

УДК 615.917

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕНЗОЛА И ФЕНОЛА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС И ЕГО МОДУЛЯЦИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Шабардина Л.В.¹, Минигалиева И.А.¹, Батенева В.А.¹, Панов В.Г.^{1,2},
Слободчикова А.С.¹

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

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

Ароматические соединения, в том числе бензол и его производные, являются приоритетными загрязнителями воздуха рабочей зоны на предприятиях коксохимической промышленности. Наряду с гематотоксическим действием, эти вещества способны негативно влиять на функцию ЦНС. В условиях производства химическая экспозиция часто сочетается с физической нагрузкой, что может модифицировать токсический эффект, однако сочетанное действие данных факторов изучено недостаточно.

Цель исследования – изучение особенностей изолированного и комбинированного токсического действия бензола и фенола на поведенческие реакции крыс с оценкой модулирующей роли физической нагрузки.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 70 половозрелых самках крыс Wistar, разделенных на 7 групп: «Бензол» (100 мг/кг), «Фенол» (15,85 мг/кг), «Бег» (беговая дорожка 10 мин/день 5 дней), «Бензол+бег», «Бензол+фенол», «Бензол+фенол+бег», «Контроль». Поведенческие реакции оценивали после 4 недель воздействия в тестах «Суммационно-пороговый показатель», «Площадка с норками» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Тип взаимодействия факторов анализировали методом поверхности отклика.

Результаты. Установлено, что изолированное действие бензола и фенола вызывает разнонаправленные изменения поведения: бензол повышает ажитированность, фенол – уровень тревожности. Комбинированное действие бензола и фенола характеризуется синергическим угнетением исследовательской

активности и антагонистическим эффектом в отношении суммационно-порогового показателя. Физическая нагрузка в сочетании с бензолом потенцирует угнетение локомоторной активности, тогда как трехфакторное воздействие приводит к наиболее выраженному снижению лабильности ЦНС.

Ограничения исследования. В исследовании использовалась одна модель на животных (только самки крыс) и фиксированные дозы экспозиции. Дизайн исследования не учитывал потенциальные половые различия и не устанавливал зависимость «доза-эффект».

Заключение. Комбинированное действие бензола и фенола сопровождается сложными разнонаправленными типами взаимодействия (от антагонизма до синергизма), при этом физическая нагрузка может усугублять нейротоксические эффекты, что необходимо учитывать при гигиенической оценке рисков для работников вредных производств.

Ключевые слова: бензол, фенол, физическая нагрузка, нейротоксичность, комбинированное действие, поведенческие реакции, метод поверхности отклика

Соблюдение этических стандартов: все процедуры с животными проводили в соответствии с ГОСТ 33215-2014. Экспериментальное исследование было одобрено локальной комиссией по биоэтике ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 2 от 11.01.2024).

Использование инструментов искусственного интеллекта: авторы заявляют, что при подготовке настоящей рукописи системы искусственного интеллекта не применялись.

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

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Шабардина Л.В., Минигалиева И.А., Батенева В.А., Панов В.Г., Слободчикова А.С. Комбинированное действие бензола и фенола на поведенческие реакции крыс и его модуляция физической нагрузкой. Медицина труда и экология человека. 2026;2:253-274.

doi:<http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10211>

Для корреспонденции: Лада Владимировна Шабардина, e-mail: lada.shabardina@mail.ru

COMBINED EFFECT OF BENZENE AND PHENOL ON BEHAVIORAL RESPONSES OF RATS AND ITS MODULATION BY PHYSICAL LOAD

Shabardina L.V.¹, Minigalieva I.A.¹, Bateneva V.A.¹, Panov V.G.^{1,2}, Slobodchikova A.S.¹

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers, Yekaterinburg, Russia.

²Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia

Aromatic compounds, including benzene and its derivatives, are the primary air pollutants in the workplace at coke-chemical plants. In addition to their hematotoxic effects, these substances can negatively impact central nervous system function. In industrial conditions, chemical exposure is often combined with physical load, which can modulate the toxic effect; however, the combined action of these factors has been insufficiently studied. The aim of this study was to investigate the features of the isolated and combined toxic effects of benzene and phenol on behavioral responses of rats, assessing the modulating role of physical load.

Materials and methods. The experiment was conducted on 70 mature female Wistar rats. The animals were randomly divided into 7 groups: «Benzene» (100 mg/kg b.w.), «Phenol» (15,85 mg/kg b.w.), «Running» (treadmill 10 min/day for 5 days), «Benzene+running», «Benzene+phenol», «Benzene+phenol+running», «Control». The behavioral responses were assessed after 4 weeks of exposure in the Summation threshold index, Hole Board and Elevated plus-maze tests. The type of interaction of the factors was analyzed using the Response Surface Methodology.

Results. Isolated exposure to benzene and phenol was found to cause multidirectional behavioral changes: benzene increased agitation, while phenol increased anxiety. The combined effects of benzene and phenol were characterized by synergistic suppression of exploratory activity and an antagonistic effect on the Summation threshold index. Physical load combined with benzene potentiated the suppression of locomotor activity, while three-factor exposure resulted in the most pronounced decrease in central nervous system lability.

Limitations of the study include the use of a single animal model (female rats only) and fixed exposure doses. The study design did not account for potential sex differences or establish a dose-response relationship.

Conclusion. The combined effects of benzene and phenol are accompanied by complex multidirectional interactions (ranging from antagonism to synergism). Physical load can exacerbate neurotoxic effects, which must be considered in the hygienic risk assessment for workers in hazardous industries.

Keywords: benzene, phenol, physical load, neurotoxicity, combined effect, behavioral responses, response surface methodology

Compliance with ethical standards: the design and conduct of the experiment complied with the GOST 33215-2014. The experimental study was approved by the Local Ethics Committee of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (protocol No. 2 of January 11, 2024).

Declaration of AI use: the authors declare that no artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the authors declare that no funds, grants, or other support were received during the research and preparation of this manuscript.

For citation: Shabardina L.V., Minigalieva I.A., Bateneva V.A., Panov V.G., Slobodchikova A.S. Combined effect of benzene and phenol on the behavioral responses of rats and its modulation by physical load. *Occupational health and human ecology*. 2026;2: 253-274.

doi:<http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2026-10211>

For correspondence: Lada V. Shabardina, e-mail: lada.shabardina@mail.ru

В процессе коксования угля, а также на производствах, связанных с использованием органических растворителей, лаков и красок, в воздух рабочей зоны выделяются ароматические соединения, такие как бензол и его производные, представляющие серьезную опасность для здоровья работников [1]. Многие исследования токсического воздействия этих веществ посвящены их влиянию на клетки кроветворной и лимфатической систем [2-4], поскольку метаболиты ароматических соединений накапливаются преимущественно в костном мозге и лимфоидных органах [5, 6]. Вместе с тем хорошо известно, что бензол и его производные негативно влияют на функционирование центральной

нервной системы (ЦНС), включая нарушения безусловной рефлекторной деятельности [7, 8].

Бензол – простейшее ароматическое соединение, его нейротоксическое действие проявляется в угнетении ЦНС, что приводит к функциональным нарушениям (тошнота, слабость и головокружение) [9, 10], а также к развитию мозжечковой атаксии [11], нарушению двигательной активности, координации, усилению тревожности и патологическим изменениям в тканях ЦНС [12].

В воздухе рабочих зон на коксо- и нефтехимических предприятиях обнаруживается не только бензол, но и фенол. Данный токсикант и его производные высокореактивны и могут легко вступать в реакции с другими соединениями, приводя к более выраженному токсическому эффекту [13]. Их действие может нарушать работу ключевых сигнальных путей (например, BDNF/TrkB/CREB), что приводит к депрессивно-подобному поведению, тревоге [14], усилению стрессовых реакций и избегающему поведению, а также гипервозбудимости нейронов лимбической системы [15].

При гигиенической оценке рисков важно учитывать воздействие комплекса факторов трудового процесса, включая не только химическую экспозицию, но и тяжелые физические нагрузки. При сочетанном и комбинированном действии нескольких вредных факторов нередко наблюдается эффект, отличный от простой суммы изолированных воздействий [16]. Так, физическая нагрузка, сопровождающаяся гипервентиляцией легких, в условиях химического загрязнения может усугубить токсическое действие поллютантов [17, 18]. Однако на сегодняшний день число работ, посвященных изучению сочетанного и комбинированного действия факторов, крайне ограничено.

В связи с этим **целью исследования** стало изучение особенностей изолированного и комбинированного токсического действия бензола и фенола на поведенческие реакции крыс с оценкой модулирующей роли физической нагрузки.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование было проведено в течение 4 недель на половозрелых крысах-самках Wistar, возраст животных 12-14 недель, масса тела на момент начала исследования $246,52 \pm 16,29$ г (разброс по массе не превышал 10%). Содержание животных осуществлялось в соответствии с утвержденными нормативными документами¹²³⁴⁵. Экспериментальное

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.

исследование было одобрено локальной комиссией по биоэтике ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (протокол № 2 от 11.01.2024).

Животные были разделены на 7 экспериментальных групп, по 10 особей в каждой:

- «Бензол» - внутрижелудочно получали бензол (ГОСТ 5955-75), растворенный в кукурузном масле (ГОСТ Р ИСО 22000 000 «Сельскохозяйственное производственное предприятие «Юг», с применением ветеринарного зонда, 3 раза/нед. на протяжении 4 недель. Разовая доза составляла 1/20 LD₅₀ - 100 мг/кг м.т.
- «Фенол» - внутрижелудочно получали фенол (ГОСТ 23519-93), растворенный в дистиллированной воде, 3 раза/нед. Разовая доза составляла 1/20 LD₅₀ - 15,85 мг/кг м.т.
- «Бег» - подвергались воздействию физической нагрузки, смоделированной на беговой дорожке TSE Treadmill System GmbH 10 мин/день, 5 дней/нед., со скоростью 25 м/мин, а также получали внутрижелудочные введения носителя бензола (кукурузное масло) по 0,1 мл, 3 раза/нед.
- «Бензол+бег» - подвергались сочетанному воздействию факторов по схемам, идентичным группам «Бензол» и «Бег».
- «Бензол+фенол» - подвергались комбинированному воздействию веществ по схемам, идентичным группам «Бензол» и «Фенол».
- «Бензол+фенол+бег» - сочетанное воздействие всех трех факторов по вышеописанным схемам.
- «Контроль» - получали внутрижелудочные введения носителя бензола (кукурузное масло) по 0,1 мл, 3 раза/нед.

В ходе эксперимента оценивали исследовательскую и ориентировочно-двигательную активности у крыс с использованием поведенческих тестов: «Суммационно-пороговый показатель (СПП)», «Площадка с норками», «Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ)». Перед началом исследований все животные находились в тихом затененном помещении, где соблюдались все необходимые условия, согласно методическим рекомендациям.⁴

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

⁴ ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Дата введения 01.07.2016.

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

СПП отражает функциональную способность ЦНС к интеграции подпороговых сигналов, что характеризует лабильность синаптических образований и пороговую величину, необходимую для реализации сгибательного рефлекса⁶. Для регистрации СПП использовался импульсатор ИСЭ-01.

Тест «Площадка с норками» позволяет оценить поведенческие паттерны животных в новых условиях⁶. Регистрировали горизонтальную активность (количество пересеченных квадратов) и исследовательскую активность (обнюхивание и заглядывание в норки), что позволяет судить об уровне тревожности.

Тест ПКЛ позволяет оценить уровень тревожности животного (по предпочтению темных/светлых отсеков, боязни высоты), симптомы неврологического дефицита, привыкание.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением критерия Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения, $p < 0,05$. Предварительно выборка проверялась на нормальность по критерию Шапиро-Уилка.

Для математического анализа типа взаимодействия факторов применяли методику построения поверхности отклика (the Response Surface Methodology, RSM) [19, 20]. Для каждого исследуемого показателя строили уравнение регрессии, включающее линейные эффекты факторов и эффект их взаимодействия:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2$$

где y – значение показателя, b_0 – свободный член (контроль), $x_{1,2}$ – кодированные значения доз (уровней) факторов, $b_{1,2}$ – коэффициенты линейных эффектов, а $b_{12}x_1x_2$ – коэффициент взаимодействия.

Для анализа трехфакторного воздействия использовали аналогичную регрессионную модель с тремя факторами и их попарными взаимодействиями.²

Результаты. Анализ поведенческих реакций выявил неоднозначное влияние факторов на развитие и проявление нейротоксических эффектов. Воздействие исследуемых факторов приводило к разнонаправленным изменениям показателей, отражающим двигательную, исследовательскую активность и уровень тревожности у крыс (табл. 1).

⁶ Сперанский С. В. Учет суммационно-порогового показателя при однократных ингаляционных затравках белых мышей // Гигиена и санитария. 1974. №4.

Таблица 1. Некоторые поведенческие показатели тестов и СПП экспериментальных животных

Table 1. Some behavioral indexes of tests and STI of experimental animals

Группа Group	Экспериментальные группы животных / Experimental animal groups						
	Конт роль Cont rol	Экспонированные группы животных / Exhibited animal groups					
		Бег Runni ng	Бензол Benzene exposur e	Фенол Phenol exposur e	Бензол + фенол Benzene exposur e + Phenol exposur e	Бензол + бег Benzene exposur e + running	Бензол + фенол + бег Phenol exposure + running
Показатель Index	1	2	3	4	5	6	7
Суммационно-пороговый показатель Summation threshold index							
СПП, В STI, V	11,65 ± 0,97	11,37 ± 1,09	10,62 ± 1,01	14,94 ± 1,22 ^Δ	10,50 ± 1,07 [◇]	13,29 ± 1,87	5,48 ± 0,25 K*Δ◇●▲
Тест «Площадка с норками» Hole Board test							
Кол-во пересеченн ых квадратов Squares crossed, n	17,00 ± 2,33	8,38 ± 1,81 ^K	13,20 ± 2,00	15,00 ± 3,70	15,80 ± 3,24	7,89 ± 2,99 ^{KΔ●}	10,00 ± 1,96
Кол-во обнюхивани я «норок» Hole sniffing, n	2,33 ± 0,47	2,75 ± 0,86	2,70 ± 0,33	3,20 ± 0,92	0,89 ± 0,45 ^{KΔ◇}	2,67 ± 0,80	1,22 ± 0,32 ^Δ
Кол-во заглядыван ий в «норки» Visits to the hole, n	4,70 ± 0,67	2,75 ± 0,75	2,20 ± 0,57 ^K	2,43 ± 0,57 ^K	3,10 ± 0,74	2,29 ± 0,61 ^K	3,00 ± 0,83

Продолжение таблицы 1 / Continuation of Table 1

Группа Group	Экспериментальные группы животных / Experimental animal groups						
	Конт роль Cont rol	Экспонированные группы животных / Exhibited animal groups					
		Бег Runni ng	Бензол Benzene exposur e	Фенол Phenol exposur e	Бензол + фенол Benzene exposur e + Phenol exposur e	Бензол + бег Benzene exposur e + running	Бензол + фенол + бег Phenol exposure + running
Показатель Index	1	2	3	4	5	6	7
Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» Elevated plus-maze test							
Длительност ь пребывания в закрытых рукавах, с Time spent in closed arms, s	222,0 0 ± 26,39	243,6 3 ± 11,42	259,20 ± 11,06	274,70 ± 6,84 ^{K*}	220,00 ± 25,70 [∅]	274,11 ± 7,61 ^{K•}	236,78 ± 15,11
Длительност ь пребывания в открытых рукавах, с Time spent in open arms, s	53,80 ± 27,98	24,38 ± 8,59	22,20 ± 9,34	9,00 ± 2,66 ^K	33,00 ± 9,76	15,11 ± 5,00	31,33 ± 8,77
Длительност ь пребывания в центральной площадке, с Duration of stay in the central area, s	24,20 ± 4,64	32,00 ± 4,60	18,50 ± 3,25	16,30 ± 4,40 [*]	47,00 ± 16,93	10,78 ± 3,70 ^{K*•}	31,89 ± 7,87

Продолжение таблицы 1 / Continuation of Table 1

Группа Group	Экспериментальные группы животных / Experimental animal groups						
	Контр оль Contr ol	Экспонированные группы животных / Exhibited animal groups					
		Бег Runni ng	Бензол Benzene exposure	Фенол Phenol exposure	Бензол + фенол Benzene exposure + Phenol exposure	Бензол + бег Benzene exposure + running	Бензол + фенол + бег Phenol exposure + running
Показатель Index	1	2	3	4	5	6	7
Кол-во пересечений центральной площадки Center area crossings, <i>n</i>	15,80 ± 2,73	17,50 ± 3,51	18,30 ± 3,43	11,10 ± 2,45	16,20 ± 2,41	7,33 ± 2,16 K*Δ●	19,33 ± 4,36
Кол-во посещений открытых рукавов Entry frequency to open arms, <i>n</i>	6,40 ± 1,68	5,38 ± 2,35	6,00 ± 1,91	3,90 ± 1,00	7,40 ± 1,67	3,56 ± 1,19	7,89 ± 2,10
Кол-во посещений закрытых рукавов Entry frequency to closed arms, <i>n</i>	10,70 ± 1,62	13,00 ± 1,74	14,30 ± 2,22	8,60 ± 1,67	10,10 ± 1,50	5,11 ± 1,47 K*Δ	13,22 ± 2,74 ▲
Кол-во выглядываний из закрытых рукавов Peeks out of closed arms, <i>n</i>	5,00 ± 0,37	4,63 ± 0,71	7,30 ± 0,63 ^{K*}	5,20 ± 0,87	5,60 ± 0,92	3,67 ± 0,99 Δ	6,44 ± 1,02

Примечание: «K» - отличие от контрольной группы, «*» - от группы «Бег», «Δ» - от группы «Бензол», «◊» - от группы «Фенол», «●» - от группы «Бензол + фенол», «▲» - от группы «Бензол + бег» статистически значимо при $p < 0,05$ по Манна-Уитни.

Note: statistically different from «K» the control group, «*» running, «Δ» benzene exposure, «◊» phenol exposure, «●» benzene exposure + phenol exposure, «▲» benzene exposure + running groups ($p < 0.05$, based on Manna-Whitney).

В группе «Фенол» было установлено повышение СПП, тогда как в группе «Бензол+Фенол» такого эффекта отмечено не было в сравнении с контрольной группой. Статистически значимое снижение данного показателя относительно контроля выявлено только в группе «Бензол+фенол+бег».

В тесте «Площадка с норками» физическая нагрузка (группа «Бег») и ее сочетание с бензолом («Бензол+Бег») приводили к снижению общей двигательной активности, оцениваемой по количеству пересеченных квадратов. Комбинированное действие бензола и фенола угнетало исследовательское поведение – обнюхивание «норок» в группе «Бензол+Фенол» значимо сокращалось. Зарегистрировано снижение числа заглядываний в «норки» в группах «Бензол», «Фенол» и «Бензол+Бег».

Анализ результатов теста ПКЛ показал, что бензол и фенол также оказывают разное действие на рост тревожности у животных: в группе «Фенол» показатель времени, проведенного в закрытых рукавах, значительно увеличивался относительно контроля, при этом в группах «Бензол» и «Бензол+Фенол» такого эффекта отмечено не было. Закономерно время, проведенное в открытых рукавах, в группе «Фенол» значимо снижалось. Изолированное действие бензола, напротив, проявлялось как повышенная ажитированность – крысы группы «Бензол» чаще выглядывали из закрытых рукавов. Физическая нагрузка модулировала эффекты бензола: значительно сокращалось время, проведенное в центре площадки, число пересечений центра, перемещений между рукавами и выглядываний из рукавов в группе «Бензол+Бег» по сравнению с контролем.

При комбинированном воздействии бензола и фенола наблюдается сложный характер взаимодействия при оценке поведенческих показателей. Для СПП выявлено, что воздействие бензола снижало итоговый отклик, в то время как экспозиция к фенолу его усиливала, а совместное действие приводило к ингибированию показателя, что свидетельствует о явном антагонистическом эффекте (рис.1а).

Для показателей исследовательской активности (количество обнюхиваний «норок») и тревожности (длительности пребывания в закрытых рукавах) установлено синергическое угнетение. Отрицательный коэффициент при члене взаимодействия факторов указывает на синергизм угнетения: воздействие комбинации веществ вызывало более выраженное снижение показателя, ниже ожидаемого, чем предполагаемая сумма их изолированных эффектов (рис. 1b, c). Для показателя частоты посещения закрытых рукавов установлен явный

антагонистический характер взаимодействия: фенол оказывал угнетающее действие, но воздействие комбинации веществ приводило к менее выраженному изменению поведения (рис. 1d).

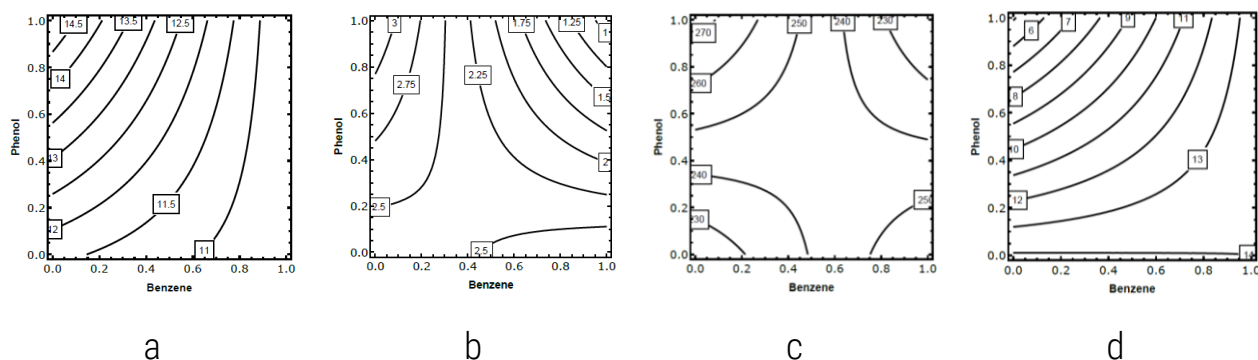


Рисунок 1. Примеры изоболграмм некоторых поведенческих показателей при комбинированном воздействии факторов

Figure 1. Examples of isobolograms for selected behavioral indices under combined exposure to factors

Примечание: «а» - суммационно-пороговый показатель, «б» - количество обнюхиваний «норок», «с» - длительность пребывания в закрытых рукавах, «д» - количество посещений закрытых рукавов

Note: «а» - Summation threshold index, «б» - Hole sniffing, «с» - Time spent in closed arms, «д» - Entry frequency to closed arms

Взаимодействие бензола и физической нагрузки также было разнонаправленным. При оценке показателя исследовательской активности животных (количество заглядываний в «норки») установлен аддитивный характер взаимодействия факторов (рис. 2а).

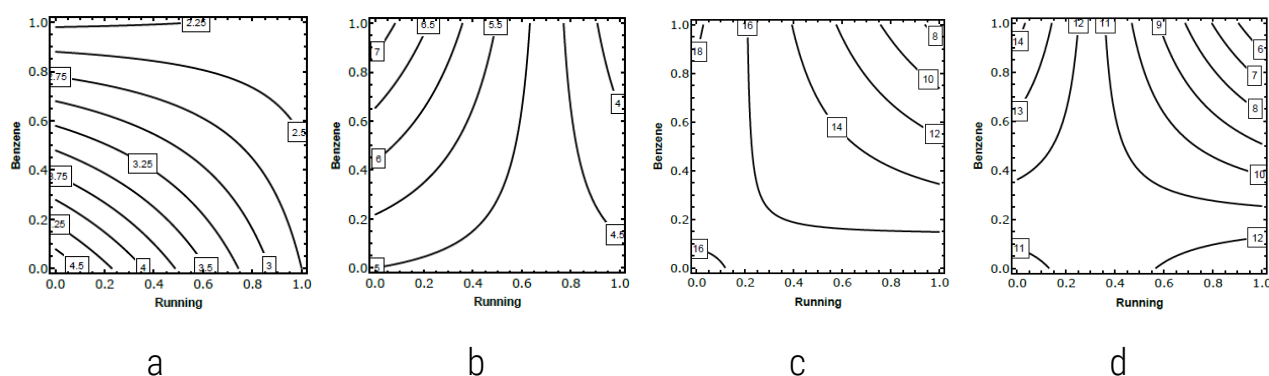


Рисунок 2. Примеры изоболграмм некоторых поведенческих показателей при дополнительном воздействии физической нагрузки

Figure 2. Examples of isobolograms for selected behavioral indices under additional physical load

Примечание: «а» - количество заглядываний в «норки», «b» - выглядывания из закрытых рукавов, «с» - количество пересечений центральной площадки, «d» - количество посещений закрытых рукавов

Note: «a» - Visits to the hole, «b» - Peeks out of closed arms, «с» - Center area crossings, «d» - Entry frequency to closed arms

Для количества выглядываний из рукавов было выявлено, что положительный эффект физической нагрузки был нивелирован действием бензола (рис. 2b). В отношении показателей общей локомоторной активности (пересечения центральной площадки и переходы между рукавами) выявлен синергизм угнетения – изолированное действие факторов (x_1 и x_2) имело положительный коэффициент, но их сочетание вызывало значительное подавление локомоторной активности (рис. 2с, d).

При оценке трехфакторного воздействия преобладал синергетический характер взаимодействия, приводящий к снижению СПП (рис. 3).

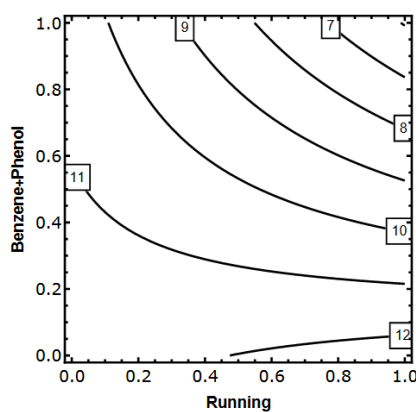


Рисунок 3. Изоболограмма синергического взаимодействия трех факторов

Figure 3. Isobologram of the synergistic interaction of three factors

Обсуждение. Полученные данные подтверждают, что бензол оказывает токсическое действие на нервную систему животных, о чем свидетельствовали зарегистрированные проявления тревожно-подобного поведения и снижение исследовательской активности. Такие сдвиги могут быть обусловлены неспецифическим связыванием бензола с моноаминоксидазой типа Б, что нарушает регуляцию нейромедиаторов и способствует развитию тревожности и депрессивно-подобного поведения [21]. Снижение исследовательской активности при изолированном действии обоих токсикантов, вероятно, обусловлено липофильностью и нейротропностью ароматического кольца, что оказывает модифицирующее влияние на поведенческую активность животных [22].

Комбинированное действие изучаемых факторов проявлялось неоднозначно. Антагонизм, наблюдаемый, например, для показателя СПП при действии комбинации бензола и фенола, может объясняться конкурентным ингибированием изофермента CYP2E1 цитохрома P450 [23]. Фенол в низких дозах конкурирует с бензолом за активный центр фермента, замедляя метаболизм и элиминацию бензола. Было также показано, что на более высоких дозах их взаимодействие может от антагонизма переходить к синергизму, что, вероятно, связано с особенностями химических превращений данных токсикантов [24] и истощением систем детоксикации [25].

Синергетическое угнетение исследовательского поведения при комбинированном действии бензола и фенола может быть обусловлено способностью токсикантов вызывать развитие гипоксии тканей мозга и истощать энергетические ресурсы нейронов, что вкуче нарушает работу коры [26]. Кроме того, влияние бензола и фенола связано с развитием окислительного стресса, возникающего в результате формирования аддукторов метаболитов бензола с гемоглобином и альбумином, это приводит к накоплениям в тканях модифицированных белков [27].

Фенол – метаболит бензола, он обладает более высокой реакционной способностью [28] и липофильностью [29]. Высокое сродство фенола к липидам приводит к нарушению целостности мембран клеток, работы ионных каналов и облегчает его проникновение через гематоэнцефалический барьер. Нарушение нормального функционирования ионных каналов и дестабилизация мембран ведет к эксайтотоксичности, как следствие, нейроны перевозбуждаются, истощаются и гибнут [30]. Нарушение мембран затрагивает и митохондрии, снижение производства АТФ также вызывает локальную гипоксию, на которую ЦНС реагирует в первую очередь. Это отчасти может выражаться в усилении тревожно-подобного поведения и снижении исследовательской активности у животных.

По результатам анализа изоболограмм был выявлен неоднозначный характер сочетанного действия бензола и физической нагрузки. Умеренная физическая нагрузка, обладая в норме нейропротекторными свойствами и стимулирующим процессами в ЦНС действием [31, 32], в условиях химической интоксикации может оказывать модулирующий, часто негативный, эффект на процессы токсикокинетики и токсикодинамики. Вероятно, ускорение метаболизма приводит к перераспределению токсикантов и повышению их концентрации в органах и тканях, что вызывает декомпенсацию и функциональное истощение ЦНС. Это подтверждается синергическим угнетением локомоторной активности в группе

«Бензол+Бег»: сочетание факторов вызвало качественный переход от тревожного возбуждения к функциональному блоку.

В то же время показатели когнитивно-исследовательского поведения (заглядывания в «норки») демонстрируют антагонистический тип взаимодействия факторов, что свидетельствует о неоднородности отклика различных функциональных систем организма в ответ на сочетанное воздействие. В нашем эксперименте физическая нагрузка выступает катализатором развития интоксикации, трехфакторное воздействие приводило к общему снижению лабильности.

Заключение. Установлено, что изолированное и комбинированное действие бензола и фенола характеризуется развитием нейротоксических эффектов, что проявляется изменением поведенческих реакций крыс – снижением двигательной и исследовательской активности, повышением уровня тревожности. При этом характер токсического эффекта зависит как от комбинации факторов, так и от оцениваемого показателя.

Комбинированное действие бензола и фенола характеризуется разнонаправленными типами взаимодействия – от антагонизма до синергического угнетения, что подтверждает наличие сложных механизмов их совместного влияния на ЦНС. Физическая нагрузка в условиях химического воздействия при этом усугубляет нейротоксические эффекты, что проявляется в синергическом угнетении локомоторной активности и функциональном истощении ЦНС.

Результаты эксперимента демонстрируют необходимость учета характера взаимодействия химических веществ и физической нагрузки при гигиеническом нормировании и оценке рисков для работников, подвергающихся сочетанному воздействию вредных факторов производственной среды.

Вклад авторов:

Идея и планирование эксперимента – Минигалиева И.А.

Написание текста, интерпретация результатов – Шабардина Л.В., Батенева В.А.
Статистическая обработка данных – Панов В.Г.

Сбор данных, подготовка чернового варианта рукописи – Слободчикова А.С.

Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Author contribution:

Study conception and experimental design – Minigalieva I.A.

Manuscript writing, data interpretation – Shabardina L.V., Bateneva V.A.

Statistical data processing – Panov V.G.

Data collection, preparation of the draft manuscript – Slobodchikova A.S.

All authors – approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Список литературы:

1. Dehghani F., Omid F., Heravizadeh O., Barati Chamgordani S., Gharibi V., Sotoudeh Manesh A. Occupational health risk assessment of volatile organic compounds emitted from the coke production unit of a steel plant. *Int J Occup Saf Ergon.* 2020; 26(2): 227-232. doi:10.1080/10803548.2018.1443593
2. Karaulov A.W., Frasc V.N. Change in the content of T-and B-lymphocytes in experimental benzene poisoning (author's transl). *Allergie und Immunologie.* 1978; 24(3): 194-198.
3. Rothman N., Smith M.T., Hayes R.B., Li G.L., Irons R.D., Dosemeci M., et al. An epidemiologic study of early biologic effects of benzene in Chinese workers. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(6): 1365-1370. doi:10.1289/ehp.961041365
4. Gillis B., Gavin I.M., Arbieva Z., King S.T., Jayaraman S., Prabhakar B.S. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. *Genomics.* 2007; 90(3): 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.003>
5. Михайлова И.В., Смолягин А.И., Красиков С.И., Караулов А.В. Влияние бензола на иммунную систему и некоторые механизмы его действия. *Иммунология.* 2014; 35(1).
6. Шабардина Л.В. Токсическое действие бензола (обзор литературы). *Медицина труда и экология человека.* 2025; 4: 230-264.
7. Навроцкий В.К. Опыт исследований в области промышленной токсикологии в аспекте павловского нервизма. *Гигиена и санитария.* 1953; (4): 5-13.
8. Zheng Z., Li H., Zhang Z., Zhai X., Qin H. Study on the underlying molecular mechanism of benzene-induced nervous system damage in mice based on tandem mass tag (TMT) proteomics. *Toxicol Res (Camb).* 2024; 13(2): tfae036. <https://10.1093/toxres/tfae036>

9. Зобнин Ю.В. Острые токсические нейропатии. *Байкальский медицинский журнал*. 2008; 79(4): 106-110.
10. Wilbur S.B., Keith S., Faroon O., Wohlers D., Stickney J., Paikof S., et al. Toxicological profile for benzene. 2007; 438.
11. Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012; 103: 201-213. doi:10.1016/B978-0-444-51892-7.00012-7
12. Rafati A., Erfanizadeh M., Noorafshan A., Karbalay-doust S. Effect of benzene on the cerebellar structure and behavioral characteristics in rats. *APJTB*. 2015; 5(7): 568-573.
13. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и экологическая обусловленность патологии человека. *Экология. Серия аналитических обзоров мировой литературы*. 2003; (68): 1-138.
14. Tang L., Li S., Yu J., Zhang Y., Yang L., Tong D., et al. Nonylphenol induces anxiety-like behavior in rats by regulating BDNF/TrkB/CREB signal network. *Food Chem Toxicol*. 2022; 166: 113197. doi:10.1016/j.fct.2022.113197
15. Fujimoto T. Prenatal exposure to bisphenol A impairs predator odor-induced fear behavior in young rat offspring. *Neuro Endocrinol Lett*. 2020; 41(5): 275-283.
16. Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергетические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2016; 18(5-2): 290-295.
17. Гладких В.Д., Вершинина Г.В. Монооксид углерода. Клинико-токсикологические и гигиенические аспекты. В кн.: *Теоретические и прикладные проблемы науки о человеке и обществ*. Петрозаводск; 2022: 289-395. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48281229> Ссылка активна на 17.03.2026.
18. Голиков С.Н. Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М.: Медицина; 1972: 183-200.
19. Минигалиева И.А., Клинова С.В., Панов В.Г., Сутункова М.П., Гурвич В.Б., Привалова Л.И., и др. Анализ комбинированной субхронической токсичности свинца и кадмия по их действию на сердечно-сосудистую систему. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(1): 103-108. <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-103-108>
20. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., et al. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toxicology*. 2017; 380: 72-93. doi:10.1016/j.tox.2017.02.007
21. Zhang Y., Nisa W.U., Rashid A., Saleem A.R., Riaz L., Kalsoom S., et al. Pilot study on benzene exposure risks in healthcare workers: a combined socio-demographic and

- computational toxicology approach. *Front Public Health*. 2025; 13: 1634439. doi:10.3389/fpubh.2025.1634439
22. Armenta-Reséndiz M., Ríos-Leal E., Rivera-García M.T., López-Rubalcava C., Cruz S.L. Structure-activity study of acute neurobehavioral effects of cyclohexane, benzene, m-xylene, and toluene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019; 376: 38-45. doi:10.1016/j.taap.2019.05.016
23. Medinsky M.A. The application of physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic (PBPK/PD) modeling to understanding the mechanism of action of hazardous stances. *Toxicol Lett*. 1995; 79(1-3): 185-191.
24. Medinsky M.A., Kenyon E.M., Seaton M.J., Schlosser P.M. Mechanistic considerations in benzene physiological model development. *Environ Health Perspect*. 1996; 104(6): 1399-1404. doi:10.1289/ehp.961041399
25. Маклакова О.А., Валина С.Л. Кардиореспираторные нарушения у детей дошкольного возраста, ассоциированные с аэрогенным воздействием бензола, фенола и формальдегида. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 70-74.
26. Землянова М.А., Звездин В.Н., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В., Акафьева Т.И., Мазунина Д.Л. Особенности изменений показателей биохимического и гормонального гомеостаза у детей с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием бензола. *Фундаментальные исследования*. 2013; (11): 56-61.
27. Зайцева, Н.В., Землянова М.А., Тарантин А.В. Нарушения белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов. *Экология человека*. 2013; (7): 15-26. EDN QIYAMT.
28. Chen J., Yang J., Ma L., Li J., Shahzad N., Kim C.K. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2611. doi:10.1038/s41598-020-59451-z
29. Michałowicz J., Duda W. Phenols - sources and toxicity. *Polish. J. Environ. Stud*. 2007; 16(3): 347-62.
30. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 18(1): 67-72.
31. Ben-Zeev T., Shoenfeld Y., Hoffman J.R. The Effect of Exercise on Neurogenesis in the Brain. *Isr Med Assoc J*. 2022; 24(8): 533-538.
32. Щетинина С.Ю.. Влияние физической активности на обменные процессы в организме человека. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. 2024; (1-2 (88)): 40-45.

References:

1. Dehghani F., Omidi F., Heravizadeh O., Barati Chamgordani S., Gharibi V., Sotoudeh Manesh A. Occupational health risk assessment of volatile organic compounds emitted from the coke production unit of a steel plant. *Int J Occup Saf Ergon.* 2020; 26(2): 227-232. doi:10.1080/10803548.2018.1443593
2. Karaulov A.W., Frasch V.N. Change in the content of T-and B-lymphocytes in experimental benzene poisoning (author's transl). *Allergiya und Immunologiya.* 1978; 24(3): 194-198.
3. Rothman N., Smith M.T., Hayes R.B., Li G.L., Irons R.D., Dosemeci M., et al. An epidemiologic study of early biologic effects of benzene in Chinese workers. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(6): 1365-1370. doi:10.1289/ehp.961041365
4. Gillis B., Gavin I.M., Arbieva Z., King S.T., Jayaraman S., Prabhakar B.S. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. *Genomics.* 2007; 90(3): 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.003>
5. Mikhailova I.V., Smolyagin A.I., Krasikov S.I., Karaulov A.V. The effect of benzene on the immune system and some mechanisms of its action. *Immunologiya.* 2014; 35(1). [In Russ.].
6. Shabardina L.V. Toxic effects of benzene (a literature review). *Medsina truda i ekologiya cheloveka.* 2025; 4: 230-264. [In Russ.].
7. Navrotsky V.K. Research experience in the field of industrial toxicology in the aspect of Pavlovian nervism. *Gigiena i sanitariya.* 1953; (4): 5-13. [In Russ.].
8. Zheng Z., Li H., Zhang Z., Zhai X., Qin H. Study on the underlying molecular mechanism of benzene-induced nervous system damage in mice based on tandem mass tag (TMT) proteomics. *Toxicol Res (Camb).* 2024; 13(2): tfae036. <https://10.1093/toxres/tfae036>
9. Zobnin Yu.V. Acute toxic neuropathies. *Baikalskii meditsinskii zhurnal.* 2008; 79(4): 106-110. [In Russ.].
10. Wilbur S.B., Keith S., Faroon O., Wohlers D., Stickney J., Paikof S., et al. Toxicological profile for benzene. 2007; 438.
11. Manto M. Toxic agents causing cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol.* 2012; 103: 201-213. doi:10.1016/B978-0-444-51892-7.00012-7
12. Rafati A., Erfanizadeh M., Noorafshan A., Karbalay-doust S. Effect of benzene on the cerebellar structure and behavioral characteristics in rats. *APJTB.* 2015; 5(7): 568-573.
13. Gichev Yu.P. Environmental pollution and environmental conditionality of human pathology. *Ekologiya Seriya analiticheskikh obzorov mirovoy literatury.* 2003; (68): 1-138. [In Russ.].

14. Tang L., Li S., Yu J., Zhang Y., Yang L., Tong D., et al. Nonylphenol induces anxiety-like behavior in rats by regulating BDNF/TrkB/CREB signal network. *Food Chem Toxicol.* 2022; 166: 113197. doi:10.1016/j.fct.2022.113197
15. Fujimoto T. Prenatal exposure to bisphenol A impairs predator odor-induced fear behavior in young rat offspring. *Neuro Endocrinol Lett.* 2020; 41(5): 275-283.
16. Zabolotskikh V.V., Vasiliev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects under simultaneous influence of physical and chemical factors. *Materialy Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoy Akademii Nauk.* 2016; 18(5-2): 290-295. [In Russ.].
17. Gladkikh V.D., Vershinina G.V. Carbon monoxide. Clinical, toxicological and hygienic aspects. In: *Teoreticheskie i prikladnye problem nauki o cheloveke i obshchestve.* Petrozavodsk; 2022: 289-395. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48281229> The link is active on 03/17/2026. [In Russ.].
18. Golikov S.N. Guide to the toxicology of toxic substances. *Moskva: Meditsina;* 1972: 183-200. [In Russ.].
19. Minigalieva I.A., Klinova S.V., Panov V.G., Sutunkova M.P., Gurvich V.B., Privalova L.I., and others. Analysis of combined subchronic toxicity of lead and cadmium by their effect on the cardiovascular system. *Gigiena i sanitariya.* 2020; 99(1): 103-108. <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-103-108>. [In Russ.].
20. Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Varaksin A.N., Gurvich V.B., et al. In vivo toxicity of copper oxide, lead oxide and zinc oxide nanoparticles acting in different combinations and its attenuation with a complex of innocuous bio-protectors. *Toksikologiya.* 2017; 380: 72-93. doi:10.1016/j.tox.2017.02.007. [In Russ.].
21. Zhang Y., Nisa W.U., Rashid A., Saleem A.R., Riaz L., Kalsoom S., et al. Pilot study on benzene exposure risks in healthcare workers: a combined socio-demographic and computational toxicology approach. *Front Public Health.* 2025; 13: 1634439. doi:10.3389/fpubh.2025.1634439
22. Armenta-Reséndiz M., Ríos-Leal E., Rivera-García M.T., López-Rubalcava C., Cruz S.L. Structure-activity study of acute neurobehavioral effects of cyclohexane, benzene, m-xylene, and toluene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019; 376: 38-45. doi:10.1016/j.taap.2019.05.016
23. Medinsky M.A. The application of physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic (PBPK/PD) modeling to understanding the mechanism of action of hazardous stances. *Toxicol lett.* 1995; 79(1-3): 185-191.
24. Medinsky M.A., Kenyon E.M., Seaton M.J., Schlosser P.M. Mechanistic considerations in benzene physiological model development. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(6): 1399-1404. doi:10.1289/ehp.961041399

25. Maklakova O.A., Valina S.L. Cardiorespiratory disorders in preschool children associated with aerogenic effects of benzene, phenol and formaldehyde. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(1): 70-74. [In Russ.].
26. Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Koldibekova Yu.V., Pustovalova O.V., Akafieva T.I., Mazunina D.L. Features of changes in biochemical and hormonal homeostasis in children with vegetative-vascular dystonia associated with benzene exposure. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2013; (11): 56-61. [In Russ.].
27. Zaitseva, N.V., Zemlyanova M.A., Tarantin A.V. Disorders of the protein composition of human blood under the influence of aromatic hydrocarbons. *Ekologiya cheloveka*. 2013; (7): 15-26. EDN QIYAMT. [In Russ.].
28. Chen J., Yang J., Ma L., Li J., Shahzad N., Kim C.K. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2611. doi:10.1038/s41598-020-59451-z
29. Michałowicz J., Duda W. Phenols - sources and toxicity. *Polish. J. Environ. Stud*. 2007; 16(3): 347-62.
30. Bon E.I., Maksimovich N.E. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage in ischemia. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*. 2019; 18(1): 67-72. [In Russ.].
31. Ben-Zeev T., Shoenfeld Y., Hoffman J.R. The Effect of Exercise on Neurogenesis in the Brain. *Isr Med Assoc J*. 2022; 24(8): 533-538.
32. Shchetinina S.Y. The effect of physical activity on metabolic processes in the human body. *Mezhdunarodny zhurnal gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2024; (1-2 (88)): 40-45. [In Russ.]

Информация об авторах:

Лада Владимировна Шабардина – научный сотрудник, заведующий лаборатории промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: lada.shabardina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8284-0008).

Ильзира Амировна Минигалиева – доктор биологических наук, заведующий отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: ilzira@ymrc.ru, ORCID: 0000-0002-1871-8593).

Влада Андреевна Батенева – младший научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: bateneva.vlada@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4694-0175).

Владимир Григорьевич Панов – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования в экологии и медицине ИПЭ УрО РАН, старший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, (620990, 620014, Екатеринбург, E-mail: vpanov@ecko.uran.ru, ORCID: 0000-0001-6718-3217).

Александра Сергеевна Слободчикова – лаборант-исследователь ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора (620014, г. Екатеринбург, e-mail: alexandrasleptsova40@gmail.com, ORCID: 0009-0000-4208-5469).

Author information

Lada V. Shabardina – Researcher, Head of the Laboratory of Industrial Toxicology of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: lada.shabardina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8284-0008).

Ilzira A. Minigalieva – Doct. Sci. (Biology), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: 0000-0002-1871-8593).

Vlada A. Bateneva – Junior Researcher at the Laboratory of Industrial Toxicology of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: bateneva.vlada@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4694-0175).

Vladimir G. Panov – Senior Researcher at the Laboratory of Mathematical Modeling in Ecology and Medicine, IPE Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher at the Department of Toxicology and Bioprophylaxis of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection among Industrial Workers (620990, 620014, Yekaterinburg, E-mail: vpanov@ecko.uran.ru; ORCID: 0000-0001-6718-3217).

Alexandra S. Slobodchikova – Assistant researcher at the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers (620014, Yekaterinburg, e-mail: alexandrasleptsova40@gmail.com; ORCID: 0009-0000-4208-5469).

Поступила/Received: 03.04.2026

Принята в печать/Accepted: 01.06.2026