

© Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Клинова С.В., Соловьева С.Н., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Чернышов И.Н., Рябова Ю.В., Бушуева Т.В., Шур В.Я., Шишкина Е.В., Кацнельсон Б.А., 2020
УДК 615.9

Экспериментальное изучение кардиотоксического действия наночастиц оксида свинца при разных путях поступления в организм

И.А. Минигалиева¹, М.П. Сутункова¹, С.В. Клинова¹, С.Н. Соловьева¹,
Л.И. Привалова¹, В.Б. Гурвич¹, И.Н. Чернышов¹, Ю.В. Рябова¹, Т.В. Бушуева¹,
В.Я. Шур², Е.В. Шишкина², Б.А. Кацнельсон¹

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

²Институт естественных наук и математики УрФУ, ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* В медеплавильном производстве в воздух рабочих помещений попадают металлооксидные наноразмерные частицы оксида свинца. Они являются побочным продуктом также и многих других металлургических производств. *Цель исследования.* Оценка вредного действия наночастиц оксида свинца (PbO-NЧ) *in vivo* с особым вниманием к его кардиотоксичности при различных путях поступления. *Материалы и методы.* Подострое ингаляционное воздействие моделировалось на аутбредных крысах-самках, которые подвергались экспозиции генерируемого аэрозоля PbO-NЧ в концентрации $1,30 \pm 0,10$ мг/м³ на протяжении 5 дней по 4 часа ежедневно в установке типа «только нос». При субхроническом воздействии крысы-самцы получали инъекции PbO-NЧ внутривенно 3 раза в неделю на протяжении 6 недель (всего 18 введений). *Заключение.* По окончании обеих экспозиций к PbO-NЧ были обнаружены сдвиги токсикологических показателей, включая специфичные для свинца: снижение гемоглобина, рост числа ретикулоцитов в крови, увеличение концентрации δ-аминолевулиновой кислоты в моче. Подострое ингаляционное воздействие на животных PbO-NЧ приводило к изменениям показателей электрокардиограммы (рост амплитуд зубцов P и T), в то время как субхроническая внутрибрюшинная экспозиция PbO-NЧ снижала артериальное давление и приводила к сдвигам биохимических показателей состояния сердечно-сосудистой системы (снижение активности ангиотензинпревращающего фермента и концентрации эндотелина-1).

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, ЭКГ, артериальное давление, наночастицы свинца, экспериментальное исследование, кардиотоксичность.

Для цитирования: Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Клинова С.В., Соловьева С.Н., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Чернышов И.Н., Рябова Ю.В., Бушуева Т.В., Шур В.Я., Шишкина Е.В., Кацнельсон Б.А. Экспериментальное изучение кардиотоксического действия наночастиц оксида свинца при разных путях поступления в организм // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 9(330). С. 67-72. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-330-9-67-72>

The Experimental Study of Cardiotoxic Effects of Lead Oxide Nanoparticles by Their Various Routes of Exposure

I.A. Minigalieva¹, M.P. Sutunkova¹, S.V. Klinova¹, S.N. Solovyeva¹, L.I. Privalova¹, V.B. Gurvich¹,
I.N. Chernyshov¹, Yu.V. Ryabova¹, T.V. Bushueva¹, V.Ya. Shur², E.V. Shishkina², B.A. Katsnelson¹

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

²Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University, 19 Mir Street, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

Summary. *Background:* Lead oxide nanoparticles are emitted in the workplace air of copper smelters. They are also a by-product in many other metallurgical industries. *Objectives:* Adverse health effects of lead oxide nanoparticles (PbO-NPs) were assessed *in vivo* using various routes of exposure with special attention paid to particle cardiotoxicity. *Materials and methods:* The subacute inhalation experiments were conducted on outbred female rats exposed to the generated aerosol of PbO-NPs in the concentration of 1.30 ± 0.10 mg/m³, 4 hours a day during five consecutive days, using the Nose-Only Inhalation Exposure System. The study of subchronic exposure to PbO-NPs was conducted on male rats using intraperitoneal injections made thrice a week during six weeks (18 injections in total). *Conclusions:* Following both types of exposure to PbO-NPs, we observed changes in toxicological indices including those specific for lead including a decrease in hemoglobin counts, an increase in blood reticulocyte counts and urine concentrations of δ-aminolevulinic acid. The subacute inhalation exposure to PbO-NPs affected electrocardiographic findings in animals (an increase in amplitudes of P and T waves) while the subchronic intraperitoneal injections decreased blood pressure and changed biochemical indices of the cardiovascular system (decreased activity of the angiotensin-converting enzyme and the concentration of endotelin-1).

Keywords: cardiovascular system, ECG, arterial pressure, lead oxide nanoparticles, experimental study, cardiotoxicity.

For citation: Minigalieva IA, Sutunkova MP, Klinova SV, Solovyeva SN, Privalova LI, Gurvich VB, Chernyshov IN, Ryabova YuV, Bushueva TV, Shur VYa, Shishkina EV, Katsnelson BA. The experimental study of cardiotoxic effects of lead oxide nanoparticles by their various routes of exposure. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; (9(330)):67-72. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-330-9-67-72>

Author information: Minigalieva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>; Sutunkova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>; Klinova S.V., <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>; Solovyeva S.N., <https://orcid.org/0000-0001-8580-403X>; Privalova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-1442-6737>; Gurvich V.B., <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>; Chernyshov I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2018-5386>; Ryabova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>; Bushueva T.V., <http://orcid.org/0000-0002-5872-2001>; Shur V.Ya., <http://www.orcid.org/0000-0002-6970-7798>; Shishkina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-2574-7472>; Katsnelson B.A., <https://orcid.org/0000-0001-8750-9624>.

Введение. Для условий труда в медеплавильном производстве характерно загрязнение воздуха рабочих помещений металлооксидными субмикронными и наноразмерными веществами, которые образуются как побочный продукт технологии. Как показало обобщение результатов производственного контроля загрязнения

воздуха рабочих помещений при выплавке черновой меди, к приоритетным загрязнителям могут быть отнесены свинецсодержащие наночастицы (PbO-NЧ). Литературные данные свидетельствуют о том, что металлические и металлооксидные наночастицы (Me-NЧ) при равном химическом составе обладают значительно

более выраженным вредным воздействием на организм, чем частицы микрометрового диапазона [1]. При этом наряду с некоторыми эффектами действия, общими для всех Me-НЧ (высокая цитотоксичность, генотоксичность, повреждение печени и почек и др.), выявляются и те, которые специфичны для наночастиц образующего металла в любой химической форме [2–4]. Поэтому для идентификации опасности, связанной с воздействием конкретных Me-НЧ, характерных для того или иного производства, пока является необходимым проведение специальных токсикологических экспериментов.

Отметим, что многие эпидемиологические исследования показали наличие причинно-следственных связей между воздействием свинца на человека и распространенностью артериальной гипертензии [5–11]. Также проводились эксперименты на животных, направленные главным образом на выявление возможных механизмов свинцово-индуцированной гипертензии [12–19]. Однако автор относительно недавнего обзора [20] утверждал, что в профессиональной среде влияние воздействия свинца на кровяное давление остается спорным.

Целью данного исследования стала оценка токсического действия наночастиц оксида свинца с особым вниманием к его кардиотоксичности при различных путях поступления.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на половозрелых аутбредных белых крысах собственного разведения, одного пола, при начальной массе 200–220 г. Каждая экспонированная и контрольная группа включала в себя не менее 12 особей.

Кардиотоксическое действие наночастиц свинца исследовали при двух различных путях поступления: ингаляционном и внутрибрюшинном.

Ингаляционное воздействие осуществлялось с использованием генератора наночастиц PALAS DNP digital 3000. Ингаляционное воздействие аэрозолем PbO-НЧ проводилось при средней концентрации 1,30 мг/м³ на протяжении пяти дней по четыре часа в день. Размерность частиц контролировалась путем отбора проб на мембранные фильтры и последующего исследова-

ования с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис. 1А). Средний диаметр частиц составил 36 ± 4 нм, причем все распределение укладывалось в нанометровый диапазон (рис. 1Б).

Для внутрибрюшинного введения суспензии PbO-НЧ получали с использованием метода лазерной абляции, который был специально разработан в Центре коллективного пользования «Современные нанотехнологии» УрФУ.

Стабильные суспензии Me-НЧ были получены лазерной абляцией тонких листовых мишеней из соответствующего металла 99,99 % чистоты под слоем стерильной деионизированной воды.

По результатам сканирующей электронной микроскопии обнаружили, что частицы PbO имели сферическую форму и средний диаметр 47 ± 16 нм (рис. 2).

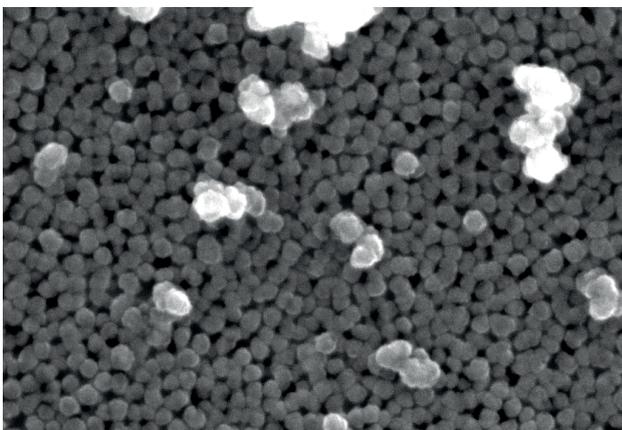
Для внутрибрюшинного субхронического эксперимента использовалась суспензия наночастиц в концентрации 0,5 мг/мл из расчета 2,5 мг на килограмм массы тела. Инъекции производились внутрибрюшинно на протяжении шести недель три раза в неделю. Контрольным животным вводили внутрибрюшинно 2 мл деионизированной воды.

Изменения в сердечно-сосудистой системе, вызванные действием наночастиц свинца, оценивались путем регистрации электрокардиограммы при стандартных первом и втором отведениях на оборудовании ecgTUNNEL system «emka TECHNOLOGIES»; измерения гемодинамических показателей с использованием приборов CODA-HT8 и «Kent Scientific», а также по ряду биохимических показателей.

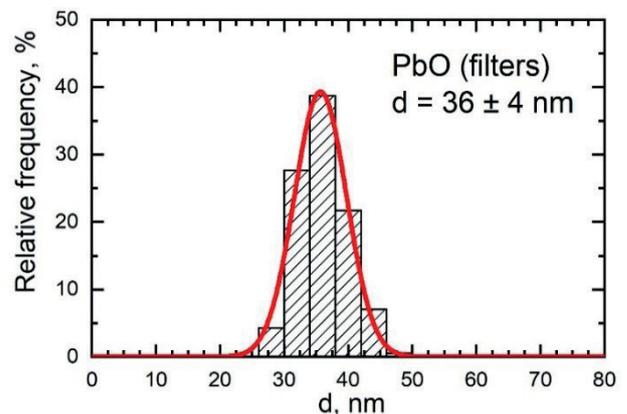
Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы MS Excel. Достоверность различий между группами определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различие между средними величинами считалось статистически значимым, если вероятность его случайного происхождения не превышала 0,05 ($P \leq 0,05$).

Результаты.

Результаты ингаляционного эксперимента при воздействии наночастицами оксида свинца.



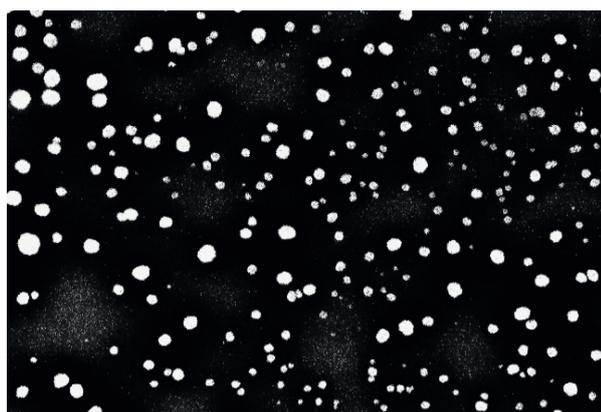
А



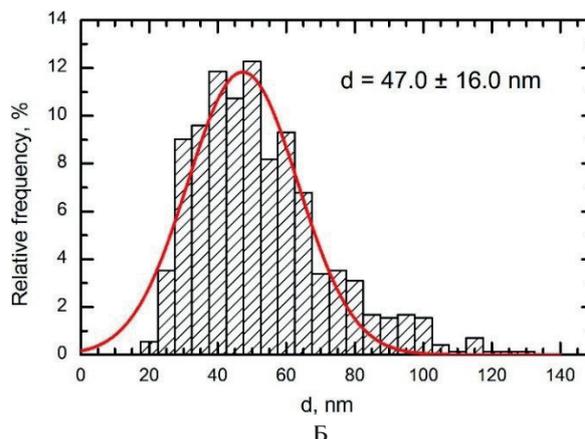
Б

Рис. 1. А) Наночастицы, задержанные выходным фильтром ингаляционной установки. СЭМ, увеличение 100 000 ×; Б) Функция распределения частиц или агрегатов частиц по размерам, полученная путем статистической обработки измеренных СЭМ-изображений частиц, накопленных на поликарбонатном фильтре, из зоны дыхания крыс, подвергшихся воздействию.

Fig. 1. А) Nanoparticles trapped by the outlet filter of the inhalation exposure system. SEM, 100,000 × magnification; Б) The particle and/or particle aggregate size distribution function obtained by statistical processing of SEM images of particles accumulated on a polycarbonate filter in the breathing zone of exposed rats



А



Б

Рис. 2. А) СЭМ-изображение PbO-НЧ в суспензии (увеличение 29 640 ×); Б) функция распределения частиц по диаметру
 Fig. 2. А) A SEM image of PbO-NPs in suspension (29,640 Ч magnification); Б) The particle diameter distribution function

По окончании ингаляционной экспозиции наблюдали выраженную свинцовую интоксикацию, проявившуюся в изменении таких специфических показателей, как рост доли ретикулоцитов в крови, увеличение содержания копропорфиринов и дельта-аминолевулиновой кислоты в моче (табл. 1). Такие изменения, как содержание миоглобина, тропонина, натрий-уретического пептида и фактора роста эндотелия в сыворотке крови, говорят о кардиовасотоксическом эффекте свинцовой интоксикации.

Как свидетельствуют данные, приведенные в табл. 2, свинцовая ингаляционная экспозиция вызвала хотя и статистически незначимые, но взаимосогласованные сдвиги измеренных после нее гемодинамических показателей. Все три показателя артериального давления (систолическое, диастолическое и среднее) были понижены по сравнению с контрольными величинами.

Естественно предположить, что эта гипотония обусловлена системным понижением сопротивления току крови, что согласуется со снижением его скорости и кровенаполнения хвоста. Важно отметить, что гемодинамические параметры при какой-либо экспозиции к PbO-НЧ ранее, насколько нам известно, никем не оценивались.

Напомним в связи с этим утверждением, что воздух, которым дышат рабочие в металлургических производствах, загрязняется свинцом в аэрозольной форме со значительным вкладом наноразмерной фракции. Поэтому впервые полученные нами сдвиги гипотензивного типа, вызванные ингаляцией наноаэрозоля PbO, не могут игнорироваться.

В табл. 3 представлены результаты анализа ЭКГ, полученные в двух стандартных отведениях, где было обнаружено статистически значимое повышение амплитуд волн Р и Т. Вместе с тем наблюдается статистически значимое

Таблица 1. Некоторые показатели состояния организма крыс после ингаляции аэрозоля PbO-НЧ ($\bar{X} \pm S_x$)

Table 1. Some rat characteristics following PbO-NPs inhalation exposure ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели / Indices	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group
Масса сердца, г / Heart weight, g	0,77 ± 0,03	0,83 ± 0,03
Масса сердца, г/100 г массы тела / Heart weight, g/100 g of body weight	0,31 ± 0,01	0,33 ± 0,01
Ретикулоциты крови, % / Reticulocytes, %	26,44 ± 4,57	71,80 ± 7,87*
Эритроциты, 1012/мл / Erythrocytes, 1012 cells/mL	6,83 ± 0,17	6,86 ± 0,23
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л / Total Ca in blood serum, mmol/L	2,75 ± 0,02	2,75 ± 0,03
Тропонин в сыворотке, нг/мл / Troponin in blood serum, ng/mL	0,059 ± 0,052	0,105 ± 0,103
Миоглобин в сыворотке, нг/мл / Myoglobin in blood serum, ng/mL	67,35 ± 9,02	35,51 ± 16,39
Натрийуретический пептид в сыворотке, пг/мл / Natriuretic peptide in blood serum, pg/mL	1,09 ± 0,08	1,24 ± 0,15
Фактор роста эндотелия сосудов в сыворотке, МЕ/мл / Vascular endothelial growth factor in blood serum, 106 U/mL	3,64 ± 0,69	5,51 ± 2,29
Концентрация эндотелина-1 в сыворотке, пг/мл / Endothelin-1 in blood serum, pg/mL	26,11 ± 2,72	25,62 ± 1,15
Суточный объем мочи, мл / Diuresis, mL	40,36 ± 2,29	38,17 ± 2,77
pH мочи / Urine pH	6,91 ± 0,06	6,63 ± 0,11 *
Удельная плотность мочи, г/л / Urine specific gravity, g/L	1,012 ± 0,001	1,010 ± 0,000 *
Белок в моче, г/л / Protein in urine, g/L	104,43 ± 5,31	123,63 ± 12,36
Копропорфирин в моче, нмоль/л / Total coproporphyrin in urine, nmol/L	71,28 ± 27,58	120,86 ± 49,59
Копропорфирин в моче суточный, мкмоль / Daily coproporphyrin in urine, μmol	1,80 ± 0,60	3,41 ± 1,18
δ-аминолевулиновая кислота в моче, мкг/мл / δ-aminolevulinic acid (ALA) in urine, μg/mL	5,65 ± 0,86	13,97 ± 1,25 *
δ-аминолевулиновая кислота суточная в моче, мкг / Daily δ-aminolevulinic acid (ALA) in urine, μg	0,14 ± 0,02	0,41 ± 0,07 *

Примечание: значком «*» обозначены значения, имеющие статистически значимое отличие от контрольной группы, при $p \leq 0,05$ по t-критерию / Note: * indicates values having a statistically significant difference from the control group ($p \leq 0.05$ by Student's t-test)

снижение изоэлектрической линии ЭКГ во 2-м отведении, которое может указывать на повреждение миокарда или, по крайней мере, говорит метаболических нарушениях в нем. Похожие нарушения были выявлены в сердце у крыс при субхронической интоксикации, вызванной ацетатом свинца [21].

Результаты эксперимента с внутрибрюшинным введением суспензии наночастиц оксида свинца. После завершения субхронической экспозиции у крыс наблюдали выраженную свинцовую интоксикацию по следующим специфическим показателям: снижение гемоглобина, рост доли ретикулоцитов в крови и увеличение содержания дельта-аминолевуленовой кислоты в моче (табл. 4).

К биохимическим маркерам повреждения миокарда можно отнести однонаправленные изменения креатининкиназы-МВ и тропонина в группе экспериментальных животных под воздействием наночастиц свинца (табл. 4). Повышения тропонина и креатининкиназы-МВ являются следствием разрушения кардиомиоцитов. Миоглобин не является специфическим маркером повреждения миокарда, в отличие от креатининкиназы МВ и тропонина, но реагирует на гибель мышечных клеток сердца одним из первых, и концентрация его в крови увеличивается. При повреждении скелетных мышц или миокарда миоглобин в больших количествах

попадает в кровоток, что было обнаружено и в нашем эксперименте.

Под действием наночастиц оксида свинца нарушается регуляция процессов вазоконстрикции (снижение концентрации АПФ и эндотелина-1) (табл. 4), вследствие чего в группе животных, подвергавшихся воздействию наночастиц оксида свинца, наблюдали значимое снижение систолического, диастолического и среднего артериального давления по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

В табл. 6 приведены результаты электрокардиограмм, записанных во 2 отведении. Наночастицы свинца вызвали небольшое изменение всех межзубцовых интервалов. Замедление развития сердечного цикла соответствует снижению ЧСС. Суммарная длительность цикла, оцениваемая по интервалу RR, была при свинцовой интоксикации удлинена, что согласуется с некоторым снижением частоты сердечных сокращений.

Вместе с тем амплитудные показатели у крыс после свинцовой интоксикации не отличались от контрольных значений статистически значимо, а имеющиеся различия не были однонаправленными.

В статье мы не приводим данные анализа ЭКГ в 1-м отведении, поскольку основанные на нем суждения в принципе аналогичны.

Таблица 2. Гемодинамические показатели крыс после ингаляции аэрозоля PbO-NЧ ($\bar{X} \pm S_x$)

Table 2. Hemodynamic indices of rats following PbO-NPs inhalation exposure ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели / Indices	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	154,96 ± 6,80	140,15 ± 12,12
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	117,22 ± 5,42	102,48 ± 11,92
Среднее артериальное давление, мм рт. ст. / Mean arterial pressure, mm Hg	129,48 ± 5,83	114,70 ± 11,94
ЧСС, уд./мин / Heart rate, bpm	317,85 ± 14,55	301,56 ± 11,77
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин / Tail blood flow, μ L/min	25,38 ± 3,21	22,16 ± 1,65
Объем крови в хвосте, мкл / Tail blood volume, μ L	105,60 ± 13,19	83,34 ± 5,58

Таблица 3. Показатели электрокардиограммы крыс после ингаляции аэрозоля PbO-NЧ ($\bar{X} \pm S_x$)

Table 3. Electrocardiographic findings in rats following PbO-NPs inhalation exposure ($\bar{X} \pm S_x$)

Группы животных / Groups of animals	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group
Показатели / Indices	ЭКГ I отведение / 1-lead ECG		ЭКГ II отведение / 2-lead ECG	
ЧСС, уд./мин / Heart rate, bpm	374,39 ± 8,94	365,04 ± 9,21	364,21 ± 8,80	372,30 ± 8,18
Длительность интервалов, мс / Intervals, msec				
RR	161,25 ± 3,75	167,27 ± 3,82	166,22 ± 3,54	162,31 ± 3,71
PQ	45,33 ± 1,56	45,20 ± 1,07	45,23 ± 1,01	46,70 ± 1,10
QRS	33,31 ± 3,02	25,58 ± 0,80 *	22,83 ± 0,88	21,75 ± 0,62
QT	61,12 ± 1,70	65,48 ± 2,38	70,88 ± 1,70	72,56 ± 1,70
QT, скорректированный по Базетту / QT corrected using Basett's formula	152,49 ± 2,86	161,29 ± 6,82	174,46 ± 3,72	180,63 ± 4,30
QT, скорректированный по Фредерике / QT corrected using Friderica's formula	112,41 ± 2,41	119,36 ± 4,77	129,18 ± 2,79	133,26 ± 3,08
Длительность зубца P / P duration	15,55 ± 0,29	15,98 ± 0,41	15,89 ± 0,76	17,19 ± 1,33
Амплитудные показатели, мВ / Amplitudes, mV				
Изоэлектрическая линия / Isoelectric line	-0,02 ± 0,00	-0,03 ± 0,00	-0,06 ± 0,00	-0,08 ± 0,00 *
P	0,03 ± 0,00	0,05 ± 0,01 *	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01 *
Q	-0,0005 ± 0,0006	-0,0003 ± 0,0004	-0,0008 ± 0,0006	-0,0035 ± 0,0016
R	0,27 ± 0,06	0,28 ± 0,05	0,44 ± 0,03	0,50 ± 0,06
S	-0,05 ± 0,02	-0,03 ± 0,01	-0,05 ± 0,03	-0,09 ± 0,03
QRS	0,22 ± 0,06	0,25 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,41 ± 0,06
T	0,03 ± 0,01	0,08 ± 0,01 *	0,14 ± 0,02	0,21 ± 0,02 *

Примечание: знаком «*» обозначены значения, имеющие статистически значимое отличие от контрольной группы, при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента / *Note:* * indicates values having a statistically significant difference from the control group ($p \leq 0.05$ by Student's t-test)

Таблица 4. Некоторые показатели крыс после субхронического воздействия PbO-НЧ ($\bar{X} \pm S_x$)
Table 4. Some functional indices of rats following subchronic intraperitoneal exposure to PbO-NPs ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели / Indices	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group
Масса сердца, г / Heart weight, g	0,926 ± 0,023	0,950 ± 0,021
Масса сердца, г/100 г массы тела / Heart weight, g/100 g of body weight	0,3036 ± 0,0071	0,3127 ± 0,0088
Pb в крови, мкг/мл / Blood lead, µg/mL	3,13 ± 1,11	502,47 ± 32,29 *
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	154,67 ± 7,43	132,25 ± 2,69 *
Гематокрит, % / Hematocrit, %	22,67 ± 1,36	19,53 ± 0,42 *
Эритроциты, 1012/мл / Erythrocytes, 1012 cells/mL	7,46 ± 0,31	6,96 ± 0,15
Ретикулоциты крови, % / Reticulocytes, %	23,53 ± 2,42	38,45 ± 3,12 *
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л / Total Ca in blood serum, mmol/L	2,580 ± 0,020	2,475 ± 0,049
Креатининкиназа общая в сыворотке, Е/л / Total creatinine kinase in blood serum, U/L	2668,73 ± 694,57	3170,25 ± 746,33
Креатининкиназа-MB в сыворотке, Е/л / Creatinine kinase-MB in blood serum, U/L	1591,14 ± 221,52	1657,69 ± 185,28
Тропонин в сыворотке, нг/мл / Troponin in blood serum, ng/mL	0,085 ± 0,078	0,121 ± 0,052
Миоглобин в сыворотке, нг/мл / Myoglobin in blood serum, ng/mL	176,81 ± 75,44	366,00 ± 59,06
Натрийуретический пептид в сыворотке, пг/мл / Natriuretic peptide, pg/mL	1,50 ± 0,27	0,92 ± 0,12
Ангиотензинпревращающий фермент в сыворотке, Е/л / Angiotensin-converting enzyme in serum, U/L	211,98 ± 18,55	159,54 ± 14,84 *
Фактор роста эндотелия сосудов в сыворотке, МЕ/мл / Vascular endothelial growth factor in blood serum, 106 U/mL	1,81 ± 0,41	2,50 ± 0,67
Концентрация эндотелина-1 в сыворотке, пг/мл / Endothelin-1 in blood serum, pg/mL	46,20 ± 2,94	19,06 ± 1,72 *
δ-аминолевулиновая кислота в моче, мкг/мл / δ-aminolevulinic acid (ALA) in urine, µg/mL	8,62 ± 1,78	78,13 ± 14,33 *
δ-аминолевулиновая кислота суточная в моче, мкг / Daily δ-aminolevulinic acid (ALA) in urine, µg	0,227 ± 0,050	4,41 ± 1,38 *

Примечание: значком «*» обозначены значения, имеющие статистически значимое отличие от контрольной группы, при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента / Note: * – indicates values having a statistically significant difference from the control group ($p \leq 0,05$ by Student's t-test)

Таблица 5. Гемодинамические показатели крыс после субхронической интоксикации PbO-НЧ ($\bar{X} \pm S_x$)
Table 5. Hemodynamic indices of rats following subchronic intoxication with PbO-NPs ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели / Indices	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	154,96 ± 6,80	128,48 ± 3,77 *
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	122,01 ± 3,01	91,09 ± 4,08 *
Среднее артериальное давление, мм рт. ст. / Mean arterial pressure, mm Hg	134,71 ± 3,07	103,22 ± 3,80*
ЧСС при измерении давления, уд./мин / Heart rate during blood pressure measurement, bpm	317,85 ± 14,55	301,56 ± 11,77
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин / Tail blood flow, µL/min	25,38 ± 3,21	22,16 ± 1,65
Объем крови в хвосте, мкл / Tail blood volume, µL	105,60 ± 13,19	78,81 ± 3,77

Примечание: значком «*» обозначены значения, имеющие статистически значимое отличие от контрольной группы, при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента / Note: * indicates values having a statistically significant difference from the control group ($p \leq 0,05$ by Student's t-test)

Таблица 6. Показатели электрокардиограммы крыс после субхронической интоксикации PbO-НЧ ($\bar{X} \pm S_x$)
Table 6. ECG findings in rats following subchronic intoxication with PbO-NPs ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатели / Indices	Контрольная группа / Control group	Опытная группа / Experimental group
ЧСС, уд./мин / Heart rate, bpm	411,34 ± 14,93	379,46 ± 11,01
Длительность интервалов, мс / Intervals, ms		
RR	147,48 ± 5,77	155,29 ± 3,12
PQ	46,05 ± 1,49	44,98 ± 1,72
QRS	23,86 ± 0,51	24,92 ± 0,24
QT	67,22 ± 1,40	69,28 ± 1,91
QT, скорректированный по Базетту / QT corrected using Basett's formula	176,02 ± 6,00	174,41 ± 6,64
QT, скорректированный по Фредерике / QT corrected using Friderica's formula	127,67 ± 3,72	128,18 ± 4,40
Длительность зубца P / P-wave duration	16,73 ± 0,74	17,39 ± 0,86
Амплитудные показатели, мВ / Amplitudes, mV		
Изоэлектрическая линия / Isoelectric line	-0,0693 ± 0,0055	-0,0611 ± 0,0041
P	0,0915 ± 0,0057	0,0788 ± 0,0030
R	0,392 ± 0,027	0,371 ± 0,022
S	0,0089 ± 0,0086	-0,029 ± 0,021
QRS	0,405 ± 0,025	0,341 ± 0,030
T	0,141 ± 0,025	0,149 ± 0,013

Выводы

1. Наночастицы оксида свинца влияют на функцию сердечно-сосудистой системы животных экспонированных групп по ряду специфических показателей.

2. При разных путях воздействия наночастицы свинца одинаково изменяют гемодинамические показатели крыс, в частности в обоих случаях снижалось артериальное давление.

3. Показатели электрокардиограммы крыс после воздействия наночастиц свинца имеют неоднозначный характер изменений.

4. Полученные результаты позволяют повысить эффективность обоснования мер профилактики для работающих в медеплавильном производстве, подвергающихся экспозиции наночастицами свинца.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А.; сбор и обработка материала, статистическая обработка: Клинова С.В., Соловьева С.Н., Чернышов И.Н., Рябова Ю.В., Бушуева Т.В., Шур В.Я., Шишкина Е.В.; написание текста: Минигалиева И.А., Клинова С.В.; редактирование: Минигалиева И.А., Клинова С.В.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

(пп. 1, 3, 4, 6–10, 12–15, 17, 20, 21 см. References)

- Сутункова М.П., Макеев О.Г., Привалова Л.И. и др. Генотоксический эффект воздействия некоторых элементов или элементнооксидных наночастиц и его ослабление комплексом биопротекторов // Медицина труда и промышленная экология. 2018. № 11. С. 10–15.
- Гатагонова Т.М. Биоэлектрическая активность миокарда и насосная функция сердца у рабочих, занятых в производстве свинца // Гигиена и санитария. 1995. № 3. С. 16–19.
- Соркина Н.С., Кузьмина Л.П., Артемова Л.В. и др. Некоторые вопросы воздействия свинца на заболеваемость органов кровообращения и дыхания // Медицина труда и промышленная экология. 2019. Т. 59. № 12. С. 983–988.
- Шубина О.С., Бардин В.С., Мельникова Н.А. и др. Изменение морфологического состояния сердца крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца // Фундаментальные исследования. 2011. № 7. С. 230–232.
- Сушанло Р.Ш. Влияние свинцовой интоксикации и гипоксии на сердечно-сосудистую систему (литературный обзор) // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016. Т. 31. № 3. С. 33–38.
- Довгаль Г.В., Шевченко И.В. Нарушения раннего морфогенеза сердца в условиях введения ацетата свинца // Морфология. 2018. Т. 12. № 3. С. 66–73.

References

- Sutunkova MP, Solovyeva SN, Katsnelson BA, et al. A paradoxical response of the rat organism to long-term inhalation of silica-containing submicron (predominantly nanoscale) particles of a collected industrial aerosol at realistic exposure levels. *Toxicology*. 2017; 384:59-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.04.010>
- Sutunkova MP, Makeyev OG, Privalova LI, et al. Genotoxic effect of some elemental or element oxide nanoparticles and its diminution by bioprotectors combination. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2018; (11):10-16. (In Russian) DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-10-16>
- Sutunkova MP, Solovyeva SN, Minigalieva IA, et al. Toxic effects of low-level long-term inhalation exposures of rats to nickel oxide nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7), 1778. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20071778>
- Sutunkova MP, Solovyeva SN, Katsnelson BA, et al. Organism's responses to a long-term inhalation of silica-containing submicron particles of an industrial aerosol. *Toxicol Lett*. 2017; 280(Suppl 1):S316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.08.052>
- Gatagonova TM. Bioelectrical activity of the myocardium and the pumping function of the heart in workers engaged

in the production of lead. *Gigiena i Sanitariya*. 1995; (3):16-19. (In Russian).

- Glenn BS, Stewart WF, Schwartz BS, et al. Relation of alleles of the sodium-potassium adenosine triphosphatase alpha 2 gene with blood pressure and lead exposure. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(6):537-45. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/153.6.537>
- Glenn BS, Stewart WF, Links JM, et al. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology*. 2003; 14(1):30-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/00001648-200301000-00011>
- Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, et al. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology*. 2006; 17(5):538-544. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000231284.19078.4b>
- Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, et al. Lead exposure and cardiovascular disease – A systematic review. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(3):472-482. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.9785>
- Fiorim J, Ribeiro Junior RF, Silveira EA, et al. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. *PLoS One*. 2011; 6(2):e17117. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017117>
- Sorkina NS, Kuzmina LP, Artemova LV, et al. Issues of the effects of lead on circulatory and respiratory diseases. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2019; (12):983-988. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-983-988>
- Carmignani M, Boscolo P, Poma A, et al. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacol*. 1999; 44(1-2):105-110. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(99\)00115-0](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(99)00115-0)
- Carmignani M, Volpe AR, Boscolo P, et al. Catcholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci*. 2000; 68(4):401-415. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00954-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00954-1)
- Simxes MR, Ribeiro Júnior RF, Vescovi MV, et al. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system. *PLoS One*. 2011; 6(4):e18730. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018730>
- Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2011; 31(1-3):189-196. DOI: <https://doi.org/10.1159/000321845>
- Shubina OS, Bardin VS, Melnikova NA, et al. Morphological change of heart in rats in chronic intoxication lead acetate. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2011; (7):230-232. (In Russian).
- Silveira EA, Siman FD, de Oliveira FT, 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.021>
- Sushanlo RS. Effect of lead intoxication and hypoxia on cardiovascular system (literature review). *Sibirskiy Zhurnal Klinicheskoy i Eksperimental'noy Meditsiny*. 2016; 31(3):33-38. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-3-24-26>
- Dovgal GV, Shevchenko IV. Violations of early cardiac morphogenesis under conditions of administration of lead acetate. *Morfologiya*. 2018; 12(3):66-73. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.3.66-73>
- Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med*. 2015; 65(5):348-356. DOI: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv018>
- Klinova SV, Minigalieva IA, Privalova LI, 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*. 2020; 136:110971. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110971>

Контактная информация:

Минигалиева Ильзира Амировна, д.б.н., старший научный сотрудник, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора
e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru

Corresponding author:

Ilzira A. Minigalieva, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Toxicology and Biological Prophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rosпотребнадзор
e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru