

Клинова С.В.¹, Минигалиева И.А.¹, Кацнельсон Б.А.¹, Соловьева С.Н.¹, Привалова Л.И.¹, Гурвич В.Б.¹, Рябова Ю.В.¹, Чернышов И.Н.¹, Бушуева Т.В.¹, Сахаутдинова Р.Р.¹, Шур В.Я.², Шишкина Е.В.², Сутункова М.П.¹

Общетокическое и кардиовазотоксическое действие наночастиц оксида кадмия

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

²УЦКП «Современные нанотехнологии» ИЕНИМ УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620000, Екатеринбург

Введение. Предприятия цветной металлургии являются одним из основных источников поступления наноразмерных частиц кадмия в воздух рабочих помещений и атмосферу населённых мест.

Материал и методы. Внутривенные введения суспензии наночастиц оксида кадмия (НЧ CdO) проводили 3,5-месячным аутобредным крысам-самцам 3 раза в неделю на протяжении 6 нед (всего 18 введений) в разовой дозе 0,25 мг/кг массы тела. По завершении экспозиции состояние организма крыс оценивалось по большому числу (свыше пятидесяти) общепризнанных критериев токсического действия (включая биохимические и цитоморфометрические). Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Гематоксическое действие НЧ CdO проявилось снижением содержания гемоглобина, ростом числа ретикулоцитов, эозинофилов и моноцитов. НЧ CdO влияли на порфириновый обмен (рост δ-аминолевулиновой кислоты в моче). Токсическое поражение печени характеризовалось увеличением массы органа, снижением содержания альбуминов, А/Г-индекса, а также повышением уровня γ-глутамилтранспептидазы и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови. Отмечено усиление оксидативного стресса (снижение активности каталазы и содержания церулоплазмينا).

Показано снижение содержания эндотелина-1, следствием чего может являться обнаруженное снижение показателей артериального давления (статистически значимое для среднего АД).

Заключение. При субхронической экспозиции к НЧ CdO была получена интоксикация умеренной степени тяжести. Она характеризовалась массовыми гематологическими, биохимическими и цитоморфометрическими изменениями. Обнаружен слабовыраженный, но явный кардиовазотоксический эффект кадмия.

К л ю ч е в ы е с л о в а : кадмий; наночастицы; токсичность; кардиовазотоксичность

Для цитирования: Клинова С.В., Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Соловьева С.Н., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Рябова Ю.В., Чернышов И.Н., Бушуева Т.В., Сахаутдинова Р.Р., Шур В.Я., Шишкина Е.В., Сутункова М.П. Общетокическое и кардиовазотоксическое действие наночастиц оксида кадмия. Гигиена и санитария. 2020; 99 (12): 1346-1352. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1346-1352>

Для корреспонденции: Клинова Светлана Владиславовна, науч. сотр. лаб. промышленной токсикологии отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: klinova.svetlana@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Клинова С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Минигалиева И.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Кацнельсон Б.А., Сутункова М.П. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Соловьева С.Н., Бушуева Т.В., Сахаутдинова Р.Р., Шур В.Я. – сбор и обработка материала; Привалова Л.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Гурвич В.Б. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи; Рябова Ю.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка; Чернышов И.Н. – сбор и обработка материала, статистическая обработка; Шишкина Е.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, подготовка рисунка.

Поступила 09.09.2020

Принята к печати 15.12.2020

Опубликована 25.01.2021

Svetlana V. Klinova¹, Ilzira A. Minigalieva¹, Boris A. Katsnelson¹, Svetlana N. Solovyeva¹, Larisa I. Privalova¹, Vladimir B. Gurchich¹, Iuliia V. Ryabova¹, Ivan N. Chernyшов¹, Tatiana V. Bushueva¹, Renata R. Sakhautdinova¹, Vladimir Ya. Shur², Ekaterina V. Shishkina², Marina P. Sutunkova¹

General toxic and cardiovascular toxic impact of cadmium oxide nanoparticles

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

²Modern nanotechnologies, Ural Federal University, Yekaterinburg, 620000, Russian Federation

Introduction. Non-ferrous smelters are one of the critical nanoscale cadmium particles sources in the workplace and ambient air.

Materials and methods. The research was performed to evaluate the subchronic toxicity of cadmium oxide nanoparticles (CdO-NPs) in white outbred rats. Male outbred 3.5-month old rats received intraperitoneal injections of CdO-NPs 3 times a week for six weeks (18 in total) in doses of 0.25 mg/kg body mass. After the end of an exposure, there were rated more than 50 indices of universally accepted toxicity criteria (including biochemical and cytormorphometric). Student's t-test was used for statistical analysis.

Results. The hematotoxic effects of CdO-NPs were revealed by a decrease in the hemoglobin content, an increase in the number of reticulocytes, eosinophils, and monocytes. CdO NPs influenced porphyrin metabolism (an increase of δ -aminolevulinic acid in the urine). Liver toxicity resulted in an increase in organ mass and a decrease in albumin content and A/G index. Besides, there was observed a rise in γ -glutamyl transpeptidase and high-density lipoproteins in the blood serum. Oxidative stress level increased (decrease in catalase action and ceruloplasmin content). Endothelin-1 decreased. It may result from an observed decrease in blood pressure indices (statistically significant for mean B.P.).

Conclusion. The intoxication of moderate severity was retrieved at the end of the subchronic exposure to cadmium oxide nanoparticles. It characterized mass, hematological, biochemical, and cytomorphometric changes. There was found mild but evident cardiovascular toxicity of cadmium oxide nanoparticles.

Key words: cadmium; nanoparticles; toxicity; cardiovascular toxicity

For citation: Klinova S.V., Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Solovyeva S.N., Privalova L.I., Gurchich V.B., Ryabova I.V., Chernyshov I.N., Bushueva T.V., Sakhautdinova R.R., Shur V.Ya., Shishkina E.V., Sutunkova M.P. General toxic and cardiovascular toxic impact of cadmium oxide nanoparticles. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (12): 1346-1352. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-12-1346-1352> (In Russ.)

For correspondence: Svetlana V. Klinova, researcher of Department of the Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. Email: klinova.svetlana@gmail.com

Information about the authors:

Klinova S.V., <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>; Katsnelson B.A., <https://orcid.org/0000-0001-8750-9624>; Privalova L.I., <https://orcid.org/0000-0002-1442-6737>
Gurchich V.B. <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>; Solovyeva S.N., <https://orcid.org/0000-0001-8580-403X>; Bushueva T.V., <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>
Ryabova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>; Chernyshov I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2018-5386>; Shishkina E.V., <https://orcid.org/0000-0002-2574-7472>
Shur V.Ya., <https://www.orcid.org/0000-0002-6970-7798>; Sakhautdinova R.R., <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>; Sutunkova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Acknowledgment. The study had no sponsorship

Contribution: Klinova S.V. – research concept and design, the collection and processing of the material, statistical processing, writing a text; Minigalieva I.A. – research concept and design, writing a text, editing, approval of the final version of the article; Katsnelson B.A., Sutunkova M.P. – research concept and design, editing, approval of the final version of the article; Solovyeva S.N., Bushueva T.V., Sakhautdinova R.R., Shur V.Ya. – the collection and processing of the material; Privalova L.I. – research concept and design, editing; Gurchich V.B. – research concept and design, approval of the final version of the article; Ryabova, I.V. – research concept and design, the collection and processing of the material, statistical processing; Chernyshov I.N. – the collection and processing of the material, statistical processing; Shishkina E.V. – the collection and processing of the material, statistical processing, preparation of illustrations.

Received: September 9, 2020

Accepted: December 15, 2020

Published: January 25, 2021

Введение

Одним из основных источников воздействия кадмия на человека являются предприятия цветной металлургии, в частности медеплавильные [1]. При пирометаллургических процессах в составе аэрозолей конденсации обычно имеется значительная фракция субмикронных металлосодержащих частиц, включающая наноразмерную субфракцию [2].

В эпидемиологических исследованиях показано, что повышенное содержание кадмия в крови приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3–8]. Даже низкие концентрации кадмия в моче (как биомаркер длительного воздействия) связаны с повышенными рисками развития ССЗ и смертности от них [9, 10].

При воздействии наночастиц кадмия *in vivo* показаны признаки усиления перекисного окисления и снижения антиоксидантного резерва организма [11, 12]. Известно нейротоксическое действие НЧ CdO [13]. При продолжительных ингаляционных экспериментах в лёгких развивается воспаление, повреждение клеток и ремоделирование тканей, а также изменяется иммунная функция этого органа [14], происходит перераспределение НЧ в почки, печень и селезёнку [11]. Показано, что нефротоксичность НЧ CdO [15] и CdS [12] превышает такую кадмия в ионной форме или в форме частиц микрометрового диапазона.

Интоксикация НЧ CdO у крыс во время беременности отрицательно сказывается на репродуктивной плодовитости и изменяет эмбриональный и послеродовой рост развивающегося потомства [16].

В сравнительном исследовании на рыбах *Danio rerio* было показано, что токсичность НЧ CdS зависит от их размера и концентрации. Обнаружены геномные изменения (репрессия или активация генов ответа на стресс), генотоксичность в ПДАФ-ПЦР-тесте и митохондриальная дисфункция [17].

Таким образом, авторы экспериментальных исследований не освещают проблему кардиотоксичности наночастиц кадмия, выявленную эпидемиологическими исследованиями. Целью данной работы стала оценка субхронического

общетоксического, и в частности кардиотоксического, действия наночастиц оксида кадмия при внутрибрюшинном пути введения.

Материал и методы

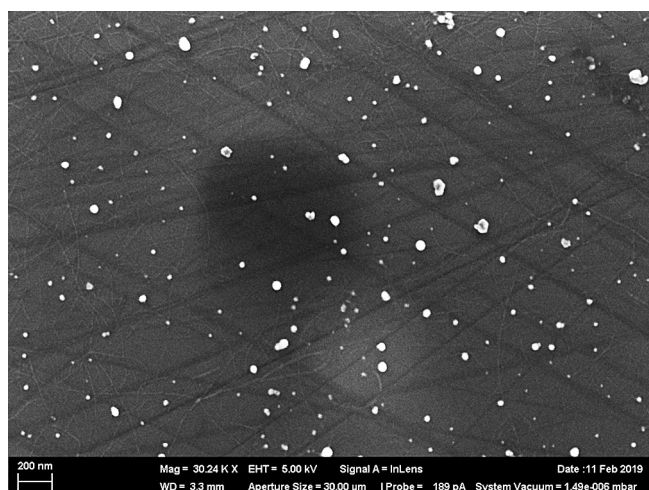
В эксперименте использованы 3,5-месячные аутбредные белые крысы-самцы при начальной массе тела около 220 г. Животные случайным образом были разделены на контрольную («Контроль») и опытную («НЧ CdO») группы по 20 особей в каждой. Содержание животных и все манипуляции с ними проводились в соответствии с требованиями «International guiding principles for biomedical research involving animals» (the Council for International Organizations of Medical Sciences, the International Council For Laboratory Animal Science, 2012) и были одобрены локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора.

Субхроническая интоксикация моделировалась путём внутрибрюшинных инъекций стабильных суспензий наночастиц оксида кадмия (НЧ-CdO) 3 раза в неделю в течение 6 нед (всего 18 введений). Использовалась суспензия наночастиц в концентрации 0,3 мг/мл из расчёта 0,25 мг/кг массы тела животного. Контрольным животным вводили внутрибрюшинно 2 мл деионизированной воды.

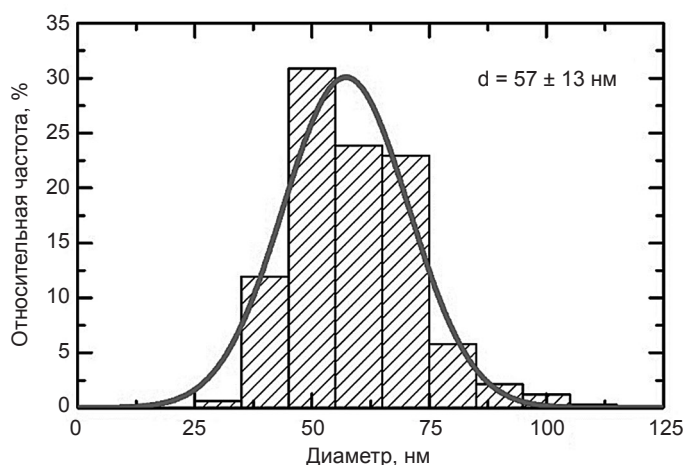
Суспензии НЧ-CdO получали методом лазерной абляции тонкой листовой мишени из кадмия 99,99% чистоты, находившейся под слоем стерильной деионизированной воды.

По результатам сканирующей электронной микроскопии обнаружили, что частицы CdO имели сферическую форму и средний диаметр 57 ± 13 нм (см. рисунок).

По окончании экспозиции состояние организма животных оценивали по массовым (масса тела и внутренних органов), гематологическим с помощью автоматического гематологического анализатора MYTHIC-18 (общий анализ крови и число ретикулоцитов), аналитическим и использованием атомно-эмиссионной спектроскопии на приборе 7800 ICP-MS «Agilent» (Малазия) (содержание кадмия в



а



б

Наночастицы CdO в суспензии: а – сканирующая электронная микроскопия, увеличение $\times 30240$; б – функция распределения частиц по диаметру.

крови, физические показатели мочи), биохимическим с помощью биохимического анализатора «Кобас Интегра» с использованием соответствующих диагностических наборов или готовых тест-систем (содержание общего белка, альбуминов, SH-групп [18], восстановленного глутатиона, церулоплазмина, малонилдальдегида, холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, активность γ -глутамилтранспептидазы, каталазы в крови, содержание δ -аминолевулиновой кислоты в моче), цитохимическим (активность сукцинатдегидрогеназы [19]) и цитоморфологическим показателям (мазки-отпечатки печени, почек и селезёнки [20]).

Изменения в сердечно-сосудистой системе, вызванные действием наночастиц кадмия, оценивали путём регистрации электрокардиограммы при стандартных первом и втором отведениях (ecgTUNNEL system «emka TECHNOLOGIES», Франция), измерений гемодинамических показателей (Blood pressure system CODA-HT8, «Kent Scientific», США) и по ряду биохимических показателей (содержание кальция, тропонина I, миоглобина, натрийуретического пептида, эндотелина-1, активность креатининкиназы, креатининкиназы MB, ангиотензинпревращающего фермента, фактора роста эндотелия сосудов).

При выполнении клинико-лабораторных анализов крови и мочи были использованы методы, описанные во многих руководствах (например, [21]).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы MS Excel; достоверность различий между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различие между средними величинами считали статистически значимым, если вероятность его случайного происхождения не превышала 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

В табл. 1 приведены те показатели, по которым наблюдались заметные (даже если не всегда статистически значимые) отклонения от контрольных величин после токсического действия НЧ CdO.

По окончании периода экспозиции концентрация кадмия в крови и моче животных была повышена по сравнению с контролем.

Заметны снижение содержания гемоглобина и рост количества ретикулоцитов в крови. Другим гематотоксическим эффектом НЧ CdO оказался рост эозинофилов и моноцитов.

Наблюдали изменения биохимических показателей: снизилась активность каталазы и содержание церулоплазмина, альбуминов, липопротеидов высокой плотности, число свободных SH-групп, уменьшился А/Г-индекс, увеличился уровень γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

Показано увеличение активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах крови.

При интоксикации НЧ-CdO наблюдали увеличение концентрации δ -аминолевулиновой кислоты в моче.

Изменения цитологической картины мазков-отпечатков срезов внутренних органов после воздействия НЧ-CdO также подтверждают развитие интоксикации (табл. 2). Обнаружено увеличение доли дегенеративно изменённых гепатоцитов и нейтрофилов в печени, а также дегенеративно изменённых клеток эпителия проксимальных канальцев в почках.

Снижение содержания в сыворотке крови кальция и эндотелина-1 наряду с тенденцией к снижению натрийуретического пептида (НУП) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (см. табл. 1) следует подчеркнуть особо, поскольку эти сдвиги могут быть связаны с вазокардиотоксическими эффектами интоксикации. Действительно, показатели артериального давления и некоторые другие гемодинамические характеристики после токсической экспозиции к НЧ CdO оказались снижены в той или иной степени (табл. 3).

В то же время существенных изменений электрокардиографических показателей ни в 1-м ни во 2-м отведениях не обнаружено (табл. 4).

Обсуждение

Судя по изменениям массы печени, она явилась одним из органов поражения при токсическом действии НЧ CdO, как и для ряда других ранее изученных авторами металлосодержащих наночастиц [20, 22, 23].

Снижение содержания гемоглобина и рост количества ретикулоцитов в крови вместе с увеличением концентрации δ -аминолевулиновой кислоты в моче говорят о нарушении порфиринового обмена, с которым может быть связана развившаяся анемия. Сходное действие кадмия на порфириновый обмен было показано и у человека при отравлении кадмием [24, 25].

Эозинофилия может указывать на вероятную воспалительную реакцию и является типичным эффектом действия наночастиц [26]. Моноцитоз говорит об активации процессов фагоцитоза.

Таблица 1

Показатели состояния организма крыс, подвергшихся субхроническому воздействию наночастиц оксида кадмия ($X \pm S_x$)

Показатель	Группы крыс, получавшие	
	деионизованную воду (контроль)	НЧ CdO
Масса печени, г	10,29 ± 0,29	11,48 ± 0,50*
Масса печени, г/100 г массы	3,31 ± 0,07	3,74 ± 0,07*
<i>Содержание Cd в биологических жидкостях</i>		
Концентрация Cd в крови, мкг/л	0,63 ± 0,07	20,70 ± 1,95*
Концентрация Cd в моче, мкг/л	0,06 ± 0,01	0,29 ± 0,03*
<i>Гематологические показатели</i>		
Гемоглобин, г/л	155,71 ± 6,93	136,62 ± 2,19*
Эритроциты, 10 ¹² кл/мкл	7,91 ± 0,42	6,93 ± 0,16
Ретикулоциты, ‰	23,53 ± 2,42	38,43 ± 2,36*
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл	8,11 ± 0,72	9,41 ± 0,55
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,42 ± 0,03	0,60 ± 0,06*
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,22 ± 0,03	0,37 ± 0,05*
<i>Биохимические показатели крови</i>		
Общий белок в сыворотке крови, г/л	78,43 ± 1,60	75,72 ± 1,17
Альбумины в сыворотке крови, г/л	48,48 ± 0,69	44,01 ± 0,86*
А/Г-индекс	1,65 ± 0,06	1,42 ± 0,07*
Активность сукцинатдегидрогеназы, количество гранул формазана в 50 лимфоцитах	460,95 ± 15,04	569,13 ± 6,59*
SH-группы в плазме крови, ммоль/л	0,57 ± 0,03	0,42 ± 0,02*
γ-глутамилтранспептидаза в сыворотке крови, Е/л	0,25 ± 0,11	1,18 ± 0,34*
Каталаза в сыворотке крови, мкмоль/л	0,58 ± 0,01	0,42 ± 0,03*
Восстановленный глутатион в гемолизате крови, мкмоль/л	20,02 ± 0,97	17,92 ± 0,78
Церулоплазмин в сыворотке крови, мг/%	166,19 ± 14,49	54,05 ± 0,14*
Малонилдиальдегид в сыворотке крови, мкмоль/л	3,89 ± 0,30	4,10 ± 0,56
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	1,83 ± 0,09	1,66 ± 0,08
Липопротеиды высокой плотности в сыворотке крови, ммоль/л	1,28 ± 0,07	1,10 ± 0,06*
Липопротеиды низкой плотности в сыворотке крови, ммоль/л	0,24 ± 0,03	0,19 ± 0,02
Триглицериды в сыворотке крови, ммоль/л	1,15 ± 0,12	1,37 ± 0,12
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,61 ± 0,02	2,50 ± 0,04*
Креатининкиназа в сыворотке крови, Е/л	2943,43 ± 653,67	2703,89 ± 625,03
Креатининкиназа МВ в сыворотке крови, Е/л	1637,52 ± 204,52	1263,86 ± 100,50
Тропонин I в сыворотке крови, нг/мл	0,14 ± 0,09	0,01 ± 0,00
Миоглобин в сыворотке крови, нг/мл	210,42 ± 75,38	325,86 ± 59,31
Натрийуретический пептид в сыворотке крови, пг/мл	1,50 ± 0,27	0,94 ± 0,10
Ангиотензинпревращающий фермент в сыворотке крови, Е/л	210,06 ± 16,07	177,36 ± 17,13
Фактор роста эндотелия сосудов в сыворотке крови, МЕ/мл	2,03 ± 0,43	1,57 ± 0,26
Эндотелин-1 в сыворотке крови, пг/мл	46,20 ± 2,94	25,73 ± 2,38*
<i>Показатели мочи</i>		
δ-аминолевулиновая кислота в моче, мкг/мл	8,62 ± 1,78	19,35 ± 1,03*
Суточная δ-аминолевулиновая кислота в моче, мкг	0,23 ± 0,05	0,71 ± 0,09*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: статистически значимое отличие * – от контрольной группы ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

Таблица 2

Цитоморфологические показатели «отпечатков» органов крыс при субхронической интоксикации НЧ CdO ($X \pm S_x$)

Показатель	Группы крыс, получавшие	
	деионизованную воду (контроль)	НЧ CdO
<i>Печень</i>		
Гепатоциты, %	75,67 ± 1,23	67,83 ± 3,00*
Дегенеративно изменённые гепатоциты, %	5,33 ± 0,61	9,50 ± 0,99*
Нейтрофилы, %	3,67 ± 0,33	8,00 ± 1,83*
<i>Почки</i>		
Клетки проксимальных канальцев, %	75,00 ± 1,38	69,17 ± 1,38*
Дегенеративно изменённые клетки проксимальных канальцев, %	4,20 ± 0,37	8,33 ± 1,33*

Таблица 3

Изменения гемодинамических показателей после субхронической интоксикации НЧ CdO ($X \pm S_x$)

Показатель	Группы крыс, получавшие	
	деионизованную воду (контроль)	НЧ CdO
<i>Артериальное давление, мм рт. ст.:</i>		
систолическое	154,96 ± 6,80	141,58 ± 6,49
диастолическое	122,01 ± 3,01	104,59 ± 6,01
среднее	134,71 ± 3,07	116,54 ± 6,14*
Частота сердечных сокращений, уд. в 1 мин	317,85 ± 14,55	298,04 ± 11,32
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин	25,38 ± 3,21	22,91 ± 1,26
Объём крови в хвосте, мкл	105,60 ± 13,19	84,53 ± 2,75

Таблица 4

Показатели электрокардиограммы у крыс при субхроническом действии НЧ CdO ($X \pm S_x$)

Показатель	1-е отведение		2-е отведение	
	группы крыс, получавшие			
	деионизованную воду (контроль)	НЧ CdO	деионизованную воду (контроль)	НЧ CdO
Частота сердечно-сосудистых сокращений, уд. в 1 мин	414,02 ± 16,62	398,53 ± 19,53	411,34 ± 14,93	396,39 ± 21,00
Индекс Макруза	0,49 ± 0,02	0,52 ± 0,03	0,58 ± 0,05	0,61 ± 0,06
<i>Интервальные показатели, мс</i>				
RR	146,78 ± 6,44	145,22 ± 4,05	147,48 ± 5,77	154,74 ± 9,24
Длительность P	15,27 ± 0,16	15,39 ± 0,12	16,73 ± 0,74	16,90 ± 0,77
PQ	46,22 ± 1,21	47,19 ± 0,78	46,05 ± 1,49	45,39 ± 1,06
QRS	28,59 ± 0,62	29,35 ± 1,46	23,86 ± 0,51	23,86 ± 0,81
QT	57,76 ± 2,48	57,36 ± 1,56	67,22 ± 1,40	68,10 ± 1,07
Коррегированный QT (формула Базетта)	151,92 ± 8,63	147,06 ± 2,86	176,02 ± 6,00	174,61 ± 5,51
Коррегированный QT (формула Фридрики)	110,02 ± 5,69	107,39 ± 1,92	127,67 ± 3,72	130,14 ± 1,97
<i>Амплитудные показатели, мВ</i>				
Изоэлектрическая линия	-0,0162 ± 0,0052	-0,0204 ± 0,0045	-0,069 ± 0,006	-0,065 ± 0,007
P	0,0318 ± 0,0033	0,0364 ± 0,0063	0,092 ± 0,006	0,087 ± 0,005
R	0,230 ± 0,038	0,257 ± 0,045	0,392 ± 0,027	0,378 ± 0,036
S	-0,0416 ± 0,0049	-0,0535 ± 0,0068	0,009 ± 0,009	-0,027 ± 0,025
QRS	0,184 ± 0,043	0,169 ± 0,025	0,405 ± 0,025	0,350 ± 0,041
T	0,0344 ± 0,0079	0,0332 ± 0,0063	0,141 ± 0,025	0,161 ± 0,019

Известными из литературы механизмами токсического действия кадмия являются активация перекисного окисления липидов и оксидативного стресса, а также повреждающее действие на внутриклеточные белки и стимуляция апоптоза [27]. В описанном эксперименте это проявилось снижением активности каталазы, снижением содержания церулоплазмينا, альбуминов, А/Г-индекса, а также повышением уровня γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

То, что кадмий относится к тиоловым ядам, объясняет уменьшение числа свободных SH-групп в сыворотке крови.

Неожиданным оказалось не очень выраженное, но всё же увеличение активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоци-

тах крови, являющейся интегральным показателем уровня биоэнергетического окислительно-восстановительного обмена. Этот фермент участвует в цикле трикарбонных кислот и входит в электрон-транспортную цепь митохондрий [28, 29]. Практически при всех ранее изученных авторами субхронических и хронических металлоинтоксикациях рассматриваемый показатель существенно снижен [20, 22, 23]. Найти объяснение парадоксально противоположному эффекту НЧ CdO авторы затрудняются и не исключают, что, несмотря на достаточную статистическую значимость, он всё же случаен.

При субхронической интоксикации НЧ CdO обнаружено статистически значимое снижение содержания липопротеи-

дов высокой плотности. Такое снижение в других экспериментах с ионами кадмия авторы связывали с токсическим поражением печени и увеличением продукции свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс [30, 31].

Снижение содержания кальция в сыворотке крови (см. табл. 1) при токсической экспозиции может объясняться антагонистическими отношениями этих металлов [32]. Можно судить о целостности кардиомиоцитов опытных животных по отсутствию повышения таких показателей, как креатининкиназа-МВ, тропонин I и миоглобин в сыворотке крови. Заметны тенденции к снижению натрийуретического пептида (НУП), одним из основных эффектов которого является вазодилатация [33, 34], и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), опосредованно оказывающего вазоконстрикторное действие [35]. Снижено содержание другого мощного вазоконстриктора – эндотелина-1 [36].

Кроме того, снижение эндотелина-1 и тенденция к снижению фактора роста эндотелия сосудов говорят об отрицательном действии НЧ CdO на эндотелий сосудов. Известно, что кадмий может вызвать нарушение структуры экстрацеллюлярного матрикса (особенно ухудшать синтез гликозаминогликанов) [37]. Таким образом, кадмий оказывает прямое влияние на структуру и метаболизм эндотелия. Это в свою

очередь может провоцировать развитие атеросклеротических бляшек и заболеваний периферических артерий.

Совокупность сдвигов как вазодилатационных, так и вазоконстрикторных факторов под влиянием НЧ CdO может быть причиной согласованного снижения в той или иной степени показателей артериального давления (статистически значимо для показателя среднее артериальное давление), а также других гемодинамических характеристик, приведённых в табл. 3.

Заключение

По окончании периода субхронической экспозиции к наночастицам оксида кадмия у крыс была получена интоксикация умеренной степени тяжести. Она характеризовалась массовыми гематологическими, биохимическими и цитоморфометрическими изменениями. Обнаружено снижение содержания эндотелина-1, следствием чего может являться найденное снижение показателей артериального давления (статистически значимое для среднего АД). По окончании токсической экспозиции значимых изменений показателей ЭКГ не обнаружено. Можно говорить о слабо выраженном, но явном кардиовазотоксическом эффекте наночастиц оксида кадмия.

Литература

(п.п. 1, 3–18, 20–23, 26, 28–33 см. References)

2. Sutunkova M.P., Makeev O.G., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Gurchik V.B., Solovyeva S.N. и соавт. Генотоксический эффект воздействия некоторых элементарных или элементарноокисных наночастиц и его ослабление комплексом биопротекторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; 58(11): 10–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-10-16>
19. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1969; (5): 85–91.
24. Кривошеев Б.Н., Кривошеев А.Б., Потеряева Е.Л., Паруликова Л.В., Михайленко О.И. Клинический и биохимический синдромы острой порфиринопатии, индуцированной кадмием. *Терапевтический архив*. 2010; 82(10): 65–70.
25. Кривошеев А.Б., Потеряева Е.Л., Кривошеев Б.Н., Куприянова Л.Я., Смирнова Е.Л. Токсическое действие кадмия на организм человека (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 52(6): 35–42.
27. Ахполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27(1): 55–61. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578>
34. Андрухин А.Н., Фролова Е.В. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности. *Российский семейный врач*. 2008; 12(4): 24–35.
35. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Дралова О.В., Ермолаева А.С. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике. *Медицинский совет*. 2014; (12): 86–91.
36. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (10-2): 210–4.
37. Островская С.С. Токсические эффекты кадмия. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2014; 3(2): 33–5.

References

1. WHO. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen; 2000: 136–8. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf
2. Sutunkova M.P., Makeev O.G., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Gurchik V.B., Solovyeva S.N., et al. Genotoxic effect of some elemental or element oxide nanoparticles and its diminution by bioprotectors combination. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 58(11): 10–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-10-16> (in Russian)
3. Peters J.L., Perlstein T.S., Perry M.J., McNeely E., Weuve J. Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ. Res.* 2010; 110(2): 199–206. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.12.004>
4. Lee M.S., Park S.K., 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. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.10.006>
5. Caciari T., Sancini A., Fioravanti M., Capozzella A., Casale T., Montuori L., et al. Cadmium and hypertension in exposed workers: A meta-analysis. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2013; 26(3): 440–56. <https://doi.org/10.2478/s13382-013-0111-5>
6. Tellez-Plaza M., Jones M.R., Dominguez-Lucas A., Guallar E., Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013; 15(10): 356. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0356-2>
7. Myong J.P., Kim H.R., Jang T.W., Lee H.E., Koo J.W. Association between blood cadmium levels and 10-year coronary heart disease risk in the general Korean population: the Korean national health and nutrition examination survey 2008–2010. *PLoS One*. 2014; 9(11): e111909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111909>
8. Borné Y., Barregard L., Persson M., Hedblad B., Fagerberg B., Engström G. Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: a population-based prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5(6): e007366. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007366>
9. Tellez-Plaza M., Guallar E., Howard B.V., Umans J.G., Francesconi Kevin A., Goessler W., et al. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiol.* 2013; 24(3): 421–9. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828b0631>
10. Larsson S.C., Wolk A. Urinary cadmium and mortality from all causes, cancer and cardiovascular disease in the general population: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 2016; 45(3): 782–91. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv086>
11. Lebedová J., Bláhová L., Večeřa Z., Mikuška P., Dočekal B., Buchtová M., et al. Impact of acute and chronic inhalation exposure to CdO nanoparticles on mice. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2016; 23(23): 24047–60. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7600-6>
12. Rana K., Verma Y., Rani V., Rana S.V.S. Renal toxicity of nanoparticles of cadmium sulphide in rat. *Chemosphere*. 2018; 193: 142–50. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.011>
13. Papp A., Oszlanczi G., Horváth E., Paulik E., Kozma G., Sági A., et al. Consequences of subacute intratracheal exposure of rats to cadmium oxide nanoparticles: Electrophysiological and toxicological effects. *Toxicol. Ind. Health*. 2012; 28(10): 933–41. <https://doi.org/10.1177/0748233711430973>
14. Blum J.L., Rosenblum L.K., Grunig G., Beasley M.B., Xiong J.Q., Zelikoff J.T. Short-term inhalation of cadmium oxide nanoparticles alters pulmonary dynamics associated with lung injury, inflammation, and repair in a mouse model. *Inhal. Toxicol.* 2014; 26(1): 48–58. <https://doi.org/10.3109/08958378.2013.851746>

15. Blum J.L., Edwards J.R., Prozialeck W.C., Xiong J.Q., Zelikoff J.T. Effects of maternal exposure to cadmium oxide nanoparticles during pregnancy on maternal and offspring kidney injury markers using a murine model. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2015; 78(12): 711–24. <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1026622>
16. Blum J.L., Xiong J.Q., Hoffman C., Zelikoff J.T. Cadmium associated with inhaled cadmium oxide nanoparticles impacts fetal and neonatal development and growth. *Toxicol. Sci.* 2012; 126(2): 478–86. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs008>
17. Ladhar C., Geoffroy B., Cambier S., Treguer-Delapierre M., Durand E., Br ethes D., et al. Impact of dietary cadmium sulphide nanoparticles on Danio rerio zebrafish at very low contamination pressure. *Nanotoxicol.* 2014; 8(6): 676–85. <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.822116>
18. Ellman G., Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulphhydryl groups. *Anal. Biochem.* 1979; 93(1): 98–102. [https://doi.org/10.1016/S0003-2697\(79\)80122-0](https://doi.org/10.1016/S0003-2697(79)80122-0)
19. Nartsissov R.P. Application of p-nitrotetrazolium violet for quantitative cytochemistry of human lymphocyte dehydrogenases. *Arkhiv anatomii, gistolologii i embriologii*. 1969; (5): 85–91. (in Russian)
20. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurchich V.B., Shur V.Y., et al. Combined subchronic toxicity of aluminum (III), titanium (IV) and silicon (IV) oxide nanoparticles and its alleviation with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(3): 837. <https://doi.org/10.3390/ijms19030837>
21. Tietz N.W. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995.
22. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I., Sutunkova M.P., Gurchich V.B., Shur V.Y., et al. Attenuation of combined nickel (II) oxide and manganese (II, III) oxide nanoparticles' adverse effects with a complex of bioprotectors. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(9): 22555–83. <https://doi.org/10.3390/ijms160922555>
23. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurchich V.B., et al. *In vivo* toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicol.* 2017; 380: 72–93. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.02.007>
24. Krivosheev B.N., Krivosheev A.B., Poteryaeva E.L., Parulikova L.V., Mikhaylenko O.I. Clinical and biochemical syndromes of cadmium-induced acute porphyriopathy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 82(10): 65–70. (in Russian)
25. Krivosheev A.B., Poteryaeva E.L., Krivosheev B.N., Kupriyanova L.Ya., Smirnova E.L. Toxic effect of cadmium on human organism (literature review). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; 52(6): 35–42. (in Russian)
26. Vanharen M., Girard D. Activation of human eosinophils with nanoparticles: a new area of research. *Inflammation*. 2020; 43(1): 8–16. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01064-4>
27. Akhpolova V.O., Brin V.B. Modern concepts of kinetics and pathogenesis of heavy metal toxic effects (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2020; 27(1): 55–61. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578> (in Russian)
28. Jardim-Messeder D., Caverzan A., Rauber R., de Souza Ferreira E., Margis-Pinheiro M., Galina A. Succinate dehydrogenase (mitochondrial complex II) is a source of reactive oxygen species in plants and regulates development and stress responses. *New Phytol.* 2015; 208(3): 776–89. <https://doi.org/10.1111/nph.13515>
29. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1857(8): 1086–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.012>
30. Olisekodiaka M.J., Igbeneghu C.A., Onuegbu A.J., Oduru R., Lawal A.O. Lipid, lipoproteins, total antioxidant status and organ changes in rats administered high doses of cadmium chloride. *Med. Princ. Pract.* 2012; 21(2): 156–9. <https://doi.org/10.1159/000333385>
31. Samarghandian S., Azimi-Nezhad M., Shabestari M.M., Azad F.J., Farkhondeh T., Bafandeh F. Effect of chronic exposure to cadmium on serum lipid, lipoprotein and oxidative stress indices in male rats. *Interdiscip. Toxicol.* 2015; 8(3): 151–4. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0023>
32. Nawrot T.S., Staessen J.A. Low-level environmental exposure to lead unmasked as silent killer. *Circulation*. 2006; 114(13): 1347–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650440>
33. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr. Rev.* 2006; 27(1): 47–72. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0014>
34. Andryukhin A.N., Frolova E.V. Clinical value of the natriuretic peptides testing in patients with heart failure. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2008; 12(4): 24–35. (in Russian)
35. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Dralova O.V., Ermolaeva A.S. Selection of an ACE inhibitor in clinical practice. *Meditsinskiy sovet*. 2014; (12): 86–91. (in Russian)
36. Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelins under normal and pathological conditions. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; (10-2): 210–4. (in Russian)
37. Ostrovskaya S.S. Toxic effects of cadmium. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2014; 3(2): 33–5. (in Russian)