

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Фазлыева А.С., Усманова Э.Н., Даукаев Р.А., Каримов Д.О., Валова Я.В.,
Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С.

Распределение кадмия и экспрессия металлотиионеина в органах крыс при острой интоксикации

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа

Введение. В данной статье представлены результаты экспериментального моделирования острого токсического действия кадмия на организм крыс, его распределения в печени и почках. Активизация защитного механизма от токсичного металла через белок металлотиионеин для снижения биодоступности свободного кадмия.

Материал и методы. Исследование проводили на крысах с массой тела 140–190 г, которым однократно внутривенно вводили кадмия хлорид в количестве 1/20 LD50. Изучали временные промежутки: до интоксикации, через 1; 2; 4; 6; 24; 48 и 96 ч после затравки. Накопление кадмия в печени и почках измеряли методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Экспрессию гена металлотиионеина (MT1, MT2A, MT3) определяли с помощью ОТ-ПЦР на РНК, выделенной из тех же органов.

Результаты. Количественные различия по содержанию металла в печени и почках наблюдаются через 1 ч после интоксикации, с содержанием кадмия в 250 и 125 раз выше, чем в контрольных группах соответственно. Происходит накопление кадмия в печени с максимумом через 6 ч, а затем перераспределение его в почки. Выявленная экспрессия металлотиионеина при однократном остром воздействии кадмия является тканеспецифичной. Так, экспрессия генов MT1 и MT2A была наибольшей в печени, а гена MT3 – в почках.

Заключение. Полученные данные показывают, что однократное воздействие кадмия приводит к увеличению содержания транскрипта MT в печени и почках одновременно с накоплением в них металла. Характер этого накопления зависит от органа, от времени воздействия, а экспрессия генов – ещё и от формы MT.

Ключевые слова: кадмий; крысы; печень; почки; экспрессия металлотиионеина.

Для цитирования: Фазлыева А.С., Усманова Э.Н., Даукаев Р.А., Каримов Д.О., Валова Я.В., Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С. Распределение кадмия и экспрессия металлотиионеина в органах крыс при острой интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (9): 1011-1015. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1011-1015>

Для корреспонденции: Фазлыева Анна Сергеевна, мл. науч. сотр. химико-аналитического отдела ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: nytik-21@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России», п. 3.4. «Изучение воздействия тяжелых металлов на живые системы и разработка новых методов их детоксикации» (регистрационный номер НИОКТР АААА-А16-116022610048-5).

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Фазлыева А.С., Усманова Э.Н., Каримов Д.О.; сбор и обработка материала – Усманова Э.Н., Валова Я.В., Смолянкин Д.А., Байгильдин С.С.; статистическая обработка – Усманова Э.Н., Каримов Д.О.; написание текста – Усманова Э.Н.; редактирование – Каримов Д.О.; утверждение окончательного варианта статьи – Фазлыева А.С., Даукаев Р.А.; ответственность за целостность всех частей статьи – Фазлыева А.С.

Поступила 30.06.2020

Принята к печати 17.09.2020

Опубликована 30.09.2020

Anna S. Fazlieva, Elza N. Usmanova, Rustem A. Daukaev, Denis O. Karimov, Yana V. Valova,
Denis A. Smolyankin, Samat S. Baygildin

Cadmium distribution and metallothionein expression in rat organs following acute intoxication

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 450106, Ufa, Russia

Introduction. This article presents the results of experimental simulation of the acute toxic effect of cadmium on the rat organism, its distribution in the liver, and kidneys. Activation of the protective mechanism against toxic metal through the metallothionein protein has to reduce the bioavailability of free cadmium.

Material and methods. The study was conducted on rats weighing 140–190 g, which was once intragastrically injected with cadmium chloride in an amount of 1/20 LD50. We studied the time intervals: before intoxication, 1, 2, 4, 6, 24, 48, and 96 hours after inoculation. The accumulation of cadmium in the liver and kidneys was measured by atomic absorption spectrometry. The expression of the metallothionein gene (MT1, MT2A, MT3) was determined using RT-PCR on RNA isolated from the same organs.

Results. Quantitative differences in the metal content in the liver and kidneys are observed 1 hour after intoxication, with a cadmium content of 250 and 125 times higher than in the control groups, respectively. There is an accumulation of cadmium in the liver with a maximum after 6 hours, and then its redistribution to the kidneys. The pronounced expression of metallothionein with a single acute exposure to cadmium is tissue-specific, so the expression of the MT1 and MT2A genes was greatest in the liver and the MT3 gene in the kidneys.

Discussion. After administration cadmium is mainly localized in hepatocytes and its concentration may exceed the ability of metallothionein to bind cadmium ions, which leads to histopathological changes in the liver. In response to the intake of metal in the cell, the expression pattern of many genes, including those associated with the activation of protective reactions, changes.

Conclusion. Our data show a single exposure to cadmium to lead to an increase in the content of MT transcript in the liver and kidneys, simultaneously with the accumulation of metal in them. The nature of this accumulation depends on the organ, on the time of exposure, and gene expression also on the form of MT.

К е у w o r d s : cadmium; rats; liver; kidneys; expression of metallothionein.

For citation: Fazlieva A.S., Usmanova E.N., Daukaev R.A., Karimov D.O., Valova Y.V., Smolyankin D.A., Baygildin S.S. Cadmium distribution and metallothionein expression in rat organs following acute intoxication. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (9): 1011-1015. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1011-1015> (In Russ.)

For correspondence: Anna S. Fazlieva, junior researcher of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: nytik-21@yandex.ru.

Information about the authors:

Fazlieva A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791>; Usmanova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-5455-6472>; Daukaev R.A., <https://orcid.org/0000-0002-0421-4802>; Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>; Valova Y.V. <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>; Smolyankin D.A. <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>; Baigildin S.S., <https://orcid.org/0000-0002-1856-3173>

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

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of the Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare industry research program for 2016-2020. "Hygienic scientific justification for minimizing risks to the health of the Russian population", item 3.4. "Study of the effects of heavy metals on living systems and development of new methods for their detoxification" (registration number of research and development technological work AAAA-A16-116022610048-5).

Contribution: the concept and design of the study – Fazlieva A.S., Usmanova E.N., Karimov D.O.; collection and processing of material – Usmanova E.N., Valova Y.V., Smolyankin D.A., Baygildin S.S.; statistical processing – Usmanova E.N., Karimov D.O.; writing the text – Usmanova E.N.; editing – Karimov D.O.; approval of the final version of the article – Fazlieva A.S., Daukaev R.A.; responsibility for the integrity of all parts of the article – Fazlieva A.S.

Conflict of Interest: The authors of the article have no conflict of interest.

Received: June 30, 2020

Accepted: September 17, 2020

Published: October 20, 2020

Введение

Кадмий является широко распространённым и не поддающимся биологическому разложению загрязнением, представляющим серьёзную проблему для здоровья человека. Индустриальное развитие резко увеличило его концентрацию в окружающей среде [1–3]. Металлургические и нефтеперерабатывающие предприятия, сжигание ископаемого топлива, муниципальных отходов (особенно никель-кадмиевые аккумуляторные батареи и пластмассы), производство фосфорных удобрений являются источниками поступления кадмия [4]. Увеличение выбросов кадмия в окружающую среду и его «небиоразлагаемость» увеличили риск воздействия на человека [5–7]. Кадмий находится на седьмом месте в списке приоритетных опасных веществ, опубликованном Агентством США по регистрации токсичных веществ и болезней (ATSDR) в 2019 г. [8]. ВОЗ включила кадмий в десятку химических веществ, представляющих серьёзную угрозу для общественного здоровья [9].

Основной путь поступления кадмия в организм человека – употребление воды и растительной продукции, выращенной на землях, расположенных вблизи промышленных предприятий [10]. Кадмий сравнительно легко усваивается из пищи, воды и, попадая в организм, распределяется по нему, накапливаясь с самыми высокими концентрациями в печени и почках [11]. Преимущественное депонирование кадмия в этих органах обусловлено тем, что ионы металла обладают свойством к структурам их мембран, образуя хелатные комплексы с довольно крепкими связями, поэтому его выведение происходит весьма медленно [12]. Аккумуляция металла связана с большим содержанием в печени специфических белков с сульфидрильными группами – металлотиионеинами (MT), которые способны связывать металлы, концентрируя их в этом органе [13]. Металлсвязывающие белки, в том числе MT, являются мощными энтеросорбентами для тяжёлых металлов и занимают центральное место в естественном ответе организма на воздействие токсичных элементов [14–17]. MT достигают этого за счёт образования нетоксичных или минимально токсичных координационных комплексов [14], поскольку связывание металла с помощью MT также считается защищающим клетки от окислительно-повреждения, вызванного свободными металлами [17]. Учитывая их высокую способность связывать металлы, счи-

тается, что MT играют важную роль в поддержании гомеостаза основных металлов и детоксикации тяжёлых металлов. В дополнение к повреждениям, наблюдаемыми в печени и почках, кадмий оказывает токсическое действие на поджелудочную железу, эндокринную, сердечно-сосудистую, иммунную и репродуктивную системы [18–21].

Исследование процессов накопления и распределения кадмия в биологических средах имеет не только теоретическое, но и вполне практическое значение. Это необходимо для того, чтобы можно было судить о материальной кумуляции токсиканта в организме, а также установить конкретные механизмы, объёмы, пути и сроки выведения металла из организма. Кроме того, изучение накопления и распределения кадмия в организме даёт возможность проведения корреляции между патологическим процессом в органах и содержанием металла в них. Изучение таких процессов возможно путём моделирования во время острого эксперимента с применением лабораторных крыс как одних из самых удачных животных-биоиндикаторов по реакции на токсичные элементы [22].

Цель настоящей работы – исследование накопления и распределения кадмия в различных органах лабораторных животных при остром воздействии и определение взаимосвязи между накоплением металла и экспрессией определённых генов металлотиионеина.

Материал и методы

Эксперимент проводили на разнополых белых беспородных крысах с массой тела 140–190 г. Животных содержали в стандартных контролируемых условиях с 12-часовым светлым/тёмным циклом, регулируемой температурой (22 ± 3 °C) и влажностью с произвольным доступом к пище и воде. Крыс случайным образом сформировали в 7 опытных групп по 12 особей в каждой. Контрольная группа, в которой было 17 особей, получала дистиллированную воду. Опытным группам животных однократно в пищевод вводили водный раствор хлорида кадмия (4,7 мг/кг массы тела в пересчёте на кадмий, что составляет 1/20 LD50) в объёме 1 мл/кг массы тела. Изучали временные промежутки: до интоксикации, через 1; 2; 4; 6; 24; 48 и 96 ч после затравки. Крыс выводили из эксперимента декапитацией с соблюдением «Правил и международных рекомендаций Европейской конвенции

по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Извлекали печень и почки. Органы весом около 1 г помещали в тефлоновые стаканы с 8 мл HNO_3 и 2 мл H_2O_2 и разлагали в системе микроволнового разложения в соответствии с рекомендациями производителя (Ethos One, Milestone, Italy). Массовую долю кадмия в образцах определяли методом атомно-абсорбционной спектрометрии с атомизацией в графитовой печи (AAS GTA 120, AA240Z, Varian, Австралия). Ткани печени и почек фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере ($\text{pH} = 7,4$) и подвергали стандартной процедуре гистологической проводки (через изопропанол) для заливки в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование производили на микроскопах Zeiss AXIO Imager.D2.

Для генетических исследований кусочки печени и почек сразу после декапитации и вскрытия замораживали в жидком азоте и заливали реагентом, предназначенным для лизиса клеток (тризол, Extract RNA) для дальнейшего выделения РНК. Выделение тотальной (суммарной) РНК проводили с использованием коммерческого набора ExtractRNA фирмы Evrogen (Москва), согласно требованиям протокола. При проведении амплификации был осуществлён подбор нуклеотидных последовательностей и конструирование прямого и обратного праймеров генов *MT1*, *MT2A*, *MT3*. Изучение экспрессии генов в норме и при интоксикации кадмием проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием олигонуклеотидных специфичных праймеров, содержащих интеркалирующий краситель SYBR Green. Уровень экспрессии мРНК стандартизировали относительно экспрессии гена *GAPDH* – ген белка «домашнего хозяйства». Выбор референтного гена обусловлен наиболее стабильным уровнем экспрессии в данных типах тканей.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Данные представлены как среднее значение \pm SE. Проверку выборки на нормальность проводили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Статистические данные, полученные в ходе эксперимента, обрабатывали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (*F*). Парно повторные сравнения проводили с использованием критерия Тамхейна и Тьюки. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для оценки корреляции ранговых переменных применён коэффициент Пирсона. При величине коэффициента $r < 0,25$ выявляли слабую корреляцию, при $r = 0,25–0,6$ – умеренную, $r > 0,6$ – сильную корреляцию.

Результаты

Сравнительный анализ показал статистически значимые различия по содержанию кадмия в печени животных в зависимости от продолжительности интоксикации ($F = 8,849$; $p = 0,0001$). У животных опытных групп после 1 ч экспозиции средняя концентрация кадмия в печени увеличилась в 138 раз ($p = 0,001$) относительно контрольной группы (рис. 1). В течение следующих 2–6 ч эксперимента наблюдали постепенное повышение уровня кадмия. В группе 6 ч отмечали максимальное его значение – $1,54 \pm 0,12$ мг/кг, что превысило содержание кадмия в контрольной группе в 200 раз. Через 24 ч эксперимента наблюдали снижение концентрации кадмия в печени животных, которое стало статистически различимо с максимальным значением через 48 ч ($p = 0,019$). На 4-е сутки эксперимента была заметна тенденция роста кадмия в печени, но различия концентраций не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

В ходе экспериментального отравления кадмием показано, что динамика концентрации кадмия в почках достигла статистически значимых различий ($F = 27,828$; $p = 0,00001$). Через 1 ч после начала поступления металла в почках крыс

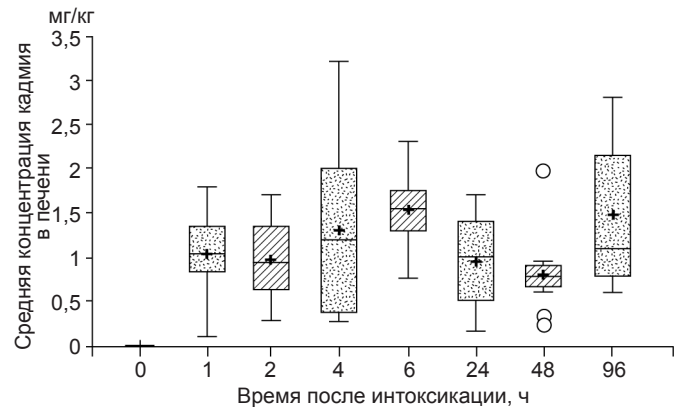


Рис. 1. Средняя концентрация кадмия в печени в зависимости от времени интоксикации.

первой опытной группы содержание кадмия увеличилось в 8 раз ($p = 0,0001$) по сравнению с показателями до интоксикации и в следующие 2–4 ч менялось незначительно. В группе 6 ч наблюдали увеличение концентрации кадмия, которое статистически различалось с предыдущими экспериментальными группами ($p < 0,05$) и составило $0,25 \pm 0,01$ мг/кг. В последующие 24–96 ч происходило стабильное увеличение концентрации кадмия в почках с максимальным его значением через 96 ч – $0,53 \pm 0,05$ мг/кг, что превысило показатели контрольной группы в 23 раза (рис. 2). Содержание кадмия в почках было напрямую связано с уровнем металла в печени, наблюдали сильную корреляцию ($r = 0,61$) этих показателей ($p < 0,001$).

Гистопатологическое исследование печени контрольной группы крыс показало нормальную архитектуру гепатоцитов, которые были расположены радиально вокруг центральной вены. Инфильтрации клеток не наблюдалось. В опытных группах в разное время после введения хлорида кадмия обнаружена слабая воспалительная инфильтрация портальных трактов и активированные макрофаги в виде крупных клеток с крупными ядрами в паренхиме печени. Лёгкая или умеренная очаговая инфильтрация клеток центральных вен и промежуточных зон дольки обнаружена в промежутке от 2 до 96 ч после интоксикации (рис. 3, а–в, см. на 3-й стр. обложки).

Поперечное сечение почек контрольной группы животных показало нормальную архитектуру. В канальцах кортикального и мозгового слоя не обнаружено клеточного детрита или каких-либо клеток. Значительные дистрофические

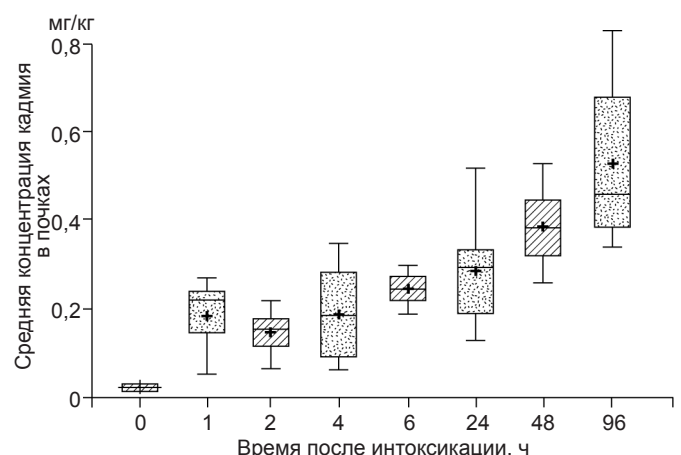


Рис. 2. Средняя концентрация кадмия в почках в зависимости от времени интоксикации.

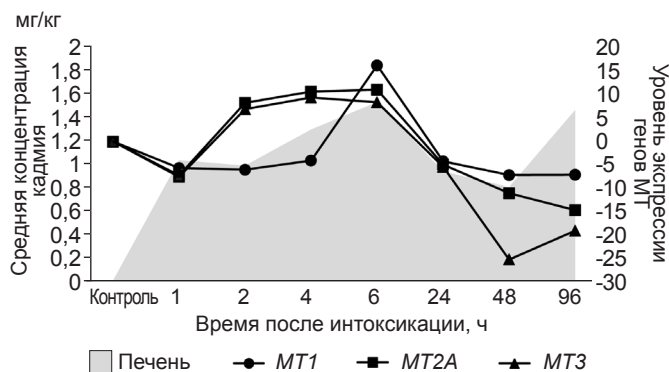


Рис. 4. Зависимость между концентрацией кадмия и экспрессией МТ в печени.

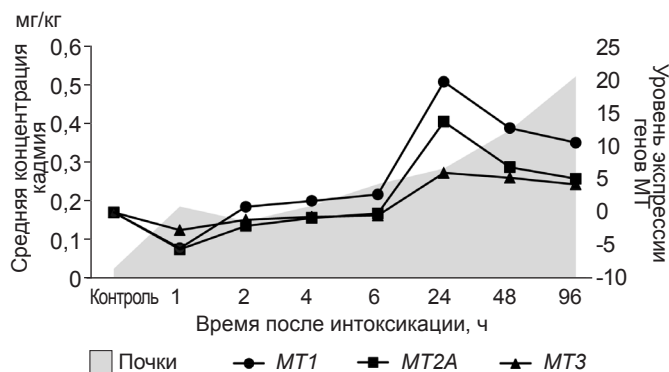


Рис. 5. Зависимость между концентрацией кадмия и экспрессией МТ в почках.

изменения не обнаружены в экспериментальных группах (рис. 3, *z-d*, см. на 3-й стр. обложки). Однако наблюдали застой крови в клубочках и кровеносных сосудах почек.

Вместе с содержанием кадмия авторами также исследовано накопление МТ в органах животных после острого воздействия хлоридом кадмия. Статистически значимые различия МТ в печени и почках наблюдали на протяжении всего эксперимента ($p = 0,0001$). Уровни экспрессии генов *MT2A* и *MT3* в печени увеличились через 2 ч после интоксикации кадмием ($p < 0,05$), тогда как ген *MT1* не отреагировал изменением экспрессии на воздействие металла ($p > 0,05$). Экспрессия генов *MT2A* и *MT3* в печени остаётся на этом уровне до 6 ч, где происходит резкий рост экспрессии гена *MT1* ($p = 0,0001$) и статистически значимый рост *MT2A* ($p = 0,0001$). Через 24 ч и до конца эксперимента наблюдали снижение экспрессии всех генов (рис. 4). Корреляционный анализ выявил статистически значимую слабую связь между генами *MT1* и *MT2A* ($p = 0,023$; коэффициент Пирсона $r = -0,24$).

При определении экспрессии генов в почках прослеживалась одинаковая картина для всех изоформ МТ. Значимые различия наблюдали только через сутки после поступления кадмия в организм, где произошло резкое увеличение экспрессии всех трёх генов ($p < 0,05$). После 24 ч отмечали снижение экспрессии генов, но при применении апостериорных критериев только *MT2A* оказывается статистически различим с максимумом ($p = 0,0001$). Среди трёх генов *MT3* показал наибольшую вариабельность экспрессии (рис. 5). Анализ корреляционной связи показал статистически значимую зависимость между кратностью экспрессии генов, при этом коэффициент Пирсона был больше 0,6 ($p = 0,0001$).

Обсуждение

Кадмий давно признан клеточным токсикантом. Разные ткани могут демонстрировать разную скорость накопления кадмия и разную восприимчивость к токсичности, вызванной им.

В ходе острого отравления кадмий аккумулировался в органах экспериментальных животных. При определении количественного содержания кадмия у контрольных животных наибольшая его концентрация выявлена в почках – органах выделения. После однократного внутривенного введения кадмия его содержание в печени и почках значительно увеличивается через 1 ч относительно контрольных групп. При этом происходит перераспределение металла в организме, и более высокие его концентрации обнаруживаются в печени. Многочисленные публикации подтверждают быстрое накопление кадмия этими органами [23, 24]. В исследовании Zalups и соавт. показано, что до 60% кадмия накапливается в печени крыс в течение 1 ч после внутривенного введения

[25]. Важную роль в распределении кадмия в организме играют МТ. Функция данных белков не специфична для кадмия, МТ способны связывать различные ионы металлов. Но кадмий связывается с более высокой аффинностью и образует относительно инертный и медленно разлагающийся комплекс Cd-МТ, который секвестрируется в цитоплазме клетки и предотвращает немедленное токсическое воздействие катионного (свободного) кадмия на другие органоиды клетки.

Чтобы определить, связана ли экспрессия белков МТ у крыс с уровнем кадмия в печени и почках, авторы объединили эти данные и представили их в виде общего графика (рис. 4, 5). После попадания в организм кадмия наблюдается резкий подъём содержания кадмия в обоих органах в течение первого часа. В гепатоцитах кадмий стимулирует транскрипцию мРНК генов *MT2A* и *MT3* в течение 2–6 ч, что приводит к повышенной экспрессии белка с образованием комплекса Cd-МТ в цитоплазме клетки. Этот высокий уровень экспрессии металлотиионеина может быть причиной того, что в первые часы после интоксикации именно продукты генов *MT2A* и *MT3* защищают печень от повреждения. Наиболее яркую картину экспрессии гена *MT1* наблюдали в печени через 6 ч после воздействия кадмия по сравнению с контрольными группами. Через 6 ч комплекс Cd-МТ из отравленных клеток печени высвобождается в кровотоке и достигает почечных клубочков, что подтверждается подъёмом концентрации кадмия в почках через 6 ч, где он эндоцитозуруется и разлагается в лизосомах. В почечном эпителии интернализированный Cd-МТ, высвобождая свободный кадмий в цитозоль, может генерировать активные формы кислорода и активировать пути гибели клеток. Воздействие кадмия усиливает выработку МТ в почках (резкий подъём всех форм МТ), что является защитным ответом на ограничение токсичности от свободного кадмия. Поступление кадмия значительно индуцировало транскрипцию *MT3* в почках. Когда почки подвергались воздействию кадмия, уровень транскриптов гена *MT3* не имел значительных изменений на протяжении 6 ч, но значительно повысился через 24 ч по сравнению с контрольными группами. Следует отметить, что существующая задержка между накоплением кадмия и экспрессией гена *MT* в почках подтверждает, что кадмий накапливается не как свободный ион, а возможно, в форме комплекса Cd-МТ, секретируемого клетками печени. Уменьшение концентрации металла на 24–96-м часах в печени и дальнейший рост в почках может свидетельствовать о превышении буферной ёмкости внутриклеточных МТ. Предполагается, что как только МТ-продуцирующая способность проксимальных клеток почечных канальцев исчерпана, происходит прогрессирующее повреждение клеток канальцев, так как внутриклеточные уровни иона кадмия увеличиваются [24, 26]. Это подтверждается застоем крови в почках, обнаруженным при морфологическом исследовании почек, но 96 ч, видимо,

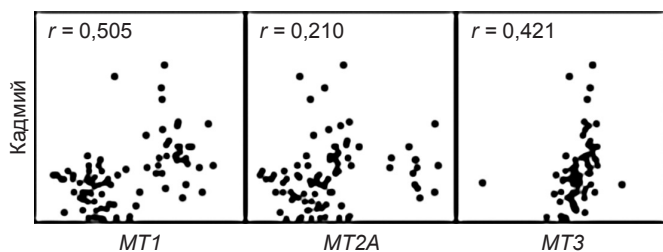


Рис. 6. Корреляционная связь между средней концентрацией кадмия в почках и экспрессией МТ.

ещё недостаточно, чтобы обнаружить значительные изменения в почках. Но в клетках печени концентрация кадмия достаточна для появления фокальных некрозов и клеточного инфильтрата в паренхиме печени, а также застоя крови в центральных венах. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между содержанием кадмия в печени и экспрессией МТ. В почках связь между кадмием

и экспрессией генов была умеренной для МТ1 и МТ3, а для МТ2А слабой (рис. 6), но статистически значимой для всех типов белка ($p < 0,05$).

Заключение

Оценивая полученные результаты, можно заключить, что при острой интоксикации происходит накопление металла в организме, и более высокие его концентрации обнаруживаются в печени. Впоследствии он перераспределяется в другие органы, в том числе и почки. Семейство генов МТ регулировалось по-разному в зависимости от органа и от своей изоформы, что важно для клеточной детоксикации тяжёлых металлов. Уровни экспрессии белка МТ в печени и почках экспериментальных групп были выше, чем в контрольной. Так, экспрессия МТ2А и МТ3 в печени быстро индуцируется кадмием, а в почках металл вызывает транскрипцию всех форм МТ через 24 ч. Этот результат, возможно, связан с транспортировкой комплекса Cd-МТ из печени в почки, где он разлагается, высвобождая ионы металла. Высвобожденный кадмий может затем вызывать ресинтез МТ как стимул в клетках проксимальных канальцев.

Литература

(п. п. 2, 5, 6, 8, 10, 11, 13–17, 19, 20, 22–26 см. в Reference)

1. Козуб С.Н. Анализ современного состояния и выбор сырья технологического кадмия. *Технологический аудит и резервы производства*. 2015; (1): 37–41. <https://doi.org/10.15587/2312-8372.2015.38113>
3. Кадникова Е.П. Химическое загрязнение среды обитания и состояние здоровья детей дошкольного возраста, по данным социально-гигиенического мониторинга. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; (2): 9–14.
4. Янин Е.П. Кадмий в пылевых выбросах промышленных предприятий и его роль в загрязнении производственной и окружающей среды. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; (9): 1–5.
7. Лыжина А.В., Унгуряну Т.Н., Родиманов А.В. Риск здоровью населения при воздействии тяжёлых металлов, загрязняющих продовольственное сырьё и пищевые продукты. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018; (7): 4–7.
9. ВОЗ. Десять самых опасных химических веществ. Available at: https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/ru/
12. Бингам Ф.Т., Коста М., Эйхенбергер Э. *Некоторые вопросы токсичности ионов металлов*. Пер. с англ. М.: Мир; 1993.
18. Рыспекова Н.Н., Нурмухамбетов А.Н., Аскарлова А.Е., Аканов А.А. Роль тяжёлых металлов в развитии анемий (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2013; (3): 46–51.
21. Жаксылыкова А.К., Алмабаев Ы.А., Ткаченко Н.Л. Структурная перестройка лимфатического узла печени при экзотоксикозе хлористым кадмием. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; (2): 1–7.
1. Kozub S.N. Analysis of current state and choice of raw material of secondary cadmium technology. *Tekhnologicheskii audit i rezervy proizvodstva*. 2015; (1): 37–41. <https://doi.org/10.15587/2312-8372.2015.38113>
2. Faroon O., Ashizawa A., Wright S., Tucker P., Jenkins K. *Toxicological Profile for Cadmium*. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2012.
3. Kadnikova E.P. Chemical contamination of the environment and health status of preschool children based on socio-hygienic monitoring data. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2019; (2): 9–14. (in Russian)
4. Yanin E.P. Cadmium in dust released by industrial enterprises and its role in occupational and natural environment pollution. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; (9): 1–5. (in Russian)
5. Moulis J.M., Thévenod F. New perspectives in cadmium toxicity: an introduction. *Biometals*. 2010; 23(5): 763–8. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9365-6>
6. Méndez-Armenta M., Rios C. Cadmium neurotoxicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2007; 23(3): 350–8. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.11.009>
7. Lyzhina A.V., Unguryanu T.N., Rodimantov A.V. Health risk assessment associated with contamination by heavy metals of food products. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2018; (7): 4–7. (in Russian)
8. ATSDR's Substance Priority List. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/>
9. WHO. Ten chemicals of major public health concern. Available at: https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/en/
10. Yu H., Wang J., Fang W., Yuan J., Yang Z. Cadmium accumulation in different rice cultivars and screening for pollution-safe cultivars of rice. *Sci. Total Environ.* 2006; 370(2-3): 302–9. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.06.013>
11. Johri N., Jacquillet G., Unwin R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biometals*. 2010; 23(5): 783–92. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9328-y>
12. Bingham F.T., Costa E., Eichenberger E. *Concepts on Metal Ion Toxicity*. New York: Marcel Dekker; 1986.
13. Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238(3): 215–20. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.026>
14. Sears M.E. Chelation: Harnessing and enhancing heavy metal detoxification – a review. *ScientificWorldJournal*. 2013; 2013: 219840. <https://doi.org/10.1155/2013/219840>
15. Kara H., Fikret K., Canatan H., Servi K. Effects of exogenous metallothionein on acute cadmium toxicity in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2005; 104(3): 223–32. <https://doi.org/10.1385/bter:104:3:223>
16. Chan H.M., Cherian M.G. Protective roles of metallothionein and glutathione in hepatotoxicity of cadmium. *Toxicology*. 1992; 72(3): 281–90. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(92\)90179-i](https://doi.org/10.1016/0300-483x(92)90179-i)
17. Sabolić I., Breljak D., Škarica M., Herak-Kramberger C.M. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals*. 2010; 23(5): 897–926. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9351-z>
18. Ryspeкова N.N., Nurmukhambetov A.N., Askarova A.E., Akanov A.A. Role of heavy metals in anemia (review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2013; (3): 46–51. (in Russian)
19. Satarug S., Garrett S.H., Sens M.A., Sens D.A. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ. Health Perspect.* 2010; 118(2): 182–90. <https://doi.org/10.1289/ehp.0901234>
20. Messner B., Bernhard D. Cadmium and cardiovascular diseases: cell biology, pathophysiology, and epidemiological relevance. *Biometals*. 2010; 23(5): 811–22. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9314-4>
21. Zhaksylykova A.K., Almabaev Y.A., Tkachenko N.L. Structural reconstruction of the lymph node of the liver with exotoxicosis with cadmium chloride. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; (2): 1–7. (in Russian)
22. Reis L.S.L.S., Pardo P.E., Camargos A.S., Oba E. Mineral element and heavy metal poisoning in animals. *Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2010; 1(12): 560–79.
23. Järup L., Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009; 238(3): 201–8. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.04.020>
24. Zalup R.K., Ahmad S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 186(3): 163–88. [https://doi.org/10.1016/s0041-008x\(02\)00021-2](https://doi.org/10.1016/s0041-008x(02)00021-2)
25. Zalup R.K. Evidence for basolateral uptake of cadmium in the kidneys of rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000; 164(1): 15–23. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8854>
26. Thévenod F. Catch me if you can! Novel aspects of cadmium transport in mammalian cells. *Biometals*. 2010; 23(5): 857–75. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9309-1>

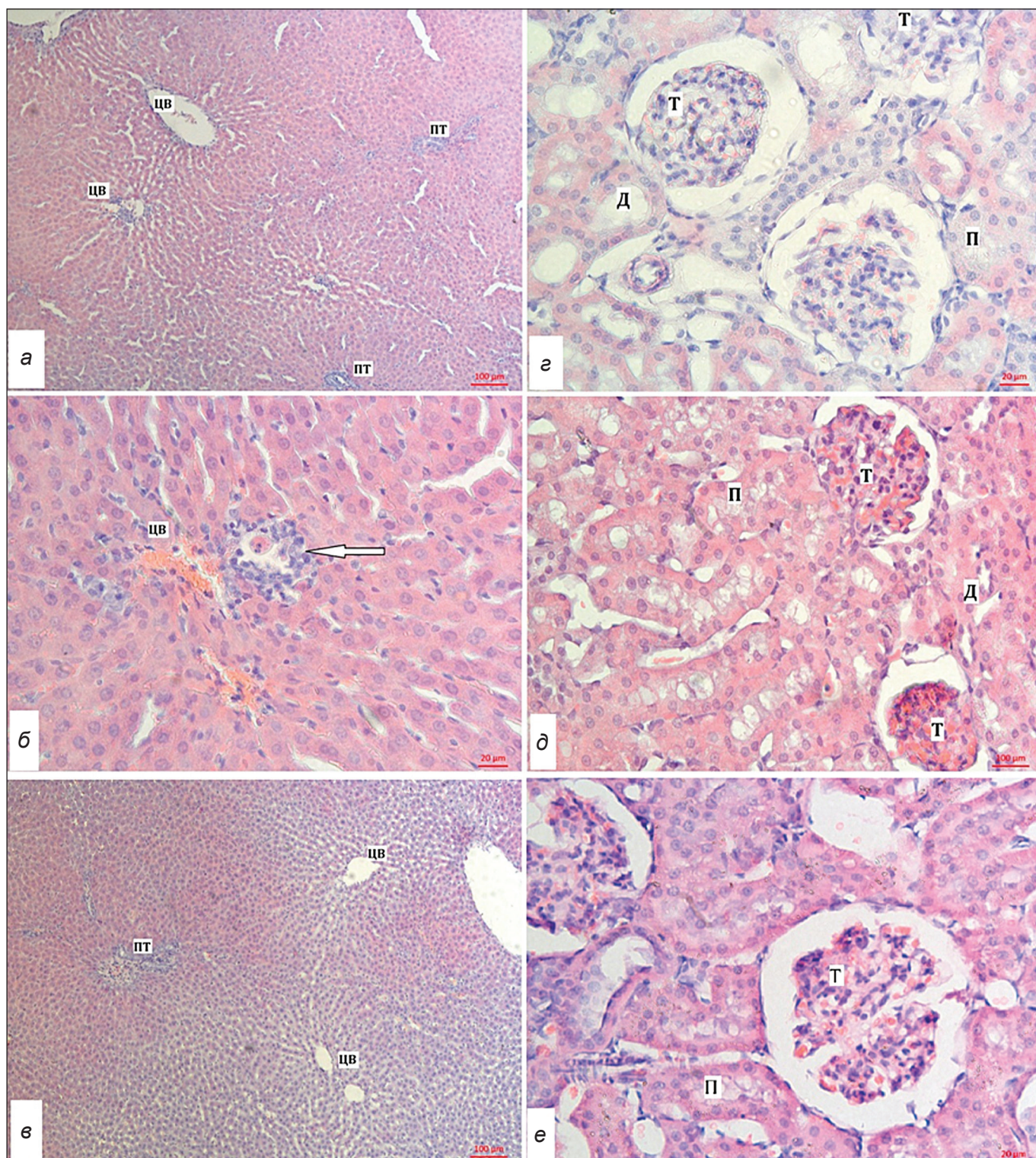


Рис. 3. а – паренхима печени крысы через 2 ч после введения хлорида кадмия; б – воспалительный инфильтрат возле центральной вены печени крысы через 4 ч; в – паренхима печени крысы через 48 ч; г – структура почек крыс через 2 ч; д – структура почек крыс через 6 ч; е – строение почек крысы через 96 ч.

ЦВ – центральная вена; ПТ – порталный тракт; (←) – воспалительный инфильтрат; Т – почечное тело; П – проксимальная извитая трубочка; Д – дистальная извитая трубочка. Окрашивание гематоксилин-эозином.