



Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Даукаев Р.А., Курилов М.В., Зиятдинова М.М.,
Валова Я.В., Афонькина С.Р., Зеленковская Е.Е.

Накопление кадмия в органах экспериментальных животных и его влияние на содержание эссенциальных элементов при хронической интоксикации

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

Введение. В данной статье представлены результаты изучения воздействия хлорида кадмия и его накопление в печени, почках, крови экспериментальных животных. Проведена оценка влияния кадмия на количество основных биоэлементов (цинк, медь, кальций) в органах.

Материалы и методы. Экспериментальные группы белых беспородных крыс ежедневно в течение 3 мес подвергались воздействию раствора хлорида кадмия, содержащего 1; 10 и 100 мкг кадмия. Воздействие кадмием оценивалось через 1; 4; 12; 30; 60 и 90 дней. Концентрации кадмия, кальция, меди и цинка измеряли методом атомно-абсорбционной спектрометрии.

Результаты. Концентрация кадмия в цельной крови статистически не различалась с контрольной группой. Накопление кадмия в крови наблюдали только через 3 мес воздействия дозой 100 мкг. Накопление кадмия в печени происходило через 1 и 2 мес интоксикации в зависимости от дозы. В почках повышение уровня кадмия произошло во всех экспериментальных группах через 1 мес затравки. Содержание металла зависело от уровня воздействия, но различий между печенью и почками не наблюдали. Концентрация цинка и кальция уменьшалась в почках и печени.

Заключение. Изменение содержания кальция и цинка, сопровождающееся повышенными уровнями кадмия в печени и почках, позволяет предположить, что кадмий может препятствовать биологическим процессам, в которых участвуют данные элементы.

Ключевые слова: кадмий; крысы; печень; почки; биоэлементы

Для цитирования: Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Даукаев Р.А., Курилов М.В., Зиятдинова М.М., Валова Я.В., Афонькина С.Р., Зеленковская Е.Е. Накопление кадмия в органах экспериментальных животных и его влияние на содержание эссенциальных элементов при хронической интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1303-1309. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1303-1309>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Заключение биоэтической комиссии: биоэтическая комиссия ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол заседания БЭК от 10.06.2021 г. № 4-06) установила, что все виды исследований, используемые в экспериментальной работе с животными, проведены в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации, положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», требованиями и рекомендациями «Руководства по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях». Сотрудники лаборатории пользовались гуманными и рациональными методами содержания, обращения с животными и их использования в научных целях и для проведения испытаний (исследований).

Участие авторов: Фазлыева А.С. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Каримов Д.О., Даукаев Р.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Курилов М.В., Зиятдинова М.М., Валова Я.В. — сбор материала и обработка данных; Афонькина С.Р., Зеленковская Е.Е. — сбор данных литературы. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 11.06.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликована: 30.11.2021

Anna S. Fazlieva, Denis O. Karimov, Rustem A. Daukaev, Mihail V. Kurilov, Munira M. Ziatdinova,
Yana V. Valova, Svetlana R. Afonkina, Evgeniya E. Zelenkovskaya

Accumulation of cadmium in organs of experimental animals and its effect on the content of essential elements in the chronic intoxication

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation

Introduction. This article presents the results of studying the effects of cadmium chloride and its accumulation in experimental animals' liver, kidneys, and blood. The impact of cadmium consumption on basic bioelements (zinc, copper, calcium) in organs was assessed.

Materials and methods. Experimental groups of white outbred rats were exposed daily for three months to a cadmium chloride solution containing 1, 10 and 100 µg of cadmium. Cadmium exposure was assessed at 1, 4, 12, 30, 60 and 90 days. The concentrations of cadmium, calcium, copper and zinc were measured by atomic absorption spectrometry.

Results. Whole blood cadmium concentration was not statistically different from the control group. The accumulation of cadmium in the blood was observed only after three months of exposure to a dose of 100 µg. The accumulation of cadmium in the liver occurred after one and two months of intoxication, depending on the dose. In the kidneys, an increase in cadmium occurred in all experimental groups after one month of injection. The metal content depended on the level of exposure, but no difference was observed between the liver and kidney. The concentration of zinc and calcium decreased in the kidneys and liver.

Conclusion. Changes in calcium and zinc, accompanied by elevated levels of cadmium in the liver and kidneys, suggest that cadmium may interfere with the biological processes in which these elements are involved.

Keywords: cadmium; rats; liver; kidneys; bioelements

For citation: Fazlieva A.S., Karimov D.O., Daukaev R.A., Kurilov M.V., Ziatdinova M.M., Valova Y.V., Afonkina S.R., Zelenkovskaya E.E. Accumulation of cadmium in organs of experimental animals and its effect on the content of essential elements in chronic intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1303-1309. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1303-1309> (In Russ.)

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

Information about authors:

Fazlieva A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791> Daukaev R.A., <https://orcid.org/0000-0002-0421-4802>
Karimov D.O., <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> Kurilov M.V., <https://orcid.org/0000-0002-2818-1558>
Ziatdinova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959> Valova Y.V., <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>
Afonkina S.R., <https://orcid.org/0000-0003-0455-9057> Zelenkovskaya E.E., <https://orcid.org/0000-0001-7682-2703>

Contribution: *Fazlieva A.S.* – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text; *Karimov D.O.*, *Daukaev R.A.* – the concept and design of the study, editing; *Kurilov M.V.*, *Ziatdinova M.M.*, *Valova Y.V.* – collection and processing of the material; *Afonkina S.R.*, *Zelenkovskaya E.E.* – collection of literature data. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

The conclusion of the bioethical commission: the bioethical commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology (minutes of the BEC meeting dated June 10, 2021, No. 4-06) established that all types of research used in experimental work with animals were carried out in strict accordance with the legislation of the Russian Federation, Federation, the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes”, requirements and recommendations of “Guidelines for laboratory animals and alternative models in biomedical technology.” Laboratory staff used humane and rational methods of keeping, handling animals and their use for scientific purposes and testing (research).

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: June 06, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

Введение

Люди ежедневно подвергаются воздействию множества различных химических веществ как в естественной, так и в профессиональной среде. Среди токсичных элементов соединения кадмия имеют высокую растворимость. Попадая в почву, они легко накапливаются растениями и способны переходить по пищевой цепи в организм человека [1, 2]. Из-за широкого использования в промышленности и антропогенной деятельности содержание кадмия в окружающей среде продолжает увеличиваться. Городское и пригородное сельское хозяйство более уязвимо к загрязнению кадмием из-за промышленной и автомобильной индустрии, а также частого внесения удобрений в почву [3, 4]. Среднее потребление этого металла с пищей составляет от 8 до 25 мкг в день, а период полувыведения из организма человека колеблется от 10 до 30 лет. Присутствие кадмия в пищевых продуктах и питьевой воде считается основным фактором, определяющим попадание этого металла в организм [5, 6]. Эпидемиологические исследования связывают воздействие кадмия из окружающей среды с нарушением функций выделительной, опорно-двигательной, репродуктивной и других систем, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями и увеличением заболеваемости раком [7]. Хотя интоксикация кадмием нарушает работу большинства органов и систем организма, печень и почки считаются критическими органами из-за их способности накапливать металл. Во многих исследованиях показано, что токсичность кадмия для печени и почек зависит от концентрации металла в них [8, 9]. Факторами, влияющими на абсорбцию и накопление кадмия в тканях, являются возраст, пол, особенности питания. Также важным является взаимодействие между кадмием и другими элементами, особенно цинком, медью и кальцием. Из-за своего родства с этим элементом кадмий способен вытеснять ионы цинка и меди из металлосодержащих ферментов, что приводит к угнетению их активности и развитию патологических состояний. Многочисленные исследования показали, что дефицит этих элементов у животных или людей увеличивает скорость абсорбции и накопления кадмия в тканях [8, 10].

Экспертами Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединённых Наций и Всемирной организации здравоохранения по пищевым добавкам и загрязнителям установлен показатель временного переносимого недельного потребления для кадмия на уровне 7 мкг на 1 кг массы тела человека (то есть в среднем 1 мкг в сутки). Но некоторые исследования показали, что нарушения в работе систем организма могут проявляться и при более низких уровнях кадмия, а взаимосвязь «доза – реакция» при низком уровне воздействия точно не установлена [11, 12]. Кроме того, опубликовано недостаточно результатов исследований на животных, основанных на длительном воздействии хлорида кадмия на низком уровне, чтобы выявить изменения в гомеостазе основных биоэлементов.

Цель исследования – определение закономерностей накопления и распределения кадмия при длительной интоксикации в условиях, приближенных к потреблению металла в человеческой популяции, а также влияния вводимого кадмия на содержание эссенциальных элементов в биосредах лабораторных животных.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на разнополых белых беспородных крысах массой тела 180–200 г. Животных содержали в стандартных контролируемых условиях с 12-часовым светлым/тёмным циклом, регулируемой температурой ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) и влажностью, со свободным доступом к пище и воде. Крыс случайным образом сформировали в 3 опытные группы Cd1, Cd10 и Cd100 по 60 особей в каждой, а затем каждую группу разделили на 6 подгрупп. Контрольная группа, в которой было 10 особей, получала дистиллированную воду. Опытным группам животных один раз в сутки в пищевод вводили водный раствор хлорида кадмия, содержащий 1; 10 и 100 мкг кадмия/кг массы тела в группах Cd1, Cd10 и Cd100 соответственно. Воздействие кадмия в подгруппах оценивали через 1; 4; 12; 30; 60 и 90 дней. В течение всего экспериментального периода летальности у крыс не наблюдали. Животных содержали и 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, цельную кровь помещали в пробирку с гепарином. Органы весом около 1 г и 300 мкл цельной крови помещали в тефлоновые стаканы и подготавливали в системе микроволнового разложения в соответствии с рекомендациями производителя (Speedwave XPERT, Berghof, Германия). Массовую долю кадмия, цинка, меди и кальция в образцах определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной и электротермической атомизацией (AA240Z, AA240FS, Varian, Австралия).

Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics 21.0. Тенденции и рассеяние количественных признаков, имеющих нормальное распределение, описывали средним значением (M) и ошибкой среднего (m) в формате $M \pm m$. В качестве критерия нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова. Для сравнения независимых групп по количественным признакам, распределение которых не отличалось от нормального, использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Парно-повторные сравнения проводили с использованием критерия Тьюки и Тамхейна. Критерий Тьюки использовали при предполагаемом равенстве дисперсий, Тамхейна – в случаях, когда дисперсии различались. Критическое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез принималось за 0,05.

Результаты

Настоящее исследование было направлено на имитацию эффектов длительного ежедневного воздействия кадмия на здоровье людей, поэтому доза воздействия в группе Cd1 соответствовала безопасному уровню потребления кадмия и составляла 1 мкг кадмия/кг массы тела в сутки. Для оценки токсикологического эффекта дозы воздействия в группах Cd10 и Cd100 были в 10 и 100 раз выше безопасной дозы. При этом самая высокая доза воздействия в группе Cd100 была в два раза ниже NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – максимальная доза, при которой не наблюдались токсические или побочные эффекты), который составляет 0,2–13 мг/кг в сутки для системных эффектов перорального субхронического воздействия кадмия для крыс, по данным Агентства регистрации токсичных веществ и заболеваний [13].

При проверке гипотезы о нормальности исходных данных было выявлено нормальное распределение показателей содержания кадмия в печени и почках во всех группах. Сравнительный анализ показал статистически значимые различия по содержанию кадмия в печени животных в зависимости от дозы интоксикации ($F = 16,07$, $p = 0,0001$; $F = 52,84$, $p = 0,0001$; $F = 65,44$, $p = 0,0001$ для групп Cd1, Cd10 и Cd100 соответственно). У животных первой опытной группы через одни сутки экспозиции наблюдали снижение содержания кадмия в печени, но статистически значимые различия появились только через 12 дней эксперимента (рис. 1). Концентрация кадмия уменьшилась в 29 раз ($p = 0,0001$) относительно контрольной группы и не отличалась от концентрации через 1 мес воздействия. Через 2 мес эксперимента наблюдалось резкое увеличение уровня кадмия ($p = 0,001$) и отмечалось максимальное его значение – $0,020 \pm 0,002$ мг/кг, что превысило содержание металла в контрольной группе в 4 раза. Через 3 мес эксперимента наблюдали снижение концентрации кадмия в печени животных относительно двух месяцев, но различия не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

В группе Cd10 наблюдали снижение концентрации кадмия в печени в течение первого месяца эксперимента, но статистически значимые различия относительно контроля появились через 12 дней (рис. 2). Концентрация кадмия уменьшилась до $0,0007 \pm 0,0004$ мг/кг ($p = 0,0001$) и не менялась в течение 1 месяца. Через 2 мес содержание металла выросло до своего максимального значения $0,066 \pm 0,007$ мг/кг и превысило контроль в 14 раз ($p = 0,0001$). После трёх месяцев концентрация кадмия имела тенденцию к снижению, но между этими временными отрезками значимых различий не было ($p > 0,05$).

В третьей экспериментальной группе Cd100 наблюдали плавное увеличение концентрации кадмия, но статистически значимые различия относительно контроля появились через 1 мес эксперимента (рис. 3). Содержание кадмия составило $0,23 \pm 0,03$ мг/кг, что превысило контроль в 48 раз ($p = 0,001$). Через 2 и 3 мес содержание кадмия в печени продолжало расти и составило $0,76 \pm 0,09$ и $1,50 \pm 0,15$ мг/кг соответственно ($p = 0,0001$).

Однофакторный дисперсионный анализ показал статистически значимые различия концентрации кадмия в почках экспериментальных животных в зависимости от продолжительности интоксикации при дозах воздействия 1; 10 и 100 мкг кадмия/кг массы ($F = 42,61$, $p = 0,0001$; $F = 68,46$, $p = 0,0001$; $F = 12,59$, $p = 0,0001$ соответственно). В группе Cd1 через 1 сут после интоксикации наблюдали снижение концентрации кадмия, но оно не достигло уровня статистической значимости (рис. 4). Через 4 и 12 дней содержание металла в почках снизилось до $0,0026 \pm 0,0008$ и $0,0005 \pm 0,0002$ мг/кг ($p < 0,05$). При этом между этими временными отрезками значимых различий не было. Через 1 мес хронической интоксикации среднее содержание кадмия выросло в 2,4 раза относительно контроля и составило $0,028 \pm 0,003$ мг/кг ($p = 0,003$). В течение следу-

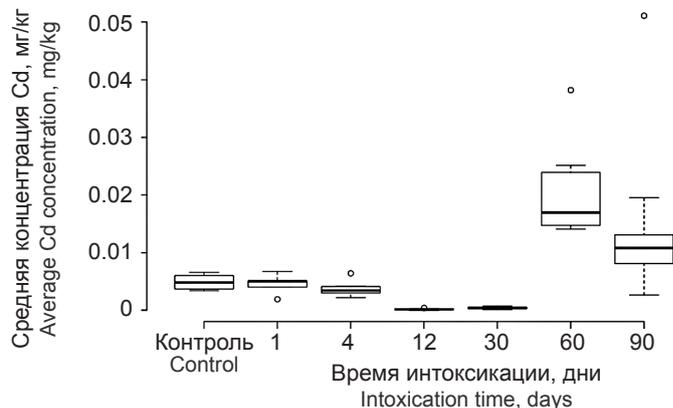


Рис. 1. Зависимость средней концентрации кадмия в печени от времени интоксикации в группе Cd1.

Fig. 1. The dependence of the average concentration of cadmium in the liver on the time of intoxication in the group Cd1.

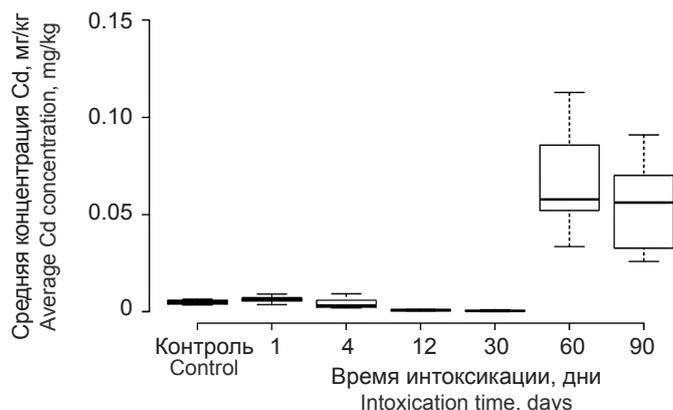


Рис. 2. Зависимость средней концентрации кадмия в печени от времени интоксикации в группе Cd10.

Fig. 2. The dependence of the average concentration of cadmium in the liver on the time of intoxication in the group Cd10.

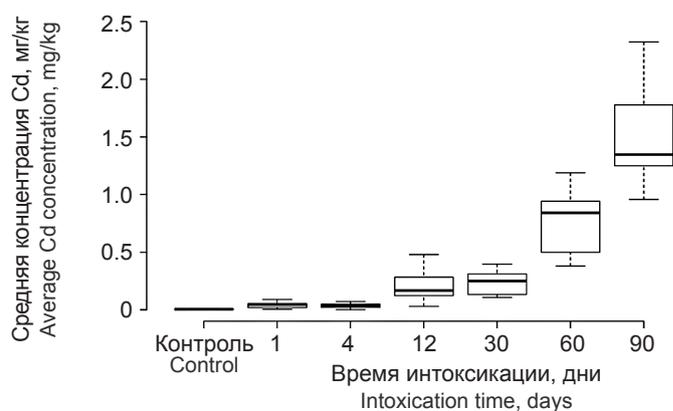


Рис. 3. Зависимость средней концентрации кадмия в печени от времени интоксикации в группе Cd100.

Fig. 3. The dependence of the average concentration of cadmium in the liver on the time of intoxication in the group Cd100.

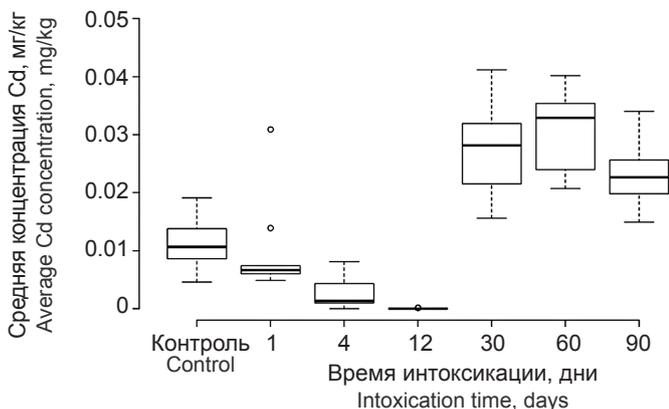


Рис. 4. Зависимость средней концентрации кадмия в почках от времени интоксикации в группе Cd1.

Fig. 4. The dependence of the average concentration of cadmium in the kidneys from the time of intoxication in the group of Cd1.

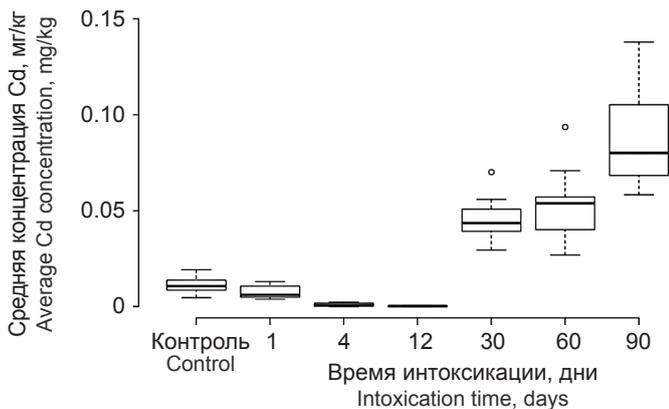


Рис. 5. Зависимость средней концентрации кадмия в почках от времени интоксикации в группе Cd10.

Fig. 5. The dependence of the average concentration of cadmium in the kidneys on the time of intoxication in the group Cd10.

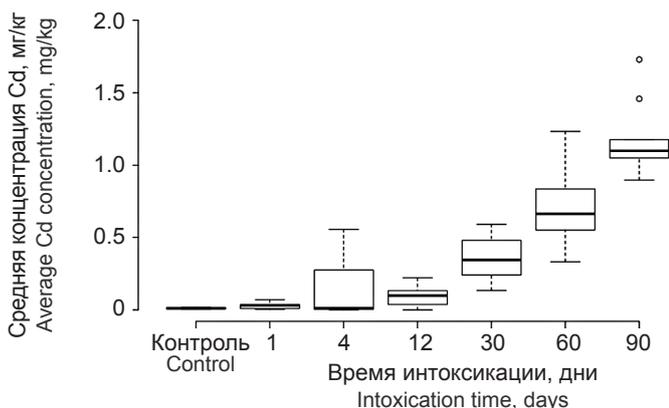


Рис. 6. Зависимость средней концентрации кадмия в почках от времени интоксикации в группе Cd100.

Fig. 6. The dependence of the average concentration of cadmium in the kidneys on the time of intoxication in the group Cd100.

Уравнения линейного регрессионного анализа
Linear Regression Equations

Группа Group	Печень Liver	Почки Kidneys
Cd1	$y = 0.001 + x \cdot 0.002$	$y = 0.004 + x \cdot 0.004$
Cd10	$y = -0.009 + x \cdot 0.010$	$y = -0.010 + x \cdot 0.013$
Cd100	$y = -0.263 + x \cdot 0.219$	$y = -0.089 + x \cdot 0.167$

ющего месяца эксперимента наблюдалась тенденция увеличения концентрации кадмия ($0,031 \pm 0,002$ мг/кг), но различия не достигли уровня статистической значимости. Через 90 дней дальнейшего повышения уровня кадмия не было, и его содержание составило $0,023 \pm 0,002$ мг/кг. Попарные сравнения содержания кадмия на 30-й, 60-й и 90-й день не выявили статистических различий.

Концентрация кадмия в почках в группе Cd10 через 1 сут эксперимента статистически не отличалась от контроля (рис. 5). Через 4 и 12 дней содержание металла снизилось относительно контрольной группы до $0,0009 \pm 0,0003$ ($p = 0,001$) и $0,0002 \pm 0,0001$ мг/кг ($p = 0,001$), но различия между этими группами не достигли статистической значимости. Через 1 мес хронической интоксикации среднее содержание кадмия, напротив, выросло в 4 раза относительно контроля и составило $0,046 \pm 0,003$ мг/кг ($p = 0,0001$). В течение следующих месяцев эксперимента наблюдали планомерное повышение уровня кадмия, но статистически значимых различий оно достигло только на 90-й день эксперимента ($p = 0,0001$). Максимальная концентрация кадмия через 3 мес составила $0,089 \pm 0,008$ мг/кг.

В экспериментальной группе Cd100 содержание кадмия в почках плавно увеличивалось, но статистически значимых различий не наблюдали в течение месяца хронической интоксикации (рис. 6). Через 1 мес концентрация кадмия выросла в 32 раза относительно контроля и составила $0,37 \pm 0,05$ мг/кг ($p = 0,001$). Через 2 мес содержание металла составило $0,69 \pm 0,08$ мг/кг ($p = 0,0001$), через 3 мес продолжало расти с максимальной концентрацией $1,17 \pm 0,08$ мг/кг ($p = 0,0001$).

Для каждой дозы затравки был выполнен расчёт коэффициента «скорости накопления кадмия в печени/почках в сутки» и с помощью линейного регрессионного анализа выведены уравнения (таблица).

Для группы Cd1 коэффициент «скорости накопления кадмия» составил 0,001 мг/сутки в печени ($r^2 = 0,202$, $p = 0,0001$) и 0,004 мг/сутки в почках ($r^2 = 0,329$, $p = 0,0001$). Для группы Cd10 и Cd100 коэффициент «скорости накопления кадмия» в печени 0,010 и 0,219 мг/сутки ($r^2 = 0,442$, $p = 0,0001$; $r^2 = 0,629$, $p = 0,0001$), в почках – 0,013 и 0,167 мг/сутки ($r^2 = 0,614$, $p = 0,0001$; $r^2 = 0,395$, $p = 0,0001$) соответственно. Регрессионный анализ показал, что «скорость накопления кадмия в печени/почках в сутки» пропорциональна дозе вводимого токсиканта и в пределах исследуемых доз линейна.

Концентрация кадмия в цельной крови статистически не различалась с контрольной группой независимо от дозы затравки и времени воздействия, кроме группы Cd100 в конце эксперимента. После 3 мес интоксикации содержания металла в крови этой группы увеличилось в 6,6 раза относительно контроля и составило $0,023 \pm 0,032$ мг/л. При этом воздействие кадмия различных доз изменило содержание кальция и цинка в крови ($F = 12,64$, $p = 0,0001$; $F = 10,13$, $p = 0,001$ соответственно) (рис. 7, а). Так, при введении кадмия наблюдали повышение кальция в группе Cd1, но оно не достигло статистически значимых различий с контролем. Не наблюдали различий и в группе Cd10. В группе Cd100 содержание кальция снизилось в 1,3 раза ($p = 0,025$). Содержание цинка относительно контроля значимо изменилось только в группе Cd1 – увеличилось в

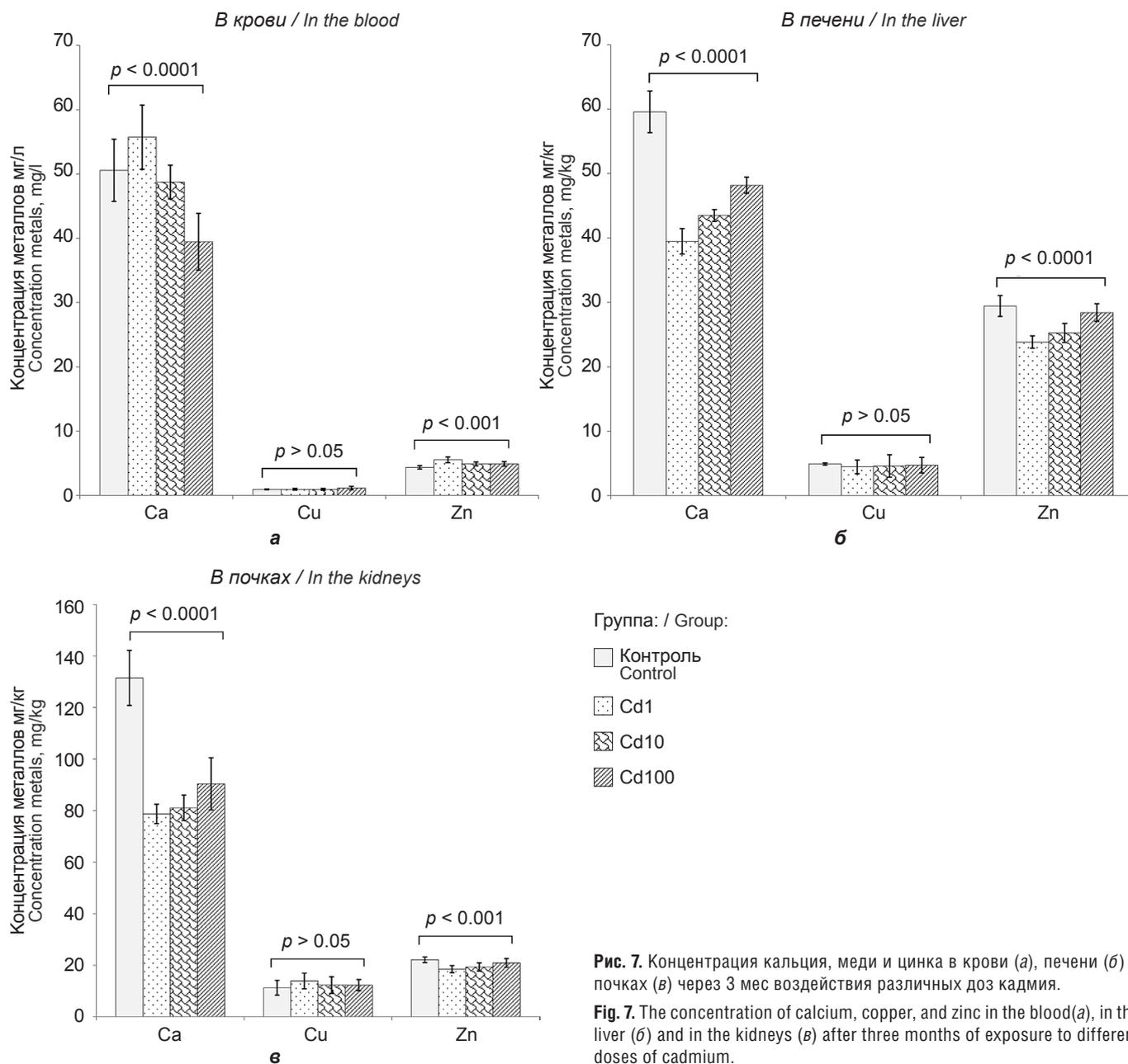


Рис. 7. Концентрация кальция, меди и цинка в крови (а), печени (б) и почках (в) через 3 мес воздействия различных доз кадмия.

Fig. 7. The concentration of calcium, copper, and zinc in the blood (a), in the liver (б) and in the kidneys (в) after three months of exposure to different doses of cadmium.

1,3 раза ($p = 0,0001$). В группах Cd10 и Cd100 была тенденция к увеличению, но она не достигла уровня значимости. Между экспериментальными группами наблюдали различия содержания кальция для групп Cd1 и Cd100, цинка для групп Cd1 и Cd10. На содержание меди кадмий не оказал статистически значимого влияния ($p > 0,05$).

Через 3 мес эксперимента содержание кальция и цинка в печени животных статистически значимо изменилось ($F = 92,24$, $p = 0,0001$; $F = 18,66$, $p = 0,0001$ соответственно) (рис. 7, б). Интоксикация кадмием не изменила содержания меди ни в одной группе ($p > 0,05$). В сравнении с контрольной группой концентрация кальция в группе Cd1 снизилась в 1,5 раза ($p = 0,0001$), в группе Cd10 – в 1,4 раза ($p = 0,0001$), в группе Cd100 – в 1,2 раза ($p = 0,0001$). Содержание цинка уменьшилось в 1,7 и в 1,2 раза для группы Cd1 ($p = 0,0001$) и Cd10 ($p = 0,0001$) соответственно. Для группы Cd100 статистически значимых изменений не было. Парные сравнения между экспериментальными группами выявили статистические различия по содержанию кальция. Содержание цинка отличалось только между группами Cd1 и Cd100.

Воздействие кадмия в течение 3 мес вызвало изменение содержания кальция и цинка в почках ($F = 48,68$, $p = 0,0001$; $F = 6,46$, $p = 0,001$ соответственно) (рис. 7, в). Концентрация меди не изменилась ни при одной дозе затравке ($p > 0,05$). Концентрация кальция снизилась в 1,7 раза для группы Cd1 ($p = 0,0001$), в 1,6 раза для группы Cd10 ($p = 0,0001$) и в 1,5 раза для группы Cd100 ($p = 0,0001$) относительно контроля. Содержание цинка уменьшилось в 1,2 раза только в группах Cd1 ($p = 0,001$) и Cd10 ($p = 0,004$). Для группы Cd100 статистически значимых изменений не было. Парные сравнения между экспериментальными группами не выявили статистических различий по содержанию кальция и цинка.

Обсуждение

Введение кадмия привело к его накоплению в организме в зависимости от уровня и времени воздействия. В крови крыс, подвергшихся воздействию трех доз водного раствора хлорида кадмия, концентрация металла была увеличена только при самой высокой дозе по сравнению с контрольной группой.

Во многих исследованиях сообщается о накоплении кадмия в крови в зависимости от времени и концентрации токсиканта [14, 15]. В нашем исследовании, напротив, мы обнаружили, что содержание кадмия в крови не отличалось от контрольных значений. После попадания в желудочно-кишечный тракт кадмий всасывается в кровь и переносится в другие органы, вследствие чего его концентрация в крови может уменьшиться из-за более эффективного поглощения и накопления в этих органах. Это может подтверждать вывод о том, что кровь является индикатором только острого воздействия кадмия, как уже указывалось в литературе [14]. Кроме того, мы использовали низкие концентрации кадмия, тогда как в других исследованиях использовались более высокие дозы [16, 17]. С током крови кадмий транспортируется в печень и почки в комплексе с металлотионеинами (МТ), которые обладают большим сродством к тяжелым металлам и выполняют протекторную роль. Накопление кадмия напрямую связано с синтезом белка металлотионеина. В тканях, таких как печень и почки, в которых продукция МТ высока, концентрации кадмия также значительно выше, чем в других тканях. В группе Cd1 кадмий в печени и почках снижается в первые 12 дней эксперимента, что, возможно, связано с компенсаторными механизмами, которых хватает, чтобы связать и транспортировать поступающий металл. При дозе 10 мкг мы продолжаем наблюдать тенденцию к снижению, но она уже статистически менее различима, а при дозе 100 мкг изменений нет, что может свидетельствовать о процессах декомпенсации. Через 1 мес интоксикации содержание кадмия в почках возрастает во всех экспериментальных группах, а в печени концентрация металла увеличивается только в группе Cd100. В следующие 2 мес происходит накопление кадмия в органах, но картина различна в зависимости от дозы заправки. В почках группы Cd1 роста концентрации не было в отличие от групп Cd10 и Cd100. В печени наблюдали резкий рост в группе Cd100. Значительно более высокое накопление кадмия в печени крыс Cd100 по сравнению Cd10 и Cd1 указывает на возможность дозозависимого поглощения кадмия металлотионеинами. Кроме того, концентрация кадмия в почках и печени растёт с увеличением дозы, что также указывает на взаимосвязь между дозой и эффектом и доказывается уравнениями регрессии.

Интересно отметить, что наблюдались значительные различия в сроках начала накопления кадмия между почками и печенью. Так, через 1 мес заправки в группах Cd1 и Cd10 содержание кадмия увеличилось в почках и только через 2 мес наблюдалось повышение в печени. Также при сравнении содержания кадмия в печени и почках в одной группе не выявлено значимых различий. Тенденция к различию была только при самой высокой дозе, но не достигла уровня статистической значимости ($p = 0,054$). Результаты могут свидетельствовать о том, что во время перорального воздействия низких доз компенсаторные механизмы печени и почек работают с одинаковой скоростью [18] и распределение кадмия в этих органах зависит только от дозы.

Взаимодействие кадмия с биоэлементами может происходить на разных этапах их метаболизма: всасывание из желудочно-кишечного тракта, распределение в организме и на этапе биологических функций основных элементов. Тяжелые металлы не имеют собственных переносчиков и попадают в клетки организма и кровь, используя транспортные системы, предназначенные для естественных в организме металлов и микроэлементов [19]. Кадмий поступает в организм через дыхательный и пищеварительный тракт при помощи специфических транспортёров металлов (цинка, железа, магния и кальция) [20]. Повышение концентрации цинка в крови при одновременном снижении концентрации в печени и почках может свидетельствовать о его замещении кадмием в этих органах и выведении его из них. Также, накапливаясь в организме, кадмий повреждает почечную ткань, следовательно, он активно воздействует на электролитный обмен, в частности, на обмен кальция, приводя к повышенному выведению его из организма [21]. Кадмий имитирует действие цинка и таким образом может принимать участие в тех процессах, в которых в норме принимает участие цинк. Воздействие хлоридом кадмия не влияло на концентрацию меди в биосредах крыс. Нами не обнаружено статистически значимых изменений содержания меди в печени, почках и крови экспериментальных животных, в то время как на такие изменения указывали ряд авторов, которые отмечали снижение меди в крови крыс при дозе воздействия 15 мг кадмия/кг [8] либо увеличение концентрации меди в печени и почках [22].

Биодоступный кадмий имитирует двухвалентные металлы, такие как кальций и цинк, которые необходимы для различных биологических функций [22, 23]. Из этого исследования очевидно, что кадмий способен заменять основные двухвалентные металлы даже при допустимых уровнях хронического поступления кадмия.

Заключение

Хроническое воздействие кадмия в течение 3 мес приводит к его накоплению в организме и изменению метаболизма основных элементов. Нами показано, что кадмий при уровнях воздействия, приводящих к изменению концентрации цинка и кальция, не влияет на концентрацию меди. Наибольшее накопление кадмия при пероральном введении мы наблюдали в печени и почках, а наименьшие показатели определили в крови.

Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России», НИР № 6.1.9 «Экспериментальное обоснование высокочувствительных маркеров воздействия токсичных металлов на организм и разработка мер профилактики».

Литература

(п.п. 1–9, 11–18, 20, 22, 23 см. References)

10. Хадарцева М.П., Брин В.Б. Кадмиевая нефропатия в условиях измененного обмена кальция. Саарбрюккен: LAP LAMBERT; 2012.
19. Ахполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27(1): 55–61. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578>
21. Бузоева М.Р., Брин В.Б. Влияние мелаксена на функциональное состояние почек в условиях кадмиевой интоксикации на фоне гиперкальциемии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019; 26(3): 64–7. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16433>

References

1. Gall J.E., Boyd R.S., Rajakaruna N. Transfer of heavy metals through terrestrial food webs: a review. *Environ. Monit. Assess.* 2015; 187(4): 1–21. <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4436-3>
2. Mann R.M., Vijver M.G., Peijnenburg W. Metals and metalloids in terrestrial systems: Bioaccumulation, biomagnification and subsequent adverse effects. In: *Ecological Impacts of Toxic Chemicals*. Bentham Science Publishers; 2011: 43–62.
3. Efreanova M., Izosimova A. Contamination of agricultural soils with heavy metals. *Sustainable agriculture*. 2012: 250–2.
4. Jiao W., Chen W., Chang A.C., Page A.L. Environmental risks of trace elements associated with long-term phosphate fertilizers applications: a review. *Environ. Pollution*. 2012; 168: 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2012.03.052>
5. Suwazono Y., Kido T., Nakagawa H., Nishijo M., Honda R., Kobayashi E., et al. Biological half-life of cadmium in the urine of inhabitants after

Original article

- cessation of cadmium exposure. *Biomarkers*. 2009; 14(2): 77–81. <https://doi.org/10.1080/13547500902730698>
6. Ciobanu C., Slencu B.G., Cuciureanu R. Estimation of dietary intake of cadmium and lead through food consumption. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2012; 116(2): 617–23.
 7. Zhang H., Reynolds M. Cadmium exposure in living organisms: A short review. *Sci. Total Environ*. 2019; 678: 761–7. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.04.395>
 8. Andjelkovic M., Buha Djordjevic A., Antonijevic E., Antonijevic B., Stanic M., Kotur-Stevuljevic J., et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver and kidney. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019; 16(2): 274. <https://doi.org/10.3390/ijerph16020274>
 9. Egger A.E., Grabmann G., Gollmann-Tepeköylü C., Pechriggl E.J., Artner C., Türkcan A., et al. Chemical imaging and assessment of cadmium distribution in the human body. *Metalomics*. 2019; 11(12): 2010–9. <https://doi.org/10.1039/c9mt00178f>
 10. Khadartseva M.P., Brin V.B. *Cadmium Nephropathy in Conditions of Altered Calcium Metabolism [Kadmievaya nefropatiya v usloviyakh izmenennogo obmena kal'tsiya]*. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2012. (in Russian)
 11. Zhang T., Gao X., Luo X., Li L., Ma M., Zhu Y., et al. The effects of long-term exposure to low doses of cadmium on the health of the next generation of mice. *Chem. Biol. Interact*. 2019; 312: 108792. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108792>
 12. Satarug S., Gobe G.C., Ujjin P., Vesey D.A. A comparison of the nephrotoxicity of low doses of cadmium and lead. *Toxics*. 2020; 8(1): 18. <https://doi.org/10.3390/toxics8010018>
 13. ATSDR's Substance Priority List. Available at: <https://www.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=48&tid=15>
 14. Thijssen S., Maringwa J., Faes C., Lambrechts I., Kerkhove E.V. Chronic exposure of mice to environmentally relevant, low doses of cadmium leads to early renal damage, not predicted by blood or urine cadmium levels. *Toxicology*. 2007; 229(1–2): 145–56. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.10.011>
 15. Lind Y., Engman J., Jorhem L., Glynn A.W. Cadmium accumulation in liver and kidney of mice exposed to the same weekly cadmium dose continuously or once a week. *Food Chem. Toxicol*. 1997; 35(9): 891–5. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00068-9)
 16. Evcimen M., Aslan R., Gulay M.S. Protective effects of polydatin and grape seed extract in rats exposed to cadmium. *Drug. Chem. Toxicol*. 2020; 43(3): 225–33. <https://doi.org/10.1080/01480545.2018.1480629>
 17. Jurczuk M., Brzóska M., Moniuszko-Jakoniuk J., Gałazyn-Sidorczuk M., Kulikowska-Karpińska E. Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem. Toxicol*. 2004; 42(3): 429–38. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.10.005>
 18. Winiarska-Mieczan A., Kwiecień M. The effect of exposure to cd and pb in the form of a drinking water or feed on the accumulation and distribution of these metals in the organs of growing wistar rats. *Biol. Trace Elem. Res*. 2016; 169(2): 230–6. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0414-4>
 19. Akhpolova V.O., Brin V.B. Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxicity. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2020; 27(1): 55–61. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16578> (in Russian)
 20. Richter P., Faron O., Pappas R.S. Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(10): 1154. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101154>
 21. Buzoeva M.R., Brin V.B. Melaxen influence on the functional state of the kidneys under conditions of cadmium intoxication on the background of hypercalcemia. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2019; 26(3): 64–7. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2019-16433> (in Russian)
 22. Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J., Jurczuk M., Gałazyn-Sidorczuk M., Rogalska J. Effect of short-term ethanol administration on cadmium retention and bioelement metabolism in rats continuously exposed to cadmium. *Alcohol*. 2000; 35(5): 439–45. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.5.439>
 23. Kumar N., Kumari V., Ram C., Bharath Kumar B.S., Verma S. Impact of oral cadmium intoxication on levels of different essential trace elements and oxidative stress measures in mice: a response to dose. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2018; 25(6): 5401–11. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0868-3>
-