

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

УДК 612.8/57.042/615.214

doi: 10.17223/19988591/28/11

В.В. Шилина, Д.Р. Хусаинов, И.И. Кореньюк, И.В. Черетаев

*Таврический национальный университет имени В.И. Вернадского,
г. Симферополь, Республика Крым, Россия*

Влияние интоксикации кадмием на болевую чувствительность крыс до и после блокирования D_2 -, $5HT_3$ - и AT_1 -рецепторов

Исследованы особенности болевой чувствительности крыс в тестах «горячая пластина» и «электростимуляция» при интоксикации хлоридом кадмия до и после блокирования D_2 -, $5HT_3$ - и AT_1 -рецепторов. Интоксикация хлоридом кадмия вызывает снижение болевой чувствительности в тесте «электростимуляция». Обнаружено, что у неинтоксцированных крыс в формировании болевых порогов участвуют D_2 -рецепторы спинального и супраспинального уровней и $5HT_3$ - и AT_1 -рецепторы спинального уровня. Выявлено, что при интоксикации хлоридом кадмия снижается роль D_2 -рецепторов, однако не изменяется роль $5HT_3$ - и AT_1 -рецепторов.

Ключевые слова: болевая чувствительность; хлорид кадмия; D_2 -, $5HT_3$ -, AT_1 -рецепторы.

Введение

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами приводит к попаданию и дальнейшему накоплению их в организме человека и животных [1–5]. Исследователями обнаружена повышенная чувствительность центральной нервной системы (ЦНС) к поступлению кадмия, что провоцирует развитие психических расстройств, снижение когнитивных функций, нарушение работы сенсорных систем [6–8]. В частности, известны случаи изменения болевой чувствительности (БЧ) при острых отравлениях человека соединениями тяжелых металлов [6, 7], однако влияние на неё интоксикации кадмием остается неизученным.

Следует заметить, что БЧ играет важную роль в жизнедеятельности организма, поскольку определяет способность своевременно и адекватно реагировать на раздражители, которые могут вызывать нарушение целостности клеток, тканей, органов [9–11]. Существенную роль в модуляции и перцепции боли играют моноаминергические системы, функционирование кото-

рых нарушается под воздействием соединений кадмия [10, 11]. Одним из актуальных направлений исследований является изучение роли отдельных подтипов рецепторов, так как они оказывают различное влияние на формирование болевых реакций организма [10]. Цель данной работы – определение особенностей БЧ крыс, интоксигированных хлоридом кадмия до и после блокирования D_2 -, $5HT_3$ - и AT_1 -рецепторов.

Материалы и методики исследования

Исследования проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 230–240 г, полученных из питомника научно-исследовательского института биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Для эксперимента отобрали 80 животных одинакового возраста, характеризующихся одинаковой двигательной активностью. Двигательную активность определяли в тесте «открытое поле» по следующим показателям: горизонтальная двигательная активность, вертикальная двигательная активность, реакция дефекации. Значения данных показателей у отобранных животных составили $29,00 \pm 2,01$, $5,5 \pm 0,56$ и $0,60 \pm 0,09$ соответственно. Крыс содержали в стандартных условиях вивария со сменой освещенности 12/12, свободным доступом к воде и пище, что соответствует принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей (86/609/ЕС) [12]. Животные были разделены на группы по 10 особей в каждой (таблица).

Крысы контрольной группы не подвергались воздействию активных веществ, им вводили физиологический раствор. Хроническую интоксикацию формировали путем введения раствора 1 мг/кг CdCl_2 в течение семи дней, доза была выбрана исходя из $1/100 \text{ ЛД}_{50}$, хроническая интоксикация малыми дозами [13]. Далее отдельным группам крыс (см. таблицу) вводили в течение трех дней блокаторы (антагонисты): D_2 -рецепторов, галоперидол («Здоров'я народу», Украина), $5HT_3$ -рецепторов, осетрон («Д-р Редди'с Лабораторис Лтс», Индия), AT_1 -рецепторов, кандесар («Ranbaxy», Индия). Инъекции проводили один раз в день внутривентально в объеме 0,2 мл, дозы веществ приведены в таблице.

На десятый день через два часа после соответствующей инъекции определяли показатели БЧ крыс в двух тестах: «горячая пластина» и «электростимуляция», где изучали первые поведенческие защитные реакции, отражающие двигательный компонент боли.

Тест «горячая пластина» представляет собой закрытую площадку, пол которой нагревается до температуры 54°C . Животное помещали на равномерно разогретую поверхность. При проявлении болевой реакции (облизывание конечностей) с помощью секундомера фиксировали время, что и было измеряемым показателем – латентный период болевой реакции (ЛПБР) [14].

В тесте «электростимуляция» крысу помещали в камеру, решетчатый пол которой изготовлен из меди. На площадку подавали ток от электростимулятора, генерирующего прямоугольные одинарные импульсы. Напряжение тока плавно увеличивали; при достижении пороговых значений болевой чувствительности наблюдали флексию конечностей – болевой порог (БП). Раздражение является неспецифическим, т.е. возбуждаются болевые рецепторы всех типов [14–16].

**Условные обозначения групп животных /
Symbols of animal groups**

| Сроки проведения инъекций, введенные вещества и их дозы / Dates of injections, administration of substances and their doses | | Обозначения групп / Group symbols |
|--|---|--------------------------------------|
| С 1-го по 7-й день / From the 1st to the 7th day | С 8-го по 10-й день / From the 8th to the 10th day | |
| Физраствор / Saline | Физраствор / Saline | К – контроль (control) |
| CdCl ₂ 1 mg/kg | | Cd |
| Физраствор / Saline | Галоперидол 2,5 мг/кг [Haloperidol 2.5 mg/kg] | D₂ |
| CdCl ₂ 1 mg/kg | | Cd/D₂ |
| Физраствор / Saline | Осетрон 2 мг/кг [Osetron 2 mg/kg] | 5HT₃ |
| CdCl ₂ 1 mg/kg | | Cd/5HT₃ |
| Физраствор / Saline | Кандесар 0,2 мг/кг [Candesar 0.2 mg/kg] | AT₁ |
| CdCl ₂ 1 mg/kg | | Cd/AT₁ |

Эффекты оценивали по медиане значений группы. Это связано с тем, что средняя арифметическая очень подвержена влиянию крайних членов вариационного ряда, что в случае использования небольших выборок (10 особей и менее в группе) недопустимо [17]. Статистическую значимость различий между группами оценивали непосредственно по значениям вариант с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых совокупностей ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$). Статистическая обработка полученных данных и построение графиков выполнены в программе StatSoft STATISTICA for Windows 7.0. Данные представлены в виде медиан.

Результаты исследования и обсуждение

После хронического накопления хлорида кадмия у животных не было выявлено изменений медианы ЛПБР, а медиана БП повышалась до 46 В ($p < 0,01$), что на 38% превышает контрольные значения – 25 В. Из результатов следует, что интоксикация хлоридом кадмия влияет на формирование БЧ только при электрораздражении. Как известно, восприятие, проведение и обработка болевых импульсов при термо- и электрораздражении обеспечиваются различными структурами на определенных уровнях организации

нервной системы. Отличия в эффектах кадмия в выбранных тестах могут быть обусловлены неравномерным его накоплением в ЦНС. Избирательная кумуляция в тканях нервной системы объясняется тем, что проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) возможна только при хронической интоксикации кадмием. Катионы кадмия вызывают нарушение структуры клеточных мембран прежде всего там, где барьерная функция снижена [2, 5, 7, 8]. Известно, что тест «горячая пластина» отражает особенности влияния веществ на супраспинальном уровне (Спр), а тест «электростимуляция» – на Спр и спинальном (Сп) [14, 16]. Отсутствие изменений ЛПБР и повышение БП при интоксикации хлоридом кадмия свидетельствуют о действии кадмия на БЧ в основном на Сп уровне.

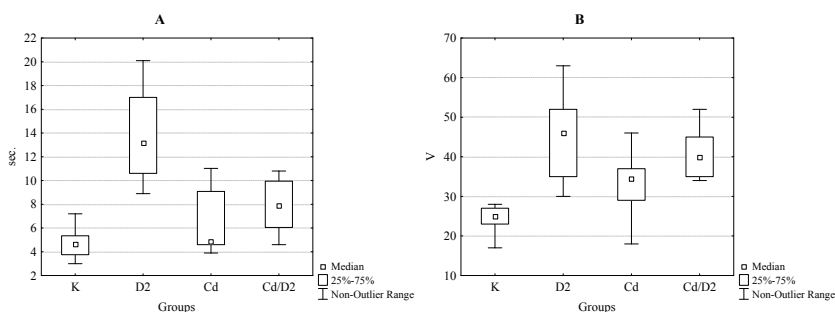


Рис. 1. Показатели болевой чувствительности неинтоксцированных и интоксцированных хлоридом кадмия крыс до и после блокирования D₂-рецепторов: A – уровень латентного периода болевой реакции в секундах в тесте «горячая пластина», B – болевой порог в вольтах в тесте «электростимуляция». Группы обозначены согласно таблице / Fig. 1. Indicators of pain sensitivity of rats non-intoxicated and intoxicated by cadmium chloride before and after blocking D₂-receptors: A - the level of the latent period of pain reaction in seconds in the test “hot plate”, B - pain threshold in volts in the test “electrical stimulation”. The groups are designated according to the table

В серии экспериментов с использованием блокатора D₂-рецепторов у неинтоксцированных крыс наблюдалось увеличение медианы ЛПБР до 13,2 с ($p < 0,01$), что более чем в 2 раза превышает значения контроля – 4,7 с (рис. 1, A; D₂). Обнаружен также рост показателя БП до 46 В ($p < 0,01$) (см. рис. 1, B; D₂). Существенное повышение показателей в обоих тестах после введения галоперидола указывает на участие D₂-рецепторов на Сп и Спр уровнях в формировании БЧ. Полученный результат согласуется с данными других исследователей, которые показали снижение БЧ при неизбежном болевом стрессе в условиях блокирования рецепторов D₁ и D₂ [10]. У интоксцированных хлоридом кадмия крыс блокирование D₂-рецепторов вызывало увеличение уровня ЛПБР до 7,9 с ($p < 0,01$) (рис. 1, A; Cd/D₂) и БП – до 40 В ($p < 0,01$) (рис. 1, B; Cd/D₂). Достоверных отличий ЛПБР и

БП между группами Cd/D₂ и Cd выявлено не было, что говорит об отсутствии существенной роли D₂-рецепторов на формирование БЧ в условиях интоксикации. Следует также заметить, что уровень БП и ЛПБР группы Cd/D₂ не достигали уровня D₂, поэтому можно предположить, что функции D₂-рецепторов в условиях интоксикации угнетаются. Подтверждением данного предположения служат также имеющиеся литературные данные, что нарушение эффекта блокатора свидетельствует об изменении функционирования нейромедиаторной системы [11, 18]. В основе выявленного негативного действия кадмия лежат изменения на клеточном уровне, которые связаны, прежде всего, с нарушением обмена катионов вследствие снижения активности кальциевых и Ca²⁺-зависимых каналов [18–20]. С другой стороны для других тяжелых металлов, например для ртути, обнаружена способность изменять связывающий центр рецепторов [21]; подобный эффект, по мнению некоторых авторов [4, 5]; можно ожидать и для кадмия. Данное предположение основано на общих физико-химических свойствах для элементов, находящихся в одной группе [4, 5].

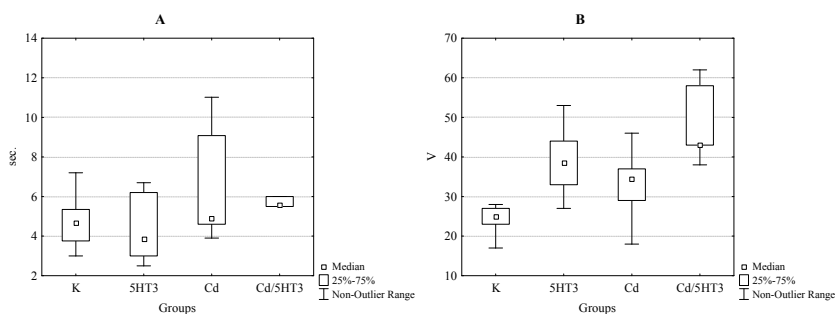


Рис. 2. Показатели болевой чувствительности неинтоксигированных и интоксигированных хлоридом кадмия крыс до и после блокирования 5HT₃-рецепторов: *A* – уровень латентного периода болевой реакции (с) в тесте «горячая пластина», *B* – болевой порог (В) в тесте «электростимуляция». Группы обозначены согласно таблице /

Fig. 2. Indicators of pain sensitivity of rats non-intoxicated and intoxicated by cadmium chloride before and after blocking 5HT₃-receptors: *A* - the level of the latent period of pain reaction in seconds in the test "hot plate", *B* - pain threshold in volts in the test "electrical stimulation". The groups are designated according to the table

У неинтоксигированных крыс после блокирования рецепторов серотонинергической системы не было выявлено статистически значимых изменений ЛПБР (рис. 2, *A*; 5HT₃), но наблюдалось увеличение БП до 38,5 В ($p < 0,01$) (см. рис. 2, *B*; 5HT₃). Полученные данные свидетельствуют, что 5HT₃-рецепторы принимают участие в формировании БЧ только при электрораздражении. С другой стороны, введение осетрона неинтоксигированным крысам вызывало изменения только БП, поэтому мы полагаем, что

5HT₃-рецепторы в большей степени регулируют БЧ на Сп уровне. У интоксичированных крыс группы Cd/5HT₃ ЛПБР не отличался от контроля, а также от группы Cd (рис. 2, А). Однако БП повышался до 43 В ($p < 0,05$) в группе Cd/5HT₃ (рис. 2, В), что статистически значимо превышает уровень этого показателя относительно Cd. Следовательно, интоксикация хлоридом кадмия не изменяет роль 5HT₃-рецепторов в формировании БЧ; так, отмечено влияние 5HT₃-рецепторов на Сп уровне, как у неинтоксичированных крыс.

В серии с использованием блокатора AT₁-рецепторов у неинтоксичированных крыс достоверных изменений ЛПБР отмечено не было (рис. 3, А), но показатель повышался на уровне тенденции. Происходило также повышение БП до 42 В ($p < 0,01$) (см. рис. 3, В). Полученные результаты показывают, что действие блокатора осуществляется в основном на Сп уровне.

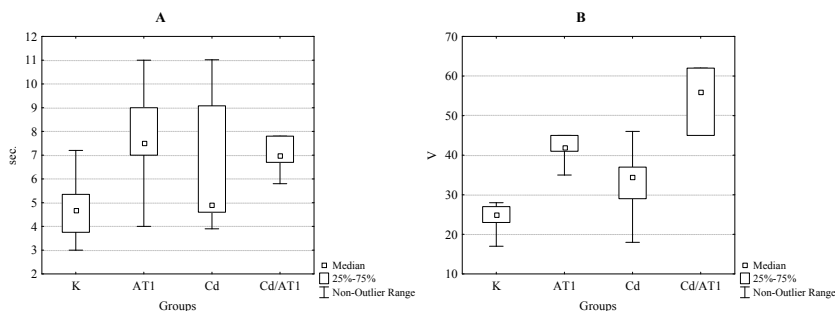


Рис. 3. Показатели болевой чувствительности неинтоксичированных и интоксичированных и хлоридом кадмия крыс до и после блокирования AT₁-рецепторов: А – уровень латентного периода болевой реакции (с) в тесте «горячая пластина»; В – болевой порог (В) в тесте «электростимуляция». Группы обозначены согласно таблице /

Fig. 3. Indicators of pain sensitivity of rats non-intoxicated and intoxicated by cadmium chloride before and after blocking AT₁-receptors: А - the level of the latent period of pain reaction in seconds in the test "hot plate"; В - pain threshold in volts in the test "electrical stimulation". The groups are designated according to the table

В условиях интоксикации хлоридом кадмия блокирование AT₁-рецепторов приводило к повышению ЛПБР до 7 с ($p < 0,05$) (рис. 3, А; Cd/AT₁), однако не вызывало изменений по сравнению с группой Cd. В тесте «электростимуляция» у крыс группы Cd/AT₁ уровень БП составил 56 В ($p < 0,01$), также достоверно более высокий, чем в группе Cd (рис. 3, В). Результаты свидетельствуют, что на фоне интоксикации хлоридом кадмия антагонист AT₁-рецепторов действует преимущественно на Сп уровне.

При обсуждении влияния кандесара на формирование БЧ прежде всего надо отметить, что он является антагонистом AT₁-рецепторов и приводит к угнетению активности ангиотензина II [22, 23]. Один из эффектов данного физиологически активного пептида – это снижение выброса норадре-

налина в постсинаптическое пространство периферической и центральной нервной системы [23]. Обнаруженное влияние антагониста AT_1 -рецепторов на формирование БЧ, вероятно, связано именно с угнетением активности норадренергической системы, которая является важной составляющей ноцицептивной и антиноцицептивной систем [9, 11]. Непосредственное участие AT_1 -рецепторов в формировании БЧ в литературе не описано. Введение кандесарта неинтоксцированным крысам не вызывало изменения ЛПБР, но повышало уровень показателя БП, что свидетельствует об участии норадреналина на Сп уровне в формировании БЧ. На фоне интоксикации хлоридом кадмия изменения показателей были аналогичны таковым у крыс без интоксикации, что также говорит о важной роли норадреналина на Сп уровне в регуляции БЧ и отсутствии изменений при поступлении металла.

Заключение

У неинтоксцированных крыс D_2 -рецепторы на спинальном и супраспинальном уровне играют существенную роль в формировании болевой чувствительности, однако на фоне интоксикации роль данных рецепторов ослабляется. Показано также участие $5HT_3$ - и AT_1 -рецепторов спинального уровня в регуляции болевой чувствительности у неинтоксцированных крыс; в условиях интоксикации хлоридом кадмия роль данных рецепторов не изменяется. Полученные в работе результаты продемонстрировали, что наиболее чувствительной к присутствию кадмия в организме является дофаминергическая система, активность которой угнетается.

Литература

1. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде : Современные гигиенические и токсикологические аспекты. Минск : Наука и техника, 1994. 285 с.
2. Антоняк Г.Л., Бабич Н.О., Білецька Л.П., Панас Н.Є., Жилищич Ю.В. Кадмій в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем // Біологічні студії. 2010. Т. 4, № 3. С. 125–136.
3. Duruibe J.O., Ogwuegbu M.O., Ekwurugwu J.N. Heavy metal pollution and human biotoxic effects // Int. J. Phys Sci. 2007. Vol. 2, № 5. P. 112–118.
4. Garza A., Vega R., Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity // Med. Sci. Monit. 2006. Vol. 12, № 3. P. 57–65.
5. Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal // Toxicol Appl Pharmacol. 2005. Vol. 204, № 3. P. 274–308.
6. Fix A.S., Ross J.F. Mercury neurotoxicity in rats and humans emphasizes current trends in neurotoxicology // Toxicol. Pathol. 1997. Vol. 25, № 6. P. 632–634.
7. Kaoud H.A., Kamel M.M., Abdel-Razek A.H., Kamel G.M., Ahmed K.A. Neurobehavioural, neurochemical and neuromorphological effects of cadmium in male rats // Journal of American Science. 2010. Vol. 6, № 5. P. 189–202.
8. Viaene M.K., Masschelein R., Leenders J., De Groof M., Swerts L.J.V.C., Roels H.A. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study // Occup Environ Med. 2000. Vol. 57, № 1. P. 19–27.

9. Владыка А.С., Шандра А.А., Хома Р.Е., Воронцов В.М. Ноцицепция и антиноцицепция: теория и практика. Винница : Каштелянов, 2012. 176 с.
10. Брагин Е.Р. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности. М. : Издательство Университета дружбы народов, 1991. 247 с.
11. Hawthorn J., Redmond K. Pain causes and management. London : Blackwell Science Ltd., 1998. 256 p.
12. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях : учеб. пособие / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. М. : Профиль-2С, 2010. 358 с.
13. Yamano T., Shimizu M., Noda T. Comparative effects of repeated administration of cadmium on kidney, spleen, thymus, and bone marrow in 2-, 4-, and 8-month-old male wistar rats // Toxicological sciences. 1998. Vol. 46, № 2. P. 393–402.
14. Le Bars D., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception // Pharmacol. Rev. 2001. Vol. 53, № 4. P. 597–652.
15. Мулик А.Б., Шатыр Ю.А. Универсальный метод определения порога болевой чувствительности у традиционных видов лабораторных животных // Российский журнал боли. 2012. № 2. С. 7–10.
16. Бутылин А.Г., Звонкова М.Б., Хомутов А.Е., Пурсанов К.А., Слободянюк В.С. Влияние гепарина на антиноцицептивные свойства пчелиного яда // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. Т. 2, № 2. С. 607–610.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова ; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М. : Практика, 1998. 459 с.
18. Das K.P., Das P.C., Dasgupta S., Dey C.D. Serotonergic-cholinergic neurotransmitters' function in brain during cadmium exposure in protein restricted rat // Biol Trace Elem Res. 1993. Vol. 36, № 2. P. 119–127.
19. Hinkle P.M., Kinsella P.A., Osterhoudt K.C. Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels // J. Biol. Chem. 1987. Vol. 262, № 34. P. 16333–16337.
20. Minami A., Takeda A., Nishibaba D., Takefuta S., Oku N. Cadmium toxicity in synaptic neurotransmission in the brain // Brain Res. 2001. Vol. 894, № 2. P. 336–339.
21. Castoldi A.F., Candura S.M., Costa P., Manzo L., Costa L.G. Interaction of mercury compounds with muscarinic receptor subtypes in the rat brain // Neurotoxicology. 1996. Vol. 17, № 3-4. P. 735–741.
22. Li N.-C., Lee A., Whitmer R.A., Kivipelto M., Lawler E., Kazis L.E., Wolozin B. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis // BMJ. 2010. Vol. 340. P. b54–65.
23. Pelisch N., Hosomi N., Ueno M., Masugata H., Murao K., Hitomi H., Nakano D., Kobori H., Nishiyama A., Kohno M. Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via down regulation of brain renin-angiotensin system // Hypertens Res. 2010. Vol. 33, № 2. P. 161–164.

Поступила 20.06.2014 г.; повторно 15.07.2014 г.;
принята 27.08.2014 г.

Авторский коллектив:

Шилина Виктория Викторовна – аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Россия).

E-mail: langrevik@gmail.com

Хусаинов Денис Рашидович – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Россия).

E-mail: gangliu@yandex.ru

Корениук Иван Иванович – д-р биол. наук, профессор кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Россия).

E-mail: ikoreniuk@yandex.ru

Черетаев Игорь Владимирович – канд. биол. наук, старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврического национального университета им. В.И. Вернадского (г. Симферополь, Россия).

E-mail: 5612178@ukr.net

Tomsk State University Journal of Biology. 2014. № 4 (28). P. 169–179

Victoria V. Shylyna*, Denis R. Khusainov, Ivan I. Koreniuk, Igor V. Cheretaev

*Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Taurida National
V.I. Vernadsky University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation*

E-mail: langrevik@gmail.com

Influence of cadmium intoxication on rats' pain sensitivity before and after blocking D_2 -, $5HT_3$ -and AT_1 -receptors

During our experiments, the rats' pain thresholds were determined against a background of cadmium chloride intoxication before and after blocking D_2 -, $5HT_3$ - and AT_1 -receptors. We studied eight groups (10 animals in each group) of albino male rats weighing 230-240 g with an average locomotive activity. During seven days, four groups obtained $CdCl_2$ (1 mg/kg) and saline was injected to four other groups of rats. Later, for three days, two groups (one with and another without intoxication) received injection of one of the antagonists: D_2 -receptors, haloperidol 2.5 mg/kg or $5HT_3$ -receptors, osetron 2 mg/kg or AT_1 -receptor kandesar 0.2 mg/kg. One group was the control group, that received only saline. We gave each injection once a day intraperitoneally in a volume of 0.2 ml. On the tenth day an hour after appropriate injection the indicators of pain sensitivity were determined in rats in two tests: the "hot plate" (latent period of pain reaction - LP); and "electrical stimulation" (the pain threshold - PT). The significance of differences between parameters was determined by criterion of Mann-Whitney (U-test). Statistical procedures were performed with the help of StatSoft STATISTICA 6.0, and charting was made in EXEL. We did not identify LP changes after chronic accumulation of cadmium chloride in animals, but PT increased by 138%, so cadmium chloride influenced the formation of pain sensitivity only by electrical stimuli. It is known that in the case of a substance ability to pass the blood brain barrier test, "hot plate" reflects the peculiarities of their influence on supraspinal (SSp), and the test "electrical stimulation" - the SSp and spinal (Sp) levels. The absence of changes of LP parameter and increased PT after cadmium chloride intoxication indicated the action of cadmium on pain sensitivity mainly on Sp level. After blocking D_2 -receptor in unintoxicated rats LP increased by 227% and PT by 200%, i.e. D_2 -receptors on SSp and Sp levels were involved in the formation of pain sensitivity. The level of LP increased by 225% and PT by up to 133% in rats intoxicated by cadmium chloride after blocking D_2 -receptors against control. But comparing against parameters of intoxicated rats, significant differences of LP and BP were not detected; therefore there is a non-significant role of the D_2 -receptors in the formation of pain sensitivity. After blocking the $5HT_3$ -receptors and AT_1 -receptors, no significant changes of LP were detected, but there was an increase in PT by up to 137% and 168%, respectively. Obviously, $5HT_3$ - and AT_1 -receptors regulate pain sensitivity on Sp level. The cadmium chloride did not

change the role of these receptors in the formation of pain sensitivity. Comparative analysis of the effects of blockers before and after intoxication of cadmium chloride in rats showed that against a background of cadmium chloride intoxication, the effect of antagonist D₂-receptor was different, and the effects of antagonists 5HT₃- and AT₁-receptors did not change. According to the data in the literature, the main reason for the changes of the antagonist's effects is impaired functioning of the neurotransmitter systems. Our results demonstrate that the dopamine system is the most sensitive system to the presence of cadmium in the body.

The article contains 3 figures, 1 table, 23 ref.

Key words: pain sensitivity; cadmium chloride; D₂-; 5HT₃- and AT₁-receptors.

References

1. Trahtenberg IM, Kolesnikov VS, Lukovenko VP. Tjzhelye metally vo vneshnej srede: Sovremennye gigenicheskie i toksikologicheskie aspekty [Heavy metals in the environment: Modern hygienic and toxicological aspects]. Minsk: Nauka i tehnika Publ.; 1994. 285 p. In Russian
2. Antonyak HL, Babych NO, Biletska LP, Panas NE, Zhylyshchych YV. Cadmium in human and animal organism. II. Effect on functional activity of organs and systems. *Studia Biologica*. 2010;4(3):125-136. In Ukrainian
3. Duruibe JO, Ogwuegbu MO, Egwurugwu JN. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. *Int. J. Phys Sci*. 2007;2(5):112-118.
4. Garza A, Vega R, Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med. Sci. Monit*. 2006;12(3):57-65. PMID: [16501435](#)
5. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metal. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005;204(3):274-308.
6. Fix AS, Ross JF. Mercury neurotoxicity in rats and humans emphasizes current trends in neurotoxicology. *Toxicol. Pathol*. 1997;25(6):632-634. doi: [10.1177/019262339702500614](#)
7. Kaoud HA, Kamel MM, Abdel-Razek AH, Kamel GM, Ahmed KA. Neurobehavioural, neurochemical and neuromorphological effects of cadmium in male rats. *Journal of American Science*. 2010;6(5):189-202.
8. Viaene MK, Masschelein R, Leenders J, De Groof M, Swerts LJVC, Roels HA. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. *Occup Environ Med*. 2000;57(1):19-27.
9. Vladyka AS, Shandra AA, Homa RE, Voroncov VM. Nocicepcija i antinocicepcija: teorija i praktika [Nociception and antinociception: theory and practice]. Vinnica: Kashteljanov Publ.; 2012. 176 p. In Russian
10. Bragin ER. Nejrohimicheskie mehanizmy reguljacji bolevoj chuvstvitel'nosti [Neurochemical mechanisms of regulation of pain sensitivity]. Moskva: Universitet druzhby narodov Publ.; 1991. 247 p. In Russian
11. Hawthorn J, Redmond K. Pain causes and management London: Blackwell Science Ltd.; 1998. 256 p.
12. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh: ucheb. posobie [Guidelines on laboratory animals and alternative models in biomedical research: a Training manual]. Karkishchenko NN, Gracheva SV, editors. Moscow: Profile-2C Publ.; 2010. 358 p. In Russian
13. Yamano T, Shimizu M, Noda T. Comparative effects of repeated administration of cadmium on kidney, spleen, thymus, and bone marrow in 2-, 4-, and 8-month-old male wistar rats. *Toxicological sciences*. 1998;46(2):393-402. doi: [10.1093/toxsci/46.2.393](#)
14. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev*. 2001;53(4):597-652.

15. Mulik AB, Shatyr UA. A universal method for determining the pain sensitivity threshold in traditional laboratory animals. *Russian Journal of Pain*. 2012;2:7-10. In Russian
16. Butylin AG, Zvonkova MB, Khomutov AE, Pursanov KA, Slobodyanyuk VS. Heparin action on the antinociceptive properties of apitoxin. *Vestnik of Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod*. 2010;2(2):607-610. In Russian
17. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical Statistics]. Danilova JuA. translated from English. Buzikashvili NE, Samojlova DV, editors. Moscow: Praktika Publ.; 1998. 459 p. In Russian
18. Das KP, Das PC, Dasgupta S, Dey CD. Serotonergic-cholinergic neurotransmitters' function in brain during cadmium exposure in protein restricted rat. *Biol Trace Elem Res*. 1993;36(2):119-127. doi: [10.1007/BF02783170](https://doi.org/10.1007/BF02783170)
19. Hinkle PM, Kinsella PA, Osterhoudt KC. Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels. *J. Biol. Chem*. 1987;262(34):16333-16337.
20. Minami A, Takeda A, Nishibaba D, Takefuta S, Oku N. Cadmium toxicity in synaptic neurotransmission in the brain. *Brain Res*. 2001;894(2):336-339.
21. Castoldi AF, Candura SM, Costa P, Manzo L, Costa LG Interaction of mercury compounds with muscarinic receptor subtypes in the rat brain. *Neurotoxicology*. 1996;17(3-4):735-741.
22. Li N-C, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, Wolozin B Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:b54-65. doi: [10.1136/bmj.b5465](https://doi.org/10.1136/bmj.b5465)
23. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M, Masugata H, Murao K, Hitomi H, Nakano D, Kobori H, Nishiyama A, Kohnno M. Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *Hypertens Res*. 2010;33(2):161-164.

Received 20 June 2014;

Revised 15 July 2014;

Accepted 27 August 2014.

Shylina VV, KhusainovDR, Koreniuk II, Cheretaev IV. Influence of cadmium intoxication on rats' pain sensitivity before and after blocking D₂-, 5HT₃-and AT₁-receptors. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya – Tomsk State University Journal of Biology*. 2014;4(28):169-179. doi: [10.17223/19988591/28/11](https://doi.org/10.17223/19988591/28/11) In Russian, English summary