

*На правах рукописи*



Герцен Оксана Павловна

АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В МИОКАРДЕ  
В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КРЫС  
СОЛЯМИ СВИНЦА И КАДМИЯ

03.03.01 «Физиология»

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Казань – 2021

Работа выполнена на базе лаборатории биологической подвижности Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург).

Научный руководитель: **Никитина Лариса Валерьевна**  
доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологической подвижности Института иммунологии физиологии УрО РАН

Научный консультант: **Кацнельсон Борис Александрович**  
Доктор медицинских наук, профессор, ЗДНРФ, научный консультант ЕМНЦ ПОЗРПП

Официальные оппоненты: **Шенкман Борис Стивович**  
Доктор биологических наук, заведующий лабораторией миологии ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН

**Вихлянцева Иван Милентьевич**  
Доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории структуры и функций мышечных белков, и.о. директора ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Москва).

Защита диссертации состоится «24» ноября 2021 года в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета КФУ.03.06 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, ауд. 208 (актовый зал).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 35.

Сведения о защите, автореферат и диссертация размещены на официальных сайтах ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (<https://vak.minobrnauki.gov.ru>) и ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (<http://kpfu.ru>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета КФУ.03.06  
д.б.н., профессор



Т.А. Аникина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности в мире (*GBD Compare / IHME Viz Hub*, n.d.), поэтому изучение структуры и функции сердца в норме и при патологии в настоящее время актуально. Все камеры сердца имеют отличия в структуре и функции, в том числе на уровне сократительных белков (Nollet et al., 2020; Shchepkin et al., 2017), поэтому для понимания полной картины функционирования сердца должен изучаться каждый отдел. В настоящее время существует множество работ, посвящённых различным отделам сердца (Ho & Sánchez-Quintana, 2009; Lahm et al., 2018), но на молекулярном уровне исследований значительно меньше, в частности, известны исследования левого желудочка (Abdelwahab et al., 2019; Woodward et al., 2015), реже встречаются работы, посвященные правому желудочку (Bogaard et al., 2009) и немногочисленные исследования, касающиеся различий между желудочками сердца (Belin et al., 2011; Cai et al., 2010) или связанные с предсердиями (Carnes et al., 2004; Danzi et al., 2008). Актин-миозиновое взаимодействие в нормальном миокарде несмотря на существующие исследования (Gordon et al., 2001; Корулова et al., 2016; Nikitina et al., 2015) остается недостаточно изученным, а работ, посвященных особенностям актин-миозинового взаимодействия разных отделов сердца в норме мало. При этом точное понимание структуры сердца является обязательным условием для понимания его функции не только в норме, но и при различных патологиях (Mori et al., 2015).

На структуру и функцию сердца могут влиять различные факторы, включая тяжелые металлы, которые способствуют возникновению и обострению патологий сердечно-сосудистой системы (Landrigan et al., 2018). Воздействию тяжёлых металлов подвергаются значительные человеческие субпопуляции – работники промышленных предприятий и люди, проживающие в зоне их техногенного влияния (Kim et al., 2016; Landrigan et al., 2018). Свинец и кадмий являются наиболее распространенными ксенобиотиками в среде обитания человека. Эти металлы присутствуют в воздухе, домашней пыли, почве, воде, продуктах питания и многих потребительских продуктах, а их накопление в среде характеризуются стойкостью и создаёт условия для токсического воздействия на население через много лет после прекращения промышленной эмиссии. Свинец и кадмий накапливаются в организме человека и животных, например, в костях, из которых период их полувыведения составляет десятилетия. Безопасный уровень содержания свинца и кадмия в крови не известен, и токсическое действие присутствует на уровнях, намного меньших, чем предполагалось ранее

(Afridi et al., 2010; Landrigan et al., 2018; Mirzaei R., 2018; Vainio H., Heseltine E., Partensky C., 1993; WHO. *Lead Poisoning and Health*, 2019; Мухачева, 2017).

В литературе имеются данные о токсическом влиянии свинца и кадмия на все системы организма, включая сердечно-сосудистую (Alissa & Ferns, 2011; Chowdhury et al., 2018; Kopp et al., 1980; Lamas et al., 2016; Nawrot et al., 2002; Sevim et al., 2020; Solenkova et al., 2014). Однако известные данные о воздействии свинца и кадмия на механическую активность миокарда малочисленны, не охватывают все её аспекты и отчасти противоречивы, а проявления системной свинцовой интоксикации, на фоне которой развились те или иные нарушения сократительной функции миокарда, охарактеризованы и измерены недостаточно. Исследования кардиотоксического действия свинца и кадмия на уровне изолированных белков не проводились несмотря на то, что есть предположения о влиянии тяжелых металлов непосредственно на сократительные белки.

**Цель** работы – изучение характеристик актин-миозинового взаимодействия в нормальном сердце и при воздействии изолированной и комбинированной хронической интоксикации крыс солями свинца и кадмия.

#### **Задачи:**

1. Исследовать актин-миозиновое взаимодействие и его кальциевую регуляцию в норме в различных отделах сердца – правом желудочке, левом желудочке и предсердиях.

2. Изучить влияние хронической свинцовой интоксикации на функциональные характеристики миозина и экспрессию его изоформ в разных отделах сердца.

3. Изучить влияние хронической кадмиевой интоксикации на функциональные характеристики миозина и экспрессию его изоформ в разных отделах сердца.

4. Исследовать влияние комбинированной хронической интоксикации солями свинца и кадмия на функциональные характеристики миозина и экспрессию его изоформ в разных отделах сердца.

5. Исследовать влияние комбинированной хронической интоксикации солями свинца и кадмия на функциональные характеристики миозина и экспрессию его изоформ в разных отделах сердца на фоне воздействия биопротекторного комплекса.

**Научная новизна.** В данном исследовании впервые экспериментально показано, что нативный тонкий филамент предсердий

имеет более низкую скорость, чем тонкий филамент желудочков. Впервые было изучено проявление влияния хронической интоксикации солями свинца и кадмия на сердечную мышцу на уровне сократительных белков, а также проведено сравнение изолированных и комбинированных эффектов свинца и кадмия на актин-миозиновое взаимодействие и его кальциевую регуляцию в миокарде. Данное исследование проведено вместе с оценкой системной токсичности этих металлов. Впервые проведено сравнение кардиотоксического влияния свинца и кадмия (изолированного и комбинированного) на характеристики актин-миозинового взаимодействия и его регуляцию в различных отделах сердца крыс, подвергшихся хронической интоксикации. Впервые проведена оценка изменения экспрессии изоформ тяжелых цепей миозина в разных отделах сердца в ответ на интоксикацию солями свинца и кадмия. Впервые исследовано проявление токсического влияния этих металлов на сердечную мышцу на уровне сократительных белков на фоне воздействия на крыс биопротекторного комплекса.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

Представленные в работе данные расширяют представления об особенностях актин-миозинового взаимодействия и его кальциевой регуляции в разных отделах сердца и о механизмах влияния тяжелых металлов на функциональные характеристики и изоформный состав миозина. Помимо выявления новых фактов и знаний о механизмах токсичности свинца и кадмия, наше исследование может служить фундаментом для дальнейших практических исследований, связанных с мониторингом, диагностикой и профилактикой токсичности свинца и кадмия.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Характеристики актин-миозинового взаимодействия в норме отличаются в зависимости от отдела сердца и зависят как от изоформного состава миозина, так и от особенностей тонкого филамента этих отделов.

2. Изолированные интоксикации солями свинца и кадмия влияют на актин-миозиновое взаимодействие во всех отделах сердца. Их комбинация оказывает влияние на актин-миозиновое взаимодействие, но не является суммой двух изолированных интоксикаций.

3. Влияние хронической комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации на актин-миозиновое взаимодействие нивелируется в разных отделах сердца с разной степенью при поступлении в организм биопротекторного комплекса.

**Степень достоверности полученных результатов.** Достоверность представленных данных и выводов, приведенных в диссертационной

работе, определяется использованием большого количества экспериментальных данных и современных методов исследования белков и статистической обработки данных.

**Апробация работы и публикации.** Результаты работы были представлены на VI и VII Международной молодежной научной конференции «Физика. Технологии. Инновации» (Екатеринбург, 2019 и 2020), 55-м конгрессе Европейского общества токсикологии (Хельсинки, 2019), III молодежной школе-конференции «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций» (Москва, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019), Всероссийской научно-практической конференции «Научное сопровождение деятельности учреждений Роспотребнадзора» (Екатеринбург, 2019) и Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020).

По материалам диссертационной работы опубликовано 19 работ, в том числе 8 статей (из них 5 в журналах, индексируемых в WoS и SCOPUS и 3 в журналах из списка ВАК РФ) и тезисы 11 докладов на отечественных и международных конференциях. Был получен один патент, опубликована научно-популярная статья на английском языке и сделан один научно-популярный доклад.

**Личный вклад автора** заключается в экстрагировании белков для экспериментов – миозина и нативного филамента, планировании и проведении экспериментов в *in vitro* motility assay и электрофоретического разделения белков, а также определении уровня фосфорилирования белков, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке научных публикаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа включает в себя следующие главы и разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы и список использованной литературы, который включает 201 источник. Работа представляет собой 137 страниц печатного текста, содержит 13 рисунков и 16 таблиц.

**Благодарности.** Автор благодарен Клиновой С.В. за подготовку и моделирование хронической интоксикации крыс всех групп, Набиеву С.Р. за консультации, обсуждение результатов, сотрудничество и помощь в проведении экспериментов в *in vitro* motility assay.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Обзор литературы

В обзоре литературы рассматриваются известные в настоящее время факты о структуре миозина, различиях функциональных характеристик отделов сердца, влиянии свинца и кадмия на сердечно-сосудистую систему и способах коррекции этого влияния.

### Материалы и методы исследования

#### *Модель интоксикации*

На 1 этапе исследований использовались аутбредные крысы-самцы массой 300 гр. и возрастом 4 месяца на начало эксперимента. Для моделирования хронической интоксикации свинцом крысам внутрибрюшинно вводили инъекции раствора ацетата свинца 3 раза в неделю (до 15 инъекций) в однократной дозе 12,5 мг Pb на 1 кг массы тела (группа «Pb 12,5», n=10). Контрольной группе делали аналогичные инъекции дистиллированной воды («K1», n=10).

На 2 этапе было 5 групп крыс: контрольная группа «K2» (n=10), группа «Pb» (n=10), группа «Cd» (n=10), группа «Pb+Cd» (n=10), группа «Pb+Cd+БПК» (n=10). Возраст крыс – 3,5 месяца, масса – 220-225 гр. Для развития хронической интоксикации крысам внутрибрюшинно вводили растворы ацетата свинца и / или хлорида кадмия 3 раза в неделю (до 18 инъекций) в однократных дозах 6,01 мг Pb и 0,377 мг Cd на кг массы тела. Половине крыс группы «Pb+Cd» давали с кормом и питьем биопротекторный комплекс, включающий глютамат натрия, цистеин в метаболически активной форме N-ацетилцистеина, яблочный пектин, кверцетин в виде рутина, препарат рыбьего жира, богатый полиненасыщенными жирными кислотами класса омега-3, витамины А, С, Е, D3, B1, B2, B6 и микроэлементы Se, I, Ca, Fe, Mg.

#### *Экстракция белков*

Миозин выделяли из предсердий, правого и левого желудочков крыс всех групп. Экстракция актина из скелетных мышц кролика (Pardee, J.D. and Spudich, J.A., 1982), тропонина левого желудочка свиньи (Potter, 1982) и рекомбинантного человеческого тропомиозина дикого типа (Matyushenko et al., 2014) проводилась стандартными методами. Тонкий филамент реконструировали, смешивая актин, тропомиозин и тропонин. Нативный тонкий филамент выделяли из ткани разных отделов сердца крыс всех групп (Spiess et al., 1999).

#### *Электрофоретическое разделение белков*

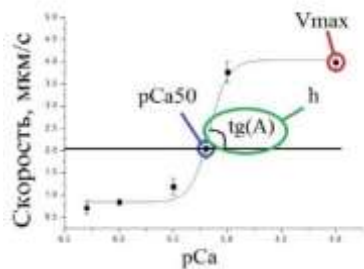
Оценку чистоты белков тонкого филамента проводили по методу Laemmli (Laemmli, 1970). Состав изоформ тяжелых цепей миозина определяли по методу Reiser & Kline (Reiser, P.J. and Kline, 1998). Уровень

фосфорилирования белков определяли с помощью метода Laemmli и Pro-Q Diamond Phosphoprotein Blot Stain Kit.

### **Методы исследования взаимодействия белков**

Для изучения характеристик взаимодействия сократительных и регуляторных белков использовалась искусственная подвижная система (*in vitro* motility assay) (Nikitina et al., 2015). Суть метода: миозин фиксируется на внутренней поверхности проточной камеры, покрытой раствором нитроцеллюлозы в амилацетате. Затем в камеру на 1 минуту помещается раствор с филаментарным актином, окрашенным родамин-фаллоидином. Камера помещается на предметный столик инвертированного флуоресцентного микроскопа. Актин взаимодействует с миозином, образуя ригорный комплекс, в результате флуоресцентно окрашенные актиновые нити укладываются на поверхности, что позволяет настроить фокус объектива на эту поверхность. При добавлении в камеру АТФ-содержащего раствора, актин двигается по поверхности миозина. Движение записывается, что позволяет измерить скорость скольжения актиновых нитей по миозину.

Для построения кривых « $pCa$ -скорость» и « $pCa$ -фракция подвижных филаментов» (фракция – соотношение движущихся тонких филаментов по миозину к общему их количеству) определяли скорость скольжения тонкого филамента по миозину при различных концентрациях свободного кальция в растворе от  $pCa$  4,0 до  $pCa$  8,0, где  $pCa$  – отрицательный десятичный логарифм концентрации кальция (рис.1). Нужная концентрация кальция рассчитывалась с помощью программы WEBMAXC STANDARD.



**Рис.1.** Принцип построения кривой « $pCa$ -скорость» с помощью уравнения Хилла методом наименьших квадратов.

\*  $V_{max}$  – максимальная скорость,  $pCa50$  – кальциевая чувствительность (значение  $pCa$ , при котором достигается половина максимальной скорости),  $h$  – коэффициент кооперативности Хилла, который отражает наклон кривой в точке  $pCa50$ .

### **Статистическая обработка данных**

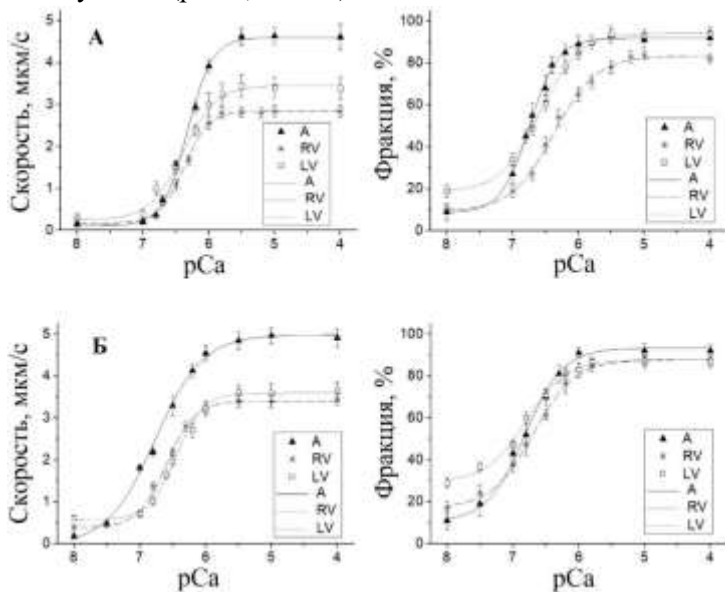
Статистическая обработка данных производилась как с помощью специализированных (GMimPro, ImageLab), так и общепринятых (OriginPro, Microsoft Excel, STATISTICA) программ. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Актин-миозиновое взаимодействие в разных отделах сердца *Взаимодействие миозина с реконструированным тонким филаментом*

В результате первой серии экспериментов методом *in vitro motility assay* показано, что максимальная скорость скольжения реконструированных тонких филаментов по миозину правого (RV) и левого (LV) желудочков составляла 61 % и 73 % от скорости в предсердиях (A) (рис.2, табл.1). Коэффициент кооперативности Хилла ( $h$ ) и кальциевая чувствительность ( $pCa_{50}$ ) кривой « $pCa$ -скорость» не отличались. Характеристики фракции подвижных филаментов ( $pCa_{50}$  и  $h$ ) не имели значимых отличий для миозина всех отделов сердца крыс. В то же время видна тенденция к снижению фракции подвижных филаментов в правом желудочке (рис.2, табл.2).



**Рис. 2.** Результаты первой (А) и второй (Б) серии экспериментов. Слева – зависимость скорости движения реконструированного тонкого филамента по миозину из предсердий («А»), правого («RV») и левого («LV») желудочков сердца крыс от концентрации кальция. Справа – зависимость фракции подвижных филаментов по миозину тех же отделов от концентрации кальция.  $pCa$  – отрицательный десятичный логарифм концентрации кальция. Линия регрессии соответствует уравнению Хилла.

Вторая экспериментальная серия на другой группе крыс показала сходные результаты с небольшими отклонениями (табл.1): скорость

правого и левого желудочков составляла 68 % и 72 % от скорости предсердий. Скорость в левом желудочке была выше, чем в правом, однако, в данной серии эти различия не были статистически значимыми. Кальциевая чувствительность и коэффициент кооперативности Хилла не имели значимых отличий между отделами для зависимостей «*p*Ca-скорость» и «*p*Ca-фракция подвижных филаментов». Значение фракции подвижных филаментов при насыщающей концентрации кальция также не имело отличий (табл.2).

**Таблица 1.** Характеристики зависимости «*p*Ca-скорость» в первой (1) и второй (2) серии экспериментов.

	Скорость, мкм/с		<i>p</i> Ca <sub>50</sub>		h	
	1	2	1	2	1	2
A	4,6±0,3 <sup>RV,LV</sup>	5,0±0,2 <sup>RV,LV</sup>	6,34±0,03	6,67±0,08	1,7±0,5	1,7±0,3
RV	2,8±0,1 <sup>A,RV</sup>	3,4±0,1 <sup>A</sup>	6,35±0,05	6,60±0,11	2,2±0,3	1,7±0,3
LV	3,4±0,3 <sup>A,LV</sup>	3,6±0,2 <sup>A</sup>	6,32±0,07	6,54±0,12	1,6±0,4	1,2±0,2

\* Индекс указывает на значения, имеющие отличия от <sup>A</sup> – предсердий, <sup>RV</sup> – правого желудочка, <sup>LV</sup> – левого желудочка (p<0,05).

**Таблица 2.** Характеристики зависимости «*p*Ca-фракция подвижных филаментов» в первой (1) и второй (2) серии экспериментов.

	Фракция, %		<i>p</i> Ca <sub>50</sub>		h	
	1	2	1	2	1	2
A	92±3 <sup>RV</sup>	92±3	6,69±0,09	6,83±0,11	1,1±0,3	1,2±0,4
RV	83±2 <sup>A,LV</sup>	87±3	6,58±0,12	6,77±0,11	1,8±0,4	1,3±0,3
LV	94±3 <sup>RV</sup>	87±2	6,74±0,11	6,86±0,12	1,3±0,2	1,2±0,4

\* Верхний индекс указывает на значения, имеющие отличия от <sup>A</sup> – предсердий, <sup>RV</sup> – правого желудочка, <sup>LV</sup> – левого желудочка (p<0,05).

Сравнение характеристик актин-миозинового взаимодействия показало, что внутригрупповые характеристики разных отделов имеют сходные тенденции, однако обе группы крыс различаются по всем показателям, кроме коэффициента Хилла (табл. 1).

### ***Взаимодействие миозина с нативным тонким филаментом***

Была проведена серия экспериментов, в которой по миозину двигались реконструированные (РТФ) и нативные (НТФ) тонкие филаменты, экстрагированные из того же отдела сердца той же крысы, что и изучаемый миозин. Несмотря на то, что АТФазная активность миозина различна для предсердий и желудочков и скорость реконструированных тонких филаментов значимо отличается, скорость движения нативных филаментов по миозинам в разных отделах различий не имела (табл.3). Коэффициент Хилла и *p*Ca<sub>50</sub> в присутствии нативного тонкого филамента не имели статистически значимых отличий между отделами, а в

присутствии реконструированного – кальциевая чувствительность была снижена в левом желудочке. В экспериментах с нативным тонким филаментом коэффициент Хилла был выше, чем в экспериментах с реконструированным.

**Таблица 3.** Характеристики зависимости «pCa-скорость» в присутствии реконструированных («РТФ») и нативных («НТФ») тонких филаментов.

	Скорость, мкм/с		pCa <sub>50</sub>		h	
	РТФ	НТФ	РТФ	НТФ	РТФ	НТФ
A	5,17±0,21 <sup>RV,LV</sup>	3,71±0,30	6,70±0,03 <sup>LV</sup>	6,64±0,02	2,1±0,7	2,7±0,6
RV	3,56±0,15 <sup>A</sup>	3,66±0,22	6,70±0,02 <sup>LV</sup>	6,60±0,03	1,8±0,3	3,6±0,9
LV	3,89±0,19 <sup>A</sup>	3,72±0,29	6,51±0,03 <sup>A,RV</sup>	6,58±0,03	2,7±0,3	3,1±0,8

\* Верхний индекс указывает на значения, имеющие отличия от <sup>A</sup> – предсердий, <sup>RV</sup> – правого желудочка, <sup>LV</sup> – левого желудочка (p<0,05).

Отсутствие различий максимальной скорости актин-миозинового взаимодействия в присутствии нативного филамента является удивительным, учитывая значимые различия в скорости для миозина разных отделов сердца крыс с использованием реконструированного филамента. При этом литературных данных, объясняющих такие различия на молекулярном уровне, не найдено. Для выяснения причины этого явления мы провели эксперименты с использованием тонких нативных филаментов из разных отделов сердца крысы и миозина из левого желудочка свиньи. Максимальная скорость движения нативных тонких филаментов не имела значимых отличий между правым и левым желудочком, но была выше скорости движения тонкого филамента из предсердия на 28 % и 24 %, соответственно (табл.4).

**Таблица 4.** Значения максимальной скорости движения нативных филаментов из предсердий («A»), правого («RV») и левого («LV») желудочков.

	A	RV	LV
Скорость, мкм/с	1,79±0,21 <sup>RV,LV</sup>	2,29±0,22 <sup>A</sup>	2,21±0,15 <sup>A</sup>

\* Верхний индекс указывает на значения, имеющие отличия от <sup>A</sup> – предсердий, <sup>RV</sup> – правого желудочка, <sup>LV</sup> – левого желудочка (p<0,05).

Таким образом, функциональные особенности миозина определяют потенциальную максимальную скорость, а тонкий филамент регулирует, и, таким образом, определяет скорость актин-миозинового взаимодействия. Мы предполагаем, что данное влияние может быть обусловлено одним или несколькими белками тонкого филамента – актина, тропонина или тропомиозина, и/или наличием неизвестных нам механизмов обратной связи.

### 3.2. Воздействие хронической интоксикации солями свинца на актин-миозиновое взаимодействие в разных отделах сердца

Наличие свинцовой интоксикации крыс было подтверждено типичными для данной интоксикации нарушениями порфиринового биосинтеза, «свинцовой анемией», а также показателями гепатотоксичности (Protsenko et al., 2018).

#### Экспериментальная серия 1

Хроническая интоксикация солями свинца снижала максимальную скорость движения реконструированных тонких филаментов по миозину во всех отделах сердца (табл.5). Коэффициент Хилла и кальциевая чувствительность кривой « $pCa$ -скорость» не имели отличий между отделами сердца при влиянии свинца, но в предсердиях имела небольшая тенденция к повышению кальциевой чувствительности.

**Таблица 5.** Характеристики зависимости « $pCa$ -скорость» в разных отделах сердца в норме и при интоксикации свинцом (эксп.серия 1).

	$V_{max}$ , мкм/с		$pCa_{50}$		h	
	К	Pb	К	Pb	К	Pb
A	4,6±0,3	3,1±0,4*	6,34±0,03	6,52±0,19	1,7±0,5	1,5±0,4
RV	2,8±0,1	1,9±0,1*	6,35±0,05	6,34±0,09	2,2±0,3	2,3±0,3
LV	3,4±0,3	2,5±0,1*	6,32±0,07	6,34±0,06	1,6±0,1	2,1±0,6

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

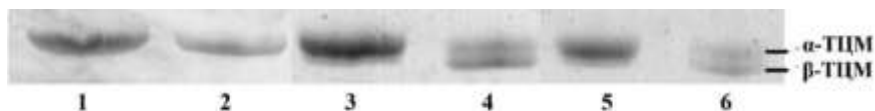
**Таблица 6.** Характеристики зависимости « $pCa$ -фракция подвижных филаментов» в разных отделах сердца в норме и при интоксикации свинцом (эксп. серия 1).

	Фракция, %		$pCa_{50}$		h	
	К	Pb	К	Pb	К	Pb
A	92±3	76±2*	6,69±0,09	6,65±0,18	1,1±0,3	1,5±0,5
RV	83±2	66±6*	6,58±0,12	6,55±0,11	1,8±0,4	1,9±0,4
LV	94±3	77±4*	6,74±0,11	6,72±0,17	1,3±0,2	1,6±0,3

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

Под влиянием интоксикации свинцом фракция подвижных филаментов снижалась во всех отделах сердца. Кальциевая чувствительность и коэффициент кооперативности Хилла связи « $pCa$ -фракция подвижных филаментов» не имели значимых отличий в группе «Pb» по сравнению с контрольной группой для всех отделов (табл.6).

С помощью электрофоретического разделения белков было определено соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -тяжелых цепей миозина (ТЦМ). Под влиянием интоксикации свинцом процентное содержание  $\beta$ -ТЦМ с более низкой АТФазной активностью увеличилось в правом («К» = 15±5 %, «Pb» = 45±8 %  $\beta$ -ТЦМ) и левом желудочке («К» = 14±4 %, «Pb» = 45±10 %). В предсердиях изменений не происходило – 0 %  $\beta$ -ТЦМ в обеих группах (рис.3).



**Рис. 3.** Репрезентативный пример электрофоретического разделения в полиакриламидном геле тяжелых цепей миозина предсердий (1 – «К», 2 – «Рb»), правого (3 – «К», 4 – «Рb») и левого (5 – «К», 6 – «Рb») желудочков.

С помощью Pro-Q Diamond Phosphoprotein Blot Stain Kit показано, что уровень фосфорилирования регуляторной легкой цепи миозина при интоксикации свинцом не отличался от контрольной группой.

### Экспериментальная серия 2

Во второй серии экспериментов результаты были сходны с результатами предыдущей серии. Под влиянием хронической свинцовой интоксикации максимальная скорость скольжения реконструированных тонких филаментов по миозину сердца крыс была снижена во всех отделах: предсердиях, правом и левом желудочках (табл.7). При интоксикации свинцом коэффициент кооперативности Хилла и  $pCa50$  кривой зависимости « $pCa$ -скорость» не имели значимых отличий по сравнению с контрольной группой миозинов всех отделов.

**Таблица 7.** Характеристики зависимости « $pCa$ -скорость» в разных отделах сердца в норме и при интоксикации свинцом (эксп. серия 2).

	$V_{max}$ , мкм/с		$pCa_{50}$		h	
	К	Рb	К	Рb	К	Рb
А	5,0±0,2*	3,7±0,4*	6,77±0,08	6,93±0,19	1,7±0,3	1,5±0,1
RV	3,4±0,1*	2,6±0,3*	6,60±0,11	6,63±0,09	1,7±0,3	1,7±0,2
LV	3,6±0,2*	2,9±0,1*	6,51±0,12	6,62±0,16	1,2±0,2	1,3±0,3

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

При свинцовой интоксикации фракция подвижных филаментов была заметно снижена во всех отделах по сравнению с контрольной группой, а кальциевая чувствительность и коэффициент Хилла не имели статистически значимых отличий между группами (табл.8).

**Таблица 8.** Характеристики зависимости « $pCa$ -фракция подвижных филаментов» в разных отделах сердца в норме и при интоксикации свинцом (эксп. серия 2).

	Фракция, %		$pCa_{50}$		h	
	К	Рb	К	Рb	К	Рb
А	92±3	79±2*	7,03±0,11	7,06±0,09	1,2±0,4	1,0±0,3
RV	87±3	73±2*	6,77±0,21	6,74±0,08	1,3±0,3	1,6±0,3
LV	87±2	77±2*	6,96±0,12	6,71±0,22	1,2±0,4	1,3±0,2

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

Вследствие свинцовой интоксикации возрастает содержание  $\beta$ -ТЦМ в миокарде правого («К» =  $20 \pm 6$  %, «Pb» =  $62 \pm 7$  %  $\beta$ -ТЦМ) и левого («К» =  $13 \pm 6$  % , «Pb» =  $36 \pm 8$  %  $\beta$ -ТЦМ) желудочков, а в предсердиях изменения отсутствуют (рис.4).



**Рис.4.** Репрезентативный пример электрофоретического разделения в полиакриламидном геле тяжелых цепей миозина предсердий (1 – «К», 2 – «Pb»), правого (3 – «К», 4 – «Pb») и левого (5 – «К», 6 – «Pb») желудочков.

Значимых различий в уровне фосфорилирования легкой регуляторной цепи миозина между контрольной группой и группой с интоксикацией свинцом найдено не было.

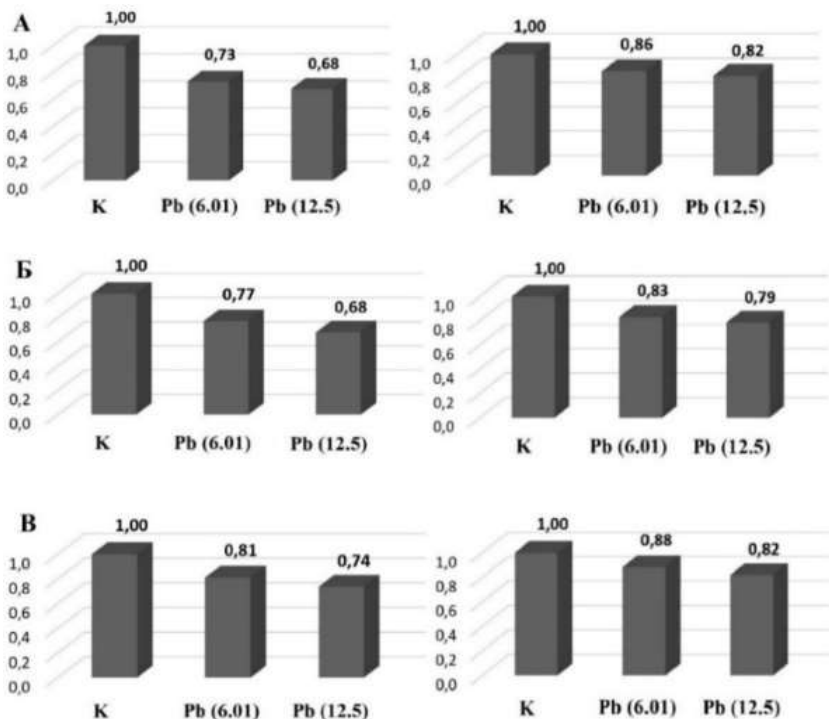
### ***Сравнение характеристик актин-миозинового взаимодействия при интоксикации разными дозами свинца***

Было сопоставлено влияние разных концентраций свинца на максимальную скорость актин-миозинового взаимодействия и фракцию подвижных филаментов. При воздействии дозами свинца 6,01 и 12,5 мг/кг массы тела в предсердиях скорость по сравнению с контролем снижалась на 27 % и 32 % соответственно, в правом желудочке – на 23 % и 32 %, в левом – 19 % и 26 %. Фракция подвижных филаментов при воздействии этих же доз свинца снижалась на 14 % и 18 % в предсердиях, на 17 % и 21 % в правом и на 12 % и 18 % в левом желудочке, соответственно (рис.5).

При воздействии дозами свинца 6,01 и 12,5 мг/кг массы тела в предсердиях скорость по сравнению с контролем снижалась на 27 % и 32 % соответственно, в правом желудочке – на 23 % и 32 %, в левом – 19 % и 26 %. Фракция подвижных филаментов при воздействии этих же концентраций свинца снижалась на 14 % и 18 % в предсердиях, на 17 % и 21 % в правом и на 12 % и 18 % в левом желудочке, соответственно (рис.5).

При интоксикации большей дозой свинца наблюдаются более выраженные изменения, однако, уменьшение или увеличение дозы свинца в 2 раза не приводит к пропорциональному изменению в максимальной скорости или фракции подвижных филаментов.

Под влиянием хронической интоксикации происходит повышение экспрессии  $\beta$ -ТЦМ на 30 % («Pb (12,5)») и 28 % («Pb (6,01)») в правом желудочке и на 37 % («Pb (12,5)») и 23 % («Pb (6,01)») в левом желудочке. В предсердиях изменений не было (табл.9).



**Рис. 5.** Максимальная скорость движения реконструированного тонкого филамента по миозину разных отделов сердца (слева) и фракции подвижных филаментов (справа) при интоксикации разными дозами свинца.

\* А – предсердия, Б – правый желудочек, В – левый желудочек. «К» – контрольная группа, «Pb (6,01)» – группа с интоксикацией при дозе свинца 6,01 мг/кг массы тела, «Pb (12,5)» – группа с интоксикацией при дозе свинца 12,5 мг/кг.

**Таблица 9.** Содержание  $\alpha$ - и  $\beta$ -тяжелых цепей миозина в разных отделах сердца в первой (K1) – контрольная группа, «Pb (12,5)» – группа с хронической интоксикацией при дозе свинца 12,5 мг на 1 кг массы тела) и второй (K2) – контрольная группа, «Pb (6,01)» – группа с хронической интоксикацией при дозе свинца инъекции 6,01 мг на 1 кг массы тела) экспериментальной серии.

		K1	Pb (12,5)	K2	Pb (6,01)
A	$\alpha$	100%	100%	100%	100%
	$\beta$	0%	0%	0%	0%
RV	$\alpha$	85±5%	55±8%*	80±6%	62±7%*
	$\beta$	15±5%	45±8%*	20±6%	38±7%*
LV	$\alpha$	86±4%	49±3%*	87±6%	64±6%*
	$\beta$	14±4%	51±3%*	13±6%	36±6%*

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

Таким образом, под влиянием хронической интоксикации разными концентрациями свинца происходит снижение скорости актин-

миозинового взаимодействия и фракции подвижных филаментов во всех отделах сердца, а также сдвиг соотношения тяжелых цепей миозина в сторону  $\beta$ -цепей в желудочках. Этот сдвиг является механизмом энергосбережения, способствующим адаптации сердечной мышцы к ухудшению условий ее функционирования (Hoyer K., Krenz M., Robbins J., 2007; Reiser et al., 2001). В предсердиях, где не было выявлено изменений в экспрессии изоформ ТЦМ при интоксикации свинцом, может иметь место карбонилирование миозина, которое снижает скорость актин-миозинового взаимодействия (Korylova et al., 2018).

Изменения характеристик актин-миозинового взаимодействия происходят во всех отделах сердца, однако, несмотря на однонаправленный сдвиг по всем показателям, количественные сдвиги зависят от отдела сердца, и наиболее выраженные изменения происходят в предсердиях и правом желудочке. Изменения механической функции миокарда на молекулярном уровне зависят от концентрации свинца, но снижение его концентрации не приводит к пропорциональному изменению характеристик актин-миозинового взаимодействия.

Изменения сократительной функции миокарда на молекулярном уровне и результаты, полученные на многоклеточных препаратах правого желудочка тех же самых крыс (Protsenko et al., 2018, 2019) – рост площади поперечного сечения трабекул и папиллярных мышц, уменьшение пассивного (диастолического) механического напряжения, падение максимальной скорости развития силы изометрических сокращений и скорости изотонического укорочения папиллярных мышц – могут быть следствием развития гипертрофии миокарда, вызванной перегрузкой давлением (Bogaard et al., 2009; Gupta M.P., 2007; Protsenko et al., 2018). Предположение о возможной гипертрофии миокарда под влиянием свинцовой интоксикации косвенно подтверждает увеличение относительной массы сердца этих крыс в расчёте на 100 г массы тела и амплитуды комплекса QRS на электрокардиограмме (Protsenko et al., 2018), а также повышение давления и увеличение толщины кардиомиоцитов желудочков крыс (Klinova et al., 2020). Таким образом, при профессиональной и экологически обусловленной свинцовой нагрузке на организм возникает повышенный риск сердечно-сосудистой патологии, который может быть связан, в том числе с нарушениями сократительной активности сердечной мышцы на молекулярном уровне.



### 3.3. Воздействие хронической интоксикации солями кадмия на актин-миозиновое взаимодействие в разных отделах сердца

Кадмиевая интоксикация приводила к снижению массы сердца и мозга, увеличению массы печени, селезенки и почек, снижению содержания альбумина, амилазы, билирубина и липопротеинов высокой плотности и увеличению церулоплазмينا в сыворотке крови, увеличению количества ретикулоцитов и снижению количества эозинофилов (Klinova et al., 2020).

Хроническое влияние кадмия снижало максимальную скорость движения реконструированных филаментов по миозину предсердий на 20 %, в правом желудочке повышало на 25 %, а в левом желудочке не приводило к статистически значимым изменениям (табл.10).

Значимых изменений кальциевой чувствительности и коэффициента Хилла не было найдено во всех отделах. Отсутствие значимых отличий связано с большими разбросами в значениях коэффициента Хилла, что может говорить о значимом влиянии индивидуальных особенностей на кооперативность в миокарде.

**Таблица 10.** Характеристики зависимости « $pCa$ -скорость» в разных отделах сердца в норме («К») и при интоксикации кадмием («Cd»).

	$V_{max}$ , мкм/с		$pCa_{50}$		h	
	К	Cd	К	Cd	К	Cd
A	5,0±0,2	4,0±0,3*	6,77±0,08	6,75±0,09	1,7±0,3	1,3±0,2
RV	3,4±0,1	4,3±0,3*	6,60±0,11	6,65±0,16	1,7±0,3	1,7±0,2
LV	3,6±0,2	3,7±0,2	6,51±0,12	6,63±0,13	1,2±0,2	0,9±0,3

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

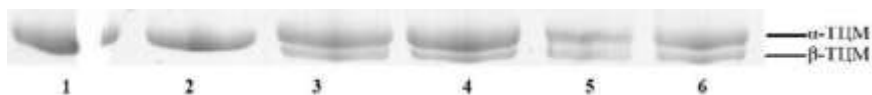
Фракция подвижных филаментов под влиянием интоксикации кадмием снижалась по сравнению с контрольной группой, однако степень выраженности эффекта зависела от отдела сердца (табл.11): в предсердиях на 16 %, в правом желудочке на 8 %, в левом желудочке снижение на 2 % не было статистически значимым. Кальциевая чувствительность и коэффициент кооперативности Хилла кривой « $pCa$ -фракция» не отличались в группах «К» и «Cd».

**Таблица 11.** Характеристики зависимости « $pCa$ -фракция подвижных филаментов» в разных отделах сердца в норме («К») и при интоксикации кадмием («Cd»).

	Фракция, %		$pCa_{50}$		h	
	К	Cd	К	Cd	К	Cd
A	92±3	76±2*	7,03±0,11	7,13±0,08	1,2±0,4	1,0±0,5
RV	87±3	79±2*	6,77±0,21	6,80±0,07	1,3±0,3	1,5±0,2
LV	87±2	85±2	6,96±0,12	6,84±0,04	1,2±0,4	1,4±0,2

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

В результате электрофоретического разделения ТЦМ был выявлен сдвиг в соотношении  $\alpha$ - и  $\beta$ -ТЦМ правого желудочка в сторону более быстрых  $\alpha$ -цепей, в левом желудочке изменения не были статистически значимыми, а в предсердиях изменения отсутствовали (рис.6, табл.12).



**Рис. 6.** Репрезентативный пример электрофоретического разделения в полиакриламидном геле тяжелых цепей миозина предсердий (1 – «К», 2 – «Cd»), правого (3 – «К», 4 – «Cd») и левого (5 – «К», 6 – «Cd») желудочков.

**Таблица 12.** Содержание  $\alpha$ - и  $\beta$ -тяжелых цепей миозина в разных отделах сердца в контрольной («К») группе и группе с интоксикацией кадмием («Cd»).

	A		RV		LV	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
К	100%	0%	80±6%	20±6%	87±6%	81±7%
Cd	100%	0%	91±5%*	9±5%*	13±6%	19±7%

\* - статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой.

Таким образом, изменения характеристик актин-миозинового взаимодействия при хронической интоксикации кадмием зависят от отдела сердца. В правом желудочке повышается максимальная скорость скольжения реконструированных тонких филаментов по миозину и содержание  $\alpha$ -ТЦМ с более высокой АТФазной активностью, что может быть связано с известным воздействием кадмия на функцию щитовидной железы, в результате чего повышается продукция тиреоидных гормонов, которые угнетают экспрессию  $\beta$ -ТЦМ в миокарде (Danzi et al., 2008). Наши данные хорошо объясняют многие результаты, полученные на многоклеточных препаратах тех же самых крыс (Katsnelson et al., 2020; Protsenko et al., 2020), где происходило увеличение скорости нарастания напряжения и укорочения изолированных препаратов правого желудочка, уменьшение площади их поперечного сечения, повышение жесткости миокарда и снижение амплитуды первого сокращения после паузы.

В предсердиях максимальная скорость снижается под воздействием кадмия, что связано с отсутствием влияния тиреоидных гормонов на  $\alpha$ -ТЦМ и снижением фракции подвижных филаментов. Вероятно, в предсердиях происходит карбонилирование миозина, которое приводит к снижению максимальной скорости скольжения тонких филаментов по миозину (Korylova et al., 2018).

Учитывая прямое и опосредованное влияние кадмия и потенциальную возможность левого желудочка адаптироваться к интоксикации, мы можем предположить, что произошла своего рода взаимная компенсация

этих факторов, и влияние тиреоидных гормонов не было столь выраженным, как это видно на примере правого желудочка, поэтому значимых изменений не происходило.

Известно, что разные отделы сердца имеют свои особенности в структуре и функции (Nollet et al., 2020; Shchepkin et al., 2017), поэтому они могут по-разному адаптироваться к патологиям.

### 3.4. Воздействие комбинированной хронической интоксикации солями свинца и кадмия на актин-миозиновое взаимодействие и пути коррекции

При комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации максимальная скорость движения реконструированных тонких филаментов снижалась в левом желудочке на 10 %, в предсердиях на 27 %, а в правом желудочке повышалась на 12 %. Скорость актин-миозинового взаимодействия в левом желудочке в группе «Pb+Cd+БПК» была выше, чем в группе «Pb+Cd» и не имела значимых отличий от контроля. В предсердиях группы «Pb+Cd+БПК» скорость статистически незначимо повышалась относительно группы «Pb+Cd» и была ниже контрольных значений. В правом желудочке в группе «Pb+Cd+БПК» скорость снижалась по сравнению с группой «Pb+Cd», но не отличалась от группы «К». Коэффициент кооперативности Хилла и кальциевая чувствительность связи «pCa-скорость» не имели статистически значимых отличий для всех групп (табл. 13).

**Таблица 13.** Характеристики зависимости «pCa-скорость» в разных отделах сердца в норме («К»), при свинцово-кадмиевой интоксикации («Pb+Cd») и при свинцово-кадмиевой интоксикации на фоне приема биопротекторного комплекса («Pb+Cd+БПК»).

		К	Pb+Cd	Pb+Cd+БПК
A	V <sub>max</sub>	5,0±0,2	3,6±0,5*	4,0±0,6*
	pCa <sub>50</sub>	6,77±0,08	6,78±0,06	6,76±0,08
	h	1,7±0,3	2,1±0,6	1,4±0,4
RV	V <sub>max</sub>	3,4±0,1	3,8±0,3*	3,1±0,4 <sup>#</sup>
	pCa <sub>50</sub>	6,60±0,11	6,58±0,08	6,69±0,09
	h	1,7±0,3	1,5±0,2	1,3±0,3
LV	V <sub>max</sub>	3,6±0,2	3,2±0,2*	3,5±0,1 <sup>#</sup>
	pCa <sub>50</sub>	6,51±0,12	6,53±0,12	6,60±0,11
	h	1,2±0,2	1,1±0,1	0,8±0,1

\* - значимые отличия от группы «К», <sup>#</sup> - значимые отличия от группы «Pb+Cd».

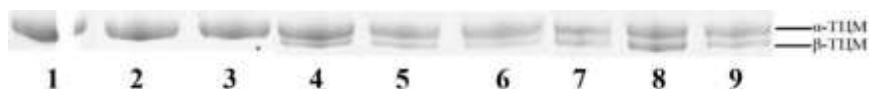
Фракция подвижных филаментов была ниже в группе «Pb+Cd» во всех отделах сердца. При воздействии биопротекторного комплекса в правом желудочке фракция отличалась от группы «Pb+Cd» и не имела отличий от контрольной группы. В левом желудочке значения фракции

подвижных филаментов группы «Pb+Cd» не отличались от группы «Pb+Cd+БПК» и были ниже контрольных значений. В предсердиях фракция стремилась к контрольным значениям при воздействии биопротекторного комплекса, но полного восстановления не наблюдалось. Характеристики связи «pCa-фракция», такие как коэффициент Хилла (h) и кальциевая чувствительность (pCa<sub>50</sub>) не имели статистически значимых отличий для всех исследуемых групп.

**Таблица 14.** Характеристики зависимости «pCa-фракция подвижных филаментов» в разных отделах сердца в норме («К»), при свинцово-кадмиевой интоксикации («Pb+Cd») и при свинцово-кадмиевой интоксикации на фоне приема биопротекторного комплекса («Pb+Cd+БПК»).

		К	Pb+Cd	Pb+Cd+БПК
A	Фракция, %	92±3	74±5*	86±2*#
	pCa <sub>50</sub>	7,03±0,11	7,07±0,05	7,03±0,18
	h	1,2±0,4	1,1±0,2	1,0±0,3
RV	Фракция, %	87±3	81±2*	89±6#
	pCa <sub>50</sub>	6,77±0,21	6,79±0,08	6,79±0,03
	h	1,3±0,3	1,4±0,5	1,8±0,8
LV	Фракция, %	87±2	79±3*	81±2*
	pCa <sub>50</sub>	6,96±0,12	6,93±0,06	6,98±0,11
	h	1,2±0,4	1,8±0,7	1,5±0,2

\* - значимые отличия от группы «К», # - значимые отличия от группы «Pb+Cd».



**Рис. 7.** Репрезентативный пример электрофоретического разделения в полиакриламидном геле тяжелых цепей миозина предсердий (1 – «К», 2 – «Pb+Cd», 3 – «Pb+Cd+БПК»), правого (4 – «К», 5 – «Pb+Cd», 6 – «Pb+Cd+БПК») и левого (7 – «К», 8 – «Pb+Cd», 9 – «Pb+Cd+БПК») желудочков.

**Таблица 15.** Содержание α- и β-тяжелых цепей миозина в разных отделах сердца в контрольной группе («К»), при свинцово-кадмиевой интоксикации («Pb+Cd») и при свинцово-кадмиевой интоксикации на фоне приема биопротекторного комплекса («Pb+Cd+БПК»).

		К	Pb+Cd	Pb+Cd+БПК
A	α	100%	100%	100%
	β	0%	0%	0%
RV	α	80±6%	90±3%*	78±5%#
	β	20±6%	10±3%*	22±5%#
LV	α	87±6%	61±9%*	79±7%#
	β	13±6%	39±9%*	21±7%#

Значимые отличия: \* - от группы «К», # - от группы «Pb+Cd».

Комбинированная интоксикация свинцом и кадмием повышала содержание  $\alpha$ -ТЦМ в правом желудочке, снижала в левом желудочке и не влияла на экспрессию ТЦМ в предсердиях. При комбинированной интоксикации на фоне приема биопротекторного комплекса соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -ТЦМ не имело статистически значимых отличий во всех отделах между группами «К» и «Pb+Cd+БПК» (рис.7, табл.15).

В целом следует отметить, что при оценке кардиотоксического действия комбинации свинца и кадмия как на молекулярном уровне, так и на уровне многоклеточных препаратов наблюдался весьма сложный паттерн сократительного ответа миокарда – часть показателей изменялась в направлении, характерном для воздействия свинца, часть – для кадмия, а иногда комбинация металлов нивелировала или, наоборот, усиливала изолированное влияние друг друга (Katsnelson et al., 2020; Protsenko et al., 2020),

Применение биопротекторного комплекса при хронической комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации показало, что механическая функция сердца на молекулярном уровне, угнетенная под влиянием комбинированного воздействия свинца и кадмия, может полностью или частично восстанавливаться. Биопротекторный комплекс эффективно препятствует негативному влиянию на миокард интоксикации солями свинца и кадмия, что согласуется с результатами на многоклеточном и системном уровнях (Katsnelson et al., 2020; Protsenko et al., 2020; Патент №2712954).

## ВЫВОДЫ

Полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Особенности актин-миозинового взаимодействия в норме зависят от отдела сердца – максимальная скорость скольжения реконструированных тонких филаментов по миозину предсердий выше, чем по миозину желудочков в 1,5 раза, а скорость в левом желудочке превышает таковую в правом. При этом скорость взаимодействия миозина с нативными тонкими филаментами того же отдела для предсердий и желудочков не имеет отличий, что объясняется более низкой скоростью нативного тонкого филамента предсердий по сравнению с тонким филаментом желудочков.

2. Хроническая свинцовая интоксикация снижает максимальную скорость скольжения реконструированных тонких филаментов по миозину всех отделов сердца и фракцию подвижных филаментов. Приводит к сдвигу изоформного состава тяжелых цепей миозина желудочков в сторону более медленных  $\beta$ -цепей.

3. Влияние кадмиевой интоксикации на актин-миозиновое взаимодействие зависит от отдела сердца: в правом желудочке максимальная скорость повышается при снижении скорости в предсердиях и отсутствии изменений в левом желудочке. Фракция подвижных филаментов снижается во всех отделах. В правом желудочке происходит сдвиг в соотношении  $\alpha$ - и  $\beta$ -ТЦМ в сторону более быстрых  $\alpha$ -цепей.

4. При комбинированной интоксикации солями свинца и кадмия изменения характеристик актин-миозинового взаимодействия зависят от отдела сердца: в правом желудочке максимальная скорость повышается, в левом желудочке и предсердиях – снижается. Фракция подвижных филаментов снижается во всех отделах сердца. В правом желудочке содержание  $\alpha$ -ТЦМ повышается, а в левом желудочке снижается.

5. Влияние хронической комбинированной свинцово-кадмиевой интоксикации на актин-миозиновое взаимодействие нивелируется при поступлении в организм биопротекторного комплекса – максимальная скорость полностью восстанавливается в желудочках и частично в предсердиях, фракция подвижных филаментов восстанавливается полностью в правом желудочке и есть тенденция к восстановлению в предсердиях. Соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -ТЦМ в желудочках восстанавливалось до уровня контрольных значений.

# СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

## *Статьи в рецензируемых научных журналах*

1. Protsenko Y.L., Katsnelson B.A., Klinova S.V., Lookin O.N., Balakin A.A., Nikitina L.V., **Gerzen O.P.**, Minigalieva I.A., Privalova L.I., Gurchich V.B., Sutunkova M.P., Katsnelson L.B. Effects of subchronic lead intoxication of rats on the myocardium contractility. *Food and chemical toxicology* – 2018, 378-389 (WoS – Q1 (IF=4.679), SCOPUS – Q1).
2. Кацнельсон Б.А., Проценко Ю.Л., Клинова С.В., Лукин О.Н., Балакин А.А., Никитина Л.В., Кацнельсон Л.Б., **Герцен О.П.**, Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Гурвич В.Б., Сутункова М.П. Влияние субхронической свинцовой интоксикации на сократимость миокарда крысы. *Токсикологический вестник* – 2018, 22-31 (ВАК).
3. Protsenko Y.L., Katsnelson B.A., Klinova S.V., Lookin O.N., Balakin A.A., Nikitina L.V., **Gerzen O.P.**, Nabiev S.R., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Gurchich V.B., Sutunkova M.P., Katsnelson L.B. Further analysis of rat myocardium contractility changes associated with a subchronic lead intoxication. *Food and chemical toxicology* – 2019, 233-241 (WoS – Q1 (IF=4.679), SCOPUS – Q1).
4. **Gerzen O.P.**, Simanova I. A., Nabiev S. R., Nikitina L. V., Selezneva I. S. The influence of lead ions on the mechanical function of right ventricle myocardium. *AIP Conference Proceedings*. – 2019. – 2174, 020171, 1-5 (SCOPUS).
5. Protsenko, Y.L., Klinova, S.V., **Gerzen, O.P.**, Privalova, L.I., Minigalieva, I.A., Balakin, A.A., Lookin, O.N., Lisin, R.V., Butova, K.A., Nabiev, S.R. and Katsnelson, L.B. Changes in rat myocardium contractility under subchronic intoxication with lead and cadmium salts administered alone or in combination. *Toxicology Reports* – 2020, V.7, 433-44 (SCOPUS – Q1).
6. Клинова С.В., Проценко Ю.Л., Лукин О.Н., Балакин А.А., Никитина Л.В., **Герцен О.П.**, Набиев С.Р., Минигалиева И.А., Привалова Л.И., Сутункова М.П. Изменения сократительной способности миокарда крыс, связанные с субхронической свинцовой интоксикацией. *Гигиена и санитария*. 2020. 99 (2), pp.193-199. (ВАК, SCOPUS – Q3).
7. Katsnelson B.A., Klinova S.V., **Gerzen O.P.**, Balakin A.A., Lookin O.N., Lisin R.V., Nabiev S.R., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Panov V.G., Katsnelson L.B., Nikitina L.V., Kuznetsov D.V. and Protsenko Y.L. Force-velocity characteristics of isolated myocardium preparations from rats exposed to subchronic intoxication with lead and cadmium acting separately or in combination. *Food and Chemical Toxicology* – 2020. p.111641 (WoS – Q1 (IF=4.679), SCOPUS – Q1).
8. **Герцен О.П.**, Набиев С.Р., Никитина Л.В. Влияние хронической свинцовой интоксикации на функциональные свойства и изоформный состав миозина левого желудочка сердца крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова* – 2021. 107(6), с.1-10 (ВАК).

## *Патенты*

9. Привалова Л.И., Клинова С.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Валамина И.Е., Макеев О.Г., Проценко Ю.Л., Никитина Л.В., **Герцен О.П.**, Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А. 2020. «Способ повышения устойчивости организма к комбинированному вредному действию свинца и кадмия» (патент №2712954).

## *Тезисы докладов в сборниках материалов конференций*

10. **Герцен О.П.**, Симанова Ю.А., Набиев С.Р., Никитина Л.В. Селезнева И.С. Влияние ионов свинца на механическую функцию миокарда. // *Физика. Технологии. Инновации. ФТИ* - 2019. [Эл.ресурс]: тезисы докладов VI Международной молодежной

научной конференции, посвященной 70-летию основания Физико-технологического института, Екатеринбург, 20-24 мая 2019.

11. Klinova S., Katsnelson B., Protsenko Y., Lookin O., Balakin A., Nikitina L., **Gerzen O.**, Nabiev S., Minigalieva I., Privalova L., Katsnelson L. Rat myocardium contractility changes associated with a subchronic lead intoxication. Toxicology Letters, 2019. 314 (S1): S277-78 Abstracts of the 55th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX), Helsinki, Finland, September 8–11, 2019. (WoS – Q1 (IF=3.569), SCOPUS – Q1).

12. **Герцен О.П.**, Набиев С.Р., Никитина Л.В. Влияние субхронической свинцовой интоксикации на актин-миозиновое взаимодействие в миокарде различных отделов сердца крыс. // III молодежная школа-конференция «Молекулярные механизмы регуляции физиологических функций»: сборник. – М.: Издательство «Наука», 2019. – с.9-10.

13. **Герцен О.П.**, Набиев С.Р., Симанова Ю.А., Селезнева И.С., Никитина Л.В. Влияние ионов свинца на механическую функцию миокарда левого желудочка на молекулярном уровне // Российский национальный конгресс кардиологов 2019: материалы конгресса. 24-26 сентября 2019, Екатеринбург. С.762.

14. **Герцен О.П.**, Клинова С.В., Симанова Ю.А., Тышова В.О. Механическая функция миокарда на молекулярном уровне в норме и под влиянием субхронической свинцовой интоксикации. Научное сопровождение деятельности учреждений Роспотребнадзора: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Екатеринбург, 23-25 октября 2019 г. / под ред. д-ра мед. наук В.Б. Гурвича. – Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2020. – с.43-45.

15. Клинова С.В., **Герцен О.П.**, Лисин Р.В., Бутова К.А., Чернышов И.Н., Рябова Ю.В. Экспериментальные данные к оценке сравнительной и комбинированной кардиотоксичности свинца и кадмия. Научное сопровождение деятельности учреждений Роспотребнадзора: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Екатеринбург, 23-25 октября 2019 г. / под ред. д-ра мед. наук В.Б. Гурвича. – Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2020. – с.72-74.

16. Привалова Л.И., Сугункова М.П., Минигалиева И.А., Макеев О.Г., Валамина И.Е., Бушуева Т.В., Клинова С.В., Соловьёва С.Н., Шур В.Я., Проценко С.Л., Никитина Л.В., **Герцен О.П.**, Рябова Ю.В., Гурвич В.Б., Кацнельсон Б.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование биологической профилактики как способа повышения устойчивости организма к вредному действию токсических факторов. Научное сопровождение деятельности учреждений Роспотребнадзора: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Екатеринбург, 23-25 октября 2019 г. / под ред. д-ра мед. наук В.Б. Гурвича. – Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 2020. – с.116-118.

17. Симанова Ю.А., **Герцен О.П.**, Тышова В.О., Набиев С.Р., Селезнёва И.С., Никитина Л.В. Региональные различия актин-миозинового взаимодействия в миокарде при хронической свинцовой интоксикации организма крысы. Физика. Технологии. Инновации. ФТИ-2020. [Электронный ресурс]: тезисы докладов VII Международной молодежной научной конференции, посвященной 100-летию Уральского федерального университета, Екатеринбург, 18-22 мая 2020г./отв. за вып. А.В.Ищенко. – Екатеринбург: УрФУ, 2020.

18. Тышова В.О., **Герцен О.П.**, Симанова Ю.А., Набиев С.Р., Селезнёва И.С., Никитина Л.В. Актин-миозиновое взаимодействие в миокарде правого желудочка при комбинированной хронической интоксикации организма солями свинца и кадмия. Физика. Технологии. Инновации. ФТИ-2020. [Электронный ресурс]: тезисы докладов VII Международной молодежной научной конференции, посвященной 100-летию Уральского федерального университета, Екатеринбург, 18-22 мая 2020г./отв. за вып. А.В.Ищенко. – Екатеринбург: УрФУ, 2020.



19. Симанова Ю.А., Герцен О.П., Тышова В.О., Селезнёва И.С., Никитина Л.В. Изменение сократительной функции правого желудочка при хронической интоксикации солями свинца различной концентрации. Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург: ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ, 2020. – С.579-581

20. Тышова В.О., Герцен О.П., Симанова Ю.А., Набиев С.Р., Селезнёва И.С., Никитина Л.В. Свинцово-кадмиевая интоксикация: влияние на актин-миозиновое взаимодействие в миокарде правого желудочка и пути коррекции. Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии: Материалы очных докладов Международной научной конференции (18–21 ноября 2020 г., Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия) / под ред. Т. В. Глухаревой, Ю. И. Нейн, Т. А. Поспеловой, В. А. Бакулева. – Екатеринбург: ИЗДАТЕЛЬСТВО АМБ, 2020. – С.590-592

Эл. почта автора: o.p.gerzen@gmail.com

Адрес для отзывов на автореферат: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, Казанский (Приволжский) федеральный университет, отдел аттестации научно-педагогических кадров, ученому секретарю Диссертационного совета КФУ.03.06 Аникиной Татьяне Андреевне, факс: +7 (843) 238-76-01 эл. почта: tania57vgl@rambler.ru