

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХЛОРИДА КАДМИЯ В УСЛОВИЯХ СУБХРОНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТА IN VIVO С ПЕРИОДОМ РЕМИССИИ

STUDY OF THE NEPHROTOXIC EFFECTS OF CADMIUM CHLORIDE IN A SUBCHRONIC IN VIVO EXPERIMENTAL MODEL WITH A PERIOD OF REMISSION

■ Смолянкин Денис Анатольевич
■ Каримов Денис Олегович
■ Валова Яна Валерьевна
■ Мухаммадиева Гузель Фанисовна
■ Байгильдин Самат Сагадатович
■ Хуснутдинова Надежда Юрьевна
■ Фазлыева Анна Сергеевна
■ Гизатуллина Алина Анваровна
■ Якупова Татьяна Георгиевна
■ Кудояров Эльдар Ренатович

■ Smolyankin Denis Anatolyevich
■ Karimov Denis Olegovich
■ Valova Yana Valerievna
■ Muhammadieva Guzel Fanisovna
■ Baygildin Samat Sagadatovich
■ Khusnutdinova Nadezhda Yurievna
■ Fazlyeva Anna Sergeevna
■ Gizatullina Alina Anvarovna
■ Yakupova Tatyana Georgievna
■ Kudoyarov Eldar Renatovich

■ Уфимский научно-исследовательский
институт медицины труда и экологии
человека

■ Ufa Research Institute of Occupational Medicine
and Human Ecology

E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru

Резюме

Кадмий (Cd) - высокотоксичный тяжелый металл, который представляет серьезную опасность для живых организмов; наиболее значимым является его нефротоксический эффект. Почки являются основным органом-мишенью кадмиевой интоксикации. По причине обширных патологических Cd-индуцированных нарушений в почках, может изменяться содержание многих органоспецифических метаболитов в сыворотке или плазме крови. Целью работы явилось изучение изменений некоторых метаболических параметров функционального состояния почек экспериментальных животных на фоне внутрижелудочного введения раствора хлорида кадмия (CdCl₂) в различных дозах (1 мкг/кг, 10 мкг/кг, 100 мкг/кг), в условиях субхронической модели эксперимента с периодом ремиссии. Вследствие повреждения нефронов поллютантом, в сыворотке крови животных зарегистрированы изменения концентрации ряда биомаркеров нефротоксичности: мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина. Наблюдаемый повышенный уровень МК объясняется способностью метаболита уменьшать Cd - опосредованное окислительное повреждение, вызванное активными формами кислорода (АФК). Отмеченный экстремально высокий уровень мочевины в сыворотке крови экспериментальных животных является следствием критического накопления тяжелого металла кадмия в почках. Изменение концентрации креатинина связано с повреждением почечных канальцев вследствие нефротоксичности, индуцированной кадмием. Зарегистрированные деструктивные эффекты можно объяснить развитием окислительного дисбаланса в почках экспериментальных животных. Субхроническое воздействие хлорида кадмия в различных дозах оказывало существенное влияние на функции почек экспериментальных животных, с сопутствующими изменениями уровня индикаторных метаболитов. Ввиду выявленной кумулятивной нефротоксичности кадмия, требуется дальнейшее всестороннее изучение данного вопроса.

Ключевые слова: хлорид кадмия, нефротоксичность, экспериментальные животные, биохимические исследования, сыворотка крови, мочевая кислота, мочевины, креатинин.

Cadmium (Cd) is a highly toxic heavy metal that poses a serious danger to living organisms. The kidneys are the main target organ of cadmium intoxication. Due to extensive pathological Cd-induced disorders in the kidneys, the content of many organ-specific metabolites in serum or plasma may change. The purpose of the work was to study changes in some metabolic parameters of the functional state of the kidneys of experimental animals against the background of intragastric administration of a solution of cadmium chloride (CdCl₂) in various doses (1 µg/kg, 10 µg/kg, 100 µg/kg), under the conditions of a subchronic model of the experiment with a period remission. Due to damage to nephrons by the pollutant, changes in the concentration of a number of nephrotoxicity biomarkers were recorded in the blood serum of animals: uric acid (UA), urea and creatinine. The observed increased levels of sUA are explained by the ability of the metabolite to reduce Cd-mediated oxidative damage caused by reactive oxygen species (ROS). The observed extremely high level of urea in the blood serum of experimental animals is a consequence of the critical accumulation of the heavy metal cadmium in the kidneys. Changes in creatinine concentration are associated with renal tubular damage due to cadmium-induced nephrotoxicity. The recorded destructive effects can be explained by the development of oxidative imbalance in the kidneys of experimental animals. In view of the identified cumulative nephrotoxicity of cadmium, further comprehensive study of this issue is required.

Key words: cadmium chloride, nephrotoxicity, experimental animals, biochemical studies, blood serum, uric acid, urea, creatinine.

Библиографическая ссылка на статью

Смолянкин Д.А., Каримов Д.О., Валова Я.В. [и др.]
Исследование нефротоксических эффектов хлорида кадмия
в условиях субхронической модели эксперимента in vivo с
периодом ремиссии // Innova. - 2023. - Т. 9 № 3. - С. 79-86.

References to the article

Smolyankin D.A., Karimov D.O., Valova Y.V. [and etc.] Study of
the nephrotoxic effects of cadmium chloride in a subchronic in
vivo experimental model with a period of remission // Innova. -
2023. - V. 9 No. 3. - P. 79-86.

Антропогенное загрязнение окружающей среды является одним из основных этиологических факторов в формировании большинства заболеваний населения планеты [1]. Так, нефротоксичность, вызванная различными поллютантами, остается серьезной проблемой мирового общественного здравоохранения [2]. Тяжелые металлы (ТМ) - это группа химических элементов, стойкие неорганические загрязнители биосферы, поскольку они не подлежат разложению или разрушению [3].

Источники загрязнения окружающей среды ТМ могут быть естественными и антропогенными. Природные источники включают материнские горные породы и минералы. Основными антропогенными источниками являются сельское хозяйство, черная и цветная металлургия, транспорт, добыча полезных ископаемых и т.д. [4,5,6,7]. Тяжелые металлы, выбрасываемые в атмосферу в виде мелких частиц или в газообразной форме, поступают в почву, воду, воздух и затем попадают в пищевую цепь [8,9,10].

Физиологическое влияние ТМ на живые организмы определяется природой металла, типом соединения и его количеством. Более того, различные научные исследования показали, что степень токсического проявления различных металлов зависит от дозы, продолжительности, пути введения и других факторов, в том числе питания [11].

Кадмий (Cd) - высокотоксичный тяжелый

металл, который представляет серьезную опасность для живых организмов [12,13,14]. В отличие от других органических загрязнителей, Cd не может быть химически биodeградирован микроорганизмами. Через пищевую цепь кадмий попадает и накапливается в организме человека и животных, причем период полураспада может составлять несколько десятилетий, что приводит к значительному риску для здоровья [15,16,17,18]. В настоящее время Cd занесен в список потенциально опасных химических веществ на мировом уровне и представляет потенциальную угрозу общественному здравоохранению и продовольственной безопасности сельского хозяйства.

Являясь канцерогеном 1 группы, кадмий при поступлении в организм, даже в минимальных количествах, способствует бессимптомному накоплению металла в органах и тканях. В дальнейшем, это приводит к выраженным нарушениям функций жизненно важных систем, однако наиболее значимым является его нефротоксический эффект [19,20].

Почки являются основным органом-мишенью кадмиевой интоксикации [21,22,23,24,25]. Так, воздействие Cd в дозе 7 мкг кадмия в неделю / кг массы тела, индуцировало развитие признаков почечной недостаточности у экспериментальных животных [26]. Некоторые авторы связывают выраженное нефротоксическое действие кадмия с особым белком - металлотионеином (MT). Металлотионеин, образуемый в печени в

результате токсического влияния кадмия, парадоксальным образом усиливает токсическое действие ксенобиотика на почки. В частности, белок секретируется в кровь и взаимодействует с тяжелым металлом, уменьшая его воздействие на клетки. Однако из-за своего малого размера, металлотионеин свободно проходит сквозь гломерулы, поступая в проксимальные канальца. Далее, всасываясь путём эндоцитоза, металлотионеин деградирует в лизосомах, высвобождая связанный кадмий, который повреждает клеточные структуры нефрона [27,28].

Ранняя диагностика поражения почек представляет собой одну из важных задач токсикологии. Нефротоксичность кадмия проявляется в способности вызывать структурные и функциональные нарушения органа-мишени [29]. Однако, повреждающее

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено на белых аутбредных крысах со средней массой тела 200 г, содержащихся в стандартных условиях экспериментальной клиники лабораторных животных ФБУН «УфНИИ медицины труда и экологии человека» при температуре воздуха 20-25 °С и уровне влажности 30-70 %, с 12-часовым искусственным освещением (с 08:00 до 20:00 ч). Животные получали сухой сбалансированный корм «Чара» (ООО «МультиТорг», РФ) и воду в режиме *ad libitum*. Крыс, в количестве 40 особей, методом случайной выборки разделили на 4 группы по 10 животных в каждой. В течение 3 мес. подопытным животным через желудочный зонд вводили водный раствор хлорида кадмия (CdCl_2) в индивидуальной дозе для каждой экспериментальной группы. Детали дизайна исследования показаны ниже:

- Группа К - (отрицательный контроль): крысы ежедневно перорально получали эквивалентное количество дистиллированной воды в течение трех месяцев;
- Группа I: крысы ежедневно перорально получали водный раствор CdCl_2 в дозе 1 мкг/кг массы тела / день в течение трех месяцев;
- Группа II: крысы ежедневно перорально получали водный раствор CdCl_2 в дозе 10 мкг/кг массы тела / день в течение трех месяцев;
- Группа III: крысы ежедневно перорально получали водный раствор CdCl_2 в дозе 100 мкг/кг массы тела / день в течение трех месяцев.

Далее для всех 4-х групп животных наступала стадия ремиссии, сроком на 1 мес.

воздействие ТМ не сразу приводит к патологическим изменениям в организме; они могут проявиться в росте предпатологий, для которых характерны сдвиги ряда показателей (в первую очередь, биохимических) состояния живых систем [30]. В частности, по причине обширных патологических Cd -индуцированных нарушений в почках, может изменяться содержание многих органоспецифических метаболитов в сыворотке или плазме крови.

Принимая во внимание вышеизложенные положения, целью работы явилось изучение и анализ изменений некоторых метаболических параметров функционального состояния почек экспериментальных животных на фоне внутрижелудочного введения раствора хлорида кадмия (CdCl_2) в различных дозах, в условиях субхронической модели эксперимента с периодом ремиссии.

Крысы имели свободный доступ к корму и питьевой воде в течение суток, пероральное введение токсиканта было прекращено. Забор образцов крови для исследования производили по окончании эксперимента, после умерщвления животных путем эвтаназии с помощью углекислого газа с последующей декапитацией. Все манипуляции проводились с соблюдением правил, изложенных в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986).

Для проведения биохимических исследований использовали сыворотку крови лабораторных животных. На фотометре лабораторном медицинском «Stat Fax 3300» («Awareness Technology», США) определяли биохимические показатели, отражающие метаболизм и функциональное состояние почек: концентрацию мочевой кислоты (ферментативным колориметрическим методом), мочевины (методом Бертлота) и креатинина (методом Яффе) с использованием клинических тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ осуществляли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA). Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью Н-критерия Краскала–Уоллиса для попарного сравнения групп. Результаты выражали в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me - медиана, $Q1$ - 1-й квартиль, $Q3$ - 3-й квартиль. Критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Почки играют жизненно важную роль в выведении продуктов обмена веществ. Функциональная целостность данного органа-мишени нарушается при токсическом поражении и накоплении тяжелых металлов. Вследствие повреждения нефронов, в

крови наблюдается изменение концентрации ряда биомаркеров нефротоксичности, в том числе мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина [31,32]. Результаты проведенных биохимических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Изменения биохимических показателей у экспериментальных животных в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия

Показатели	Группа животных			
	К-	I	II	III
Мочевая кислота (МК), ммоль/л	112,95 [103,83; 120,05]	150,25 [139,5; 152,73]*	95 [88,7; 110,13]	110,75 [103,55; 139,35]
Мочевина, ммоль/л	3,03 [2,72; 3,27]	6,23 [5,25; 7,44]*	7,08 [5,9; 7,6]**	6,17 [5,37; 6,67]*
Креатинин, ммоль/л	61,31 [47,61; 69,13]	67,9 [63; 80]	58,2 [48,45; 71,55]	56 [45; 90]

* - статистически значимая разница между животными группы К- и I, II, III; $p < 0,05$

** - статистически значимая разница между животными группы К- и I, II, III; $p < 0,001$

Баланс мочевой кислоты в организме определяется абсорбцией, выработкой, разложением и выведением пуринов - органических соединений, входящих в состав нуклеиновых кислот [33]. При анализе уровня концентрации мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови экспериментальных крыс, с учетом введения токсиканта, определялись статистически значимые различия ($N=19,27$; $p=0,001$).

Относительно контрольной группы, количественная выраженность исследуемого показателя во II и III группах с дозировкой 10

мкг/кг и 100 мкг/кг, соответственно, имела тенденцию к снижению на 15,9 % и 2,0 % (рис. 1). В I группе, напротив, данный параметр статистически значимо повышался на 33,0 % ($p=0,019$). Мочевая кислота обладает антиоксидантными свойствами и образует стабильные координационные комплексы с ионами некоторых металлов. Наблюдаемый высокий уровень МК в настоящем исследовании, объясняется способностью метаболита уменьшать Cd - опосредованное окислительное повреждение, вызванное активными формами кислорода [34].

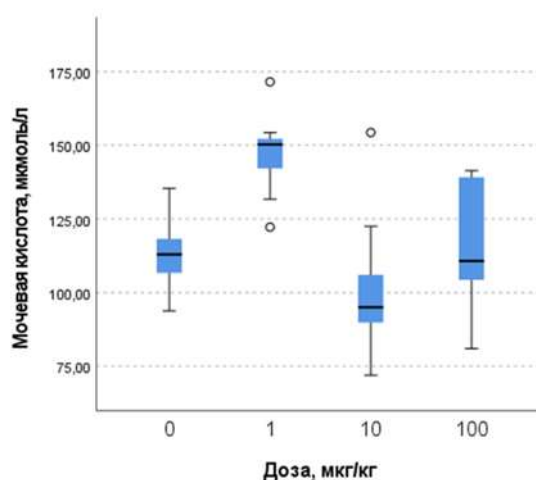


Рисунок 1. Изменение концентрации мочевой кислоты в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия в условиях субхронической модели эксперимента с периодом ремиссии.

При регистрации средних значений уровня мочевины во всех группах были выявлены статистически значимые различия ($H=19,95$; $p=0,001$), а именно увеличение концентрации параметра в 2,1 ($p=0,012$), 2,3 ($p=0,001$) и 2,9 раза ($p=0,033$), соответственно, по сравнению с группой отрицательного контроля (рис. 2). Предполагается, что отмеченный

экстремально высокий уровень мочевины в сыворотке крови экспериментальных животных является следствием критического накопления тяжелого металла кадмия в почках; в дальнейшем патологический процесс может сопровождаться развитием почечной недостаточности [35,36].

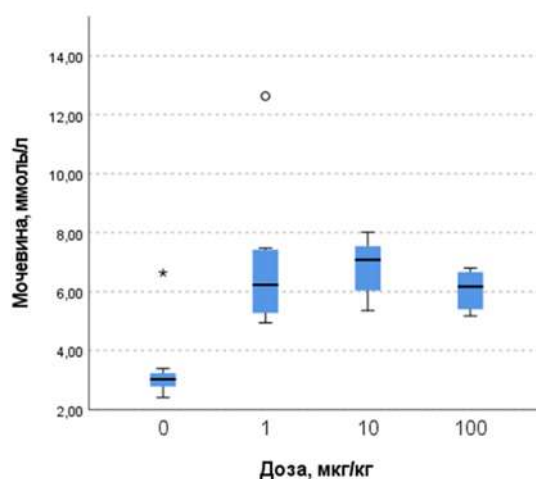


Рисунок 2. Изменение концентрации мочевины в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия в условиях субхронической модели эксперимента с периодом ремиссии.

Кроме того, спустя 3 месяца после введения CdCl_2 в качестве токсиканта и 1 месяца ремиссии, для комплексной оценки функционального состояния почек подопытных крыс, мы оценивали уровень креатинина в сыворотке крови. Воздействие тяжелого металла вызывало изменение содержания исследуемого биохимического параметра по сравнению с контрольными значениями. Так, отмечено повышение концентрации маркерного показателя развития патологии почек в I группе животных,

получавших поллютант в дозе 1 мкг/кг на 10,8 % (рис. 3). Напротив, во II и III экспериментальных группах, количественная выраженность креатинина снижалась на 5,1 % и 8,7 %, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($H=2,57$; $p=0,464$). Согласно Oluwafemi et al. [37], изменение уровня креатинина является признаком повреждения почечных канальцев вследствие нефротоксичности, индуцированной кадмием.

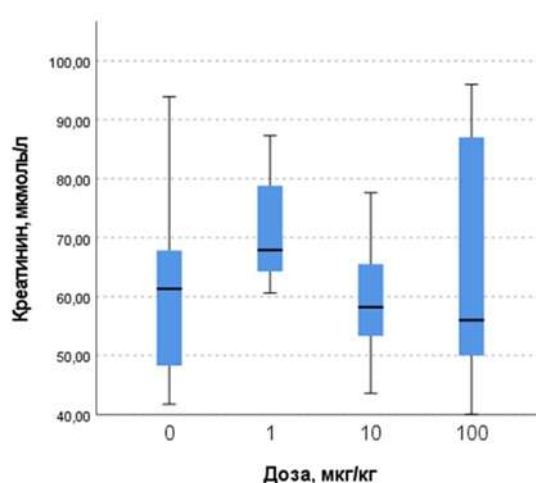


Рисунок 3. Изменение концентрации креатинина в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия в условиях субхронической модели эксперимента с периодом ремиссии.

Нефротоксичность является одной из основных причин повреждения органа-мишени, которое в дальнейшем может прогрессировать до хронического заболевания почек и почечной недостаточности. Исследования показали, что токсичность кадмия опосредована сложными и многофакторными механизмами. Тем не менее, точные пути патологического процесса еще до конца не выяснены. Отмечается, что длительное повреждающее воздействие Cd (в том числе, при низких дозах) связано с апоптозом клеток, аутофагией [38,39], некрозом [40], разрушением межклеточных соединений [41] и нарушением сигнальных путей [42]. Имеются работы [43,44], в которых показано, что Cd может изначально индуцировать дисбаланс некоторых ионов (особенно Na^+ , K^+ и Ca^{2+}), что впоследствии вызывает повреждение почек. Однако определенные данные свидетельствуют о том, что образование активных форм кислорода и азота, с последующим окислительным стрессом и гибелью клеток, являются ключевыми

факторами патогенеза [45]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) считается одним из основных проявлений окислительного повреждения, играет важную роль в токсичности многих ксенобиотиков, изменяя физиологические и биохимические характеристики живых систем [46]. По нашему мнению, зарегистрированные повышенные уровни мочевой кислоты, мочевины и креатинина во всех группах крыс, получавших Cd, можно объяснить, прежде всего, именно окислительным дисбалансом в почках экспериментальных животных. Характерно, что деструктивные эффекты связаны с изменениями порога канальцевой реабсорбции, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Результаты согласуются с ранее опубликованными работами ряда авторов, при аналогичных экспериментальных условиях [47,48].

Выводы. В результате проведенного исследования показано, что субхроническое воздействие хлорида кадмия в различных дозах,

оказывало существенное влияние на функции почек экспериментальных животных, с сопутствующими изменениями уровня индикаторных метаболитов. Как отмечалось выше, мочевая кислота (МК), мочевины и креатинин являются наиболее чувствительными биохимическими маркерами, используемыми при оценке степени повреждения органа-мишени тяжелыми металлами. Производство АФК считается основным механизмом, индуцированного поллютантом патогенеза, поскольку кадмий способен нарушать окислительно-восстановительное равновесие в нефронах.

Зарегистрированное в настоящей работе изменение концентрации МК в сыворотке крови подопытных крыс, отражает метаболический ответ организма на усиленное производство эндогенных форм кислорода. Статистически значимое повышение уровня мочевины свидетельствует о нарушении белкового обмена, связанных с дезаминированием избыточных аминокислот, и развитием патологических процессов в почках экспериментальных животных. Отмеченное в исследовании изменение содержания креатинина, также указывает на выраженное повреждающее действие кадмия на структурные элементы органа-мишени.

В заключении следует подчеркнуть, что ввиду выявленной кумулятивной нефротоксичности химического элемента, негативное влияние кадмия (Cd) на живые системы представляет собой серьезную глобальную проблему для мирового сообщества, и требует дальнейшего всестороннего изучения.

Литература.

1. Брин В.Б., Митчиев А.К., Митчиев К.Г. Способ коррекции нефротоксического действия кадмия в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. - 2011. - Т. 18 № 2. - С. 194-195.
2. Wongmekiat O., Peerapanyasut W., Kobroob A. Catechin supplementation prevents kidney damage in rats repeatedly exposed to cadmium through mitochondrial protection // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. - 2018. - V. 391. - P. 385-394.
3. Al-Attar A.M. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice // Saudi journal of biological sciences. - 2011. - V. 18 No. 1. - P. 63-72.
4. Malaev M., Nekrasova G., Bezel B. The reaction of hydrophytes to the pollution of environment with heavy metals // Ecology. - 2004. - V. 4. - P. 230-235.
5. Vaněk A., Borůvka L., Drábek O., Mihaljevič M., Komárek M. Mobility of lead, zinc and cadmium in alluvial soils heavily polluted by smelting industry // Plant soil environ. - 2005. - V. 51 No. 7. - P. 316-321.
6. Vanderlinden K., Ordonez R., Polo M.J., Giráldez J.V. Mapping Residual Pyrite after a Mine Spill Using Non Co-Located Spatiotemporal Observations // Journal of environmental quality. - 2006. - V. 35 No. 1. - P. 21-36.
7. Conesa H.M., Faz Á., Arnaldos R. Initial studies for the phytostabilization of a mine tailing from the Cartagena-La Union Mining District (SE Spain) // Chemosphere. - 2007. - V. 66 No. 1. - P. 38-44.
8. Kandemir F.M., Caglayan C., Darendelioğlu E., Küçükler S., İzol E., Kandemir Ö. Modulatory effects of carvacrol against cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity by molecular targeting regulation // Life Sciences. - 2021. - V. 277. - P. 119610.
9. Almeer R.S., Alarifi S., Alkahtani S., Ibrahim S.R., Ali D., Moneim A. The potential hepatoprotective effect of royal jelly against cadmium chloride-induced hepatotoxicity in mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of Nrf2 expression // Biomedicine & Pharmacotherapy. - 2018. - V. 106. - P. 1490-1498.
10. Baskaran R., Priya L.B., Kumar V.S., Padma V.V. Tinospora cordifolia extract prevents cadmium-induced oxidative stress and hepatotoxicity in experimental rats // Journal of Ayurveda and integrative medicine. - 2018. - V. 9 No. 4. - P. 252-257.
11. Chowdhury A.R. Recent advances in heavy metals induced effect on male reproductive function-A retrospective // Al Ameen J Med Sci. - 2009. - V. 2 No. 2. - P. 37-42.
12. Dkhil M.A., Diab M.S., Lokman M.S., El-Sayed H., Bauomy A.A., Al-Shaebi E.M., Al-Quraishy S. Nephroprotective effect of Pleurotus ostreatus extract against cadmium chloride toxicity in rats // Anais da Academia Brasileira de Ciências. - 2020. - V. 92 No. 1. - P. 1-10.
13. Yang H., Shu Y. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity // International journal of molecular sciences. - 2015. - V. 16 No. 1. - P. 1484-1494.
14. Ge J., Liu L.L., Cui Z.G., Talukder M., Lv M.W., Li J.Y., Li J.L. Comparative study on protective effect of different selenium sources against cadmium-induced nephrotoxicity via regulating the transcriptions of selenoproteome // Ecotoxicology and Environmental Safety. - 2021. - V. 215. - P. 112135.
15. Gong Z.G., Wang X.Y., Wang J.H., Fan

- R.F., Wang, L. Trehalose prevents cadmium-induced hepatotoxicity by blocking Nrf2 pathway, restoring autophagy and inhibiting apoptosis // *Journal of inorganic biochemistry*. - 2019. - V. 192. - P. 62-71.
16. Rani A., Kumar A., Lal A., Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review // *International journal of environmental health research*. - 2014. - V. 24 No. 4. - P. 378-399.
17. Zhang Q., Zhang C., Ge J., Lv M.W., Talukder M., Guo K., Li J.L. Ameliorative effects of resveratrol against cadmium-induced nephrotoxicity via modulating nuclear xenobiotic receptor response and PINK1/Parkin-mediated Mitophagy // *Food & function*. - 2020. - V. 11 No. 2. - P. 1856-1868.
18. Yu R., Ma Y., Li Y., Li X., Liu C., Du X., Shi G. Comparative transcriptome analysis revealed key factors for differential cadmium transport and retention in roots of two contrasting peanut cultivars // *BMC genomics*. - 2018. - V. 19 No. 1. - P. 1-16.
19. Котельникова С.В., Котельников А.В., Каргина М.В. Особенности морфофункционального состояния надпочечников белых крыс в условиях интоксикации солью кадмия в зимний и летний периоды // *Вестник Астраханского государственного технического университета*. - 2009. - № 1. - С. 94-96.
20. Степанова Е.В., Игнатов В.В. Влияние ионов кадмия на активность аминотрансфераз у потомства самок белых крыс // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология*. - 2007. - Т. 7 № 1. - С. 57-59.
21. Li J.R., Ou Y.C., Wu C.C., Wang J.D., Lin S.Y., Wang Y.Y., Chen C.J. Endoplasmic reticulum stress and autophagy contributed to cadmium nephrotoxicity in HK-2 cells and Sprague-Dawley rats // *Food and Chemical Toxicology*. - 2020. - V. 146. - P. 111828.
22. Chen X., Zhu G., Wang Z., Zhou H., He P., Liu Y., Jin T. The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. - 2019. - V. 173. - P. 429-435.
23. Fan R., Hu P.C., Wang Y., Lin H.Y., Su K., Feng X.S., Yang F. Betulinic acid protects mice from cadmium chloride-induced toxicity by inhibiting cadmium-induced apoptosis in kidney and liver // *Toxicology Letters*. - 2018. - V. 299. - P. 56-66.
24. Naidoo S.V.K., Bester M.J., Arbi S., Venter C., Dhanraj P., Oberholzer H.M. Oral exposure to cadmium and mercury alone and in combination causes damage to the lung tissue of Sprague-Dawley rats // *Environmental toxicology and pharmacology*. - 2019. - V. 69. - P. 86-94.
25. Wang H., Zhang L., Abel G.M., Storm D.R., Xia Z. Cadmium exposure impairs cognition and olfactory memory in male C57BL/6 mice // *Toxicological Sciences*. - 2018. - V. 161 No. 1. - P. 87-102.
26. Kandasamy N., Ashokkumar N. Protective effect of bioflavonoid myricetin enhances carbohydrate metabolic enzymes and insulin signaling molecules in streptozotocin-cadmium induced diabetic nephrotoxic rats // *Toxicology and applied pharmacology*. - 2014. - V. 279 No. 2. - P. 173-185.
27. Johri N., Jacquillet G., Unwin R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney // *Biometals*. - 2010. - V. 23 No. 5. - P. 783-792.
28. Miura N. Individual susceptibility to cadmium toxicity and metallothionein gene polymorphisms: with references to current status of occupational cadmium exposure // *Ind Health*. - 2009. - V. 47 No. 5. - P. 487-494.
29. Сивак К.В., Забродская Я.А., Добровольская О.А. Апробация метода электрофоретического разделения и идентификации некоторых белков мочи у крыс при токсической нефропатии // *Медицинский академический журнал*. - 2019. - Т. 19 № 3. - С. 71-82.
30. Жанбасшюва Н.М. Влияние тяжелых металлов в окружающей среде на состояние здоровья детского населения // *Биотехнология. Теория и практика*. - 2005. - № 1. - С. 5-9.
31. Akpanyung E.O., Noah U.T., Bassey U.E., Udotong J.R.I. Protective potential of ethanol leaf extract of *Vernonia amygdalina* against aluminium chloride induced renal toxicity in male Wistar rats // *Journal of Medicinal Plants Studies*. - 2020. - V. 8 No. 3. - P. 39-43.
32. Dasofunjo K., Nwodo O.F.C., Yakubu O.E., Ejoba R., Ukpanukpong R., Ipav S., Ezugwu H.C. Toxicological implication of ethanol leaf extract of *Piliostigma thonningii* on renal function indices of male wistar albino rats // *European Journal of Experimental Biology*. - 2013. - V. 3 No. 3. - P. 652-655.
33. Ma Z., Long L.H., Liu J., Cao Y.X. Montmorillonite adsorbs uric acid and increases the excretion of uric acid from the intestinal tract in mice // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. - 2009. - V. 61 No. 3. - P. 1499-1504.
34. Cipriani S., Desjardins C.A., Burdett T.C., Xu Y., Xu K., Schwarzschild M.A. Protection of dopaminergic cells by urate requires its accumulation in astrocytes // *Journal of neurochemistry*. - 2012. - V. 123 No. 1. - P. 172-181.
35. Al Dera H.S. Protective effect of

resveratrol against aluminum chloride induced nephrotoxicity in rats // Saudi Med J. - 2016. - V. 37 No. 4. - P. 369-378.

36. Belaïd-Nouira Y., Bakhta H., Haouas Z., Flehi-Slim I., Ben Cheikh H. Fenugreek seeds reduce aluminum toxicity associated with renal failure in rats // Nutr Res Pract. - 2013. - V. 7. - P. 466-474.

37. Oluwafemi A.O., Basiru O.A., Babatunji E.O., Adebola B.O. Olaide I.O. Protective Effect of Irvingia gabonensis Stem Bark Extract on Cadmium-Induced Nephrotoxicity in Rats // Interdisciplinary Toxicology. - 2014. - V. 7. - P. 208-214.

38. Chen M., Li X., Fan R., Yang J., Jin X., Hamid S., Xu S. Cadmium induces BNIP3-dependent autophagy in chicken spleen by modulating miR-33-AMPK axis // Chemosphere. - 2018. - V. 194. - P. 396-402.

39. Fujishiro H., Liu Y., Ahmadi B., Templeton D.M. Protective effect of cadmium-induced autophagy in rat renal mesangial cells // Archives of toxicology. - 2018. - V. 92 No. 2. - P. 619-631.

40. Díaz E., Pérez D., Delgado Acevedo J., Massol-Deyá A. Longitudinal survey of lead, cadmium, and copper in seagrass *Syringodium filiforme* from a former bombing range (Vieques, Puerto Rico) // Toxicology reports. - 2017. - V. 5. - P. 6-11.

41. So K.Y., Lee B.H., Oh S.H. The critical role of autophagy in cadmium-induced immunosuppression regulated by endoplasmic reticulum stress-mediated calpain activation in RAW264.7 mouse monocytes // Toxicology. - 2018. - V. 393. - P. 15-25.

42. Zhang C., Lin J., Ge J., Wang L.L., Li N., Sun X.T., Cao H.B., Li J.L. Selenium triggers Nrf2-

mediated protection against cadmium-induced chicken hepatocyte autophagy and apoptosis // Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA. - 2017. - V. 44. - P. 349-356.

43. Chen B.C., Wang P.J., Ho P.C., Juang K.W. Nonlinear biotic ligand model for assessing alleviation effects of Ca, Mg, and K on Cd toxicity to soybean roots // Ecotoxicology (London, England). - 2017. - V. 26 No. 7. - P. 942-955.

44. Ha T.T., Burwell S.T., Goodwin M.L., Noeker J.A., Heggland S.J. Pleiotropic roles of Ca^{+2} /calmodulin-dependent pathways in regulating cadmium-induced toxicity in human osteoblast-like cell lines // Toxicol Lett. - 2016. - V. 260. - P. 18-27.

45. Liu Q., Zhang R., Wang X., Shen X., Wang P., Sun N., Li X., Li X., Hai C. Effects of sub-chronic, low-dose cadmium exposure on kidney damage and potential mechanisms // Ann Transl Med. - 2019. - V. 7 No. 8. - P. 177.

46. Moneim A.E.A., Dkhil M.A., Al-Quraishy S. The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats // Journal of hazardous materials. - 2011. - V. 194. - P. 250-255.

47. Chen Q., Zhang R., Li W.M., Niu Y.J., Guo H.C., Liu X.H., Hou Y.C., Zhao L.J. The protective effect of grape seed procyanidin extract against cadmium-induced renal oxidative damage in mice // Environmental toxicology and pharmacology. - 2013. - V. 36 No. 3. - P. 759-768.

48. Poontawee W., Natakankitkul S., Wongmekiat O. Protective Effect of *Cleistocalyx nervosum* var. *paniala* Fruit Extract against Oxidative Renal Damage Caused by Cadmium // Molecules (Basel, Switzerland). - 2016. - V. 21 No. 2. - P. 133.