

8. Mamchur VI, Dronov SN, Zhilyuk VI. [Clinical potential of nicergoline: look of a pharmacist]. NEURONEWS (psychoneurology and neuropsychiatry). 2011;3:37-40. Russian.

9. Program statistical analysis [Electronic resource]: access www.analystsoft.com/ru/

10. Radionova KS, Belnik AP, Ostrovskaya RU. [Original nootropic drug "Noopept" eliminates the deficit in memory caused by the blockade of M - and N-cholinergic receptors in rats]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;146(1):65-68. Russian.

11. Manuhina EB, Pshennikova MG, Goryacheva AV. [Role of nitric oxide in the prevention of cognitive disorders in neurodegenerative the brain-injured rats]. Bulletin of experimental biology and medicine. 2008;146(10):371-5. Russian.

12. Ethics of a physician and human rights: the regulation of the use of animals in biomedical research. Clinical and Experimental physiology and biochemistry. 2003;2(22):108-9. Ukrainian.

13. Baker D, Hankey DJ. Gene therapy in autoimmune, demyelinating disease of the central nervous system. Gene Ther. 2003;10(10):844-53.

14. Mir C, Clotet J, Aledo R, [et al.]. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci. 2003;20(1):53-60.

15. Degano AL, Roth GA. Passive transfer of experimental autoimmune encephalomyelitis in Wistar rats: dissociation of clinical symptoms and biochemical alterations. J Neurosci Res. 2000;59(2):283-90.

16. Kesselring J, Klement U. Cognitive and affective disturbances in multiple sclerosis. J Neurol. 2001;248:180-3.

Стаття надійшла до редакції
19.12.2014



УДК 613.863:612.821.33/.6.014.31:546.48]-092.9

Ю.В. Федоренко

СУМАЦІЯ ПІДПОРОГОВИХ ІМПУЛЬСІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОЇ ТА ПОЄДНАНОЇ ДІЇ КАДМІЮ Й ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ З УРАХУВАННЯМ ТИПОЛОГІЇ ПОВЕДІНКИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
кафедра нормальної фізіології*

(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. М.Р. Гжегоцький)

вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна

Danylo Halytskyi state medical university in Lviv

Department of physiology

Pecharska str., 52, Lviv, 79010, Ukraine

e-mail: lnmu.fedorenkov.i@gmail.com

Ключові слова: кадмій, іммобілізаційний стрес, поєднана дія, сумаційно-пороговий показник, типологія поведінки

Key words: cadmium, immobilization stress, combined action, summation-threshold index, types of behavior

Реферат. Суммация подпороговых импульсов при раздельном и сочетанном воздействии кадмия и иммобилизационного стресса с учетом типологии поведения экспериментальных животных. Федоренко Ю.В. Целью работы явилось изучить динамику изменений суммационно-порогового показателя (СПП) при сочетанном воздействии кадмия и иммобилизации животных в зависимости от типологических особенностей поведения животных. Исследования проведены на белых крысах, предварительно разделенных на группы активных и пассивных по показателю «горизонтальная активность» в тесте «открытое поле». В каждой группе опыты были спланированы по схеме ортогонального планирования 2². СПП изучали по методу С.В. Сперанского. Установлено, что СПП на 10 сутки опытов повышается при действии лишь кадмия одинаково в группах «активных» и «пассивных» животных, что свидетельствует о процессах торможения в

ЦНС. На 30 сутки опитов действие кадмия, иммобилизации и их сочетанное воздействие приводит к снижению изучаемого показателя в обеих группах животных, что свидетельствует о процессах возбуждения в ЦНС. Активные животные более чувствительны к иммобилизационному стрессу, пассивные – к действию кадмия. Сочетанное действие стресс-факторов характеризуется на 10 сутки – десенситизацией, на 30 сутки – однонаправленным взаимозависимым и менее чем аддитивным действием. Процессы торможения и возбуждения в ЦНС зависят от типологии поведения животных, вида и длительности воздействия стресс-фактора. Полученные результаты могут быть учтены при оценке адаптационного процесса и коррекции и адаптации в зависимости от типологии поведения.

Abstract. Summation of subthreshold impulses in case of separate and combined effects of cadmium and immobilization stress, considering typology of behavior of experimental animals. Fedorenko Yu.V. *The aim of the work was to study dynamics of changes of summation-threshold index under the combined impact of cadmium and immobilization of animals depending on the typological characteristics of animal behavior. The studies were conducted on white rats, previously divided into groups of active and passive ones by terms of "horizontal activity" in the test "open field". In each group the experiments were planned according to the scheme of orthogonal design 2². Summation-threshold index was studied by Speransky S.V. method. It was found that the summation-threshold index increases on the day 10 of experiments under the action of a cadmium only in groups of "active" and "passive" animals; this testifies to inhibition processes in the CNS. The effect of cadmium, immobilization and their combined action on day 30 of experiments leads to the reduction in the of studying parameter in both groups of animals; this testifies to excitation of the CNS. The active animals are more susceptible to immobilization stress, the passive ones – to the action of cadmium. The combined action of stress factors on day 10 is characterized by desensitization, on day 30 – by unidirectional interdependent action and less than by additive effect. The processes of inhibition and excitation in the central nervous system depend on type of animal behavior, type and duration of exposure to the stress factor. The results may be taken into account when assessing adaptation process, correction, and adaptation depending on the type of behavior.*

В умовах погіршення екологічної ситуації, зниження фізичної активності, збільшення психоемоційного навантаження на людину спостерігається порушення адаптаційних механізмів організму, що може призводити до патологічних змін. У реальних умовах організм зазнає одночасної дії різних факторів - хімічних, фізичних, психоемоційних. До пріоритетних хімічних чинників належать важкі метали, зокрема кадмій. Кадмій широко застосовується у промисловості, медицині. Він належить до токсичних мікроелементів та в організм людини надходить в основному з харчовими продуктами, а також інгаляційним шляхом із забрудненим повітрям, зокрема і з димом цигарок. Накопичується передусім у нирках, печінці, селезінці, кістках, дванадцятипалій кишці, має політропну дію, негативно впливає на нервову, серцево-судинну системи, викликає остеомаліцію, ембріотоксичний і канцерогенний ефект [3, 5, 10, 11, 14, 15]. Обмеження рухової активності є одним з факторів негативного впливу на організм та ризику виникнення захворювань, зокрема серцево-судинної, нервової, кістково-м'язової систем, системи виділення тощо. Гіподинамія призводить до морфофункціональних змін в організмі. Проте поєднана дія кадмію, як хімічного чинника, та іммобілізаційного стресу не вивчалася. Поряд з цим, відомо, що адаптація до екстремальних факторів будь-якої природи супроводжується змінами всіх систем і

передусім ЦНС, а співвідношення процесів збудження й гальмування в ЦНС, їхній дисбаланс унаслідок стресу можуть визначати перебіг адаптації. Схильність до порушень адаптаційних процесів і виникнення певних патологічних станів, або ж, навпаки, стійкість до впливу екстремальних стрес-факторів може залежати від нервово-емоційного стану, типу ЦНС, індивідуально-типологічних особливостей поведінки. Тому метою нашої роботи було дослідити зміни сумаційно-порогового показника за умов окремого та поєданого тривалого впливу стрес-фактора хімічного генезу (на прикладі кадмію) та іммобілізаційного стресу з урахуванням типологічного поведінкового стану експериментальних тварин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

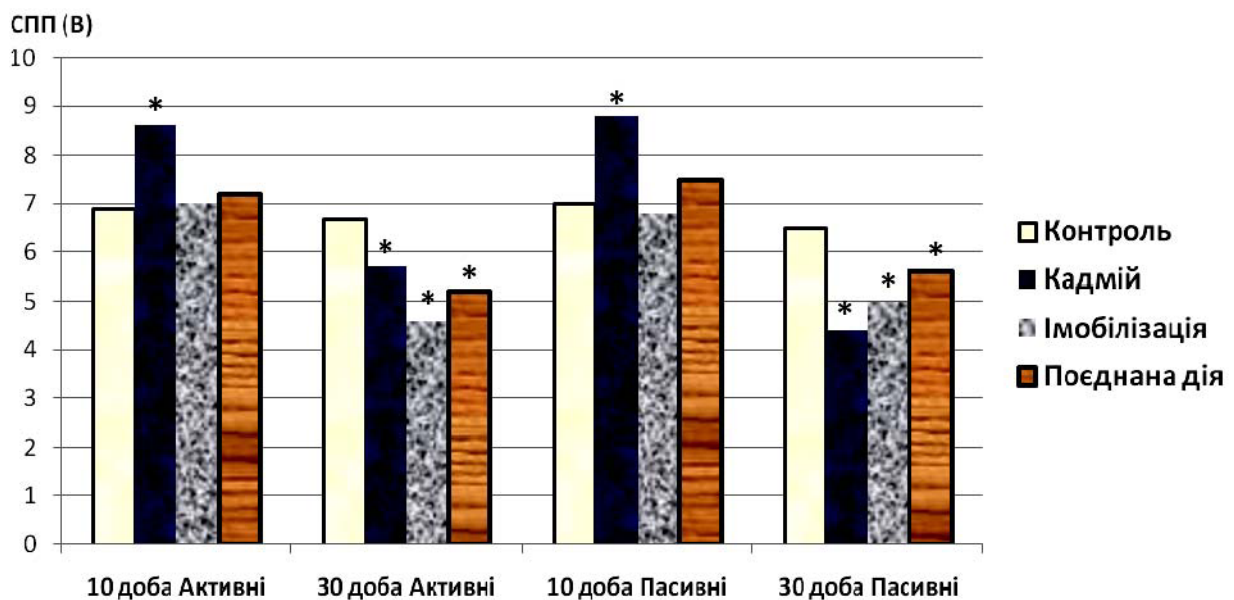
Експериментальні дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях масою тіла 180-200 г. На першому етапі дослідження проводили розподіл лабораторних тварин за типом поведінки «активні» й «пасивні». Для цього застосували тест «відкрите поле», в якому реєстрували показник «горизонтальна рухова активність» (переміщення в горизонтальній площині) упродовж 5 хвилин. «Активними» вважали, якщо лабораторна тварина перетне більше ніж 50 квадратів, «пасивними» - менше ніж 30 квадратів. На другому етапі досліджень білі щури були розподілені на групи – «активні» й

«пасивні». У кожній з цих груп досліди було сплановано за схемою ортогонального планування 2^2 [7]. У групах «активних» і «пасивних» тварин виділено по 4 підгрупи: 1 - контрольні, на білих щурах 2 підгрупи моделювали хімічний стрес – упродовж 30 днів щоденно натще внутрішньошлунково вводили водний розчин $CdSO_4$ (далі кадмій) у дозі 10 мг/кг маси тіла; на білих щурах 3 групи моделювали іммобілізаційний стрес – тварини упродовж 6 годин утримувалися у пластикових пеналах, 4 група тварин зазнавала поєднаної дії кадмію та іммобілізаційного стресу. Лабораторні тварини утримувалися в звичайних умовах віварію, отримували стандартний раціон і мали вільний доступ до води, за винятком 6-годинного перебування у пластикових пеналах. Сумаційно-пороговий показник (СПП) визначали за методом Сперанського С.В. [8] до початку досліду у всіх «активних» та «пасивних» білих щурів, надалі на 10 та 30 доби дослідів. У контрольних та піддослідних групах було по 10 тварин. Отримані результати опрацьовували методом найменших квадратів з визначенням ступеня вірогідності за t-критерієм Стьюдента за допомогою програми Microsoft Excel 9.0. Одночасну дію кадмію та іммобілізаційного стресу оцінювали на основі

отриманих рівнянь регресії $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_{12}$, де y – ефект (СПП, % до контролю), b_0, b_1, b_2, b_{12} – коефіцієнти регресії, x_1 та x_2 коди дози кадмію та іммобілізаційного стресу відповідно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку досліду значення СПП у всій групі «активних» тварин у середньому становило $7,0 \pm 0,2$ В, у групі «пасивних» – $7,2 \pm 0,3$ В. Упродовж усього досліду СПП у контрольних групах коливався в межах 6,5-7,2В. На 10 добу кадмій призвів до підвищення СПП в обох групах тварин («активних» і «пасивних») та дещо підвищилося його значення у групі «пасивних» тварин за поєднаної дії кадмію й іммобілізаційного стресу. На 30 добу показники СПП знизилися порівняно з контрольною групою та попередніми показниками на 10 добу досліду в усіх піддослідних групах «пасивних» та «активних» тварин. У групі «активних» тварин зниження СПП порівняно з контрольними групами спостерігалось за умов введення кадмію на 15%, іммобілізаційного стресу – на 31,3%, поєднаної дії кадмію та іммобілізаційного стресу – на 22,4%, у групі «пасивних» тварин за тих же самих умов на 32,3%, 23,0% та 13,8% відповідно (рис.).



* - вірогідно порівняно з контролем ($p < 0,01$)

Сумаційно-пороговий показник за умов дії кадмію, іммобілізаційного стресу та їхнього поєднання в активних і пасивних білих щурів

У групі «активних» тварин більші зміни викликав іммобілізаційний стрес, ніж кадмій, і навпаки, у групі «пасивних» - введення кадмію.

Підвищення рівня СПП на 10 добу за умов дії кадмію порівняно з контрольною групою можна розглядати як гальмування сумації нервових

імпульсів, проте його тривале надходження збільшило збудливість нервових процесів і призвело до збудження стану ЦНС. Так само тривала дія іммобілізаційного стресу викликала прискорення сумачії імпульсів і відповідно процесів збудження. На 30 добу досліду за умов поєднання факторів виявлена їхня взаємодія впливу на показники СПП. Формальна оцінка взаємодії двох факторів на 10 добу свідчить про послаблення ефекту (десенситизацію) за поєднаної дії, коли недіючий фактор (у цьому випадку іммобілізаційний стрес) знизив дію кадмію в обох групах тварин, але більшою мірою в «активних». При формалізації поєднаної дії на 30 добу отримано такі рівняння регресії $y=16,5+1,5x_1+9,6x_2-6,0x_1x_2$ для групи «активних» тварин, $y=17,3+5,8x_1+1,2x_2-10,5x_1x_2$ для групи «пасивних» тварин.

В обох випадках спостерігається односпрямована взаємозалежна дія з проявами менше ніж адитивної дії. Внесок кожного фактора в сумарний ефект у різних групах неоднаковий: в «активній» групі більша питома вага належить іммобілізаційному стресу, у «пасивних» - дії кадмію. У групі «пасивних» тварин іммобілізаційний стрес теж «пригальмовує» внесок ефекту кадмію. Можна припустити, що рухова чи м'язова активність впливає на розподіл кадмію в організмі і за умов гіпокінезії менша концентрація кадмію потрапить до тканини мозку.

Фізіологічні механізми змін сумачії порогових імпульсів, а відтак і процесів збудження й гальмування в ЦНС за умов окремого та поєданого впливу кадмію й іммобілізаційного стресу є складнішим, ніж формальна оцінка їхньої дії, і залежить від цілої низки біологічних ефектів, що виникають за умов впливу стресових чинників з урахуванням їхньої тривалості й сили дії. Відомо, що стан нейрона завжди визначається сумачією збуджувальних і гальмівних потенціалів. Процеси збудження й гальмування тісно взаємопов'язані, вони інтегрують і координують функції організму між собою та навколишнім середовищем, забезпечують адаптацію до дії різних чинників. Поряд з цим перевага одного з процесів свідчить про порушення адаптації організму. У внутрішньоклітинних процесах регуляції збудження й гальмування задіяні складні медіаторні та нейромодуляційні механізми. Нейротоксичність кадмію передусім пов'язана з його впливом на активність, рівень та співвідношення збуджувальних і гальмівних медіаторів нейрогуморальної системи, на провідність Na^+ і K^+ каналів та обмін кальцію тощо. До прикладу, хлорид кадмію у підгострих дослідах

діє різноспрямовано на транспортні нейромедіаторні системи, а саме: стимулює транспорт аспартату й глутамату (збуджувальні медіатори) та інгібує транспорт гальмівного медіатору гамааміномасляної кислоти (ГАМК) [9].

Кадмій, як антагоніст кальцію, знижує його концентрацію в організмі, блокує потенціал-залежні Ca^{2+} -канали, викликає конформаційні зміни кальмодуліну, активує фосфодіестеразу тощо, що, своєю чергою, впливає на процеси збудження й гальмування [9]. Тривала гіпокінезія активує в корі головного мозку ГАМК-ергічну, серотонінергічну, дофамінергічну системи. Концентрація ГАМК на початку експериментального дослідження підвищувалася, а надалі знижувалася. У тканині мозку спостерігалось збільшення концентрації дофаміну, серотоніну та його метаболіту 5-оксиіндооцтової кислоти [4, 6]. Отже, з огляду на зниження концентрації гальмівного медіатора та зростання концентрації збуджувальних медіаторів за тривалої гіпокінезії, можна припустити наростання збудження в ЦНС, що може бути поясненням отриманих нами результатів на 30 добу досліду.

Проведення нервових імпульсів залежить також від стану ліпопротеїдних мембран. Стрес-фактори будь-якої природи, зокрема важкі метали й іммобілізаційний стрес, призводять до активації процесів перекисного окиснення ліпідів у тканині мозку і зниження антиоксидантного захисту [4, 10]. До того ж перекисні сполуки можуть викликати денатурацію білків. Оксидативні зміни структурних компонентів кори головного мозку та гіпокампу виявилися за умов дії хлористого кадмію в концентрації 40 мг/л води упродовж 30 діб [3]. Нейротоксичність кадмію пов'язують з окисненням SH-груп вільними радикалами, що призводить до структурно-фізіологічних змін у нервових клітинах. Підвищення і зниження показників СПП пов'язано також з адаптаційним процесом в організмі на дію шкідливих факторів. Відомо, що при цьому мобілізується симпат-адреналова й гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова системи. Іммобілізаційний стрес викликає збільшення концентрації катехоламінів дофаміну, норадреналіну і продукту його розпаду 3-4 диоксифенилоцтової кислоти, а також кортикостерону. Кадмій збільшує екскрецію адреналіну та норадреналіну з сечею і гальмує екскрецію дофаміну, тривале його надходження збільшує екскрецію з сечею норадреналіну та дофаміну і гальмує екскрецію адреналіну [4, 9]. Підвищена концентрація

кортикостерону й катехоламінів потенціює розвиток хронічного стресу. Зміни СПП будуть також залежати від сили й терміну дії стрес-чинника, високі дози кадмію можуть гальмувати сумачію підпорогових імпульсів [12]. Низькі дози активних речовин мають властивості ендогенних гормон регуляторних пептидів і можуть викликати різноспрямовані зміни ефектів залежно від стану адаптаційних резервів організму й перебігу адаптаційного процесу.

На сьогодні відомо, що індивідуально типологічні характеристики поведінки й нервової системи певною мірою відображаються в міжпівкульовій асиметрії, а певний вид поведінки регулюється станом медіаторних систем мозку. Досліджено, що «лівші» мають активнішу рухову діяльність й у правій півкулі концентрація серотоніну є більшою, а «правші» пасивніші й у лівій півкулі переважає концентрація ГАМК [2, 6]. Відома й індивідуальна чутливість до різних екстремальних факторів, зокрема до емоцій, болю, біологічних, хімічних факторів тощо. Найменш чутливі до болювого стресу щури «правші», найбільш чутливі «лівші» [1]. В експериментальному дев'ятидобовому дослідженні обмеження рухливості (по 20 год на день) призвело до виражених змін поведінкових та емоційних реакцій, які залежали від моторної латеризації [13]. Автори пов'язують різке зниження у тварин з лівою латеризацією рухливості дослідницьких компонентів поведінки й підвищення емоційності з проявами розвитку процесів гальмування в ЦНС, а у тварин амбидекстрів і «правшів» - обмеження рухливості, підвищення тривожності, емоційної реакції страху - зі збільшенням інтегрального збудження ЦНС, що характерно для стадії тривоги в адаптаційному процесі. У той же час нетривала іммобілізація тварин компенсується посиленням

рухової активності упродовж решти часу доби і скерована на розвиток адаптаційних змін поведінки. Короткотривала одноденна іммобілізація не впливає на поведінку тварин. Отже, процеси збудження та гальмування в ЦНС за умов іммобілізаційного стресу можуть залежати від тривалості його дії та типології поведінки тварин.

ВИСНОВКИ

1. Сумачія порогових імпульсів на 10 добу досліду характеризується підвищенням за умов дії кадмію, що свідчить про процеси гальмування в ЦНС. Рівні СПП в групах «активних» і «пасивних» тварин були практично однакові.

2. Тривалий вплив кадмію, іммобілізаційного стресу та їхнього поєднання призвів до зниження СПП в «активних» і «пасивних» тварин, що свідчить про процеси збудження в ЦНС. Чутливіші до іммобілізаційного стресу виявилися «активні» тварини, до дії кадмію – «пасивні».

3. Поєднана дія стрес-факторів на 10 добу досліду характеризується десенситизацією, на 30 добу досліду – односпрямованою взаємозалежною з менше ніж адитивною дією. У сумарному ефекті СПП для «активних» тварин більший внесок належить іммобілізаційному стресу, для «пасивних» - кадмію.

4. Адаптаційні процеси в організмі тварин порушуються за умов окремої і поєднаної дії стрес-факторів, що засвідчується різноспрямованими змінами СПП на 10-у і 30-у добу досліду в обох групах тварин.

5. Отримані результати можуть ураховуватися під час узагальнення оцінки перебігу адаптаційних процесів за умов дії зазначених стрес-факторів та диференційованого підходу до корекції порушень адаптації залежно від типологічної особливості поведінки тварин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горна О.І. Зміни поведінкових реакцій у тварин із різним профілем моторної асиметрії в умовах болювого стресу / О.І. Горна // Фізіол. журнал. – 2014. – Т. 60, № 3, додаток. – С. 34-35.

2. Исмаилова Х.Ю. Индивидуальные особенности поведения: (моноаминергические механизмы) / Х.Ю. Исмаилова, Т.М. Агаев, Т.П. Семенова. – Баку: Нурлан, 2007. – 228 с.

3. Кадмій в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем / Г.Л. Антоняк, Н.О. Бабич, Л.П. Білецька [та ін.] // Біологічні студії = Studia Biologica. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 125–136.

4. Камскова Ю.Г. Влияние долговременной гипокинезии на физиологические механизмы стресс-

реализующих и стресс-лимитирующих систем: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / Ю.Г. Камскова. – Тюмень, 2004. – 36 с.

5. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын., А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.

6. Мулик А.Б. Уровень общей неспецифической реактивности организма человека / А.Б. Мулик, М.В. Постнова, Ю.А. Мулик. – Волгоград: Волгоград. науч. изд-во, 2009. – 224 с.

7. Сова Р.Е. Использование математической теории эксперимента при оценке комбинированного действия химических веществ / Р.Е. Сова // Гигиена и санитария. – 1984. – № 1. – С. 39-41.

8. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов / С.В. Сперанский // Фармакология и токсикология, – 1965. – № 1. – С. 123-124.

9. Токсичность кадмия на клеточном уровне. – Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/940.html> MedUniver

10. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты / И.М. Трахтенберг, В.С. Колесников, В.П. Луковенко.– Минск: Наука и техника, 1994.– 285 с.

11. Тяжелые металлы (свинец, кадмий, ртуть) как загрязнители окружающей среды в Украине / О.И. Тимченко, Э.М. Омельченко, Э.Н. Белицкая [и др.] – К., 2008. – 77 с.

12. Федоренко В.І. Оцінка комбінованої дії свинцю і кадмію на рівні середньосмертельних доз і в

підгострих дослідах за показниками безумовно-рефлекторної діяльності та емоційної реактивності білих щурів / В.І. Федоренко, Ю.В. Федоренко // Гігієна населених місць. – 2010. – Вип. 55. – С. 80-85.

13. Чуян Е. Н. Модуляция поведенческих реакций крыс с разным профилем моторной асимметрии под влиянием гипокинетического стресса / Е.Н. Чуян, О.И. Горная // Нейрофизиология. – 2010. – Т. 42, № 3. – С. 247-253.

14. Bo Wang. Cadmium and Its Neurotoxic Effects / Bo Wang, Yanli Du // Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 898034, 12 p. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/898034>

15. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children / Thatcher R.W., Lester M.L., McAlaster R. [et al.] Arch. Environ. Health. – 1982. – Vol. 37. – P. 159–66.

REFERENCES

1. Gorna OI. [Changes in behavioral responses of the animals with different profiles of motor asymmetry in terms of pain stress]. Fiziologichnyi zhurnal. 2014;60(3):34-35. Ukraine.

2. Ismaylova KhYu, Agaev TM, Semenova TP. [Individual peculiarities of the behavior: (monoaminergic mechanisms)]. Baku: Nurlan; 2007;228. Russian.

3. Antonyak GL, Babich NO, Bilets'ka LP. [Cadmium in human and animal organisms. II. Effect on functional activity of organs and systems]. Biologichni Studii :Studia Biologica. 2010;4(3):125–36. Ukraine.

4. Kamskova JuG. [Effect of long-term hypokinesia on the physiological mechanisms of stress-realizing and stress-limiting systems]. [dissertation]. Tjumen', 2004;36. Russian.

5. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. [Microelementoses of a human]. Moscow, Meditsina. 1991;496. Russian.

6. Mulik AB, Postnova MV, Mulik YuA. [The level of total non-specific reactivity of human body]. Volgograd: Volgogradskoe nauchnoe izdatel'stvo, 2009;224. Russian.

7. Sova RE. [The use of the mathematical theory of experiment in assessment of the combined action of chemical compounds]. Gigiena i sanitariya. 1984;1:39-41. Russian.

8. Speranskiy SV. [About the advantages of use of increasing current during the study of ability of white

mice to summation of subthreshold impulses]. Farmakologiya i toksikologiya. 1965;1:123-24. Russian.

9. Toxicity of cadmium at the cellular level. Available from: <http://meduniver.com/Medical/Neotlogka/940.html> MedUniver

10. Trakhtenberg IM, Kolesnikov VS, Lukovenko VP. [Heavy metals in the environment: Modern hygienic and toxicological aspects]. Minsk: Navuka i tekhnika, 1994;285. Russian.

11. Timchenko OI, Omel'chenko EM, Belitskaya EN. [Heavy metals (lead, cadmium, mercury) as environmental pollutants in Ukraine]. Kiev, 2008;77. Russian.

12. Fedorenko VI, Fedorenko YuV. [Evaluation of the combined action of lead and cadmium at medium lethal doses and in subacute experiments by indices of white rats unconditioned reflex activity and emotional reactivity]. Gigiena naselenikh mist'. 2010;55:80-85. Ukraine.

13. Chuyan EN, Gornaya OI. [Modulation of behavioral responses of rats with different motor asymmetry profile under the influence of hypokinetic stress]. Neurofiziologiya. 2010;42(3):247-53. Russian.

14. Wang Bo, Du Yanli. Cadmium and Its Neurotoxic Effects. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/898034>

15. Thatcher RW, Lester ML, McAlaster R. Effects of low levels of cadmium and lead on cognitive functioning in children. Arch Environ Health, 1982;37(3):159–66.

Стаття надійшла до редакції
18.03.2015

