

УДК [615.9+612.014.46]: 546.43
DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.17

Читать
онлайн



Научная статья

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

Е.В. Дроздова¹, С.И. Сычик¹, В.А. Грынчак¹, С.Н. Рябцева²

¹Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

²Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Республика Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 28

Методологии оценки рисков здоровью и гигиенического нормирования химических веществ не принимают во внимание такую уязвимую группу населения, как лица с хроническими неинфекционными заболеваниями. По данным ВОЗ, для многих стран европейского региона характерны высокие уровни данной патологии, поэтому неучтенность груза заболеваний в популяции может снижать точность проводимых оценок. Однако введение слишком высоких коэффициентов запаса при разработке гигиенических регламентов веществ в различных средах приводит к высокой неопределенности и избыточным ограничениям.

Осуществлены научное обоснование и апробация методологии применения экспериментальных моделей патологии для повышения надежности гигиенического нормирования и точности оценок риска здоровью для чувствительных групп населения при воздействии химических веществ природного генеза. Результаты проведенной апробации применительно к питьевой воде свидетельствуют, что в условиях хронической 6-месячной экспериментальной экспозиции животных модельными веществами их токсическое действие для моделей патологии (спонтанной артериальной гипертензии и экспериментально индуцированной гентамицином нефропатии), в сравнении с классической моделью на здоровых животных, было достоверно более выраженным.

Это позволило рекомендовать использование экспериментальных моделей врожденной и индуцированной патологии животных с учетом органов-мишеней токсического действия изучаемых химических веществ при обосновании гигиенических нормативов, в том числе с учетом рисков здоровью, на этапе установления дозозависимых реакций (определение недействующих и / или пороговых уровней) в дополнение к исследованиям на «здоровых» животных. Наиболее целесообразно применение данного подхода при выполнении следующих условий: 1) объект исследования – химические вещества природного генеза, широко распространенные в окружающей среде вследствие природных особенностей ее формирования; 2) мишенями биологического действия тестируемых веществ являются органы (системы), патология которых широко распространена в популяции (заболевания системы кровообращения, выделительной системы и т.д.).

Ключевые слова: экспериментальные модели патологии, нефропатия, животные со спонтанной гипертензией, оценка рисков, гигиеническое нормирование, чувствительные группы населения, методические подходы, барий, минерализация.

При разработке гигиенических нормативов химических веществ в объектах среды обитания для перехода к регламентируемым значениям от пороговых или недействующих доз (концентраций), полученных по результатам экспериментов на лабораторных животных, математического моделирования или эпидемиологического исследования, использу-

ется коэффициент запаса. При этом предполагается, что коэффициент запаса должен учесть основные виды неопределенностей – внутривидовую, межвидовую и обусловленную качеством исходных данных для нормирования (наличие / отсутствие данных о хронической и специфической токсичности, репротоксичности и иных видах отдаленных эффек-

© Дроздова Е.В., Сычик С.И., Грынчак В.А., Рябцева С.Н., 2022

Дроздова Елена Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе (e-mail: drozdovaev@mail.ru; тел.: 8 (017) 370-50-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3032-0895>).

Сычик Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент, директор (e-mail: rspch@rspch.by; тел.: 8 (017) 347-73-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

Грынчак Виталий Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения (e-mail: grinchakva@gmail.com; тел.: 8 (017) 399-44-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>).

Рябцева Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии» (e-mail: sveta.rjabceva@tut.by; тел.: 8 (017) 357-22-72; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>).

тов, масштабность эксперимента / эпидемиологического исследования). Этот подход широко применяется в национальной, региональной (страны ЕАЭС) и наилучшей международной практике [1, 2].

По данным ряда исследователей, применение для внутривидовой изменчивости консервативного фактора неопределенности, равного 10, может гарантировать учет вариабельности человеческой популяции лишь на 80–95 % с учетом различий в метаболизме ксенобиотиков [3]. Позднее было отмечено, что в данный анализ не были включены некоторые подгруппы населения (не отражено влияние возраста, генетического полиморфизма и т. д.), как и не была учтена большая группа потенциально уязвимых людей, чувствительность которых гораздо выше по сравнению со «средним здоровым взрослым», например, вследствие патологий в работе органа или системы органов, принимающих участие в метаболизме токсичного вещества [4–9]. При учете всех указанных показателей установившееся значение фактора неопределенности 10 в состоянии «защитить» только 60 % населения [10, 11]. Кроме того, человек для лечения хронических заболеваний может длительное время принимать лекарственные препараты, которые могут существенно изменять прямую и косвенную реакцию организма на химическое воздействие¹ [12, 13]. Предсуществующие почечные болезни, несомненно, играют важную роль в возникновении нефротоксических нарушений. Эксперименты на лабораторных животных убедительно показали, что часто встречающиеся болезни человека (гипертензия, почечная недостаточность и ишемия почки) усиливают нефротоксическое действие циклоспорина и бактериальных эндотоксинов. Однако в научной литературе очень мало данных о реальной прогностической значимости клинических наблюдений и результатов экспериментов на лабораторных животных. Изучение токсичности химических веществ обычно проводят на здоровых лабораторных животных, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на такие уязвимые группы населения, как болеющие хроническими неинфекционными заболеваниями и / или принимающие на постоянной основе лекарственные препараты.

В последние годы проводилось много исследований, целью которых являлось обоснование методических подходов к оптимизации выбора факторов внутривидовой и межвидовой неопределенности при установлении адекватных коэффициентов запаса. Например, разработаны так называемые химически-специфические корректирующие факторы или кофакторы (chemical-specific adjustment factors – CSAFs), учитывающие данные токсикокинетики и

токсикодинамики химического вещества и его метаболитов в организме [14, 15]. Применение CSAFs уже формализовано в международных рекомендациях и внедрено в практику оценки риска² [16], однако данный подход также учитывает лишь оптимальные условия работы «здоровых» органов.

Следовательно, при оценке рисков здоровью от воздействия химического фактора и гигиеническом нормировании такая уязвимая группа населения, как лица с хроническими заболеваниями, не учитывается вовсе. При этом для Республики Беларусь, как и для большинства стран региона ВОЗ-Евро, характерны глобальные тенденции в состоянии здоровья населения – избыточность неинфекционной хронической заболеваемости, на долю которой приходится 86 % смертности и 77 % бремени в общей заболеваемости. К приоритетным относят заболевания системы кровообращения и онкологические заболевания, возникновение которых этиологически потенциально может быть связано с воздействием химического фактора [17].

Неучтенность груза заболеваний в популяции снижает точность оценок риска здоровью и гигиенического нормирования на основе классического подхода. В то же время введение слишком высоких коэффициентов запаса при разработке предельно допустимых концентраций веществ в различных средах приводит к высокой неопределенности и избыточным ограничениям. Примером может служить проблема невозможности использования в питьевых целях воды отдельных источников в связи присутствием в составе веществ природного происхождения в концентрациях свыше «жестких» нормативов и необходимостью значительных затрат на водоподготовку (барий).

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что повышение надежности гигиенического нормирования и точности оценки рисков здоровью при воздействии химических веществ с учетом чувствительных групп населения является актуальным направлением и представляет особый интерес при обосновании гигиенических нормативов для химических веществ природного происхождения, присутствующих в объектах среды обитания в повышенных концентрациях в связи с региональными особенностями.

В настоящей работе нами предложен новый методический подход для снижения неопределенностей, связанных с недоучтенностью потенциально более высокой чувствительности уязвимой группы населения (люди, страдающие хроническими неинфекционными заболеваниями либо принимающие на постоянной основе определенные группы лекарственных препаратов), при оценке рисков здоровью

¹ Мясников А.Л. Патогенез гипертонии // Гипертония военного времени. – Л.: МСУ ВМФ, 1945. – С. 4–16.

² Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. – Geneva: World Health Organization, 2005. – 96 p.

от воздействия химических веществ природного происхождения и их гигиенической регламентации.

Известно, что экспериментальные модели патологии, в том числе спонтанно-гипертензивные крысы (SHR), достаточно давно используются для оценки фармакологических свойств лекарственных препаратов [18–24] и изучения влияния некоторых видов пищевых продуктов на развитие патологии [25, 26]. Нашли они применение и в отдельных токсикологических исследованиях: модель артериальной гипертензии для оценки малых доз поллютантов в атмосферном воздухе или острого воздействия малых доз этанола [27, 28]. Однако методология системного использования моделей патологии при оценке рисков здоровью и обосновании гигиенических нормативов химических веществ в объектах среды обитания отсутствует.

Цель исследования – научно обосновать и апробировать методологию применения экспериментальных моделей патологии животных, учитывающих основные органы-мишени и механизм биологического действия изучаемых веществ, для повышения надежности гигиенического нормирования и точности оценок риска здоровью для чувствительных групп населения при воздействии веществ природного генеза.

Для достижения поставленной цели были реализованы следующие задачи:

1) изучить существующие экспериментальные модели патологии (на примере моделей артериальной гипертензии и нефропатии) и обосновать их выбор для последующей экспериментальной апробации применения при гигиеническом нормировании и оценке рисков здоровью (на примере питьевой воды и модельных химических показателей, типичных для гидрогеохимических условий республики);

2) провести изучение и дать сравнительную оценку биологического действия модельных химических показателей при различных уровнях экспозиции на здоровых животных (усредненная или стандартизованная модель) и экспериментальных моделях патологии (модели группы риска);

3) обосновать методические подходы применения экспериментальных моделей патологии для гигиенической регламентации химических веществ природного происхождения на основе оценки рисков здоровью с учетом чувствительных групп населения.

Материалы и методы. В рамках настоящего исследования для отработки предложенных методических подходов на основании проведенного анализа с учетом комплекса критериев был обоснован выбор двух экспериментальных моделей патологии – артериальной гипертензии (спонтанной) и нефропатии (экспериментально индуцированной гентамицином).

Выбор модельного вещества (барий) и обобщенного показателя (общая минерализация) осуществлялся на основе следующих критериев: 1) актуальность с позиций регионального гигиенического нормирования – широкое их присутствие в питьевой воде на территории республики вследствие природных особенностей формирования подземных водоносных горизонтов; 2) сердечно-сосудистая и выделительная системы являются мишенями при воздействии модельных веществ, их биологическое действие доказано в многочисленных экспериментах, а пороговые эффекты учитывались при обосновании национальных и зарубежных нормативов безопасности и рекомендуемых ВОЗ значений³; 3) неинфекционная патология органов (систем), являющихся мишенью биологического действия для данных веществ, широко распространена в популяции.

В ходе апробации предложенных моделей лабораторных животных в хроническом эксперименте длительностью 6 месяцев выпаивали в свободном питьевом режиме водой, содержащей модельные вещества в различных концентрациях. Концентрации обосновывались с учетом токсиметрических параметров, использовавшихся при разработке нормативов изучаемых веществ на национальном и международном уровнях, – концентрации недействующие и заведомо оказывающие биологическое действие на организм здоровых лабораторных животных: вода с содержанием бария 1,3 и 70 мг/л и с уровнем минерализации 1 500 и 10 000 мг/л соответственно.

Для отработки экспериментальных моделей патологии формировали пять групп по 10 самцов белых рандомбредных крыс в каждой, при этом контрольная группа получала воду в свободном питьевом режиме в неограниченном количестве, а остальные четыре экспериментальные группы – воду с соответствующим содержанием модельных веществ (группы «Контроль», «Ba 1,3», «Ba 70», «M 1 500», «M 10 000») – классическая модель.

³ Guidelines for Drinking-water Quality. – 4th ed. with add. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 631 p.; Barium in Drinking Water: Guideline Technical Document for Public Consultation [Электронный ресурс] // Health Canada. – 2018. – 52 p. – URL: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/programs/consultation-barium-drinking-water/document-eng.pdf> (дата обращения: 20.11.2021); Barium in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2016. – 21 p. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/barium-background-jan17.pdf?sfvrsn=9a2355a1_4 (дата обращения: 20.11.2021); Toxicological profile for barium and barium compounds [Электронный ресурс] // US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – 2007. – 231 p. – URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf> (дата обращения: 20.11.2021); Barium and Compounds. CASRN 7440-39-3 [Электронный ресурс] // US Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. – 2005. – 34 p. – URL: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0010_summary.pdf (дата обращения: 20.11.2021).

При моделировании нефропатии предварительно лабораторным животным, сформированным в пять групп по 10 крыс в каждой, внутривенно вводили гентамицин в течение 10 дней в дозе 70 мг/кг/день. После развития нефропатии одна группа («Контроль») получала воду в неограниченном количестве, а остальные четыре экспериментальные группы – воду с соответствующим содержанием модельных веществ в свободном питьевом режиме (группы «Контроль E1NP», «E1NP Ba 1,3», «E1NP Ba 70», «E1NP M 1 500», «E1NP M 10 000») (модель экспериментально-индуцированной нефропатии (E1NP)).

Для апробации модели артериальной гипертензии были сформированы три группы по 10 самцов крыс линии SHR (крысы со спонтанной гипертензией), у которых было установлено стойкое повышение артериального давления. Контрольная и две опытные группы получали в неограниченном количестве исходную воду и воду с концентрациями бария 1,3 и 70 мг/л соответственно (группы «Контроль SHR», «SHR Ba 1,3», «SHR Ba 70») (модель артериальной гипертензии – «Модель АГ»).

В экспериментах использовали самцов рандомизированных белых крыс из вивария государственного предприятия «НПЦГ» и крыс линии SHR из вивария ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» после двухнедельного карантинного содержания. Для экспериментов отбирались активные животные, хорошо поедающие корм, с гладким и блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, которых содержали на стандартном рационе вивария.

Воду с заданными концентрациями бария (Ba) и минерализации (M) готовили путем разведения в воде в необходимых пропорциях порошка 2-водного бария хлорида (ЗАО «ВЕКТОН», Россия, ГОСТ 4108-72) и минеральной добавки «Северянка» (ООО «Эко-Проект», Россия) соответственно.

На протяжении всего шестимесячного хронического эксперимента животных ежедневно взвешивали и ежедневно оценивали уровень водопотребления, клинические проявления интоксикации и гибель. Для определения развития критического эффекта – гипертензии – у всех крыс до начала и по окончании эксперимента измеряли систолическое (АДс) и диастолическое артериальное давление (АДд), частоту сердечных сокращений (ЧСС) с применением системы неинвазивного измерения кровяного давления грызунов «Систола» и платформы «Флогистон» производства ООО «Нейроботикс», Россия.

При аутопсии после одномоментной декапитации белых крыс определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов. Для изучения морфофункционального состояния организма экспериментальных животных оценивали: биохимические показатели сыворотки крови (мочевина, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), холестерин, гам-

ма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), альбумин, креатинин, общий билирубин и белок, α -амилаза, глюкоза, мочевая кислота, липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВН), фосфор, железо и магний) и показатели мочевыделительной системы с помощью автоматического биохимического анализатора Accent 200, Польша; морфофункциональный состав периферической крови методом проточной цитометрии с использованием гематологического анализатора Mythic18, Швейцария; морфологическое строение внутренних органов животных с применением общепринятых методов.

Обращение с лабораторными животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики⁴.

Полученные в опытах данные подвергали статистической обработке принятыми в медико-биологических исследованиях методами параметрического и непараметрического анализа с использованием компьютерных программ Statistica 10, MS Excel. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. О развитии модельной патологии – хронической нефропатии – свидетельствовали функциональные изменения у лабораторных животных группы «Контроль E1NP» относительно белых крыс, не получавших гентамицин («Контроль»), в виде статистически значимого снижения в крови концентрации фосфора на 13,5 %, ЛПНП – в 1,9 раза, мочевины – в 2,3 раза ($p < 0,001$), общего белка – на 16,9 % ($p < 0,01$), альбумина – на 18,1 % ($p < 0,003$), увеличения мочевой кислоты – на 29,8 % ($p < 0,04$), креатинина – на 25,4 %, глюкозы – на 22,9 %, АСТ – на 13,6 % ($p < 0,001$), АЛТ – на 43,9 % ($p < 0,007$), а также снижения суточного диуреза на 19,1 % ($p < 0,004$), разнонаправленных сдвигов белкового и минерального обменов в виде повышенной экскреции общего белка – в 1,2 раза ($p < 0,008$), снижения концентрации фосфора в 2,3 раза, магния – в 2,6 раза, мочевины и креатинина – в 1,4 и 1,3 раза в моче соответственно (при $p < 0,001$). Также отмечалось повышение уровня лейкоцитов на 12,1 %, в том числе нейтрофилов – на 20,0 %, моноцитов – в 2,2 раза, эозинофилов – на 29,3 % и базофилов – в 1,4 раза ($p < 0,01$) у животных с индуцированной нефропатией относительно контрольной группы животных.

Анализ результатов исследований при экспозиции модельными веществами показал, что на протяжении хронического эксперимента у животных всех 13 экспериментальных групп не наблюдалось существенных изменений в общем состоянии, объем водопотребления оставался на уровне контрольных значений. Ежедневная доза для лабораторных животных, получавших растворы бария в концентрациях 1,3 и 70 мг/л, при пересчете на массу тела составила соответственно 0,05 и 2,7–2,9 мг/кг (табл. 1).

⁴ Guide for the care and use of laboratory animals. – Washington, D.C.: National Academies Press, 1996. – 154 p.

Таблица 1

 Полученная доза и объем водопотребления крыс при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, $Me (P_{25}-P_{75})$

Животные	Группы сравнения	Показатель, единицы измерения	
		Водопотребление, мл	Доза, мг/кг в день
Белые крысы	«Контроль»	84,6 (71,4–97,8)	–
	«Ba 1,3»	84,8 (71,6–98,0)	0,05 (0,05–0,05)
	«Ba 70»	84,7 (71,5–97,9)	2,70 (2,68–2,72)
	«M 1 500»	84,6 (71,4–97,8)	–
	«M 10 000»	85,0 (71,8–98,2)	–
Белые крысы с нефропатией (EINP)	«Контроль EINP»	85,2 (71,9–98,3)	–
	«EINP Ba 1,3»	85,0 (71,7–98,0)	0,05 (0,05–0,05)
	«EINP Ba 70»	85,3 (72,0–98,3)	2,71 (2,57–2,75)
	«EINP M 1500»	91,6 (72,8–103,5)	–
	«EINP M 10 000»	84,5 (78,1–97,1)	–
Крысы линии SHR	«Контроль SHR»	105,0 (91,7–120,7)	–
	«SHR Ba 1,3»	106,3 (93,0–119,3)	0,05 (0,05–0,06)
	«SHR Ba 70»	107,4 (94,1–120,4)	2,91 (2,68–3,17)

Изучение функциональных показателей лабораторных животных по окончании эксперимента позволило установить статистически значимые нарушения работы ряда систем и органов. Показано, что хроническое употребление животными воды с концентрацией бария 70 мг/л способствует статистически значимому повышению артериального давления (как систолического, так и диастолического) для всех моделей: у белых крыс: АДс – на 5,5 % ($p < 0,003$) и АДд – на 9,4 % ($p < 0,009$), у животных с индуцированной нефропатией: АДс – на 9,7 % ($p < 0,001$) и АДд – на 9,3 % ($p < 0,005$), у гипертензивной линии крыс: АДс – на 14,8 % ($p < 0,003$) и АДд – на 18,6 % ($p < 0,02$) (табл. 2). Наиболее выражено развитие гипертензии при экспозиции барием 70 мг/л у животных линии SHR – артериальное давление в среднем повышается на 30 мм рт. ст., причем наиболее выражено повышение АДд. В то же время ЧСС во всех опытных группах оставалась без изменений.

В экспериментальных условиях при хронической экспозиции барием в концентрации 70 мг/л в питьевой воде выявлено статистически значимое увеличение массы тела белых крыс, крыс с нефропатией и гипертензией на 2,8 % ($p < 0,003$), 6,1 % ($p < 0,02$) и 5,1 % ($p < 0,01$) соответственно на фоне отсутствия изменений прироста массы тела остальных опытных групп по сравнению с контрольными данными.

Экспозиция животных с почечной недостаточностью и без патологии почек барием в концентрации 70 мг/л способствовала развитию лейкоцитоза, выраженного в увеличении лейкоцитов и нейтрофилов на 19,9 и 32,0 % ($p < 0,003$), в сравнении с контрольными крысами, и на 14,6 и 16,7 % ($p < 0,01$) соответственно относительно контрольной группы с нефропатией. Также отмечено снижение уровня тромбоцитов на 10,9 % ($p < 0,006$), содержания гемоглобина в эритроцитах – на 7,2 % ($p < 0,001$), что определило понижение его в крови опытных крыс на 4,2 % ($p < 0,001$), по сравнению с контрольными животными с нефропатией.

Токсическое действие бария на животных с нефропатией проявлялось более выраженным снижением в крови общего белка на 12,5 % ($p < 0,006$), повышением концентрации креатинина на 5,0 % ($p < 0,001$). Изменения в сыворотке крови при экспозиции лабораторных животных с модельной патологией растворами с минерализацией 10 000 мг/л проявлялись нарушением минерального обмена в виде статистически значимого снижения содержания фосфора и магния на 19,7 и 12,5 % соответственно, а также мочевой кислоты – в 2,2 раза, по сравнению с контрольной группой белых крыс, получавших гентамицин.

Воздействие бария в концентрации 70 мг/л у лабораторных животных линии SHR также инициировало развитие признаков слабовыраженного лейкоцитоза, но при отсутствии иных статистически значимых изменений морфофункциональных показателей крови крыс линии SHR (табл. 3).

Со стороны биохимических показателей крови при экспозиции барием в концентрации 70 мг/л контрольной группы белых крыс и крыс линии SHR выявлено снижение содержания общего белка на 20,7 % ($p < 0,004$) и 16,2 % ($p < 0,001$), увеличение АСТ на 21,4 % ($p < 0,001$) и 10,6 % ($p < 0,003$) соответственно. Следует отметить разнонаправленные сдвиги минерального обмена у гипертензивных крыс, получавших барий в концентрации 70 мг/л, в виде повышения содержания в сыворотке крови фосфора на 25,7 % ($p < 0,001$) и снижения магния на 7,8 % ($p < 0,02$).

Хроническое воздействие бария в концентрации 70 мг/л инициировало развитие признаков протеинурии, которые были более выражены при воздействии на животных с нефропатией. У спонтанно-гипертензивных крыс, в отличие от других животных, при воздействии бария в концентрации 70 мг/л в моче выявлены статистически значимые нарушения минерального обмена и азот-содержащих продуктов белкового обмена (табл. 4).

Таблица 2

Артериальное давление и ЧСС крыс линии SHR при воздействии растворов с различными уровнями бария в хроническом эксперименте, $Me (P_{25}-P_{75})$

Группа	Показатель артериального давления, единицы измерения					
	исходная			6 месяцев		
	АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
«Контроль SHR»	140 (138–144)	123 (118–125)	484 (471–490)	189 (177–201)	167 (160–190)	534 (520–556)
«SHR Ba 1,3»	142 (133–147)	122 (113–123)	483 (473–491)	189 (184–202)	175 (163–186)	544 (532–555)
«SHR Ba 70»	145 (139–148)	123 (111–129)	486 (479–491)	217 (210–226) *	198 (193–206) *	534 (528–545)

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,02$.

Таблица 3

Морфофункциональные показатели крови крыс линии SHR при воздействии растворов с различными уровнями бария в хроническом эксперименте, $Me (P_{25}-P_{75})$

Показатель, единицы измерения	Группа, уровень воздействия, мг/л		
	«Контроль»	«Ba 1,3»	«Ba 70»
Лейкоциты, 10^9 кл/л	14,2 (13,6–14,9)	14,5 (12,9–15,5)	16,7 (15,9–17,2) *
Нейтрофилы, 10^9 кл/л	2,7 (2,5–2,9)	2,6 (2,4–2,8)	3,2 (2,9–3,5) *
Лимфоциты, 10^9 кл/л	9,4 (8,5–10,2)	9,1 (8,4–9,9)	9,3 (8,3–9,9)
Моноциты, 10^9 кл/л	1,2 (0,9–1,6)	1,0 (0,7–1,5)	1,1 (0,9–1,3)
Эозинофилы, 10^9 кл/л	0,87 (0,80–0,91)	0,87 (0,81–0,91)	0,89 (0,83–0,95)
Базофилы, 10^9 кл/л	0,18 (0,11–0,19)	0,17 (0,16–0,20)	0,18 (0,15–0,21)
Эритроциты, 10^{12} кл/л	8,2 (8,0–8,4)	8,1 (8,0–8,3)	8,1 (7,9–8,6)
Концентрация гемоглобина, г/л	142 (139–143)	140 (139–141)	143 (142–143)
Гематокрит, л/л	0,39 (0,37–0,41)	0,38 (0,37–0,39)	0,39 (0,39–0,40)
Средний объем эритроцита, фл	51,4 (51,0–51,8)	51,1 (50,2–51,7)	51,5 (49,8–52,1)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,3 (18,1–18,7)	18,3 (18,1–18,7)	18,5 (17,8–18,7)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	363 (362–364)	363 (362–364)	364 (362–368)
Тромбоциты, 10^9 кл/л	849 (823–935)	853 (729–1015)	863 (844–900)
Средний объем тромбоцита, фл	6,2 (6,1–6,3)	6,2 (6,1–6,3)	6,3 (6,1–6,3)

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,001$.

Таблица 4

Показатели функционального состояния почек крыс линии SHR при воздействии растворов с различными уровнями бария в хроническом эксперименте, $Me (P_{25}-P_{75})$

Показатель, единицы измерения	Группа, уровень воздействия, мг/л		
	«Контроль»	«Ba 1,3»	«Ba 70»
Общий белок, г/л	5,4 (5,2–6,0)	5,6 (5,4–5,8)	6,6 (6,1–7,0) *
Фосфор, мМоль/л	33,9 (22,5–43,0)	33,3 (28,7–38,3)	17,9 (14,8–20,0) *
Железо, мкМоль/л	17,4 (17,1–17,5)	17,3 (16,4–17,5)	17,3 (16,4–18,7)
Магний, мМоль/л	0,87 (0,54–0,98)	0,92 (0,81–1,00)	0,51 (0,46–0,54) *
Мочевина, мМоль/л	251 (230–329)	232 (213–258)	192 (177–224) *
Мочевая кислота, мкМоль/л	3700 (3303–3706)	3568 (3310–3689)	2916 (2791–3048) *
α -амилаза, Ед/л	1185 (986–1234)	1197 (1074–1293)	1134 (1026–1247)
Креатинин, мкМоль/л	5244 (3480–6476)	5305 (4848–5935)	2753 (2359–3073) *
Глюкоза, мМоль/л	0,99 (0,83–1,05)	1,02 (0,97–1,07)	0,92 (0,82–0,98)
Диурез, л ³ /сут	13,8 (13,0–14,1)	14,4 (14,0–15,2)	13,6 (13,1–13,9)
pH, ед. pH	7,1 (7,0–7,2)	6,9 (6,7–7,0)	7,0 (6,7–7,2)

Примечание: * – статистически значимые различия при $p < 0,01$.

Изменения со стороны показателей функционального состояния почек отсутствовали при экспозиции белых крыс питьевой водой с минерализацией 1500 мг/л, в то время как питьевая вода с минерализацией 10 000 мг/л способствовала развитию функциональных нарушений мочевыделительной системы в виде статистически значимого снижения в моче содержания фосфора и магния на 42,4 и 35,7 % соответственно и повышенной экскреции мочевины, которые усиливались у лабораторных животных с хронической нефропатией. Обращает на себя внимание снижение выведения α -амилазы на 19,4 % ($p < 0,01$) с мочой, по сравнению с контрольными данными белых крыс с патологией почек.

Анализ ОКМ внутренних органов контрольных лабораторных животных через 6 месяцев после введения гентамицина показал увеличение массы печени на 5,3 % ($p < 0,02$) и желудка – на 16,4 % ($p < 0,001$), снижение ОКМ почек на 6,8 % ($p < 0,03$). Статистически значимо увеличивалась масса сердца во всех группах животных (у крыс линии SHR и с нефропатией, белые крысы без патологии почек) при воздействии водных растворов с минерализацией 10 000 мг/л и концентрацией бария 70 мг/л. Также барий в концентрации 70 мг/л способствовал снижению ОКМ печени и желудка на 6,8 % ($p < 0,04$) и 21,2 % ($p < 0,001$) соответственно у животных с нефропатией, а минерализация 10 000 мг/л – снижению массы желудка на 20,0 % при $p < 0,001$.

Указанные изменения относительных коэффициентов масс, а также функциональные нарушения внутренних органов опытных животных подтверждаются морфологическими исследованиями. Так, после хронической экспозиции барием в концентрации 70 мг/л в органах белых крыс наблюдались очагово-диффузные слабовыраженные дистрофические изменения миокарда, признаки миокардита, очаговый хронический гепатит со слабовыраженной дистрофией гепатоцитов (1/3 части от периферии долек), пиелит и умеренно выраженные дистрофические и некробиотические изменения эпителия проксимальных канальцев почек. После хронического воздействия растворов с минерализацией 10 000 мг/л в органах опытных животных отмечены признаки повреждения почек, сердца и печени (очагово-диффузные дистрофические изменения миокарда и миокардит, очаговый хронический гепатит с дистрофией гепатоцитов 2/3 части периферии долек, пиелит и очаговые дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев почек, хронический слабовыраженный активный атрофически-гиперпластический гастрит).

После введения гентамицина в группе лабораторных животных «Контроль EINP» по окончании опыта со стороны внутренних органов установлены: слабовыраженная дистрофия печени и почек, признаки пиелита на фоне поражения клубочков и признаки гепатита без патологических изменений в сердце и желудке. Однако при экспозиции барием

в концентрации 1,3 мг/л в органах белых крыс выявлены слабовыраженные нарушения в виде изменений в почках в сочетании с пиелитом. Токсическое действие на сердце и желудок не установлено. После воздействия бария в концентрации 70 мг/л выявлены выраженные изменения в почках, поражение сердечной мышцы с развитием миокардита, умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов. В желудке наблюдался хронический активный гастрит с признаками гиперплазии и атрофии эпителия желез. Минерализация воды 1500 мг/л в органах опытных животных с нефропатией инициировала слабовыраженную дистрофию гепатоцитов, признаки гепатита, слабовыраженные изменения в почках без токсического поражения сердца и желудка, в то время как после экспозиции крыс растворами с минерализацией 10 000 мг/л установлены умеренные проявления поражения сердечной мышцы и почек, признаки развития пиелита, миокардита, умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов, а также хронический активный гастрит с гиперплазией и атрофией желез в сочетании с гиперсекрецией эпителия.

При хронической экспозиции крыс линии SHR барием в воде в концентрации 1,3 мг/л в органах опытных животных признаки токсического воздействия на сердце, печень и желудок отсутствовали, отмечались незначительные изменения со стороны эпителия проксимальных канальцев почек, характерные для данных лабораторных животных. После выпаивания гипертензивных крыс барием в концентрации 70 мг/л в почках отмечались выраженные изменения эпителия проксимальных канальцев, развитие гломерулонефрита и пиелита, выявлены умеренно выраженные признаки повреждения печени и сердца. В желудке наблюдался хронический активный гастрит с признаками как гиперплазии и атрофии желез, так и гиперсекреции и десквамации эпителия.

Таким образом, результаты проведенной апробации свидетельствуют, что в условиях хронической шестимесячной экспериментальной экспозиции животных модельными веществами их токсическое действие для экспериментальных моделей патологии (спонтанной артериальной гипертензии и экспериментально индуцированной гентамицином нефропатии), в сравнении с классической моделью на здоровых животных, было достоверно более выраженным. О развитии патологии у животных в хроническом эксперименте при воздействии изучаемых веществ в заведомо действующих концентрациях свидетельствовали морфофункциональные нарушения мочевыделительной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем. Токсическое действие бария в концентрации 70 мг/л проявлялось развитием лейкоцитоза, нарушением белкового обмена, повышением артериального давления, морфологическими изменениями сердца с увеличением его массы, а также признаками хронического гепатита, пиелита, дистрофическими изменениями эпителия про-

ксимальных канальцев почек. Экспозиция белых крыс водой с минерализацией 10 000 мг/л обусловила нарушение минерального и белкового обменов, развитие слабо выраженных признаков повреждения почек, сердца и печени. Концентрации 1,3 мг/л бария и 1500 мг/л минерализации в условиях хронического эксперимента на крысах могут быть приняты в качестве недействующих.

Выводы. Предложены методические подходы применения экспериментальных моделей патологии для оценки рисков здоровью и гигиенической регламентации химических веществ с учетом чувствительных групп населения (болеющие хроническими неинфекционными заболеваниями либо принимающие на постоянной основе определенные группы лекарственных препаратов). При апробировании методологии применительно к питьевой воде в хроническом эксперименте на моделях спонтанной артериальной гипертензии и экспериментально индуцированной хронической нефропатии и модельных химических показателях, типичных для водоносных горизонтов Республики Беларусь (барий и общая минерализация), было подтверждено предположение о достоверно большей восприимчивости и чувствительности моделей патологии к токсическому действию химических веществ в сравнении с классической моделью на «здоровых» животных.

Полученные результаты позволили рекомендовать использование экспериментальных моделей врожденной и индуцированной патологии животных с учетом органов-мишеней токсического действия химических веществ при обосновании гигиенических нормативов с учетом рисков здоровью на этапе изучения дозозависимых реакций (определение недействующих и / или пороговых уровней экспозиции) в дополнение к классическим исследованиям на «здоровых» животных. Наиболее целесообразно применение данного подхода при выполнении сле-

дующих условий: 1) объект исследования – химические вещества природного генеза, широко распространенные в окружающей среде вследствие природных особенностей ее формирования; 2) мишенями биологического действия тестируемых веществ являются органы (системы), патология которых широко распространена в популяции (заболевания системы кровообращения, выделительной системы и т.д.).

Изучение биологических эффектов веществ с установлением недействующих концентраций (доз) для опорных эффектов в хроническом эксперименте на моделях патологии животных, выбранных с учетом органов-мишеней их токсического действия, в дополнение к классическому эксперименту на «здоровых» животных позволит повысить точность результатов оценки риска здоровью и надежность гигиенических регламентов содержания вещества в объектах среды обитания для чувствительных групп населения. Это может быть использовано как «усиление» доказательной базы при актуализации гигиенических нормативов химических веществ в средах с учетом региональных особенностей в сторону их «смягчения» (risk-based-нормирование).

Предложенные методические подходы формализованы в инструкции по применению «Метод гигиенического нормирования химических веществ в питьевой воде по критерию риска здоровью».

Финансирование. Исследование выполнено в рамках гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М20-071 «Экспериментальные модели патологии в оценке рисков воздействия химических факторов на здоровье чувствительных групп населения».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government. – Leicester: Institute for Environment and Health, 2003. – 73 p.
2. Шур П.З., Хасанова А.А. Аналитический обзор подходов к обеспечению безопасности при обосновании гигиенических нормативов содержания химических веществ в атмосферном воздухе // Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 156–167. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15
3. Calabrese E.J. Uncertainty factors and interindividual variation // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1985. – Vol. 5, № 2. – P. 190–196. DOI: 10.1016/0273-2300(85)90032-7
4. Hattis D., Erdreich L., Ballew M. Human variability in susceptibility to toxic chemicals – a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers // Risk Anal. – 1987. – Vol. 7, № 4. – P. 415–426. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1987.tb00479
5. Dourson M.L., Felter S.P., Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 108–120. DOI: 10.1006/rtph.1996.0116
6. Scheuplein R., Charnley G., Dourson M.L. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: I. Biological basis // Reg. Toxicol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 429–447. DOI: 10.1006/rtph.2002.1558
7. Dourson M.L., Charnley G., Scheuplein R. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: II. Risk and regulation // Reg. Toxicol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 35, № 3. – P. 448–467. DOI: 10.1006/rtph.2002.1559
8. Approaches for assessing risks to sensitive populations: lessons learned from evaluating risks in the pediatric population / R.N. Hines, D. Sargent, H. Autrup, L.S. Birnbaum, R.L. Brent, N.G. Doerr, E.A. Cohen Hubal, D.R. Juberg [et al.] // Toxicol. Sci. – 2010. – Vol. 113, № 1. – P. 4–26. DOI: 10.1093/toxsci/kfp217
9. Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose / L.T. Haber, A. Maier, P.R. Gentry, H.J. Clewell, M.L. Dourson // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 35, № 2 (Pt 1). – P. 177–197. DOI: 10.1006/rtph.2001.1517

10. Data derived extrapolation factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA) / M.L. Dourson, B. Gadagbui, C. Onyema, P.M. McGinnis, R.G. York // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 110. – P. 104502. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104502
11. Data derived Extrapolation Factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA) / M.L. Dourson, B. Gadagbui, C. Onyema, P.M. McGinnis, R.G. York // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 108. – P. 104446. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104446
12. Грынчак В.А., Сычик С.И. Особенности токсического действия пластификатора диизоноилфталата на экспериментальных моделях // *Гигиена и санитария.* – 2018. – Т. 97, № 5. – С. 474–477. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-474-477
13. Dorne J.L.C.M. Human variability in hepatic and renal elimination: implications for risk assessment // *Journal of Applied Toxicology.* – 2007. – Vol. 27, № 5. – P. 411–420. DOI: 10.1002/jat.1255
14. A new approach method for characterizing inter-species toxicodynamic variability / S.D. Burnett, M. Karmakar, W.J. Murphy, W.A. Chiu, I. Rusyn // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 2021. – Vol. 84, № 24. – P. 1020–1039. DOI: 10.1080/15287394.2021.1966861
15. Evolution of chemical-specific adjustment factors (CSAF) based on recent international experience; increasing utility and facilitating regulatory acceptance / V.S. Bhat, M.E.B. Meek, M. Valcke, C. English, A. Boobis, R. Brown // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2017. – Vol. 47, № 9. – P. 729–749. DOI: 10.1080/10408444.2017.1303818
16. Murray F.J., Schlegel C.E. Comparison of Risk Assessments of Boron: Alternate Approaches to Chemical-Specific Adjustment Factors // *Human and Ecological Risk Assessment.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 57–68. DOI: 10.1080/10807030490280954
17. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns [Электронный ресурс] // *World Health Organization.* – 2016. – 13 p. – URL: <http://www.who.int/ipcs/publications/chemicals-public-health-impact/en/> (дата обращения: 19.12.2021).
18. Possible involvement of descending serotonergic systems in antinociception by centrally administered elcatonin in mice / H. Nakamoto, Y. Soeda, T. Seki, T. Watanabe, M. Satoh // *Biol. Pharm. Bull.* – 1999. – Vol. 22, № 7. – P. 691–697. DOI: 10.1248/bpb.22.691
19. Nifedipine and arotinolol in combination for accelerated-malignant hypertension: results of one year follow-up / H. Nakamoto, H. Nemoto, S. Sugahara, H. Okada, H. Suzuki // *Hypertens. Res.* – 1999. – Vol. 22, № 2. – P. 75–80. DOI: 10.1291/hyres.22.75
20. Nakamoto H., Hasegawa M. Targeted inactivation of the gene *psaK* encoding a subunit of photosystem I from the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 // *Plant Cell Physiol.* – 1999. – Vol. 40, № 1. – P. 9–16. DOI: 10.1093/oxfordjournals.pcp.a029479
21. Журавлев Д.А. Модели артериальной гипертензии. Спонтанно-гипертензивные крысы // *Артериальная гипертензия.* – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 721–723. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-721-723
22. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats // *Jpn. Circ. J.* – 1963. – Vol. 27. – P. 282–293. DOI: 10.1253/jcj.27.282
23. Динамика артериального давления и количественных показателей эритроцитов у крыс SHR в ранние сроки формирования артериальной гипертензии / М.Б. Плотников, О.И. Алиев, А.М. Анищенко, А.В. Сидехменова, А.Ю. Шаманаев, Е.П. Федорова // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2015. – Т. 101, № 7. – С. 822–828.
24. Динамика показателей тромбоцитов, лейкоцитов и функциональной активности эндотелия у молодых крыс линии SHR / А.В. Сидехменова, О.И. Алиев, А.М. Анищенко, А.Ю. Шаманаев, Е.П. Федорова, М.Б. Плотников // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2015. – Т. 30, № 3. – С. 61–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-61-65
25. Применение животных со спонтанной гипертензией для моделирования метаболического синдрома / М.А. Ковалева, М.Н. Макарова, А.И. Селенева, В.Г. Макаров // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 91–94.
26. Effects of high-cholesterol and atherogenic diets on vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats / M. Cappelli-Bigazzi, S. Rubattu, C. Battaglia, R. Russo, I. Enea, G. Ambrosio, M. Chiariello, M. Volpe // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273, № 2. – P. H647–H654. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H647
27. Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats / C.M. Perez, M.S. Hazari, A.D. Ledbetter, N. Haykal-Coates, A.P. Carll, W.E. Cascio, D.W. Winsett, D.L. Costa, A.K. Farraj // *Inhal. Toxicol.* – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. 54–63. DOI: 10.3109/08958378.2014.984881
28. Abdel-Rahman A.A. Alcohol abolishes the hypotensive effect of clonidine in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 24, № 6. – P. 802–807. DOI: 10.1161/01.hyp.24.6.802

Экспериментальные модели хронической патологии животных для оценки рисков здоровью чувствительных групп населения / Е.В. Дроздова, С.И. Сычик, В.А. Грынчак, С.Н. Рябцева // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 2. – С. 185–195. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.17



Research article

EXPERIMENTAL MODELS OF ANIMAL CHRONIC PATHOLOGY IN ASSESSING HEALTH RISKS FOR SENSITIVE POPULATION GROUPS

E.V. Drozdova¹, S.I. Sychik¹, V.A. Hrynychak¹, S.N. Rjabceva²

¹Scientific and Practical Center for Hygiene, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Republic of Belarus

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, 28 Akademicheskaya Str., Minsk, 220072, Republic of Belarus

The methodology for health risk assessment and hygienic standardization of chemicals often neglects such a vulnerable population group as people with chronic non-communicable diseases. According to the data provided by the WHO, the prevalence of such pathologies is high in many European countries; therefore, when a disease burden in a certain population is unaccounted for, this may result in lower accuracy of accomplished assessments. On the other hand, introduction of too conservative safe factors when hygienic standards are being developed for chemicals in various media leads to high uncertainty and excessive limitations.

Our research goal was to provide scientific substantiation for a methodology for using experimental pathology models to improve reliability of hygienic standardization and accuracy of health risk assessments for sensitive population groups (people suffering from non-chronic communicable diseases) under exposure to naturally occurring chemicals. Another goal was to test this methodology by performing a case study on drinking water. The testing results indicate that a chronic 6-month exposure to model substances produced more apparent toxic effects on experimental animals with model pathologies (spontaneous hypertension and experimental histamine-induced nephropathy) in comparison with “healthy” animals.

This allowed us to recommend using experimental models of congenital and induced animal pathology bearing in mind target organs for toxic effects produced by the analyzed chemicals to substantiate hygienic standards, health risks taken into account. This should be done at the stage when dose-dependent reactions are identified (determination of no-effect and / or threshold levels) in addition to studies performed on “healthy” animals. It is most appropriate to use this approach when the following conditions are met: 1) a research object is naturally occurring chemicals that are widely spread in the environment due to its natural formation; 2) pathologies of organs (systems) that are targets for biological effects produced by the tested chemicals are widely spread in a population (circulatory diseases, diseases of the excretory system, etc.).

Keywords: experimental pathology models, nephropathy, spontaneously hypertensive rats, risk assessment, hygienic standardization, sensitive population groups, methodological approaches, barium, total mineralization.

References

1. Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment by UK Government. Leicester, Institute for Environment and Health Publ., 2003, 73 p.
2. Shur P.Z., Khasanova A.A. Analytical review of approaches to providing safety when substantiating hygienic standards for chemicals contents in ambient air. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 2, pp. 156–167. DOI: 10.21668/health.risk/2021.2.15.eng
3. Calabrese E.J. Uncertainty factors and interindividual variation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1985, vol. 5, no. 2, pp. 190–196. DOI: 10.1016/0273-2300(85)90032-7
4. Hattis D., Erdreich L., Ballew M. Human variability in susceptibility to toxic chemicals--a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. *Risk Anal.*, 1987, vol. 7, no. 4, pp. 415–426. DOI: 10.1111/j.1539-6924.1987.tb00479.x
5. Dourson M.L., Felter S.P., Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1996, vol. 24, no. 2, pp. 108–120. DOI: 10.1006/rtp.1996.0116

© Drozdova E.V., Sychik S.I., Hrynychak V.A., Rjabceva S.N., 2022

Elena V. Drozdova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director for Science (e-mail: drozdovaev@mail.ru; tel.: +7 (017) 370-50-15; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3032-0895>).

Sergey I. Sychik – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, director (e-mail: rspch@rspch.by; tel.: +7 (017) 347-73-70; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>).

Vitali A. Hrynychak – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory for Applied Toxicology and Safety of Medical Products (e-mail: grinchakva@gmail.com; tel.: +7 (017) 399-44-52; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>).

Svetlana N. Rjabceva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory “Center for Electron and Light Microscopy” (e-mail: sveta.rjabceva@tut.by; tel.: +7 (017) 357-22-72; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>).

6. Scheuplein R., Charnley G., Dourson M.L. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: I. Biological basis. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, vol. 35, no. 3, pp. 429–447. DOI: 10.1006/rtp.2002.1558
7. Dourson M.L., Charnley G., Scheuplein R. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity: II. Risk and regulation. *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, vol. 35, no. 3, pp. 448–467. DOI: 10.1006/rtp.2002.1559
8. Hines R.N., Sargent D., Autrup H., Birnbaum L.S., Brent R.L., Doerrer N.G., Cohen Hubal E.A., Juberg D.R. [et al.]. Approaches for assessing risks to sensitive populations: lessons learned from evaluating risks in the pediatric population. *Toxicol. Sci.*, 2010, vol. 113, no. 1, pp. 4–26. DOI: 10.1093/toxsci/kfp217
9. Haber L.T., Maier A., Gentry P.R., Clewell H.J., Dourson M.L. Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2002, vol. 35, no. 2 (pt 1), pp. 177–197. DOI: 10.1006/rtp.2001.1517
10. Dourson M.L., Gadagbui B., Onyema C., McGinnis P.M., York R.G. Data derived extrapolation factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2020, vol. 110, pp. 104502. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104502
11. Dourson M.L., Gadagbui B., Onyema C., McGinnis P.M., York R.G. Data derived Extrapolation Factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA). *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2019, vol. 108, pp. 104446. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104446
12. Grynychak V.A., Sychik S.I. Peculiarities of the toxic effect of diisononyl phthalate plasticizer phthalate on experimental models. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 5, pp. 474–477. DOI: 10.47470/0016-9900-2018-97-5-474-477 (in Russian).
13. Dorne J.L.C.M. Human variability in hepatic and renal elimination: implications for risk assessment. *Journal of Applied Toxicology*, 2007, vol. 27, no. 5, pp. 411–420. DOI: 10.1002/jat.1255
14. Burnett S.D., Karmakar M., Murphy W.J., Chiu W.A., Rusyn I. A new approach method for characterizing inter-species toxicodynamic variability. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2021, vol. 84, no. 24, pp. 1020–1039. DOI: 10.1080/15287394.2021.1966861
15. Bhat V.S., Meek M.E.B., Valcke M., English C., Boobis A., Brown R. Evolution of chemical-specific adjustment factors (CSAF) based on recent international experience; increasing utility and facilitating regulatory acceptance. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2017, vol. 47, no. 9, pp. 729–749. DOI: 10.1080/10408444.2017.1303818
16. Murray F.J., Schlekot C.E. Comparison of Risk Assessments of Boron: Alternate Approaches to Chemical-Specific Adjustment Factors. *Human and Ecological Risk Assessment*, 2004, vol. 10, no. 1, pp. 57–68. DOI: 10.1080/10807030490280954
17. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns. Geneva, World Health Organization, 2016. Available at: <http://www.who.int/ipcs/publications/chemicals-public-health-impact/en/> (19.12.2021).
18. Nakamoto H., Soeda Y., Seki T., Watanabe T., Satoh M. Possible involvement of descending serotonergic systems in antinociception by centrally administered elcatonin in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 1999, vol. 22, no. 7, pp. 691–697. DOI: 10.1248/bpb.22.691
19. Nakamoto H., Nemoto H., Sugahara S., Okada H., Suzuki H. Nifedipine and arotinolol in combination for accelerated-malignant hypertension: results of one year follow-up. *Hypertens. Res.*, 1999, vol. 22, no. 2, pp. 75–80. DOI: 10.1291/hyres.22.75
20. Nakamoto H., Hasegawa M. Targeted inactivation of the gene psaK encoding a subunit of photosystem I from the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Plant Cell Physiol.*, 1999, vol. 40, no. 1, pp. 9–16. DOI: 10.1093/oxfordjournals.pcp.a029479
21. Zhuravlyov D.A. Hypertension models. Spontaneously hypertensive rats. *Arterial'naya gipertenziya*, 2009, vol. 15, no. 6, pp. 721–723. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-721-723 (in Russian).
22. Okamoto K., Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, 1963, vol. 27, pp. 282–293. DOI: 10.1253/jcj.27.282
23. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidekhmenova A.V., Shamanaev A.Yu., Fedorova E.P. Dynamics of blood pressure and quantity indices of erythrocytes in SHR in early period of arterial hypertension forming. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2015, vol. 101, no. 7, pp. 822–828 (in Russian).
24. Sidekhmenova A.V., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Shamanaev A.Yu., Fedorova E.P., Plotnikov M.B. Dynamics of indicators of platelets, white blood cells, and functional activity of the endothelium in young SHR rats. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Tomsk)*, 2015, vol. 30, no. 3, pp. 61–65. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-61-65 (in Russian).
25. Kovaleva M.A., Makarova M.N., Selezneva A.I., Makarov V.G. Expediency of application of animals with the spontaneous hypertension for modelling of the metabolic syndrome. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*, 2012, vol. 10, no. 4, pp. 91–94 (in Russian).
26. Cappelli-Bigazzi M., Rubattu S., Battaglia C., Russo R., Enea I., Ambrosio G., Chiariello M., Volpe M. Effects of high-cholesterol and atherogenic diets on vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 1997, vol. 273, no. 2, pp. H647–H654. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H647
27. Perez C.M., Hazari M.S., Ledbetter A.D., Haykal-Coates N., Carll A.P., Cascio W.E., Winsett D.W., Costa D.L., Farraj A.K. Acrolein inhalation alters arterial blood gases and triggers carotid body-mediated cardiovascular responses in hypertensive rats. *Inhal. Toxicol.*, 2015, vol. 27, no. 1, pp. 54–63. DOI: 10.3109/08958378.2014.984881
28. Abdel-Rahman A.A. Alcohol abolishes the hypotensive effect of clonidine in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1994, vol. 24, no. 6, pp. 802–807. DOI: 10.1161/01.hyp.24.6.802

Drozdova E.V., Sychik S.I., Hrynychak V.A., Rjabceva S.N. Experimental models of animal chronic pathology in assessing health risks for sensitive population groups. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, pp. 185–195. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.17.eng

Получена: 03.02.2022

Одобрена: 20.05.2022

Принята к публикации: 21.06.2022