ГИГИЕНА ТРУДА

© Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Привалова Л.И., Герцен О.П., Рябова Ю.В., Проценко Ю.Л., Балакин А.А., Лукин О.Н., Лисин Р.В., Набиев С.Р., Панов В.Г., Кацнельсон Л.Б., Никитина Л.В., Кацнельсон Б.А., 2021

УДК 615.9

Влияние свинца и/или кадмия на сократительную функцию миокарда крыс при субхронической интоксикации и ее ослабление комплексом биопротекторов

С.В. Клинова[1], И.А. Минигалиева[1], М.П. Сутункова[1], Л.И. Привалова[1], О.П. Герцен[2], Ю.В. Рябова[1], Ю.Л. Проценко[2], А.А. Балакин[2], О.Н. Лукин[2], Р.В. Лисин[2], С.Р. Набиев[2], В.Г. Панов[1,4], Л.Б. Кацнельсон[2,3], Л.В. Никитина[2], Б.А. Кацнельсон[1]

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

[2]ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Первомайская, д. 106, г. Екатеринбург, 620049, Российская Федерация

[3] ФГАОУ ВО Институт естественных наук и математики УрФУ Минобрнауки России, ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация

[4]ФГБУН Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, ул. Софьи Ковалевской, д. 20, г. Екатеринбург, 620990, Российская Федерация

Резюме. *Введение.* Свинец и кадмий загрязняют воздух рабочих помещений и территории вблизи металлургических заводов, являясь побочными продуктами медеплавильного производства. Повышенные их концентрации в организме человека увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Цель исследования* – оценка изменений сократительной функции миокарда крыс на фоне умеренно выраженной субхронической интоксикации растворимыми солями свинца и/или кадмия и ее ослабление интоксикации при применении комплекса биопротекторов. *Материалы и методы.* Субхроническую интоксикацию моделировали на крысах путем внутрибрюшинных инъекций 3-водного ацетата свинца и/или 2,5-водного хлорида кадмия в разовых дозах по металлу соответственно 6,01 мг и 0,377 мг на 1 кг массы тела 3 раза в неделю в течение 6 недель. Методом гель-электрофореза оценили соотношение изоформ тяжелых цепей миозинов. Биомеханические измерения проводили на изолированных многоклеточных препаратах миокарда (трабекулах и папиллярных мышцах) правого желудочка. *Результаты.* Субхроническая интоксикация свинцом приводила к замедлению цикла «сокращение – расслабление» и увеличению экспрессии миозинов в сторону медленно циклирующих изомиозинов V3, а при интоксикации кадмием, наоборот, обнаружено укорочение цикла «сокращение – расслабление» и сдвиг соотношения форм изомиозинов в сторону быстроциклирующих V1. При комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации одни контрактильные характеристики изменялись в направлении, характерном для воздействия свинца, другие – для воздействия кадмия, причем иногда комбинация металлов нивелировала изолированное влияние друг друга. Но были и показатели, где повреждающее действие было в комбинации усилено. Использование комплекса биопротекторов частично или полностью нормализовало изменение показателей сократимости миокарда при свинцово-кадмиевой интоксикации. *Выводы.* Несмотря на изменения сократимости миокарда на фоне субхронической интоксикации свинцом и/или кадмием, механизмы его гетерометрической регуляции сохраняются. Негативное кардиотоксическое влияние комбинации этих металлов может быть ослаблено применением комплекса биопротекторов.

Ключевые слова: кардиотоксичность, свинец, кадмий, сократимость миокарда, миозины, биопротекторы.

Для цитирования: Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Привалова Л.И., Герцен О.П., Рябова Ю.В., Проценко Ю.Л., Балакин А.А., Лукин О.Н., Лисин Р.В., Набиев С.Р., Панов В.Г., Кацнельсон Л.Б., Никитина Л.В., Кацнельсон Б.А. Влияние свинца и/или кадмия на сократительную функцию миокарда крыс при субхронической интоксикации и ее ослабление комплексом биопротекторов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 6 (339). С. 25–33. doi: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-339-6-24-33

Информация об авторах:

✉ **Клинова** Светлана Владиславовна – науч. сотр. отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0927-4062.

Минигалиева Ильзира Амировна – д-р биол. наук, зав. отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1871-8593.

Сутункова Марина Петровна – д-р мед. наук, директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; e-mail: marinasutunkova@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1743-7642.

Привалова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., зав. лабораторией научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; e-mail: privalovali@yahoo.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1442-6737.

Герцен Оксана Павловна – науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: o.p.gerzen@gmail.com; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3853-1571.

Рябова Юлия Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории научных основ биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; e-mail: ryabova@ymrc.ru; ORCID: https://orcid.org/00000-0003-2677-0479.

Проценко Юрий Леонидович – д-р биол. наук, гл. науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: y.protsenko@iip.uran.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4693-244X.

Балакин Александр Александрович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: balakin_a_a@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7712-6686.

Лукин Олег Николаевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: o.lookin@iip.uran.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9544-1885.

Лисин Руслан Владимирович – мл. науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: lisin.ruslan@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6861-4816.

Набиев Салават Рафаилович – науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: salavatik2003@gmail.com; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9095-6775.

Панов Владимир Григорьевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, ст. науч. сотр. лаборатории математического моделирования в экологии и медицине ИПЭ УрО РАН; e-mail: vpanov@ecko.uran.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6718-3217.

Кацнельсон Леонид Борисович – д-р физ.-мат. наук, вед. науч. сотр. лаборатории математической физиологии ИИФ УрО РАН, вед. специалист лаборатории математического моделирования в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий Института естественных наук и математики УрФУ; e-mail: lbk@efif.uran.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-9553-9110.

Никитина Лариса Валерьевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН; e-mail: laranikita63@gmail.com; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7174-2357.
Кацнельсон Борис Александрович – д-р мед. наук, профессор, научный консультант ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора; e-mail: bkaznelson@ymrc.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8750-9624.

Effects of Lead and/or Cadmium on the Contractile Function of the Rat Myocardium Following Subchronic Exposure and Its Attenuation with a Complex of Bioprotectors

S.V. Klinova,[1] I.A. Minigalieva,[1] M.P. Sutunkova,[1] L.I. Privalova,[1] O.P. Gerzen,[2] Yu.V. Riabova,[1] Yu.L. Protsenko,[2] A.A. Balakin,[2] O.N. Lookin,[2] R.V. Lisin,[2] S.R. Nabiev,[2] V.G. Panov,[1,4] L.B. Katsnelson,[2,3] L.V. Nikitina,[2] B.A. Katsnelson[1]

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

[2]Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 106 Pervomayskaya Street, Yekaterinburg, 620049, Russian Federation

[3]Institute of Natural Sciences and Mathematics, 19 Mira Street, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

[4]Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 20 Sofia Kovalevskaya Street, Yekaterinburg, 620990, Russian Federation

Summary. *Background:* As by-products of copper smelting, lead and cadmium pollute both workplace air at metallurgical plants and adjacent territories. Their increased levels in the human body pose a higher risk of cardiovascular diseases. The *objective* of our study was evaluate changes in the rat myocardium contractile function following moderate subchronic exposure to soluble lead and/or cadmium salts and its attenuation by means of a complex of bioprotectors. *Materials and methods*: The subchronic exposure of rats was modelled by intraperitoneal injections of 3-H_2O lead acetate and/or 2.5-H_2O cadmium chloride in single doses, 6.01 mg of Pb and 0.377 mg of Cd per kg of body weight, respectively, 3 times a week during 6 weeks. The myosin heavy chains isoform ratio was estimated by gel electrophoresis. Biomechanical measurements were performed on isolated multicellular preparations of the myocardium (trabeculae and papillary muscles) from the right ventricle. *Results*: The subchronic lead exposure slowed down the contraction and relaxation cycle and increased myosin expression towards slowly cycling V3 isomyosins. Cadmium intoxication, on the contrary, shortened the contraction and relaxation cycle and shifted the ratio of isomyosin forms towards rapidly cycling V1. Following the combined exposure to lead and cadmium, some contractile characteristics changed in the direction typical of the effect of lead while others – in that of cadmium. We observed that the metal combination either neutralized or enhanced the isolated damaging effect of each heavy metal. The use of a complex of bioprotectors normalized the myocardial contractility impaired by the exposure to lead and cadmium either partially or completely. *Discussion*: Despite the changes in myocardial contractility following the subchronic lead and cadmium exposure, the mechanisms of heterometric regulation were maintained. The adverse cardiotoxic effect of the combination of these industrial contaminants may be weakened by administering a complex of bioprotectors.

Keywords: cardiotoxicity, lead, cadmium, myocardial contractility, myosins, bioprotectors.
For citation: Klinova SV, Minigalieva IA, Sutunkova MP, Privalova LI, Gerzen OP, Riabova YuV, Protsenko YuL, Balakin AA, Lookin ON, Lisin RV, Nabiev SR, Panov VG, Katsnelson LB, Nikitina LV, Katsnelson BA. Effects of lead and/or cadmium on the contractile function of the rat myocardium following subchronic exposure and its attenuation with a complex of bioprotectors. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (6(339)):25–33. (In Russian). doi: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-339-6-25-33

Author information:
✉ Svetlana V. **Klinova**, Research Scientist, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: klinova.svetlana@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0927-4062.
Ilzira A. **Minigalieva**, D.Biol.Sc., Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor; e-mail: ilzira-minigalieva@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1871-8593.
Marina P. **Sutunkova**, MD, D.M.Sc., Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor; e-mail: marinasutunkova@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1743-7642.
Larisa I. **Privalova**, MD, D.M.Sc., Professor, Chief Research Scientist, Head of the Laboratory of Scientific Foundations of Biological Prophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor; e-mail: privalovali@yahoo.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1442-6737.
Oksana P. **Gerzen**, Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: o.p.gerzen@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3853-1571.
Iuliia V. **Riabova**, Junior Research Scientist, Laboratory of Scientific Foundations of Biological Prophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor; e-mail: ryabova@ymrc.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2677-0479.
Yuri L. **Protsenko**, D.Biol.Sc., Chief Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: y.protsenko@iip.uran.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4693-244X.
Alexander A. **Balakin**, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: balakin_a_a@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7712-6686.
Oleg N. **Lookin**, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: o.lookin@iip.uran.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9544-1885.
Ruslan V. **Lisin**, Junior Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: lisin.ruslan@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6861-4816.
Salavat R. **Nabiev**, Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: salavatik2003@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9095-6775.
Vladimir G. **Panov**, Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Research Scientist, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor; Senior Research Scientist, Laboratory of Mathematical Modeling in Ecology and Medicine, Institute of Industrial Ecology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: vpanov@ecko.uran.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6718-3217.
Leonid B. **Katsnelson**, D.Sc. (Physics and Mathematics), Leading Research Scientist, Laboratory of Mathematical Physiology, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Specialist, Laboratory of Mathematical Modeling in Physiology and Medicine Using Supercomputer Technologies, Institute of Natural Sciences and Mathematics of the Ural Federal University; e-mail: lbk@efif.uran.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9553-9110.
Larisa V. **Nikitina**, D.Biol.Sc., Leading Research Scientist, Laboratory of Biological Mobility, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: laranikita63@gmail.com; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7174-2357.
Boris A. **Katsnelson**, MD, D.M.Sc., Professor, Research Adviser, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers of Rospotrebnadzor; e-mail: bkaznelson@ymrc.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8750-9624.

Введение. Одним из факторов риска возникновения заболевания сердечно-сосудистой системы являются токсичные металлы, среди которых особое значение придается свинцу и кадмию [1–4]. Комбинированная вредная экспозиция к этим металлам в разных количественных соотношениях между ними типична для довольно больших групп населения, профессионально занятых в медеплавильном производстве и/или проживающих на загрязняемых территориях [5, 6].

Большинство эпидемиологических исследований указывает на то, что существует связь между повышением концентраций свинца и кадмия в крови и развитием гипертонии [7–15]. Основной механизм первичных токсикодинамических эффектов неблагоприятного влияния свинца на функцию сердца – конкурентное замещение ионов кальция или блокирование их взаимодействия с Ca^{2+}-связывающими белками [16–18]. Вторичные эффекты связаны с повышением артериального давления [19, 20] или с нефротоксическим действием свинца [21]. Некоторые экспериментальные исследования указывают на возможность прямого кадмиевого повреждения кардиомиоцитов или действия на регуляторные механизмы сократительной активности сердечных клеток [16, 17, 22–27].

Целью данного исследования стала оценка изменений сократительной функции миокарда крыс на фоне умеренно выраженной субхронической интоксикации растворимыми солями свинца и/или кадмия и ее ослабления при применении комплекса биопротекторов.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на белых беспородных крысах-самцах собственного разведения с начальной массой тела около 220 г. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации и "International guiding principles for biomedical research involving animals", разработанными The Council for International Organizations of Medical Sciences and the International Council for Laboratory Animal Science (2012). Исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 2 от 01.02.2018).

Субхроническую интоксикацию моделировали путем внутрибрюшинных инъекций 3-водного ацетата свинца и/или 2,5-водного хлорида кадмия в разовых дозах по металлу соответственно 6,01 мг и 0,377 мг на 1 кг массы тела 3 раза в неделю в течение 6 недель. Часть животных *per os* получала биопрофилактический комплекс, включавший пектин (1 г/кг массы тела), витаминно-минеральные препараты, содержащие Ca (160 мг на крысу), Fe (0,38 мг на крысу), Mg (2,08 мг на крысу), I (4,1 мкг на крысу), Se (1,38 мкг на крысу), витамины A (35,2 мкг на крысу), E (0,27 мг на крысу), C (3,0 мг на крысу), D3 (1,78 мкг на крысу), B1 (0,04 мг на крысу), B2 (0,04 мг на крысу), B6 (0,04 мг на крысу), рутин (1,4 мг на крысу), ацетилцистеин (30 мг на крысу), препарат рыбьего жира с высоким содержанием омега-3 жирных кислот (13,3 мг на крысу в 1 капле), смешанный с кормом, и 1,5%-й раствор глутамата натрия (160 мг на крысу) в питье. Животные были случайным образом разделены на 6 групп по 10 животных в каждой: Контроль, Pb, Cd, Pb + Cd, Pb + Cd + БПК, БПК.

Исследование сократимости изолированных препаратов миокарда. За несколько минут до умерщвления методом цервикальной дислокации крысам внутримышечно вводили гепарин (0,2 мл 5000 ед.) и миорелаксант ксилазин (0,3 мл). Сразу после эвтаназии вскрывали грудную клетку и извлеченное спонтанно сокращающееся сердце помещали на 15 минут в чашку Петри с модифицированным физиологическим раствором Кребса – Хенселейта, содержащим 30 мМ БДМ (2,3-бутандион моноксим), размещенную на столике бинокулярного микроскопа, при комнатной температуре. Микрохирургическими инструментами в правом желудочке иссекали тонкую (во избежание гипоксии глубоких слоев исследуемых препаратов миокарда) папиллярную мышцу с участком клапана и пристеночным кусочком миокарда, а также тонкую пристеночную трабекулу миокарда.

После иссечения препарат помещали в одну из двух термостатируемых ванночек двухканальной установки с температурой перфузируемого и барбатируемого смесью газов (O_2 – 95 % и CO_2 – 5 %) модифицированного раствора Кребса – Хенселейта 35,0 ± 0,1 °C. Состав раствора: 118 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 1,2 мМ $MgSO_4$, 14,5 мМ $NaHCO_3$, 1,2 мМ KH_2PO_4, 2,5 мМ $CaCl_2$, 11,1 мМ глюкоза, инсулин 5 ед./л, pH 7,35.

Один из концов препарата крепили к штоку датчика силы, другой конец – к штоку сервомотора. После этого для адаптации к условиям эксперимента в течение 30–45 мин препараты стимулировали через параллельно расположенные неполяризующиеся угольные электроды надпороговыми электрическими импульсами длительностью 1–5 мс, частотой 2 Гц при температуре 35 °C и небольшом растяжении в изометрическом режиме. Перфузию раствора Кребса – Хенселейта осуществляли с помощью роликовых насосов (Masterflex L/S). При установлении стационарного режима сократимости длину препарата уменьшали до возможно меньшей, при которой еще можно зарегистрировать минимальную величину силы, – эту длину принимали за L_0. После этого в каждом эксперименте при постепенном увеличении длины препарата (обычно ступенчато с шагом 50 мкм) и установлении стационарных значений силы на каждой длине достигали максимально возможной для данного препарата длины, которую принимали за L_{max}.

На длине L_0 измерены большой и малый диаметры трабекул и папиллярных мышц для расчета площади поперечного сечения как эллипса. Для сопоставимости механических характеристик препаратов миокарда разных животных произведена нормировка величины силы (мг) на площадь поперечного сечения ($мм^2$) каждого конкретного препарата, что соответствует величине механического напряжения ($мН/мм^2$). В процессе растяжения от L_0 до L_{max} изолированных многоклеточных препаратов миокарда правого желудочка крыс при постоянной частоте стимуляции 2 Гц измерены

и проанализированы активное и пассивное напряжение, максимальная скорость развития силы и расслабления, время достижения максимума силы (ВДМ), время спада от пика силы до заданной величины амплитуды сокращения.

Определение содержания α- и β-тяжелых цепей сердечного миозина (ТЦМ). Соотношение между изоформами тяжелых цепей миозина из миокарда правого желудочка крыс определяли с помощью денатурирующего гель-электрофореза по методу [28]. После электрофореза гели окрашивали Кумасси, затем промывали водой, сканировали с помощью денситометра фирмы «BioRad» (США) и определяли процентное соотношение α- и β-тяжелых цепей миозина в пробе.

Статистический анализ данных. Данные обрабатывали с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего ($\bar{X} \pm Sx$).

Для математического описания комбинированной токсичности была использована методология построения поверхности отклика (the Response Surface Methodology – RSM), обобщающая методы ANOVA и математической теории организации эксперимента [29].

Результаты и их обсуждение. По окончании эксперимента в группах Cd, Pb и Cd+Pb было показано развитие умеренно выраженной интоксикации, подробно описанное в статье Klinova с соавт. [30]

Результаты гель-электрофореза миокарда крыс. В результате электрофоретического исследования установлена более выраженная экспрессия β-тяжелых цепей сердечного миозина (изоформы миозина V3, которая является гомодимером β-ТЦМ) в миокарде сердец крыс после свинцовой экспозиции по сравнению с миокардом сердец крыс контрольной группы (рис. 1, таблица).

Замещение значительной части быстрых изоформ сердечного миозина V1 (α-α-гомодимеров ТЦМ) более медленными (V3) может указывать на наличие гипертрофии миокарда у крыс при субхронической свинцовой интоксикации, поскольку многократно показано, что гипертрофия миокарда сопровождается смещением соотношения изомиозинов в сторону более медленного V3 [31, 32]. Кадмиевая экспозиция, напротив, вызвала повышенную экспрессию быстрой изоформы сердечного миозина V1, комбинированная экспозиция также увеличила содержание изоформы V1 по сравнению с контролем. Комбинированная экспозиция на фоне действия биопрофилактического комплекса (БПК) привела к сдвигу экспрессии в сторону более медленных изоформ миозина V3. Интересно, что аналогичный сдвиг в сторону экспрессии изоформ миозина V1 наблюдается у животных с гипертиреозом [33]. С другой стороны, известно, что одним из последствий токсического действия кадмия может являться гипертиреоз [34].

Сократимость изолированных препаратов миокарда крыс. При увеличении исходной степени растяжения сердечной мышцы рост развиваемой ею активной силы, в соответствии с законом Франка – Старлинга, как правило, сопровождается нелинейным ростом пассивного механического напряжения в состоянии покоя (диастолического). На разном уровне

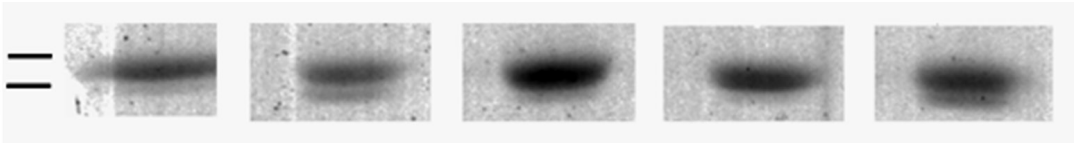

Рис. 1. Репрезентативный пример электрофореграмм расположения изоформ α- и β-тяжелых цепей миозина (ТЦМ), выделенного из миокарда экспериментальных крыс (слева направо) контрольной группы, после свинцовой экспозиции, после кадмиевой экспозиции, после комбинированной свинцово-кадмиевой экспозиции и после такой же комбинированной экспозиции на фоне назначения БПК

Fig. 1. Representative examples of electrophoregrams showing the location of α- and β-myosin heavy chains recovered from the myocardia of experimental rats (left to right): of the control group, following lead exposure, following cadmium exposure, following the combined exposure to lead and cadmium, and following the combined exposure and oral administration of bioprotectors

Таблица. **Некоторые характеристики миокарда крыс в контроле и при развитии свинцово-кадмиевой интоксикации без биопротекции и на фоне назначения БПК ($\bar{X} \pm Sx$)**

Table. **Some characteristics of myocardium in controls and rats exposed to lead and cadmium with and without bioprotection (BPC) ($\bar{X} \pm Sx$)**

Показатели миокарда / Myocardial indices	Контроль / Controls	Pb + Cd	Pb + Cd на фоне назначения БПК / Pb + Cd following BPC
Экспрессия α-тяжелых цепей миозина, % / Expression of α-MHC, %	80 ± 6	90 ± 7 *	78 ± 5 #
Экспрессия β-тяжелых цепей миозина, % / Expression of β-MHC, %	20 ± 5	10 ± 3 *	22 ± 5 #
Активное напряжение изолированных многоклеточных препаратов миокарда на рабочей длине, соответствующей 95 % L_{max}, мН/мм² / Active tension of isolated multicellular myocardium preparations at the working length corresponding to 95 % L_{max}, mN/mm²	53 ± 3	40 ± 3 *	47 ± 4 #
Пассивное напряжение изолированных многоклеточных препаратов миокарда на рабочей длине, соответствующей 95 % L_{max}, мН/мм² / Passive tension of isolated multicellular myocardium preparations at the working length corresponding to 95 % L_{max}, mN/mm²	2,0 ± 0,3	6,5 ± 0,5 *	2,5 ± 0,3 #

Примечание: * – статистически значимое отличие от контрольной группы, # – статистически значимое отличие от группы, получавшей только Pb + Cd.

Notes: * – statistically significant difference from the control group, # – statistically significant difference from the group exposed to Cd + Pb.

организации миокардиальной ткани последнее обусловлено, в основном, растяжением различных упругих морфологических межклеточных и внутриклеточных структур. В частности, в кардиомиоцитах основной вклад в пассивное напряжение вносит титин [35, 36].

Увеличение пассивного напряжения (жесткости) в препаратах трабекул видно только для препаратов трабекул крыс после кадмиевой интоксикации, а после свинцовой и комбинированной – кривые лежат рядом с контрольной (рис. 2). В то же время для папиллярных мышц заметен рост жесткости не только при обеих изолированных экспозициях на длинах, близких к L_{max}, но в еще большей степени при комбинированной экспозиции, статистически значимо начиная с 85 % L_{max}.

Анализируя изменения активной силы изометрических сокращений для препаратов изолированных трабекул (рис. 3), можно говорить о том, что при комбинированной интоксикации превалирует ингибирующий эффект свинцовой интоксикации, но он выражен в меньшей степени, чем при изолированном действии свинца. Однако на препаратах папиллярных мышц все соответствующие кривые, полученные во всем диапазоне длин, лежат плотным пучком и некоторое расхождение их наблюдается только в области больших длин препаратов. При этом кадмиевая и свинцовая интоксикации по отдельности ингибируют силу сокращений, а при комбинированном действии даже повышают ее по сравнению с контролем.

Нормировав величину скорости сокращения на амплитуду сокращения, мы оценили зависимость величины максимальной скорости развития изометрического напряжения от длины препарата (рис. 4). Увеличение длины препаратов трабекул и папиллярных мышц почти во всех группах сопровождается падением величины максимальной нормированной скорости развития напряжения, но оно практически отсутствует в препаратах папиллярных мышц крыс при комбинированной экспозиции. При этом препараты трабекул крыс группы «Cd» характеризуются наибольшей величиной скорости, в то время как у препаратов группы «Pb» – наименьшая скорость во всем диапазоне длин по сравнению с трабекулами контрольной группы, а при комбинированной экспозиции кривая лежит близко к контрольной.

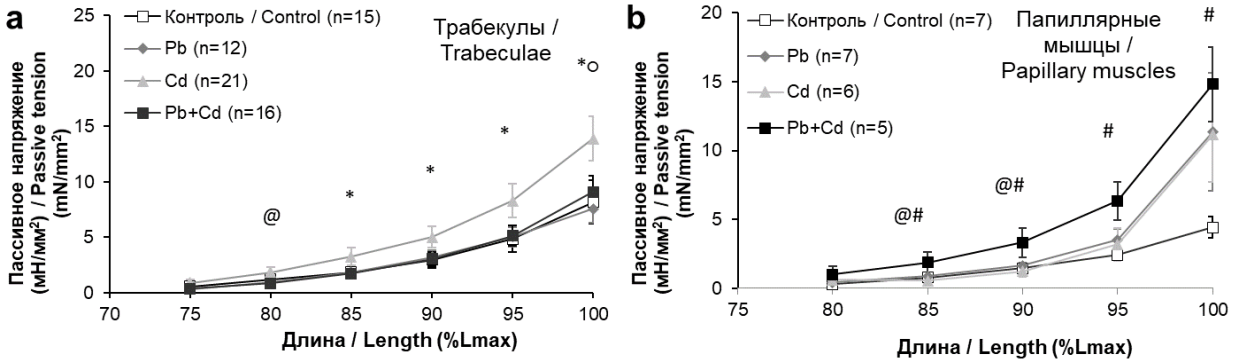

Рис. 2. Зависимость «длина – пассивное напряжение» препаратов трабекул (a) и папиллярных мышц (b) самцов крыс всех исследованных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 2 Гц, $[Ca^{2+}]o$ = 1,9 мМ, t = 35 °C. Приведены $\bar{X} \pm Sx$. Различия между группами * – «Cd» и «Контроль», # – «Pb + Cd» и «Контроль», @ – «Pb + Cd» и «Cd», ○ – «Cd» и «Pb» статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 2. The length- passive tension relationship in trabecular (a) and papillary muscle (b) preparations from the right ventricle of rats from all experimental groups. Stimulation frequency = 2 Hz, $[Ca^{2+}]o$ = 1.9 мМ, t = 35 °C. The points with bars show $\bar{X} \pm Sx$. The differences are significant ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test) between the groups: * – "Cd" vs "Control", # –"Pb + Cd" vs "Control", @ – "Pb + Cd" vs "Cd", ○ – "Cd" vs "Pb".

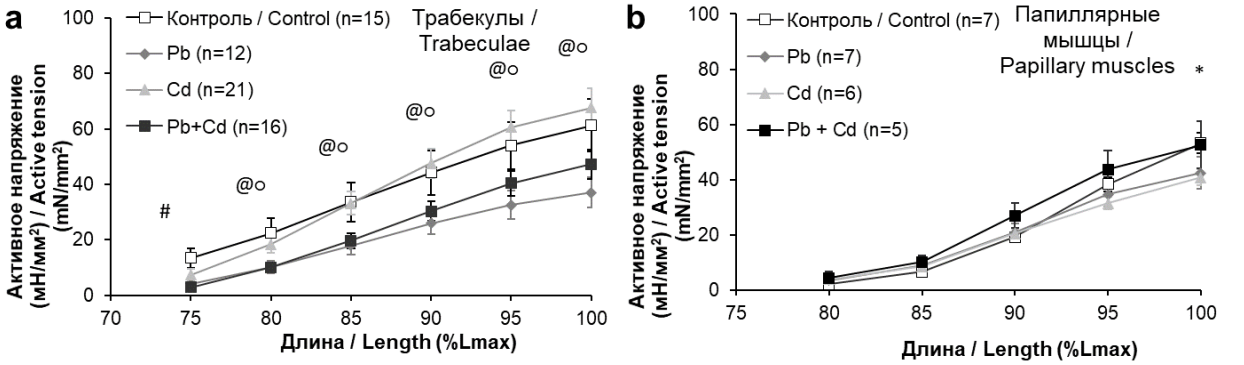

Рис. 3. Зависимость «длина – активное напряжение» изолированных препаратов трабекул (a) и папиллярных мышц (b) самцов крыс всех исследованных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 2 Гц, $[Ca^{2+}]o$ = 1,9 мМ, t = 35 °C. Приведены $\bar{X} \pm Sx$. Различия между группами * – «Cd» и «Контроль», # – «Pb + Cd» и «Контроль», @ – «Pb + Cd» и «Cd», ○ – «Cd» и «Pb» статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 3. The length-active tension relationship in isolated trabecular (a) and papillary muscle (b) preparations from the right ventricle of rats in all experimental groups. Stimulation frequency = 2 Hz, $[Ca^{2+}]o$ = 1.9 мМ, t = 35 °C. The points with bars show $\bar{X} \pm Sx$. The differences are significant ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test) between the groups: * – "Cd" vs "Control", # – "Pb + Cd" vs "Control", @ – "Pb + Cd" vs "Cd", ○ – "Cd" vs "Pb"

Свинец и кадмий разнонаправленно изменяли время достижения максимума (ВДМ) изометрического сокращения препаратов трабекул и папиллярных мышц (рис. 5). При комбинированной токсической экспозиции видно антагонистическое взаимовлияние металлов на трабекулы, в результате чего кривая ВДМ при действии комбинации металлов пролегла близко к контрольной. На папиллярных мышцах наблюдали статистически значимый рост ВДМ даже больше, чем при изолированной свинцовой нагрузке.

Для характеристики скорости открепления головок миозина от актина, распада кальций-тропониновых комплексов и отведения кальция от саркомеров в саркоплазматический ретикулум и в межклеточную среду был использован интегральный показатель этих процессов – время спада активного механического напряжения миокарда до величины 50 % (t_{50}). Картина изменений t_{50} на разных длинах препаратов (рис. 6) схожа с тем, что мы наблюдали для ВДМ. Свинец увеличивает t_{50}, кадмий – уменьшает, а при комбинированном воздействии в препаратах трабекул взаимовлияние металлов нивелирует друг друга (кривая группы «Pb + Cd» лежит близко к контрольной), в то время как в препаратах папиллярных мышц заметен ведущий вклад свинца – t_{50} увеличено (кривая «Pb + Cd» пролегла близко к кривой «Pb»).

При комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации одни характеристики изменялись в направлении, характерном для воздействия свинца (например, активное напряжение в трабекулах), другие – для кадмия (пассивное напряжение в папиллярных мышцах). Иногда противонаправленное по отдельности воздействие свинца и кадмия в комбинации приводило к неизменности характеристики (время достижения максимума и время расслабления в препаратах трабекул). В целом, поскольку отклонения от нормы, вызванные субхроническим изолированным воздействием свинца и кадмия на кардиомиоциты, являются разнонаправленными, при их совместном воздействии можно ожидать сложную картину, зависящую как от

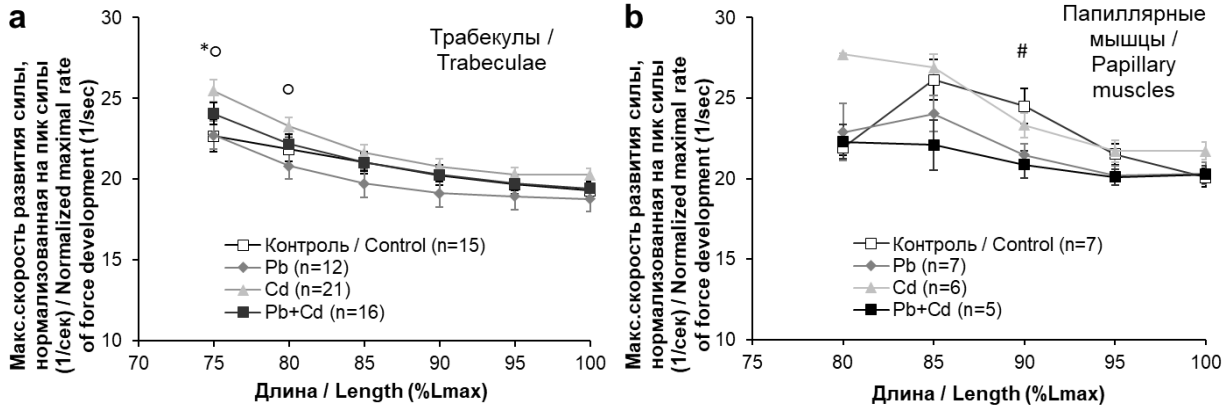

Рис. 4. Зависимость нормированной максимальной скорости развития изометрического напряжения препаратов трабекул (a) и папиллярных мышц (b) от длины у самцов крыс всех исследованных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 2 Гц, $[Ca^{2+}]o = 1{,}9$ мМ, t = 35 °C. Приведены $\bar{X} \pm Sx$. Различия между группами * – «Cd» и «Контроль», # – «Pb + Cd» и «Контроль», ○ – «Cd» и «Pb» статистически значимы при $p<0{,}05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 4. The length dependence of the normalized maximal rate of tension development in trabecular (a) and papillary muscle (b) preparations from the right ventricle of rats from all experimental groups. Stimulation frequency = 2 Hz, $[Ca^{2+}]o = 1.9$ мМ, t = 35 °C. The points with bars show $\bar{X} \pm Sx$. The differences are significant ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test) between the groups: * – "Cd" vs "Control", # – "Pb + Cd" vs Control, ○ – "Cd" vs "Pb"

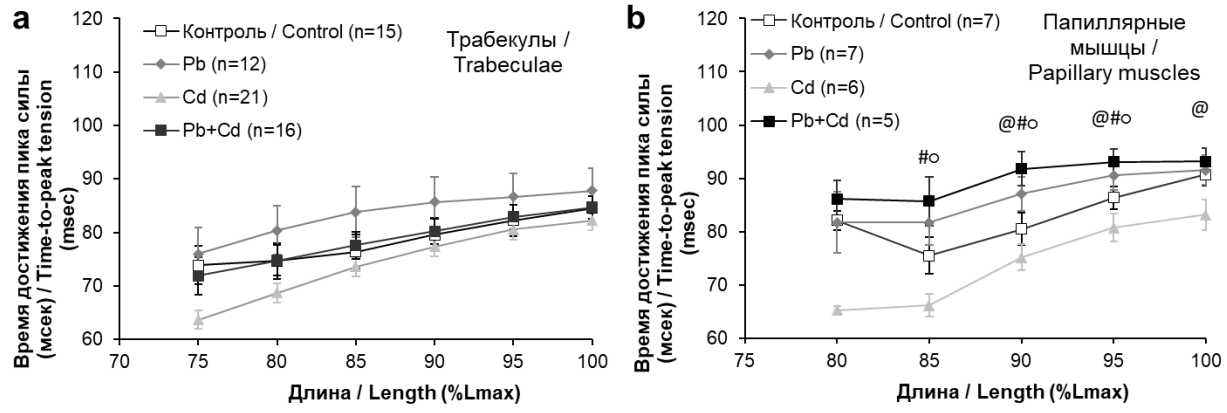

Рис. 5. Зависимость величины времени достижения максимума амплитуды изометрических сокращений от величины растяжения изолированных препаратов трабекул (a) и папиллярных мышц (b) самцов крыс всех исследованных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 2 Гц, $[Ca^{2+}]o = 1{,}9$ мМ, t = 35 °C. Приведены $\bar{X} \pm Sx$. Различия между группами # – «Pb + Cd» и «Контроль», @ – «Pb + Cd» и «Cd», ○ – «Cd» и «Pb» статистически значимы при $p < 0{,}05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 5. Dependence of the time to peak of isometric contraction amplitude on the extent of stretching in isolated trabecular (a) and papillary muscle (b) preparations from the right ventricle of rats from all experimental groups. Stimulation frequency = 2 Hz, $[Ca^{2+}]o = 1.9$ мМ, t = 35 °C. The points with bars show $\bar{X} \pm Sx$. The differences are significant ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test) between the groups: # – "Pb + Cd" vs "Control", @ – "Pb + Cd" vs "Cd", ○ – "Cd" vs "Pb"

дозы токсикантов, так и от индивидуальных особенностей восприимчивости организма. Неоднозначность типа комбинированной кардиотоксичности свинца и кадмия подтверждена математическим моделированием на основе RSM-анализа. Иллюстрирующие это примеры представлены на рис. 7. Помимо ранее описанной [29] зависимости типа комбинированного токсического действия от конкретного эффекта этого действия, выраженности эффекта и соотношения доз токсикантов, мы наблюдали зависимость данного типа от степени растяжения кардиомиоцитов и анализируемого типа мышц.

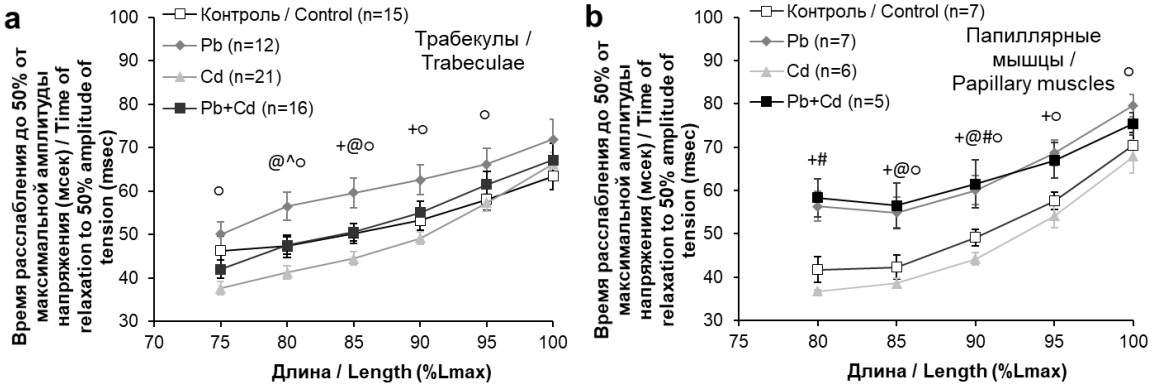

Рис. 6. Зависимость времени расслабления до уровня 50 % амплитуды изометрических сокращений от величины растяжения препаратов трабекул (a) и папиллярных мышц (b) самцов крыс всех исследованных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 2 Гц, $[Ca^{2+}]o = 1{,}9$ мМ, t = 35 °C. Приведены $\bar{X} \pm Sx$. Различия между группами + – «Pb» и «Контроль», # – «Pb + Cd» и «Контроль», @ – «Pb + Cd» и «Cd», ^ – «Pb + Cd» и «Pb», ○ – «Cd» и «Pb» статистически значимы при $p < 0{,}05$ (U-критерий Манна – Уитни)

Fig. 6. Dependence of the time of relaxation to 50 % of isometric contraction amplitude on the extent of stretching in trabecular (a) and papillary muscle (b) preparations from the right ventricle of rats from all experimental groups. Stimulation frequency = 2 Hz, $[Ca^{2+}]o = 1.9$ мМ, t = 35 °C. The points with bars show $\bar{X} \pm Sx$. The differences are significant ($p < 0.05$, Mann-Whitney U-test) between the groups: + – "Pb" vs "Control", # – "Pb + Cd" vs "Control", @ – "Pb + Cd" vs "Cd", ^ – "Pb + Cd" vs "Pb", ○ – "Cd" vs "Pb".

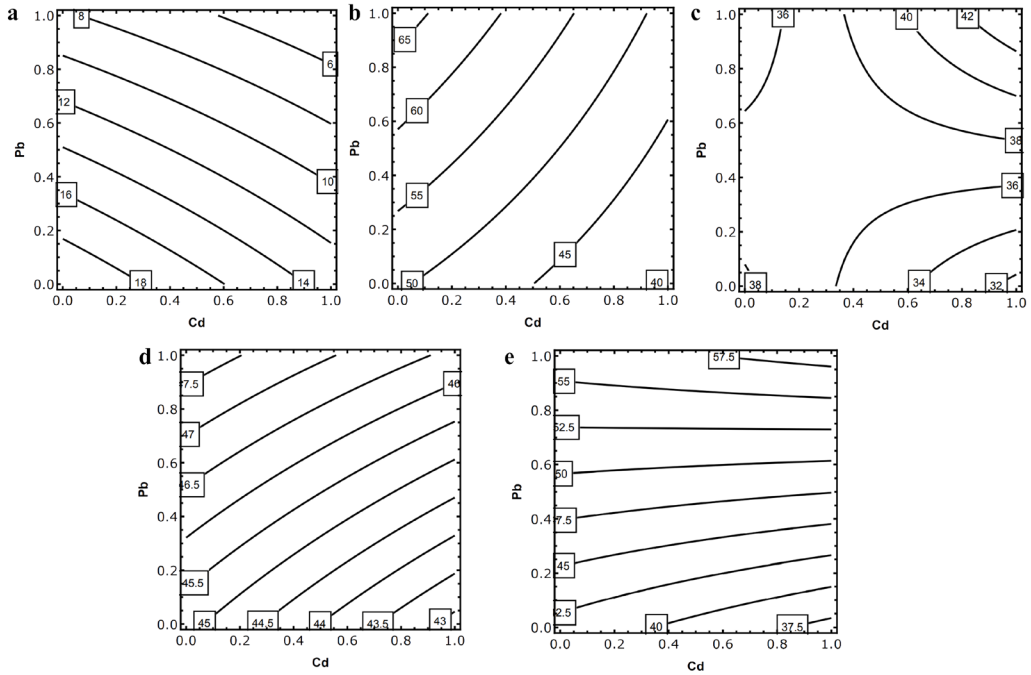

Рис. 7. Примеры изоболограмм, иллюстрирующие неоднозначность типа комбинированного действия кадмия и свинца на: (a) активное напряжение в препаратах трабекул при исходном растяжении до 75 % L_{max} (аддитивность однонаправленного действия); (b) то же при растяжении до 95 % L_{max} (противонаправленное действие); (c) активное напряжение в препарате папиллярной мышцы при исходном растяжении до 95 % L_{max} (различные типы действия от супераддитивного до противоположно направленного при разных дозовых соотношениях); (d) время расслабления до уровня 50 % амплитуды изометрических сокращений при исходном растяжении до 80 % L_{max} в препарате трабекулы (противонаправленное действие); (e) то же в препарате папиллярной мышцы при исходном растяжении до 80 % L_{max} (преимущественно однофакторное действие свинца). По осям – дозы металлов в долях от соответствующих доз; на изоболах – величина соответствующего эффекта

Fig. 7. Examples of isobolograms illustrating variability of the type of the combined effect of cadmium and lead on: (a) active tension in trabeculae at $L = 75$ % L_{max} (additivity of a unidirectional effect); (b) the same at $L = 95$ % L_{max} (counter-directional effect); (c) active tension in the papillary muscles at $L = 95$ % L_{max} (various types of action at different dose ratios); (d) relaxation time to a level of 50% of the maximal amplitude of isometric contractions in trabeculae at $L = 80$ % L_{max} (counter-directional effect); (e) the same in the papillary muscles at $L = 80$ % L_{max} (predominantly unifactorial effect of lead). Along the axes – doses of metals in fractions corresponding to the total dose; on isoboles – the magnitude of the corresponding effect. The axes plot doses of metals in fractions of the corresponding doses; numbers on the isoboles show the magnitude of the corresponding effect

Механические характеристики миокарда крыс, изменяющиеся под влиянием свинцово-кадмиевой интоксикации, полностью или частично нормализуются в том случае, если последняя развивалась на фоне действия БПК (таблица). Так, рост пассивного напряжения в препаратах папиллярных мышц при комбинированной экспозиции нивелируется при той же экспозиции на фоне приема БПК. Также на фоне действия БПК ослабляется комбинированный токсический эффект на амплитуду активного напряжения в трабекулах, время достижения максимума сокращений и время расслабления в папиллярных мышцах. Наряду с этим вызванное свинцово-кадмиевой интоксикацией увеличение доли α-тяжелых цепей миозина отсутствует, если воздействие указанных металлов осуществлялось на фоне БПК.

Ослабление комбинированного токсического действия свинца и кадмия на фоне назначения БПК было найдено и по ряду других эффектов со стороны различных органов и систем, как то: коэффициент фрагментации ДНК в ядросодержащих клетках циркулирующей крови, доля ретикулоцитов, активность сукцинатдегидрогеназы, толщина кардиомиоцитов, доля безъядерных гепатоцитов в печени, процент потери щеточной каемки проксимальных извитых канальцев и доля полной десквамации эпителия в почках [30, 37]. Следовательно, можно полагать, что и в отношении кардиотоксичности это ослабление может быть не только связанным с прямым действием на миокард, но и опосредованным через сложные межсистемные связи.

Выводы

1. При субхронической интоксикации крыс свинцом и/или кадмием показано, что механизмы гетерометрической регуляции сократимости миокарда в принципе сохраняются, но модифицируются количественно в той или иной степени, что указывает на адаптационные возможности миокарда.

2. При кадмиевой интоксикации по сравнению с миокардом контрольных животных:

– возрастает скорость развития и спада механического напряжения в одиночном сокращении, что соответствует сдвигу в изоформном составе миозина в сторону быстроциклирующих изомиозинов V1;

– возрастает жесткость миокарда.

3. При свинцовой интоксикации по сравнению с миокардом той же контрольной группы животных:

– падает амплитуда изометрических сокращений трабекул и практически не меняется в папиллярных мышцах во всем диапазоне длин препаратов;

– время достижения максимума амплитуды сокращения и время расслабления увеличиваются во всем диапазоне длин, что может быть связано со сдвигом в изоформном составе миозина в сторону более медленных изомиозинов V3.

4. При комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации одни контрактильные характеристики изменялись в направлении, характерном для воздействия свинца, другие – для кадмия. Неоднозначность типа комбинированного действия свинца и кадмия на показатели сократимости изолированных препаратов миокарда подтверждена с помощью RSM-анализа.

5. Механические характеристики миокарда крыс, изменяющиеся под влиянием свинцово-кадмиевой интоксикации, полностью или частично нормализуются в том случае, если последняя развивалась на фоне действия испытанного биопротекторного комплекса (БПК). С этим согласуется и вывод об отсутствии увеличения доли α-тяжелых цепей миозина, вызванного комбинированной интоксикацией, если токсическое воздействие осуществлялось на фоне назначения БПК.

Информация о вкладе авторов: С.В. Клинова – получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Ю.Л. Проценко, Л.В. Никитина – написание текста рукописи, редактирование материала; И.А. Минигалиева, Л.И. Привалова – разработка дизайна исследования, курирование данных, редактирование материала; О.П. Герцен, Ю.В. Рябова, А.А. Балакин, О.Н. Лукин, Р.В. Лисин, С.Р. Набиев – получение данных для анализа, анализ полученных данных, расследование, методология, визуализация, программное обеспечение; В.Г. Панов – формальный анализ, визуализация; Л.Б. Кацнельсон – редактирование материала, проверка; М.П. Сутункова, Б.А. Кацнельсон – управление проектом, концептуализация, надзор.

Финансирование: работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы
(пп. 2–36 см. References)

1. Трахтенберг И.М., Лубянова И.П., Апыхтина Е.Л. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Therapia. 2010. Т. 49. № 07–08. С. 36–39.
37. Привалова Л.И., Клинова С.В., Минигалиева И.А., Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Макеев О.Г. и др. Экспериментальная апробация эффективности биопрофилактического комплекса, направленного на снижение токсических эффектов комбинированного действия свинца и кадмия // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99. № 1. С. 85–89.

References

1. Trakhtenberg IM, Lubyanova IP, Apykhtina EL. Lead and iron as man-made chemical pollutants in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Terapiya*. 2010;49(07-08):36–39. (In Russian).
2. Solenkova NV, Newman JD, Berger JS, Thurston G, Hochman JS, Lamas GA. Metal pollutants and cardiovascular disease: mechanisms and consequences of exposure. *Am Heart J.* 2014;168(6):812–22. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.007
3. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of chelation therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(20):2411–2418. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.066
4. Yang WY, Zhang ZY, Thijs L, *et al.* Left ventricular structure and function in relation to environmental exposure to lead and cadmium. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2):e004692. doi: 10.1161/JAHA.116.004692
5. Kim YD, Eom SY, Yim DH, *et al.* Environmental exposure to arsenic, lead, and cadmium in people living near Janghang copper smelter in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016;31(4):489–96. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.489
6. An HC, Sung JH, Lee J, Sim CS, Kim SH, Kim Y. The association between cadmium and lead exposure and blood pressure among workers of a smelting

industry: a cross-sectional study. *Ann Occup Environ Med*. 2017;29:47. doi: 10.1186/s40557-017-0202-z
7. Glenn BS, Stewart WF, Links JM, Todd AC, Schwartz BS. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiology*. 2003;14(1):30–6. doi: 10.1097/00001648-200301000-00011
8. Glenn BS, Bandeen-Roche K, Lee BK, Weaver VM, Todd AC, Schwartz BS. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiology*. 2006;17(5):538–44. doi: 10.1097/01.ede.0000231284.19078.4b
9. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease – a systematic review. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):472–82. doi: 10.1289/ehp.9785
10. Eum KD, Lee MS, Paek D. Cadmium in blood and hypertension. *Sci Total Environ*. 2008;407(1):147–53. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.08.037
11. Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1676–84. doi: 10.1289/ehp.1002077
12. Fiorim J, Ribeiro Jr 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: 10.1371/journal.pone.0017117
13. Lee MS, Park SK, Hu H, Lee S. Cadmium exposure and cardiovascular disease in the 2005 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res*. 2011;111(1):171–6. doi: 10.1016/j.envres.2010.10.006
14. Caciari T, Sancini A, Fioravanti M, *et al*. Cadmium and hypertension in exposed workers: A meta-analysis. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013;26(3):440–56. doi: 10.2478/s13382-013-0111-5
15. Franceschini N, Fry RC, Balakrishnan P, *et al*. Cadmium body burden and increased blood pressure in middle-aged American Indians: the Strong Heart Study. *J Hum Hypertens*. 2017;31(3):225–230. doi: 10.1038/jhh.2016.67
16. Chao SH, Suzuki Y, Zysk JR, Cheung WY. Activation of calmodulin by various metal cations as a function of ionic radius. *Mol Pharmacol*. 1984;26(1):75–82.
17. Chao SH, Bu CH, Cheung WY. Activation of troponin C by Cd^{2+} and Pb^{2+}. *Arch Toxicol*. 1990;64(6):490–6. doi: 10.1007/BF01977632
18. Richardt G, Federolf G, Habermann E. Affinity of heavy metal ions to intracellular Ca^{2+}-binding proteins. *Biochem Pharmaco1*. 1986;35(8):1331–5. doi: 10.1016/0006-2952(86)90278-9
19. Staessen JA, Roels H, Fagard R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. PheeCad Investigators. *JAMA*. 1996;275(20):1563–70.
20. Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):123–31. doi: 10.1038/sj.jhh.1001300
21. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, *et al*. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(3):151–156. doi: 10.1056/NEJM199207163270303
22. Kopp SJ, Bárány M, Erlanger M, Perry EF, Perry Jr HM. The influence of chronic low-level cadmium and/or lead feeding on myocardial contractility related to phosphorylation of cardiac myofibrillar proteins. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1980;54(1):48–56. doi: 10.1016/0041-008x(80)90007-1
23. Kopp SJ, Perry Jr M, Glonek T, *et al*. Cardiac physiologic-metabolic changes after chronic low-level heavy metal feeding. *Am J Physiol*. 1980;239(1):H22–30. doi: 10.1152/ajpheart.1980.239.1.H22
24. Ozturk IM, Buyukakilli B, Balli E, Cimen B, Gunes S, Erdogan S. Determination of acute and chronic effects of cadmium on the cardiovascular system of rats. *Toxicol Mech Methods*. 2009;19(4):308–17. doi: 10.1080/15376510802662751
25. Ferramola ML, Pérez Díaz MFF, Honoré SM, *et al*. Cadmium-induced oxidative stress and histological damage in the myocardium. Effects of a soy-based diet. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;265(3):380–9. doi: 10.1016/j.taap.2012.09.009
26. 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):706–12. doi: 10.1111/1440-1681.12158
27. Chen CY, Zhang SL, Liu ZY, Tian Y, Sun Q. Cadmium toxicity induces ER stress and apoptosis via impairing energy homoeostasis in cardiomyocytes. *Biosci Rep*. 2015;35(3):e00214. doi: 10.1042/BSR20140170
28. Reiser PJ, Kline WO. Electrophoretic separation and quantitation of cardiac myosin heavy chain isoforms in eight mammalian species. *Am J Physiol*. 1998;274(3):H1048–53. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.3.H1048
29. Panov VG, Katsnelson BA, Varaksin AN, *et al*. Further development of mathematical description for combined toxicity: A case study of lead–fluoride combination. *Toxicol Rep*. 2015;2:297–307. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.02.002
30. 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: 10.1016/j.fct.2019.110971
31. Gorza L, Mercadier JJ, Schwartz K, Thornell LE, Sartore S, Schiaffino S. Myosin types in the human heart. An immunofluorescence study of normal and hypertrophied atrial and ventricular myocardium. *Circ Res*. 1984;54(6):694–702. doi: 10.1161/01.res.54.6.694
32. Hirzel HO, Tuchschmid CR, Schneider J, Krayenbuehl HP, Schaub MC. Relationship between myosin isoenzyme composition, hemodynamics, and myocardial structure in various forms of human cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 1985;57(5):729–40. doi: 10.1161/01.res.57.5.729
33. Sugiura S, Yamashita H. Functional characterization of cardiac myosin isoforms. *Jpn J Physiol*. 1998;48(3):173–9. doi: 10.2170/jjphysiol.48.173
34. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008. *Environ Health Perspect*. 2013;121(2):181–6. doi: 10.1289/ehp.1205239
35. Granzier HL, Labeit S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease. *Circ Res*. 2004;94(3):284–95. doi: 10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8
36. Linke WA. Titin gene and protein functions in passive and active muscle. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:389–411. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121234
37. Privalova LI, Klinova SV, Minigalieva IA, *et al*. An experimental trial of bioprophylactic formula designed to minimize combined toxicity of both lead and cadmium. *Gigiena i Sanitariya*. 2020;99(1):85–89. (In Russian). doi: 10.33029/0016-9900-2020-99-1-85-89

Статья получена: 22.04.21
Принята в печать: 08.06.21
Опубликована: 30.06.21