

Рябова Ю.В.^{1,2}, Шабардина Л.В.¹, Кескевич А.А.¹, Минигалиева И.А.^{1,2},
Сутункова М.П.^{1,3}, Бутакова И.В.¹, Батенева В.А.¹, Привалова Л.И.¹

Нейротоксические эффекты сочетанного действия хлорида кадмия и физической нагрузки и протекторное действие биопрофилактических средств

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», 620002, Екатеринбург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Химические соединения, обладающие нейротропным эффектом, широко распространены в промышленности, что делает проблему токсических поражений нервной системы актуальной для медицины труда. Поскольку профессиональная деятельность работников промышленных предприятий зачастую ассоциирована с сочетанным влиянием на организм химических факторов и различных факторов трудового процесса, следует рассматривать их комплексное негативное воздействие на организм.

Цель исследования – изучение влияния сочетанного действия физической нагрузки и хлорида кадмия на некоторые интегральные показатели нейротоксического действия в субхроническом эксперименте на крысах, а также оценка эффективности биопрофилактического комплекса.

Материалы и методы. В течение шести недель белые беспородные крысы-самцы получали внутривентриально хлорид кадмия в разовой дозе 0,77 мг/кг массы тела три раза в неделю на фоне вынужденной физической нагрузки пять раз в неделю (без) по 10 мин со скоростью 25 м/мин. Половина животных в течение всего периода экспозиции получала специально разработанную добавку к пище с кормом и питьём – биопрофилактический комплекс, состоящий из энтеросорбента пектина, глутамата натрия, комбинации витаминов и микроэлементов.

Результаты. Состояние нервной системы при воздействии кадмия на фоне физической нагрузки характеризовалось формированием депрессивного, тревожного состояния, снижением исследовательской активности наряду с нарушением пространственной памяти. Под воздействием разработанного биопрофилактического комплекса выявлено снижение токсического действия кадмия и тяжёлой физической нагрузки, показано улучшение состояния организма.

Ограничения исследования. Исследование было ограничено изучением показателей поведенческой активности крыс-самцов в экспериментальном исследовании при субхроническом воздействии с использованием только одной дозы кадмия.

Заключение. Кадмий в сочетании с физической нагрузкой при субхроническом воздействии способен вызывать некоторые нейротоксические эффекты. При применении специально разработанного комплекса биопротекторов эти эффекты либо ослабевают, либо нивелируются (в зависимости от показателя). Подобные меры могут применяться для снижения рисков неблагоприятных последствий для здоровья, вызванных изученными факторами.

Ключевые слова: биопрофилактика; кадмиевая интоксикация; мышечные нагрузки; сочетанное действие; субхронический эксперимент; профилактика

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными (приняты Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей). Протокол исследования одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 30.09.2022 г.).

Для цитирования: Рябова Ю.В., Шабардина Л.В., Кескевич А.А., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Бутакова И.В., Батенева В.А., Привалова Л.И. Нейротоксические эффекты сочетанного действия хлорида кадмия и физической нагрузки и протекторное действие биопрофилактических средств. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(2): 165–171. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-165-171> <https://elibrary.ru/abcdef>

Для корреспонденции: Минигалиева Ильзира Амировна, доктор биол. наук, ст. науч. сотр. ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург. E-mail: ilzira@ymrc.ru

Участие авторов: Рябова Ю.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Шабардина Л.В. – сбор и обработка данных, написание текста; Кескевич А.А. – сбор и обработка данных, написание текста; Минигалиева И.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Сутункова М.П. – концепция и дизайн исследования; Бутакова И.В. – сбор и обработка данных; Батенева В.А. – сбор и обработка данных; Привалова Л.И. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование текста. *Все соавторы* – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 05.02.2024 / Принята к печати: 09.02.2024 / Опубликована: 15.03.2024

Yuliya V. Ryabova^{1,2}, Lada V. Shabardina¹, Aleksandr A. Keskevich¹, Ilzira A. Minigalieva^{1,2},

Marina P. Sutunkova^{1,3}, Inna V. Butakova¹, Vlada A. Bateneva¹, Larisa I. Privalova¹

Neurotoxic effects of cadmium chloride exposure combined with physical activity and protective effect of bioprophylactic agents

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

²Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Chemical compounds possessing of a neurotropic effect are extremely widespread in industry, which makes the problem of neurotoxicity relevant for occupational medicine. Since industrial workers are often exposed to a combination of both physical and chemical work-related risk factors, a complex adverse health effect of the latter should be considered.

Our objective was to study neurotoxic effects of exposure to cadmium chloride combined with physical activity in a subchronic experiment on rats and assess the efficacy of a biological prophylactic complex.

Material and methods. For six weeks, 0.77 mg/kg b.w. of cadmium chloride was intraperitoneally instilled to outbred male albino rats thrice a week. Five times a week, the rodents were forced to run for 10 minutes at a speed of 25 m/min. During the entire exposure period, half of the animals received a specially developed bioprophylactic complex consisting of pectin, monosodium glutamate, and a multivitamin/multimineral supplement with feed and drink.

Results. In combination with physical activity, cadmium exposure caused depression, anxiety, low exploratory behaviour, and spatial memory disturbances. The developed bioprophylactic complex helped mitigate toxic effects of cadmium aggravated with intense physical activity and improve the general condition of the rodents.

Limitations. The experiment was limited to examining the behaviour of male rats following subchronic exposure to a single dose of cadmium.

Conclusions. Subchronic exposure to cadmium combined with physical activity can induce certain neurotoxic effects. Administration of the specially developed complex of biological protectors has shown to attenuate or minimize these effects. Similar measures can be taken to diminish risks of adverse health consequences of the factors studied.

Keywords: bioprophylaxis; cadmium poisoning; muscle load; combined effect; subchronic experiment; prevention

Compliance with ethical standards. The study was carried out in accordance with ethical principles for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments and Other Scientific Purposes (ETS 123). The study protocol was approved by the Local Independent Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (protocol No. 4 of September 30, 2022).

For citation: Ryabova Yu.V., Shabardina L.V., Keskevich A.A., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Butakova I.V., Bateneva V.A., Privalova L.I. Neurotoxic effects of cadmium chloride exposure combined with physical activity and protective effect of bioprophylactic agents. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(2): 165–171. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-103-2-165-171> (In Russ.) <https://elibrary.ru/abcdef>

For correspondence: Ilzira A. Minigalieva, MD, PhD, DSci., Senior Researcher, Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: ilzira@ymrc.ru

Contribution: Ryabova Yu.V. – study conception and design, draft manuscript preparation; Shabardina L.V. – data collection and analysis, draft manuscript preparation; Keskevich A.A. – data collection and analysis, draft manuscript preparation; Minigalieva I.A. – study conception and design, draft manuscript preparation; Sutunkova M.P. – study conception and design; Butakova I.V. – data collection and analysis; Bateneva V.A. – data collection and analysis; Privalova L.I. – study conception and design, scientific editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: February 5, 2024 / Accepted: February 9, 2024 / Published: March 15, 2024

Введение

Реальные условия труда зачастую обуславливают воздействие на организм как химических факторов, так и факторов трудового процесса (тяжесть или напряжённость). Кадмий входит в число приоритетных загрязнителей рабочих помещений предприятий, связанных с выплавкой цветных металлов, сжиганием топлива и переработкой электронных отходов [1]. Обладая долгим периодом полувыведения, он со временем может накапливаться в различных органах и тканях, в том числе в нервной [2]. Нейротоксическое действие кадмия вызывает развитие окислительного стресса в тканях нервной системы [3], что связывают с развитием нейродегенеративных патологий: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза и рассеянного склероза [4]. Известно, что мышечная работа может изменить восприимчивость организма к токсическому действию химических производственных факторов. Так, авторами было показано, что на фоне физической нагрузки

в 23,7% случаев показатели токсического действия свинца были усилены [5], аналогичные эффекты можно предположить и при развитии кадмиевой интоксикации. По литературным данным, физическая нагрузка, с одной стороны, способна ослаблять отложение β-амилоидов и образование нейрофибрилярных клубков наряду с сокращением повреждения и гибели нейронов [6], с другой – вызывать некоторое истощение субстратов центральной нервной системы (ЦНС), что также может повлиять на функционирование нервных клеток. Результаты исследований подтверждают связь физической активности и повышения концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 в областях мозга, отвечающих за координацию, двигательную активность и мотивацию [7]. Физические тренировки оказывают влияние и на проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что может привести к более активному проникновению кадмия в ЦНС с последующим изменением биохимических и физиологических процессов в мозге [8]. Вышесказанное обуславливает необходимость повышения устойчивости

организма к сочетанному действию кадмия и физической нагрузки. Поэтому *целью* настоящей работы было изучение нейротоксической реакции организма на сочетанное действие физической нагрузки и хлорида кадмия в субхроническом эксперименте на крысах, а также оценка эффективности биопрофилактического комплекса.

Материалы и методы

Исследование проводилось на аутбредных белых крысах-самцах. Масса животных учитывалась на дату начала эксперимента и составляла в среднем $312,3 \pm 2$ г (разброс по массе тела не превышал 20%). Экспериментальные животные были поделены на группы случайным образом, по 15 особей в каждой. Первая группа являлась контрольной («Контроль»). Вторая группа («Cd») получала только внутривенные инъекции раствора 2,5-водного хлорида кадмия (Кадмий хлористый 2,5 водн., квалификация чистый для анализа, ПО УфаХимПроект, ГОСТ 4330–76) в разовой дозе 0,77 мг/кг массы тела вводили 3 раза в неделю в течение 6 нед. Третья группа («Cd + бег») подвергалась сочетанному воздействию кадмия и физической нагрузки, моделирование физической нагрузки выполняли с использованием беговой дорожки, конфигурация для крыс TSE Treadmill System GmbH (TSE Systems International Group, Германия) 10 мин в день 5 дней в неделю на скорости 25 м/мин в течение 6 нед. Ещё две группы животных ежедневно в течение всего периода экспозиции получали с питьём и кормом специально разработанный биопрофилактический комплекс (БПК) – далее обозначаются как «Cd + бег + БПК», «БПК». В состав испытанного БПК входили следующие компоненты: в питьё, которое полностью заменяло бутилированную воду, – 1,5%-й раствор глутамата натрия; в корм (дозировка указана из расчёта на одно животное) – пектин (200 мг), глицин (12,5 мг), ацетилцистеин (по 32 мг), рутин и витамин С (по 2,1 мг), селен (по 4,1 мг), омега-3 ПНЖК (с преобладанием докозагексаеновой кислоты не менее 45% и эйкозапентаеновой кислоты не менее 40%, общим объёмом 13,3 мг), препарат кальция с витамином D₃ (по 156 мг Са и 1,5 мг D₃), препарат магния с витамином B₆ (по 4,1 мг Mg и 0,41 мг B₆). Этот состав базировался на литературных и собственных данных о патогенетических, защитно-компенсаторных механизмах развития интоксикаций и об эффектах биологически активных веществ, которые могут благоприятно вмешиваться в эти механизмы, с учётом токсикодинамических и токсикокинетических эффектов кадмия.

В помещениях содержания крыс поддерживались стандартные условия микроклимата в соответствии с нормативными документами^{1,2} при световом режиме 12/12 (день/ночь с переходами заката и рассвета). Средняя температура за день не выходила за пределы средней нормы (плюс 16–22 °С), относительная влажность воздуха была в пределах 40–70%. Количество животных в клетке соответствовало их виду³. Режим питания и поения – беспрепятственный доступ для животного. Животные получали полноценный корм, сбалансированный по витаминному и минеральному составу⁴.

¹ Межгосударственный стандарт ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (введён в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 9 ноября 2015 г. № 1733-ст). Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits. Дата введения – 1 июля 2016 г.

² РД-АПК 3.10.07.02–09. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений (утв. Минсельхозом России 1 декабря 2009 г.).

³ ГОСТ 33216–2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами. Дата введения – 01.07.2016 г.

⁴ ГОСТ Р34566–2019 Межгосударственный стандарт. Комбикорм полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. Complete mixed feeds for laboratory animals. Specifications МКС 65.120. Дата введения – 10.01.2020 г.

По завершении экспозиционного периода изучали исследовательскую и ориентировочную активность крыс. Все животные перед началом исследований несколько часов проводили в тихом затемнённом помещении без посторонних раздражителей. В это время не проводили кормление, перемещение и замену животных, а также другие манипуляции с ними. Для получения корректных результатов после каждого животного оборудование обрабатывали раствором дезинфицирующего и (или) дезодорирующего средства. Для оценки поведенческих реакций крыс нами были использованы методы «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Открытое поле» (ОП), «Лабиринт Барнса» (ЛБ) и суммационно-пороговый показатель (СПП). При проведении данных тестов использовали стандартные установки, традиционные методические подходы [9].

Уровень тревожности крыс определяли в тесте ПКЛ, оценивая число посещений светлого и тёмного рукавов, время, проведённое в светлом и тёмном рукавах, количество центровых пересечений, свешиваний с открытых рукавов, стоек, груминг, а также частоту выглядываний за пять минут тестирования⁵. В условиях теста ОП в течение трёх минут измеряли следующие показатели: число заглядываний в норки, число пересечённых квадратов и общую двигательную активность (учитывая количество подъёмов на задние лапы, эмоциональное состояние животных по количеству актов дефекации, уринации и груминга)⁶. Для понимания влияния патологических состояний на способности к обучению и памяти животных [10], а также для оценки способности узнавать местоположение фиксированного пути побега с помощью дистальных визуальных сигналов был использован ЛБ. В лабиринте используется неприязнь грызунов к открытым и ярко освещённым пространствам, чтобы побудить их найти целевое местоположение, для чего необходима зависимость от гиппокампа пространственная референтная память. Тестирование проводилось с помощью установки Ugo Basile S.R.L (Италия): возвышающаяся над полом на 80 см круглая платформа диаметром 130 см с 20 круглыми отверстиями по периметру и ящиком, имитирующим норку, помещённым под одним из отверстий. Мы использовали протокол, включающий четырёхдневное обучение и оценку усвоения прохождения лабиринта и сохранения памяти на пятый день. За день до обучения крысы прошли процедуру привыкания. Для проведения методики крысу помещали в стартовый ящик на 60 с, затем стартовый ящик поднимали, включали стимул (яркий свет) и позволяли крысе свободно исследовать лабиринт в течение 20 мин. Время, затраченное на поиск норки, регистрировалось наблюдателем. Для определения способности нервной системы крыс суммировать подпороговые импульсы мы исследовали суммационно-пороговый показатель (СПП), который отражает два важнейших параметра возбудимости – лабильность нервных центров и порог сгибательного рефлекса⁶. Для определения СПП использован импульсатор ИСЭ-01 с параметрами интервала между импульсами 1/2 с, где импульсный ток не превышал значение 19 В. В каждой группе животных были зарегистрированы показатели массы головного мозга – как абсолютные величины, так и в расчёте на 100 г массы тела животного. Статистическую обработку осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента, $p < 0,05$, поскольку он устойчив к слабым и умеренным отклонениям от нормальности даже при сравнительно небольшом объёме выборки [11].

⁵ МУ 1.2.2635–10 Методические указания. Медико-биологическая оценка безопасности наноматериалов. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 116 с.

⁶ МР 2166–80 Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Утв. 14.04.1970 г.

Некоторые показатели морфометрии и поведенческих реакций крыс, подвергавшихся субхроническому воздействию хлорида кадмия и беговой нагрузки и на фоне приёма БПК ($x \pm S_x$)Some indicators of morphometry and behavioral responses in rats subchronically exposed to cadmium chloride, running and receiving the bioprophylactic complex (BPC) ($x \pm S_x$)

Показатель Indicator	Группа / Group				
	Контроль Control	Cd	Cd + бег Cd + running	Cd + бег + БПК Cd + running + BPC	БПК BPC
Масса головного мозга, г / Brain weight, g	2.04 ± 0.03	2.05 ± 0.03	2.11 ± 0.03	2.10 ± 0.02	2.09 ± 0.03
Масса головного мозга, г/100 г м.т. Brain weight, g/100 g b.w.	0.61 ± 0.01	0.63 ± 0.00	0.64 ± 0.01	0.63 ± 0.01	0.63 ± 0.02
<i>Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» / Elevated plus maze test</i>					
Число посещений светлого рукава Entry frequency to open arms, n	1.86 ± 0.43	0.86 ± 0.27	1.00 ± 0.38	1.14 ± 0.38	1.21 ± 0.39
Число посещений тёмного рукава Entry frequency to closed arms, n	4.43 ± 0.53	2.86 ± 0.40*	1.92 ± 0.45*	2.08 ± 0.54*	2.86 ± 0.36*
Время, проведённое в светлом рукаве, с Time spent in open arms, s	41.50 ± 9.60	16.54 ± 5.20*	23.93 ± 10.36	15.58 ± 5.93	16.31 ± 5.92
Время, проведённое в тёмном рукаве, с Time spent in closed arms, s	247.07 ± 11.83	283.50 ± 5.76*	275.64 ± 10.57	274.17 ± 12.80	286.00 ± 5.96
Количество центральных пересечений Number of center area crossings, n	5.57 ± 0.71	3.36 ± 0.63*	2.93 ± 0.96*	4.07 ± 1.07	3.54 ± 1.04
Количество стоек / Rearing number, n	4.93 ± 0.59	1.93 ± 0.59*	4.93 ± 0.60	4.64 ± 0.90	4.43 ± 0.96
Количество свешиваний / Unprotected head dips number, n	2.57 ± 0.43	0.54 ± 0.18*	1.08 ± 0.43	1.23 ± 0.30	0.33 ± 0.19*
Груминг, баллов (10 с = 1 балл) Self-cleaning, points (10 s = 1 point)	0,50 ± 0,17	2,0 ± 0,43	0,86 ± 0,23	0,69 ± 0,31	0,50 ± 0,20
<i>Тест «Открытое поле» / Hole-board test</i>					
Число заглядываний в норки за 3 мин Number of head dips over 3 min, n	2.27 ± 0.41	2.00 ± 0.43	3.71 ± 0.67*	5.57 ± 0.94	5.21 ± 0.78
Число пересечённых квадратов за 3 мин Number of squares crossed in 3 min, n	14.00 ± 1.68	7.23 ± 0.19*	5.21 ± 0.98**	9.14 ± 1.65**	11.64 ± 1.37
Общая двигательная активность, ед. General physical activity, score	19.86 ± 2.69	9.92 ± 1.59*	9.86 ± 1.80*	17.14 ± 2.77*	21.50 ± 1.65
<i>Тест «Лабиринт Барнса» / Barnes maze test</i>					
Время, затраченное на поиск норки, мин Time spent for searching for a hole, min	3.16 ± 1.92	5.17 ± 2.48	11.82 ± 2.82**	8.09 ± 3.03	5.93 ± 1.09
Суммационно-пороговый показатель (СПП) Summation threshold index (STI)	12.42 ± 0.88	10.44 ± 1.23	11.02 ± 0.77	10.18 ± 0.65*	12.66 ± 1.08

Примечание. Статистически значимое отличие (при $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента): * – от группы «Контроль»; • – группы «Cd + бег» от группы «Cd»; ♦ – группы «Cd + бег + БПК» от группы «Cd + бег».

Note: By mark * statistically different from the controls is denoted; • the “Cd + running” group from the Cd exposure group; ♦ “Cd + running + BPC” group from the “Cd + running” group, $p < 0.05$ (Student's t -test).

Результаты

Субхроническое воздействие на крыс хлорида кадмия в сочетании с физической нагрузкой приводило к развитию некоторых нейротоксических эффектов, представленных в таблице.

При оценке морфометрических показателей головного мозга не было выявлено статистически значимых изменений ни в одной из экспериментальных групп крыс: масса органа как с учётом абсолютных значений, так и при пересчёте на 100 г массы тела не отличалась от контрольных значений. Отмечались лишь небольшая тенденция к увеличению массы головного мозга у крыс в группе «Cd + бег» в сравнении с контрольной группой и группой «Cd». Показатели теста ПКЛ группы животных, получавших только кадмий, демонстрировали статистически значимое снижение количества центральных пересечений, свешиваний и стоек,

что происходило, вероятно, за счёт увеличения времени, проведённого в тёмном отсеке. Количество центральных пересечений лабиринта также статистически значимо снизилось в группах «Cd» и «Cd + бег», а в группе «Cd + бег + БПК» этот показатель приблизился к значениям контрольной группы. В тесте «Открытое поле» у животных, получавших кадмий, наблюдалось статистически значимое в сравнении с контрольной группой двукратное снижение числа пересечённых квадратов и общей двигательной активности за три минуты. В сочетании с физической нагрузкой наблюдалось более выраженное и статистически значимое снижение показателя – числа пересечённых квадратов. При этом общая двигательная активность крыс не снижалась. В группе животных «Cd + бег + БПК» отмечена тенденция к улучшению этих показателей по сравнению с «Cd + бег», причём два показателя из трёх изученных имели статистическую значимость. Время, затраченное на поиск норки в тесте ЛБ,

было достоверно увеличено в группе животных, испытывавших влияние кадмия и физической нагрузки. У крыс, дополнительно получавших биопротективный комплекс, наблюдалось достоверное снижение этого показателя. Суммационно-пороговый показатель, отражающий изменение порога возбудимости, не изменялся после субхронического воздействия хлорида кадмия и физической нагрузки, однако при добавлении БПК в рацион крыс он статистически значимо снизился в сравнении с контролем.

Обсуждение

Физическая нагрузка играет неоднозначную роль в развитии кадмиевой интоксикации. С одной стороны, она может влиять на процессы сопротивляемости организма токсическим агентам и способствовать их выведению, с другой — усиливать контакт с ними путём усиления циркуляции крови.

В тесте ПКЛ снижение времени пребывания в открытых рукавах, времени нахождения на центральной площадке, числа свешиваний с открытых рукавов считается проявлением тревожности [12]. У крыс, подвергавшихся сочетанному воздействию хлорида кадмия (как изолированно, так и на фоне физической нагрузки), обнаружен повышенный уровень тревожности, выражающийся в длительном нахождении в тёмном рукаве, сокращении числа центровых пересечений и свешиваний. Это может свидетельствовать о развитии стрессового состояния. Подобные эффекты при интоксикации кадмием были отмечены и другими исследователями [12, 13]. При введении БПК нормализовалось количество центровых пересечений, однако возросло число выглядываний из тёмного отсека в светлый.

Снижение активности, в том числе исследовательской, наблюдалось у экспонированных к кадмию животных в тесте ОП. Такое поведение говорит об угнетении когнитивных процессов и развитии депрессогенных эффектов в результате кадмиевой интоксикации. Вероятно, это обусловлено влиянием кадмия на функционирование гиппокампа через серотонинергическую систему и 5-НТ-рецепторы, связанные с модуляцией депрессивных и анксиогенных эффектов [12, 14]. Кроме того, известна способность кадмия индуцировать развитие окислительного стресса путём подавления антиоксидантной защиты и усиления экспрессии некоторых ферментов, ответственных за синтез свободных радикалов, что в свою очередь также отрицательно действует на гиппокамп, чувствительный к окислительным процессам ввиду высокого содержания полиненасыщенных липидов [15]. Ещё больше снизилось число пересечённых квадратов при действии кадмия на фоне физической нагрузки. В то же время применение БПК заметно снижало негативное сочетанное воздействие изученных факторов, о чём свидетельствует повышение либо нормализация показателей. Вероятно, такой эффект был обусловлен наличием в составе БПК ряда антиоксидантных агентов: омега-3 ПНЖК, обладающих мощной антиоксидантной активностью и способностью проникать через ГЭБ, тем самым ингибируя окислительный стресс в ЦНС и нивелируя поведенческие нарушения [16, 17]; ацетилцистеина, являющегося не только антиоксидантом, но и хелатным агентом [18] и важным звеном в синтезе глутатиона [19]; рутина, предохраняющего аскорбиновую кислоту от избыточного окисления, и витамина С, усиливающего эффекты рутина и регулирующего окислительно-восстановительные реакции [20].

В установке «Лабиринт Барнса» используется естественное желание грызунов избегать ярко освещённых открытых незащищённых пространств, что позволяет оценить пространственную память и обучение. При сочетанном действии кадмия и физической нагрузки увеличивалось время, затраченное на поиск норки. Возможной причиной могло быть конкурентное взаимодействие кадмия с двухвалентными металлами ферментов и ингибирование последних. Известно, что одним из проявлений нейротоксичности кадмия является опосредованное снижение активности АХЭ, приводящее к сбою в работе холинэргической системы — снижению уровня ацетилхолина, связанного с нарушением функций памяти и ориентации в пространстве у животных [21]. По другим данным, кадмий также способствует агрегации β-амилоидных пептидов, играющих решающую роль в развитии болезни Альцгеймера [22]. Улучшение пространственной памяти крыс при сочетанном действии кадмиевой интоксикации и физической нагрузки на фоне приёма БПК объясняется широким спектром веществ, входящих в его состав. Известно, что многие соединения БПК наряду с потенциалом антиоксидантной защиты обладают специфическими функциями, способствующими восстановлению пространственного обучения и процессов памяти. В частности, использование витамина С повышает активность АХЭ [23], улучшает память [24], а его дефицит способствует ускорению отложения амилоидных пептидов [25]. Ацетилцистеин также участвует в нормализации активности АХЭ и синаптической пластичности, снижая когнитивные нарушения [26, 27]. Кроме того, имеются данные и о нейропротекторном действии витаминов В₆, D₃, пектина и глицина [28–32]. Относительное снижение некоторых показателей может быть вызвано блокирующим действием кадмия на кальциевые каналы, что способствует возникновению спонтанной биоэлектрической активности как в ЦНС, так и в периферических отделах [33].

Ограничения исследования. Исследование было ограничено однократным изучением показателей поведенческой активности крыс-самцов в тестах «Открытое поле», «Поднятый крестообразный лабиринт», «Лабиринт Барнса». Определение суммационно-порогового показателя в экспериментальном исследовании при субхроническом воздействии хлорида кадмия проведено с использованием лишь одной дозы.

Заключение

В результате внутрибрюшинного введения хлорида кадмия в разовой дозе 0,77 мг/кг массы тела три раза в неделю в течение шести недель на фоне вынужденной физической нагрузки пять раз в неделю (бег) по 10 мин со скоростью 25 м/мин развивалась субхроническая интоксикация, о которой судили по следующим неблагоприятным эффектам: формированию депрессивного, тревожного состояния, снижению исследовательской активности наряду с нарушением пространственной памяти.

Выявлено снижение токсического действия кадмия и тяжёлой физической нагрузки при воздействии разработанного биопротективного комплекса, подтверждено улучшение состояния организма по показателям исследовательской активности, оценённой в ряде тестов. Подобные профилактические меры могут применяться для снижения рисков неблагоприятных последствий для здоровья, вызванных изученными факторами.

Литература

(п.п. 1–4, 6–8, 10–33 см. References)

- Минигалиева И.А., Рябова Ю.В., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Привалова Л.И., Панов В.Г. и др. Сочетанное действие свинца и физической нагрузки на организм крыс в субхроническом эксперименте. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(12): 1404–11. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1404-1411> <https://elibrary.ru/sjnnkh>
- Хусаинов Д.Р., Коренько И.И., Шахматова В.И., Туманянц К.Н., Трибрат Н.С., Хорольская К.Д. и др. Особенности когнитивных процессов крыс в условиях умеренной гипомогагнитной среды. *Биофизика*. 2020; 65(5): 1025–33. <https://doi.org/10.31857/S000630292005021X> <https://elibrary.ru/fhuupp>

References

- Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(11): 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Wang B., Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013; 2013: 898034. <https://doi.org/10.1155/2013/898034>
- Karoui-Kharrat D., Kaddour H., Hamdi Y., Mokni M., Amri M., Mezghani S. Response of antioxidant enzymes to cadmium-induced cytotoxicity in rat cerebellar granule neurons. *Open Life Sci.* 2017; 12(1): 113–9. <https://doi.org/10.1515/biol-2017-0013>
- Branca J.J.V., Morucci G., Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural Regen. Res.* 2018; 13(11): 1879–82. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.239434>
- Minigalieva I.A., Ryabova Yu.V., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Privalova L.I., Panov V.G., et al. The combined action of lead and physical load in a subchronic experiment on rats. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2021; 100(12): 1404–11. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1404-1411> <https://elibrary.ru/sjnnkh> (in Russian)
- Yang L., Wu C., Li Y., Dong Y., Wu C.Y., Lee R.H., et al. Long-term exercise pre-training attenuates Alzheimer's disease-related pathology in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Geroscience*. 2022; 44(3): 1457–77. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00534-2>
- Marmichael M.D., Davis J.M., Murphy E.A., Brown A.S., Carson J.A., Mayer E., et al. Recovery of running performance following muscle-damaging exercise: relationship to brain IL-1beta. *Brain Behav. Immun.* 2005; 19(5): 445–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.03.012>
- Meeusen R., Watson P., Hasegawa H., Roelands B., Piacentini M.F. Central fatigue: the serotonin hypothesis and beyond. *Sports Med.* 2006; 36(10): 881–909. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636100-00006>
- Khusainov D.R., Korenyuk I.I., Shakhmatova V.I., Tumanyants K.N., Tribat N.S., Khorol'skaya K.D., et al. The peculiar features of cognitive processes in rats exposed to a hypomagnetic field using moderate magnetic shielding. *Biofizika*. 2020; 65(5): 876–82. <https://doi.org/10.1134/S0006350920050097> <https://elibrary.ru/jnjkl0>
- Wu C., Yang L., Li Y., Dong Y., Yang B., Tucker L.D., et al. Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in Alzheimer rat. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020; 52(7): 1456–69. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002294>
- Lumley T., Diehr P., Emerson S., Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annu. Rev. Public Health*. 2002; 23: 151–69. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140546>
- Leret M.L., Millán J.A., Antonio M.T. Perinatal exposure to lead and cadmium affects anxiety-like behaviour. *Toxicology*. 2003; 186(1–2): 125–30. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00728-x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00728-x)
- Gonçalves J.F., Nicoloso F.T., da Costa P., Farias J.G., Carvalho F.B., da Rosa M.M., et al. Behavior and brain enzymatic changes after long-term intoxication with cadmium salt or contaminated potatoes. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50(10): 3709–18. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.016>
- Lamtai M., Chaibat J., Ouakki S., Berkiks I., Rifi E.H., El Hessni A., et al. Effect of chronic administration of cadmium on anxiety-like, depression-like and memory deficits in male and female rats: possible involvement of oxidative stress mechanism. *J. Behav. Brain Sci.* 2018; 8(5): 240–68. <https://doi.org/10.4236/jbbs.2018.85016>
- Taniguti E.H., Ferreira Y.S., Stupp I.J.V., Fraga-Junior E.B., Mendonça C.B., Rossi F.L., et al. Neuroprotective effect of melatonin against lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice. *Physiol. Behav.* 2018; 188: 270–5. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.034>
- Singh P.K., Singh M.K., Yadav R.S., Nath R., Mehrotra A., Rawat A., et al. Omega-3 fatty acid attenuates oxidative stress in cerebral cortex, cerebellum, and hippocampus tissue and improves neurobehavioral activity in chronic lead-induced neurotoxicity. *Nutr. Neurosci.* 2019; 22(2): 83–97. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1354542>
- Model C.S., Gomes L.M., Scaini G., Ferreira G.K., Gonçalves C.L., Rezin G.T., et al. Omega-3 fatty acids alter behavioral and oxidative stress parameters in animals subjected to fenproporex administration. *Metab. Brain Dis.* 2014; 29(1): 185–92. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9473-4>
- Hirota K., Matsuoka M. N-acetylcysteine restores the cadmium toxicity of *Caenorhabditis elegans*. *Biomaterials*. 2021; 34(5): 1207–16. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00322-z>
- Morgan A.M., Hassanen E.I., Ogaly H.A., Al Dulmani S.A., Al-Zahrani F.A.M., Galal M.K., et al. The ameliorative effect of N-acetylcysteine against penconazole induced neurodegenerative and neuroinflammatory disorders in rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2021; 35(10): e22884. <https://doi.org/10.1002/jbt.22884>
- Ragheb S.R., El Wakeel L.M., Nasr M.S., Sabri N.A. Impact of rutin and vitamin C combination on oxidative stress and glyemic control in patients with type 2 diabetes. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2020; 35: 128–35. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.10.015>
- Gonçalves J.F., Fiorenza A.M., Spanevello R.M., Mazzanti C.M., Bochi G.V., Antes F.G., et al. N-acetylcysteine prevents memory deficits, the decrease in acetylcholinesterase activity and oxidative stress in rats exposed to cadmium. *Chem. Biol. Interact.* 2010; 186(1): 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.04.011>
- Li X., Lv Y., Yu S., Zhao H., Yao L. The effect of cadmium on Aβ levels in APP/PS1 transgenic mice. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4(1): 125–30. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.562>
- Ambali S.F., Idris S.B., Onukak C., Shittu M., Ayo J.O. Ameliorative effects of vitamin C on short-term sensorimotor and cognitive changes induced by acute chlorpyrifos exposure in Wistar rats. *Toxicol. Ind. Health*. 2010; 26(9): 547–58. <https://doi.org/10.1177/0748233710373086>
- Moosavirad S.A., Rabhani M., Sharifzadeh M., Hosseini-Sharifabad A. Protective effect of vitamin C, vitamin B₁₂ and omega-3 on lead-induced memory impairment in rat. *Res. Pharm. Sci.* 2016; 11(5): 390–6. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.192490>
- Dixit S., Bernardo A., Walker J.M., Kennard J.A., Kim G.Y., Kessler E.S., et al. Vitamin C deficiency in the brain impairs cognition, increases amyloid accumulation and deposition, and oxidative stress in APP/PSEN1 and normally aging mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2015; 6(4): 570–81. <https://doi.org/10.1021/cn500308h>
- Da Costa M., Bernardi J., Costa L., Fiuza T., Brandão R., Ribeiro M.F., et al. N-acetylcysteine treatment attenuates the cognitive impairment and synaptic plasticity loss induced by streptozotocin. *Chem. Biol. Interact.* 2017; 272: 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.05.008>
- Kitamura Y., Ushio S., Sumiyoshi Y., Wada Y., Miyazaki I., Asanuma M., et al. N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *Pharmacology*. 2021; 106(5–6): 286–93. <https://doi.org/10.1159/000512117>
- Zysset-Burri D.C., Bellac C.L., Leib S.L., Wittwer M. Vitamin B6 reduces hippocampal apoptosis in experimental pneumococcal meningitis. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 393. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-393>
- Lisakovska O., Labudzynski D., Khomenko A., Isaev D., Savotchenko A., Kasatkina L., et al. Brain vitamin D₃-auto/paracrine system in relation to structural, neurophysiological, and behavioral disturbances associated with glucocorticoid-induced neurotoxicity. *Front. Cell. Neurosci.* 2023; 17: 1133400. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1133400>
- AlJohri R., AlOkail M., Haq S.H. Neuroprotective role of vitamin D in primary neuronal cortical culture. *eNeurologicalSci.* 2018; 14: 43–8. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2018.12.004>
- Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>
- Torkova A.A., Lisitskaya K.V., Filimonov I.S., Glazunova O.A., Kachalova G.S., Golubev V.N., et al. Physicochemical and functional properties of *Cucurbita maxima* pumpkin pectin and commercial citrus and apple pectins: A comparative evaluation. *PLoS One*. 2018; 13(9): e0204261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204261>
- Méndez-Armenta M., Ríos C. Cadmium neurotoxicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007; 23(3): 350–8. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.11.009>

Сведения об авторах:

Рябова Юлия Владимировна – науч. сотр., зав. лаб. научных основ биопрофилактики, ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ryabova@ymrc.ru

Кескевич Александр Алексеевич – врач физической и реабилитационной медицины ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: keskevichaa@ymrc.ru

Шабардина Лада Владимировна – лаборант отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: lada.shabardina@mail.ru

Минигалиева Ильзира Амировна – доктор биол. наук, зав. отд. токсикологии и биопрофилактики, ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: ilzira@ymrc.ru

Сутункова Марина Петровна – доктор мед. наук, директор ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: sutunkova@ymrc.ru

Бутакова Инна Владимировна – мл. науч. сотр. НПО Клиники терапии и диагностики профессиональных заболеваний ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: butakovaiv@ymrc.ru

Батенева Влада Андреевна – лаборант отд. токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: bateneva.ymrc.ru

Привалова Лариса Ивановна – доктор мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопрофилактики, ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: privalovali@yahoo.com

Information about the authors:

Yulia V. Ryabova, researcher, head of the Laboratory of scientific foundations of bioprevention, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://www.orcid.org/0000-0003-2677-0479>
E-mail: ryabova@ymrc.ru

Alexander A. Keskevich, doctor of physical and rehabilitation medicine Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://orcid.org/0009-0008-4260-4626> E-mail: keskevichaa@ymrc.ru

Lada V. Shabardina, laboratory assistant of the Department of toxicology and bioprevention Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-8284-0008>
E-mail: lada.shabardina@mail.ru

Ilzira A. Minigalieva, MD, PhD, DSci., head of the Dept. of toxicology and bioprevention, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://www.orcid.org/0000-0002-1743-7642>
E-mail: ilzira@ymrc.ru

Marina P. Sutunkova, MD, PhD, DSci., Director of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://www.orcid.org/0000-0002-1743-7642> E-mail: sutunkova@ymrc.ru

Inna V. Butakova, junior researcher of the Clinics for the Therapy and Diagnostics of Occupational Diseases of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-9871-9712>
E-mail: butakovaiv@ymrc.ru

Vlada A. Bateneva, laboratory assistant of the Department of toxicology and bioprevention of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175> E-mail: bateneva.ymrc.ru

Larisa I. Privalova, MD, PhD, DSci., Sciences, Professor, chief researcher of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. <https://www.orcid.org/0000-0002-1442-6737>
E-mail: privalovali@yahoo.com

