пренатальное воздействие конгенера ПХБ 118 в низких концентрациях на беременных самок мышей может вызвать нарушения созревания ооцитов у потомства женского пола [15], а также нарушения сперматогенеза у последующего поколения особей мужского пола [16].

В связи с этим важное значение приобретает экспериментальная оценка вероятностей возникновения подобных эффектов изучаемых токсикантов на репродуктивную систему человека и животных, а также на возможные нарушения морфофункционального развития их потомства. Такие исследования часто проводятся с использованием модельных организмов. В качестве моделирования онтогенеза человека при воздействиях ПХБ используют грызунов различных видов, а также аквариумных рыб *Danio rerio*, которые, помимо высокой генетической схожести с геномом человека, имеют короткую генерацию поколений (2–6 мес), что позволяет в отличие от грызунов существенно сократить время исследований феномена трансгенерационной передачи рисков [17].

Взрослые особи и эмбрионы *Danio rerio* широко используются для моделирования болезней человека, изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Эти рыбы служат популярным модельным организмом для исследований классификации опасности химических загрязнителей. Данные, полученные в модельных экспериментах с *Danio rerio*, применяются для оценки риска нарушений здоровья в человеческой популяции [17–19], в том числе при изучении гендерных различий в ходе воздействия гормоноподобных токсикантов на репродуктивные функции. Так, например, установлено, что обработка рыб 17 α - и 17 β -эстрадиолами приводит к снижению жизнеспособности потомства, ухудшению фертильности и самок, и самок, а также к значительному смещению соотношения полов в сторону самок [20, 21].

Проводились также исследования эмбриотоксического действия диоксино-подобного конгенера ПХБ 126, которое проявлялось снижением жизнеспособности *Danio rerio* и их выживаемости, вызывало уменьшение частоты сердечных сокращений, нарушения развития сердца [22], серьёзные отклонения в развитии (отсутствие плавательного пузыря, деформация позвоночника, образование перикардального отёка, деформация и недоразвитость плавников) [23], отклонения в формировании поджелудочной железы, в частности нарушение развития островков Лангерганса [24]. Обработка эмбрионов *Danio rerio* смесью Арохлор-1254 оказывает выраженный эффект на развитие сетчатки [25], усиливает экспрессию микроРНК 21, что подавляет экспрессию гена *BMPR11* (bone morphogenetic protein receptor II, рецептор белка морфогенеза костной ткани II) и приводит к деформированию позвоночника в процессе развития и нарушению метаболизма кальция [26].

Цель систематического обзора. Поиск и обобщение ранее опубликованных данных об эффектах воздействия полихлорированных бифенилов на репродуктивную систему рыб *Danio rerio*, постэмбриональную выживаемость и морфофункциональное развитие их потомства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведён систематический обзор на основе рекомендаций PRISMA 2020 [27, 28]. Поиск литературы осуществляли в базах данных eLIBRARY.RU, Web of Science, Scopus и PubMed. Были введены следующие поисковые запросы по названию, аннотации, ключевым словам и Keywords Plus: (PCB or PCBs or “polychlorinated biphenyl” or “polychlorinated biphenyls”) and (zebrafish or “*Danio rerio*”). Чтобы не упустить статьи, подходящие для систематического обзора, мы не включали в поисковые запросы ключевое слово «репродуктивное здоровье» (reproductive health) и аналогичные варианты этого ключевого слова. Поэтому, проведя поиск статей по базам данных с использованием поискового запроса,

приведённого выше, мы охватили максимальное количество статей, которые связаны с данным исследовательским вопросом.

Всего идентифицировано 613 статей, соответствующих основному поисковому запросу. Среди них оказались 28 обзорных статей, выявленных с помощью фильтра «review» в базах данных Web of Science и Scopus и фильтров «review», «systematic review», «meta-analysis» в базе данных PubMed. Проведённый анализ аннотаций обзорных статей на их соответствие целям рассматриваемого исследовательского вопроса показал, что такого соответствия не обнаружено, и эти статьи из дальнейшего рассмотрения исключили. После удаления дубликатов других публикаций по всем базам осталось 307 статей, аннотации которых были тщательно изучены на соответствие критериям включения и исключения. Рассматриваемые статьи отбирали, если они соответствовали всем критериям включения, либо отклоняли, если они соответствовали хотя бы одному критерию исключения (рис. 1).

Критерии включения статей:

- исследовательская статья;

- сроки публикации — с 1991 по июнь 2021 года в журнале, индексируемом в Web of Science, и с 1991 по июнь 2022 года в журнале, индексируемом в eLIBRARY.RU, Scopus и/или PubMed;
- предмет исследования — ПХБ, смеси ПХБ и смеси ПХБ с другими СОЗ;
- объект исследования — *Danio rerio*;
- в статье исследуются эффекты на репродуктивную систему рыб *Danio rerio* после воздействия ПХБ или смесей СОЗ с ПХБ и/или эффекты в развитии потомства рыб *Danio rerio* после воздействия ПХБ или смесей СОЗ с ПХБ на родительских особей.

Критерии исключения статей:

- статья является обзорной, но при этом не числится как обзор в научных базах данных;
- ПХБ, смеси ПХБ и смеси ПХБ с другими СОЗ не является предметом исследования;
- *Danio rerio* не являются объектом исследования;
- в статье не исследуются эффекты на репродуктивную систему рыб *Danio rerio* после воздействия ПХБ или смесей СОЗ с ПХБ и/или эффекты в развитии

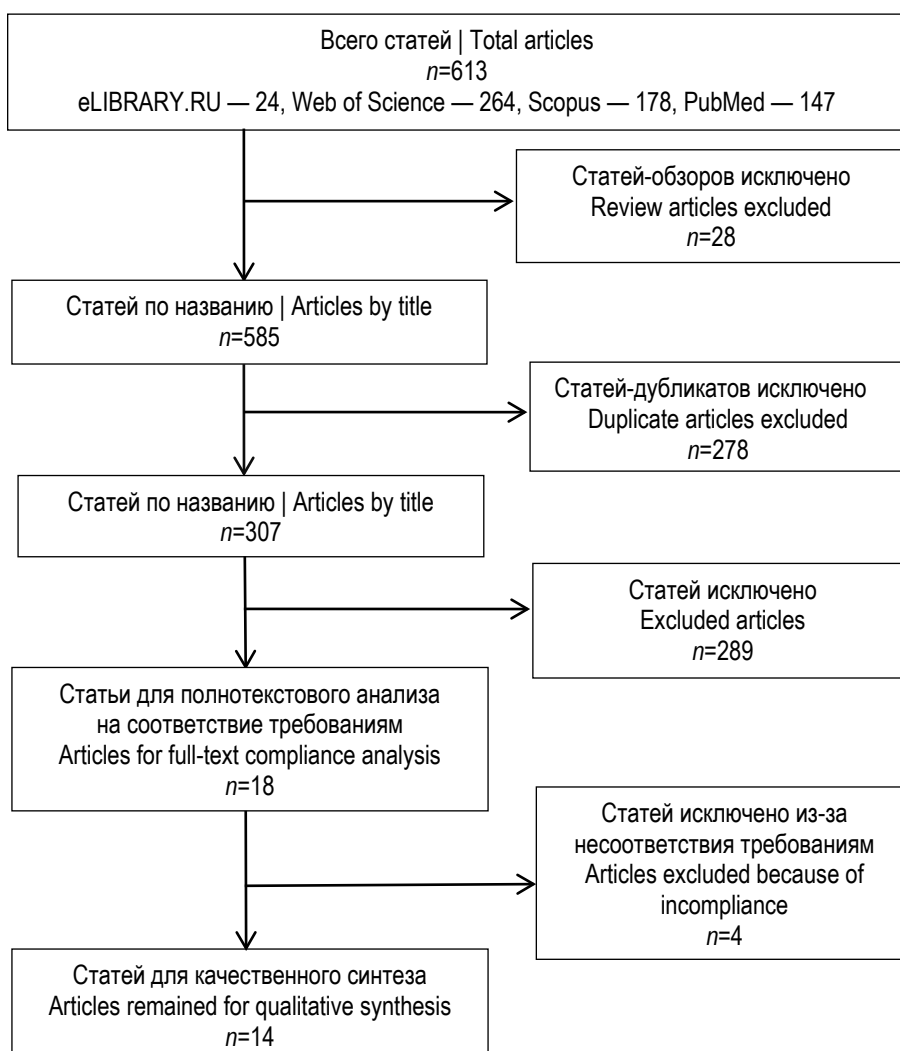


Рис. 1. Блок-схема отбора статей.

Fig. 1. Flow chart of articles selection procedure.

потомства рыб *Danio rerio* после воздействия ПХБ или смесей СОЗ с ПХБ на родительских особей.

После проверки с помощью критериев включения и исключения исключено 290 статей. В процессе детального изучения из оставшихся 18 статей было убрано 4 статьи по следующим причинам:

- нет полного текста в свободном доступе;
- нет результатов исследований эффектов на репродуктивную систему рыб *Danio rerio* после воздействия ПХБ или смесей СОЗ с ПХБ и/или исследований эффектов в развитии потомства рыб *Danio rerio* после воздействия ПХБ или смесей СОЗ с ПХБ на родительских особей.

В окружающей среде ПХБ часто встречаются в смеси с другими СОЗ. Поэтому в выборку включали исследования, в которых были использованы не только отдельные конгенеры ПХБ и их смеси, но и смеси ПХБ с другими СОЗ.

Таким образом, для качественного синтеза осталось 14 статей.

Эффекты от воздействия отдельных конгенов ПХБ на репродуктивную систему *Danio rerio* обнаружены в четырёх статьях, от воздействия смеси конгенов ПХБ — в трёх статьях, а от воздействия смеси СОЗ с ПХБ — в восьми статьях. Причём в одном из исследований испытана не только смесь ПХБ, но и смесь ПХБ с 4,4-дихлордифенилтрихлорметилметаном (ДДТ).

В выбранных для данного систематического обзора статьях нами обнаружено множество данных как по воздействию ПХБ (включая смеси СОЗ, содержащие ПХБ) на репродуктивную систему *Danio rerio*, так и по негативным эффектам на развитие их потомства после обработки ПХБ (включая смеси СОЗ, содержащие ПХБ) родительских особей, поэтому мы разделили полученные результаты на 2 большие группы в соответствии с задачами исследования.

В экспериментах по выбранным статьям использовали следующие смеси конгенов ПХБ:

- смесь из 13 конгенов ПХБ: № 28, 52, 101, 105, 118, 132, 138, 149, 153, 156, 170, 180, 194;
- смесь из 20 конгенов ПХБ: № 41, 51, 58, 60, 68, 78, 91, 99, 104, 112, 115, 126, 143, 153, 169, 173, 184, 188, 190, 193;
- Арохлор 1254;
- смесь из 22 конгенов ПХБ: № 8, 18, 28, 31, 44, 49, 52, 77, 101, 105, 110, 118, 128, 132, 138, 149, 153, 156, 170, 180, 187, 194 и 7 конгенов ПБДЭ (полибромированных дифениловых эфиров): № 28, 47, 99, 100, 153, 183, 209;
- смесь Арохлор 1254 с ДДТ;
- смесь СОЗ, включая ПХБ, экстрагированная из печени налима (*Lota lota*) в озерах Мьёса (61°03' с.ш., 10°44' в.д.) и Лосна (61°41' с.ш. и 10°22' в.д.).

В экспериментах использовали смеси, для которых оценивали совокупный эффект без рассмотрения различий, которые связаны с воздействием отдельных

групп соединений, отличающихся как по токсикокинетическим параметрам, так и по механизму токсического действия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены статьи, которые были выбраны для качественного синтеза согласно критериям включения и исключения [29–42].

В выборку для синтеза качественных доказательств включены публикации, в которых данные ограничены только результатом воздействия ПХБ и/или смесей ПХБ с СОЗ на репродуктивную систему рыб *Danio rerio* без ведения их потомства.

Негативное воздействие на репродуктивную систему исследовали после применения отдельных конгенов ПХБ, смесей конгенов ПХБ либо смесей ПХБ с другими СОЗ в качестве моделирования воздействия экологически значимых смесей СОЗ. Обнаружено 11 эффектов от воздействия ПХБ на репродуктивную систему *Danio rerio*, которые описаны в 10 из 14 анализируемых статей, в том числе:

- изменения в гонадах, выявленных посредством гистологии;
- уменьшение гонадосоматического индекса;
- ухудшение параметров нереста;
- изменение начала полового созревания;
- изменение в соотношении полов при обработке рыб с ранней стадии жизни;
- снижение количества, активности и продолжительности жизни сперматозоидов;
- экспрессия рецептора эстрогена мРНК;
- изменение уровня вителлогенин-подобных белков в гонадах у самок;
- изменение экспрессии генов в гонадах самцов;
- изменение экспрессии генов в гонадах самок;
- нарушение развития гонад у самок (выявлено посредством иммуногистохимии).

Эффекты от воздействия отдельных конгенов ПХБ на репродуктивную систему рыб обнаружены в двух статьях, от воздействия смеси конгенов ПХБ — в трёх статьях, а от воздействия смеси СОЗ с ПХБ — в шести статьях.

Из 11 вышеуказанных эффектов ПХБ на репродуктивную систему самцов обнаружено только 4, а на репродуктивную систему самок — 9 из 11. Установлено, что эффекты воздействия ПХБ, их смесей и смесей СОЗ с ПХБ на репродуктивную систему самцов *Danio rerio* изучены гораздо меньше, чем на женских особей. При этом нами замечено, что самцы намного реже являются объектом исследования по данной тематике, чем самки.

Помимо 11 обнаруженных эффектов, в трёх исследованиях изучали также трансмиссию ПХБ от материнской особи потомству. Во всех трёх случаях показано, что концентрация конгенов ПХБ у самок, участвовавших в нересте после обработки токсиканта, оказалась ниже,

Таблица 1. Статьи, выбранные для качественного синтеза**Table 1.** Articles selected for qualitative synthesis

| Исследуемые исходы и эффекты Studied outcomes and effects | Конгены ПХБ PCB congeners | Источник, год Reference, year |
|---|---|----------------------------------|
| Смертность эмбрионов и мальков после воздействия ПХБ на самок Mortality of embryos and larvae after exposure of females to PCBs | ПХБ PCB: 60, 104, 173, 190 | [29] 1998 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Изменение гонадосоматического индекса у самок поколения F0 Changes in the gonadosomatic index in F0 generation females 2. Изменения в гонадах, выявленных посредством гистологического исследования Changes in the gonads revealed by histology 3. Влияние ПХБ на успешность нереста Effect of PCBs on spawning success 4. Выживаемость поколения F1 после воздействия смеси ПХБ на поколение F0 Survival of the F1 generation after exposure of the F0 generation to a mixture of PCBs | Смесь из 20 конгенов ПХБ PCB congeners mix 20 | [30] 1998 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Смертность эмбрионов и мальков после воздействия ПХБ на самок Mortality of embryos and larvae after exposure to PCBs among females 2. Влияние ПХБ на сроки вылупления Effect of PCBs on hatching timing 3. Экспрессия рецептора эстрогена мРНК Expression of estrogen mRNA receptor 4. Изменения в гонадах, выявленных посредством гистологического исследования Changes in the gonads revealed by a histologic study | ПХБ PCB: 60, 104, 190 | [31] 1999 |
| Смертность эмбрионов и мальков после воздействия ПХБ на самок Mortality of embryos and larvae after exposure to PCBs among females | ПХБ PCB: 60, 104, 173, 190, 112, 126, 143, 173, 184; 4'-ОН-ПХБ30 4'-ОН-PCB30, 3'-ОН-ПХБ61 3'-ОН-PCB61 | [32] 2000 |
| Изменение количества, активности и продолжительности жизни сперматозоидов Changes in the number, activity and lifespan of spermatozoa | Арохлор 1254, смесь Арохлор 1254 с ДДТ Arochlor 1254, mixture of Arochlor 1254 with DDT | [33] 2004 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Влияние смеси СОЗ после обработки рыб на ранней стадии жизни на соотношение полов Effects of POPs mixture after treatment of fish at an early stage of life on the sex ratio 2. Влияние СОЗ на начало полового созревания Effect of POPs on the onset of puberty 3. Влияние СОЗ на экспрессию генов в гонадах самцов Effect of POPs on gene expression in male gonads | Смесь СОЗ, включая ПХБ, экстрагированная из печени налима (<i>Lota lota</i>) в озёрах Мьёса и Лосна Mixture of POPs, including PCBs, extracted from liver of burbot sampled from lakes Mjøsa and Losna | [34] 2009 |
| Влияние СОЗ на экспрессию генов в гонадах самок Effect of POPs on gene expression in female gonads | Смесь СОЗ, включая ПХБ, экстрагированная из печени налима (<i>Lota lota</i>) в озёрах Мьёса и Лосна Mixture of POPs, including PCBs, extracted from liver of burbot sampled from lakes Mjøsa and Losna | [35] 2010 |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Смертность эмбрионов и мальков после воздействия ПХБ на родительские особи Mortality of embryos and larvae after parental exposure to PCBs 2. Влияние смеси СОЗ после обработки рыб на ранней стадии жизни на соотношение полов Effects of POPs mixture after treatment of fish on an early stage of life on the sex ratio 3. Влияние смеси СОЗ на соотношение полов в потомстве Effects of POPs mixture on the sex ratio in the offspring 4. Влияние СОЗ на начало полового созревания Effects of POPs on the onset of puberty 5. Влияние СОЗ на онтогенез потомства (масса, длина тела) Effects of POPs on the ontogeny of offspring (weight, body length) | Смесь СОЗ, включая ПХБ, экстрагированная из печени налима (<i>Lota lota</i>) в озёрах Мьёса и Лосна Mixture of POPs, including PCBs, extracted from liver of burbot sampled from lakes Mjøsa and Losna | [36] 2011 |

Окончание табл. 1

End of the Table 1

| Исследуемые исходы и эффекты Studied outcomes and effects | Конгенеры ПХБ PCB congeners | Источник, год Reference, year |
|---|---|----------------------------------|
| 1. Влияние ПХБ на гонадосоматический индекс Effects of PCBs on the gonadosomatic index 2. Влияние ПХБ на параметры нереста Effects of PCBs on spawning parameters 3. Изменения в гонадах, выявленных посредством гистологического исследования Changes in the gonads revealed by a histologic study 4. Выживаемость поколения F1 после воздействия смеси ПХБ на поколение F0 Survival of the F1 generation after exposure of the F0 generation to a mixture of PCBs | Смесь из 13 конгенов ПХБ PCB congeners mix 13 | [37] 2011 |
| 1. Изменения в гонадах после воздействия СОЗ, найденные с помощью гистологического исследования Changes in gonads after exposure to POPs assessed using histology 2. Влияние СОЗ на развитие гонад, выявленные посредством иммуногистохимии, у поколения F0 Effects of POPs on gonadal development revealed by immunohistochemistry in the F0 generation 3. Влияние СОЗ на развитие гонад у поколения F1 Effects of POPs on the development of gonads in the F1 generation | Смесь СОЗ, включая ПХБ, экстрагированная из печени налима (<i>Lota lota</i>) в озёрах Мьёса и Лосна Mixture of POPs, including PCBs, extracted from liver of burbot sampled from lakes Mjøsa and Losna | [38] 2012 |
| 1. Влияние ПХБ на вероятность нереста, количество икры и нормы оплодотворения Effects of PCBs on spawning probability, egg quantity and fertilization rates 2. Выживаемость поколения F1 после воздействия смеси ПХБ на поколение F0 Survival of the F1 generation after exposure to a mixture of PCBs on the F0 generation | Смесь из 22 конгенов ПХБ и 7 конгенов ПБДЭ Mixture of 22 PCB congeners and 7 PBDE congeners | [39] 2018 |
| 1. Изменение гонадосоматического индекса у самок F0 Changes in the gonadosomatic index in F0 females 2. Изменение уровня вителлогенин-подобных белков в гонадах у самок F0 Changes in the level of vitellogenin-like proteins in the gonads of F0 females | ПХБ PCB 77 | [40] 2019 |
| 1. Влияние смеси на поведение потомства Behavioral effects of the mixture on the offspring 2. Влияние смеси на развитие габенулы в мозге у потомства Effects of the mixture on the development of habenula in the offspring brain 3. Влияние смеси на экспрессию генов в потомстве Effects of mixture on gene expression in offspring | Смесь из 22 конгенов ПХБ и 7 конгенов ПБДЭ Mixture of 22 PCB congeners and 7 PBDE congeners | [41] 2019 |
| Влияние смеси ПХБ и ПБДЭ на изменение метаболизма липидов, нарушение функции митохондрий и нейротрансмиссию в мозге рыб F2 после обработки рыб F0 Effects of PCB/PBDE mixture on lipid metabolism alteration, mitochondrial dysfunction and neurotransmission in F2 fish brain after F0 fish treatment | Смесь из 22 конгенов ПХБ и 7 конгенов ПБДЭ Mixture of 22 PCB congeners and 7 PBDE congeners | [42] 2021 |

Примечание: ПХБ — полихлорированные бифенилы, СОЗ — стойкие органические загрязнители, ПБДЭ — полибромированные дифениловые эфиры, ДДТ — 4,4-дихлордифенилтрихлорметилметан.

Note: PCB — polychlorinated biphenyls, POP — persistent organic pollutants, PBDE — polybrominated diphenyl ethers, DDT — 4,4-dichlorodiphenyltrichloromethylmethane.

чем у самок, не участвовавших в нересте при обработке идентичной концентрацией ПХБ. Кроме того, самки, получившие наиболее высокую концентрацию ПХБ, произвели икру с повышенной их концентрацией по сравнению с самками, обработанными наиболее низкой дозой ПХБ [37, 41, 43].

Обнаружено 8 исследуемых эффектов ПХБ (которые были описаны в 10 из анализируемых 14 статей) на выживание и развитие потомства обработанных родительских особей рыб:

- смертность эмбрионов и мальков после воздействия ПХБ на родительские особи;

- изменение сроков вылупления;
- нарушения в развитии мозга (изменение метаболизма липидов, нейротрансмиссии, нарушение функции митохондрий, развития габенулы);
- изменение поведения потомства;
- изменение экспрессии генов в потомстве;
- изменение соотношения полов в потомстве;
- нарушения онтогенеза потомства (масса, длина тела);
- нарушение развития гонад.

Эффекты от воздействия отдельных конгенеров ПХБ на развитие потомства *Danio rerio* после обработки родительских особей обнаружены в трёх статьях, от воздействия смеси конгенеров ПХБ — в двух статьях, а от воздействия смеси СОЗ с ПХБ — в пяти статьях.

В целом воздействие ПХБ на выживаемость и развитие потомства обработанных *Danio rerio* мало изучено: из 8 эффектов воздействия ПХБ — только 2:

- смертность эмбрионов и мальков после воздействия ПХБ на родительские особи;
- изменение сроков вылупления.

Остальные эффекты были изучены только для воздействия смесей СОЗ с ПХБ, что не позволяет сделать выводы, характеризующие специфическое влияние ПХБ на морфофункциональное развитие потомства и вероятность наследования рисков нарушений в последующих поколениях.

В настоящем обзоре мы не смогли представить полученные результаты в виде количественных данных, так как абсолютное большинство данных оформлено в виде графических материалов с подробным описанием. Поэтому полученные результаты представлены в виде качественных данных с частотой встречаемости в статьях, чтобы произвести оценку риска их предвзятости и достоверности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение результатов выполненного синтеза качественных доказательств по оценке вредного влияния ПХБ на репродуктивную систему и морфофункциональное развитие потомства с использованием модельного вида рыб *Danio rerio* имеет ряд ограничений.

По результатам синтеза качественных доказательств, представленных в опубликованных к настоящему времени исследованиях вредного влияния ПХБ на репродуктивную функцию *Danio rerio*, установлено, что эта группа экотоксикантов способна нарушать развитие и созревание ооцитов, что проявляется в замедлении увеличения доли зрелых и вителлогенных фолликулов и уменьшения доли кортикальных альвеолярных и перинуклеолярных фолликулов в сопровождении фолликулярной атрезии и апоптоза [30, 31, 37, 38]. Вероятно, это служит основными причинами снижения гонадосоматического индекса у самок за счёт уменьшения массы гонад [30, 37, 40]. Очевидно,

что этот эффект может проявляться в сокращении количества икры при нересте и оплодотворённой икры [30, 37, 39], что также подтверждено в вышеупомянутых исследованиях. Вредное влияние ПХБ проявляется и в снижении содержания вителлогенин-подобных белков, необходимых для развития гонад у самок, и в задержке их полового созревания [40]. У самцов вредные эффекты ПХБ обнаруживаются в виде нарушения развития гонад, что может повлиять на процесс сперматогенеза, в частности снижение концентрации сперматозоидов в период нереста, их активности и жизнеспособности [33]. Возможно, это могло быть вызвано задержкой развития сперматогоний и возникновением некротических клеток в молоках, что было обнаружено гистологическими исследованиями [31]. При наличии достаточных доказательств нарушений созревания и развития ооцитов и функциональности гонад у самок в результате воздействия ПХБ имеется недостаточно научных данных о репродуктивных нарушениях у самцов. В доступной литературе обнаружены лишь единичные исследования нарушений сперматогенеза.

По результатам синтеза данных, представленных в виде доказанных эффектов ПХБ на развитие потомства после обработки родительских особей, установлено следующее. Обработка родительских особей ПХБ путём микроинъекции приводит к значительному увеличению смертности эмбрионов и личинок [29, 31, 32]. Этот эффект многократно подтверждён в выборке исследований, включённых в систематический обзор. Поэтому риск предвзятости таких данных оценивается низко, а достоверность — достаточно высока. Нарушение жизнеспособности потомства особенно ярко выражено при влиянии конгенеров ПХБ, которые обладают гормоноподобным действием, являясь агонистами эстрогена [29]. В то же время обработка родительских особей смесями ПХБ, а также смесями СОЗ с ПХБ не приводит к острому эмбриотоксическому эффекту [30, 37, 39]. Таким образом, есть вероятность, что парентеральная экспозиция к ПХБ путём микроинъекции вызывает наиболее выраженный эффект по сравнению с экспонированием пероральным путём. Микроинъекционный способ воздействия является по своей сути сильным травмирующим фактором и может вызвать не связанные с токсическими свойствами ПХБ нарушения целостности эмбрионов, особенно при внутрибрюшинном введении, в то время как пероральная экспозиция физиологически наиболее релевантна и менее опасна [44]. Нельзя исключить, что применение травмирующего способа введения ПХБ могло быть одной из причин отмеченной в ряде исследований задержки вылупления потомства, поскольку смесь ПХБ, введённая перорально в родительские особи, такого эффекта не вызвала. Общим недостатком изучения репродуктивной токсичности ПХБ с использованием экспериментальных животных является отсутствие публикаций по количественной оценке рисков морфофункциональных нарушений у потомства, передающихся через несколько поколений после воздействия

ПХБ на организм прародителей. В рамках данного обзора обнаружено крайне мало данных об онтогенезе потомства, протекающем после воздействия ПХБ на прародителей, где риск предвзятости оценивается очень высоко, а достоверность вызывает сомнения. Исследования подобного рода в дефиците во многом из-за их высокой длительности, поэтому есть немалый риск получения недостоверных данных. Результаты исследований по оценке кумулятивных эффектов на развитие потомства с учётом экспозиции отдельно самцов также не обнаружены.

В результатах отобранных исследований не найдено каких-либо данных о механизме воздействия ПХБ на репродуктивную систему у *Danio rerio*. Эти данные могли бы наглядно показать риски, связанные с вредным воздействием ПХБ на репродуктивную систему человека. В отчётах программы мониторинга АМАР (Arctic Monitoring and Assessment Programme) за 2015 год упоминаются исследования, где связывали концентрацию ПХБ в пробах крови матерей с неблагоприятными исходами родов [45].

Известно, что в период с 2001 по 2007 год в Чукотском автономном округе проводились исследования концентраций ПХБ в крови у матерей и пуповинной крови их детей. В ходе исследований отбирали образцы крови у 17 матерей и 17 образцов пуповинной крови их младенцев, которые родились в прибрежном районе Чукотки в 2001–2002 гг. Затем спустя 5 лет были отобраны образцы крови тех же самых женщин и их пятилетних детей. Результаты показали, что в крови женщин в 2001–2002 гг. концентрация ряда конгенов ПХБ была выше, чем в крови тех же женщин спустя 5 лет. В то же время концентрация конгенов ПХБ в пуповинной крови новорождённых оказалась ниже, чем в крови у тех же детей через пять лет при той же композиции конгенов ПХБ для всех образцов крови, что, по-видимому, связано с ускоренным выведением этих жирорастворимых экотоксикантов из материнского организма с молоком и накоплением их в организме детей при грудном вскармливании [45, 46]. В 2001–2002 гг. проводили анкетирование 126 беременных женщин, а также отбирали у них пробы крови. Почти у четверти опрошенных женщин отмечены беременности с неблагоприятными исходами, в том числе преждевременные роды, мертворождение и врождённые пороки развития у новорождённых детей. Обнаружено, что в крови у матерей, у которых были неблагоприятные исходы родов, концентрация ПХБ оказалась выше, чем у матерей с нормально перенесёнными родами. Кроме того, матери с наиболее высокими уровнями ПХБ в крови чаще рожали девочек, чем мальчиков. Отмечено, что матери мальчиков в среднем имели более низкие уровни ПХБ и СОЗ в крови, чем матери, у которых преобладали рождения девочек [47].

Обсуждение результатов этих наблюдений не позволило авторам определить исследования, имеющие доказательную силу при отсутствии информации о механизмах

воздействия ПХБ на репродуктивную систему живых организмов. При наличии таких данных было бы гораздо легче проводить оценку наследуемых рисков, которая имеет огромное значение для достижения устойчивого демографического развития населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях, а также для работников, занятых в производствах с вредными для репродуктивного здоровья условиями труда. А на основе оценки наследуемых рисков возможно разработать новые гендерно-специфичные и научно-обоснованные подходы по управлению этими рисками, что позволит, в частности, принимать эффективные и целенаправленные меры по уменьшению количества неблагоприятных исходов беременностей, снижению перинатальной и младенческой смертности, а также отказаться от формального запрета на «вредные» профессии для женщин в случаях доказанной передачи подобных рисков исключительно или преимущественно через мужской организм. Кроме того, подобные результаты могут быть полезны в сельскохозяйственном животноводстве и рыбоводстве при планировании управляемого соотношения в потомстве особей мужского и женского полов для достижения оптимальной продуктивности выращиваемых популяций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе детального анализа статей, отобранных для систематического обзора, изучены различные виды негативных эффектов полихлорированных бифенилов на *Danio rerio*. При этом имеющиеся доказательства вредных эффектов полихлорированных бифенилов на репродуктивную систему самцов не позволяют в полной мере оценить риски нарушений постэмбриональной жизнеспособности и морфофункционального развития потомства, а также количественно оценить кумулятивные эффекты при разной экспозиции самцов и самок, что необходимо учитывать при использовании результатов экспериментальных исследований для оценки и управления этими рисками для человеческой популяции. Доступные для систематического анализа публикации не содержат корректных экспериментальных оценок феномена наследования рисков, связанных с известными генетическими и эпигенетическими эффектами от воздействия полихлорированных бифенилов и других стойких органических загрязнителей на женские и мужские родительские особи.

Результаты выполненного систематического анализа могут быть полезны для разработки рекомендаций по экспериментальной количественной оценке, прогнозированию и управлению рисками нарушений репродуктивного здоровья человека и здоровья будущих поколений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО / ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов: Д.А. Коцур — постановка исследовательского вопроса обзора, сбор материала, сортировка и анализ данных, написание и редактирование рукописи; Т.Ю. Сорокина, А.С. Аксенов, В.П. Чашин — сортировка и анализ данных, редактирование рукописи. Все авторы прочитали текст и согласились с опубликованной версией рукописи.

Authors' contributions: D.A. Kotsur — formulation of the research question of the review, collection of material, sorting and analysis of data, writing and editing the manuscript, T.Yu. Sorokina, A.S. Aksenov, V.P. Chashchin — data sorting and analysis, manuscript editing. All

authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Финансирование. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-20076).

Funding sources. This work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project N 22-15-20076).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов, который мог бы повлиять на написание данной статьи.

Competing interests. The authors report no conflicts of interest that could affect the writing of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hu D., Hornbuckle K.C. Inadvertent polychlorinated biphenyls in commercial paint pigments // *Environ Sci Technol.* 2010. Vol. 44, N 8. P. 2822–2827. doi: 10.1021/es902413k
- <https://publications.iarc.fr/> [Internet]. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement. 1987. Vol. 7 [дата обращения: 29.01.2023]. Доступ по ссылке: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-IARC-Monographs-Volumes-1%E2%80%9342-1987>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ATSDR case studies in environmental medicine. Polychlorinated biphenyls (PCBs) toxicity [Internet]. 2016. P. 90 [дата обращения: 10.02.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/pcb/docs/pcb.pdf>
- Hayes M.A., Safe S.H., Armstrong D., Cameron R.G. Influence of cell proliferation on initiating activity of pure polychlorinated biphenyls and complex mixtures in resistant hepatocyte in vivo assays for carcinogenicity // *J Natl Cancer Inst.* 1985. Vol. 74, N 5. P. 1037–1041. doi: 10.1093/jnci/74.5.1037
- Silberhorn E.M., Glauert H.P., Robertsson L.W. Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs // *Crit Rev Toxicol.* 1990. Vol. 20, N 6. P. 440–496. doi: 10.3109/10408449009029331
- Tryphonas H., Luster M.I., Schiffman G., et al. Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys // *Fundam Appl Toxicol.* 1991. Vol. 16, N 4. P. 639–648. doi: 10.1093/toxsci/16.4.773
- AMAP Assessment 2016: chemicals of emerging arctic concern. In: Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). Oslo : AMAP, 2017. P. xvi + 353 [дата обращения: 29.01.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.amap.no/documents/doc/amap-assessment-2016-chemicals-of-emerging-arctic-concern/1624>
- UNEP, 2015 [Internet]. Expert Meeting on the Effectiveness Evaluation of Implementation of the Stockholm Convention for PCB and Sixth Meeting of the Advisory Committee of the PCB Elimination Network (PEN). In: Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. Geneva : 2015. P. 40 [дата обращения: 15.01.2023]. Доступ по ссылке: <http://chm.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PCB/Meetings/6thmeetingPENAdvisoryCommittee/tabid/4779/Default.aspx>
- Nogales B., Moore E.R., Llobet-Brossa E., et al. Combined use of 16S ribosomal DNA and 16S rRNA to study the bacterial community of polychlorinated biphenyl-polluted soil // *Appl Environ Microbiol.* 2001. Vol. 67, N 4. P. 1874–1884. doi: 10.1128/AEM.67.4.1874-1884.2001
- Di Lenola M., Caracciolo A.B., Grenni P., et al. Effects of apirolio addition and alfalfa and compost treatments on the natural microbial community of a historically PCB-contaminated soil // *Water Air Soil Pollution.* 2018. Vol. 229. P. 143. doi: 10.1007/s11270-018-3803-4
- Lakhmanov D., Varakina Yu., Aksenov A., et al. Persistent organic pollutants (POPs) in fish consumed by the indigenous peoples from Nenets Autonomous Okrug // *Environments.* 2020. Vol. 7, N 3. P. 14. doi: 10.3390/environments7010003
- Varakina Y., Lakhmanov D., Aksenov A., et al. Concentrations of persistent organic pollutants in women's serum in the European Arctic Russia // *Toxics.* 2021. Vol. 9, N 1. P. 12. doi: 10.3390/toxics9010006
- Tehrani R., Van A.B. Hydroxylated polychlorinated biphenyls in the environment: sources, fate, and toxicities // *Environ Sci Pollut Res Int.* 2014. Vol. 21, N 10. P. 6334–6345. doi: 10.1007/s11356-013-1742-6
- He Q.L., Zhang L., Liu S.Z. Effects of polychlorinated biphenyls on animal reproductive systems and epigenetic modifications // *Bull Environ Contam Toxicol.* 2021. Vol. 107, N 3. P. 398–405. doi: 10.1007/s00128-021-03285-6
- He Q.L., Wei X.Y., Han X.Y., et al. Effects of 2, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl exposure during pregnancy on epigenetic imprinting and maturation of offspring's oocytes in mice // *Arch Toxicol.* 2019. Vol. 93, N 9. P. 2575–2592. doi: 10.1007/s00204-019-02529-z
- He Q.L., Lyu T.Q., Zhang Y.T., et al. Effects of intrauterine exposure to 2, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl on the reproductive system and sperm epigenetic imprinting of male offspring // *Journal of applied toxicology.* 2020. Vol. 40, N 10. P. 1396–1409. doi: 10.1002/jat.3992
- Canadian Council on Animal Care Conseil canadien de protection des animaux. CCAC guidelines: Zebrafish and other small, warm-water laboratory fish. Ottawa: 2020. P. iv + 104 [дата обращения: 21.12.2022]. Доступ по ссылке: https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC_Guidelines-Zebrafish_and_other_small_warm-water_laboratory_fish.pdf

18. Беляева Н.Ф., Каширцева В.Н., Медведева Н.В., и др. Зебрафиш как модель в биомедицинских исследованиях // Биомедицинская химия. 2010. Т. 56, № 1. С. 120–131. doi: 10.18097/PBMC20105601120
19. Козикова Л.В., Полтева Е.А., Лохматова С.А. Зебрафиш (*Danio rerio*) — модельный объект для изучения биологии развития и тест-система экологических рисков // Генетика и разведение животных. 2016. № 2. С. 13–18.
20. Xu H., Yang J., Wang Y., et al. Exposure to 17alpha-ethynylestradiol impairs reproductive functions of both male and female zebrafish (*Danio rerio*) // Aquat Toxicol. 2008. Vol. 88, N 1. P. 1–8. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.01.020
21. Brion F., Tyler C.R., Palazzi X., et al. Impacts of 17beta-estradiol, including environmentally relevant concentrations, on reproduction after exposure during embryo-, larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*) // Aquat Toxicol. 2004. Vol. 68, N 3. P. 193–217. doi: 10.1016/j.aquatox.2004.01.022
22. Liu H., Nie F.-H., Lin H.Y., et al. Developmental toxicity, EROD, and CYP1A mRNA expression in zebrafish embryos exposed to dioxin-like PCB126 // Environ Toxicol. 2016. Vol. 31, N 2. P. 201–210. doi: 10.1002/tox.22035
23. Liu H., Gooneratne R., Huang X., et al. A rapid in vivo zebrafish model to elucidate oxidative stress mediated PCB126-induced apoptosis and developmental toxicity // Free Radic Biol Med. 2015. Vol. 84. P. 91–102. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.002
24. Timme-Laragy A.R., Sant K.E., Rousseau M.E., Dilorio P.J. Deviant development of pancreatic beta cells from embryonic exposure to PCB-126 in zebrafish // Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2015. Vol. 178. P. 25–32. doi: 10.1016/j.cbpc.2015.08.012
25. Zhang X., Hong Q., Yang L., et al. PCB1254 exposure contributes to the abnormalities of optomotor responses and influence of the photoreceptor cell development in zebrafish larvae // Ecotoxicol Environ Saf. 2015. Vol. 118. P. 133–138. doi: 10.1016/j.ecoenv.2015.04.026
26. Ju L., Zhou Z., Jiang B., et al. MiR-21 is involved in skeletal deficiencies of zebrafish embryos exposed to polychlorinated biphenyls // Environ Sci Pollut Res Int. 2017. Vol. 24, N 1. P. 886–891. doi: 10.1007/s11356-016-7874-8
27. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // BMJ. 2021. Vol. 372. P. 71. doi: 10.1136/bmj.n71
28. Починкова П.А., Горбатова М.А., Наркевич А.Н., Гржибовский А.М. Обновленные краткие рекомендации по подготовке и представлению систематических обзоров: что нового в PRISMA-2020? // Морская медицина. 2022. Т. 8, № 2. С. 88–101. doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
29. Billsson K., Westerlund L., Tysklind M., Olsson P.-E. Developmental disturbances caused by polychlorinated biphenyls in zebrafish (*Brachydanio rerio*) // Marine Environmental Research. 1998. Vol. 46, N 1-5. P. 461–464. doi: 10.1016/S0141-1136(97)00041-X
30. Orn S., Andersson P.L., Förlin L., et al. The impact on reproduction of an orally administered mixture of selected PCBs in zebrafish (*Danio rerio*) // Arch Environ Contam Toxicol. 1998. Vol. 35, N 1. P. 52–57. doi: 10.1007/s002449900348
31. Olsson P.E., Westerlund L., Teh S.J., et al. Effects of maternal exposure to estrogen and PCB on different life stages of zebrafish (*Danio rerio*) // Ambio. 1999. Vol. 28, N 1. P. 100–106.
32. Westerlund L., Billsson K., Andersson P.L., et al. Early life-stage mortality in zebrafish (*Danio rerio*) following maternal exposure to polychlorinated biphenyls and estrogen // Environmental toxicology. 2000. Vol. 19, N 6. P. 1582–1588. doi: 10.1002/etc.5620190615
33. Njiwa J.R., Müller P., Klein R. Binary mixture of DDT and Arochlor1254: effects on sperm release by *Danio rerio* // Ecotoxicol Environ Saf. 2004. Vol. 58, N 2. P. 211–219. doi: 10.1016/j.ecoenv.2003.11.003
34. Nourizadeh-Lillabadi R., Lyche J.L., Almaas C., et al. Transcriptional regulation in liver and testis associated with developmental and reproductive effects in male Zebrafish exposed to natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) // J Toxicol Environ Health A. 2009. Vol. 72, N 3-4. P. 112–130. doi: 10.1080/15287390802537255
35. Lyche J.L., Nourizadeh-Lillabadi R., Almaas C., et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (pop) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene expression associated with steroid hormones and obesity in female Zebrafish // J Toxicol Environ Health A. 2010. Vol. 73, N 15. P. 1032–1057. doi: 10.1080/15287394.2010.481618
36. Berg V., Lyche J.L., Karlsson C., et al. Accumulation and effects of natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) in Zebrafish after two generations of exposure // J Toxicol Environ Health A. 2011. Vol. 74, N 7-9. P. 407–423. doi: 10.1080/15287394.2011.550455
37. Daouk T., Larcher T., Roupsard F., et al. Long-term food-exposure of zebrafish to PCB mixtures mimicking some environmental situations induces ovary pathology and impairs reproduction ability // Aquat Toxicol. 2011. Vol. 105, № 3-4. P. 270–278. doi: 10.1016/j.aquatox.2011.06.021
38. Kraugerud M., Doughty R.W., Lyche J.L., et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (POPs) suppress ovarian follicle development, liver vitellogenin immunostaining and hepatocyte proliferation in female zebrafish (*Danio rerio*) // Aquat Toxicol. 2012. Vol. 116-117. P. 16–23. doi: 10.1016/j.aquatox.2012.02.031
39. Horri K., Alfonso S., Cousin X., et al. Fish life-history traits are affected after chronic dietary exposure to an environmentally realistic marine mixture of PCBs and PBDEs // Sci Total Environ. 2018. Vol. 610-611. P. 531–545. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.083
40. Quintaneiro C., Soares A.M.V.M., Costa D., Monteiro M.S. Effects of PCB-77 in adult zebrafish after exposure during early life stages // J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2019. Vol. 54, N 5. P. 478–483. doi: 10.1080/10934529.2019.1568793
41. Alfonso S., Blanc M., Joassard L., et al. Examining multi- and transgenerational behavioral and molecular alterations resulting from parental exposure to an environmental PCB and PBDE mixture // Aquat Toxicol. 2019. Vol. 208. P. 29–38. doi: 10.1016/j.aquatox.2018.12.021
42. Blanc M., Alfonso S., Bégout M.L., et al. An environmentally relevant mixture of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenylethers (PBDEs) disrupts mitochondrial function, lipid metabolism and neurotransmission in the brain of exposed zebrafish and their unexposed F2

- offspring // *Sci Total Environ*. 2021. Vol. 754. P. 142097. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.142097
43. Arnoldsson K., Halden A.N., Norrgren L., Haglund P. Retention and maternal transfer of environmentally relevant polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in zebrafish (*Danio rerio*) after dietary exposure // *Environ Toxicol Chem*. 2012. Vol. 31, N 4. P. 804–812. doi: 10.1002/etc.1750
44. Tan Y., Sun D., Huang W., Cheng S.H. Mechanical modeling of biological cells in microinjection // *IEEE Trans Nanobioscience*. 2008. Vol. 7, N 4. P. 257–266. doi: 10.1109/TNB.2008.2011852
45. AMAP Assessment 2015: human health in the Arctic. In: *Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP)*. Oslo :
- AMAP, 2015. P. vii + 165 [дата обращения: 29.01.2023]. Доступ по ссылке: <https://www.amap.no/documents/doc/Amapassessment-2015-Humanhealth-in-the-Arctic/1346>
46. Дударев А.А., Чупахин В.С., Иванова З.С., Лебедев Г.Б. Содержание стойких токсичных веществ в крови коренных жителей прибрежной Чукотки и инфекционная заболеваемость их детей // *Гигиена и санитария*. 2011. Т. 90, № 4. С. 26–30.
47. Дударев А.А., Чупахин В.С. Оценка влияния экспозиции к стойким токсичным веществам на исход беременности, соотношение полов новорожденных и менструальный статус коренных жительниц Чукотки // *Гигиена и санитария*. 2014. Т. 93, № 1. С. 36–40.

REFERENCES

- Hu D, Hornbuckle KC. Inadvertent polychlorinated biphenyls in commercial paint pigments. *Environ Sci Technol*. 2010;44(8):2822–2827. doi: 10.1021/es902413k
- <https://publications.iarc.fr/> [Internet]. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. In: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement*. 1987. Vol. 7 [cited 29 Jan 2023]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-Iarc-Monographs-Volumes-1%E2%80%9342-1987>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *ATSDR case studies in environmental medicine. Polychlorinated biphenyls (PCBs) toxicity* [Internet]. 2016. P. 90 [cited 10 Feb 2023]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/pcb/docs/pcb.pdf>
- Hayes MA, Safe SH, Armstrong D, Cameron RG. Influence of cell proliferation on initiating activity of pure polychlorinated biphenyls and complex mixtures in resistant hepatocyte in vivo assays for carcinogenicity. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(5):1037–1041.
- Silberhorn EM, Glauert HP, Robertsson LW. Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs. *Crit Rev Toxicol*. 1990;20(6):440–496. doi: 10.3109/10408449009029331
- Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G. Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys. *Fundam Appl Toxicol*. 1991;16(4):639–648. doi: 10.1093/toxsci/16.4.773
- AMAP Assessment 2016: chemicals of emerging arctic concern. In: *Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP)*. Oslo: AMAP; 2017. P. xvi + 353 [cited 29 Jan 2023]. Available from: <https://www.amap.no/documents/doc/amap-assessment-2016-chemicals-of-emerging-arctic-concern/1624>
- UNEP, 2015 [Internet]. Expert Meeting on the Effectiveness Evaluation of Implementation of the Stockholm Convention for PCB and Sixth Meeting of the Advisory Committee of the PCB Elimination Network (PEN). In: *Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants*. Geneva; 2015:40 [cited 15 Jan 2023]. Available from: <http://chm.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PCB/Meetings/6thmeetingPENAdvisoryCommittee/tabid/4779/Default.aspx>
- Nogales B, Moore ER, Llobet-Brossa E, et al. Combined use of 16S ribosomal DNA and 16S rRNA to study the bacterial community of polychlorinated biphenyl-polluted soil. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(4):1874–1884. doi: 10.1128/AEM.67.4.1874-1884.2001
- Di Lenola M, Caracciolo AB, Grenni P, et al. Effects of apirolio addition and alfalfa and compost treatments on the natural microbial community of a historically PCB-contaminated soil. *Water Air Soil Pollution*. 2018;229:143. doi: 10.1007/s11270-018-3803-4
- Lakhmanov D, Varakina Yu, Aksenov A, et al. Persistent organic pollutants (POPs) in fish consumed by the indigenous peoples from Nenets Autonomous Okrug. *Environments*. 2020;7(3):14. doi: 10.3390/environments7010003
- Varakina Y, Lakhmanov D, Aksenov A, et al. Concentrations of persistent organic pollutants in women's serum in the European Arctic Russia. *Toxics*. 2021;9(1):12. doi: 10.3390/toxics9010006
- Tehrani R, Van AB. Hydroxylated polychlorinated biphenyls in the environment: sources, fate, and toxicities. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;21(10):6334–6345. doi: 10.1007/s11356-013-1742-6
- He QL, Zhang L, Liu SZ. Effects of polychlorinated biphenyls on animal reproductive systems and epigenetic modifications. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2021;107(3):398–405. doi: 10.1007/s00128-021-03285-6
- He QL, Wei XY, Han XY, et al. Effects of 2, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl exposure during pregnancy on epigenetic imprinting and maturation of offspring's oocytes in mice. *Arch Toxicol*. 2019;93(9):2575–2592. doi: 10.1007/s00204-019-02529-z
- He QL, Lyu TQ, Zhang YT, Wang HQ, Zhou Q, Zhang JM, Liu YY, Li JS, Jiang LG, Cheng D, Ge ZJ, Liu SZ. Effects of intrauterine exposure to 2, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl on the reproductive system and sperm epigenetic imprinting of male offspring. *Journal of applied toxicology*. 2020;40(10):1396–1409. doi: 10.1002/jat.3992
- Canadian Council on Animal Care Conseil canadien de protection des animaux. *CCAC guidelines: Zebrafish and other small, warm-water laboratory fish*. Ottawa: 2020. P. iv + 104 [cited: 21.12.2022]. Available from: https://ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/CCAC_Guidelines-Zebrafish_and_other_small_warm-water_laboratory_fish.pdf
- Belyaeva NF, Kashirtseva VN, Medvedeva NV, et al. Zebrafish as a model system for biomedical studies. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2009;3(4):343–350. (In Russ). doi: 10.18097/PBMC20105601120

19. Kozikova LV, Polteva EA, Lohmatova SA. Zebrafish (*Danio rerio*) — an object model for the study of developmental biology, and test-system for ecological risks. *Genetika i razvedenie zhivotnyh*. 2016;2:13–18. (In Russ).
20. Xu H, Yang J, Wang Y, et al. Exposure to 17alpha-ethynylestradiol impairs reproductive functions of both male and female zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol*. 2008;88(1):1–8. doi: 10.1016/j.aquatox.2008.01.020
21. Brion F, Tyler CR, Palazzi X, et al. Impacts of 17beta-estradiol, including environmentally relevant concentrations, on reproduction after exposure during embryo-, larval-, juvenile- and adult-life stages in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol*. 2004;68(3):193–217. doi: 10.1016/j.aquatox.2004.01.022
22. Liu H, Nie F-H, Lin HY, et al. Developmental toxicity, EROD, and CYP1A mRNA expression in zebrafish embryos exposed to dioxin-like PCB126. *Environ Toxicol*. 2016;31(2):201–210. doi: 10.1002/tox.22035
23. Liu H, Gooneratne R, Huang X, et al. A rapid in vivo zebrafish model to elucidate oxidative stress mediated PCB126-induced apoptosis and developmental toxicity. *Free Radic Biol Med*. 2015;84:91–102. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.002
24. Timme-Laragy AR, Sant KE, Rousseau ME, Dilorio PJ. Deviant development of pancreatic beta cells from embryonic exposure to PCB-126 in zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2015;178:25–32. doi: 10.1016/j.cbpc.2015.08.012
25. Zhang X, Hong Q, Yang L, et al. PCB1254 exposure contributes to the abnormalities of optomotor responses and influence of the photoreceptor cell development in zebrafish larvae. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2015;118:133–138. doi: 10.1016/j.ecoenv.2015.04.026
26. Ju L, Zhou Z, Jiang B, et al. MiR-21 is involved in skeletal deficiencies of zebrafish embryos exposed to polychlorinated biphenyls. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017;24(1):886–891. doi: 10.1007/s11356-016-7874-8
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71. doi: 10.1136/bmj.n71
28. Pochinkova PA, Gorbatova MA, Narkevich AN, Grijbovski AM. Updated brief recommendations on writing and presenting systematic reviews: what's new in PRISMA-2020 guidelines? *Marine Medicine*. 2022;8(2):88–101. (In Russ). doi: 10.22328/2413-5747-2022-8-2-88-101
29. Billsson K, Westerlund L, Tysklind M, Olsson P-E. Developmental disturbances caused by polychlorinated biphenyls in zebrafish (*Brachydanio rerio*). *Marine environmental research*. 1998;46(1-5):461–464. doi: 10.1016/S0141-1136(97)00041-X
30. Orn S, Andersson PL, Förlin L, et al. The impact on reproduction of an orally administered mixture of selected PCBs in zebrafish (*Danio rerio*). *Arch Environ Contam Toxicol*. 1998;35(1):52–57. doi: 10.1007/s002449900348
31. Olsson PE, Westerlund L, Teh SJ, et al. Effects of maternal exposure to estrogen and PCB on different life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Ambio*. 1999;28(1):100–106.
32. Westerlund L, Billsson K, Andersson PL, Tysklind M, Olsson PE. Early life-stage mortality in zebrafish (*Danio rerio*) following maternal exposure to polychlorinated biphenyls and estrogen. *Environmental toxicology*. 2000;19(6):1582–1588. doi: 10.1002/etc.5620190615
33. Njiwa JR, Müller P, Klein R. Binary mixture of DDT and Arochlor1254: effects on sperm release by *Danio rerio*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2004;58(2):211–219. doi: 10.1016/j.ecoenv.2003.11.003
34. Nourizadeh-Lillabadi R, Lyche JL, Almaas C, et al. Transcriptional regulation in liver and testis associated with developmental and reproductive effects in male Zebrafish exposed to natural mixtures of persistent organic pollutants (POP). *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(3-4):112–130. doi: 10.1080/15287390802537255
35. Lyche JL, Nourizadeh-Lillabadi R, Almaas C, et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (pop) increase weight gain, advance puberty, and induce changes in gene expression associated with steroid hormones and obesity in female Zebrafish. *J Toxicol Environ Health A*. 2010;73(15):1032–1057. doi: 10.1080/15287394.2010.481618
36. Berg V, Lyche JL, Karlsson C, et al. Accumulation and effects of natural mixtures of persistent organic pollutants (POP) in Zebrafish after two generations of exposure. *J Toxicol Environ Health A*. 2011;74(7-9):407–423. doi: 10.1080/15287394.2011.550455
37. Daouk T, Larcher T, Rounsard F, et al. Long-term food-exposure of zebrafish to PCB mixtures mimicking some environmental situations induces ovary pathology and impairs reproduction ability. *Aquat Toxicol*. 2011;105(3-4):270–278. doi: 10.1016/j.aquatox.2011.06.021
38. Kraugerud M, Doughty RW, Lyche JL, et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (POPs) suppress ovarian follicle development, liver vitellogenin immunostaining and hepatocyte proliferation in female zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol*. 2012;116-117:16–23. doi: 10.1016/j.aquatox.2012.02.031
39. Horri K, Alfonso S, Cousin X, et al. Fish life-history traits are affected after chronic dietary exposure to an environmentally realistic marine mixture of PCBs and PBDEs. *Sci Total Environ*. 2018;610-611:531–545. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.08.083
40. Quintaneiro C, Soares AMVM, Costa D, Monteiro MS. Effects of PCB-77 in adult zebrafish after exposure during early life stages. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2019;54(5):478–483. doi: 10.1080/10934529.2019.1568793
41. Alfonso S, Blanc M, Joassard L, et al. Examining multi- and transgenerational behavioral and molecular alterations resulting from parental exposure to an environmental PCB and PBDE mixture. *Aquat Toxicol*. 2019;208:29–38. doi: 10.1016/j.aquatox.2018.12.021
42. Blanc M, Alfonso S, Bégout ML, et al. An environmentally relevant mixture of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenylethers (PBDEs) disrupts mitochondrial function, lipid metabolism and neurotransmission in the brain of exposed Zebrafish and their unexposed F2 offspring. *Sci Total Environ*. 2021;754(1):142097. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.142097
43. Arnoldsson K, Halden AN, Norrgren L, Haglund P. Retention and maternal transfer of environmentally relevant polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in Zebrafish (*Danio rerio*) after dietary exposure. *Environ Toxicol Chem*. 2012;31(4):804–812. doi: 10.1002/etc.1750
44. Tan Y, Sun D, Huang W, Cheng SH. Mechanical modeling of biological cells in microinjection. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2008;7(4):257–266. doi: 10.1109/TNB.2008.2011852

45. AMAP assessment 2015: human health in the Arctic. In: *Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP)*. Oslo; 2015. P. vii + 165 [cited 29 Jan 2023]. Available from: <https://www.amap.no/documents/doc/Amapassessment-2015-Humanhealth-in-the-Arctic/1346>
46. Dudarev AA, Chupachin VS, Ivanova ZS, Lebedev GB. The blood levels of stable toxic substances in the native dwellers of coastal Chukotka and their children's infection morbidity. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2011;4:26–30. (In Russ).
47. Dudarev AA, Chupachin VS. Influence of exposure to persistent toxic substances (PTS) on pregnancy outcomes, gender ratio and menstrual status in indigenous females of Chukotka. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2014;93(1):36–40. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Коцур Дмитрий Александрович**, инженер;
адрес: Россия, 163002, Архангельск, набережная
Северной Двины, д. 17;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1216-9335>;
eLibrary SPIN: 8124-3660;
e-mail: mitia.kotsur@yandex.ru

Сорокина Татьяна Юрьевна, к.ю.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-8747>;
eLibrary SPIN: 1813-7323;
e-mail: t.sorokina@narfu.ru

Аксенов Андрей Сергеевич, к.т.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1013-1357>;
eLibrary SPIN: 2267-4560;
e-mail: a.s.aksenov@narfu.ru

Чашин Валерий Петрович, д.м.н., профессор, главный
научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2600-0522>;
eLibrary SPIN: 6989-1648;
e-mail: valerych05@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Dmitry A. Kotsur**, engineer;
address: 17 Northern Dvina embankment, 163002 Arkhangelsk,
Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1216-9335>;
eLibrary SPIN: 8124-3660;
e-mail: mitia.kotsur@yandex.ru

Tatyana Yu. Sorokina, Cand. Sci. (Legal);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-8747>;
eLibrary SPIN: 1813-7323;
e-mail: t.sorokina@narfu.ru

Andrey S. Aksenov, Cand. Sci. (Tech.), associate professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1013-1357>;
eLibrary SPIN: 2267-4560;
e-mail: a.s.aksenov@narfu.ru

Valery P. Chashchin, MD, Dr. Sci. (Med.), professor,
head research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2600-0522>;
eLibrary SPIN: 6989-1648;
e-mail: valerych05@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку | Corresponding author