

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Привалова Л.И.¹, Клинова С.В.¹, Минигалиева И.А.¹, Рябова Ю.В.¹, Сутункова М.П.¹,
 Макеев О.Г.², Валамина И.Е.², Бушуева Т.В.¹, Соловьёва С.Н.¹, Гурвич В.Б.¹,
 Кацнельсон Б.А.¹

Экспериментальная апробация эффективности биопрофилактического комплекса, направленного на снижение токсических эффектов комбинированного действия свинца и кадмия

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург;

² ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», 620109, Екатеринбург

Введение. Повышение устойчивости организма к комбинированному действию свинца и кадмия (включая системную токсичность, кардиоваскулярные эффекты и генотоксичность) с помощью теоретически обоснованного и экспериментально апробированного комплекса безвредных биопротекторов является актуальной задачей, однако информационный поиск не обнаружил примеров испытания или хотя бы теоретического обоснования средств биологической защиты от более широкого спектра неблагоприятных эффектов рассматриваемой комбинации.

Материал и методы. Эксперимент был проведён на аутобредных крысах-самцах, получавших повторные внутривенные инъекции водных растворов оксида свинца и хлорида кадмия 3 раза в неделю в течение 6 нед. По завершении экспозиции состояние организма крыс во всех группах оценивалось по большому числу (свыше пятидесяти) общепризнанных критериев токсического действия (включая биохимические и гистоморфометрические). Для оценки генотоксического действия *in vivo* использовали ПДАФ-анализ. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Нами обнаружено снижение на фоне приёма биопрофилактических средств общетоксического действия по ряду общепринятых критериев. Ослаблено генотоксическое действие комбинации свинца и кадмия, оцениваемое по коэффициенту фрагментации ядерной ДНК клеток при помощи ПДАФ-анализа. Показан положительный эффект комплекса биопротекторов по гистоморфометрическим показателям комбинированной гепато- и нефротоксичности свинца и кадмия. Обнаружено однозначное снижение концентрации обоих металлов в крови тех крыс, на которых они воздействовали на фоне назначения биопрофилактического комплекса. На фоне введения свинцово-кадмиевой комбинации при добавлении к этой комбинации компонентов биопрофилактического комплекса статистически значимое уменьшение средней толщины кардиомиоцита несколько нивелировалось.

Заключение. Таким образом, разработан и экспериментально успешно апробирован способ профилактики многонаправленного комбинированного вредного действия ионов свинца и кадмия, включая общетоксическое, органотоксическое (в том числе кардиоваскулярные эффекты) и генотоксическое действие.

К л ю ч е в ы е с л о в а : свинец; кадмий; токсичность; биопротекторы.

Для цитирования: Привалова Л.И., Клинова С.В., Минигалиева И.А., Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Макеев О.Г., Валамина И.Е., Бушуева Т.В., Соловьёва С.Н., Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А. Экспериментальная апробация эффективности биопрофилактического комплекса, направленного на снижение токсических эффектов комбинированного действия свинца и кадмия. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (1): 85-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-85-89>

Для корреспонденции: Привалова Лариса Ивановна, доктор мед. наук, профессор, зав. лаб. научных основ биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора. E-mail: privaloval@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Привалова Л.И., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Гурвич В.Б., Клинова С.В., Рябова Ю.В.; сбор и обработка материала – Валамина И.Е., Макеев О.Г., Клинова С.В., Бушуева Т.В., Рябова Ю.В., Соловьёва С.Н.; статистическая обработка – Соловьёва С.Н., Клинова С.В., Рябова Ю.В.; подготовка рисунков – Клинова С.В.; написание текста – Привалова Л.И., Клинова С.В., Рябова Ю.В.; редактирование – Привалова Л.И., Сутункова М.П., Минигалиева И.А.; утверждение окончательного варианта статьи – Привалова Л.И., Сутункова М.П., Кацнельсон Б.А., Гурвич В.Б.

Поступила: 09.10.19

Принята к печати: 12.12.19

Опубликована: 27.02.2020

Privalova L.I.¹, Klinova S.V.¹, Minigalieva I.A.¹, Ryabova Iu.V.¹, Sutunkova M.P.¹, Makeev O.G.², Valamina I.E.², Bushueva T.V.¹, Solovyeva S.N.¹, Gurchich V.B.¹, Katsnelson B.A.¹

An experimental trial of bioprophylactic formula designed to minimize combined toxicity of both lead and cadmium

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

²Central Research Laboratory of the Ural Medical University, Yekaterinburg, 620109, Russian Federation

Introduction. The increase in the body resistance to the combined effects of lead and cadmium (including systemic toxicity, cardiovascular effects, and genotoxicity) by using a specific bioprotective formula (based on theoretical knowledge and

experimental research) remains a pressing challenge. However, a data search has not yielded any results on either an experimental trial or a theoretical justification of the means of biological protection against a variety of adverse effects caused by Pb and Cd combination.

Material and methods. *The experiment was conducted on the outbred male rats. The animals received repeated intraperitoneal injections of water solutions of lead acetate and cadmium chloride, 3 times per week for 6 weeks. After the exposition was completed, more than 50 indices of toxic exposure (including biochemical and histo-morphological ones) were estimated in all groups of the tested animals. To assess the genotoxic effect of "in vivo" there was used amplified fragment length polymorphism (AFLP) analysis. Statistical analysis was done using Student's t-test.*

Results. *We found the administration of the bioprotective formula to improve the indices of general toxicity. Genotoxicity studied using AFLP analysis of blood cells DNA was shown to be mitigated. Histo-morphological indices of Pb+Cd hepato- and nephrotoxicity improved under a bioprotective complex (BPC) administration. Blood Pb and Cd decreased during BPC administration. There was a statistically reliable decrease in the mean diameter of cardiomyocytes associated with Pb+Cd administration. These changes became less apparent with the BPC administration.*

Conclusion. *We developed and tested a strategy to mitigate the toxic effects of Pb and Cd at organ and organ system levels, including general toxicity, target organ toxicity (with cardiotoxicity) and genotoxicity.*

Key words: lead; cadmium; toxicity; bioprotectors.

For citation: Privalova L.I., Klinova S.V., Minigalieva I.A., Ryabova, Iu.V., Sutunkova M.P., Makeev O.G., Valamina I.E., Bushueva T.V., Solovyeva S.N., Gurvich V.B., Katsnelson B.A. An experimental trial of bioprophylactic formula designed to minimize combined toxicity of both lead and cadmium. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (1): 85-89. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-85-89>

For correspondence: Larisa I. Privalova, MD, Ph.D., DSci, Head of Laboratory of Scientific Basis for Biological Prophylaxis, Department of the Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: privaloval@yandex.ru

Information about authors:

Privalova L.I., <http://orcid.org/0000-0002-1442-6737>; Klinova S.V., <http://orcid.org/0000-0002-0927-4062>; Minigalieva I.A., <http://orcid.org/0000-0002-0097-7845>; Ryabova Iu.V., <http://orcid.org/0000-0003-2677-0479>; Sutunkova M.P., <http://orcid.org/0000-0002-1743-7642>; Makeyev O.G., <http://orcid.org/0000-0001-6819-3185>; Valamina I.E., <https://orcid.org/0000-0001-7387-5287>; Bushueva T.V. <http://orcid.org/0000-0002-5872-2001>; Solovjeva S.N., <http://orcid.org/0000-0001-8580-403X>; Gurvich V.B. <http://orcid.org/0000-0002-6475-7753>; Katsnelson B.A., <http://orcid.org/0000-0001-8750-9624>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: The concept and design of the study – Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Gurvich V.B., Klinova S.V., Ryabova, Iu.V. Collection and processing of material – Valamina I.E., Makeev O.G., Klinova S.V. Bushueva T.V., Ryabova, Iu.V., Solovyeva S.N. Statistical processing – Klinova S.V., Solovyeva S.N., Ryabova, Iu.V. Preparation of drawings – Klinova S.V. Writing the text – Privalova L.I., Klinova S.V., Ryabova, Iu.V. Editing – Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A. Approval of the final manuscript – Privalova L.I., Sutunkova M.P., Katsnelson B.A., Gurvich V.B.

Received: October 09, 2019

Accepted: December 12, 2019

Published: February 27, 2020

Введение

Задача повышения устойчивости организма к комбинированному действию свинца и кадмия (в том числе к таким его особо социально значимым проявлениям, как генотоксичность и сердечно-сосудистая токсичность) с помощью теоретически обоснованного и экспериментально обоснованного комплекса безвредных биопротекторов представляет высокую актуальность. Такой подход к защите определенных групп населения от неизбежных токсических экспозиций, известный как биологическая профилактика, успешно разрабатывается и внедряется в практику прежде всего научным коллективом Екатеринбургского медицинского центра профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий [1, 2]. В частности, исследованиями этого коллектива ранее была продемонстрирована возможность ослабить вредное действие комбинации Pb-Cd на почки в эксперименте на крысах [3], а затем при проведении контролируемого курса биопрофилактики у детей дошкольного возраста в условиях экологически обусловленной экспозиции к этой комбинации [4]. Однако информационный поиск не обнаружил примеров испытания или хотя бы теоретического обоснования средств биологической защиты (биопротекторов) от более широкого спектра неблагоприятных эффектов рассматриваемой комбинации, включающего её системную токсичность, кардиоваскулярные эффекты и генотоксичность.

Материал и методы

Эксперимент был проведён на аутбредных белых крысах-самцах собственного разведения по 22 животных в каждой группе. На момент начала эксперимента возраст животных составлял 3 мес, исходная масса тела каждого животного около 230 г. Животные содержались в условиях специально организованного вивария, соответствующих ветеринарным требованиям. В питьё они получали артезианскую воду, доочищенную до первой категории качества, в пищу – полнорационный комбикорм ООО «Лабораторкорм».

Субхроническая интоксикация моделировалась путём повторных внутрибрюшинных инъекций водного раствора 3-водного ацетата свинца в концентрации 11 мг/кг массы тела и 2,5-водного хлорида кадмия – в дозировке 0,77 мг/кг на каждое животное в течение 6 нед 3 раза в неделю. Растворы изготавлялись методом разведения дистиллированной водой до нужной концентрации солей свинца и кадмия. Контрольным животным вводили воду в том же объёме.

Первая группа животных подвергалась воздействию свинца и кадмия; вторая – воздействию свинца и кадмия на фоне перорального действия биопрофилактического комплекса (БПК); третья подвергалась только пероральному действию БПК; четвёртая группа являлась контрольной. Биопрофилактический комплекс включал в себя яблочный пектин (200 мг), глютаминат натрия (160 мг), N-ацетилцистеин (30 мг), витаминно-микро- и макроэлементные добавки, витамины А (35,2 мкг), Е (0,27 мг) и С (3 мг), В₁ (0,038 мг), В₂ (0,04 мг), В₃ (0,04 мг), D₃ (1,7 мкг), селен (1,38 мкг), йод (4,1 мкг), железо (0,38 мг), кальций (160 мг), магний (2,08 мг), флавоноид кверцетин в виде рутина (1,4 мг), а также препарат рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3 (1 капля, что приблизительно соответствует ПНЖК омега-3 – 13,3 мг, витамин А – 0,013 мг, витамин D₃ – 0,04 мкг). Вышеперечисленные компоненты вводились в рацион животных с кормом, за исключением глютамата натрия – он давался крысам с питьём в виде 1,5% водного раствора.

Пектиновый энтеросорбент в заявленном комплексе предназначен для препятствия реабсорбции в кровь токсичных металлов, выделенных печенью с желчью [5–7].

В состав комплекса вошли антиоксиданты: витамины Е, С, А, рутин и селен. Витамины Е и А защищают мембранные липиды. Витамин Е снижает риск атеросклероза, предотвращая окисление липопротеидов низкой плотности [8]. Аскорбиновая кислота (витамин С) обладает выраженными антиоксидантными свойствами, участвует в регулировании окислительно-восстановительных и других метаболических процессов, а также в синтезе коллагена

Таблица 1

Некоторые показатели системной токсичности и генотоксичности при субхроническом комбинированном воздействии свинца и кадмия и их изменение на фоне приёма биопротекторного комплекса, $x \pm SE$

| Показатель | Контроль | Cd + Pb | Cd + Pb на фоне БПК |
|---|-----------------|-----------------|---------------------|
| Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), число гранул формазана на 50 лимфоцитов крови | 607,67 ± 12,18 | 506,00 ± 3,28 | 593,09 ± 10,95 |
| Восстановленный глутатион в гемолизате, мкмоль/л | 38,45 ± 5,10 | 21,58 ± 2,03 | 30,70 ± 5,15 |
| Малонилдиальдегид (МДА) в сыворотке крови, мкмоль/л | 5,52 ± 0,27 | 4,97 ± 0,28 | 4,03 ± 0,22 |
| Ретикулоциты, % | 8,36 ± 1,59 | 38,90 ± 1,38 | 14,60 ± 2,41 |
| Моноциты, 10 ⁹ /л | 0,625 ± 0,062 | 1,70 ± 0,18 | 1,09 ± 0,21 |
| Коэффициент фрагментации геномной ДНК | 0,4058 ± 0,0071 | 0,6900 ± 0,0037 | 0,5050 ± 0,0056 |

Примечание. В таблице приведены только показатели, значения которых в группе, получавшей токсическую комбинацию на фоне приёма БПК, отличаются от значений в группе, получавшей эту же комбинацию без БПК, статистически значимо ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони).

и эластина, чем обеспечивает формирование нормальной структуры сосудистой стенки [9]. Рутин представляет собой гликозид кверцетина, относящийся к группе флавоноидов. Указанная группа химических веществ занимает ведущее место среди экзогенных природных антиоксидантов, обладает широким спектром биологического действия, в том числе антирадикальной активностью [10], что актуально для нейтрализации токсического действия кадмия, способного вызывать рост количества активных форм кислорода [11]. Антиоксидантные свойства определяются не только способностью удалять свободные радикалы из среды путём непосредственного взаимодействия с ними, но также способностью связывать и удалять из среды ионы металлов, инициирующих появление свободных радикалов [12]. Регулярное потребление приводит к достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Кверцетин благотворно влияет на метаболические процессы в печени, в том числе при ишемии органа [14], а также рекомендуется к использованию в рамках антифиброзной терапии, поскольку способен снижать интенсивность воспалительных процессов, ингибируя инфильтрацию макрофагов [15]. Витамин В₆ вошёл в состав заявленного биопрофилактического комплекса как, во-первых, вещество, являющееся основным магниофиксатором в организме человека, усиливающим эффекты магния, во-вторых – как антиоксидант [16, 17]. Считается, что пиридоксин обладает некоторым противовоспалительным эффектом, способным защитить организм от ИБС и атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе [15].

Введение йода в состав биопротекторного комплекса обусловлено тем, что многие хронические металлоинтоксикации сопровождаются нарушениями функции щитовидной железы. Экспериментально доказано повреждающее действие свинца и свинецсодержащих токсических комбинаций на структуру и гормональную функцию щитовидной железы, которое существенно ослабляется под влиянием комплекса биопротекторов, в особенности при включении в него препарата йода [18].

Добавочное введение в организм железа является противоядием тому торможению включения этого элемента в молекулу протопорфирина IX, которое является одним из ключевых механизмов развития свинцовой анемии [19].

В заявленный комплекс вошёл магний, поскольку без него невозможно нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы. Он отвечает за регуляцию сосудистого тонуса [20, 21] и сердечный ритм [20, 22].

Кальций обычно включается в состав биопрофилактического комплекса в качестве токсикокинетического и токсикодинамического антагониста свинцовой интоксикации. Наряду с этим ионы как свинца, так и кадмия эффективно замещают кальций, опосредуя многие свойства кальмодулина [23, 24]. Поэтому особое значение специфического противосвинцового протектора может иметь также витамин D. Он принимает участие в усвоении кальция, оказывает антипролиферативное действие на гипертрофию и пролиферацию миокардиальных клеток, действует как отрицательный эндокринный регулятор для системы ренин-ангиотензин.

Заявленный комплекс содержит также препарат рыбьего жира, богатый не только витаминами А и D₃, но и полиненасыщенными жирными кислотами класса омега-3, внутриклеточными

производными которых являются эйкозаноиды, активирующие репликацию ДНК, тем самым играя важную роль в репарации её повреждений [25].

Витамин В₁ – как вещество, которое обладает корригирующим действием на систему пируватоксидазы, угнетение которой возникает при воздействии тиолового яда, которым является свинец [26]. В физиологических дозах тиамин улучшает гомеостаз магния [27].

Витамин В₂, рибофлавин, в форме коферментов участвует в окислительно-восстановительных реакциях, участвует в синтезе гемоглобина [13], повышает устойчивость миокарда к гипоксии. Основные механизмы, ответственные за кардиопротекторное действие рибофлавина, остаются неясными. Предполагается, что рибофлавин облегчает гипоксическое и ишемическое повреждение миокарда, активируя клеточную активность лизин-специфической деметилазы-1 (ЛСД-1) и модулируя экспрессию генов метаболизма фосфолипидов. Выводы были сделаны, исходя из результатов эксперимента, проведённого на мышах и клеточных линиях Н9С2 [28].

Состояние организма крыс во всех группах оценивалось по большому числу (свыше 50) общепризнанных функциональных, биохимических и гистоморфологических (с морфометрией при оптической микроскопии) критериев токсического действия. Для оценки генотоксического действия *in vivo* использовали ПДАФ-анализ (ПДАФ – полиморфизм длин амплифицированных фрагментов ДНК), причём для количественной характеристики степени повреждения ДНК использовали «коэффициент фрагментации», то есть отношение суммарной радиоактивности всех фракций «хвоста» к радиоактивности «ядра».

Результаты

Из 43 функциональных показателей, по которым в группе, получавшей комбинацию металлов, наблюдались заметные (хотя и не всегда статистически значимые) отклонения от контрольных величин, по 18 показателям в группе крыс, получавших ту же самую токсическую экспозицию на фоне назначения БПК, указанное отклонение было менее выражено, чем при той же экспозиции без БПК (табл. 1). Особое значение имеет показанное в табл. 2 ослабление на фоне приёма БПК системного генотоксического эффекта, оцениваемого по коэффициенту фрагментации ядерной ДНК клеток крови.

Таблица 2

Влияние биопротекции на концентрации свинца и кадмия в крови крыс после завершения курса внутривнутрибрюшинных инъекций хлорида кадмия и ацетата свинца, мкг/л, $x \pm SE$

| Металл в крови | Контроль | Cd + Pb | Cd + Pb на фоне БПК |
|----------------|-------------|-------------------|---------------------|
| Cd | 1,84 ± 0,66 | 93,27 ± 10,71 | 85,34 ± 4,28 |
| Pb | 6,73 ± 1,97 | 6744,06 ± 1166,39 | 5765,68 ± 847,49 |

Из гистоморфометрических показателей комбинированной гепатотоксичности свинца и кадмия статистически значимый защитный эффект назначения БПК был отмечен только по одному, но зато наиболее существенному из них, а именно по проценту безъядерных гепатоцитов: если при действии комбинации металлов без биопротекции он равнялся $30,3 \pm 1,29$ (против $9,3 \pm 0,85$ в контроле), то на фоне биопротекции – $21,3 \pm 1,36$ ($p < 0,05$). Ещё более выражен защитный эффект назначения БПК по гистологической картине (см. рисунок на 2-й стр. обложки) и морфометрическим показателям комбинированной нефротоксичности. Так, потеря щётчатой каёмки проксимальных извитых канальцев в процентах от их длины при комбинированной интоксикации без биопротекции составила $64,31 \pm 5,65\%$ (против $7,34 \pm 1,25\%$ в контроле), но только $27,29 \pm 5,85\%$ на фоне назначения БПК ($p < 0,05$). Соответствующие показатели для полной десквамации эпителия: $22,11 \pm 6,25\%$ (против 0% в контроле) и $1,74 \pm 1,18\%$ ($p < 0,05$).

Обнаружено небольшое и статистически недостаточно значимое, но однозначное снижение концентрации обоих металлов в крови тех крыс, на которых они воздействовали на фоне назначения БПК (см. табл. 2).

Одним из неблагоприятных эффектов действия свинцово-кадмиевой комбинации на сердце оказалось статистически значимое (при $p < 0,05$) уменьшение средней толщины кардиомиоцита ($4 \pm 0,1$ нм против $6,29 \pm 0,15$ нм в контроле). На фоне введения свинцово-кадмиевой комбинации и БПК рассматриваемый показатель составил $4,79 \pm 0,09$ нм.

Из изменений электрокардиограммы (во 2-м отведении), наблюдавшихся у крыс при свинцово-кадмиевой интоксикации, наиболее выраженным и статистически значимым было снижение вольтажа изозлектрической линии ЭКГ до $-0,0797 \pm 0,0036$ мВ против $-0,0623 \pm 0,0029$ мВ в контроле ($p < 0,05$). На фоне введения свинцово-кадмиевой комбинации и БПК рассматриваемый показатель составил $-0,0603 \pm 0,0049$ мВ.

Обсуждение

По проценту ретикулоцитов, по числу моноцитов крови, по активности сукцинатдегидрогеназы, по уровню восстановленного глутатиона, а также малонилдальдегида в крови ослабление комбинированной кадмий-свинцовой токсичности было статистически значимым (см. табл. 1). Кроме того, и токсическое увеличение массы печени по сравнению с контролем было на фоне БПК менее выражено и потеряло статистическую значимость. Особое значение имеет показанное в той же табл. 1 ослабление на фоне приёма БПК системного генотоксического эффекта, оцениваемого по коэффициенту фрагментации ядерной ДНК клеток крови.

Защита почек от токсического повреждения (см. рисунок на 3-й стр. обложки) предположительно способствует сохранению их эли-

минационной функции, в том числе выведению из организма самих свинца и кадмия, что является наиболее вероятной причиной небольшого и статистически недостаточно значимого, но однозначного снижения концентрации обоих металлов в крови тех крыс, на которых они воздействовали на фоне назначения БПК (см. табл. 2). В свою очередь это снижение может быть одним из механизмов общего ослабления комбинированной токсичности свинца и кадмия на другие органы и системы. Эпидемиологические исследования, проведённые в том числе среди работающих, показали, что воздействие тяжёлых металлов, включая свинец и кадмий, является значительным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30]. В нашем эксперименте показано, что одним из неблагоприятных эффектов действия свинцово-кадмиевой комбинации на сердце оказалось статистически значимое уменьшение средней толщины кардиомиоцита, а также снижение вольтажа изозлектрической линии ЭКГ в сравнении с контролем.

Под влиянием биопротективного комплекса были получены некоторые положительные результаты, свидетельствующие о снижении кардиоваскулярных эффектов свинцово-кадмиевой комбинации. Отмечено уменьшение средней толщины кардиомиоцита, что может быть связано с преобладанием апоптоза, вызванного цитотоксичностью кадмия, над реактивной гипертрофией миокарда, вызванной повышением артериального давления при действии свинца. На фоне приёма БПК средняя толщина кардиомиоцита была также ниже контрольного значения, но всё же статистически значимо превышала значение, полученное только при комбинированной интоксикации без биопротекции.

Снижение вольтажа изозлектрической линии электрокардиограммы (во 2-м отведении) у крыс при свинцово-кадмиевой интоксикации, вероятнее всего, связано с метаболическими нарушениями в кардиомиоцитах и с вышеуказанным апоптозом. Эффект был статистически значимо ослаблен при той же интоксикации на фоне действия БПК.

Заключение

В целом сопоставление полученных экспериментальных данных свидетельствует о том, что при использовании биопротективного комплекса, состоящего из таких препаратов, как яблочный пектин, глютаминат натрия, N-ацетилцистеин, витаминно-микро- и макроэлементные добавки, витамины А, Е, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, селен, йод, железо, кальций, магний, флавоноид кверцетин в виде рутина, а также препарат рыбьего жира с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот класса омега-3, многонаправленное комбинированное вредное действие свинца и кадмия, включая общетоксическое, органотоксическое, кардиоваскулярные эффекты и генотоксическое действие существенно ослаблено.

Литература (пп. 2, 8, 11, 14–17, 19, 22–25, 28, 30 см. References)

1. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Макеев О.Г., Валамина И.Е. и соавт. Биопротективная в системе управления профессиональными рисками, связанными с воздействием металлосодержащих наночастиц. *Гигиена и санитария*. 2017; 96 (12): 1187–91.
2. Киреева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Валамина И.Е., Береснева О.Ю. и соавт. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов. *Токсикологический вестник*. 2006; 3: 26–31.
3. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В., Киреева Е.П., Хрущева Н.А., Бейкин Я.Б. и соавт. Связь доклинических изменений в почках у детей дошкольного возраста с содержанием кадмия и свинца в моче. *Токсикологический вестник*. 2006; 4: 35–41.
4. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. *Принципы экологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ*. Екатеринбург: МНЦП и ОЗРП; 1999. 107 с.
5. Дегтярева Т.Д., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и соавт. Оценка эффективности средств биологической профилактики свинцовой интоксикации (экспериментальное исследование). *Медицина труда и промышленная экология*. 2000; 3: 40–3.
6. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И., Солобова Ю.И., Киреева Е.П., Минигалиева И.А. и соавт. Биологическая профилактика экологически обусловленных нарушений здоровья: теоретические предпосылки, экспериментальные данные, оценка эффективности, практическая реализация. *Биосфера*. 2010; 2 (3): 375–85.
7. Полосьянц О.Б., Александрия Л.А. Витамины-антиоксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2005; 11: 780–5.
8. Ильясов И.Р., Белобородов В.Л., Тюкавкина Н.А. и соавт. Применение радикал-катионов АВСТ в оценке антиоксидантной активности флавоноидов. *Фармация*. 2008; 6: 15–8.
9. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрашлов Б.С., Музафаров Е.Н. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. Пушино: Synchrobook; 2013. 310 с.
10. МР 2.3.1.2432–08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
11. Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. Разработка средств, повышающих устойчивость организма к действию неорганических загрязнителей производственной и окружающей среды. *Российский химический журнал*. 2004; XLVIII (2): 65–72.
12. Родионова Л.В. Физиологическая роль макро- и микроэлементов. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2005; 6 (44): 195–9.
13. Громова О.А., Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Гоголева И.В. О роли магния в спортивной медицине. *Кардиология*. 2016; 1: 1–11.
14. Мышьяк: гигиенические критерии состояния окружающей среды. Женева: ВОЗ; 1985. 185 с.
15. Громова О.А. Магnezияльная терапия в поликлинической практике. *Справочник поликлинического врача*. 2006; 1: 19–24.
16. Трахтенберг И.М., Лубянова И.П., Апыхтина Е.Л. Роль свинца и железа как техногенных химических загрязнителей в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Therapia*. 2010; 07–08 (49): 36–9.

References

- Privalova L.I., Katsnelson B.A., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Makeev O.G., Valamina I.E. et al. Biological prophylaxis in the system of the management of occupational risk due to exposure of metal-containing nanoparticles. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2017; 96 (12): 1187–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/00169900-2017-96-12-1187-1191>. (in Russian)
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Gurvich V.B., Shur V.Ya. et al. Experimental research into metallic and metal oxide nanoparticle toxicity in vivo. In: *Bioactivity of Engineered Nanoparticles*. Yan B., Zhou H., Gardea-Torresdey J., eds. Springer; 2017: 259–31.
- Kireyeva Ye.P., Katsnelson B.A., Degtyaryova T.D., Privalova L.I., Valamina I.Ye., Beresneva O.Yu. et al. Nephrotoxic effect posed by lead and cadmium and its inhibition by a complex of bioprotective agen. *Toxicol Rev*. 2006; 3: 26–31. (in Russian)
- Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Kireyeva Ye.P., Krushcheva N.A., Beikin Ya.B. et al. Links of preclinical renal lesion in children at preschool age to the cadmium and lead concentration in urine. *Toxicol Rev*. 2006; 4: 35–41. (in Russian)
- Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. *The principles of environmental prevention of occupational and environmentally related pathology from exposure to inorganic substances [Printsipy ekologicheskoy profilaktiki professional'noy i ekologicheskoi obuslovlennoy patologii ot vozdeystviya neorganicheskikh veshchestv]*. Ekaterinburg: MNTsP and OZRP; 1999. 107 p. (in Russian)
- Degtyareva T.D., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. Evaluation of the effectiveness of biological prophylaxis of lead intoxication (experimental research). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2000; 3: 40–3. (in Russian)
- Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I., Soloboeva Yu.I., Kireyeva E.P., Minigalieva I.A. et al. Biological prevention of environmentally caused health disorders: theoretical background, experimental data, performance evaluation, practical implementation. *Biosfera [Biosphere]*. 2010; 2 (3): 375–85. (in Russian)
- Kirmizis D., Chatzidimitriou D. Antiatherogenic effects of vitamin E: the search for the Holy Grail. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5: 767–74.
- Polosyants O.B., Aleksanyan L.A. Antioxidant vitamins in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2005; 11: 780–5. (in Russian)
- Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Tyukavkina N.A. et al. The use of radical cations ABST in the evaluation of the antioxidant activity of flavanoids. *Farmatsiya*. 2008; 6: 15–8. (in Russian)
- Shen J., Wang X., Zhou D., Li T., Tang L., Gong T. Modelling cadmium-induced cardiotoxicity using human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Mol Med*. 2018; 22 (9): 4221–35.
- Tarakhovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine [Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina]*. Pushchino: Synchrobook; 2013. 310 p. (in Russian)
- MR 2.3.1.2432–08. The physiological requirements for energy and nutrients for various population groups of the Russian Federation. (in Russian)
- Uyulaş M.U., Şahin A., Şahintürk V., Alataş İ.Ö. Quercetin dose affects the fate of hepatic ischemia and reperfusion injury in rats: An experimental research. *Int J Surg*. 2018; 53: 117–21.
- Li X., Jin Q., Yao Q., Xu B., Li L., Zhang S. et al. The Flavonoid Quercetin Ameliorates Liver Inflammation and Fibrosis by Regulating Hepatic Macrophages Activation and Polarization in Mice. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 72. DOI: 10.3389/fphar.2018.00072.
- Suidasari S., Hasegawa T., Yanaka N., Kato N. Dietary supplemental vitamin B₆ increases carnosine and anserine concentrations in the heart of rats. *Springerplus*. 2015; 4: 280. Published online 2015 Jun 19. DOI: 10.1186/s40064-015-1074-8.
- Gromova O.A., Torshin I.Y., Nazarenko A.G., Kalachev A.G. Deficiency of Magnesium and Pyridoxine as a Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Kardiologiya*. 2016; 56 (10): 55–62.
- Katsnelson B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. Development of tools that increase the body's resistance to the action of inorganic pollutants of the production and the environment. *Rossiyskiy khimicheskii zhurnal*. 2004; XLVIII (2): 65–72. (in Russian)
- Gaertner R.R., Hollebone B.R. The in vitro inhibition of hepatic ferrochelatase by divalent lead and other soft metal ions. *Can J Biochem Cell Biol*. 1983; 61 (4): 214–22.
- Rodionova L.V. Physiological role of macro- and microelements. *Byulleten' VSNTs SO RAMN [Bulletin of the VSSC SB RAMS]*. 2005; 6 (44): 195–9.
- Gromova O.A., Egorova E.Yu., Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gogoleva I.V. On the role of magnesium in sports medicine. *Kardiologiya*. 2016; 1: 1–11. (in Russian)
- Brenda C.T. Kieboom, Maartje N. Niemeijer, Maarten J.G. Leening, Marten E. van den Berg, Oscar H. Franco, Jaap W. Deckers et al. Serum Magnesium and the Risk of Death From Coronary Heart Disease and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (1). DOI: 10.1161/JAHA.115.002707.
- Chao S.H., Suzuki Y., Zysk J.R., Cheung W.Y. Activation of calmodulin by various metal cations as a function of ionic radius. *Mol Pharmacol*. 1984; 26 (1): 75–82.
- Suzuki Y., Chao S.H., Zysk J.H., Cheung W.Y. Stimulation of calmodulin by cadmium ion. *Arch Toxicol*. 1985; 57: 205–11.
- Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem*. 2011; 22: 895–901.
- Arsenic: Hygienic criteria for environmental conditions. Geneva: WHO; 1985. 185 p.
- Gromova O.A. Magnesia therapy in outpatient practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006; 1: 19–24 (in Russian)
- Wang P., Fan F., Li X., Sun X., Ma L., Wu J. et al. Riboflavin attenuates myocardial injury via LSD1-mediated crosstalk between phospholipid metabolism and histone methylation in mice with experimental myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2018; 115: 115–29. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.01.006.
- Trahtenberg I.M., Lubjanova I.P., Apyhtina E.L. The role of lead and iron as technogenic chemical pollutants in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Therapia*. 2010; 07–08 (49): 36–9. (in Russian)
- Chen C., Zhang S., Liu Z., Tian Y. et al. Cadmium toxicity induces ER stress and apoptosis via impairing energy homeostasis in cardiomyocytes. *Biosci Rep*. 2015; 35 (3): e00214.

К ст. Е.Ю. Горбатковой и соавт.

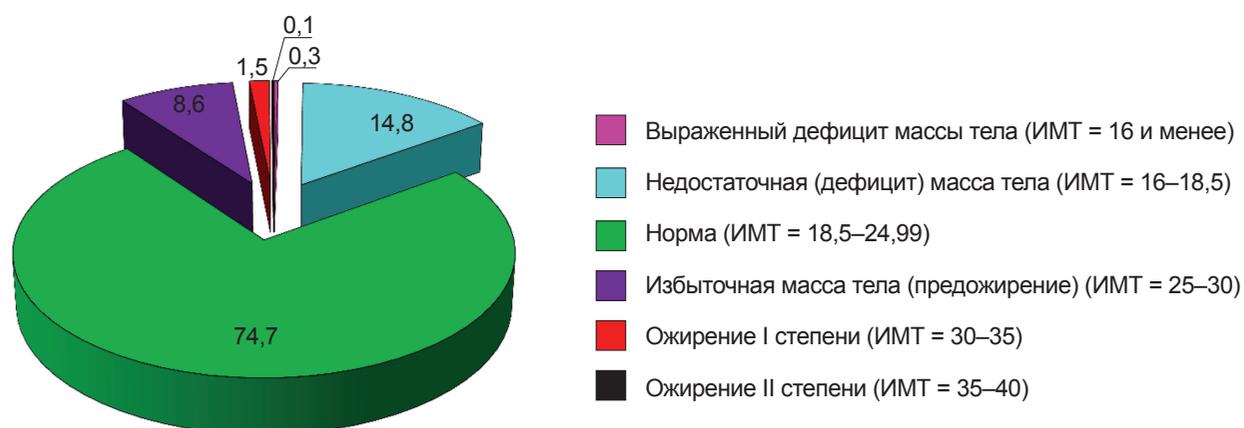
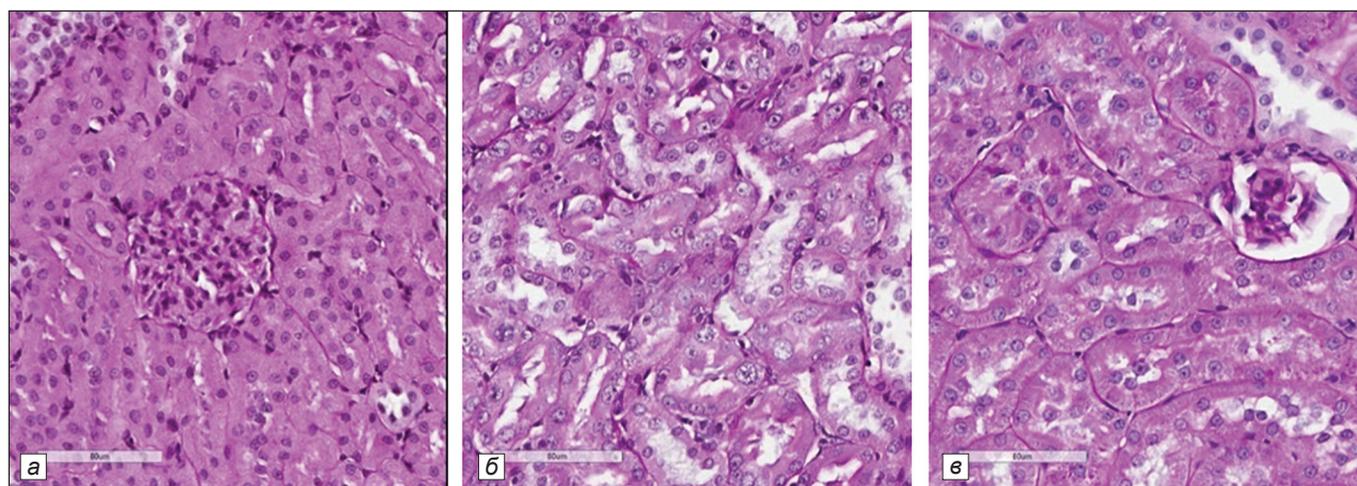


Рис. 1. Распределение студентов в зависимости от уровня росто-весового показателя (индекса массы тела), в %.

К ст. Л.И. Приваловой и соавт.



Почка контрольной крысы (проксимальные извитые каналцы с неповреждённой щёточной каёмкой) (а).
Почка крысы при комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации (выраженные дегенеративные и некробиотические изменения канальцевого эпителия вплоть до полной десквамации клеток и частичная потеря щёточной каёмки сохранившимися клетками) (б).
Почка крысы при такой же интоксикации на фоне назначения БПК (частичная нормализация гистологической картины) (в).
Окраска ШИК, увеличение x400.