

СУБХРОНИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ КРЫС СВИНЦОМ И КАДМИЕМ КАК ФАКТОР ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

С.В. Клинова¹, И.А. Минигалиева¹,
Л.И. Привалова¹, М.П. Сутункова¹,
В.Б. Гурвич¹, Ю.В. Рябова¹,
С.Н. Соловьева¹, В.Г. Панов²,
И.Е. Валамина³, И.Н. Чернышов¹,
Б.А. Кацнельсон¹

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

²ФБУН «Институт промышленной экологии» УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета, 620109, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Свинцово-кадмиевая интоксикация является фактором риска для здоровья рабочих металлургической промышленности и людей, проживающих на территориях, загрязняемых её эмиссиями. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций ацетата свинца и хлорида кадмия как изолированно, так и в комбинации, 3 раза в неделю в течение 6 недель. Найдено снижение частоты сердечных сокращений и показателей артериального давления при кадмиевой интоксикации, а также снижение скорости кровотока и повышение показателей артериального давления при свинцовой. На электрокардиограмме обнаружены увеличение длительности комплекса QRS при кадмиевой интоксикации, увеличение интервала QT и снижение изоэлектрической линии при комбинированном токсическом действии свинца и кадмия. Показаны уменьшение толщины кардиомиоцитов под влиянием кадмиевой интоксикации и увеличение – под влиянием свинцовой, а также уменьшение толщины внутренней оболочки стенки аорты при всех исследованных типах интоксикации. Любая токсическая экспозиция приводила к снижению числа ядер на единицу площади гистологического препарата миокарда.

Ключевые слова: свинец, кадмий, субхроническая интоксикация, ЭКГ, артериальное давление, кардиомиоцит.

Цит: С.В. Клинова, И.А. Минигалиева, Л.И. Привалова, М.П. Сутункова, В.Б. Гурвич, Ю.В. Рябова, С.Н. Соловьева, В.Г. Панов, И.Е. Валамина, И.Н. Чернышов, Б.А. Кацнельсон. Субхроническая экспериментальная интоксикация крыс свинцом и кадмием как фактор повреждения сердечно-сосудистой системы. Токсикологический вестник. 2020; 4: 3-11

Клинова Светлана Владиславовна (Klinova Svetlana Vladislavovna), научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, klinova.svetlana@gmail.com;

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), кандидат биологических наук, зав. лабораторией промышленной токсикологии ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, ilzira-minigalieva@yandex.ru;

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), кандидат медицинских наук, врио директора ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, marinasantunkova@yandex.ru;

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, зав. лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, privaloval@ya.ru;

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), доктор медицинских наук, научный руководитель центра ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, gurvich@ymrc.ru;

Рябова Юлия Владимировна (Ryabova Juliya Vladimirovna), м.н.с. лаборатории научных основ биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ryabova@ymrc.ru;

Соловьева Светлана Николаевна (Solovjeva Svetlana Nikolaevna), н.с. лаборатории токсикологии среды обитания ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, solovjevsn@ymrc.ru;

Панов Владимир Григорьевич (Panov Vladimir Grigorievich), кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования в экологии и медицине, ИПЭ УрО РАН, 620990, г. Екатеринбург, Россия, vpanov@esko.uran.ru;

Валамина Ирина Евгеньевна (Valamina Irina Evgenievna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий ЦНИЛ ГБОУ ВПО УГМУ, ivalamina@mail.ru;

Чернышов Иван Николаевич (Chernishov Ivan Nikolaevich), младший научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, chernishov@ymrc.ru;

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, bkaznelson@etel.ru

Введение. Экспозиция к свинцу и кадмию является одним из наиболее важных факторов риска для здоровья работающих при плавке и рафинировании меди. Население (в том числе детское), проживающее на территориях под неблагоприятным воздействием этих предприятий, тоже подвергается риску.

В проведенных за последние годы эпидемиологических исследованиях, как правило, указывается на наличие связи между свинцовой экспозицией и распространенностью гипертонии [1-3]. Однако даже в относительно недавнем обзоре [4] указывается на неоднозначность данных о влиянии на артериальное давление воздействия свинца в профессиональных условиях. Проведенные в последние годы эксперименты на животных были направлены в основном на выяснение возможных механизмов развития как свинцовой гипертонии [5-8], так и нарушений сократительной активности миокарда [9-13].

Кардиоваскулярным эффектам кадмиевой нагрузки организма за последнее десятилетие было также посвящено немало число как эпидемиологических [14-17], так и экспериментальных [18-20] исследований. Особое внимание уделено связи повышенных показателей давления крови у человека или клинической гипертонии с повышенной концентрацией кадмия в крови и моче человека. Такая связь нередко выявлялась и раньше, так что уже в 2010 году Gallagher и Meliker [21] могли сравнить результаты, полученные в 8 эпидемиологических исследованиях, а на основе 5 из них провести мета-анализ данных, выводы из которого они нашли неоднозначными. Последующие публикации по проблеме кардио-вазотоксичности кадмия также не позволяют считать её окончательно решённой, хотя утверждение о наличии рассматриваемой связи всё же преобладает. Подтверждающие её экспериментальные результаты немногочисленны и столь же неоднозначны, однако уже давно было отмечено повышение кровяного давления у крыс после однократного или 5-кратного внутривенного введения ацетата кадмия [22], а Almenara с соавт. [18] при 4-недельной заправке хлоридом кадмия с питьевой водой наблюдали нарастающее со временем экспозиции повышение систолического артериального давления (диастолическое не регистрировалось). К тому же, некоторые экспериментальные исследования указывают на возможность прямого кадмиевого повреждения кардиомиоцита или действия на регуляторные механизмы его сократительной активности [19, 20, 23].

Целью данной работы являлось изучение состояния сердечно-сосудистой системы при субхронической экспозиции к свинцу и/или кадмию.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на белых аутбредных крысах-сам-

цах собственного разведения с исходной массой тела около 220-225 г. Содержание животных и все манипуляции с ними проводились в соответствии с требованиями «Правил надлежащей лабораторной практики» (Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. №199н) и «Международных руководящих принципов биомедицинских исследований на животных» (the Council for International Organizations of Medical Sciences, 1985.) и были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора.

Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутрибрюшинных инъекций растворов 3-водного ацетата свинца и 2,5-водного хлорида кадмия 3 раза в неделю (всего 18 введений) при однократной дозе 6,01 мг по Pb и 0,377 мг по Cd на кг массы тела. Контрольные животные получали инъекции физиологического раствора. Животные были поделены на 4 группы по 12 особей в каждой: контроль, получавшие Cd, получавшие Pb, получавшие Cd и Pb.

Эвтаназия проводилась путем цервикальной дислокации через сутки после последнего введения. На 35 и 37 сутки после начала экспозиции (между 15, 16 и 17 введениями) однократно у крыс проводилась неинвазивная регистрация электрокардиограммы (всего 10 животных из группы) с помощью системы ecgTUNNEL (emka TECHNOLOGIES, Париж, Франция) и показателей артериального давления (всего 8 животных из группы) с помощью системы CODA-HT8 (Kent Scientific, Торрингтон, США). Для микроскопического гистологического исследования срезы тканей печени, почек, селезенки, головного мозга и сердца окрашивали гематоксилином и эозином (у 4 животных из группы). Для морфометрической характеристики тканей использовали окулярную сетку Автандилова и систему распознавания изображений CellSens (Olympus, Гамбург, Германия).

Статистическая значимость межгрупповых различий между средними значениями всех полученных показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Данные приведены в статье как (среднее ± ошибка среднего). Математическое моделирование бинарного комбинированного действия по всем его измеренным эффектам было проведено с помощью методологии построения поверхности отклика - Response Surface Method (RSM) с построением на её основе изобол Лёве [24].

Результаты и обсуждение. По окончании эксперимента наблюдали заметные отклонения от контрольных величин большого числа биохимических, гематологических, морфометрических и некоторых других показателей состояния организма крыс после любой токсической экспозиции, которые детально описываются в другой публикации [25]. В целом, полученные нами экс-

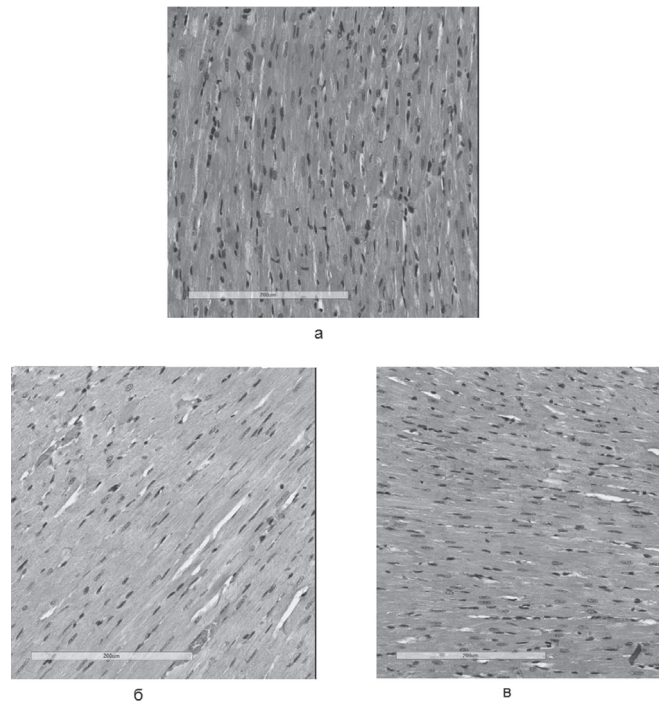


Рис. 1. Миокард левого желудочка у крыс (а) контрольной группы; (б) при кадмиевой интоксикации; (в) при свинцовой интоксикации. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$.

периментальные модели изолированных и комбинированной субхронических интоксикаций свинцом и кадмием могут быть охарактеризованы как умеренно выраженные, но свидетельствующие о заметно более высокой токсичности кадмия по большинству показателей, кроме специфических для действия свинца нарушений порфиринового обмена и признаков анемии [25].

Вместе с тем, статистически значимые корреляции между сдвигами ряда показателей состояния организма при интоксикации, вызванной свинцом или кадмием, и концентрацией соответствующего металла в крови свидетельствовали не только о таком специфическом для свинца действии, но и о вероятной связи с токсическим воздействием этих металлов ряда интегральных и неспецифических сдвигов. Что касается их комбинированной токсичности, то при RSM-анализе была обнаружена (как и во многих других экспериментах нашей исследовательской группы (см. обзор [26])) неоднозначность её типа в зависимости от показателя, по которому он оценивается, от уровня эффекта и от соотношения доз [25].

В таблице 1 представлены некоторые гемодинамические показатели при изолированных и комбинированном воздействии. Видны отличия гемодинамических показателей у крыс при свинцовой интоксикации от контрольных. Эти отличия не всегда статистически значимы, но в целом функционально согласованы и ожидаемы, учитывая упомянутые выше данные о свинцовой экспозиции как факторе риска развития артери-

альной гипертонии [1-3, 5-8]. Можно предположить, что обнаруженная по величинам систолического, диастолического и среднего давления тенденция к артериальной гипертонии в свинцовой группе связана с системным повышением сопротивления кровотоку. Поэтому становится понятным снижение как его скорости (статистически значимое), так и кровенаполнения хвоста. В кадмиевой группе наблюдали снижение всех гемодинамических показателей, статистически значимое только для ЧСС.

Хорошо согласуется с предполагаемым системным повышением сопротивления артериальному кровотоку и развитие гипертрофии кардиомиоцитов левого желудочка (рис. 1), средняя толщина которых была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (табл. 2). Вместе с тем, мы не находим объяснения статистически значимому утончению средней оболочки стенки аорты в группе крыс при свинцовой экспозиции (табл. 2), в то время как в литературе имеются данные (например, [27]) о том, что у крыс при экспериментальной артериальной гипертонии почечного генеза стенка аорты наоборот утолщается, в основном, за счёт гиперплазии гладких мышц средней оболочки. Между тем, она была статистически значимо повышена и в нашем эксперименте при комбинированном воздействии свинца и кадмия, хотя оно сопровождалось повышением артериального давления лишь до практически того же уровня, что и при изолированном воздействии свинца. Это обстоятельство делает парадоксаль-

Таблица 1

Некоторые гемодинамические показатели при изолированном и комбинированном субхроническом действии свинца и кадмия ($x \pm s.e.$)

Группы	Контроль	Cd	Pb	Pb + Cd
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	142,66 ± 4,92	130,14 ± 5,70	152,76 ± 4,98 [#]	150,29 ± 4,42 [#]
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	103,55 ± 4,47	91,76 ± 4,96	108,92 ± 5,05 [#]	111,61 ± 4,55 [#]
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	116,26 ± 4,57	104,23 ± 5,19	123,20 ± 4,96 [#]	124,14 ± 4,45 [#]
Частота сердечных сокращений, уд. /мин.	332,65 ± 7,42	304,51 ± 9,23 ^c	330,88 ± 12,43	314,20 ± 5,78
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин	30,85 ± 2,12	27,20 ± 2,96	22,94 ± 1,37 ^c	30,09 ± 2,48 [*]
Объем крови в хвосте, мкл	120,32 ± 9,46	99,58 ± 8,32	102,47 ± 4,21	124,93 ± 12,64

Примечание: индексами обозначено статистически значимое отличие ^c – от контрольной группы, ^{*} – от группы «Pb», [#] – от группы «Cd» ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента).

Таблица 2

Некоторые морфометрические показатели состояния миокарда и аорты при изолированном и комбинированном субхроническом действии свинца и кадмия ($x \pm s.e.$)

Группы	Контроль	Cd	Pb	Cd + Pb
Толщина кардиомиоцита, нм	6,29 ± 0,15	5,289 ± 0,082 ^c	6,71 ± 0,14 ^{c#}	4,00 ± 0,10 ^{c#*}
Число ядер кардиомиоцитов на квадрат 6000 нм ²	27,05 ± 1,24	16,33 ± 0,40 ^c	15,62 ± 0,29 ^c	16,44 ± 0,35 ^c
Толщина средней оболочки стенки аорты, нм	23,53 ± 1,34	23,36 ± 0,56	19,93 ± 0,35 ^{c#}	29,75 ± 0,84 ^c
Толщина внутренней оболочки стенки аорты, нм	6,54 ± 0,43	4,73 ± 0,20 ^c	4,73 ± 0,31 ^c	5,41 ± 0,21 ^c

Примечание: индексами обозначено статистически значимое отличие ^c – от контрольной группы, ^{*} – от группы «Pb», [#] – от группы «Cd» ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента).

ное утончение средней оболочки аорты при изолированной свинцовой интоксикации ещё труднее объяснимым.

Отметим также, что оба токсичных металла статистически значимо снизили толщину внутренней оболочки стенки аорты. Этот эффект заслуживает особого внимания, поскольку хорошо известна роль эндотелия, образующего этот слой сосудистой стенки, в поддержании гомеостаза артериального давления путем регуляции процессов вазодилатации и вазоконстрикции.

В свете тех литературных данных [14, 15, 17, 18, 22], согласно которым фактором риска развития гипертонии может являться не только свинцовая, но и кадмиевая (в частности, профессионально обусловленная) экспозиция, неожиданным может

показаться обнаружение в группе крыс, подвергавшейся изолированному воздействию кадмия, всех трёх показателей артериального давления сниженными по сравнению как с контролем (статистически не значимо), так и с группой, получавшей свинец (статистически значимо), а также статистически значимое снижение ЧСС. При этом скорость кровотока в хвосте мало отличалась от контрольной, а кровенаполнение хвоста – от соответствующего показателя свинцовой группы.

Однако, если снижение давления крови при кадмиевой интоксикации мы наблюдаем, кажется, впервые, то и повышение давления при этой интоксикации, судя по литературным данным, обнаруживалось далеко не всегда. Так, по данным Walker и Moses [28] у крыс при добавлении

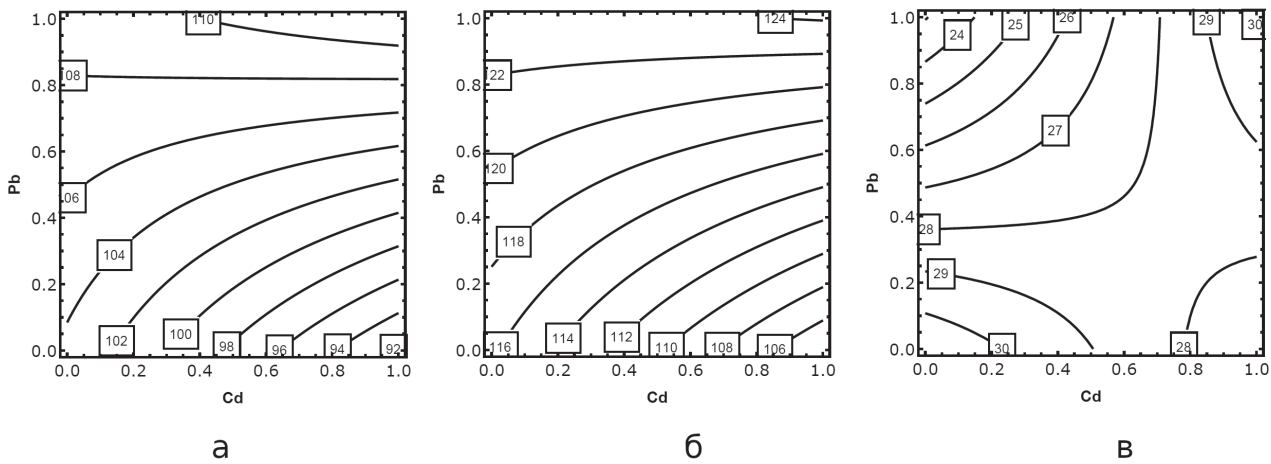


Рис. 2. Примеры изоболограмм, иллюстрирующие неоднозначность типа комбинированно действия кадмия (Cd) и свинца (Pb) на различные показатели гемодинамики: (а) на диастолическое артериальное давление (противонаправленность действия); (б) на среднее артериальное давление (то же самое); (в) на скорость кровотока в хвосте (разные типы одно- и противонаправленного действия при разных соотношениях доз). На осях – дозы металлов в долях соответствующей полной дозы; на изоболах – величина соответствующего эффекта.

кадмия в воду в концентрации 1 мг% артериальная гипертензия развивалась только к 36-й неделе хронической экспозиции, а Boscolo и Carmignani [29] вообще не нашли её на протяжении 9-месячной экспозиции кроликов, потреблявших воду с содержанием кадмия в концентрации 20 мкг/мл (то есть в 2 раза более высокой, чем в указанном эксперименте на крысах).

При описываемой нами комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации толщина внутренней оболочки аорты была статистически значимо увеличена по сравнению с контрольным показателем. Вместе с тем, средняя толщина кардиомиоцита левого желудочка была статистически значимо ниже, чем в свинцовой, кадмиевой и в контрольной группе. Такая неоднозначность различий по морфометрическим показателям состояния миокарда и аорты, возможно, свидетельствует о том, что они зависят не только от повышения артериального давления. Токсическое повреждение кардиомиоцита (вероятнее всего, по типу апоптоза), является вполне вероятной причиной ослабления насосной функции сердца. Это ослабление и могло быть основной причиной пониженного давления крови, которая при кадмиевой интоксикации, по-видимому, превалирует над изменениями сосудистого русла, а при свинцовой – наоборот. То, что при комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации толщина кардиомиоцита также статистически значимо снижена по сравнению с контролем, позволяет предположить, что вредный эффект кадмия преобладает и в комбинации со свинцом.

Показатели гемодинамики хвоста при действии комбинации свинца и кадмия почти совпадали с контрольными, но показатели артериального давления были не значимо выше контрольных и статистически значимо выше, чем при изоли-

рованном действии кадмия, что вновь позволяет допустить гипертензивное влияние именно свинца (табл. 1). При этом ЧСС была несколько ниже контрольного значения, но выше, чем в «кадмиевой» группе (в обоих случаях статистически недостаточно значимо).

RSM-анализ подтверждает превалирующее противонаправленное действие свинца и кадмия на артериальное давление при комбинированной экспозиции (рис. 2а и 2б). В то же время, аналогичный математический анализ их комбинированного действия на скорость кровотока (рис. 2в) и кровенаполнение хвоста позволяет прогнозировать, что при каких-то соотношениях доз действие этих двух металлов на гемодинамику в целом могло бы быть не противо-, а однонаправленным и при этом даже супераддитивным. Поэтому допустимо предположить, что и обнаруженное нами гипотензивное действие кадмия является лишь фазовым, присущим полученной нами кадмиевой интоксикации конкретной тяжести и продолжительности. В качестве подтверждения возможной фазовости реакции кровяного давления на кадмиевую интоксикацию можно привести упомянутое ранее исследование, в котором развитие гипертензии у крыс при однократном внутривенном введении ацетата кадмия наблюдалось после временного снижения артериального давления [30].

В таблицах 3 и 4 приведены результаты анализа электрокардиограмм (ЭКГ), записанных во втором отведении. Оба металла вызвали небольшое удлинение всех межзубцовых интервалов (статистически значимое только для влияния кадмия на длительность комплекса QRS, табл. 3). Это замедление развития сердечного цикла соответствует снижению ЧСС ($394,17 \pm 13,35$ уд/мин в группе «Cd» и $404,23 \pm$

10,72 уд/мин в группе «Pb» против $421,14 \pm 8,71$ уд/мин в контрольной группе). В то же время, при комбинированной экспозиции был удлинен и при том статистически значимо только интервал QT, в том числе, и при любой его коррекции по ЧСС (табл. 3). Несмотря на это, суммарная длительность цикла, оцениваемая по интервалу RR, была при комбинированной интоксикации укорочена, что также согласуется с некоторым учащением сердечных сокращений ($433,04 \pm 9,04$ уд/мин).

Из всех изменений ЭКГ животных после всех трех токсических экспозиций к наиболее весомым можно отнести снижение изоэлектрической линии (значимое при комбинированном воздействии, табл. 4). Это может свидетельствовать о каком-то повреждении миокарда или хотя бы о метаболических нарушениях в нём.

Можно предположить, что диффузные метаболические (ионообменные и/или энергетические) нарушения являются не только и даже не столько прямым следствием кардиотоксичности ме-

Таблица 3

Интервальные показатели электрокардиограммы во 2-м отведении у крыс при комбинированном субхроническом действии свинца и кадмия ($x \pm s.e.$)

Группы	Контроль	Cd	Pb	Pb + Cd
RR, мс	$143,35 \pm 3,08$	$154,67 \pm 5,57$	$149,55 \pm 4,18$	$139,34 \pm 2,85^{\#}$
Длительность P, мс	$14,84 \pm 0,17$	$15,22 \pm 0,13$	$14,85 \pm 0,43$	$14,95 \pm 0,26$
PQ, мс	$42,80 \pm 1,23$	$43,95 \pm 1,31$	$45,58 \pm 1,28$	$44,21 \pm 0,63$
QRS, мс	$23,03 \pm 0,64$	$25,06 \pm 0,42^{\circ}$	$23,43 \pm 1,25$	$24,22 \pm 0,77$
QT, мс	$65,56 \pm 1,13$	$68,19 \pm 1,13$	$67,25 \pm 0,53$	$70,28 \pm 1,44^{\circ}$
Корректированный QT (формула Базетта)	$173,50 \pm 3,04$	$177,70 \pm 2,54$	$172,08 \pm 3,61$	$191,19 \pm 2,91^{\circ\#}$
Корректированный QT (формула Фридерики)	$125,41 \pm 2,10$	$129,99 \pm 2,18$	$125,21 \pm 2,28$	$135,67 \pm 2,61^{\circ}$

Примечание: индексами обозначено статистически значимое отличие $^{\circ}$ – от контрольной группы, $^{\#}$ – от группы «Pb», $^{\#}$ – от группы «Cd» ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента).

Таблица 4

Вольтажные показатели электрокардиограммы во 2-м отведении у крыс при комбинированном субхроническом действии свинца и кадмия ($x \pm s.e.$)

Группы	Контроль	Cd	Pb	Pb + Cd
Изоэлектрическая линия, мВ	$-0,0623 \pm 0,0029$	$-0,0698 \pm 0,0038$	$-0,0703 \pm 0,0043$	$-0,0797 \pm 0,0036^{\circ}$
P, мВ	$0,0973 \pm 0,0060$	$0,0885 \pm 0,0023$	$0,1036 \pm 0,0095$	$0,1018 \pm 0,0041^{\#}$
Q, мВ	$-0,000299 \pm 0,000075$	$-0,000139 \pm 0,000059$	$-0,00160 \pm 0,00073$	$-0,00185 \pm 0,0010$
R, мВ	$0,418 \pm 0,023$	$0,427 \pm 0,025$	$0,431 \pm 0,036$	$0,454 \pm 0,049$
S, мВ	$0,0016 \pm 0,0132$	$-0,0091 \pm 0,0122$	$-0,022 \pm 0,018$	$-0,0179 \pm 0,0075$
QRS, мВ	$0,388 \pm 0,034$	$0,418 \pm 0,030$	$0,408 \pm 0,026$	$0,420 \pm 0,025$
T, мВ	$0,1476 \pm 0,0097$	$0,1506 \pm 0,0084$	$0,157 \pm 0,018$	$0,174 \pm 0,010$

Примечание: индексами обозначено статистически значимое отличие $^{\circ}$ – от контрольной группы, $^{\#}$ – от группы «Cd» ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента).

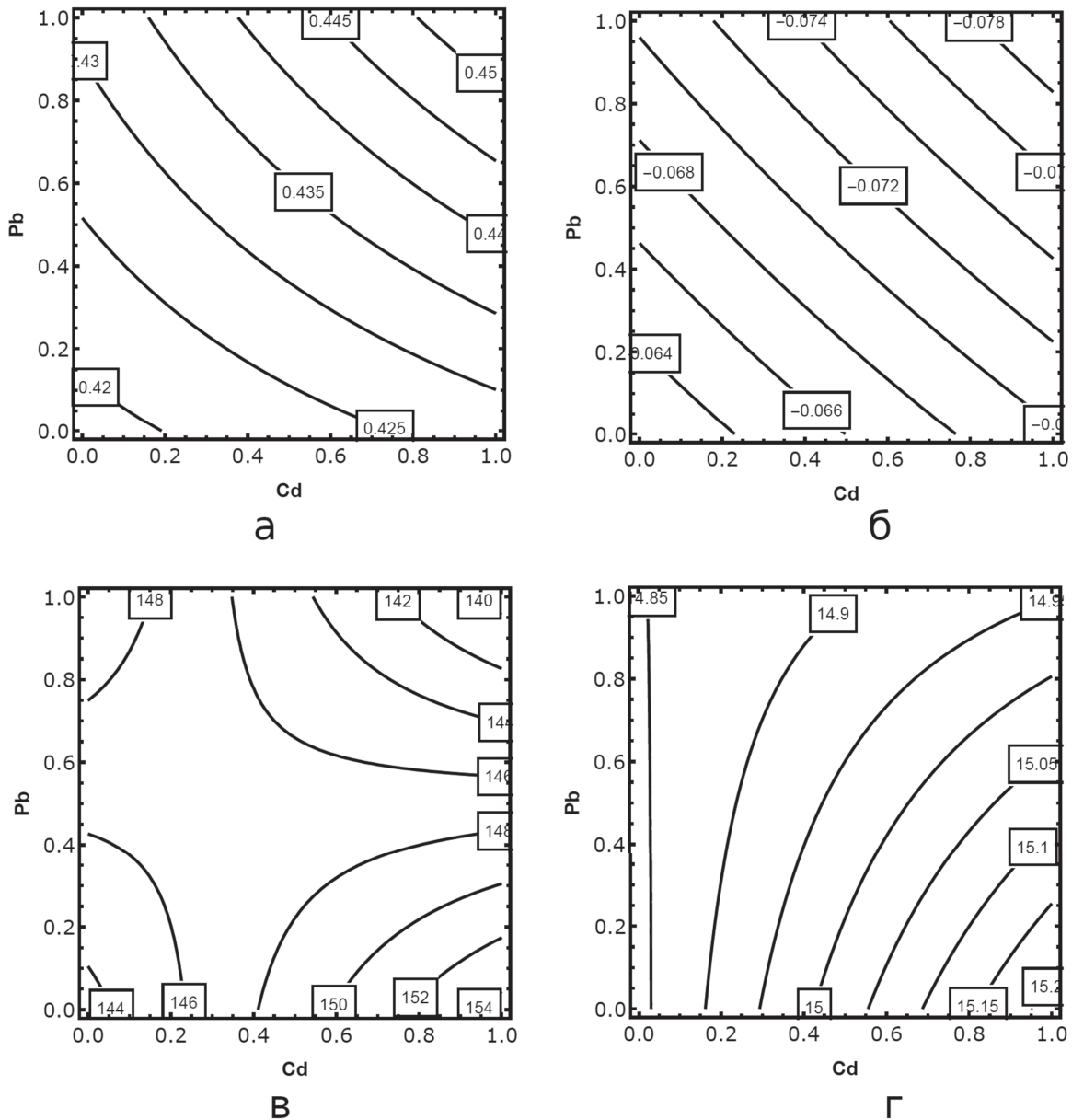


Рис. 3. Примеры изоболограмм, иллюстрирующие неоднозначность типа комбинированно действия кадмия (Cd) и свинца (Pb) на различные показатели ЭКГ: (а) на амплитуду зубца R (аддитивность однонаправленного действия); (б) на положение изоэлектрической линии (то же самое); (в) на интервал RR (разные типы одно- и противонаправленного действия при разных соотношениях доз); (г) длительность зубца P (противонаправленное действие при сочетании доз среднего и высокого уровня). На осях – дозы металлов в долях соответствующей полной дозы; на изоболах – величина соответствующего эффекта.

таллов, сколько – в случае свинца – вторичным результатом показанной выше гипертрофии кардиомиоцитов. Наряду с этим, нельзя исключить и связь рассматриваемого ЭКГ-феномена с токсическим повреждением (например, с частичным апоптозом) кардиомиоцитов, косвенным морфометрическим показателем которого может служить выраженное и при свинцовой, и при

кадмиевой, и особенно при комбинированной интоксикации уменьшение числа ядер на определённую площадь гистологического препарата (табл. 2).

Вместе с тем, амплитуды всех зубцов не отличались от контрольных значений статистически значимо, а имеющиеся различия не были однонаправленными.

Тип комбинированного действия свинца и кадмия на ЭКГ по большинству показателей может быть расценен как аддитивность (примеры даны на рис. 3а и 3б), но и здесь встречаются показатели, на которые действие металлов изменяется в зависимости от сочетания доз токсикантов (рис. 3в). По амплитуде и длительности зубца Р их действие может быть расценено как противоположенность (рис. 3г).

Ради сокращения объёма статьи мы не приводим данные анализа ЭКГ в 1-м отведении, поскольку основанные на нём суждения в принципе те же.

Заключение. При оценке гемодинамических показателей, обнаружены снижение частоты сердечных сокращений и показателей артериального давления при кадмиевой интоксикации, но снижение скорости кровотока и повышение показателей артериального давления при свинцовой. Повышение показателей артериального давления наблюдали и при комбинированной экспозиции. На электрокардиограмме обнаружены увеличение длительности комплекса QRS при кадмиевой интоксикации, увеличение интервала QT и снижение изоэлектрической линии

при комбинированном токсическом действии свинца и кадмия. Показаны уменьшение толщины кардиомиоцитов под влиянием кадмиевой и комбинированной интоксикации, а под влиянием свинцовой – увеличение их толщины. Обнаружено уменьшение толщины внутренней оболочки стенки аорты при всех исследованных типах интоксикации, толщина средней оболочки снижалась при действии свинца и увеличивалась при комбинированном действии металлов. Любая токсическая экспозиция приводила к снижению числа ядер на единицу площади гистологического препарата миокарда.

Оценка кардиоваскулярной токсичности при изолированной или комбинированной экспозиции к свинцу и кадмию является далеко не однозначной ни в сравнительном аспекте, ни в отношении разных гемодинамических и электрокардиографических эффектов. Несмотря на то, что эта важнейшая проблема изучается уже довольно давно, относящиеся к ней суждения разных авторов довольно противоречивы, а наш эксперимент дополнительно свидетельствует о том, что эта противоречивость объективно обусловлена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Fiorim J., Ribeiro R.F., Silveira E.A., Padilha A.S., Vescovi M.V., de Jesus H.C. et al. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017117>.
2. Glenn B.S., Bandeen-Roche K., Lee B.K., Weaver V.M., Todd A.C., Schwartz B.S. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiol.* 2006; 17: 538–544. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000231284.19078.4b>.
3. Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115: 472–482. <https://doi.org/10.1289/ehp.9785>.
4. Gidlow D.A. Lead toxicity. *Occup. Med.* 2015; 65(5): 348–356. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv018>.
5. Carmignani M., Volpe A.R., Boscolo P., Qiao N., Di Gioacchino M., Grilli A. et al. Catcholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci.* 2000; 68: 401–415. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00954-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00954-1).
6. Silveira E.A., Siman F.D., de Oliveira F.T., Vescovi M.V., Furieri L.B., Lizardo J.H. et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 67: 366–376. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.021>.
7. Simões M.R., Ribeiro Júnior R.F., Vescovi M.V., de Jesus H.C., Padilha A.S., Stefanon I. et al. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2011; 6: e18730. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018730>.
8. Vaziri N.D., Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31(1-3): 189–196. <http://dx.doi.org/10.1159/000321845>.
9. Fiorese M., Furieri L.B., Simões M.R., Ribeiro R.F.Jr., Meira E.F., Fernandes A.A. et al. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2013; 46: 178–185. <https://dx.doi.org/10.1590/221414431X20122190>.
10. Fiorese M., Simões M.R., Furieri L.B., Broseghini-Filho G.B., Vescovi M.V., Stefanon, I. et al. Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. *PLoS One*. 2014; 9(5): e96900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096900>.
11. Protsenko Y.L., Katsnelson B.A., Klinova S.V., Lookin O.N., Balakin A.A., Nikitina L.V. et al. Effects of subchronic lead intoxication of rats on the myocardium contractility. *Food Chem. Toxicol.* 2018; 120: 378–389. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.034>.
12. Protsenko Y.L., Katsnelson B.A., Klinova S.V., Lookin O.N., Balakin A.A., Nikitina L.V. et al. Further analysis of rat myocardium contractility changes associated with a subchronic lead intoxication. *Food Chem. Toxicol.* 2019; 125(2019): 233–241. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.054>.
13. Silva M.A., de Oliveira T.F., Almenera C.C., Broseghini-Filho G.B., Vassallo D.V., Padilha A.S. et al. Exposure to a Low Lead Concentration Impairs Contractile Machinery in Rat Cardiac Muscle. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 167: 280–287. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0300-0>.
14. Bomé Y., Barregard L., Persson M., Hedblad B., Fagerberg B., Engström G. Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: a population-based prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5: e007366. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007366>.
15. Franceschini N., Fry R.C., Balakrishnan P., Navas-Acien A., Oliver-Williams C., Howard A.G. et al. Cadmium body burden and increased blood pressure in middle-aged American Indians: The Strong Heart Study. *J. Hum. Hypertens.* 2017; (3): 225–230. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.67>.
16. Larsson S.C., Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45(3): 782–791. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv086>.
17. Myong J.P., Kim H.R., Jang T.W., Lee H.E., Koo J.W. Association between blood cadmium levels and 10-year coronary heart disease risk in the general Korean population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2010. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111909>.
18. Almenera C.C., Broseghini-Filho G.B., Vescovi M.V., Angeli J.K., Faria T. de O., Stefanon I. et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *PLoS One*. 2013; 8(7): e68418. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068418>.
19. Chen C., Zhang S., Liu Z., Tian Y., Sun Q. Cadmium toxicity induces ER stress and apoptosis via impairing energy homeostasis in cardiomyocytes. *Biosci. Rep.* 2015; 35(3): e00214. <https://dx.doi.org/10.1042/2FBSR20140170>.
20. Turdi S., Sun W., Tan Y., Yang X., Cai L., Ren J. Inhibition of DNA methylation attenuates low-dose cadmium-induced cardiac contractile and intracellular Ca(2+) anomalies. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013; 40(10): 706–712. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12158>.
21. Gallagher C.M., Meliker J.R. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(12): 1676–1684.
22. Puri V.N. Cadmium induced hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21(1-2): 79–84.
23. Ferramola M.L., Pérez Díaz M.F.F., Honoré S.M., Sánchez S.S., Antón R.I., Anzulovich A.C. et al. Cadmium-induced oxidative stress and histological damage in the myocardium. Effects of a soy-based diet. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 265(2012): 380–389. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.009>.
24. Panov V.G., Varaksin A.N., Minigaliev I.A., Katsnelson B.A. The Response Surface Methodology as an approach of choice to modeling and analyzing combined toxicity: theoretical premises, the most important inferences, experimental justification. *Biom. Biostat. J.* 2017; 1(1): 112–124.
25. Klinova S.V., Minigaliev I.A., Privalova L.I., Valamina I.E., Makeyev O.H., Shuman E.A., et al. Further verification of some postulates of the combined toxicity theory: new animal experimental data on separate and joint adverse effects of lead and cadmium. *Food Chem. Toxicol.* <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110971> (in press).
26. Minigaliev I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Varaksin A.N., Gurvich V.B., Privalova L.I., et al. Experimental study and mathematical modeling of toxic metals combined action as a scientific foundation for occupational and environmental health risk assessment (a synthesis of results obtained by the Ekaterinburg

research team, Russia). *Toxicol. Rep.* 2017; 4C: 194-201. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.toxrep.2017.04.002>.
27. Amann K., Wolf B., Nichols C., Törnig J., Schwarz U., Zeier M. et al. Aortic changes

in experimental renal failure: hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hyperten.* 1997; 29(3): 770-775.
28. Walker H.L., Moses H.A. Cadmium: hypertension induction and lead

mobilization. *J. Natl. Med. Assoc.* 1979; 71(12): 1187-1189.
29. Boscolo P., Carmignani M. Mechanisms of cardiovascular regulation in male rabbits chronically exposed to cadmium. *Br. J. Ind.*

Med. 1986; 43(9): 605-610. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.43.9.605>.
30. Puri V.N. Cadmium induced hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21(1-2): 79-84.

S.V. Klinova¹, I.A. Minigalieva¹, L.I. Privalova¹, M.P. Sutunkova¹, V.B. Gurvich¹, Ju.V. Ryabova¹, S.N. Solovjeva¹, V.G. Panov², I.E. Valamina³, I.N. Chernishov¹, B.A. Katsnelson¹

LEAD AND CADMIUM SUBCHRONIC INTOXICATION IN RATS AS A FACTOR OF DAMAGE TO THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor, 620014, Yekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Industrial Ecology, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990, Yekaterinburg, Russian Federation

³Central Research Laboratory, Ural State Medical University, 620109, Yekaterinburg, Russian Federation

Lead-cadmium intoxication is an occupational risk factor for copper-smelting industry workers. People inhabiting the areas near the copper plants are also at risk. Subchronic intoxication was modeled by repeated intraperitoneal injections of lead acetate and cadmium chloride both in isolation and in combination, 3 times a week for 6 weeks.

A heart rate decrease in animals with Cd intoxication and a blood flow velocity decrease in those with Pb intoxication have been found. The impact of Pb and Cd on blood pressure proved to be contra-directional. ECG analysis revealed a prolonged duration of QRS in Cd intoxication, a prolonged QT interval and a baseline lowering in Pb+Cd intoxication. A variety of changes has been found with respect to the diameter of cardiomyocytes and the thickness of aortic wall layers in Pb and/or Cd intoxication. Any toxic exposure resulted in the decrease in number of nuclei per unit area of myocardium histological preparation.

Keywords: lead, cadmium, subchronic intoxication, ECG, blood pressure, cardiomyocyte.

Quote: S.V. Klinova, I.A. Minigalieva, L.I. Privalova, M.P. Sutunkova, V.B. Gurvich, Ju.V. Ryabova, S.N. Solovjeva, V.G. Panov, I.E. Valamina, I.N. Chernishov, B.A. Katsnelson. Lead and cadmium subchronic intoxication in rats as a factor of damage to the cardiovascular system. *Toxicological Review.* 2020; 4: 3-11

Переработанный материал поступил в редакцию 23.12.2019 г.

