

Читать
онлайн
Read
online

Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Шабардина Л.В.

Интегральные показатели кардиотоксичности свинца и кадмия на фоне физической нагрузки

ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург

Введение. Современное металлургическое производство характеризуется сочетанным воздействием вредных факторов. Широко распространёнными загрязнителями являются свинец и кадмий. Вредным физическим фактором, сопутствующим труду рабочих, является физическая нагрузка. Цель работы — экспериментальное изучение влияния свинца или кадмия, а также физической нагрузки на интегральные показатели кардиотоксичности у крыс.

Материалы и методы. Были проведены два эксперимента на крысах продолжительностью 6 нед по изучению интегральных показателей кардиотоксичности свинца или кадмия и их изменения под влиянием физической нагрузки. Растворы солей свинца или кадмия вводились внутривенно 3 раза в неделю. Физическая нагрузка моделировалась на беговой дорожке (10 мин в день, 5 дней в неделю). В конце эксперимента неинвазивно регистрировали электрокардиограмму и параметры артериального давления.

Результаты. Свинец и кадмий оказывают кардиотоксическое действие, которое заметно по изменению электрокардиографических показателей. Выраженных гемодинамических изменений в проведённых нами исследованиях обнаружено не было. Физическая нагрузка несколько ослабляет кардиотоксические эффекты свинца по показателям электрокардиограммы, в то время как проявления кадмиевой интоксикации она усиливает.

Ограничения исследования. В экспериментах использованы беспородные либо линейные крысы, что может оказывать влияние при сопоставлении экспериментальных данных. Электрофизиологические процессы в работе сердца различаются у мелких грызунов и крупных млекопитающих, поэтому стоит с осторожностью экстраполировать данные, полученные в эксперименте на грызунах, на человека.

Заключение. Выявленная неоднозначность влияния физической нагрузки на кардиотоксические эффекты тяжёлых металлов требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: Pb; Cd; физическая нагрузка; ЭКГ; АД; крысы

Соблюдение этических стандартов. Исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 8 от 08.11.2018 г., протокол № 4 от 30.09.2022 г.).

Для цитирования: Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Шабардина Л.В. Интегральные показатели кардиотоксичности свинца и кадмия на фоне физической нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(11): 1228–1235. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-11-1228-1235> <https://elibrary.ru/nunamk>

Для корреспонденции: Клинова Светлана Владиславовна, канд. биол. наук, зав. лаб. промышленной токсикологии. ФБУН Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: klinova.svetlana@gmail.com

Участие авторов: Клинова С.В. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования; Шабардина Л.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 03.10.2023 / Принята к печати: 15.11.2023 / Опубликована: 08.12.2023

Svetlana V. Klinova, Ilzira A. Minigalieva, Marina P. Sutunkova, Lada V. Shabardina

Integral indicators of cardiotoxicity of lead and cadmium on the background of physical activity

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

Introduction. Modern metallurgical production is characterized by mixed exposure of workers to harmful chemicals, of which lead and cadmium are the most common. A high physical workload is yet another occupational risk factor for metallurgists.

Objective. Experimental study of effects of lead or cadmium and physical load on integral indicators of cardiotoxicity in rats.

Materials and methods. We have carried out two 6-week experiments on rats to study integral indicators of cardiotoxicity of lead or cadmium and their changes under effect of physical activity. Solutions of lead or cadmium salts were administered intraperitoneally three times a week. Physical workload was simulated on a treadmill (10 min/day, 5 days a week). At the end of the experiment, electrocardiogram and blood pressure parameters were registered non-invasively.

Results. Lead and cadmium had a cardiotoxic effect manifested by ECG changes. No pronounced hemodynamic changes were observed in our studies. According to ECG parameters, physical load slightly mitigates cardiotoxic effects of lead, but enhances manifestations of cadmium toxicity.

Limitations. Data comparison can be affected by the fact that both outbred and inbred rats were used in the experiments. Caution should be taken when extrapolating animal data to humans since electrophysiological processes in the work of the heart differ in small rodents and large mammals.

Conclusion. The established ambiguity of the impact of the physical workload on cardiotoxic effects of heavy metals necessitates further studies of this problem.

Keywords: Pb; Cd; physical load; ECG; BP; rats

Compliance with ethical standards. The studies were approved by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 8 of November 8, 2018, protocol No. 4 of September 30, 2022).

For citation: Klinova S.V., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Shabardina L.V. Integral indicators of cardiotoxicity of lead and cadmium on the background of physical workload. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(11): 1228–1235. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-11-1228-1235> <https://elibrary.ru/nunamk> (in Russian)

For correspondence: Svetlana V. Klinova, MD, PhD, Head of the Laboratory of Industrial Toxicology, 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, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: klinovav@ymrc.ru

Information about the authors:

Klinova S.V., <https://orcid.org/0000-0002-0927-4062>
Sutunkova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>

Minigalieva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>
Shabardina L.V., <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>

Contribution: *Klinova S.V.* — the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text; *Minigalieva I.A.* — the concept and design of the study, editing; *Sutunkova M.P.* — the concept and design of the study; *Shabardina L.V.* — editing. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: October 3, 2023 / Accepted: November 15, 2023 / Published: December 8, 2023

Введение

Многочисленные эпидемиологические исследования выявили связь между воздействием свинца и кадмия и последующим развитием гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

Свинец и кадмий — являются наиболее широко распространенными загрязнителями. Главными источниками загрязнения окружающей среды свинцом являются добыча и переработка полезных ископаемых, производство свинцово-кислотных аккумуляторов для автомобилей [4]. Ещё одним источником свинцовой экспозиции для людей практически во всех странах мира являются свинцовые трубы или свинцовые элементы водопроводных систем [4]. Наряду с этим соединения свинца до сих пор используются во многих технологических процессах, например, для производства пигмента, припоя, витража, а также в составе стеклянной посуды, керамической глазури, в ювелирных изделиях, игрушках, в некоторых косметических и даже традиционных лекарственных средствах [4]. Известно, что свинец в организме конкурирует с кальцием [5, 6], усиливает окислительный стресс и воспаление [7–9], нарушает метаболизм оксида азота [7, 10], увеличивает адренергическую активность и изменяет работу ренин-ангиотензиновой системы [11–13]. Авторы показали, что воздействие свинца помимо гипертонии способствует развитию атеросклероза, тромбоза и других сердечно-сосудистых патологий [2, 3, 14–16]. При этом свинец может накапливаться в миокарде и влиять на функциональное состояние сердца до позднего возраста [8].

Воздействие кадмия наиболее стабильно и характерно для рабочих гальванического производства, сварки, производства аккумуляторов и производства пигментов [17–19]. Кадмий попадает в организм с сигаретным дымом, городской дорожной пылью, с пищей [20]. В ряде исследований была показана способность кадмия вызывать окислительный стресс, метаболические нарушения и дислипидемию. При интоксикации кадмием наблюдается повышенная продукция активных форм кислорода. Эти процессы ведут к повреждению ДНК, перекисному окислению липидов, набуханию матрикса митохондрий и разрыву их мембраны. В результате происходит выход апоптотических сигнальных молекул и впоследствии гибель клеток [21]. Токсичность кадмия может вызвать деформацию клеток сердечной мышцы у крыс [22]. В то же время гистологическое исследование миокарда мышей выявило явный интерстициальный фиброз, проявляющийся как усиленное отложение коллагена после интоксикации кадмием [23]. Кроме того, кадмий является хорошо известным блокатором потенциалзависимых кальциевых каналов, влияющих на дисфункцию клеток сосудов. Вполне вероятно, что токсичность кадмия может сама по себе вызывать изменения в экспрессии генов потенциал-зависимых кальциевых каналов, что затем приводит к пролиферации гладких мышц при атеросклерозе [24]. Было доказано, что кадмий может вызывать нарушения в развитии сердца, микроструктурные и ультраструктурные гистопатологические повреждения. Токсическое действие кадмия может подавлять экспрессию генов, участвующих в формировании миокардиальных мышечных волокон [25].

Современное металлургическое производство характеризуется не только комбинированным воздействием вредных производственных факторов, но и сочетанным. Такое сочетанное воздействие связано, как правило, с мышечной работой большей или меньшей тяжести, однако влияние этого сочетания на развитие патологических процессов, связанных с той или иной вредной экспозицией, изучено недостаточно. Ведь физическая нагрузка оказывает мощное и разностороннее влияние на организм, что не может не отразиться на резорбции, распределении, превращении и выведении ядов, а в конечном итоге — на течении интоксикации. В ранее проведённых исследованиях [26] показано, что у крыс с развивающимся экспериментальным силикозом этот процесс может быть как усилен, так и ослаблен на фоне ежедневных сеансов вынужденного бега в зависимости от его скорости.

С одной стороны, если экспозиция к химическому фактору является ингаляционной, то наблюдается увеличение поглощённой дозы в результате повышенной лёгочной вентиляции, однако можно ожидать, что и выраженность реакции организма на единицу дозы может измениться в ту или иную сторону по разным механизмам, связанным с мышечной работой.

С другой стороны, было показано и положительное влияние физической активности на городских жителей, подвергающихся воздействию загрязнения металлами (свинец, кадмий) [27]. Так, например, в исследовании Rodriguez Tuaya и соавт. было отмечено снижение концентрации свинца и кадмия в плазме крови у профессиональных спортсменов по сравнению с людьми, занимающимися умеренной физической активностью [28]. Выявленное снижение, вероятно, является следствием активизации элиминации тяжёлых металлов из организма, что приводит к снижению риска развития заболеваний, вызываемых в той или иной степени токсическим влиянием тяжёлых металлов [27]. Напротив, в работе Маунаг-Магíño с соавт. показано увеличение свинца и кадмия в сыворотке крови спортсменов по сравнению с малоактивными участниками группы сравнения, проживающими на той же территории [29]. Физическая активность противодействует, по крайней мере частично, кумулятивному воздействию токсикантов из окружающей среды, увеличивая экскрецию токсичных металлов с мочой у спортсменов по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни [30].

Было продемонстрировано, что увеличение уровня физической активности приводит к статистически значимому увеличению содержания кадмия в волосах. Учитывая тот факт, что необратимая инкорпорация металлов и металлоидов в структуру волоса может являться одним из экскреторных механизмов [31], обнаруженное ранее повышение уровня тяжёлых металлов в волосах физически активных людей также подтверждает гипотезу о спорт-индуцированной элиминации тяжёлых металлов из организма [32]. Из этого можно предположить, что регулярная физическая активность может вызывать адаптивные органические изменения, чтобы снизить токсичность тяжёлых металлов из окружающей среды [29]. Например, когда концентрация кадмия в крови слишком высока, умеренная или интенсивная физическая

Таблица 1 / Table 1

Показатели электрокардиограммы крыс в I и II отведениях после субхронического воздействия свинца и (или) физической нагрузки
ECG parameters in rats in leads I and II following subchronic Pb exposure and/or physical activity (PbA)

Показатель Index	Группа / Group									
	Контроль / Control		Pb		ФН / PbA		Pb + ФН / Pb + PbA			
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ЧСС, уд. в 1 мин / Heart rate, bpm	376.20 ± 13.08	378.52 ± 8.97	374.80 ± 9.39	373.46 ± 6.77	408.34 ± 16.52	408.45 ± 12.57	389.32 ± 8.22	372.00 ± 13.04		
Изоэлектрическая линия, мВ Isoelectric line, mV	-0.02095 ± 0.00060	-0.06082 ± 0.00091	-0.0287 ± 0.0043	-0.0713 ± 0.0025*	-0.0303 ± 0.0060	-0.0596 ± 0.0032	-0.0227 ± 0.0035	-0.0635 ± 0.0051		
Индекс Максуза / Maxuz index	0.3626 ± 0.0051	0.371 ± 0.010	0.328 ± 0.012*	0.358 ± 0.014	0.3356 ± 0.0070*	0.3537 ± 0.0086	0.336 ± 0.011*	0.343 ± 0.010		
	<i>Интервальные показатели, мс Intervals, ms</i>									
RR	157.66 ± 5.85	156.87 ± 4.01	163.12 ± 4.73	161.71 ± 2.88	149.27 ± 6.04	148.62 ± 4.61	155.00 ± 3.17	163.13 ± 5.77		
Длительность P / P duration	15.46 ± 0.22	15.16 ± 0.12	15.20 ± 0.17	15.45 ± 0.21	15.41 ± 0.21	15.60 ± 0.28	15.39 ± 0.28	15.139 ± 0.085		
PQ	42.72 ± 0.44	41.76 ± 0.74	47.23 ± 0.45*	44.21 ± 0.93	46.09 ± 1.14*	44.24 ± 0.96	45.97 ± 1.07*	44.92 ± 1.14*		
QRS	28.41 ± 0.59	24.79 ± 0.45	28.57 ± 0.48	25.43 ± 0.20	27.10 ± 0.75	24.83 ± 0.73	29.23 ± 0.23*	24.66 ± 0.58		
QT	54.61 ± 1.41	64.64 ± 1.78	57.95 ± 2.03	66.89 ± 0.60	58.12 ± 1.44	63.89 ± 1.80	58.49 ± 1.45	64.86 ± 0.28*		
QT корр. по Базетту, мс кор. QT corrected according Basett's formula, ms corr.	139.56 ± 4.21	160.13 ± 3.15	144.56 ± 5.12	168.33 ± 2.90	150.59 ± 3.43	166.18 ± 4.29	147.38 ± 5.06	161.96 ± 4.18		
QT корр. по Фредерике, мс кор. QT corrected according Fridericia formula, ms corr.	102.05 ± 2.78	119.98 ± 3.14	106.54 ± 3.70	123.72 ± 1.64	109.59 ± 2.30	120.80 ± 3.10	108.28 ± 3.32	119.47 ± 2.51		
	<i>Амплитудные показатели, мВ Amplitude indices, mV</i>									
P	0.0323 ± 0.0030	0.0747 ± 0.0049	0.0392 ± 0.0051	0.0852 ± 0.0032	0.0392 ± 0.0063	0.0836 ± 0.0073	0.0291 ± 0.0033	0.0812 ± 0.0044		
R	0.289 ± 0.011	0.417 ± 0.023	0.305 ± 0.045	0.477 ± 0.026	0.316 ± 0.050	0.445 ± 0.031	0.281 ± 0.029	0.438 ± 0.013		
S	-0.0437 ± 0.0063	0.0064 ± 0.0133	-0.0437 ± 0.0085	0.0296 ± 0.0079	-0.0371 ± 0.0060	0.0064 ± 0.0187	-0.038 ± 0.011	-0.000056 ± 0.020126		
QRS	0.311 ± 0.025	0.404 ± 0.027	0.317 ± 0.037	0.467 ± 0.040	0.343 ± 0.047	0.437 ± 0.044	0.342 ± 0.022	0.426 ± 0.021		
T	0.0239 ± 0.0027	0.1250 ± 0.0028	0.0383 ± 0.0067*	0.1506 ± 0.0074*	0.063 ± 0.017	0.138 ± 0.011	0.0341 ± 0.0083	0.136 ± 0.011		

Примечание. Статистически значимые отличия: * — от контроля; ♦ — от группы «Pb»; • — от группы «ФН»; (p < 0,05 по t-критерию Стьюдента).
Note: Statistically significant differences: * — with control; ♦ — the "Pb" group; • — the "Physical activity" group (p < 0.05 by Student's t-test).

Таблица 2 / Table 2

Показатели электрокардиограммы крыс в I и II отведениях после субхронического воздействия кадмия и (или) физической нагрузки

ECG parameters in rats in leads I and II following subchronic cadmium exposure and/or physical activity

Показатель Index	Группа / Group							
	Контроль / Control		Сб		ФН / PhA		Сб + ФН / Сб + PhA	
	I	II	I	II	I	II	I	II
ЧСС, уд. в I мин / Heart rate, bpm	461.51 ± 12.22	450.58 ± 7.20	422.12 ± 23.10	429.53 ± 12.84	446.59 ± 28.84	429.31 ± 20.80	426.66 ± 5.85	401.86 ± 18.72*
Изоэлектрическая линия, мВ Isoelectric line, mV	-0.0255 ± 0.0033	-0.0780 ± 0.0054	-0.0304 ± 0.0097	-0.0723 ± 0.0044	-0.0245 ± 0.0047	-0.0718 ± 0.0038	-0.044 ± 0.016	-0.0745 ± 0.0036
Индекс Максуза / Maxuz index	0.390 ± 0.019	0.4596 ± 0.0097	0.410 ± 0.017	0.450 ± 0.018	0.354 ± 0.017	0.441 ± 0.020	0.383 ± 0.012	0.467 ± 0.013
<i>Интервальные показатели, мс Intervals, ms</i>								
RR	130.73 ± 3.69	133.89 ± 2.27	143.75 ± 8.47	136.91 ± 2.85	137.59 ± 10.05	142.12 ± 7.37	141.04 ± 2.04	151.07 ± 7.49*
Длительность P / P duration	16.46 ± 0.54	19.94 ± 0.57	17.01 ± 0.40	19.51 ± 0.98	15.59 ± 0.35	20.12 ± 0.28	16.67 ± 0.56	20.62 ± 0.17
PQ	41.19 ± 0.76	43.40 ± 1.04	43.69 ± 1.54	43.34 ± 0.90	44.31 ± 1.22	44.28 ± 0.77	43.57 ± 0.11*	44.49 ± 0.57
QRS	25.37 ± 0.21	23.08 ± 0.31	32.70 ± 3.81	23.67 ± 0.82	28.00 ± 1.62	22.79 ± 0.18	32.93 ± 0.84*	23.35 ± 0.15*
QT	61.38 ± 2.53	68.28 ± 1.37	64.92 ± 1.21	68.96 ± 0.94	54.69 ± 2.37	65.23 ± 1.55	60.75 ± 3.52	71.19 ± 0.61*
QT корр. по Базетту, мс кор. QT corrected according Basett's formula, ms corr.	170.12 ± 7.46	186.73 ± 2.80	171.96 ± 7.07	184.23 ± 2.75	148.77 ± 8.11	179.49 ± 2.95	161.94 ± 10.47	190.13 ± 0.65*
QT корр. по Фредерике, мс кор. QT corrected according Fridericia formula, ms corr.	121.09 ± 5.16	133.51 ± 2.19	124.24 ± 4.06	131.24 ± 0.92	106.51 ± 5.22	128.68 ± 2.01	116.78 ± 7.29	137.07 ± 0.45*
<i>Амплитудные показатели, мВ Amplitude indices, mV</i>								
P	0.0554 ± 0.0015	0.1369 ± 0.0042	0.0406 ± 0.0024*	0.1256 ± 0.0079	0.0470 ± 0.0075	0.1294 ± 0.0069	0.072 ± 0.020	0.1353 ± 0.0025
R	0.201 ± 0.030	0.318 ± 0.014	0.214 ± 0.033	0.307 ± 0.031	0.193 ± 0.038	0.325 ± 0.019	0.290 ± 0.076	0.328 ± 0.033
S	-0.0248 ± 0.0056	-0.0070 ± 0.0207	-0.023 ± 0.014	-0.013 ± 0.021	-0.0297 ± 0.0087	-0.0024 ± 0.0087	-0.0185 ± 0.0018	-0.039 ± 0.018
QRS	0.174 ± 0.025	0.310 ± 0.030	0.191 ± 0.033	0.293 ± 0.022	0.163 ± 0.031	0.328 ± 0.014	0.272 ± 0.078	0.288 ± 0.045
T	0.0519 ± 0.0063	0.1596 ± 0.0075	0.0308 ± 0.0006*	0.1480 ± 0.0093	0.0392 ± 0.0074	0.1520 ± 0.0056	0.075 ± 0.032	0.181 ± 0.013

Примечание. Статистически значимые отличия: * – от контроля; ■ – от группы «Сб»; • – от группы «ФН» ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).
Note: Statistically significant differences: * – with control; ■ – the “Cb” group; • – the “Physical activity” group ($p < 0.05$ by Student’s t -test).

Таблица 3 / Table 3

Гемодинамические показатели крыс после субхронического воздействия свинца и (или) физической нагрузки
Hemodynamic parameters of rats following subchronic Pb exposure and/or physical activity

Показатель Index	Группа / Group			
	Контроль / Control	Pb	ФН / PhA	Pb + ФН / Pb + PhA
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	140.79 ± 7.41	134.53 ± 7.01	154.93 ± 5.16	137.69 ± 5.17
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	96.34 ± 5.80	93.42 ± 6.90	109.58 ± 4.20	96.72 ± 3.99
Среднее АД, мм рт. ст. / Mean blood pressure, mmHg	110.79 ± 6.33	106.79 ± 6.90	124.40 ± 4.44	110.08 ± 4.36
Пульсовое АД, мм рт. ст. / Pulse pressure, mmHg	44.45 ± 1.77	41.11 ± 1.14	45.34 ± 2.19	40.97 ± 1.64
ЧСС при измерении давления, уд. в 1 мин Heart rate under measurement pressure, bpm	336.55 ± 14.56	355.12 ± 14.56	358.10 ± 12.34	351.90 ± 11.61
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин Tail blood flow velocity, μ L/min	20.29 ± 2.37	19.69 ± 1.85	20.84 ± 1.23	20.83 ± 1.15
Объём крови в хвосте, мкл / Tail blood volume, μ L	86.95 ± 9.16	79.04 ± 8.60	88.75 ± 6.57	82.81 ± 5.87

активности могут ускорить циркуляцию крови, тем самым ускоряя выведение кадмия из организма и снижая его концентрацию [33]. Отметим, что взаимосвязь между концентрацией металла в сыворотке крови и его концентрацией в тканях всё ещё остаётся неясной, предположительно перераспределение и изменение концентраций происходит во время и после физической активности [27].

Предвидеть конечный итог влияния сочетанного действия вредных производственных факторов практически невозможно, поскольку он зависит от многих условий: характера и интенсивности нагрузки, степени утомления, точки приключения яда, характера изменений в различных органах и системах.

Цель работы — экспериментальное изучение влияния свинца или кадмия, а также физической нагрузки на интегральные показатели кардиотоксичности у крыс.

Материалы и методы

Нами было проведено две серии экспериментальных исследований: первая — на аутбредных крысах собственного разведения при воздействии на них ацетатом свинца и (или) физической нагрузки, второй — при воздействии на крыс линии Вистар хлоридом кадмия и (или) физической нагрузки. В обоих исследованиях использовались крысы-самцы. Масса тела животных на начало исследования составляла около 250 г, возраст — около 4 мес. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «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).

В каждой серии экспериментов животные случайным образом были разделены на четыре группы по 12 животных. В первом эксперименте: «Контроль», «Pb», физическая беговая нагрузка «ФН», сочетание токсического воздействия и физической нагрузки — «Pb + ФН». Во втором эксперименте: «Контроль», «Cd», «ФН», «Cd + ФН».

Для моделирования химической интоксикации у крыс мы использовали: 3-водный ацетат свинца (разовая доза — 11 мг/кг массы тела, соответствующая 1/20 ЛД₅₀) или 2,5-водный хлорид кадмия (разовая доза — 0,77 мг/кг массы тела, соответствующая 1/30 ЛД₅₀), которые вводили животным соответствующих групп интраперитонеально 3 раза в неделю в течение 6 нед (всего 18 введений). Животные в группах «ФН» и «Контроль» получали интраперитонеально физраствор в том же объёме (1,5 мл).

Моделирование физической нагрузки выполняли с использованием беговой дорожки для крыс «TSE Treadmill System GmbH» («TSE Systems International Group», Германия). Перед началом исследования крыс обучали бегу

на тредмилле: ежедневно в течение 5 дней осуществлялся 5-минутный ознакомительный бег с отключённой электро-стимуляционной площадкой со скоростью 8 м/мин. Далее в течение 3 нед беговая нагрузка возрастала от 8 до 22 м/мин (с шагом 3 м/мин) при длительности 10 мин/день 5 дней в неделю. Затем параллельно с инъекциями животные бегали 10 мин/день 5 дней в неделю на скорости 25 м/мин в течение 6 нед.

В конце экспериментального периода у животных была выполнена неинвазивная регистрация электрокардиограммы в двух отведениях (система ecgTUNNEL, emka TECHNOLOGIES, Франция) и артериального давления по хвостовой вене у крыс (CODA-HT8, Kent Scientific, США).

Результаты

На фоне субхронического воздействия ацетатом свинца у крыс на ЭКГ было замечено статистически значимое снижение вольтажа изоэлектрической линии в сравнении с контрольной группой (табл. 1). При изолированном действии свинца и физической нагрузки на крыс статистически значимо увеличивало у них интервал PQ, что привело к статистически значимому снижению индекса Макруза. Интервал QRS в I отведении имел тенденцию к снижению в группе «ФН» и значимо отличался от величины этого показателя в группе «Pb + ФН». Тенденция к увеличению интервала QT после воздействия свинца нивелировалась в группе «Pb + ФН».

Свинцовая интоксикация приводила к росту амплитуды зубца T. В то же время в группе «Pb + ФН» сохраняется лишь тенденция к увеличению амплитуды зубца T.

Во втором эксперименте кадмиевая интоксикация приводила к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), статистически значимо в группе «Cd + ФН» во II отведении (табл. 2) в сравнении с контрольной группой. Величина, обратная ЧСС, — интервал RR в этой же группе увеличен.

Тенденция к удлинению интервала PQ заметна во всех экспериментальных группах.

Воздействие кадмия приводило к удлинению интервала QRS, статистически значимо в группе «Cd + ФН» в I отведении.

Амплитуда зубца P несколько снижалась в группах «Cd» и «ФН», но имела тенденцию к увеличению в группе «Cd + ФН». Амплитуда зубца T уменьшалась после изолированного токсического воздействия кадмия, при этом в группе сочетанного действия кадмия и физической нагрузки заметна тенденция к увеличению амплитуды зубца T.

Статистически значимых изменений показателей артериального давления в эксперименте со свинцом и беговой нагрузкой не наблюдали (табл. 3). Имеется тенденция к увеличению показателей систолического, диастолического, среднего артериального давления и ЧСС в группе «ФН»,

Таблица 4 / Table 4

Гемодинамические показатели крыс после субхронического воздействия кадмия и (или) физической нагрузки
Parameters of rats following subchronic cadmium exposure and/or physical activity

Показатель Index	Группа / Group			
	Контроль / Control	Cd	ФН / PhA	Cd + ФН / Cd + PhA
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	134.77 ± 4.61	141.43 ± 2.31	131.17 ± 5.17	133.26 ± 6.56
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	95.65 ± 4.15	94.52 ± 5.08	89.53 ± 0.96	90.48 ± 8.44
Среднее АД, мм рт. ст. / Mean blood pressure, mmHg	108.37 ± 4.30	112.74 ± 2.71	104.39 ± 1.75	104.44 ± 7.64
Пульсовое АД, мм рт. ст. / Pulse pressure, mmHg	39.34 ± 0.35	40.28 ± 0.93	44.01 ± 3.56	42.78 ± 4.01
ЧСС при измерении давления, уд. в 1 мин Heart rate under measurement pressure, bpm	398.08 ± 15.42	385.96 ± 8.25	405.82 ± 11.04	391.97 ± 6.33
Скорость кровотока в хвосте, мкл/мин Tail blood flow velocity, μ L/min	21.94 ± 1.58	23.04 ± 3.01	22.03 ± 0.27	19.10 ± 2.05
Объём крови в хвосте, мкл / Tail blood volume, μ L	88.31 ± 3.40	108.34 ± 13.26	102.17 ± 5.19*	85.62 ± 9.98

Примечание. * – статистически значимое отличие от контроля ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

Note: Statistically significant differences: * – with control ($p < 0.05$ by Student's t -test).

а свинцовая интоксикация приводила к незначительному снижению гемодинамических параметров за исключением ЧСС.

Во втором эксперименте в отсутствие повышения давления и при сохранении скорости кровотока в группе физической нагрузки увеличивается объём крови в хвосте (табл. 4). Та же тенденция увеличения объёма крови в хвосте в группе кадмия наблюдается вместе с тенденцией к росту систолического и среднего артериального давления.

Обсуждение

Снижение изоэлектрической линии после воздействия свинца может указывать на повреждение миокарда или хотя бы на метаболические нарушения в нём. При добавлении физической нагрузки, как и после воздействия кадмия, такого снижения не обнаружили.

Наблюдали статистически значимое снижение ЧСС у крыс в группе «Cd + ФН» во II отведении. Это снижение хотя и статистически значимо, но находится в пределах физиологической нормы для крыс [34]. В этой же группе во II отведении удлинен интервал RR, что может указывать на развитие ваготонического эффекта при сочетанном действии кадмия и физической нагрузки. Тенденция к снижению ЧСС видна и при изолированном действии кадмия. Брадикардия после воздействия кадмия была показана у рыбок *Danio rerio*, которая объяснялась токсичностью кадмия для кардиомиоцитов [35].

Кадмиевая интоксикация снижает амплитуду зубца P, что в комплексе с замедлением атриовентрикулярного проведения и расширением желудочкового комплекса может указывать на развитие гиперкалиемии [36] вследствие токсического поражения почек [37].

При воздействии токсического (Pb, Cd) и (или) физического фактора наблюдали в той или иной степени увеличение интервала PQ. При сохранении длительности зубца P удлинение интервала PQ может быть связано с увеличением времени атриовентрикулярной (узловой) задержки. Напротив, в исследовании на студентах-спортсменах была показана отрицательная корреляция между длительностью интервала PQ и содержанием Cd в волосах молодых людей в покое и в период восстановления после нагрузки. В том же исследовании авторы показали положительную корреляцию этих показателей во время нагрузки [38]. У рабочих свинцового производства не было показано изменений интервала PQ [39].

Удлинение PQ при сохранённой длительности P привело к снижению индекса Макруза в эксперименте со свинцом и физической нагрузкой.

Воздействие кадмия в сочетании с физической нагрузкой увеличивает продолжительность интервала QRS, а также амплитуда QRS становится практически одинаковой в I и II отведениях. QRS-комплекс оказался наиболее чувствительным показателем ЭКГ при воздействии кадмия на рыбок *Danio rerio* [35]. Удлинение комплекса QRS свидетельствует о нарушении процессов деполяризации и ранней реполяризации миокарда желудочков [40]. В исследовании у регуляторов дорожного движения было показано удлинение комплекса QRS при увеличении концентрации кадмия в крови [41].

Тенденция к уменьшению интервала QT наблюдалась в обоих экспериментах у животных группы «ФН», то есть физическая нагрузка уменьшает время, необходимое для поляризации и реполяризации желудочков.

Антагонистические отношения между свинцом и кальцием приводят к снижению уровня последнего, нарушению работы кальциевых каналов и снижению сократимости кардиомиоцитов. Эти процессы мы можем косвенно зафиксировать по тенденции к удлинению интервала QT (как исходного значения, так и после применения коррекции по ЧСС) как при изолированном действии свинца, так и при сочетанном с физической нагрузкой. В эпидемиологическом исследовании было также выявлено удлинение интервала QTc при воздействии свинцовых $PM_{2,5}$ [42]. Тот же эффект показан у рабочих, занятых в производстве свинца [43].

Воздействие кадмия менее однозначно, чем у свинца. Наблюдали тенденцию к удлинению интервала QT лишь в группе «Cd + ФН» во II отведении (как исходного значения, так и после применения коррекции по ЧСС). Напротив, в ранее упомянутом исследовании на студентах-спортсменах была показана отрицательная корреляция между длительностью интервала QT и содержанием Cd в волосах молодых людей в период нагрузки и восстановления после неё [38].

Амплитуда зубца T увеличивается при свинцовой интоксикации, а при кадмиевой, наоборот, снижается. При сочетанном воздействии свинца и физической нагрузки тенденция к росту амплитуды T, как и при изолированном действии свинца, сохраняется. В то время как при сочетанном влиянии кадмия и физической нагрузки наблюдали тенденцию к росту амплитуды T в отличие от изолированного воздействия кадмия. Во всех случаях можно предположить нарушение процессов реполяризации желудочков. Дозозависимое снижение амплитуды T было показано у рыбок *Danio rerio* после воздействия кадмия [35]. А у людей выявлена достоверно более высокая распространённость систолического шума и нарушений реполяризации желудочков сердца в группе рабочих с профессиональным воздействием свинца, кадмия и цинка на металлургических предприятиях

независимо от возраста отдельных лиц. У таких работников в возрасте до 40 лет чаще развиваются артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма [43].

Таким образом, по показателям электрокардиограммы добавление физической нагрузки улучшает показатели крыс после свинцовой интоксикации. Для кадмиевой интоксикации ситуация обратная – физическая нагрузка ухудшает показатели электрокардиограммы. В более ранних наших исследованиях было показано разнонаправленное действие свинца и кадмия на показатели сократимости миокарда крыс [44].

Имеется тенденция к увеличению показателей систолического, диастолического, среднего артериального давления и ЧСС в группе «ФН» в свинцовом эксперименте. Такая же группа в кадмиевом эксперименте продемонстрировала лишь увеличение объёма крови в хвосте, но не показателей давления. Возможно, некоторая разница связана с тем, что в свинцовом эксперименте использовали беспородных животных, а в кадмиевом – линию Вистар. Известно, что, чем более генетически однородны животные, тем меньше широта нормы реакции, а также меньше приспособленность и адаптивность [45].

Согласованное незначительное снижение гемодинамических параметров после свинцовой интоксикации может объясняться токсическим повреждением стенки сердца и сосудистого русла. В пользу токсического повреждения говорит снижение изоэлектрической линии на ЭКГ крыс в группе «Рв».

Кадмиевая интоксикация приводила к ещё большему, хотя и незначимому увеличению объёма крови в хвосте, чем в группе «ФН», но здесь заметна тенденция к росту систолического и среднего АД.

Отсутствие выраженных гемодинамических изменений при кадмиевой или свинцовой интоксикации может быть обусловлено высокими адаптивными возможностями линейных животных и линии Вистар. Для углублённого изучения гемодинамических нарушений желательным будет проведение исследований на линейных животных, предрасположенных к гипертензии.

Заключение

Свинец и кадмий оказывают кардиотоксическое действие, которое заметно по изменению интегральных показателей состояния сердечно-сосудистой системы (электрокардиографические показатели). Выраженных гемодинамических изменений в проведённых нами исследованиях обнаружено не было.

Основываясь на результатах ЭКГ, можно заключить, что свинец приводит к метаболическим нарушениям в миокарде, тормозит проведение импульсов от предсердий к желудочкам, нарушает процессы реполяризации желудочков. В свою очередь кадмий приводит к брадикардии, является вероятной причиной изменений на ЭКГ, связанных с гиперкалиемией, и может приводить к развитию аритмий.

Физическая нагрузка несколько ослабляет кардиотоксические эффекты свинца по показателям электрокардиограммы, в то время как проявления кадмиевой интоксикации она усиливает.

Выявленная неоднозначность влияния физической нагрузки на кардиотоксические эффекты тяжёлых металлов требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Литература

(п.п. 1–3, 5–25, 27–31, 33, 35, 37, 41–44 см. References)

- ВОЗ. Отравление свинцом; 2023. Доступно: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
- Кашельсон Б.А. О некоторых механизмах комбинированного действия, играющих роль в этиопатогенезе силикоза. В кн.: *Комбинированное действие химических и физических факторов производственной среды*. Свердловск; 1972: 10–9.
- Скальный А.А. Физическая активность и обмен микроэлементов. *Микроэлементы в медицине*. 2020; 21(2): 3–12. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-2-3-12> <https://elibrary.ru/pcbtww>
- Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. *Понятие нормы в физиологии и патологии. Физиологические константы лабораторных животных*. Екатеринбург; 2021. <https://elibrary.ru/xhqqv0>
- Резник Е.В., Селиванов А.И., Луценко А.Р., Гаранина Л.К., Голухов Г.Н. Современные подходы к ведению больных с гиперкалиемией. *Архив внутренней медицины*. 2022; 12(1): 5–21. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-1-5-21> <https://elibrary.ru/qbumzq>
- Решетняк О.А. Корреляционные связи между содержанием кадмия, калия и кальция в организме и показателями сердечно-сосудистой системы спортсменов. *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта*. 2013; (10): 68–73. <https://elibrary.ru/rbdddqk>
- Гагагонова Т.М. Биоэлектрическая активность миокарда и насосная функция сердца у рабочих, занятых в производстве свинца. *Гигиена и санитария*. 1995; (3): 16–9. <https://elibrary.ru/yhebbt>
- Бурда И.Ю., Лысенко Н.В., Яблучанский Н.И. Значение продолжительности комплекса qrs ЭКГ в клиническом течении и исходах сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия: Медицина*. 2009; (17): 73–81. <https://elibrary.ru/sfvxmf>
- Гудратов Н.О. Линейные мыши: достоинства и недостатки. *Биомедицина (Баку)*. 2004; (4): 40–2.

References

- Yang A.M., Lo K., Zheng T.Z., Yang J.L., Bai Y.N., Feng Y.Q., et al. Environmental heavy metals and cardiovascular diseases: Status and future direction. *Chronic Dis. Transl. Med.* 2020; 6(4): 251–9. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2020.02.005>
- Charkiewicz A.E., Backstrand J.R. Lead toxicity and pollution in Poland. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(12): 4385. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124385>
- Chen Z., Huo X., Chen G., Luo X., Xu X. Lead (Pb) exposure and heart failure risk. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2021; 28(23): 28833–47. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13725-9>
- WHO. Lead poisoning; 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
- Bressler J.P., Goldstein G.W. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 41(4): 479–84. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90617-e](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90617-e)
- Chai S.S., Webb R.C. Effects of lead on vascular reactivity. *Environ. Health Perspect.* 1988; 78: 85–89. <https://doi.org/10.1289/ehp.887885>
- Silveira E.A., Siman F.D., de Oliveira Faria T., Vecovici M.V., Furieri L.B., Lizardo J.H., et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 67: 366–76. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.11.021>
- Davuljigari C.B., Gottipolu R.R. Late-life cardiac injury in rats following early life exposure to lead: reversal effect of nutrient metal mixture. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020; 20(3): 249–60. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09549-2>
- Elgharabawy R.M., Alhowail A.H., Emara A.M., Aldubayan M.A., Ahmed A.S. The impact of chicory (*Cichorium intybus* L.) on hemodynamic functions and oxidative stress in cardiac toxicity induced by lead oxide nanoparticles in male rats. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: 111324. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111324>
- Carmignani M., Volpe A.R., Boscolo P., Qiao N., Di Gioacchino M., Grilli A., et al. Catcholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci.* 2000; 68(4): 401–15. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00954-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00954-1)
- Possomato-Vieira J.S., Gonçalves-Rizzi V.H., do Nascimento R.A., Wandekin R.R., Caldeira-Dias M., Chimini J.S., et al. Clinical and experimental evidences of hydrogen sulfide involvement in lead-induced hypertension. *Biomed Res. Int.* 2018; 2018: 4627391. <https://doi.org/10.1155/2018/4627391>
- Simões M.R., Preti S.C., Azevedo B.F., Fiorim J., Freire D.D. Jr, Covre E.P., et al. Low-level chronic lead exposure impairs neural control of blood pressure and heart rate in rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 2017; 17(2): 190–9. <https://doi.org/10.1007/s12012-016-9374-y>
- Simões M.R., Azevedo B.F., Alonso M.J., Salices M., Vassallo D.V. Chronic low-level lead exposure increases mesenteric vascular reactivity: role of cyclooxygenase-2-derived prostanoids. *Front. Physiol.* 2021; 11: 590308. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.590308>
- Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J. Lead exposure and cardiovascular disease. A systematic review. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(3): 472–82. <https://doi.org/10.1289/ehp.9785>
- Shvachiy L., Gerald V., Amaro-Leal Á., Rocha I. Persistent effects on cardiorespiratory and nervous systems induced by long-term lead exposure: results from a longitudinal study. *Neurotox. Res.* 2020; 37(4): 857–70. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00162-8>

Original article

16. Machoń-Grecka A., Dobrakowski M., Kasperczyk A., Birkner E., Kasperczyk S. Angiogenesis and lead (Pb): is there a connection? *Drug Chem. Toxicol.* 2022; 45(2): 589–93. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1734607>
17. Elinder C.G., Kjellström T., Hogstedt C., Andersson K., Spång G. Cancer mortality of cadmium workers. *Br. J. Ind. Med.* 1985; 42(10): 651–5. <https://doi.org/10.1136/oem.42.10.651>
18. Ernst P., Thériault G. Known occupational carcinogens and their significance. *Can. Med. Assoc. J.* 1984; 130(7): 863–7.
19. IARC. Review of Human Carcinogens (Package of 6 Volumes: A, B, C, D, E, F). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 2012. Available at: <https://publications.iarc.fr/124>
20. WHO. Children and digital dumpsites: E-waste exposure and child health; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240023901>
21. Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(11): 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
22. Ozturk I.M., 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. <https://doi.org/10.1080/15376510802662751>
23. 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. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12158>
24. Diaz D., Ujueta F., Mansur G., Lamas G.A., Navas-Acien A., Arenas I.A. Low-level cadmium exposure and atherosclerosis. *Curr. Environ. Health Rep.* 2021; 8(1): 42–53. <https://doi.org/10.1007/s40572-021-00304-w>
25. Li X., Zheng Y., Zhang G., Wang R., Jiang J., Zhao H. Cadmium induced cardiac toxicology in developing Japanese quail (*Coturnix japonica*): Histopathological damages, oxidative stress and myocardial muscle fiber formation disorder. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2021; 250: 109168. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109168>
26. Katsnel'son B.A. About some mechanisms of a combined effect contributing to etiopathogenesis of silicosis. In: *A Combined Effect of Chemical and Physical Factors of the Work Environment [Kombinirovannoe deystvie khimicheskikh i fizicheskikh faktorov proizvodstvennoy sredy]*. Sverdlovsk; 1972: 10–9. (in Russian)
27. Speich M., Pineau A., Ballereau F. Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 312(1–2): 1–11. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00598-8](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00598-8)
28. Rodríguez Tuya I., Pinilla Gil E., Maynar Mariño M., García-Moncó Carra R.M., Sánchez Misiego A. Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1996; 73(3–4): 299–303. <https://doi.org/10.1007/BF02425490>
29. Maynar-Mariño M., Llerena F., Bartolomé I., Crespo C., Muñoz D., Robles M.C., et al. Effect of long-term aerobic, anaerobic and aerobic-anaerobic physical training in serum toxic mineral concentrations. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 45: 136–41. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.007>
30. Llerena F., Maynar M., Barrientos G., Palomo R., Robles M.C., Caballero M.J. Comparison of urine toxic metals concentrations in athletes and in sedentary subjects living in the same area of Extremadura (Spain). *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012; 112(8): 3027–31. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2276-6>
31. Chojnacka K., Zielińska A., Górecka H., Dobrzański Z., Górecki H. Reference values for hair minerals of Polish students. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010; 29(3): 314–9. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2010.03.010>
32. Skal'nyy A.A. Physical activity and trace element metabolism. *Mikroelementy v meditsine.* 2020; 21(2): 3–12. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-2-3-12> <https://elibrary.ru/pebtxw> (in Russian)
33. Tian X., Xue B., Wang B., Lei R., Shan X., Niu J., et al. Physical activity reduces the role of blood cadmium on depression: A cross-sectional analysis with NHANES data. *Environ. Pollut.* 2022; 304: 119211. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119211>
34. Yushkov B.G., Korneva E.A., Chereshev V.A. *The Concept of Norm in Physiology and Pathology. Physiological Constants of Laboratory Animals [Ponyatie normy v fiziologii i patologii. Fiziologicheskie konstanty laboratornykh zhivotnykh]*. Ekaterinburg; 2021. <https://elibrary.ru/xhqqvo> (in Russian)
35. Xing N., Ji L., Song J., Ma J., Li S., Ren Z., et al. Cadmium stress assessment based on the electrocardiogram characteristics of zebra fish (*Danio rerio*): QRS complex could play an important role. *Aquat. Toxicol.* 2017; 191: 236–44. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.08.015>
36. Reznik E.V., Selivanov A.I., Lutsenko A.R., Garanina L.K., Golukhov G.N. Modern approaches to the management of patients with hyperkalemia. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2022; 12(1): 5–21. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-1-5-21> <https://elibrary.ru/qbumzc> (in Russian)
37. Obaid A.A., Almasmoum H., Almammani R.A., El-Boshy M., Aslam A., Idris S., et al. Vitamin D and calcium co-therapy mitigates pre-established cadmium nephropathy by regulating renal calcium homeostatic molecules and improving anti-oxidative and anti-inflammatory activities in rat. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2023; 79: 127221. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127221>
38. Reshetnyak O.A. Correlation between the cadmium, calcium and potassium in the body and indices of cardiovascular system of athletes. *Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta.* 2013; (10): 68–73. <https://elibrary.ru/rbdkkp> <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.775332> (in Russian)
39. Gatagonova T.M. Bioelectric activity of the myocardium and the pumping function of the heart in workers involved in the production of lead. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 1995; (3): 16–9. <https://elibrary.ru/yhebbt> (in Russian)
40. Burda I.Yu., Lysenko N.V., Yabluchanskiy N.I. Importance of QRS complex duration in the clinical course and outcomes of cardiovascular diseases. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya: Meditsina.* 2009; (17): 73–81. <https://elibrary.ru/sfvxmf> (in Russian)
41. Regencia Z.J., Dalmacion G.V., Baja E.S. Effect of heavy metals on ventricular repolarization and depolarization in the Metropolitan Manila Development Authority (MMDA) traffic enforcers' health study. *Arch. Environ. Occup. Health.* 2022; 77(2): 87–95. <https://doi.org/10.1080/19338244.2020.1853017>
42. Peralta A.A., Schwartz J., Gold D.R., Coull B., Koutrakis P. Associations between PM_{2.5} metal components and QT interval length in the Normative Aging Study. *Environ. Res.* 2021; 195: 110827. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110827>
43. Sroczyński J., Biskupek K., Piotrowski J., Rudzki H. Effect of occupational exposure to lead, zinc and cadmium on various indicators of the circulatory system of metallurgical workers. *Med. Pr.* 1990; 41(3): 152–8. (in Polish)
44. Protzenko Y.L., Klinova S.V., Gerzen O.P., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Balakin A.A., et al. Changes in rat myocardium contractility under subchronic intoxication with lead and cadmium salts administered alone or in combination. *Toxicol. Rep.* 2020; 7: 433–42. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.03.001>
45. Gudratov N.O. Inbred mice: advantages and disadvantages. *Biomeditsina (Baku).* 2004; (4): 40–2. (in Russian)