

УДК 614.2: 615.9

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЛЕЙ
КАДМИЯ**

*Смолянкин Д. А., Тимашева Г. В., Хуснутдинова Н. Ю., Зиатдинова М. М.,
Фазлыева А. С., Байгильдин С. С., Репина Э. Ф., Назарова Л. Ш., Каримов Д. Д.*

*ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Республика
Башкортостан, Россия
E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru*

Увеличение антропогенного воздействия приводит к возрастающему загрязнению окружающей среды тяжелыми металлами, в том числе кадмием, который вызывает значительные метаболические изменения и повреждения биологических систем. В работе приведены результаты оценки функции печени у белых аутбредных крыс после 3-месячного перорального введения хлорида кадмия ($CdCl_2$) в различных дозах – 0,001 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,1 мг/кг. Показано, что воздействие металла привело к повышению активности аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови лабораторных животных. Отмечено снижение уровня аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс, получавших соли кадмия в дозах 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг. Обнаружены изменения уровня общего белка, что подтверждает деструктивное воздействие $CdCl_2$ на гепатоциты. Полученные результаты характеризуют выраженное гепатотоксическое действие тяжелого металла, проявляющееся в нарушении метаболических процессов в печени.

Ключевые слова: экспериментальные животные, тяжелые металлы, кадмий, гепатотоксичность, биохимические маркеры, сыворотка крови.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение антропогенного воздействия приводит к возрастающему загрязнению окружающей среды геохимическими элементами, в том числе и тяжелыми металлами (ТМ). Накоплению различных загрязняющих веществ в атмосфере, почве и воде способствуют выбросы промышленных предприятий, бытовые и сельскохозяйственные отходы, в которые входят соединения, не имеющие природных разрушителей и обладающие токсическим действием на живые организмы [1]. Одним из наиболее распространенных представителей данной группы является кадмий.

Кадмий (Cd) обнаруживается на всех уровнях экосистемы [2, 3]. Тяжелый металл выделяется как из естественных источников (выщелачивание почв), так и в результате антропогенной деятельности (добыча полезных ископаемых, полиграфическая и фотографическая промышленность, плавка, гальваника, производство сплавов, батарей и пигментов) в водную и наземную среду [4]. Данный металл имеет исключительно длительный биологический период

полураспада, около 20–40 лет, что приводит к заметному накоплению в организме на протяжении всей жизни [5].

Кадмий (Cd) – это высокотоксичный поллютант, отравление которым происходит в результате потребления загрязненных пищевых продуктов и питьевой воды, вдыхания твердых частиц из окружающего воздуха, воздействия табачного дыма [6]. Кадмий и его соединения относятся к политропным ядам, вызывают значительные метаболические изменения и повреждения биологических систем [7], оказывают влияние на многие функции и системы организма, в том числе печень, почки и другие органы.

Как было показано в работе Klassen et al. [8], поглощение кадмия из желудочно-кишечного тракта является основным путем его попадания в организм человека. Печень является основным органом, который осуществляет процессы метаболизма токсикантов, а также выполняет синтетическую функцию для многих биохимических веществ, например белка, в организме [9]. Поэтому мониторинг активности печеночных ферментов может быть использован для определения закономерности и последовательности повреждения гепатоцитов тяжелыми металлами.

Принимая во внимание вышеизложенные факты, целью настоящего эксперимента явилась оценка метаболических изменений в печени белых аутбредных крыс после 3-месячного перорального введения хлорида кадмия в различных дозах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на белых аутбредных крысах с массой тела 180–270 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 (5 самцов и 5 самок) в каждой. Все манипуляции проводились с соблюдением правил, изложенных в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986).

Интрагастральный путь введения кадмия крысам является наиболее подходящим в долгосрочных экспериментах и лучше всего отражает воздействие, которое испытывает человек при употреблении продуктов питания и воды, загрязненных тяжелыми металлами. Принимая во внимание исследования Пермского научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения [10], для подопытных животных были рассчитаны дозы, составляющие 1 мкг кадмия / кг массы (0,001 мг/кг), а также в 10 (0,01 мг/кг) и 100 (0,1 мг/кг) раз больше для оценки токсикологического эффекта. 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 $CdCl_2$ по 0,001 мг/кг массы тела / день в течение трех месяцев;
- Группа II: крысы ежедневно перорально получали водный раствор $CdCl_2$ по 0,01 мг/кг массы тела / день в течение трех месяцев;
- Группа III: крысы ежедневно перорально получали водный раствор $CdCl_2$ по 0,1 мг/кг массы тела / день в течение трех месяцев.

Спустя 3 месяца животные были выведены из эксперимента путем мгновенной декапитации. Для проведения биохимических исследований использовали сыворотку крови подопытных крыс. На анализаторе «Stat Fax 3300» («Awareness Technology», USA) определяли параметры, отражающие метаболизм и функциональное состояние печени: активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также уровень общего белка (ОБ) и альбумина с использованием клинических тест-наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест» (РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA). Проверка распределений на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением апостериорного критерия Тьюки. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка. Критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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 |
| АСТ, Ед/л | 147,9±9,7 | 174,9±8,8 | 159,3±8,3 | 174,1±8,3 |
| АЛТ, Ед/л | 51,1±2,6 | 51,1±4,0 | 47,8±2,2 | 47,5±2,6 |
| ЛДГ, Ед/л | 1458,1± ±90,5 | 2003,5± ±60,8* | 1906,4± ±51,3* | 1846,1± ±50,1* |
| ЩФ, Ед/л | 207,0±16,4 | 229,5±21,3 | 203,8±24,6 | 159,8±17,8 |
| Общий белок, г/л | 58,3±1,2 | 80,7±2,2* | 80,5±2,0* | 45,3±1,1* |
| Альбумин, г/л | 39,2±0,7 | 39,1±1,3 | 39,3±1,0 | 39,8±0,9 |

Примечание: * – статистически значимая разница между животными групп К- и I, II, III; p<0,001

В большинстве случаев измерение активности печеночных показателей (АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ) в биологических жидкостях (сыворотка, плазма крови) организма

может использоваться для оценки степени воздействия и токсичности химического соединения на орган [11].

Повреждение гепатоцитов под влиянием CdCl_2 подтверждалось повышением активности АСТ в трех опытных группах крыс (рис. 1). Так, при интрагастральном введении CdCl_2 , в I экспериментальной группе животных наблюдалось увеличение активности АСТ на 18,3 % относительно контроля. Во II и III группах крыс было отмечено повышение активности фермента на 7,7 % и 17,7 %, соответственно. Высокая активность АСТ свидетельствует о потере функциональной целостности клеточных мембран и высвобождению трансаминазы из цитоплазмы в кровотоки [12]. Результаты нашего эксперимента согласуются с более ранними исследованиями Торро et al. [13].

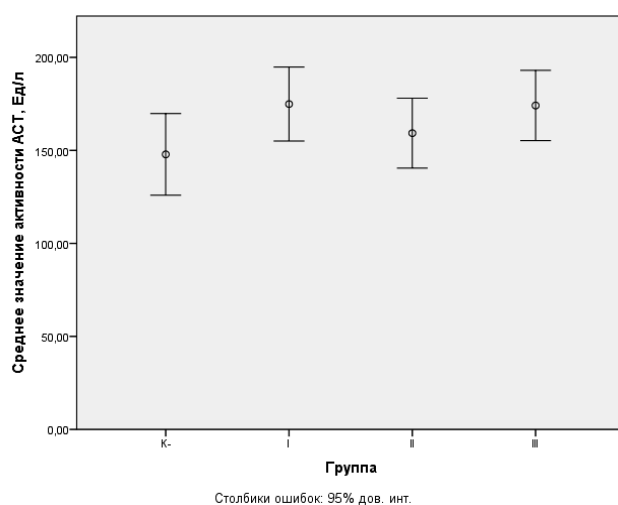


Рис. 1 Изменение активности аспартатаминотрансферазы в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия.

Другим наиболее специфическим маркером повреждения клеток печени является аланинаминотрансфераза. Выявлено незначительное снижение активности АЛТ во II и III опытных группах животных на 6,5 % и 7,1 %, соответственно, относительно контроля.

При анализе средних значений активности ЛДГ в экспериментальных группах установлены различия, статистически значимые по сравнению с контролем ($F=13,5$; $p=0,001$) (рис. 2). Определялось увеличение активности фермента на 37,4 % ($p=0,001$) в I опытной группе; на 30,8 % ($p=0,001$) и 26,6 % ($p=0,001$) во II и III группах, соответственно. По мнению Cheraghi et al. [14], повышение может происходить из-за повреждения плазматической мембраны гепатоцитов и нарушению биосинтеза лактатдегидрогеназы, вызванного кадмием, что приводит к выбросу энзима из цитозоля печени в кровеносную систему.

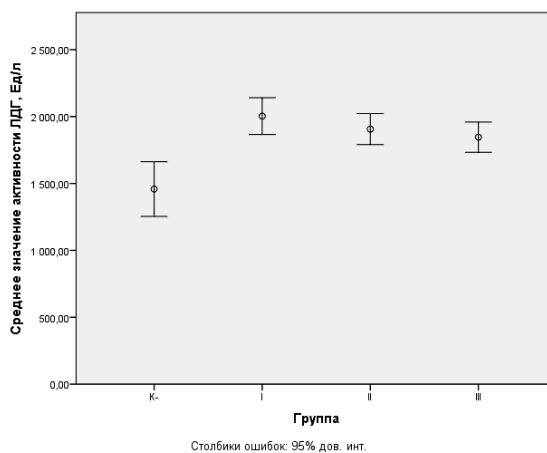


Рис. 2 Изменение активности лактатдегидрогеназы в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия.

Щелочная фосфатаза считается ферментом плазматической мембраны гепатоцитов и высвобождается неодинаково в зависимости от степени повреждающего эффекта кадмия на печень [15]. В настоящем исследовании выявлено (рис. 3), что введение хлорида кадмия в течение 3-х месяцев приводило к увеличению на 10,9 % активности ЩФ в сыворотке крови животных I экспериментальной группы относительно отрицательного контроля, что указывает на гепатоцеллюлярные повреждения и заболевания печени, и подтверждается работами [16–18]. В то же время, установленное снижение активности щелочной фосфатазы на 22,8 % у крыс III группы может быть связано с ухудшением работы ферментной системы в результате блокировки тяжелым металлом активных центров [19].

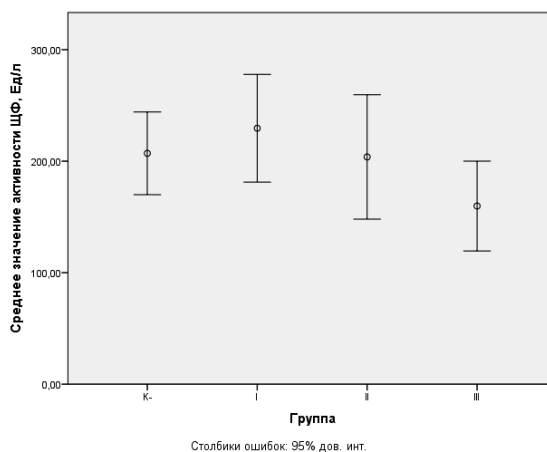


Рис. 3 Изменение активности щелочной фосфатазы в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия.

Изменение концентрации общего белка (ОБ) в сыворотке крови – один из важнейших диагностических инструментов при повреждении печени тяжелым металлом (рис. 4). При анализе средних величин уровня ОБ между группами отмечены статистически значимые различия ($F=104,8$; $p=0,001$). В I и II экспериментальных группах определялось статистически значимое увеличение уровня показателя на 38,4 % ($p=0,001$) и 38,1 % ($p=0,001$), соответственно, относительно контрольной группы. Повышение концентрации общего белка при воздействии поллютанта в течение 3 месяцев, вероятно, вызвано нарушением клеточных процессов, связанных с накоплением кадмия в печени и конъюгированием с металлотионином [20]. С другой стороны, в III группе крыс при использовании более высокой дозы хлорида кадмия (0,1 мг/кг), происходило статистически значимое снижение уровня ОБ на 22,3 % ($p=0,001$). Гипопротеинемия, обнаруженная у экспериментальных животных, вызвана воспалением и нарушением биосинтеза белка в клетках печени в результате воздействия Cd, что согласуется с выводами Lovasova et al. [21]. В тоже время, нами не установлены изменения уровня альбумина в сыворотке крови крыс опытных групп.

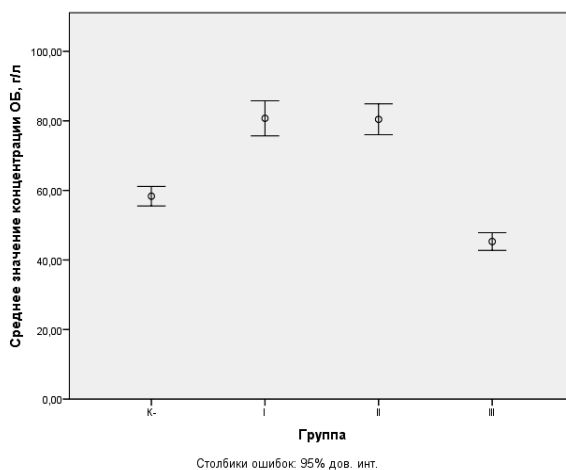


Рис. 4 Изменение концентрации общего белка в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кадмий вызывает широкий спектр токсикологических эффектов и биохимических дисфункций, представляющих серьезную опасность для здоровья. Молекулярный механизм данных процессов до сих пор полностью не выяснен. Но было высказано предположение, что под воздействием кадмия происходит образование активных форм кислорода (АФК), приводящих к окислительному стрессу, истощению активности ферментов за счет связывания тяжелого металла с сульфгидрильными группами, что вызывает гепато – и нефротоксичность [22].

В ходе нашего эксперимента, продолжительностью 3 месяца, показано, что пероральное введение хлорида кадмия в дозах 0,001 мг/кг, 0,01 мг/кг и 0,1 мг/кг

привело к повышению активности АСТ и ЛДГ ($p=0,001$) в сыворотке крови лабораторных животных. Одновременно отмечено снижение уровня АЛТ и ЩФ во II и III опытных группах крыс. Мы предполагаем, что накапливаясь в гепатоцитах, ионы кадмия могут вмешиваться в метаболизм клетки, в основном имитируя действие других двухвалентных катионов (особенно кальция), которые используются для активации или ингибирования действия маркерных ферментов. В том же ряду, продемонстрированы изменения уровня общего белка ($p=0,001$), что подтверждает деструктивное воздействие $CdCl_2$ на клетки печени. Представленные результаты согласуются с выводами Al-Kahtani et al. [23], которые называют изменения уровней функциональных маркеров печени главными индикаторами гепатотоксичности кадмия. Как утверждает Abdel Moneim et al. [24], печеночные ферменты являются важными показателями гепатоцеллюлярного повреждения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии кадмия на метаболические процессы в печени экспериментальных животных, что дает основание говорить о выраженном гепатотоксическом действии металла, обусловленном накоплением в органе-мишени, и требуют дальнейших долгосрочных исследований.

Список литературы

1. Епимахов В. Г. Прижизненная оценка накопления тяжелых металлов в организме сельскохозяйственных животных (обзор) / В. Г. Епимахов, В. Я. Саруханов // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, Вып. 4. – С. 205–213.
2. Кадиков И. Р. Морфо-функциональная характеристика крови животных при сочетанном отравлении диоксином и кадмием в малых дозах / И. Р. Кадиков // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2015. – Т. 222, № 2. – С. 115–118.
3. Rafati Rahimzadeh M. Cadmium toxicity and treatment: An update / M. Rafati Rahimzadeh, S. Kazemi, A. A. Moghadamnia // Casp J Intern Med. – 2017. – Vol. 8, No 3. – P. 135–145.
4. Chen Y. Whole-body aerosol exposure of cadmium chloride ($CdCl_2$) and tetrabromobisphenol A (TBBPA) induced hepatic changes in CD-1 male mice / Y. Chen, Y. Hu, S. Liu [et al.] // Journal of hazardous materials. – 2016. – Vol. 318. – P. 109–116.
5. Bu T. Protective effect of quercetin on cadmium-induced oxidative toxicity on germ cells in male mice / T. Bu, Y. Mi, W. Zeng [et al.] // The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. – 2011. – Vol. 294, No 3. – P. 520–526.
6. Тимофеева С. Н. Влияние цинка на прирост массы, биохимические показатели и содержание металлов в органах при воздействии кадмия хлорида / С. Н. Тимофеева, И. Р. Кадиков, Р. Р. Хайбуллин // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». – 2020. – Т. 6, Вып. 1 (21). – С. 59–66.
7. Adaikpoh M. A. Cadmium-induced hepatorenal-toxicity in rats: Possible ameliorative effect of Talinum triangulare / M. A. Adaikpoh, N. E. J. Orhue // NISEB Journal. – 2020. – Vol. 12, No 1. – P. 21–26.
8. Klassen C. D. Metallothionein protection of cadmium toxicity / C. D. Klassen, J. Liu, B. A. Diwan // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – Vol. 238, No 3. – P. 215–220.
9. Olajide J. E. Effect of methanol extract of Trema orientalis leaf on some biochemical and histopathological indices of wistar albino rats with cadmium-induced-hepatotoxicity / J. E. Olajide, M. Sanni, O. J. Achimugu [et al.] // Scientific African. – 2020. – Vol. 10. – P. e00568.
10. Шур П. З. К вопросу об оценке допустимого суточного поступления кадмия с продуктами питания / П. З. Шур, В. А. Фокин, В. Г. Новоселов // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – Т. 273, Вып. 12. – С. 30–32.

11. Sajjad S. Cadmium chloride toxicity revisited: effect on certain andrological, endocrinological and biochemical parameters of adult male rabbits / S. Sajjad, H. Malik, U. Farooq [et al.] // *Physiological research*. – 2014. – Vol. 63, No 4. – P. 505.
12. Rajesh M. G. Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Kamilari, a polyherbal formulation / M. G. Rajesh, M. S. Latha // *J Ethnopharmacol*. – 2004. – Vol. 91, No 1. – P. 99–104.
13. Toppo R. Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* against cadmium toxicity in rats / R. Toppo, B. K. Roy, R. H. Gora [et al.] // *Vet World*. – 2015. – Vol. 8, No 4. – P. 537–540.
14. Cheraghi E. The protective effect of curcumin against aluminum chloride-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats / E. Cheraghi, K. Roshanaei // *Pharm Biomed Res*. – 2019. – Vol. 5, No 1. – P. 11–18.
15. El-Shater A. E. R. A. Effect of Selenium and Bee Pollen Against Immunotoxicity and Hepatotoxicity Induced by Cadmium in Male Albino Rats / A. E. R. A. El-Shater, R. A. Ali // *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. Physiology and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 11, No 2. – P. 1–19.
16. Eldutar E. Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant–antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: an experimental and biochemical study / E. Eldutar, F. M. Kandemir, S. Kucukler [et al.] // *J. Biochem. Mol. Toxicol*. – 2017. – Vol. 31, No 11. – P. e21960.
17. Abdel-Moneim A. E. The redox status in rats treated with flaxseed oil and lead-induced hepatotoxicity / A. E. Abdel-Moneim, M. A. Dkhil, S. Al-Quraishy // *Biol. Trace Elem. Res*. – 2011. – Vol. 143, No 1. – P. 457–467.
18. Poosa M. Protective effect of *Antigonon leptopus* (Hook et. Arn) in cadmium induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats / M. Poosa, S. R. Vanapatla // *Clinical Phytoscience*. – 2020. – Vol. 6, No 1. – P. 1–8.
19. Ansar S. Protective effect of diallylsulphide against mercuric chloride-induced hepatic injury in rats / S. Ansar, M. Iqbal // *Hum. Exp. Toxicol*. – 2016. – Vol. 35, No 12. – P. 1305–1311.
20. Godt J. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health / J. Godt, F. Scheidi, C. Grosse-Siestrup [et al.] // *J Occup Med Toxicol*. – 2006. – Vol. 22, No 1. – P. 1–6.
21. Lovasova E. Effects of chronic low-dose cadmium exposure on selected biochemical and antioxidant parameters in rats / E. Lovasova, O. Racz, I. Cimbolakova [et al.] // *J Toxicol Environ Health Part A*. – 2013. – Vol. 76, No 17. – P. 1033–1038.
22. Tchounwou P. B. Heavy metal toxicity and the environment / P. B. Tchounwou, C. G. Yedjou, A. K. Patlolla [et al.] // *Molecular, clinical and environmental toxicology*. – 2012. – No 1. – P. 133–164.
23. Al-Kahtani M. Ameliorative effect of selenium nanoparticles against aluminum chloride-induced hepatorenal toxicity in rats / M. Al-Kahtani, K. Morsy // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2019. – Vol. 26, No 31. – P. 32189–32197.
24. Abdel-Moneim A. E. Pomegranate peel attenuates aluminum-induced hepatorenal toxicity / A. E. Abdel-Moneim, M. S. Othman, S. M. Mohmoud [et al.] // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – 2013. – Vol. 23, No 8. – P. 624–633.

FEATURES OF METABOLIC CHANGES IN THE LIVER OF EXPERIMENTAL ANIMALS EXPOSED TO CADMIUM SALTS

*Smolyankin D. A., Timasheva G. V., Khusnutdinova N. Yu., Ziatdinova M. M.,
Fazlyeva A. S., Baigildin S. S., Repina E. F., Nazarova L. Sh., Karimov D. D.*

*Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Republic of
Bashkortostan, Russia
E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru*

An increase in anthropogenic impact leads to an increasing pollution of the environment by geochemical elements, including heavy metals (HM). One of the most common representatives of this group is cadmium.

Cadmium (Cd) is a highly toxic pollutant, poisoning with which occurs as a result of consumption of contaminated food and drinking water, inhalation of particulate matter from the ambient air, and exposure to tobacco smoke. Cadmium and its compounds are polytropic poisons that affect many functions and systems of the body, including the liver. The heavy metal is released from natural sources and as a result of anthropogenic activities into the aquatic and terrestrial environment. Cadmium has an extremely long biological half-life (20–40 years), which leads to accumulation in the body throughout life. Deposition of heavy metal in tissues and organs depends on the route, dose and duration of exposure, species sensitivity. Cd causes significant metabolic changes and damage to biological systems, inducing toxicity in a wide range of target organs.

The liver is the main organ that carries out the processes of metabolism of toxicants, performs a synthetic function in the body. Measurement of the activity of liver parameters, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) in biological fluids (blood serum) is used to assess the degree of exposure and toxicity of a chemical compound to an organ. The article presents the results of studies of metabolic changes in the liver of experimental animals upon oral exposure to cadmium chloride (CdCl_2) for 3 months at doses of 0.001 mg / kg, 0.01 mg / kg and 0.1 mg / kg. The work was performed on white outbred rats weighing 180–270 g, kept under standard conditions of an experimental clinic of laboratory animals. After 3 months, the animals were withdrawn from the experiment by instant decapitation. The blood serum of experimental rats was used for biochemical studies.

It was shown that the introduction of CdCl_2 in doses of 0.001 mg / kg, 0.01 mg / kg and 0.1 mg / kg led to an increase in the activity of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase ($p=0.001$) in the blood serum of laboratory animals. Thus, in experimental group I of rats, an increase in aspartate aminotransferase activity by 18.3 % was observed relative to the control. In groups II and III, an increase in the enzyme activity was noted by 7.7 % and 17.7 %, respectively. The high activity of aspartate aminotransferase indicates the loss of functional integrity of cell membranes and the release of transaminase from the cytoplasm into the bloodstream. At the same time, a statistically significant increase in lactate dehydrogenase was found in the three experimental groups by 37.4 % ($p = 0.001$); 30.8 % ($p = 0.001$) and 26.6 % ($p = 0.001$), respectively. The increase in the enzyme is associated with damage to the plasma membrane of hepatocytes induced by cadmium.

There was a decrease in the level of alanine aminotransferase and alkaline phosphatase in the blood serum of rats receiving cadmium salts at doses of 0.01 mg / kg and 0.1 mg / kg. A decrease in the activity of the indicator enzyme alanine aminotransferase indicates a deep damage to liver cells. The established decrease in the activity of alkaline phosphatase by 22.8 % in the blood serum of rats treated with an aqueous solution of cadmium chloride at a dose of 0.1 mg / kg is associated with a deterioration in the functioning of the enzyme system as a result of blocking active centers by heavy metal. Accumulating in hepatocytes, cadmium ions can interfere with cell metabolism, mainly mimicking the action of other divalent cations (especially calcium), which are used to activate or inhibit the action of marker enzymes.

When analyzing the mean values of the total protein (TP) level in the experimental groups receiving cadmium salts at doses of 0.001 mg / kg and 0.01 mg / kg, a statistically significant increase in the level of the indicator was noted by 38.4 % ($p = 0.001$) and 38.1 % ($p = 0.001$), respectively, relative to the control group. It is assumed that an increase in the concentration of total protein under the influence of a pollutant for 3 months is caused by a violation of cellular processes associated with the accumulation of cadmium in the liver and conjugation with metallothioneine. When using a higher dose of cadmium chloride (0.1 mg / kg), there was a significant decrease in the total protein level by 22.3 % ($p = 0.001$). The detected hypoproteinemia observed in experimental animals is caused by inflammation and impaired protein biosynthesis in liver cells as a result of exposure to cadmium. The demonstrated changes in the level of total protein confirm the destructive effect of CdCl_2 on liver cells. At the same time, significant changes in the level of albumin in the blood serum of animals from the experimental groups have not been established.

The results obtained indicate a negative effect of cadmium on metabolic processes in the liver of experimental animals, which gives grounds to speak of a pronounced hepatotoxic effect of the metal, caused by accumulation in the target organ, and require further long-term studies.

Keywords: experimental animals, heavy metals, cadmium, hepatotoxicity, biochemical markers, blood serum.

References

1. Yepimakhov V. G., Sarukhanov V. Ya. [Lifetime assessment of the accumulation of heavy metals in the body of farm animals (review)], *Byulleten' nauki i praktiki*, **6** (4), 205 (2020). (in Russ.)
2. Kadikov I. R. [Morpho-functional characteristics of the blood of animals in case of combined poisoning with dioxin and cadmium in small doses], *Uchenyye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Baumana*, **222** (2), 115 (2015). (in Russ.)
3. Rafati Rahimzadeh M., Kazemi S., Moghadamnia A. A. Cadmium toxicity and treatment: An update, *Casp J Intern Med.*, **8** (3), 135 (2017).
4. Chen Y., Hu Y., Liu S., Zheng H., Wu X., Huang Z., Li H., Peng B., Long J., Pan B., Huang C., Dong Q. Whole-body aerosol exposure of cadmium chloride (CdCl_2) and tetrabromobisphenol A (TBBPA) induced hepatic changes in CD-1 male mice, *Journal of hazardous materials*, **318**, 109 (2016).
5. Bu T., Mi Y., Zeng W., Zhang C. Protective effect of quercetin on cadmium-induced oxidative toxicity on germ cells in male mice, *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, **294** (3), 520 (2011).
6. Timofeyeva S. N., Kadikov I. R., Khaybullin R. R. [The effect of zinc on weight gain, biochemical parameters and metal content in organs under the influence of cadmium chloride], *Vestnik Mariyskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Sel'skokhozyaystvennyye nauki. Ekonomicheskiye nauki»*, **6**, 1 (21), 59 (2020). (in Russ.)
7. Adaikpoh M. A., Orhue N. E. J. Cadmium-induced hepatorenal-toxicity in rats: Possible ameliorative effect of Talinum triangulare, *NISEB Journal*, **12** (1), 21 (2020).
8. Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **238** (3), 215 (2009).
9. Olajide J. E., Sanni M., Achimugu O. J., Suleiman M. S., Jegede E. R., Sheneni V. D. Effect of methanol extract of *Trema orientalis* leaf on some biochemical and histopathological indices of wistar albino rats with cadmium-induced-hepatotoxicity, *Scientific African*, **10**, e00568 (2020).
10. Shur P. Z., Fokin V. A., Novoselov V. G. [On the issue of assessing the permissible daily intake of cadmium with food], *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*, **12** (273), 30 (2015). (in Russ.)

11. Sajjad S., Malik H., Farooq U., Rashid F., Nasim H., Tariq S., Rehman S. Cadmium chloride toxicity revisited: effect on certain andrological, endocrinological and biochemical parameters of adult male rabbits, *Physiological research*, **63** (4), 505 (2014).
12. Rajesh M. G., Latha M. S. Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Kamilari, a polyherbal formulation, *J Ethnopharmacol*, **91** (1), 99 (2004).
13. Toppo R., Roy B. K., Gora R. H., Baxla S. L., Kumar P. Hepatoprotective activity of *Moringa oleifera* against cadmium toxicity in rats, *Vet World*, **8** (4), 537 (2015).
14. Cheraghi E., Roshanaei K. The protective effect of curcumin against aluminum chloride-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats, *Pharm Biomed Res.*, **5** (1), 11 (2019).
15. El Shater A. E. R. A., Ali R. A. Effect of Selenium and Bee Pollen Against Immunotoxicity and Hepatotoxicity Induced by Cadmium in Male Albino Rats, *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. Physiology and Molecular Biology*, **11** (2), 1 (2019).
16. Eldutar E., Kandemir F. M., Kucukler S., Caglayan C. Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant-antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: an experimental and biochemical study, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **31** (11), e21960 (2017).
17. Abdel-Moneim A. E., Dkhil M. A., Al-Quraishy S. The redox status in rats treated with flaxseed oil and lead-induced hepatotoxicity, *Biol. Trace Elem. Res.*, **143** (1), 457 (2011).
18. Poosa M., Vanapatla S. R. Protective effect of *Antigonon leptopus* (Hook et. Arn) in cadmium induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats, *Clinical Phytoscience*, **6** (1), 1 (2020).
19. Ansar S., Iqbal M. Protective effect of diallylsulphide against mercuric chloride-induced hepatic injury in rats, *Hum. Exp. Toxicol.*, **35** (12), 1305 (2016).
20. Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C., Esche V., Brandenburg P., Reich A., Groneberg D. A. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health, *J Occup Med Toxicol.*, **22** (1), 1 (2006).
21. Lovasová E., Rácz O., Cimbaláková I., Nováková J., Dombrovský P., Ništiar F. Effects of chronic low-dose cadmium exposure on selected biochemical and antioxidant parameters in rats, *J Toxicol Environ Health Part A.*, **76** (17), 1033 (2013).
22. Tchounwou P. B., Yedjou C. G., Patlolla A. K., Sutton D. J. Heavy metal toxicity and the environment, *Molecular, clinical and environmental toxicology*, **1**, 133 (2012).
23. Al-Kahtani M., Morsy K. Ameliorative effect of selenium nanoparticles against aluminum chloride-induced hepatorenal toxicity in rats, *Environmental Science and Pollution Research*, **26** (31), 32189 (2019).
24. Abdel-Moneim A. E., Othman M. S., Mohmoud S. M., El-Deib K. M. Pomegranate peel attenuates aluminum-induced hepatorenal toxicity, *Toxicology Mechanisms and Methods*, **23** (8), 624 (2013).