

Минигалиева И.А.¹, Шабардина Л.В.¹, Рябова Ю.В.¹, Панов В.Г.^{1,2},
Кунгурцева А.К.¹, Сахаутдинова Р.Р.¹

Экспериментальное исследование изменения токсических эффектов действия кадмия на фоне физической нагрузки

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;

²Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, 620990, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В современном мире условия труда на промышленных предприятиях зачастую связаны с экспозицией организма к химическим веществам на фоне мышечной работы. С учётом данных о сочетании действия тяжёлых металлов на фоне мышечной нагрузки можно ожидать усиление токсического эффекта кадмия. Экспериментальное исследование и фактическая оценка сочетанного действия необходимы во избежание недооценки или завышения реальных рисков.

Цель исследования — изучение сочетанного действия на организм субхронической кадмиевой интоксикации на фоне физической нагрузки.

Материалы и методы. В субхроническом эксперименте беспородные крысы-самцы (четыре группы по 14 животных в каждой) подвергались воздействию хлорида кадмия в разовой дозе 0,77 мг/кг м. т., вынужденной физической нагрузке (бег на тредмиле), сочетанному действию упомянутых факторов либо выступали в качестве контрольной группы. По завершении экспериментального исследования оценивались гематологические, биохимические, морфометрические параметры организма животных. Статистическую оценку межгрупповых различий полученных результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента $p < 0,05$. Для математического моделирования использовался *Response Surface Method (RSM)* с построением изобол Лёве.

Результаты. Как при изолированном, так и при сочетанном действии кадмия статистически значимые неблагоприятные сдвиги были отмечены по 27,5% оцениваемых показателей — морфометрических, гематологических, биохимических, цитологических и гистоморфометрических.

Основанный на модели поверхности отклика математический анализ показал, что типология сочетанного действия химического и физического факторов варьирует в зависимости от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, а также от дозы и уровня эффекта.

Ограничение исследования. Для эксперимента были использованы лабораторные животные только одного биологического вида и пола. Кадмий (в форме хлорида кадмия) использовали в одной концентрации. Мышечная нагрузка была одной интенсивности.

Заключение. Уточнённые принципы действия кадмия и физической нагрузки как факторов влияния рабочей среды на организм в условиях эксперимента *in vivo* могут служить основой для научного обоснования критериев оценки риска во избежание недооценки или завышения реальных рисков в производственных условиях.

Ключевые слова: кадмий; физическая нагрузка; сочетанное действие; экспериментальное исследование

Соблюдение этических стандартов. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, протокол № 4 от 30.09.2022 г.

Для цитирования: Минигалиева И.А., Шабардина Л.В., Рябова Ю.В., Панов В.Г., Кунгурцева А.К., Сахаутдинова Р.Р. Экспериментальное исследование изменения токсических эффектов действия кадмия на фоне физической нагрузки. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(8): 895–905. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-8-895-905> <https://elibrary.ru/djvxvn>

Для корреспонденции: Шабардина Лада Владимировна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биофилактики, ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: lada.shabardina@mail.ru

Участие авторов: Минигалиева И.А. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Шабардина Л.В. — сбор и обработка материала, написание текста; Рябова Ю.В. — сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования, подготовка рисунков, написание текста; Панов В.Г. — статистическая обработка, подготовка рисунков; Кунгурцева А.К. — сбор и обработка материала, подготовка рисунков; Сахаутдинова Р.Р. — сбор и обработка материала, подготовка рисунков. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 20.06.2024 / Принята к печати: 31.07.2024 / Опубликована: 10.09.2024

Ilzira A. Minigalieva¹, Lada V. Shabardina¹, Yuliya V. Ryabova¹, Vladimir G. Panov^{1,2},
Alexandra K. Kungurtseva¹, Renata R. Sakhautdinova¹

Experimental study of toxic effects of cadmium against background of physical exercise

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

²Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Nowadays, working conditions in industry are often associated with chemical exposure along with manual labour. Given the evidence of the combined effect of heavy metals and muscular work, an increase in cadmium toxicity can be expected. However, an experimental study and actual assessment of exposure to both factors are necessary to avoid underestimation or overestimation of real risks.

The purpose of our study was to establish health effects of subchronic cadmium toxicity against background of physical exercise.

Materials and methods. In a subchronic animal experiment, four groups of outbred male rats, 14 animals each, were exposed to cadmium chloride at a single dose of 0.77 mg/kg body weight, forced physical exercise (treadmill running), both factors combined, or acted as a control group. Hematological, biochemical, and morphometric indices in rodents were assessed at the end of the experiment. The statistical significance of differences between the groups was established using Student's *t*-test ($p < 0.05$). For mathematical modelling, we used the Response Surface Methodology (RSM) with the construction of Loewe isoboles.

Results. We observed significant unfavourable shifts in 27.5% of the assessed morphometric, hematological, biochemical, cytological, and histomorphometric indices in rats following the exposure to cadmium only and in combination with exercise. The mathematical analysis based on the response surface modelling showed the typology of the combined impact of chemical and physical factors to vary depending on the specific effect by which it is assessed, as well as on the dose and level of effect.

Limitations. Laboratory animals of only one biological species and sex were used for the experiment, exposed to a single concentration of cadmium and physical exercise of only one intensity level.

Conclusion. The principles of health effects of cadmium and physical stress as risk factors of the workplace environment specified in the *in vivo* experiment may serve as a basis for scientific justification of risk assessment criteria to avoid under- or overestimation of real risks in the occupational setting.

Keywords: cadmium; physical exercise; combined effect; experimental study

Compliance with ethical standards. Ethics approval was provided by the 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: Minigalieva I.A., Shabardina L.V., Ryabova Yu.V., Panov V.G., Kungurtseva A.K., Sakhaudinova R.R. Experimental study of toxic effects of cadmium against background of physical exercise. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2024; 103(8): 895–905. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-8-895-905> <https://elibrary.ru/dijvxn> (In Russ.)

For correspondence: Lada V. Shabardina, MD, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, 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

Contribution: Minigalieva I.A., Ryabova Yu.V. – study conception and design; Shabardina L.V., Ryabova Yu.V., Kungurtseva A.K., Sakhaudinova R.R. – data collection and processing; Panov V.G. – statistical data analysis; Shabardina L.V., Panov V.G., Kungurtseva A.K., Sakhaudinova R.R. – figure preparation; Shabardina L.V., Ryabova Yu.V. – draft manuscript preparation; Minigalieva I.A. – scientific editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: June 20, 2024 / Accepted: July 31, 2024 / Published: September 10, 2024

Введение

Трудовой процесс в медеплавильных цехах связан с комбинированным действием компонентов химической природы и сочетанным влиянием факторов производственной среды [1, 2], одним из которых является мышечная работа различной интенсивности. Как известно, мышечная работа может оказывать разностороннее влияние на все системы организма, изменяя условия протекания интоксикации. Интенсивная физическая работа способствует ускорению кровообращения, повышению резистентности организма к некоторым металлоинтоксикациям, более быстрому выведению токсиканта, но при этом увеличивает контакт с ним некоторых тканей и поглощение его вследствие повышенной лёгочной вентиляции. Для медеплавильных и нефтеперерабатывающих заводов характерны неблагоприятные санитарно-гигиенические условия, а трудовой процесс, как правило, сопряжён с тяжёлой физической нагрузкой и одновременным воздействием на организм промышленной пыли, в составе которой обнаруживаются кадмий и его соединения [3]. Известно, что физическая активность может оказывать влияние на содержание токсичных элементов в биологических жидкостях. По данным исследователей, на фоне физической нагрузки в сыворотке крови может происходить как уменьшение концентраций свинца и кадмия [4], так и возрастание концентраций кадмия, бериллия, цезия, свинца [5] и молибдена [6].

Сведения о сочетании действия тяжёлых металлов и мышечной нагрузки на организм в мировой научной литературе ограничены. Изучено действие ряда загрязнителей на живые системы на фоне мышечной нагрузки как зарубежными [7–9], так и отечественными коллективами [2, 10]. Тем не менее имеющиеся научные данные не являются исчерпывающими, многие из них требуют дальнейших экспериментальных и эпидемиологических исследований.

Цель исследования – изучение и оценка сочетанного действия на организм крыс субхронической кадмиевой интоксикации на фоне физической нагрузки.

Материалы и методы

Субхронический эксперимент проведён с учётом общепринятых рекомендаций¹ и был одобрен локальной комиссией по биоэтике ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 4 от 30.09.2022 г.). В исследовании сочетанного действия химических факторов и факторов производственной среды были использованы аутбредные крысы-самцы (возраст 3,5–4 мес, исходная масса тела (м. т.) $312 \pm 2,04$ г, разброс по массе на начало экспериментального исследования не превышал $\pm 10\%$). Животные содержались в стандартных условиях^{2,3,4,5} получали сбалансированный по витаминно-минеральному составу корм и питьевую воду⁶. Для эксперимента крысы были распределены на четыре группы по 14 животных в каждой:

- группа *Cd* – животные получали внутрибрюшинные инъекции 2,5-водного хлорида кадмия в разовой дозе 0,77 мг/кг м. т. (что соответствует 1/30 ЛД₅₀), 3 раза в неделю в течение 6 нед.
- группа *ФН* – животные подвергались воздействию тяжёлой физической нагрузки на скорости 25 м/мин, 10 мин в день, 5 дней в неделю в течение 6 нед.
- группа *Cd + ФН* – животные подвергались сочетанному воздействию перечисленных выше факторов.
- группа *Контроль* – животные получали только внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора.

¹ ARRIVE: Animal Research Reporting In Vivo Experiments.

² ГОСТ 33216–2014. Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. «Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» от 9 ноября 2015 г.

³ Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits. Дата введения – 1 июля 2016 г.

⁴ РД-АПК 3.10.07.02–09. Рекомендательные документы «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» от 1 декабря 2009 г.

⁵ ГОСТ 34566–2019. «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия» от 1 октября 2020 г.

⁶ ТУ 11.07.11–006–79631123–2019 Вода питьевая «Чистая вода» из подземных источников от 19 марта 2019 г.

Повторные интраперитонеальные инъекции раствора хлорида кадмия являются методом экспериментального моделирования принципиальных особенностей и механизмов соответствующей хронической или субхронической металлоинтоксикации, которые не связаны с реакциями, зависящими от точки приложения соответствующей «естественной» экспозиции (пероральной, ингаляционной или транскутанной). Точность дозировки и надёжная воспроизводимость являются основными преимуществами этой модели при решении сравнительных количественных задач.

Моделирование физической нагрузки выполняли с использованием беговой дорожки для крыс TSE Treadmill System GmbH. Перед началом исследования животных групп $Cd + \Phi H$ и ΦH обучали бегу на тредмилле: ежедневно в течение 5 дней по 5 мин осуществлялся ознакомительный бег с отключённой электростимуляционной площадкой со скоростью 8 м/мин, далее на протяжении 3 нед беговая нагрузка возрастала от 8 до 22 м/мин (с шагом 3 м/мин) 5 дней в неделю по 10 мин/день. Получить на крысе адекватную модель реальной физической работы человека едва ли возможно, и даже если такая работа состоит в ходьбе или беге, в ней задействованы совсем иные мышечные группы, чем при вынужденном беге четвероногого животного. Тем не менее такой бег моделирует общие физиологические реакции организма на энергозатраты, связанные с повышенной мышечной активностью, и может быть использован для оценки сочетанного влияния.

Животных помещали в метаболические клетки за сутки до выведения из эксперимента с целью сбора мочи для дальнейшего проведения биохимического анализа. Крыс выводили из эксперимента путём полной декапитации с применением изофлуранового наркоза. Осуществлялся забор крови для определения гематологических показателей, выполнения биохимических и иммунологических исследований стандартными методами и с помощью диагностических наборов. Доля ретикулоцитов, количество гранул СДГ и лейкограмма подсчитывались в окрашенных мазках крови по общепринятой методике.

После была проведена аутопсия с макроскопическим осмотром внутренних органов, а также регистрация их массы в абсолютных величинах и в пересчёте на 100 г массы тела животного. Для цитологического анализа внутренних органов изготавливали тканевые мазки-отпечатки печени и почек. Клеточный состав и цитологические признаки оценивали в световом микроскопе при увеличении $\times 100$ и $\times 1000$ в соответствии с цитологическими критериями, подсчитывали 200 клеток с каждого мазка.

Гистоморфологическое исследование проводили по следующему алгоритму: после извлечения органы помещали для фиксации в нейтральный забуференный 10%-й формалин, далее из исследуемого материала вырезали образцы толщиной ≈ 4 мм, которые проводили по батарею изопропиловых спиртов, парафинизировали и заливали в парафиновые блоки. На микротоме изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм и далее окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрические подсчёты проводили с использованием компьютерной программы Zen 3.0 при помощи микроскопа с цветной цифровой камерой.

Статистическую обработку межгрупповых различий всех полученных результатов оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, выборка предварительно проверялась на нормальность. Результаты представлены как среднее $\pm SE$, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Математическое моделирование сочетанного воздействия было выполнено с использованием методологии поверхностного отклика (RSM) с построением на его основе изобол Лёве, аналогично нашим предыдущим работам [11].

Результаты

Интоксикация у животных, подвергавшихся изолированному воздействию кадмия, может быть охарактеризована как умеренно выраженная: из числа оценённых показателей состояния организма крыс статистически значимые неблагоприятные сдвиги в сравнении с контролем были отмечены по 27,5% показателей.

При отсутствии значимых изменений массы тела у экспонированных животных при сопоставлении с контрольной группой было выявлено достоверное повышение таких показателей, как относительная масса печени и селезёнки в обеих группах, получавших инъекции хлорида кадмия (табл. 1).

Интраперитонеальное введение хлорида кадмия также индуцировало статистически значимые неблагоприятные сдвиги ряда показателей крови в группах Cd и $Cd + \Phi H$: повышение числа лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов, снижение среднего объёма эритроцита и среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (табл. 2). Стоит отметить, что изолированное воздействие хлорида кадмия вызывало достоверное увеличение количества тромбоцитов, показателя тромбокрита и сокращение процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов, однако на фоне физических упражнений данные сдвиги были нивелированы. В то же время сочетанное действие двух факторов повышало

Таблица 1 / Table 1

Некоторые морфометрические показатели состояния организма экспериментальных крыс ($\bar{X} \pm Sx$)

Some morphometric indices in the experimental rats ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель Index	Группы экспериментальных животных / Experimental animal group			
	Контроль Control	Группы воздействия / Exposure groups		
		Cd	ΦH Exercise	$Cd + \Phi H$ $Cd + Exercise$
Конечная масса тела животного, г / Final animal body weight (b.w.), g	332.71 \pm 4.61	325.79 \pm 5.87	333.79 \pm 5.54	333.00 \pm 5.06
Прирост массы тела, % / Body weight gain, %	7.92 \pm 1.65	4.52 \pm 2.36	7.15 \pm 1.35	10.04 \pm 1.78
Масса головного мозга, г/100 г массы тела / Brain weight, g/100 g b.w.	0.61 \pm 0.01	0.63 \pm 0.01	0.62 \pm 0.01	0.64 \pm 0.01
Масса сердца, г/100 г массы тела / Heart weight, g/100 g b.w.	0.33 \pm 0.01	0.34 \pm 0.01	0.34 \pm 0.01	0.32 \pm 0.01
Масса печени, г/100 г массы тела / Liver weight, g/100 g b.w.	2.46 \pm 0.05	2.86 \pm 0.05 ^K	2.40 \pm 0.04 ^{Cd}	2.74 \pm 0.03 ^{K, ΦH}
Масса селезёнки, г/100 г массы тела / Spleen weight, g/100 g b.w.	0.18 \pm 0.01	0.23 \pm 0.01 ^K	0.18 \pm 0.01 ^{Cd}	0.21 \pm 0.01 ^{K, ΦH}
Масса почек, г/100 г массы тела / Kidney weight, g/100 g b.w.	0.53 \pm 0.01	0.57 \pm 0.01	0.54 \pm 0.01	0.56 \pm 0.01

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: статистически значимые при $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента отличия: ^K – от группы *Контроль*; ^{Cd} – от группы *Cd*; ^{ΦH} – от группы *ΦH* .

Note: Here and in tables 2–6: compared with ^Kthe control group, ^{Cd}Cd exposure group, and ^{ΦH} physical exercise group ($p < 0.05$ based on Student's t -test).

Таблица 2 / Table 2

Гематологические показатели крови экспериментальных крыс ($\bar{X} \pm Sx$)
 Hematological indices in the experimental rats ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель Index	Группы экспериментальных животных / Experimental animal group			
	Контроль Control	Группы воздействия / Exposure groups		
		Cd	ФН Exercise	Cd + ФН Cd + Exercise
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл Leukocytes, 10 ⁶ /mL	1.80 ± 0.12	4.29 ± 0.28 ^K	2.26 ± 0.19 ^{Cd}	5.13 ± 0.39 ^{K, ФН}
Эритроциты, 10 ¹² /мл Erythrocytes, 10 ¹² /mL	8.78 ± 0.22	9.16 ± 0.14	9.11 ± 0.12	8.96 ± 0.13
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	157.57 ± 3.26	155.14 ± 2.37	159.33 ± 1.14	154.71 ± 2.40
Гематокрит, % Hematocrit, %	23.86 ± 0.44	23.38 ± 0.35	24.40 ± 0.22 ^{Cd}	23.24 ± 0.35 ^{ФН}
Средний объём эритроцита, мкм ³ Mean corpuscular volume, μm ³	107.06 ± 0.90	102.75 ± 0.65 ^K	107.77 ± 0.62 ^{Cd}	103.64 ± 0.58 ^{K, ФН}
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, 10–12 г Mean corpuscular hemoglobin, 10–12 g	35.68 ± 0.32	34.08 ± 0.27 ^K	35.56 ± 0.34 ^{Cd}	34.50 ± 0.24 ^K
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/L	666.46 ± 2.47	664.29 ± 2.79	660.71 ± 2.38	666.14 ± 3.26
Ширина распределения эритроцитов, % Red cell distribution width, %	11.06 ± 0.09	11.12 ± 0.01	11.04 ± 0.05	10.83 ± 0.07 ^{Cd, ФН}
Тромбоциты, 10 ⁶ /мл Platelets count, 10 ⁶ /mL	737.14 ± 45.87	890.46 ± 27.17 ^K	785.67 ± 21.76 ^{Cd}	823.86 ± 47.37
Средний объём тромбоцита, мкм ³ Mean platelet volume, μm ³	11.92 ± 0.15	12.09 ± 0.16	11.938 ± 0.094	12.10 ± 0.13
Тромбокрит, % Plateletcrit, %	0.23 ± 0.01	0.26 ± 0.01 ^K	0.24 ± 0.01 ^{Cd}	0.25 ± 0.01
Ширина распределения тромбоцитов, % Platelet distribution width, %	22.89 ± 0.38	23.71 ± 0.42	23.50 ± 0.47	24.01 ± 0.29 ^K
Нейтрофилы сегментоядерные, % Segmented neutrophils, %	18.88 ± 3.40	10.38 ± 1.29 ^K	21.00 ± 2.20 ^{Cd}	10.75 ± 1.91 ^{ФН}
Моноциты, % Monocytes, %	6.63 ± 0.84	5.38 ± 0.26	7.38 ± 0.63 ^{Cd}	5.50 ± 0.38 ^{ФН}
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	73.14 ± 2.74	81.25 ± 1.51 ^K	66.50 ± 2.85 ^{Cd}	79.13 ± 2.57 ^{ФН}
Эозинофилы, 10 ⁶ /мл Eosinophils count, 10 ⁶ /mL	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.02 ^{K, Cd, ФН}
Нейтрофилы палочкоядерные, 10 ⁶ /мл Band neutrophils count, 10 ⁶ /mL	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.14 ± 0.01 ^{K, Cd, ФН}
Нейтрофилы сегментоядерные, 10 ⁶ /мл Segmented neutrophils count, 10 ⁶ /mL	0.32 ± 0.05	0.39 ± 0.07	0.47 ± 0.02 ^K	0.57 ± 0.11
Моноциты, 10 ⁶ /мл Monocyte count, 10 ⁶ /mL	0.15 ± 0.03	0.24 ± 0.03 ^K	0.16 ± 0.02 ^{Cd}	0.27 ± 0.02 ^{K, ФН}
Лимфоциты, 10 ⁶ /мл Lymphocytes count, 10 ⁶ /mL	1.57 ± 0.15	3.61 ± 0.39 ^K	1.32 ± 0.22 ^{Cd}	4.29 ± 0.37 ^{K, ФН}
Ретикулоциты периферической крови, % Peripheral blood reticulocytes, %	1.31 ± 0.06	1.12 ± 0.04 ^K	1.66 ± 0.07 ^{K, Cd}	1.61 ± 0.07 ^{K, Cd}

такие показатели, как ширина распределения тромбоцитов и число палочкоядерных нейтрофилов, способствовало сокращению доли эозинофилов. Одновременно при сочетанном действии запускалось компенсаторное усиление эритропоэза, о чём можно судить по возрастанию доли ретикулоцитов. У крыс из группы *ФН* отмечался достоверный рост числа сегментоядерных нейтрофилов и процентной доли ретикулоцитов.

Биохимический анализ крови показал достоверное снижение у крыс билирубина, альбуминов, холестерина и ЛПВП в группах, подверженных кадмиевой интоксикации (табл. 3). Церулоплазмин статистически значимо повышался во всех экспонированных к кадмию группах. Было выявлено статистически значимое снижение показателя ЛДГ в группе изолированного действия кадмия, однако на фоне физической нагрузки данный показатель нормализовался. В то же время сочетанное действие двух факторов индуцировало достоверное сокращение концентрации сывороточного креатинина и мочевины одновременно с повышением содержания ангиотензинпревращающего фермента. У животных группы *ФН* также отмечались некоторые негативные сдвиги биохимических показателей крови: повышалась концентрация МДА, снижалось содержание билирубина, креатинина и церулоплазмينا по сравнению с контрольными значениями, причём эти изменения были статистически значимы.

Статистически значимых изменений при сопоставлении с контролем в биохимических показателях мочи у экспони-

рованных животных выявлено не было, однако у крыс, получавших инъекции хлорида кадмия, отмечалась тенденция к повышению концентрации копропорфирина и мочевой кислоты (табл. 4).

Анализ результатов цитологического исследования мазков-отпечатков печени выявил достоверное увеличение дегенеративно изменённых гепатоцитов у животных в группе, подвергавшейся сочетанному действию, а также увеличение числа клеток Купфера. У животных, подверженных изолированному действию кадмия, вместе с возрастанием числа клеток Купфера отмечалось статистически значимое увеличение числа нейтрофилов и эозинофилов, однако повышение содержания миелоидных клеток было нивелировано в группе с дополнительной физической нагрузкой. Среди крыс, подвергавшихся только беговым упражнениям, показатели нейтрофилов и эозинофилов были самыми высокими. Статистически значимое снижение доли гепатоцитов в мазке-отпечатке закономерно было отмечено у животных всех опытных групп (табл. 5).

Анализ цитограммы почек показал, что изолированное действие хлорида кадмия индуцировало лишь увеличение числа дегенеративно изменённых клеток проксимальных канальцев, в то время как у животных группы *Cd + ФН* отмечалось увеличение доли дегенеративно изменённых клеток проксимальных и дистальных канальцев на фоне снижения процента клеток проксимальных канальцев. Физическая нагрузка также вызывала ряд статистически значимых

Таблица 3 / Table 3

Биохимические параметры крови экспериментальных крыс ($\bar{X} \pm Sx$)Biochemical indices of the experimental rats ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель Index	Группы экспериментальных животных / Experimental animal group			
	Контроль Control	Группы воздействия / Exposure groups		
		Cd	ФН Exercise	Cd + ФН Cd + Exercise
СДГ, количество гранул формазана на 50 лимфоцитов Succinate dehydrogenase activity, number of formazan granules per 50 lymphocytes	1048.14 ± 33.31	1047.47 ± 37.36	960.92 ± 30.20	1106.36 ± 29.57 ^{ФН}
SH-группы, ммоль/л Sulfhydryl groups, mmol/L	1.06 ± 0.18	1.18 ± 0.16	1.22 ± 0.19	1.46 ± 0.13
Пероксидаза, мккат/мл Peroxidase, μkat/mL	2.51 ± 0.38	2.34 ± 0.15	2.37 ± 0.24	3.45 ± 0.57
Каталаза, мкмоль/л Catalase, μmol/L	25.25 ± 1.85	22.67 ± 3.03	22.50 ± 3.31	23.49 ± 3.77
Глютатион, мкмоль/л Glutathione, μmol/L	65.20 ± 11.47	49.07 ± 8.12	59.24 ± 9.37	47.55 ± 7.35
МДА, мкмоль/л Melondialdehyde, μmol/L	4.24 ± 0.15	4.04 ± 0.23	4.66 ± 0.08 ^{К, Cd}	4.30 ± 0.12 ^{ФН}
Альбумин, г/л Albumin, g/L	47.99 ± 0.85	44.09 ± 0.48 ^К	47.84 ± 0.94 ^{Cd}	43.27 ± 0.80 ^{К, ФН}
Щелочная фосфатаза, Е/л Alkaline phosphatase, U/L	71.30 ± 6.43	63.20 ± 3.55	68.96 ± 3.62	61.69 ± 2.92
АЛТ, Е/л Alanine transaminase, U/L	56.16 ± 8.47	45.59 ± 4.07	53.37 ± 5.21	45.24 ± 3.22
Амилаза, Е/л Amylase, U/L	2943.50 ± 256.50	2754.33 ± 208.90	2895.29 ± 227.24	2567.13 ± 163.18
АСТ, Е/л Aspartate aminotransferase, U/L	266.35 ± 15.00	271.00 ± 14.13	230.34 ± 14.90	299.50 ± 21.72 ^{ФН}
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	1.03 ± 0.08	0.51 ± 0.05 ^К	0.63 ± 0.05 ^К	0.51 ± 0.08 ^К
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л Total serum calcium, mmol/L	2.91 ± 0.04	2.90 ± 0.04	2.95 ± 0.04	2.92 ± 0.04
Креатининкиназа общ, Е/л Total creatine kinase, U/L	6701.75 ± 821.58	5219.00 ± 705.84	5774.14 ± 677.49	5698.38 ± 437.84
Креатининкиназа-МВ, Е/л Creatine kinase MB, U/L	2630.63 ± 140.37	2238.33 ± 176.40	2648.71 ± 180.45	2996.13 ± 313.37 ^{Cd}
Креатинин в сыворотке, мкмоль/л Serum creatinine, μmol/L	51.64 ± 1.78	47.27 ± 1.36	45.73 ± 1.11 ^К	43.70 ± 1.54 ^К
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	0.17 ± 0.03	0.16 ± 0.01	0.18 ± 0.02	0.16 ± 0.02
ГГТП, Е/л Gamma-glutamyl transpeptidase, U/L	5.06 ± 0.30	5.50 ± 0.41	4.56 ± 0.22	5.25 ± 0.16 ^{ФН}
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	4.91 ± 0.34	4.59 ± 0.18	4.80 ± 0.21	4.48 ± 0.31
ЛДГ, Е/л Lactate dehydrogenase, U/L	3603.75 ± 125.92	2966.67 ± 183.94 ^К	3402.86 ± 200.33	3830.00 ± 370.39 ^{Cd}
Мочевая кислота в сыворотке, мкмоль/л Uric acid (serum), μmol/L	151.25 ± 11.58	131.11 ± 8.77	145.86 ± 8.17	133.75 ± 6.65
Мочевина в сыворотке, ммоль/л Urea (serum), mmol/L	7.78 ± 0.36	7.47 ± 0.53	8.06 ± 0.58	6.47 ± 0.36 ^{К, ФН}
Общий белок, г/л Total protein, g/L	67.51 ± 0.99	67.07 ± 1.07	66.34 ± 1.07	66.56 ± 1.11
Ангиотензинпревращающий фермент, Ед/л Angiotensin converting enzyme, U/L	208.00 ± 22.32	219.56 ± 17.20	185.71 ± 14.61	301.60 ± 30.76 ^{К, Cd, ФН}
Церулоплазмин, г/л Ceruloplasmin, g/L	0.13 ± 0.01	0.17 ± 0.01 ^К	0.12 ± 0.00 ^{К, Cd}	0.17 ± 0.01 ^{К, ФН}
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	2.32 ± 0.14	1.90 ± 0.12 ^К	2.32 ± 0.14 ^{Cd}	1.83 ± 0.11 ^{К, ФН}
ЛПВП, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/L	0.48 ± 0.04	0.31 ± 0.02 ^К	0.45 ± 0.04 ^{Cd}	0.28 ± 0.03 ^{К, ФН}
ЛПНП, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L	0.25 ± 0.02	0.23 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.21 ± 0.01
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0.69 ± 0.07	0.75 ± 0.03	0.72 ± 0.08	0.73 ± 0.05
Тиреотропный гормон, мМЕ/л Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	0.03 ± 0.02	0.09 ± 0.04	0.04 ± 0.03	0.05 ± 0.02
Свободный трийодтиронин, пмоль/л Free triiodothyronine, pmol/L	4.56 ± 0.06	4.87 ± 0.13	4.52 ± 0.11	4.73 ± 0.15
Свободный тироксин, пмоль/л Free thyroxine, pmol/L	20.68 ± 1.23	22.75 ± 0.94	22.12 ± 1.15	25.22 ± 1.75
Концентрация эндотелина, пг/мл Endothelin concentration, pg/mL	39.84 ± 1.98	38.28 ± 2.15	41.59 ± 3.27	34.24 ± 3.39
Миоглобин, нг/мл Myoglobin, ng/mL	977.17 ± 22.83	877.79 ± 74.81	846.61 ± 70.48	957.71 ± 39.91
Натрийуретический пептид, пг/мл Natriuretic peptide, pg/mL	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.50 ± 0.50	0.00 ± 0.00
Фактор роста эндотелия сосудов, МЕ/мл Vascular endothelial growth factor, IU/mL	3.53 ± 0.97	4.91 ± 1.83	3.66 ± 0.84	2.34 ± 0.78
Тропонин, нг/мл Troponin, ng/mL	0.05 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.02	0.08 ± 0.04

Таблица 4 / Table 4

Некоторые показатели мочи экспериментальных крыс ($\bar{X} \pm Sx$)
Some urinary indices of the experimental rats ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель Index	Группы экспериментальных животных / Experimental animal groups			
	Контроль Control	Группы воздействия / Exposure groups		
		Cd	ФН Exercise	Cd + ФН Cd + Exercise
Суточный объём мочи, мл Daily urine volume, mL	65.13 ± 3.89	67.75 ± 3.51	71.43 ± 0.97	68.50 ± 1.43
pH мочи Urine pH	7.38 ± 0.08	7.31 ± 0.09	7.38 ± 0.08	7.38 ± 0.08
Копропорфирин, нмоль/л Coproporphyrin, nmol/L	70.55 ± 11.74	107.83 ± 15.34	53.55 ± 6.97 ^{Cd}	84.51 ± 5.06 ^{ФН}
Копропорфирин сут., мкмоль Coproporphyrin, daily, μmol	0.94 ± 0.17	2.08 ± 0.48	0.77 ± 0.10 ^{Cd}	1.19 ± 0.08 ^{ФН}
Дельта-АЛК, мкмоль/л Delta-aminolevulinic acid, μmol/L	4.05 ± 1.13	3.50 ± 0.91	3.65 ± 1.22	2.60 ± 0.54
Дельта-АЛК сут., миллимоль Delta-aminolevulinic acid, daily, mmol	0.06 ± 0.02	0.11 ± 0.06	0.36 ± 0.33	0.10 ± 0.06
Удельная плотность мочи, г/л Urine specific gravity, g/L	1.0150 ± 0.0016	1.01375 ± 0.00082	1.01312 ± 0.00091	1.01250 ± 0.00094
Креатинин, ммоль/л Creatinine, mmol/L	0.69 ± 0.09	0.67 ± 0.07	0.77 ± 0.08	0.91 ± 0.09
Общий белок, мг/л Total protein, mg/L	92.48 ± 12.70	82.05 ± 9.28	74.88 ± 9.99	97.70 ± 12.66
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol/L	81.88 ± 10.53	106.13 ± 9.59	106.88 ± 6.80	105.25 ± 11.38
Мочевина, ммоль/л Urea, μmol/L	84.42 ± 7.03	78.24 ± 4.89	69.40 ± 6.26	84.88 ± 11.23

изменений в цитограмме почек: возростал процент нарушенных клеток как дистальных, так и проксимальных канальцев, что соответственно обуславливало снижение доли клеток данных отделов.

Гистоморфологическая картина печени крыс после воздействия кадмия демонстрировала изменения, связанные с дистрофией гепатоцитов, при этом количество и размеры синусоидальных клеток были значительно увеличены, а в зоне синусоидных капилляров обнаруживались скопления лимфоцитов и нейтрофилов. Кроме того, синусоидные капилляры были незначительно расширены, как и пространства Диссе, а синусоидальные клетки имели более округлые ядра и были многочисленными. Кадмиевая интоксикация индуцировала преимущественно изменения гемодинамики

в органе. При морфометрической оценке наблюдали увеличение количества двуядерных гепатоцитов (на 58%) по сравнению с крысами контрольной группы (рис. 1, а, з).

У крыс группы ФН паренхима печени была однородной, дольки дифференцировались слабо, в них наблюдались радиально расходящиеся от центральных вен печёночные балки, разделённые выраженными синусоидами (рис. 1, б). Кровенаполнение капилляров было равномерным. По периферии долек располагались портальные зоны, прослойки соединительной ткани вокруг триад отсутствовали. В портальных зонах и в перисинусоидальном пространстве встречались одиночные лейкоциты. Гепатоциты имели полигональную форму, плазмолемма клеток просматривалась слабо. Базофильные ядра в гепатоцитах были несколько уменьшены по сравнению

Таблица 5 / Table 5

Цитологические показатели внутренних органов экспериментальных крыс ($\bar{X} \pm Sx$)
Cytological indices of internal organs of the experimental rats ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель в отпечатке органа Index in the organ imprint smear	Группы экспериментальных животных / Experimental animal groups			
	Контроль Control	Группы воздействия / Exposure groups		
		Cd	ФН Exercise	Cd + ФН Cd + Exercise
<i>Печень / Liver</i>				
Клетки эпителия протоков, % Ductal epithelial cells in liver imprint smears, %	6.17 ± 0.31	5.67 ± 0.33	6.00 ± 0.37	5.50 ± 0.34
Гепатоциты, % Hepatocytes in liver imprint smears, %	82.50 ± 0.85	79.17 ± 0.31 ^К	77.17 ± 0.91 ^К	78.17 ± 0.70 ^К
Дегенеративно изменённые гепатоциты, % Degenerated hepatocytes in liver imprint smears, %	3.67 ± 0.42	4.33 ± 0.33	3.83 ± 0.31	6.00 ± 0.37 ^{К, Cd, ФН}
Нейтрофилы, % Neutrophils in liver imprint smears, %	2.00 ± 0.37	3.50 ± 0.22 ^К	5.00 ± 0.37 ^{К, Cd}	2.83 ± 0.48 ^{ФН}
Эозинофилы, % Eosinophils in liver imprint smears, %	1.67 ± 0.21	2.50 ± 0.22 ^К	3.67 ± 0.33 ^{К, Cd}	2.20 ± 0.37 ^{ФН}
Купферовские макрофаги, % Kupffer cells in liver imprint smears, %	1.67 ± 0.21	2.33 ± 0.21 ^К	2.17 ± 0.31	2.67 ± 0.21 ^К
<i>Почки / Kidney</i>				
Клетки проксимальных канальцев, % Proximal tubule cells in kidney imprint smears, %	69.50 ± 1.73	65.50 ± 1.48	65.00 ± 1.00 ^К	60.60 ± 0.87 ^{К, Cd, ФН}
Дегенеративные клетки проксимальных канальцев, % Degenerated cells of proximal tubules in kidney imprint smears, %	4.83 ± 0.31	8.17 ± 0.31 ^К	9.50 ± 0.43 ^{К, Cd}	9.83 ± 0.31 ^{К, Cd}
Клетки дистальных канальцев, % Distal tubule cells in kidney imprint smears, %	11.00 ± 0.63	10.00 ± 0.58	7.67 ± 0.76 ^{К, Cd}	9.17 ± 0.95
Дегенеративные клетки дистальных канальцев, % Degenerated cells of distal tubules in kidney imprint smears, %	4.50 ± 0.43	5.33 ± 0.33	6.17 ± 0.31 ^К	6.50 ± 0.43 ^К
Моноциты, % Monocytes in kidney imprint smears, %	3.00 ± 0.37	3.17 ± 0.31	3.50 ± 0.43	3.67 ± 0.42

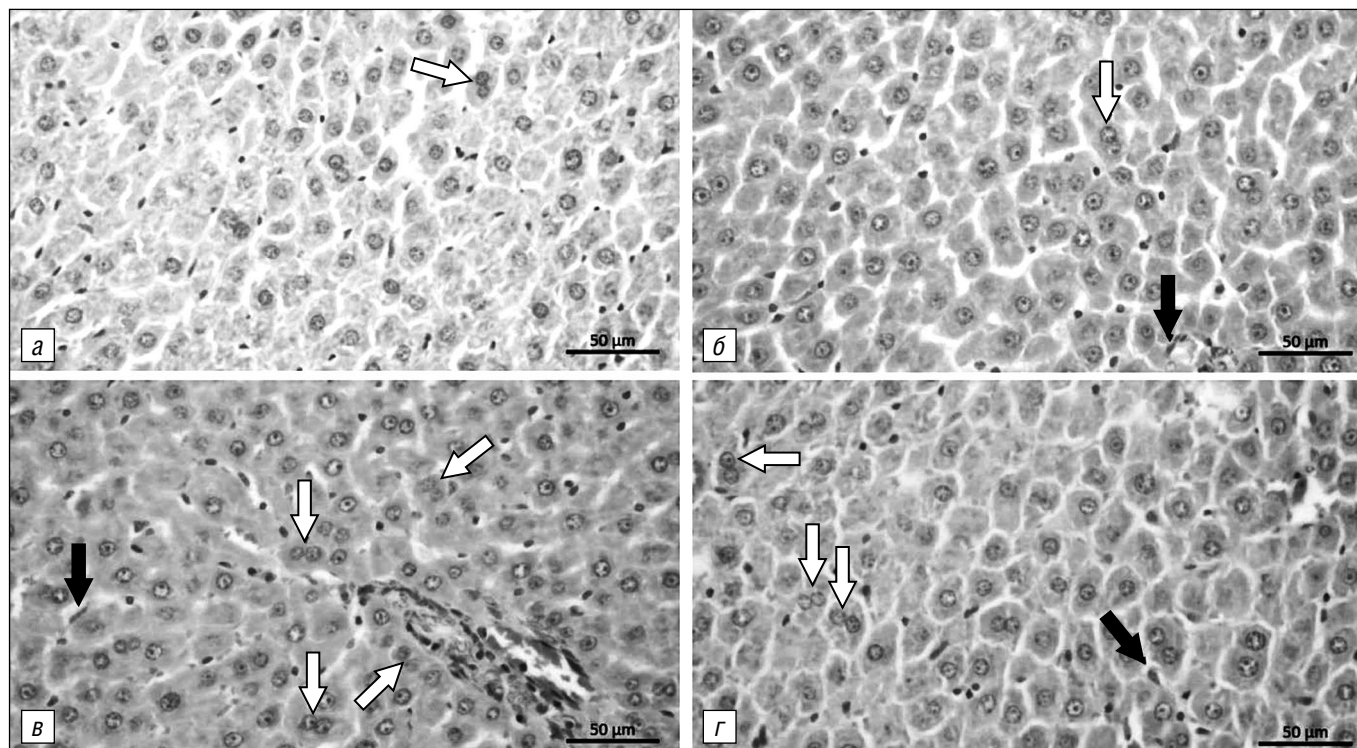


Рис. 1. Гистоморфологическая картина печени: *а* – группа *Контроль*, паренхима однородная, гепатоциты полигональной формы, контуры ядер клеток чётко очерчены; *б* – группа *ФН*, паренхима однородная, гепатоциты полигональной формы, контуры ядер чёткие; *в* – группа *Cd + ФН*, паренхима однородная, гепатоциты полигональной формы, синусоидные капилляры незначительно расширены, обнаруживаются немногочисленные лимфоциты; *г* – группа *Cd*, паренхима неоднородная; синусоидные капилляры расширены, обнаруживаются немногочисленные лимфоциты; некоторые ядра в состоянии пикноза и лизиса. Белыми стрелками отмечены двуядерные гепатоциты, чёрными – клетки Купфера. Окраска гематоксилин-эозином; увеличение $\times 400$.

Fig. 1. Histomorphological images of the liver: (a) control group, homogeneous parenchyma, polygonal hepatocytes; contours of the cell nuclei are clearly delineated; (b) physical exercise group, homogeneous parenchyma, polygonal hepatocytes; contours of the nuclei are clear; (v) *Cd + Exercise* exposure group, homogeneous parenchyma, polygonal hepatocytes; sinusoidal capillaries are slightly dilated, a few lymphocytes are detected; (r) *Cd* exposure group, parenchyma is heterogeneous; sinusoidal capillaries are dilated, a few lymphocytes are detected; pyknosis and lysis of some nuclei are detected. White arrows point to binucleate hepatocytes, black arrows point to Kupffer cells. Hematoxylin and eosin staining; $400\times$.

с контролем, имели округлую или овальную форму и располагались в центре клетки. Контуры ядер чёткие, часть клеток – двуядерные. Смещение ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) на 12% в меньшую сторону при стабильном размере гепатоцита может говорить об уменьшении размеров ядер.

В печени животных, подвергавшихся сочетанному действию кадмия и физической нагрузки, в зоне синусоидных капилляров обнаруживались скопления лимфоцитов и нейтрофилов (рис. 1, в). Синусоидные капилляры были незначительно расширены. В центральной вене печёночной доли отмечали незначительное скопление эритроцитов (тенденция к образованию застойных явлений). Слаборазви-

тые соединительнотканые перегородки были представлены единичными волокнами, количество которых увеличивалось в зоне портальных трактов. Гепатоциты имели полигональную, иногда овальную форму, в центре клеток – относительно крупные округлые или овальные базофильные ядра с чёткими контурами, плазмолемма клеток просматривалась слабо, на фоне оксифильной цитоплазмы гепатоцитов была видна мелкая зернистость, часть клеток – двуядерные.

При морфометрической оценке выявлено достоверное снижение ЯЦО в группе *ФН*, а также увеличение площади клетки и цитоплазмы у крыс, получавших инъекции хлорида кадмия (табл. 6).

Таблица 6 / Table 6

Показатели ядерно-цитоплазматического отношения у экспериментальных крыс ($\bar{X} \pm Sx$)

Indices of the nuclear-cytoplasmic ratio in the experimental rats ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель Index	Группы экспериментальных животных / Experimental animal groups			
	Контроль Control	Группы воздействия / Exposure groups		
		<i>Cd</i>	<i>ФН</i> Exercise	<i>Cd + ФН</i> Cd + Exercise
Площадь ядра, мкм ² Nucleus area, μm ²	65.52 ± 2.86	76.57 ± 3.53	72.29 ± 5.47	73.46 ± 5.42
Площадь клетки, мкм ² Cell area, μm ²	330.48 ± 15.69	415.35 ± 16.15 ^K	402.54 ± 30.95	393.72 ± 26.28
Площадь цитоплазмы, мкм ² Cytoplasmic area, μm ²	264.96 ± 12.95	338.78 ± 14.33 ^K	330.25 ± 25.63	320.27 ± 20.89
Ядерно-цитоплазматическое отношение Nuclear-cytoplasmic ratio	0.25 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.22 ± 0.00*	0.23 ± 0.00

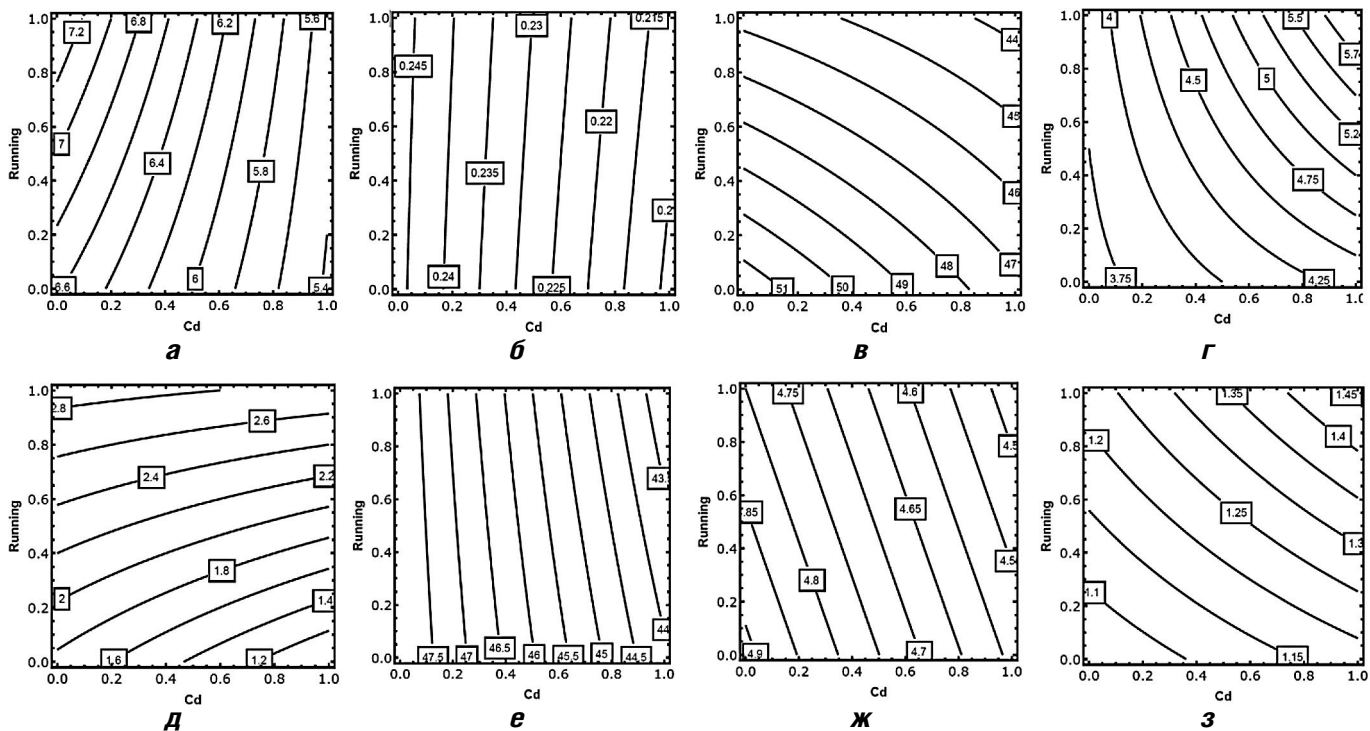


Рис. 2. Примеры изоболограмм, характеризующих типологическое разнообразие сочетанной токсичности кадмия на фоне физической нагрузки в зависимости от эффекта, по которому она оценивается: а, д – моноциты, %; нейтрофилы палочкоядерные, % (антагонизм); б, е – ЛПНП, ммоль/л; альбумин, г/л (однофакторное действие кадмия); в, ж – креатинин в сыворотке, мкмоль/л; глюкоза, ммоль/л (аддитивность); г, з – дегенеративно изменённые гепатоциты в отпечатке печени, %; SH-группы, ммоль/л (синергизм).

Fig. 2. Examples of isobolograms showing the typological diversity of combined toxicity of cadmium against the background of physical exercise, by effect: а, д – monocytes, %; band neutrophils, % (antagonism); б, е – LDL, mmol/L; albumin, g/L (single effect of cadmium); в, ж – serum creatinine, μmol/L; glucose, mmol/L (additivity); г, з – degenerated hepatocytes in liver imprint smears, %; SH groups, mmol/L (synergism).

Гистоморфологическое исследование препаратов печени выявило увеличение доли двуядерных гепатоцитов, подтверждённое статистически, у крыс группы *Cd* по сравнению с контрольными показателями: с $8,00 \pm 0,58\%$ в контрольной группе до $12,67 \pm 1,2\%$, $p > 0,05$, в группе, подверженной кадмиевой интоксикации.

Интоксикация, развившаяся у животных, получавших только инъекции хлорида кадмия, как уже было сказано выше, была выражена умеренно. Характер воздействия физической нагрузки может рассматриваться как неоднозначный: в 29,4% случаев негативные сдвиги, вызванные кадмиевой интоксикацией, были усугублены, в 26,5% – ослаблены, а в 44,1% случаев не изменились.

Как и для ранее изученных нами бинарных комбинаций различных химических факторов [1, 12, 13], тип сочетанного воздействия кадмия и физической нагрузки варьирует от антагонизма или независимого однофакторного действия до аддитивности и даже синергизма (рис. 2).

Обсуждение

Воздействие кадмия не отразилось на конечной массе тела животных по завершении субхронического эксперимента, однако было выявлено увеличение относительной массы печени крыс обеих групп, получавших инъекции хлорида кадмия (см. табл. 1). Такое изменение закономерно, поскольку данный орган первым сталкивается с токсином после абсорбции в ЖКТ, участвуя как в метаболизме кадмия, так и его депонировании [14, 15].

Некоторые исследователи, изучающие воздействие кадмия на крыс, выявляют повышение показателей общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов [23–25], однако в нашем случае отмечено снижение уровня холестерина. Это наблюдается при интоксикации солями тяжёлых ме-

таллов и может свидетельствовать о гепатотоксическом действии кадмия через нарушение функционирования гепатоцитов, проявляющееся в уменьшении продукции холестерина (см. табл. 3). Некоторую роль в динамике данного показателя может играть и понижение уровня ЛПВП, поскольку концентрация ЛПВП и триглицеридов практически не отличалась от контрольных значений. Вероятно, такие изменения концентрации ЛПВП обусловлены способностью кадмия нарушать метаболизм основного апопротеина ЛПВП А1 путём усиления окислительных процессов [26]. Концентрации ТГ и ЛПНП не увеличивались, что можно объяснить воздействием на крыс более низких доз хлорида кадмия в нашем исследовании по сравнению с экспериментами других исследователей.

Известно, что развитие патологических процессов в тканях печени сопровождается заметным увеличением дегенеративно изменённых клеток, часто обусловленным дистрофическими процессами [27]. При цитологическом анализе мазков-отпечатков печени крыс, подверженных изолированному воздействию кадмия, были отмечены негативные сдвиги, говорящие о запуске воспалительных реакций в органе с признаками гиперергии. Данные изменения показывают, что интраперитонеальное поступление токсиканта запускает активные свободнорадикальные реакции в органе с последующим развитием воспалительных процессов путём активации купферовских клеток [15].

Выявленное увеличение доли дегенеративно изменённых клеток в группе животных *Cd + ФН* может быть вызвано повышенной проницаемостью клеточных мембран, которая на фоне усиленного физической нагрузкой кровообращения опосредовала проникновение металла внутрь гепатоцитов [28]. Приток нейтрофилов и эозинофилов, отмеченный у крыс группы *ФН*, подтверждает, что физическая нагрузка зачастую связана с выработкой интерлейкинов и,

как следствие, воспалением, увеличивающим количество циркулирующих нейтрофилов и эозинофилов [29, 30].

Изменения в гистоморфологическом строении печени на фоне кадмиевой интоксикации, в том числе увеличение доли двуядерных гепатоцитов, могут говорить об активации защитных механизмов генетического материала от свободнорадикального повреждения, необходимых для поддержания нормального функционирования органа [32]. Уменьшение размеров ядер, о котором судили по некоторому сокращению ЯЦО, вероятно, свидетельствует о начальных стадиях нарушения метаболизма клетки и её преждевременном старении.

Увеличение относительной массы селезёнки (см. табл. 1) согласуется с результатами других научных исследований, в которых показана связь аналогичных изменений с дефицитом железа и закономерным нарушением синтеза гемоглобина под действием кадмия [16]. Отметим, что некоторые свидетельства последнего были обнаружены при анализе гематологических показателей и выражались в снижении среднего объёма эритроцита и содержания в нём гемоглобина (см. табл. 2).

Кровь принимает активное участие в распределении тяжёлых металлов по организму, что не только вносит существенный вклад в реализацию негативных эффектов во внутренних органах, но и опосредует ухудшение состояния и нарушения гомеостаза самой системы крови. Достоверное возрастание числа лейкоцитов периферической крови — следствие первичного иммуномодулирующего действия кадмия на лейкоциты периферической крови (см. табл. 2). Кроме того, отмеченное уменьшение доли сегментоядерных нейтрофилов на фоне увеличения содержания лимфоцитов говорит о том, что кадмиевая интоксикация одновременно способствовала ингибированию врождённого иммунитета, но парадоксальным образом стимулировала приобретённый [17]. Повышение числа тромбоцитов и показателя тромбокрита, вероятно, произошло по причине активации данных клеток вследствие чрезмерного накопления кадмия, запускающего окислительные реакции и воспаление [18, 19].

Физическая нагрузка смягчала кадмий-опосредованную иммуносупрессию и иммуностимуляцию: процент лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов нормализовался в группе животных *Cd + ФН*, одновременно способствуя активации компенсаторных механизмов посредством выброса палочкоядерных нейтрофилов и ретикулоцитов. Моноцитоз у животных обеих групп, экспонированных хлоридом кадмия, говорит об активации процессов фагоцитоза.

Сокращение концентрации альбумина, билирубина в сыворотке крови крыс, получавших инъекции хлорида кадмия, может быть маркёром нарушения работы почек (см. табл. 3). Известно, что кадмий обладает сродством к тиолсодержащим высоко- и низкомолекулярными белкам, способен ухудшать реабсорбцию альбумина в клетках проксимальных канальцев почек, тем самым повышая альбуминурию [20]. Снижение уровней мочевины и креатинина в группе животных, подвергавшихся сочетанному воздействию, вероятно, свидетельствует о повышении скорости клубочковой филь-

трации, отмечаемой как при воздействии кадмия [21], так и при физической нагрузке [22].

Усиление нефротоксических эффектов кадмия при сочетании факторов может быть вызвано повышенной клубочковой фильтрацией, высвобождением кадмия из комплекса с металлотионеинами и его дальнейшей реабсорбцией на фоне физической нагрузки. Стоит отметить, что накопление кадмия в клетках почек снова стимулирует синтез металлотионеинов и постоянное повторное связывание токсиканта, опосредующее его отложение, а также нарушение почечной функции [31].

Заключение

Моделирование субхронической интоксикации кадмием путём интраперитонеальных повторных инъекций привело к развитию в организме крыс умеренно выраженной интоксикации: и при изолированном, и при сочетанном действии кадмия статистически значимые неблагоприятные сдвиги в сравнении с контролем были отмечены по 27,5% показателей состояния организма из числа оценённых.

Использованный в эксперименте комплекс интегральных, биохимических, цитологических и морфометрических показателей с гистологическим описанием позволяет дифференцировать характер и степень выраженности изменений в органо-тканевых системах лабораторных животных при изолированном и сочетанном действии неблагоприятных факторов.

Физическая нагрузка неоднозначно влияла на токсикодинамику кадмия: некоторые из оценённых показателей не изменились, в ряде случаев наблюдали ухудшения, однако некоторые негативные сдвиги были нивелированы на фоне физических упражнений.

Сочетанное действие изученных факторов способствовало увеличению числа циркулирующих палочкоядерных нейтрофилов и ретикулоцитов, что говорит о запуске компенсаторных механизмов на фоне физической активности. В то же время наблюдалось усугубление окислительных реакций в тканях почек и печени и, как следствие, усиление повреждающего действия токсиканта на эти органы.

Основанный на модели поверхности отклика математический анализ показал, что типология сочетанного действия химического и физического факторов варьирует в зависимости от того, по какому конкретному эффекту оно оценивается, а также от дозы и уровня эффекта. Сочетанное действие изученных факторов в 14,8% случаев оказывает аддитивный эффект, в 34,8% проявляется антагонизм, в 9,6% — потенцирование, в 12,2% — однофакторное действие, в 18,3% — субаддитивность при малых дозах и антагонизм при высоких, в 10,4% — антагонизм при малых дозах и однонаправленное действие при высоких.

Уточнённые принципы действия кадмия и физической нагрузки как факторов влияния рабочей среды на организм в условиях эксперимента *in vivo* могут служить основой для научного обоснования критериев оценки риска во избежание недооценки или завышения реальных рисков в производственных условиях.

Литература

(п.п. 1, 2, 4–9, 11–13, 15–26, 29–32 см. References)

- Горская Т.В. *Оценка условий труда в металлургии с учетом сочетанного воздействия вредных производственных факторов*: Автореф. дисс. ... канд. техн. наук. М.; 2007. <https://elibrary.ru/nookot>
- Рябова Ю.В., Шабардина Л.В., Кескевич А.А., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Бутакова И.В. и др. Нейротоксические эффекты сочетанного действия хлорида кадмия и физической нагрузки и протекторное действие биопрофилактических средств. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(2): 165–71. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-2-165-171> <https://elibrary.ru/uapwut>
- Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Репина Э.Ф., Даукаев Р.А. Динамика накопления кадмия в печени и почках крыс при острой интоксикации. *Медицина труда и экология человека*. 2019; (2): 69–73. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10024> <https://elibrary.ru/efd11b>
- Сахаутдинова Р.Р., Сутункова М.П., Минигалиева И.А., Бушуева Т.В. Применение цитологического метода исследования мазков у экспериментальных животных для оценки токсического действия металлосо-державших наночастиц. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(1): 120–4. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-120-124> <https://elibrary.ru/xnxbbx>
- Блинова Т.В., Страхова Л.А., Колесов С.А. Влияние интенсивных физических нагрузок на биохимические показатели систем антиоксидантной защиты и оксида азота у спортсменов-пловцов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(10): 860–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-860-865> <https://elibrary.ru/nmznl>

References

- Klinova S.V., Minigalieva I.A., Privalova L.I., Valamina I.E., Makeyev O.H., Shuman E.A., et al. Further verification of some postulates of the combined toxicity theory: New animal experimental data on separate and joint adverse effects of lead and cadmium. *Food Chem. Toxicol.* 2020; 136: 110971. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110971>
- Klinova S.V., Minigalieva I.A., Protsenko Y.L., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Ryabova J.V., et al. Changes in the cardiotoxic effects of lead intoxication in rats induced by muscular exercise. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8): 4417. <https://doi.org/10.3390/ijms23084417>
- Gorskaya T.V. *Assessment of working conditions in metallurgy given the combined effects of occupational hazards*: Diss. Moscow; 2007. <https://elibrary.ru/nookot> (in Russian)
- Rodríguez Tuya I., Pinilla Gil E., Maynar Mariño M., García-Moncó Carra R.M., Sánchez Misiego A. Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1996; 73(3-4): 299–303. <https://doi.org/10.1007/BF02425490>
- Maynar-Mariño M., Llerena F., Bartolomé I., Crespo C., Muñoz D., Robles M.C., et al. Effect of long-term aerobic, anaerobic and aerobic-anaerobic physical training in serum toxic minerals concentrations. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 45: 136–41. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.007>
- Maynar M., Llerena F., Grijota F.J., Pérez-Quintero M., Bartolomé I., Alves J., et al. Serum concentration of cobalt, molybdenum and zinc in aerobic, anaerobic and aerobic-anaerobic sportsmen. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2018; 15(1): 28. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0233-z>
- Qin F., Yang Y., Wang S.T., Dong Y.N., Xu M.X., Wang Z.W., et al. Exercise and air pollutants exposure: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci.* 2019; 218: 153–64. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.036>
- Kim S.R., Choi S., Kim K., Chang J., Kim S.M., Cho Y., et al. Association of the combined effects of air pollution and changes in physical activity with cardiovascular disease in young adults. *Eur. Heart J.* 2021; 42(25): 2487–97. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab139>
- Chaney S., Blomquist W., Muller K., Goldstein G. Biochemical changes in humans upon exposure to sulfuric acid aerosol and exercise. *Arch. Environ. Health.* 1980; 35(4): 211–6.
- Ryabova Yu.V., Shabardina L.V., Keskevich A.A., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Butakova I.V., et al. Neurotoxic effects of cadmium chloride exposure combined with physical activity and protective effect of bioprophylactic agents. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2024; 103(2): 165–71. <https://doi.org/10.4770/0016-9900-2024-103-2-165-171> <https://elibrary.ru/uapwut> (in Russian)
- Varaksin A.N., Panov V.G., Katsnelson B.A., Minigalieva I.A. Using various nonlinear response surfaces for mathematical description of the type of combined toxicity. *Dose Response.* 2018; 16(4): 1559325818816596. <https://doi.org/10.1177/1559325818816596>
- Protsenko Y.L., Klinova S.V., Gerzen O.P., Privalova L.I., Minigalieva I.A., Balakin A.A., et al. Changes in rat myocardium contractility under subchronic intoxication with lead and cadmium salts administered alone or in combination. *Toxicol. Rep.* 2020; 7: 433–42. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.03.001>
- Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Klinova S.V., Panov V.G., Gurvich V.B., Privalova L.I., et al. Some data on the comparative and combined toxic activity of nanoparticles containing lead and cadmium with special attention to their vasotoxicity. *Nanotoxicology.* 2021; 15(2): 205–22. <https://doi.org/10.1080/17435390.2020.1845410>
- Usmanova E.N., Fazlyeva A.S., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Repina E.F., Daukaev R.A. Dynamics of cadmium accumulation in the liver and kidney of rats with acute intoxication. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka.* 2019; (2): 69–73. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10024> <https://elibrary.ru/efd1lb> (in Russian)
- Matović V., Buha A., Đukić-Cosić D., Bulat Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 78: 130–40. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.011>
- Kamenova K., Gluhcheva Y., Dorkov P., Ivanova J. Comparative assessment of the effects of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and salinomycin on spleen function of cadmium-exposed mice. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2019; 26(32): 33304–10. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06473-4>
- Ciarrocca M., Rosati M.V., Tomei F., Pacchiarotti A., Corbosiero P., Di Pastena C., et al. Correlation between cadmium and blood counts in workers exposed to urban stressor. *Arch. Environ. Occup. Health.* 2015; 70(2): 70–6. <https://doi.org/10.1080/19338244.2013.778807>
- Mukhopadhyay S., Mukhopadhyay S., Addya S., Bhattacharya D.K., Chatterjee G.C. Effects of cadmium treatment in vitro on the antioxidant protection mechanism and activation of human blood platelets. *Thromb. Res.* 1988; 50(3): 419–27. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(88\)90271-x](https://doi.org/10.1016/0049-3848(88)90271-x)
- Venter C., Oberholzer H.M., Bester J., van Rooy M.J., Bester M.J. Ultrastructural, confocal and viscoelastic characteristics of whole blood and plasma after exposure to cadmium and chromium alone and in combination: An ex vivo study. *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 43(3): 1288–300. <https://doi.org/10.1159/000481841>
- Gena P., Calamita G., Guggino W.B. Cadmium impairs albumin reabsorption by down-regulating megalin and CIC5 channels in renal proximal tubule cells. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(11): 1551–6. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901874>
- Satarug S., Gobe G.C., Vesey D.A., Phelps K.R. Cadmium and lead exposure, nephrotoxicity, and mortality. *Toxics.* 2020; 8(4): 86. <https://doi.org/10.3390/toxics8040086>
- Bongers C.C.W.G., Alsady M., Nijenhuis T., Tulp A.D.M., Eijsvogels T.M.H., Deen P.M.T., et al. Impact of acute versus prolonged exercise and dehydration on kidney function and injury. *Physiol. Rep.* 2018; 6(11): e13734. <https://doi.org/10.14814/phy2.13734>
- Aja P.M., Ekpono E.U., Awoke J.N., Famurewa A.C., Izekwe F.I., Okoro E.J., et al. Hesperidin ameliorates hepatic dysfunction and dyslipidemia in male Wistar rats exposed to cadmium chloride. *Toxicol. Rep.* 2020; 7: 1331–8. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.09.014>
- Ige S.F., Akhigbe R.E. Common onion (*Allium cepa*) extract reverses cadmium-induced organ toxicity and dyslipidaemia via redox alteration in rats. *Pathophysiology.* 2013; 20(4): 269–74. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.04.002>
- Olisekodiaka M.J., Igbeneghu C.A., Onuegbu A.J., Oduru R., Lawal A.O. Lipid, lipoproteins, total antioxidant status and organ changes in rats administered high doses of cadmium chloride. *Med. Princ. Pract.* 2012; 21(2): 156–9. <https://doi.org/10.1159/000333385>
- Prabu S.M., Shagirtha K., Renugadevi J. Amelioration of cadmium-induced oxidative stress, impairment in lipids and plasma lipoproteins by the combined treatment with quercetin and α -tocopherol in rats. *J. Food Sci.* 2010; 75(7): T132–40. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01757.x>
- Sakhautdinova R.R., Sutunkova M.P., Minigalieva I.A., Bushueva T.V. A cytological study of imprint smears (touch preparation cytology) to evaluate the toxicity of metal-containing nanoparticles in experimental animals. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(1): 120–4. <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-120-124> <https://elibrary.ru/xnxbbx> (in Russian)
- Blinova T.V., Strakhova L.A., Kolesov S.A. The effect of intense physical exertion on the biochemical indices of antioxidant protection systems and nitric oxide in swimming athletes. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2019; 59(10): 860–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-10-860-865> <https://elibrary.ru/nmuznl> (in Russian)
- Da Silva F.O.C., Macedo D.V. Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview. *Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.* 2011; 13(4): 320–8. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2011v13n4p320>
- Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P., Simpson R.J. Recovery of the immune system after exercise. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017; 122(5): 1077–87. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00622.2016>
- Nordberg M., Nordberg G.F. Metallothionein and cadmium toxicology – historical review and commentary. *Biomolecules.* 2022; 12(3): 360. <https://doi.org/10.3390/biom12030360>
- Anatskaya O.V., Vinogradov A.E. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: Evidence from gene expression in mammalian heart and liver. *Genomics.* 2007; 89(1): 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2006.08.014>

Сведения об авторах

Минигалиева Ильзира Амировна, доктор биол. наук, зав. отд. токсикологии и биопротектики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

Шабардина Лада Владимировна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопротектики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия. E-mail: lada.shabardina@mail.ru

Рябова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, зав. лаб. научных основ биопротектики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

Панов Владимир Григорьевич, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и биопротектики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия; ст. науч. сотр. лаб. математического моделирования в экологии и медицине, ИПЭ УрО РАН, 620990, Екатеринбург, Россия

Кунгурцева Александра Кирилловна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и биопротектики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

Сахатудинова Рената Рашидовна, канд. мед. наук, зав. ДЛО НПО Лабораторно-диагностических технологий, ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014, Екатеринбург, Россия

Information about the authors

Ilzira A. Minigalieva – MD, PhD, DSci., Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>

Lada V. Shabardina – MD, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, 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

Yuliya V. Ryabova – MD, PhD, Head of the Laboratory of Scientific Foundations of Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>

Vladimir G. Panov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Senior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation; Senior Researcher, Scientific Laboratory for Mathematical Research of Ecology and Medicine, Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, 620990, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6718-3217>

Alexandra K. Kungurtseva – MD, PhD, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3262-8527>

Renata R. Sakhautdinova – MD, PhD, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Research and Production Department “Laboratory and Diagnostic Technologies”, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>

