



Зиятдинова М.М., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Фазлыева А.С.,
Каримов Д.Д., Кудояров Э.Р.

Анализ экспрессии генов *MT1* и *ZIP1* в печени крыс при хроническом отравлении хлоридом кадмия

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

Введение. Кадмий — это токсичный тяжёлый металл, оказывающий разрушительное воздействие на большинство систем органов. После абсорбции кадмий транспортируется по всему организму, в большинстве своём связываясь с белками металлотионеинами. Считается, что механизмы кадмий-индуцированной трансформации возникают в результате нарушения цинкзависимых клеточных процессов. Это связано со структурным и физическим сходством между цинком и кадмием. Больше половины поступившего кадмия депонируется в печени и почках, оставшаяся часть распределяется по остальным органам и их системам.

Материалы и методы. Всего в эксперименте были использованы 40 белых аутбредных крыс обоих полов массой тела 170–230 г, сформированных в 4 опытные группы по 10 особей в каждой, в зависимости от дозы вводимого токсиканта. В качестве материалов исследования использовали образцы тканей печени, в гомогенате которых определяли количественное содержание Cd и Zn, а также уровень мРНК генов *MT1* и *ZIP1*.

Результаты. Было установлено, что наиболее выраженная активность гена *MT1* в тканях печени была достигнута при введении животным хлорида кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($2,69 \pm 0,37$; $p = 0,017$), в то время как кратность экспрессии гена *ZIP1* показала максимальное значение уровня транскриптов при минимальной дозе токсина ($2,7 \pm 0,37$; $p = 0,007$). Также было показано, что наибольшую концентрацию цинка в печёночной ткани наблюдали при введении хлорида кадмия в дозе 0,1 мг/кг ($33,84 \pm 0,53$; $p < 0,001$), а концентрация кадмия увеличивалась наряду с повышением дозы токсиканта ($0,0049 \pm 0,0003$; $0,0203 \pm 0,0024$; $0,664 \pm 0,007$; $0,76 \pm 0,0089$).

Заключение. Таким образом, комплексное изучение экспрессии генов металлотионеинов и транспортёров цинка может быть использовано в качестве биомаркера отравления кадмием и его соединениями.

Ключевые слова: хроническая интоксикация; хлорид кадмия; экспрессия; концентрация; металлотионеины; транспортёры цинка; цинк; кадмий

Для цитирования: Зиятдинова М.М., Валова Я.В., Мухаммадиева Г.Ф., Фазлыева А.С., Каримов Д.Д., Кудояров Э.Р. Анализ экспрессии генов *MT1* и *ZIP1* в печени крыс при хроническом отравлении хлоридом кадмия. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(11): 1298–1302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1298-1302>

Для корреспонденции: Зиятдинова Мунира Мунировна, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: munira.munirovna@yandex.ru

Участие авторов: Зиятдинова М.М. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Валова Я.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Мухаммадиева Г.Ф., Фазлыева А.С., Каримов Д.Д., Кудояров Э.Р. — сбор и обработка материала. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

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

Финансирование. Бюджетная тема в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Заключение биоэтической комиссии ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»: проведённые исследования выполнены в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся в научных целях.

Поступила: 20.05.2021 / Принята к печати: 28.09.2021 / Опубликовано: 30.11.2021

Munira M. Ziatdinova, Yana V. Valova, Guzel F. Mukhammadiyeva, Anna S. Fazlieva,
Denis D. Karimov, Eldar R. Kudoyarov

Analysis of *MT1* and *ZIP1* gene expression in the liver of rats with chronic poisoning with cadmium chloride

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

Introduction. Cadmium is a toxic heavy metal with devastating effects on most organ systems. After absorption, cadmium is transported throughout the body, primarily by binding to proteins by metallothioneins. It is believed that the mechanisms of cadmium-induced transformation arise due to the disruption of zinc-dependent cellular processes. This part is due to the structural and physical similarities between zinc and cadmium. More than half of the incoming cadmium is deposited in the liver and kidneys. The rest part is distributed throughout other organs and their systems.

Materials and methods. In total, 40 white outbred rats of both sexes weighing 170–230 g were used in the experiment; they were formed into four experimental groups of 10 animals each, depending on the dose of the injected toxicant. Liver tissue samples were used as research materials, in the homogenate of which the quantitative content of Cd and Zn was determined, as well as the mRNA level of the *MT1* and *ZIP1* genes.

Results. It was found that the most pronounced activity of the *MT1* gene in liver tissues was achieved when animals were administered cadmium chloride at a dose of 0.1 mg/kg (2.69 ± 0.37 ; $p = 0.017$), while the multiplicity of expression of the *ZIP1* gene showed the maximum value of the level of transcripts with the minimum dose of toxin (2.70 ± 0.37 ; $p = 0.007$). It was also revealed that the highest concentration of zinc in the liver tissue was observed with the introduction of cadmium chloride at a dose of 0.1 mg/kg (33.84 ± 0.53 ; $p < 0.001$), and the concentration of cadmium increased along with an increase in the dose of the toxicant ($0,0049 \pm 0,0003$; $0,0203 \pm 0,0024$; $0,664 \pm 0,007$; $0,76 \pm 0,0089$).

Conclusion. Thus, a comprehensive study of the expression of genes for metallothioneins and zinc transporters can be used as a biomarker of poisoning with cadmium and its compounds.

Keywords: chronic intoxication; cadmium chloride; expression; concentration; metallothioneins; zinc transporters; zinc; cadmium

For citation: Ziatdinova M.M., Valova Ya.V., Mukhammadiyeva G.F., Fazlieva A.S., Karimov D.D., Kudoyarov E.R. Analysis of *MT1* and *ZIP1* gene expression in the liver of rats with chronic poisoning with cadmium chloride. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(11): 1298–1302. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-11-1298-1302> (In Russ.)

For correspondence: *Munira M. Ziatdinova*, Junior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with an experimental laboratory of laboratory animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation. E-mail: munira.munirovna@yandex.ru

Information about the authors:

Ziatdinova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959> Valova Ya.V., <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>
 Mukhammadiyeva G.F., <https://orcid.org/0000-0002-7456-4787> Fazlieva A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791>
 Karimov D.D., <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> Kudoyarov E.R., <https://orcid.org/0000-0002-2092-1021>

Contribution: *Ziatdinova M.M.* – the concept and design of the study, the collection and processing of material, statistical processing, writing text; *Valova Ya.V.* – collection and processing of the material; *Mukhammadiyeva G.F., Fazlieva A.S., Karimov D.D., Kudoyarov E.R.* – collection and processing of the material. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version

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

Acknowledgement. The budget topic within the sectoral program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing

Conclusion of the bioethical commission: the study was approved by the bioethical commission of the “Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology”, carried out per the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), the directive of the European Parliament and the Council of the European Union 2010/63 / EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Received: May 20, 2021 / Accepted: September 28, 2021 / Published: November 30, 2021

Введение

Кадмий (Cd) является одним из наиболее мощных и опасных загрязнителей окружающей среды. Это природный токсикант, вызывающий многочисленные неблагоприятные последствия для здоровья человека и млекопитающих [1]. Угроза здоровью, создаваемая Cd, всё чаще признаётся государственными учреждениями, медицинскими работниками и широкой общественностью [2]. Длительное воздействие Cd может оказывать пагубное влияние на многие системы органов человека, что, как следствие, приводит к нарушению нормального функционирования организма. Интоксикация Cd приводит к повреждению почек, печени, нарушению работы опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем, а также к ухудшению зрения и слуха [3]. Наряду с сильными тератогенными и мутагенными эффектами хроническое воздействие Cd может вызвать структурные и функциональные нарушения в работе репродуктивной системы [4–6]. К тому же появляется всё больше данных, подтверждающих пагубное влияние Cd на иммунную, эндокринную и центральную нервную системы [7, 8].

Cd влияет на клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и другие клеточные события. Cd может легко проникать в организм и проходить в цитоплазму через кальциевые каналы клеточной мембраны. Затем он связывается с внутриклеточными молекулами и накапливается в клетке, вызывая нарушение метаболизма. Высокие уровни Cd в клетке связываются с глутатионом, сульфгидрильными растворимыми белками и металлотионинами (MT).

Cd вызывает перекисное окисление мембранных липидов, деградацию системы антиоксидантной защиты, способствует возникновению процессов воспаления, нарушению структуры белков и окислению нуклеиновых кислот, а также негативно влияет на механизм репарации ДНК. Хотя прямое взаимодействие Cd с ДНК минимально, оно может действовать опосредованно через эпигенетические механизмы, вызывая нестабильность генома. Cd – это очень мощный токсичный металл, который косвенно способствует образованию свободных радикалов кислорода, таких как супероксид (O_2^-), гидроксил (OH^-), оксид азота (NO) и пероксид водорода (H_2O_2) [9, 10].

При высоком уровне окислительного стресса система антиоксидантной защиты перегружается избыточным количеством активных форм кислорода (АФК), что в конечном итоге приводит к нарушению работы митохондрий и, как следствие, к гибели клеток [11].

В дополнение к своим цитотоксическим эффектам Cd является доказанным канцерогеном человека. Он был признан канцерогеном первой категории Международным агентством по изучению рака и Национальной токсикологической программой. Многочисленные эпидемиологические исследования связывают длительное воздействие кадмия с раком лёгких, мочевого пузыря, молочной, предстательной и поджелудочной желёз [12–15].

Считается, что механизмы кадмий-индуцированной трансформации возникают в результате нарушения цинкзав-

исимых клеточных процессов. Это связано со структурным и физическим сходством между цинком (Zn) и Cd. Zn играет жизненно важную роль в клетках. Он связывается примерно с 10% белков в протеоме человека, является кофактором для более чем 300 ферментов и необходим для функционирования порядка 2000 факторов транскрипции. Дефицит Zn вызывает задержку роста, иммунную дисфункцию, когнитивные нарушения, нарушения обмена веществ и бесплодие. Уровни Zn регулируются в большинстве своём через деятельность специфических транспортёров цинка. Транспортёры цинка млекопитающих происходят из двух основных семейств – семейства SLC30 (ZnT) и семейства SLC39 (ZIP). ZIP-транспортёры в настоящее время идентифицированы на всех филогенетических уровнях, и в геноме человека кодируется 14 ZIP-транспортёров, кодируемых генами *SLC39A1-SLC39A14* [16].

Белки SLC39A являются белками переноса ионов тяжёлых металлов и широко встречаются в различных тканях. Они в основном распределяются на плазматической мембране для поглощения и повышения доступности цитоплазматического Zn. Аномальная экспрессия белков семейства SLC39A приводит к нарушению клеточного метаболизма Zn, что, как было доказано, связано с раком лёгких, поджелудочной железы и раком шейки матки [17].

Металлотионеины (MT) – это группа низкомолекулярных (~ 7 кДа) внутриклеточных металлосвязывающих белков с высоким содержанием остатков цистеина (30%) и отсутствием ароматических аминокислот. Благодаря богатому содержанию тиоловых групп MT связывают ряд микроэлементов, включая кадмий, ртуть, платину и серебро, а также защищают клетки и ткани от токсичности тяжёлых металлов [18].

MT играют роль в гомеостазе, контроле и детоксикации тяжёлых металлов; есть данные, указывающие на то, что MT обладают способностью поглощать активные метаболиты кислорода, особенно гидроксильный радикал. Эти вещества, которые непрерывно вырабатываются при нормальном аэробном метаболизме, могут стать вредными в ситуациях дисбаланса с эндогенными антиоксидантами, вызывая повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и ферментов, что приводит к разрушению клеток, хромосомным aberrациям и канцерогенезу. Ряд исследований продемонстрировали наличие или усиленный синтез MT в быстро пролиферирующих нормальных, регенерирующих и раковых клетках [19].

MT могут индуцироваться рядом эндогенных и экзогенных стимулов, включая глюкокортикоиды, интерфероны, интерлейкины, прогестероны, эндотоксины витамина D₃, тяжёлые металлы, гормоны, цитокины, лекарственные препараты [20].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что клетки с низким уровнем внутриклеточного MT более восприимчивы к повреждению ДНК и апоптотической гибели в ответ на воздействие стимуляторов окислительного стресса, тогда как предшествующая индукция MT, по-видимому, обеспечивает клеточную защиту.

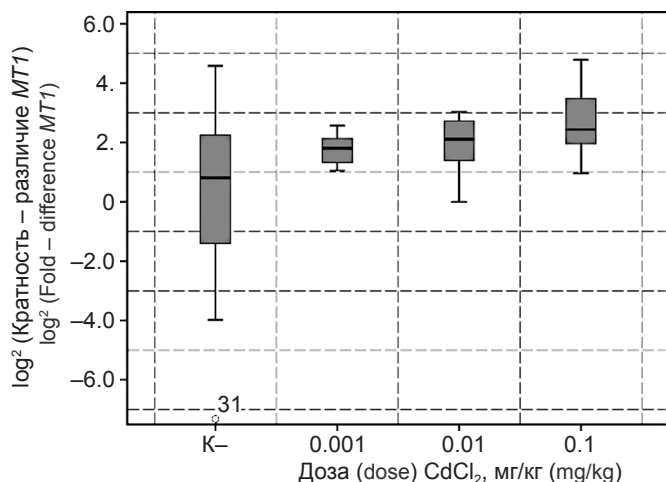


Рис. 1. Кратность экспрессии гена *MT1* в печени крыс при хроническом отравлении CdCl_2 .

Fig. 1. Multiplicity of *MT1* gene expression in the liver of rats with chronic CdCl_2 poisoning.

MT регулируют внутриклеточную концентрацию ионов цинка и других металлов. Сверхэкспрессия MT может влиять на транскрипцию, репликацию и синтез белка, что может объяснить, почему сверхэкспрессия MT ассоциируется с опухолями высокой степени злокачественности [21].

Цель данного исследования – изучить активности генов *MT1* и *ZIP1* в печени крыс при хроническом отравлении хлоридом кадмия.

Материалы и методы

Всего в эксперименте использованы 40 белых аутбредных крыс обоих полов массой тела 170–230 г, сформированных в 4 опытные группы по 10 особей в каждой, в зависимости от дозы вводимого токсиканта. Условия содержания и кормления были одинаковы для всех групп животных. При уходе за животными, питании и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Опытным группам животных один раз в сутки в течение 2 мес перорально вводили водный раствор хлорида кадмия, содержащий 0,001; 0,01 и 0,1 мг кадмия на 1 кг массы тела. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Кусочки печени сразу после декапитации животных и их вскрытия замораживали жидким азотом и заливали ExtractRNA (ЗАО «Евроген»). Тотальную РНК экстрагировали в соответствии с инструкциями производителя. Очищенную РНК, выделенную из печеночной ткани каждой крысы, подвергали обратной транскрипции с помощью обратной транскриптазы MMLV и праймеров олиго-dT (кат. № SK021, «Евроген», Москва, Россия). Анализ экспрессии генов проводили методами ПЦР в реальном времени на приборе Rotor-Gene (QIAGEN, Германия) с использованием олигонуклеотид-специфических праймеров (Eurogene), содержащих интеркалирующий краситель SYBR Green (кат. № PB025S, «Евроген», Москва, Россия). Конструирование праймеров qPCR проводили с помощью программы PrimerQuest Tool (Integrated DNA Technologies, США). Нормализацию уровня экспрессии проводили с использованием гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*). Статистический анализ выполняли с использованием програм-

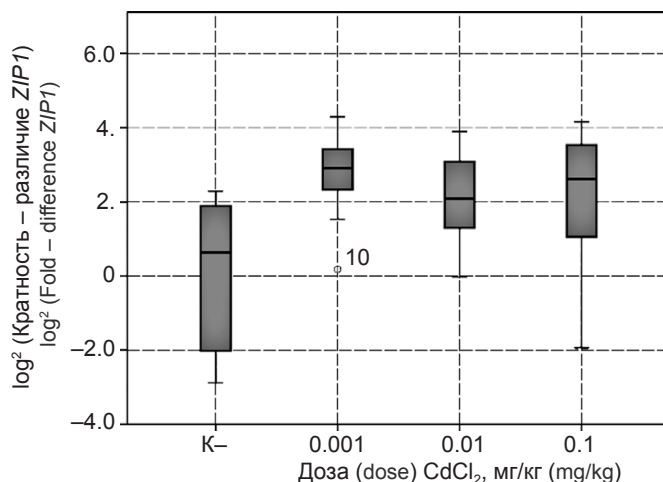


Рис. 2. Кратность экспрессии гена *ZIP1* в печени крыс при хроническом отравлении CdCl_2 .

Fig. 2. Multiplicity of *ZIP1* gene expression in the liver of rats with chronic CdCl_2 poisoning.

мы SPSS 19.0 (IBM, США). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Различия между группами определяли с помощью критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты

Нами был проведен анализ активности генов *MT1* и *ZIP1* в тканях печени крыс после 2 мес интоксикации разными дозами хлорида кадмия. Оценка кратности экспрессии гена *MT1* выявила статистически значимые различия между группами ($F = 3,55$; $p = 0,024$; рис. 1). После длительного воздействия хлорида кадмия отмечали плавное дозозависимое повышение уровня транскриптов исследуемого гена ($0 \pm 1,1$; $1,75 \pm 0,16$; $2 \pm 0,3$; $2,69 \pm 0,37$). Однако уровня значимости различий с контрольной группой достигло сравнение лишь группы с дозой введения токсиканта в концентрации 0,1 мг/кг ($p = 0,017$).

Анализ экспрессии гена *ZIP1* в печеночной ткани в ответ на интоксикацию хлоридом кадмия также выявил статистически значимые различия между группами ($F = 4,45$; $p = 0,009$; рис. 2). В группе с минимальной дозой затравки (0,001 мг/кг) отмечался существенный подъем уровня транскриптов гена *ZIP1*, что достоверно превышало значение, полученное в контрольной группе ($0 \pm 0,65$; $2,7 \pm 0,37$; $p = 0,007$). Дальнейшее повышение дозы хлорида кадмия до концентраций 0,01 и 0,1 мг/кг привело к незначительному снижению кратности экспрессии гена *ZIP1*, однако уровня статистической значимости данные показатели не достигли ($0 \pm 0,65$; $2,01 \pm 0,43$; $p = 0,063$; $0 \pm 0,65$; $1,94 \pm 0,68$; $p = 0,078$ соответственно).

Наряду с анализом активности генов *MT1* и *ZIP1* мы также исследовали содержание Cd и Zn в тканях печени после длительного воздействия CdCl_2 в разных дозировках. В ходе экспериментального отравления CdCl_2 было показано, что динамика концентрации Cd в печени достигла статистически значимых различий между группами ($F = 66,54$; $p < 0,001$; рис. 3). Было отмечено, что с повышением дозы вводимого токсиканта увеличивалось и содержание Cd в печеночной ткани ($0,0049 \pm 0,0003$; $0,0203 \pm 0,0024$; $0,664 \pm 0,007$; $0,76 \pm 0,0089$ мг/кг). Стоит отметить, что уровня значимости достигло сравнение группы животных, получавших CdCl_2 в дозе, равной 0,1 мг/кг, с животными, которым было введено 0,001 мг/кг CdCl_2 , и с группой контроля ($p < 0,001$).

Анализ содержания Zn в печени в ответ на интоксикацию CdCl_2 выявил статистически значимые различия между группами ($F = 26,56$; $p < 0,001$; рис. 4). Систематическое

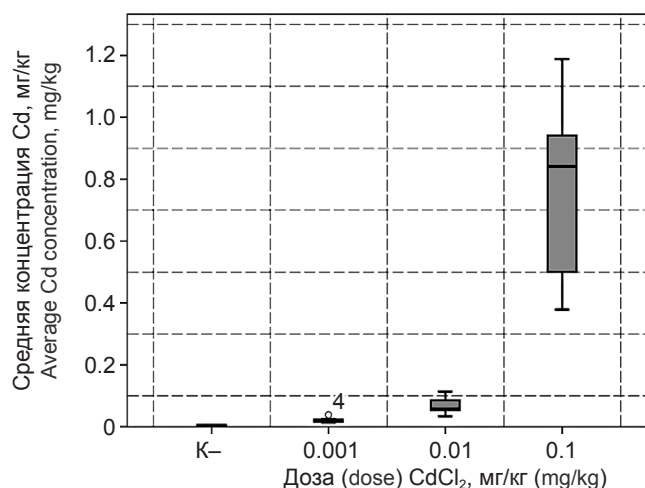


Рис. 3. Уровень содержания Cd в печени крыс при хроническом отравлении CdCl₂.

Fig. 3. The Cd content in the liver of rats with chronic CdCl₂ poisoning.

введение токсиканта в дозе 0,001 мг/кг привело к снижению количества Zn по сравнению с показателями группы контроля ($29,44 \pm 0,72$; $26,37 \pm 0,31$; $p = 0,005$). Увеличение дозы CdCl₂ до 0,01 мг/кг вызвало рост количества Zn, сопоставимый с показателями контроля, однако данные изменения не достигли уровня статистической значимости ($28,89 \pm 0,75$; $p = 0,917$). Последующее повышение дозы токсиканта привело к достоверному увеличению концентрации цинка в тканях печени ($33,84 \pm 0,53$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Известно, что Cd стимулирует выработку свободных радикалов и приводит к окислительному разрушению липидов, белков и ДНК, инициируя различные патологические состояния у людей и животных. Воздействие Cd, как острое, так и хроническое, связано с повышенным перекисным окислением липидов в различных тканях, таких как лёгкие, мозг, почки, печень и кости. Cd также может вызвать нарушение работы иммунной, нервной и репродуктивной систем [22].

Сложность и многообразие функций, выполняемых печенью, повышают вероятность её контакта с различными токсическими факторами. Есть данные, подтверждающие, что печень является одним из основных органов-мишеней при остром или высокодозированном воздействии кадмия, а хроническая интоксикация данным ксенобиотиком может стать следствием канцерогенеза в печени. Поглощение Cd в печени имеет решающее значение для развития общей токсичности для организма, вызванного этим тяжёлым металлом. Примерно половина Cd при длительной интоксикации быстро накапливается в печени, что приводит к снижению доступности Cd для таких органов, как почки и тестикулы, которые более чувствительны к его токсическому действию [23–27].

В проведённом нами эксперименте содержание количества Cd в печёночной ткани увеличивалось с повышением дозы вводимого токсиканта, что говорит о постепенном кумулятивном характере данного металла. Поскольку во всех группах наблюдалось дозозависимое повышение уровня Cd, можно предположить, что даже низкие концентрации хлорида кадмия при систематическом отравлении приводят к угнетению системы антиоксидантной защиты, при котором данные адаптивные механизмы не обеспечивают в полной мере выведение Cd из организма. Полученные нами данные согласуются с теми, что были выявлены в работе Вyoung-Мок Kim и соавт., где содержание Cd

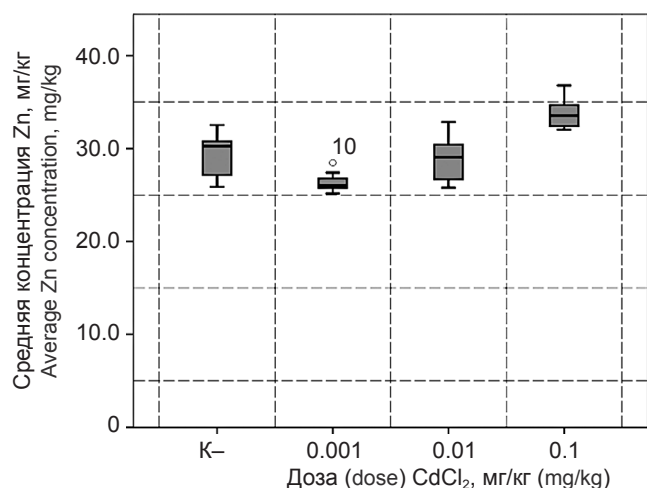


Рис. 4. Уровень содержания Zn в печени крыс при хроническом отравлении CdCl₂.

Fig. 4. The Zn content in the liver of rats with chronic CdCl₂ poisoning.

в печени после 8 нед интоксикации хлоридом кадмия значительно превышало количество данного металла, обнаруженное в группе контроля [28].

Сложность и многообразие функций, которые выполняют МТ, зависят от их внутриклеточного распределения или компартментализации, а также от типа ткани, в которой синтезируются эти белки. Поскольку считается, что МТ индуцируются в тканях в ответ на воздействие Cd и участвуют в его метаболизме и детоксикации, уровень экспрессии МТ в тканях и их выведение из организма должны отражать неблагоприятное воздействие данного металла [29].

Изучая кратность экспрессии гена *MT1* в ответ на хроническое воздействие хлорида кадмия, мы наблюдали, что выраженность его активности зависела от дозы вводимого нами токсиканта. Есть множество данных, подтверждающих участие МТ в реакции организма на воздействие Cd, и данные исследования демонстрируют индуцированную Cd экспрессию МТ как *in vitro*, так и *in vivo* [30–32]. Это даёт возможность использовать отдельные изоформы МТ в качестве специфических высокочувствительных биомаркеров отравления Cd и его соединений.

Сообщается, что МТ работают совместно с транспортёрами цинка ZIP1, поддерживая клеточную концентрацию Zn и его внутриклеточное распределение за счёт экспрессии и функциональной активности данных белков. Cd и Zn обладают весьма сходными свойствами, и было показано, что Cd может заменять Zn в цинк-содержащих белках и ферментах. Это может нарушить нормальное функционирование клетки, прямо или косвенно влияя на процессы, вовлечённые в регуляцию экспрессии генов и поддержание целостности генома [33]. Всё больше данных свидетельствует о том, что Zn играет важную роль в качестве антиоксиданта и защищает клеточные компоненты от окисления. Zn является одним из важнейших питательных факторов, влияющих на метаболизм и токсичность тяжёлых металлов, в том числе Cd. Кроме того, повышенная продукция свободных радикалов или повышенное окислительное повреждение могут происходить в ответ на дефицит цинка [34].

При нормальных условиях транспортёр ZIP1 сосуществует с высоким уровнем содержания цинка. Отклонения от нормального уровня цинка приводят к дисфункциональным и цитотоксическим эффектам [35, 36].

Анализируя активность гена *ZIP1* и уровень содержания Zn, мы наблюдали, что при повышенной экспрессии гена *ZIP1* количество Zn было понижено по сравнению со

значением, полученным в группе контроля, что может быть связано с блокировкой высвобождения Zn и снижением его внутриклеточной концентрации. Однако дальнейшее повышение дозы хлорида кадмия привело к увеличению содержания Zn. Мы предполагаем, что при дозе токсиканта 0,1 мг/кг кадмия в печени становится достаточно много, что даже при замене Zn на Cd в белках его конечная концентрация остаётся высокой, чтобы вызвать клеточный ответ в виде активации генов *ZIP1* и *MT1*.

Заключение

Таким образом, комплексное изучение изменения экспрессии генов металлотионеинов и транспортёров цинка может служить биомаркером интоксикации кадмием, а возможность индукции металлотионеинов различными химическими соединениями и металлами может применяться при коррекции лечения и для профилактики токсического отравления ксенобиотиками.

Литература / References

- Hu X., Chandler J.D., Park S., Liu K., Fernandes J., Orr M., et al. Low-dose cadmium disrupts mitochondrial citric acid cycle and lipid metabolism in mouse lung. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 131: 209–17. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.005>
- Garrett S.H., Clarke K., Sens D.A., Deng Y., Somji S., Zhang K.K. Short- and long-term gene expression variation and networking in human proximal tubule cells when exposed to cadmium. *BMC Med. Genomics.* 2013; 6(Suppl. 1): S2. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-6-s1-s2>
- Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G., Carocci A., Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(11): 3782. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113782>
- Marettová E., Marettá M., Legáth J. Toxic effects of cadmium on testis of birds and mammals: a review. *Anim. Reprod. Sci.* 2015; 155: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.01.007>
- Massányi P., Uhrin V., Toman R., Pivko J., Lukáč N., Forgács Z., et al. Ultrastructural changes of ovaries in rabbits following cadmium administration. *Acta Vet. Brno.* 2005; 74(1): 29–35. <https://doi.org/10.2754/avb200574010029>
- Kumar S., Sharma A. Cadmium toxicity: Effects on human reproduction and fertility. *Rev. Environ. Health.* 2019; 34(4): 327–38. <https://doi.org/10.1515/reveh-2019-0016>
- Jeong E.M., Moon C.H., Kim C.S., Lee S.H., Baik E.J., Moon C.K., et al. Cadmium stimulates the expression of ICAM-1 via NF-kappaB activation in cerebrovascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 320(3): 887–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.218>
- Shagirtha K., Muthumani M., Prabu S.M. Melatonin abrogates cadmium induced oxidative stress related neurotoxicity in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15(9): 1039–50.
- Turley A.E., Zagorski J.W., Kennedy R.C., Freeborn R.A., Bursley J.K., Edwards J.R., et al. Chronic low-level cadmium exposure in rats affects cytokine production by activated T cells. *Toxicol. Res. (Camb.)* 2019; 8(2): 227–37. <https://doi.org/10.1039/c8tx00194d>
- Unsal V., Dalkıran T., Çiçek M., Köllükçü E. The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review. *Adv. Pharmaceut. Bull.* 2020; 10(2): 184–202. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.023>
- Iftode A., Drăghici G.A., Macaşoi I., Marcovici I., Coricovac D.E., Dragoi R., et al. Exposure to cadmium and copper triggers cytotoxic effects and epigenetic changes in human colorectal carcinoma HT-29 cells. *Exp. Ther. Med.* 2021; 21(1): 100. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9532>
- Wang M., Wang J., Sun H., Han S., Feng S., Shi L., et al. Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice: histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals. *Int. J. Nanomedicine.* 2016; 11: 2319–28. <https://doi.org/10.2147/IJN.S103489>
- Martinez-Zamudio R., Ha HC. Environmental epigenetics in metal exposure. *Epigenetics.* 2011; 6(7): 820–7. <https://doi.org/10.4161/epi.6.7.16250>
- Buha A., Wallace D., Matovic V., Schweitzer A., Oluic B., Micic D., et al. Cadmium exposure as a putative risk factor for the development of pancreatic Cancer: three different lines of evidence. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 1981837. <https://doi.org/10.1155/2017/1981837>
- Luevano J., Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2014; 33(3): 183–94. <https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.2014011075>
- Eide D.J. The SLC39 family of metal ion transporters. *Pflügers. Arch.* 2004; 447(5): 796–800. <https://doi.org/10.1016/j.pam.2012.05.011>
- Wang P., Zhang J., He S., Xiao B., Peng X. SLC39A1 contribute to malignant progression and have clinical prognostic impact in gliomas. *Cancer Cell Int.* 2020; 20(1): 573. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01675-0>
- Kondo Y., Woo E.S., Michalska A.E., Choo K.H., Lazo J.S. Metallothionein null cells have increased sensitivity to anticancer drugs. *Cancer Res.* 1995; 55(10): 2021–3.
- Janssen A.M., van Duijn W., Kubben F.J., Griffioen G., Lamers C.B., van Krieken J.H., et al. Prognostic significance of metallothionein in human gastrointestinal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(6): 1889–96.
- Smith P.J., Wiltshire M., Furon E., Beattie J.H., Errington R.J. Impact of overexpression of metallothionein-1 on cell cycle progression and zinc toxicity. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2008; 295(5): C1399–408. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00342.2008>
- Thirumoorthy N., Manisenthil Kumar K.T., Shyam Sundar A., Panayappan L., Chatterjee M. Metallothionein: an overview. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(7): 993–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i7.993>
- Hosohata K., Mise N., Kayama F., Iwanaga K. Augmentation of cadmium-induced oxidative cytotoxicity by pioglitazone in renal tubular epithelial cells. *Toxicol. Ind. Health.* 2019; 35(8): 530–6. <https://doi.org/10.1177/0748233719869548>
- Saedi S., Jafarzadeh Shirazi M.R., Totonchi M., Zamiri M.J., Derakhshanfar A. Effect of prepupal exposure to CdCl₂ on the liver, hematological, and biochemical parameters in female rats; an experimental study. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 194(2): 472–81. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01800-9>
- Mezyska M., Brzóska M.M. Review of polyphenol-rich products as potential protective and therapeutic factors against cadmium hepatotoxicity. *J. Appl. Toxicol.* 2019; 39(1): 117–45. <https://doi.org/10.1002/jat.3709>
- Rikans L.E., Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2000; 14(2): 110–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-0461\(2000\)14:2<110::aid-jbt7>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-0461(2000)14:2<110::aid-jbt7>3.0.co;2-j)
- 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>
- El-Refaey A.I., Eissa F.I. Histopathology and cytotoxicity as biomarkers in treated rats with cadmium and some therapeutic agents. *Saudi J. Biol. Sci.* 2013; 20(3): 265–80. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2013.02.004>
- Kim B.M., Lee S.Y., Jeong I.H. Influence of squid liver powder on accumulation of cadmium in serum, kidney and liver of mice. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2013; 18(1): 1–10. <https://doi.org/10.3746/pnf.2013.18.1.001>
- Lu J., Jin T., Nordberg G., Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes from cadmium-exposed workers. *Cell Stress. Chaperones.* 2001; 6(2): 97–104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC434396/>
- Boonprasert K., Ruengwearayut R., Aunpad R., Satarug S., Nangbangchang K. Expression of metallothionein isoforms in peripheral blood leukocytes from Thai population residing in cadmium-contaminated areas. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2012; 34(3): 935–40. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.08.002>
- Yamada H., Koizumi S. Lymphocyte metallothionein-mRNA as a sensitive biomarker of cadmium exposure. *Ind. Health.* 2001; 39(1): 29–32. <https://doi.org/10.2486/indhealth.39.29>
- Yang C.C., Lin C.I., Lee S.S., Wang C.L., Dai C.Y., Chuang H.Y. The association of blood lead levels and renal effects may be modified by genetic combinations of Metallothionein 1A 2A polymorphisms. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 9603. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66645-y>
- McNeill R.V., Mason A.S., Hodson M.E., Catto J.W.F., Southgate J. Specificity of the Metallothionein-1 response by cadmium-exposed normal human urothelial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(6): 1344. <https://doi.org/10.3390/ijms20061344>
- Costello L.C., Franklin R.B. A comprehensive review of the role of zinc in normal prostate function and metabolism; and its implications in prostate cancer. *Arch. Biochem. Biophys.* 2016; 611: 100–12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.04.014>
- Gaither L.A., Eide D.J. The human ZIP1 transporter mediates zinc uptake in human K562 erythroleukemia cells. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(25): 22258–64. <https://doi.org/10.1074/jbc.m101772200>
- Franklin R.B., Ma J., Zou J., Guan Z., Kukoyi B.I., Feng P., et al. Human ZIP1 is a major zinc uptake transporter for the accumulation of zinc in prostate cells. *J. Inorg. Biochem.* 2003; 96(2–3): 435–42. [https://doi.org/10.1016/s0162-0134\(03\)00249-6](https://doi.org/10.1016/s0162-0134(03)00249-6)