

ФИЗИОЛОГИЯ
ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

УДК 615.9:669.4:612-092.9

ВЛИЯНИЕ ОТЯГОЩАЮЩИХ ФАКТОРОВ
ПРИ БИОМОДЕЛИРОВАНИИ ИНТОКСИКАЦИЙ

© 2019 г. Л. М. Соседова*, @, Н. Л. Якимова*, В. А. Вокина*

*Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, 12а-микрорайон, 3, Ангарск, 665827 Россия
@E-mail: sosedlar@mail.ru

Поступила в редакцию 19.06.2018 г.

После доработки 03.12.2018 г.

Принята к публикации 10.12.2018 г.

Представлены результаты моделирования интоксикации крыс ацетатом свинца на фоне метаболических изменений организма и пренатального стресса. Путем тестирования животных изучены их двигательная активность и когнитивные способности, содержание в сыворотке крови общего холестерина и липидных фракций, биоэлектрическая активность головного мозга. Установлено, что интоксикация ацетатом свинца на фоне гипергликемии или гиперлипидемии по сравнению с отдельным воздействием ацетата свинца приводила к нарушению когнитивных способностей животных, выраженным атерогенным изменениям, заключающимся в повышении содержания холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и возрастании коэффициента атерогенности. Отмечено, что свинцовая интоксикация, осложненная метаболическими нарушениями, вызывала более выраженные патологические изменения параметров электрокардиографии (тахикардию, изменение продолжительности внутрижелудочковой проводимости).

DOI: 10.1134/S0002332919040143

В доказательной медицине при формировании профессиональной или экологически обусловленной патологии важно установить связь между исходным метаболическим состоянием организма и результатами воздействия неблагоприятных химических факторов. Высокая распространенность среди трудоспособного населения сахарного диабета, гипотиреоза, метаболического синдрома (МС) (Демидова, Галиева, 2007; Маколкин, 2010) обуславливает необходимость изучения механизмов влияния метаболических нарушений на развитие профессиональной интоксикации в процессе трудовой деятельности. В литературе не уделяется достаточного внимания экспериментальному исследованию отягощающих факторов при развитии интоксикаций (Gomez *et al.*, 2001; Kijczyk *et al.*, 2001; Турлыбекова, Жузбаева, 2014). Чаще всего по умолчанию действие неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды изучалось на физиологически здоровых лабораторных животных. Мы сформулировали гипотезу о формировании повышенной чувствительности к воздействию неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды на фоне отягощающих состояний организма. Моделирование интоксикаций на фоне метаболических изменений организма позволит оценить риск развития патологических нарушений, без

знания которых невозможна разработка методов профилактики и коррекции.

На развитие повышенной чувствительности к химическому воздействию также влияют отягощающие факторы пренатального и постнатального онтогенеза (Lillycrop *et al.*, 2005; Бадалян и др., 2012). Рост перинатальной патологии приводит к повышению в популяции числа лиц с различными соматическими заболеваниями. Известно, что внутриутробная гипоксия обуславливает формирование в онтогенезе мультиорганной патологии через механизм пренатального программирования (Nesterenko, Aly, 2009), повышает риск развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений в последующей жизни (Ковтун, Цывьян, 2013), увеличивает риск формирования патологии мозга, сердца, печени и почек (Gunn, Bennet, 2009; Mao *et al.*, 2010; Dong *et al.*, 2011). В последние 3–5 лет наряду с метаболическими нарушениями рассматривается роль пренатального стресса в развитии повышенной зависимости от никотина и снижении стрессоустойчивости, повышенной болевой чувствительности (Nesterenko, Aly, 2009; Mao *et al.*, 2010). В связи с этим недостаточность сведений о механизме влияния пренатальных факторов (стресс, гипоксия и др.) на повышение чувствительности организма к действию токсичных факторов окружающей и производственной среды обосновыва-

ет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Цель работы — оценка роли отягощающих факторов на развитие патологического процесса при воздействии неблагоприятных химических факторов производственной и окружающей среды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на базе вивария Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований с использованием 110 беспородных половозрелых крыс-самцов и 10 самок массой 240 г (225–250 г). Животные содержались в специальном помещении с 12-часовым светлым/темным циклом, регулируемой температурой ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) и влажностью 60%, свободным доступом к чистой водопроводной воде и пище, включающей в себя все необходимые витамины и микроэлементы. Все исследования на животных были проведены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986), а также с Правилами лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития от 23.08.2010 г. № 708н). На проведение экспериментов было получено разрешение Локального этического комитета (Протокол № 5 от 14.11.2012 г.).

Учитывая, что производства, в технологических циклах которых участвуют свинец и его соединения, широко распространены, а проблема загрязнения свинцом окружающей среды одна из наиболее значимых, при экспериментальном моделировании мы использовали ацетат свинца. Проведено сравнительное исследование влияния свинцовой интоксикации на здоровых животных и животных, находившихся в условиях моделирования нарушений углеводного и липидного обмена, с изучением двигательной активности, липидного спектра, показателей электрокардиографии (ЭКГ).

Животные были разделены на четыре группы по 10 особей в каждой. Модель свинцовой интоксикации создавали путем ежедневного введения ацетата свинца с питьевой водой в дозе 50 мг/кг (в пересчете на свинец) массы тела в течение месяца. Гипергликемическое состояние вызывали путем ежедневного однократного введения раствора глюкозы внутривенно (из расчета 6000 мг/кг в 0.9%-ном растворе NaCl в объеме 1 мл/100 г массы тела на протяжении 1 мес.). Крысы основной опытной группы получали одновременно ацетат свинца и глюкозу. Для создания модели нарушения липидного обмена животных дополнительно к стандартному рациону ежедневно на протяжении 16 сут вскармливали несоленым свиным салом в натуральном виде (каждое животное

получало по 8 г сала). Свинцовая интоксикация крыс создавалась по описанной выше схеме после прекращения получения высокожирового рациона. Контрольных и экспериментальных особей содержали в одинаковых условиях. Контрольные крысы получали питьевую воду в объеме, эквивалентном объему вводимого ацетата свинца. Животные из групп сравнения получали соответственно раствор глюкозы или содержались на высокожировом рационе в дозах и объемах, аналогичных таковым у животных из опытных групп.

ЭКГ выполняли во II стандартном отведении с помощью ветеринарного кардиографа “Поли спектр 8/В” (Нейрософт, г. Иваново). Анализ ЭКГ проводился автоматически по отрезку “чистого” участка записи продолжительностью 10 с с применением программного обеспечения “Поли спектр 8/В”. Интерпретация результатов ЭКГ была проведена по методикам Мартина (Мартин, 2014). Двигательную активность животных оценивали с помощью метода “открытого поля” в течение 3 мин и теста экстраполяционного избавления (ТЭИ) на протяжении 2 мин. После обследования животных декапитировали под легким эфирным наркозом. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) с помощью фотометрического метода согласно протоколам, предложенным производителем, с использованием реагентов фирмы “Витал” (Санкт-Петербург) на фотоэлектрическом микроколориметре МКМФ-02. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Пренатальный стресс создавали моделированием пренатальной гипоксии (ПГ) с 10-х по 19-е сут беременности путем подкожного введения самкам крыс раствора нитрита натрия в дозе 50 мг/кг. Для спаривания подсаживали самцов в клетки, где содержались самки, в соотношении 1 : 3 на 14 ч. Фиксированный срок беременности определяли общепринятым методом по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. У потомства (крысы-самцы) в возрасте 3 мес. исследовали когнитивные способности путем обучения в “радиальном лабиринте” и тестирования в “водном лабиринте Морриса”. Рабочую и референтную память оценивали по выработке условного пищедобывательного рефлекса, а нарушения пространственной памяти — по поиску скрытой в бассейне платформы. При достижении критерия обученности в радиальном лабиринте в поилки животным всех групп добавляли раствор ацетата свинца в течение 2 нед (из расчета 80 мг/кг) для формирования свинцовой интоксикации. После этого проводили повтор-

Таблица 1. Липидный профиль крыс со свинцовой интоксикацией и гипергликемией, Me(LQ-UQ)

Показатель, ммоль/л	Группы животных			
	1	2	3	4
	контрольные	интоксикация ацетатом свинца	гипергликемия + + интоксикация ацетатом свинца	гипергликемия
Холестерин	1.36 (1.26–1.49)	1.69 (1.4–1.79)	1.85 (1.59–2.32)*	1.47 (1.09–1.89)
Триглицериды	0.42 (0.35–0.46)	0.59 (0.46–0.89)*	0.88 (0.81–0.97)*	0.52 (0.41–0.53)
Холестерин липопротеидов высокой плотности	0.93 (0.79–1.01)	0.74 (0.65–0.99)	0.73 (0.56–0.98)	0.67 (0,54–0.72)
Холестерин липопротеидов низкой плотности	0.24 (0.19–0.33)	0.51 (0.32–0.75)	0.78 (0.59–0.95)*	0.69 (0.34–0.85)

Примечание. * – различия достоверны между показателями контрольной и 2-й и 3-й групп при $p \leq 0.01$. В каждой группе было по 10 животных; для табл. 1–3.

ное тестирование животных. Контрольная группа состояла из самцов без ПГ, родившихся от самок крыс, которым с 10-х по 19-е сут беременности подкожно вводили 0.9%-ный раствор NaCl.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (Statsoft) (Лицензия № AXXR004E642326FA) с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и применением поправки Бонферрони для множественных сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поведение животных всех групп всесторонне охарактеризовано в тестах “открытое поле” и “экстраполяционное избавление”. У животных со свинцовой интоксикацией и нагрузкой глюкозой было установлено снижение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности по отношению к особям с интоксикацией без нагрузки глюкозой: отсутствовал паттерн “вертикальные стойки” наряду с тенденцией к увеличению частоты выполнения акта “сидит” (5.5 (4.5–7) и 4 (3–5) усл. ед. соответственно, $p = 0.074$). Эта же группа животных хуже справлялась со стрессовой ситуацией. При обследовании с помощью ТЭИ лишь 40% животных поднырнули под край цилиндра, в то время как успешные попытки избавления совершили 60% особей с экспозицией свинцом. У крыс со свинцовой интоксикацией и нарушением липидного обмена также было выявлено нарушение поведения в ТЭИ. В стрессовой ситуации 70% особей данной группы не поднырнуло под край цилиндра (ТЭИ), тогда как у всех контрольных крыс попытки избавления были успешными. Полученные результаты свидетельствуют об изменении видоспецифического поведения животных при свинцовой интоксикации на фоне метаболических нарушений, проявив-

шихся в виде ухудшения когнитивных способностей.

Интоксикация свинцом не вызывала повышения содержания глюкозы в крови лабораторных животных, тогда как моделирование гипергликемического состояния приводило к четырехкратному повышению содержания глюкозы (соответственно 20.8 (17.6–23.5) и 4.9 (4.2–5.6) ммоль/л у контрольной группе).

У особей со свинцовой интоксикацией и нарушением углеводного обмена содержание ХС, ХС ЛПНП и ТГ было выше такового у особей из контрольной группы ($p = 0.012, 0.003, 0.001$ соответственно) (табл. 1). По сравнению с животными со свинцовой интоксикацией, но без гипергликемии содержание ХС ЛПНП было повышено в 1.53 раза ($p = 0.01$). У этих же крыс было отмечено самое высокое значение КА (1.45 (1.35–1.85)), превышающее в 3 раза аналогичное значение КА у особей контрольной группы (0.5 (0.45–0.85), $p = 0.001$). У животных со свинцовой интоксикацией концентрации ХС и ХС ЛПНП имели тенденцию к увеличению по сравнению с таковыми у особей контрольной группы ($p = 0.076$ и 0.025 соответственно), а КА был ниже такового у особей основной опытной группы и составлял 1.3 (0.85–1.4).

Липидный профиль крыс, получивших ацетат свинца после высокожировой диеты, представлен в табл. 2. Обогащенная жирами диета приводила к повышению содержания в сыворотке крови крыс ТГ до 1.05 (0.72–1.21) ммоль/л по сравнению с таковым у особей контрольной группы (0.38 (0.28–0.45) ммоль/л, $p = 0.001$), что свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний. Свинцовая интоксикация на фоне нарушения липидного обмена вызывала значительное снижение содержания ХС ЛПВП ($p = 0.002$) и резкое повышение количества ХС ЛПНП ($p = 0.002$) по сравнению с таковыми в группе, на-

Таблица 2. Липидный профиль крыс со свинцовой интоксикацией и гиперлипидемией, Me(LQ-UQ)

Показатель, ммоль/л	Группы животных			
	1	2	3	4
	контрольные	ацетат свинца	атерогенная диета + + ацетат свинца	атерогенная диета
Холестерин	1.56 (1.22–1.79)	1.53 (1.53–1.79)	1.44 (1.24–1.53)	1.83 (1.55–2.01)
Триглицериды	0.38 (0.28–0.45)	0.74 (0.66–1.02)*	0.28 (0.21–0.49)**	0.84 (0.65–1.10)
Холестерин липопротеидов высокой плотности	1.14 (0.98–1.33)	0.65 (0.62–0.73)*.***	0.34 (0.24–0.46)*.***	1.29 (1.09–1.45)
Холестерин липопротеидов низкой плотности	0.18 (0.11–0.26)	0.67 (0.58–0.79)*.***	0.86 (0.69–1.14)*.***	0.2 (0.13–0.32)

Примечание. * – различия достоверны между показателями контрольной и 2-й и 3-й групп при $p < 0.008$; ** – различия достоверны между показателями 3-й и 4-й групп при $p < 0.008$; *** – различия достоверны между показателями 2-й и 4-й групп при $p < 0.008$.

ходившейся на обогащенной жирами диете. При этом наблюдалось снижение содержания ТГ, что, по нашему мнению, может быть обусловлено нарушением их усвояемости либо синтеза. Таким образом, спустя 1 мес. после прекращения вскармливания животных салом у особей со свинцовой интоксикацией на фоне гиперлипидемического состояния липиды крови перераспределились в сторону увеличения атерогенной фракции ХС ЛПНП, а это крайне неблагоприятный прогностический признак.

Анализ биоэлектрической активности головного мозга животных со свинцовой интоксикацией на фоне метаболических нарушений показал более выраженные изменения в результатах ЭКГ по сравнению с интоксикацией без отягощающих факторов (табл. 3). У животных этой группы частота сердечных сокращений (ЧСС) значительно превышала таковую у особей как контрольной, так и второй групп ($p = 0.001$ и 0.005 соответственно), уменьшилось среднее расстояние между QRS-комплексами ($p = 0.007$) по сравнению с таковым у животных из второй группы, произошло удлинение интервала QRS, характеризующего внутрижелудочковую проводимость, и увеличилась корригированная продолжительность электрической систолы QTc по сравнению с таковой у особей из контрольной группы ($p = 0.004$ и 0.003 соответственно).

При анализе ЭКГ крыс со свинцовой интоксикацией на фоне нарушений липидного обмена также была выявлена тахикардия, при которой ЧСС превышала таковую как по сравнению с контрольными особями ($p = 0.001$), так и относительно животных без метаболических нарушений ($p = 0.03$). Наблюдалось значительное удлинение интервала внутрижелудочковой проводимости QRS ($p = 0.002$) и продолжительности механической систолы (QTc) по сравнению с контролем ($p = 0.001$). Кроме того, происходило значительное

увеличение времени механического сокращения миокарда желудочков (QT) ($p = 0.005$), электрическая ось сердца отклонилась влево ($p = 0.09$).

Анализ полученных результатов изучения воздействия свинца на крыс с метаболическими нарушениями свидетельствует о нарастании степени выраженности проявлений свинцовой интоксикации. В литературе имеются сведения об изменениях углеводного и липидного обмена при избыточном поступлении свинца в организм (Хотимченко, Коленченко, 2007). Многими исследователями были обнаружены нарушения холестеринного обмена при токсическом воздействии (Кузьмина, Лотков, 2009; Кудаева и др., 2011; Кудаева, Рукавишников, 2014). Известно, что почти у 60% населения концентрация холестерина в крови превышает рекомендуемую (200 мг/дл), у 20% населения она составляет 250 мг/дл, что может приводить к развитию избыточной массы тела, ожирению и заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) (Прокопенко, Соколова, 2009). Высока распространенность среди населения МС и нарушения толерантности к глюкозе (Novakovich, Popovic, 2001; Lakka *et al.* 2002). Среди лиц в возрасте 25–64 лет в среднем 75% имеют хотя бы один из признаков синдрома, почти у 40% обследованных наблюдается наличие двух и более признаков МС (Ревич, 2001). Поскольку этот контингент населения представляет собой основной трудовой потенциал, можно предположить, что значительная его часть в процессе труда может контактировать с химическим фактором. В связи с этим чрезвычайно важно и своевременно изучение развития патологических изменений при воздействии профессиональных и экологических факторов у работников, имеющих метаболические нарушения. В первую очередь именно экспериментальное моделирование позволяет выявить основные механизмы повреждающего действия. Созданная модель свинцовой интокси-

Таблица 3. Результаты ЭКГ крыс со свинцовой интоксикацией и гипергликемией, Me(LQ-UQ)

Показатель	Группы				Уровень значимости
	1	2	3	4	
	контрольные	интоксикация ацетатом свинца	гипергликемия + интоксикация ацетатом свинца	гипергликемия	
Частота сердечных сокращений, уд./мин	354.5(343.5–377.5)	385.5(359–399.5)	421(411–468)*	355(346–370)	$p_{1-2} = 0.172^*$ $p_{1-3} = 0.001^*$ $p_{1-4} = 0.958^*$ $p = 0.005^{**}$ $p = 0.001^{***}$ $p = 0.093^{****}$
Максимальное расстояние между QRS-комплексами ($R-R_{max}$), мс	189(173–196.5)	183.5(174.5–200.5)	254(156–290)	219(198.5–238.5)	$p_{1-2} = 0.674^*$ $p_{1-3} = 0.148^*$ $p_{1-4} = 0.093^*$ $p = 0.105^{**}$ $p = 0.298^{***}$ $p = 0.012^{****}$
Минимальное расстояние между QRS-комплексами ($R-R_{min}$), мс	128.5(120.5–142.5)	115.5(95–126)	94(68–112)*	132(111.5–142.5)	$p_{1-2} = 0.227^*$ $p_{1-3} = 0.015^*$ $p_{1-4} = 0.834^*$ $p = 0.148^{**}$ $p = 0.018^{***}$ $p = 0.208^{****}$
Среднее расстояние между QRS-комплексами ($R-R_{med}$), мс	170(158–177)	160(150.5–169)	143(128–146)* ^o	174.5(165–179.5)	$p_{1-2} = 0.172^*$ $p_{1-3} = 0.001^*$ $p_{1-4} = 0.400^*$ $p = 0.007^{**}$ $p = 0.001^{***}$ $p = 0.052^{****}$
Внутрижелудочковая проводимость (QRS), мс	55.5(46.5–62.5)	78.5(74–81.5)*	80(72–102)*	78.5(75–83.5)*	$p_{1-2} = 0.002^*$ $p_{1-3} = 0.004^*$ $p_{1-4} = 0.002^*$ $p = 0.524^{**}$ $p = 0.602^{***}$ $p = 0.636^{****}$
Продолжительность электрической систолы (QT), мс	72.5(67–80.5)	93(88–103.5)*	90(72–102)	89.5(79.5–91.5)	$p_{1-2} = 0.004^*$ $p_{1-3} = 0.073^*$ $p_{1-4} = 0.083^*$ $p = 0.524^{**}$ $p = 0.685^{***}$ $p = 0.189^{****}$
Продолжительность электрической систолы, скорректированная относительно ЧСС (QTc), мс	178.5(164–185.5)	241(232.5–252.5)*	227(199–265)*	207.5(188.5–217)	$p_{1-2} = 0.001^*$ $p_{1-3} = 0.003^*$ $p_{1-4} = 0.027^*$ $p = 0.817^{**}$ $p = 0.132^{***}$ $p = 0.008^{****}$

Таблица 3. Окончание

Показатель	Группы				Уровень значимости
	1	2	3	4	
	контрольные	интоксикация ацетатом свинца	гипергликемия + интоксикация ацетатом свинца	гипергликемия	
Электрическая ось сердца (ось QRS) ^о	86(64–94.5)	34.5(32.5–36)*	57(32–66)	38.5(34.5–44)*	$p_{1-2} = 0.001^*$ $p_{1-3} = 0.093^*$ $p_{1-4} = 0.003^*$ $p = 0.117^{**}$ $p = 0.147^{***}$ $p = 0.141^{****}$

Примечание. * – различия между показателями контрольной и опытных групп; ** – различия между показателями 2-й и 3-й групп; *** – различия между показателями 3-й и 4-й групп; **** – различия между показателями 2-й и 4-й групп.

кации на фоне нарушений углеводного и липидного обменов сопровождалась выраженными когнитивными изменениями в виде нарастания уровня тревожности, снижением ориентировочно-исследовательской и локомоторной активности. Нами показано, что моделирование свинцовой интоксикации на фоне гипергликемии или гиперлипидемии приводило к выраженным нарушениям в липидном спектре по сравнению с воздействием ацетата свинца без отягощающих факторов, заключающемся в увеличении проатерогенной фракции ХС ЛПНП и КА. Многочисленные клинические исследования подтверждают нарастание когнитивных нарушений при повышенном содержании в крови ХС и ХС ЛПНП, способствующих поражению атеросклерозом церебральных и коронарных сосудов (Шпрах и др., 2011). Атерогенные нарушения сопровождались отклонениями в функционировании ССС. Об отягощающем влиянии гиперлипидемии или гипергликемии на течение свинцовой интоксикации свидетельствовало нарастание аритмии, нарушение внутрижелудочковой проводимости в виде укорочения среднего расстояния между QRS-комплексами, нарушение продолжительности сокращения миокарда желудочков, проявившееся в удлинении интервала QTc (Якимова и др., 2017).

Таким образом, метаболические нарушения способствовали у крыс усугублению последствий свинцовой интоксикации в виде ухудшения когнитивных способностей, патологических изменений липидного обмена и сердечно-сосудистых нарушений по сравнению с животными, получившими только ацетат свинца.

Рассматривая ПГ как мощный стрессовый фактор, мы предположили, что ее последствия могут “программировать” развитие повышенной чувствительности к действию химических факторов. Тестирование животных показало, что среди

крыс, подвергавшихся ПГ, число ошибок рабочей памяти в тесте “радиальный лабиринт” было значительно выше, чем у особей контрольной группы. Наблюдавшееся у них снижение числа последовательно посещенных подкрепляемых рукавов свидетельствовало о нарушении кратковременной памяти и способности к обучению. Однако в целом к началу свинцовой экспозиции все животные достигли критерия обученности. После воздействия ацетата свинца у животных с ПГ уменьшилось число последовательно посещенных подкрепляемых рукавов и возросло число ошибок рабочей и референтной памяти. Критерия обученности достигали лишь 25% экспонированных свинцом животных. В водном лабиринте Морриса в этой группе животных наблюдалось увеличение латентного периода поиска скрытой платформы по сравнению с таковым у животных без ПГ.

Наблюдаемые у животных эффекты позволяют заключить, что интоксикация ацетатом свинца на фоне ПГ приводит к нарушениям пространственной памяти у крыс, возрастанию числа ошибок рабочей и референтной памяти, увеличению латентного времени поиска платформы. Пренатальный стресс, вызванный введением беременным самкам нитрита в дозе 50 мг/кг, оказывает негативное влияние на физическое состояние животных и функциональное состояние их нервной системы, будучи фактором, усиливающим нейротоксический эффект ацетата свинца. Можно предположить, что у крыс, переживших пренатальный стресс, в половозрелом возрасте выявляются когнитивные расстройства, отмечается сокращение связей между нейронами в области мозга, связанной с обучением и памятью. Воздействие ацетата свинца на этом фоне способствует усугублению сформировавшихся в результате пренатального стресса когнитивных изменений и свидетельствует о повышении чувствительности крыс, переживших ПГ, к нейротоксическому действию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные эксперименты подтвердили нашу гипотезу о формировании повышенной чувствительности к воздействию неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды на фоне отягощающих состояний организма. Моделирование свинцовой интоксикации на фоне метаболических изменений организма позволило выявить нарушения локомоторного и когнитивного компонентов поведения крыс, изменения параметров ЭКГ и липидограммы, свидетельствующие в целом о нарастании токсических проявлений в сочетании с нагрузкой глюкозой или при высокожировой диете. Отягощающим фактором в развитии повышенной чувствительности к воздействию неблагоприятных химических веществ может быть и ПГ. Нами показано, что ПГ, оказывая непосредственное влияние на характер проявлений свинцовой интоксикации, усиливает негативный эффект ацетата свинца, проявляющийся в нарастании нарушений когнитивных способностей животных.

С учетом вышеизложенного можно заключить, что отягощающие факторы пренатального и постнатального онтогенеза способствуют возрастанию риска развития патологических нарушений организма при воздействии токсикантов. Из этого следует необходимость внимательного изучения предрасполагающих факторов нарушений состояния здоровья при решении медицинских и социальных вопросов трудоустройства лиц на предпринятия химической промышленности. Прогнозирование персонального риска развития патологического процесса при действии химических факторов в онтогенезе позволит значительно снизить число случаев общей заболеваемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бадалян Б.Ю., Сарксян Дж.С., Худавердян А.Д., Амбарцумян Г.Р., Сароян М.Ю., Худавердян Д.Н. Пренатальный стресс – как фактор морфо- функциональных нарушений ЦНС в пре- и постнатальном онтогенезе // *Вопр. теорет. и клин. медицины* (Ереван). 2012. Т. 15. № 3. С. 7–20.
- Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. Гипотиреоз, ожирение и ишемическая болезнь сердца // *Ожирение и метаболизм*. 2007. № 2. С. 9–13.
- Ковтун О.П., Цывьян П.Б. Перинатальное программирование артериальной гипертензии у ребенка // *Вестн. РАМН*. 2013. № 6. С. 34–38.
- Кудаева И.В., Рукавишников В.С. Патогенетические аспекты производственно-обусловленных нарушений липидного обмена у работающих в условиях химической нагрузки // *Медицина труда и пром. экология*. 2014. № 4. С. 13–19.
- Кудаева И.В., Маснавицева Л.Б., Бударина Л.А. Особенности и закономерности нарушений биохимических процессов у работающих в условиях воздействия различных токсикантов // *Экология человека*. 2011. № 1. С. 3–10.
- Кузьмина О.Ю., Лотков В.С. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями // *Медицина труда и пром. экология*. 2009. № 10. С. 1–6.
- Мартин М. Руководство по электрокардиографии мелких домашних животных. М.: Аквариум, 2014. 144 с.
- Маколкин В.И. Метаболический синдром. М.: Мед. информ. агентство, 2010. 144 с.
- Прокопенко Л.В., Соколова Л.А. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 N 755. 6 // *Медицина труда и пром. экология*. 2009. № 12. С. 5–10.
- Ревич Б.А. Об особенностях эколого-эпидемиологического изучения специфических экологически обусловленных изменений состояния здоровья населения // *Гигиена и санитария*. 2001. № 5. С. 49–53.
- Турлыбекова Г.К., Жузбаева Г.О. Характер обмена липидов в печени крыс при хроническом воздействии ацетата свинца и алиментарной коррекции Эксорбом АЖК-1 // *Вестн. Караганд. гос. ун-та. Сер. Биология. Медицина. География*. Караганда: Изд-во КарГУ. 2014. № 02(74). С. 25–29.
- Хотимченко М.Ю., Коленченко Е.А. Эффективность никзоэтерифицированного пектина при токсическом поражении печени, вызванном введением свинца // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2007. № 144(7). С. 65–68.
- Шпрах В.В., Саютина С.В., Ромазина Т.А., Михалевич И.М. Прогнозирование развития когнитивных нарушений у больных сочетанным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий // *Сиб. мед. журн.* 2011. № 6(105). С. 57–59.
- Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А. Проявления свинцовой интоксикации на фоне гипергликемического состояния в эксперименте // *Медицина труда и пром. экология*. 2017. № 2. С. 54–56.
- Dong Y., Yu Z., Sun Y., Zhou H., Stites J., Newell K., Weiner C.P. Chronic fetal hypoxia produces selective brain injury associated with altered nitric oxide synthases // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2011. V. 204(3). P. 254–259.
- Gomez R., Huber J., Tombini G., Barros H.M.T. Acute effect of different antidepressants on glycemia in diabetic and non-diabetic rats // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001. V. 34(1). P. 57–64.
- Gunn A.J., Bennet L. Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models // *Clin. Perinatol.* 2009. V. 36(3). P. 579–593.
- Küçük M., Kalayci R.B., Çevik A. Effect of aluminum on the blood-brain barrier permeability in acute and chronically hyperglycemic rats // *Biol. Trace Element. Res.* 2001. V. 80. P. 181–189.
- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., Niskanen L.K., Kumpusalo E., Tuomilehto J., Salonen J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease

- mortality in middle-aged men // *JAMA*. 2002. V. 288. P. 2709–2716.
- Lillycrop K.A., Phillips E.S., Jackson A.A.* Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring // *J. Nutr.* 2005. V.(135). P. 1382–1386.
- Mao C., Hou J., Ge J., Hu Y., Ding Y., Zhou Y.* Changes of renal AT1/AT2 receptors and structures in ovine fetuses following exposure to long-term hypoxia // *Amer. J. Nephrol.* 2010. V. 31(2). P. 141–150.
- Nesterenko T.H., Aly H.* Fetal and neonatal programming: evidence and clinical implications // *J. Perinat.* 2009. V. 26(3). P. 191–198.
- Novakovich, B., Popovic M.* Occurrence of the metabolic syndrome in the population of the town of Novi Sad // *Med. Pregl.* 2001. V. 54. P. 17–20.

Effect of Threatening Factors when Biomodeling Intoxication

L. M. Sosedova^{1, #}, N. L. Yakimova¹, and V. A. Vokina¹

¹*Eastern-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12a-mikrorayn 3, Angarsk, 665827 Russia*

[#]*e-mail: sosedlar@mail.ru*

The results of modeling of intoxication of rats with lead acetate against the background of metabolic changes in the body and prenatal stress are presented. By testing animals, their motor activity and cognitive abilities, serum total cholesterol and lipid fractions, and bioelectric activity of the brain were studied. It was found that lead acetate intoxication against hyperglycemia or hyperlipidemia compared with individual effects of lead acetate resulted in impaired cognitive abilities of animals, pronounced atherogenic changes, which included an increase in low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and atherogenic coefficient increase. It was noted that lead intoxication, complicated by metabolic disorders, caused more pronounced pathological changes in ECG parameters: tachycardia, a change in the duration of intraventricular conduction.