

УДК 613.6:615.9

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ПОЧЕК ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХЛОРИДА КАДМИЯ

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

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия

В условиях нарастающего техногенного загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами актуальной становится проблема их поступления в организм и влияния на биологические процессы. Одним из наиболее токсичных металлов-поллютантов является кадмий (Cd). Отравления солями кадмия вызывают широкий спектр неблагоприятных последствий для здоровья людей и животных. Металл отличается длительным периодом выведения, способен вступать в реакции с различными биополимерами и имеет сродство к мембранным структурам клеток, в том числе почек. Механизмы нефротоксичности кадмия сопряжены с эффектами метаболизма, биотрансформации и последующей экскреции, поэтому измерение концентрации биохимических параметров почек может быть использовано для определения степени повреждения органа, вызванного тяжелым металлом. Цель работы: оценить функциональное состояние почек по изменению концентрации в сыворотке крови лабораторных животных мочевой кислоты, мочевины и креатинина после 3-месячного перорального воздействия хлорида кадмия. 3 группам белых аутбредных крыс вводили водный раствор поллютанта в следующих дозах: 0,001, 0,01 и 0,1 мг/кг. Показаны изменения концентрации основных биохимических показателей функциональной целостности почек. Установленное увеличение уровня мочевой кислоты, креатинина и значительное повышение концентрации мочевины в сыворотке крови крыс указывает на формирование патологических изменений в почечных клубочках. На наш взгляд, кадмий в зависимости от дозы индуцирует прогрессирующее повреждение проксимальных канальцев и вызывает развитие нефротоксичности. Токсическое воздействие тяжелого металла кадмия на почки остается серьезной проблемой общественного здравоохранения и требует дальнейшего тщательного изучения.

Ключевые слова: тяжелые металлы, кадмий, лабораторные животные, почки, мочевая кислота, мочевина, креатинин, сыворотка крови.

Для цитирования: Смолянкин Д.А., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Фазлыева А.С., Зиатдинова М.М., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Репина Э.Ф. Изучение изменений биохимического профиля почек лабораторных животных, индуцированных воздействием хлорида кадмия. Медицина труда и экология человека. 2021;2:72-82

Для корреспонденции: Смолянкин Денис Анатольевич, младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», smolyankin.denis@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>, 8(347) 255-19-48.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2021-10206>

THE STUDY ON BIOCHEMICAL CHANGES IN CADMIUM CHLORIDE-INDUCED LABORATORY ANIMAL KIDNEYS

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

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

Under the conditions of ever increasing technogenic environmental pollution with heavy metals, the problem of their penetrating into the body and impacting on biological processes is getting relevant.

Cadmium is considered to be one of the most toxic metals - pollutants. Cadmium salts poisoning causes a wide range of adverse effects on human and animal health.

Metal is known to have a long elimination period. It is capable to react with diverse biopolymers and to have an affinity for the membrane cellular structures, including the kidneys. The mechanisms of cadmium nephrotoxicity are associated with the effects of metabolism, biotransformation and subsequent excretion; therefore, the measurement of the concentration of kidney biochemical parameters can be used to determine the level of the organ damage caused by a heavy metal. Purpose of the study is to assess the functional state of the kidneys by changing the concentration of uric acid, urea and creatinine in the blood serum of laboratory animals after 3-month oral exposure to cadmium chloride. An aqueous solution of the pollutant at the doses of 0.001 mg / kg, 0.01 mg / kg and 0.1 mg / kg was administered to three groups of white outbred rats. Changes in the concentration of the main biochemical indicators of the functional kidney integrity have been shown. The determined increase in the level of uric acid, creatinine, and a significant increase in the urea concentration in rat blood serum indicate the occurrence of pathological changes in the renal glomeruli. Cadmium, depending on the dose, in our view, induces progressive damage to the proximal tubules and causes the development of nephrotoxicity.

Kidney cadmium toxicity remains a serious public health challenge and requires further careful study.

Keywords: heavy metals, cadmium, laboratory animals. kidneys, uric acid, urea, creatinine, blood serum.

Citation: Smolyankin D.A., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Fazlyeva A.S., Ziatdinova M.M., Baigildin S.S., Karimov D.O., Repina E.F. The study on biochemical changes in cadmium chloride-induced laboratory animal kidneys. *Occupational health and human ecology.* 2021: 2:72-82.

Correspondence: Denis A. Smolyankin, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology. smolyankin.denis@yandex.ru.

Financing: The study had no financial support.

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2021-10206>

В условиях нарастающего техногенного загрязнения окружающей среды экотоксикантами все более актуальной становится проблема их поступления в организм и влияния на биологические процессы [1]. Тяжелые металлы (ТМ) являются широко распространенной группой токсических веществ, многие из которых вызывают поражение даже в следовых дозах [2]. На сегодняшний день в связи с активным развитием промышленного сектора происходит накопление ТМ в окружающей среде, выявлена их способность встраиваться в различные белковые структуры, что приводит к патологическим изменениям в организме животных и человека [3]. В отличие от органических загрязняющих веществ, подвергающихся разложению, тяжелые металлы способны лишь перераспределяться между природными средами [4].

Одним из наиболее токсичных среди металлов-загрязнителей является кадмий (Cd) [5]. Огромное количество людей ежедневно подвергается патогенному воздействию данного ксенобиотика через атмосферный воздух, питьевую воду, продукты питания, промышленные материалы и потребительские товары. Кроме того, оксид кадмия (CdO), который является высокобиодоступной формой металла, присутствует в сигаретном дыме [6].

Отравления солями кадмия вызывают широкий спектр неблагоприятных последствий для здоровья людей и животных [7,8]. Было установлено, что на фоне хронической интоксикации наблюдается замедление роста и развития экспериментальных животных, изменение клинико-биохимических показателей крови, а также морфофункциональные нарушения внутренних органов [9]. Металл отличается длительным периодом выведения, так как способен вступать в реакции с различными биополимерами и имеет сродство к мембранным структурам клеток, особенно почек и печени [10].

Поскольку клетки печени не поглощают комплекс кадмия с белками, он транспортируется из желудочно-кишечного тракта непосредственно в почки, где накапливается вследствие отсутствия специфического механизма выведения [11, 12]. Далее Cd генерирует активные формы кислорода (АФК), которые вызывают окислительный стресс, воспаление, запрограммированную гибель клеток и дисфункцию клубочков, повреждение проксимальных канальцев. В то же время кадмий индуцирует процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), который считается основным фактором его негативного влияния на мембранозависимую функцию, что увеличивает уязвимость почек к отравлению поллютантом [13]. В дальнейшем механизмы нефротоксичности сопряжены с эффектами метаболизма, биотрансформации и последующей экскреции тяжелого металла. Поэтому измерение концентрации биохимических параметров почек может быть использовано для определения степени повреждения органа, вызванного химическим соединением, задолго до того, как проявятся наблюдаемые гистологические изменения [14].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего эксперимента явилась оценка функционального состояния почек лабораторных животных по изменению уровня в сыворотке крови мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина после 3-месячного перорального воздействия хлорида кадмия (CdCl₂) в различных дозах.

Материалы и методы. Манипуляции с лабораторными животными проводились с соблюдением правил, изложенных в «Европейской конвенции по защите позвоночных

животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986).

Исследование выполнено на белых беспородных крысах (n=40) с массой тела 180-270 г, содержащихся в стандартных условиях экспериментальной клиники лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Животные получали сухой сбалансированный корм и воду в режиме *ad libitum*. Перед началом эксперимента с помощью метода случайной выборки крыс разделили на 4 группы по 10 животных (5 самцов и 5 самок) в каждой. Для моделирования хронической интоксикации крысам ежедневно 5 раз в неделю перорально через желудочный зонд вводили водный раствор хлорида кадмия в течение 3 месяцев в следующих дозах: 0,001, 0,01 и 0,1 мг/кг. Доза 0,001 мг/кг относительно сопоставима с референтной величиной при пероральном поступлении Cd в организм с водой (0,00055 мг/кг/сут) и аналогичным показателем при пероральном поступлении металла с продуктами питания (0,001 мг/кг/сут), установленными Агентством по охране окружающей среды США. Дозы 0,01 и 0,1 мг/кг были соответственно в 10 и 100 раз больше, для оценки токсикологического эффекта. Детали дизайна исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

Группа	Контрольное вещество, токсикант	Доза вводимого вещества, мг/кг
К-	Дистиллированная вода	Эквиобъемно
I	CdCl ₂	0,001
II	CdCl ₂	0,01
III	CdCl ₂	0,1

Спустя 3 месяца животные были выведены из эксперимента путем мгновенной декапитации. На биохимическом анализаторе «Stat Fax 3300» («Awareness Technology», USA) оценивали функциональное состояние почек по изменению концентрации в сыворотке крови мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина с применением 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. Почки являются органом-мишенью токсичности тяжелых металлов, в том числе Cd, так как способны фильтровать, реабсорбировать и концентрировать двухвалентные ионы. В ходе настоящего исследования было показано, что почечные функциональные маркеры, мочева кислота, мочевины и креатинин в сыворотке крови, были увеличены у крыс, получавших водный раствор хлорида кадмия в различных дозах (табл. 2). Экспериментальные дозы были выбраны на основании наших пилотных исследований как вызывающие неблагоприятные сдвиги некоторых биохимических показателей состояния организма, но не индуцирующие тяжелой интоксикации с летальным исходом. Следует добавить, что тенденция повышения изучаемых параметров биохимического профиля почек лабораторных крыс, согласуется с рядом работ [15, 16], в которых авторы отмечают, что воздействие Cd на подопытных животных приводит к повреждению почечных канальцев и нарушению скорости клубочковой фильтрации. Характерно, что сбои в выделительной функции органа являются причиной накопления эндогенных отходов, токсикантов и ксенобиотиков в организме. Нефротоксическое действие кадмия отмечено также в исследовании Almeer et al. [17].

Таблица 2

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

Показатели	Группа животных			
	K-	I	II	III
МК, мкмоль/л	112,5±	157,4±	151,9±	173,3±
	±4,0	±6,2*	±5,1*	±8,3*
Мочевина, ммоль/л	3,3±0,4	11,4±0,6*	13,4±0,4*	9,5±0,3*
Креатинин, ммоль/л	61,3±5,9	76,6±5,9	72,0±4,9	68,8±5,6

* - статистически значимая разница между животными групп K- и I, II, III; $p < 0,001$.

Мочевая кислота (МК) является основным продуктом пуриновых нуклеотидов, аденозина и гуанозина. Повышенное образование пуринов, которые являются необходимыми веществами для образования МК, как правило, наблюдается в результате разрушения нуклеиновых кислот, поскольку кадмий вызывает расщепление ДНК [18]. При анализе средних значений уровня МК в экспериментальных группах показаны статистически значимые различия ($F=17,9$; $p=0,001$). Выявлено статистически значимое увеличение концентрации показателя в I, II и III группах крыс относительно контроля на 39,9% ($p=0,001$), 35,0% ($p=0,001$) и 54,0% ($p=0,001$) соответственно (рис. 1), что свидетельствует о выраженных изменениях метаболизма МК при введении высоких доз кадмия. Данные результаты позволяют предположить, что увеличение концентрации МК, мощного поглотителя пероксинитрита, в сыворотке крови экспериментальных животных, отражает реакцию

организма на повышенное производство эндогенных форм кислорода, индуцированное токсикантом.

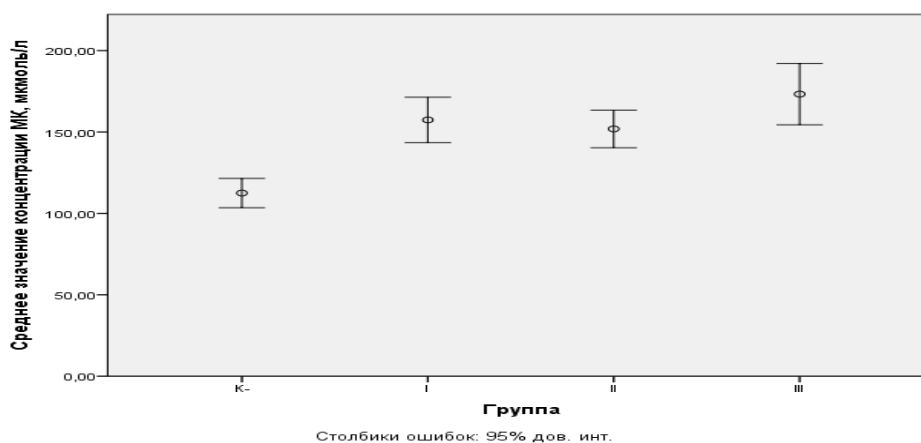


Рис. 1. Изменение концентрации МК в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия

При исследовании других почечных показателей - мочевины и креатинина - получены следующие результаты. При анализе средних значений мочевины во всех группах были выявлены статистически значимые различия ($F=109,1$; $p=0,001$), а именно увеличение концентрации параметра в 3,5, 4,1 и 2,9 раза соответственно, по сравнению с группой отрицательного контроля (рис. 2). Данные изменения уровня мочевины свидетельствовали о выраженном поражении почек после введения $CdCl_2$ во всех трех дозах. Возможно, что кадмий, ингибируя включение аминокислот в белки, вызывает повышение уровня исследуемого биохимического показателя.

Обычно мочевина считается основным почечным маркером, который увеличивается при остром характере повреждения органа. В свою очередь, повышение уровня креатинина происходит, когда нарушена большая часть функции почек [19]. В применении к данному положению наше исследование продемонстрировало, что концентрация креатинина в сыворотке крови была существенно увеличена в трех группах на 25,0, 17,5 и 12,2% соответственно, по сравнению с контрольной группой (рис. 3). Следует отметить, что значительное повышение содержания креатинина определялось уже при введении минимальной дозы хлорида кадмия. По нашему убеждению, основная причина метаболических расстройств обусловлена нефротоксическим действием кадмия, что подтверждено выводами ряда исследователей [20, 21].

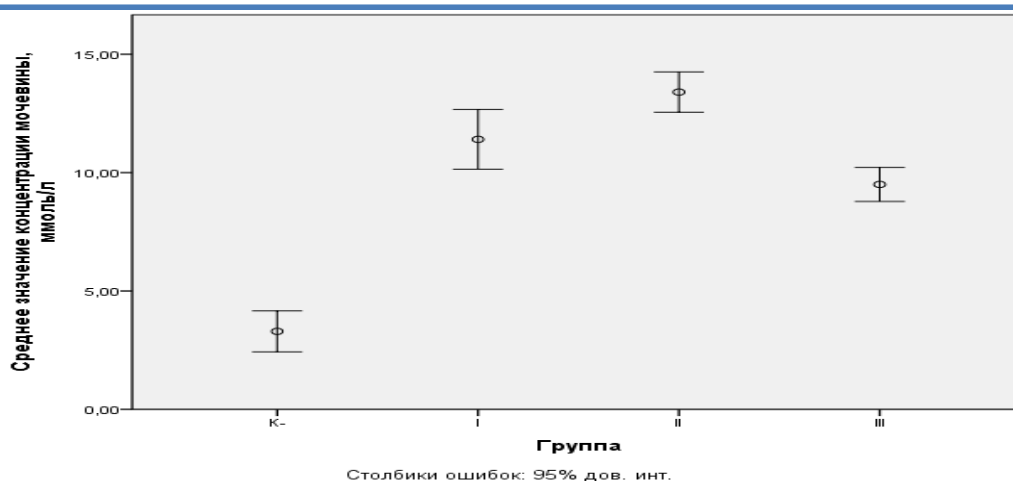


Рис. 2. Изменение концентрации мочевины в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия

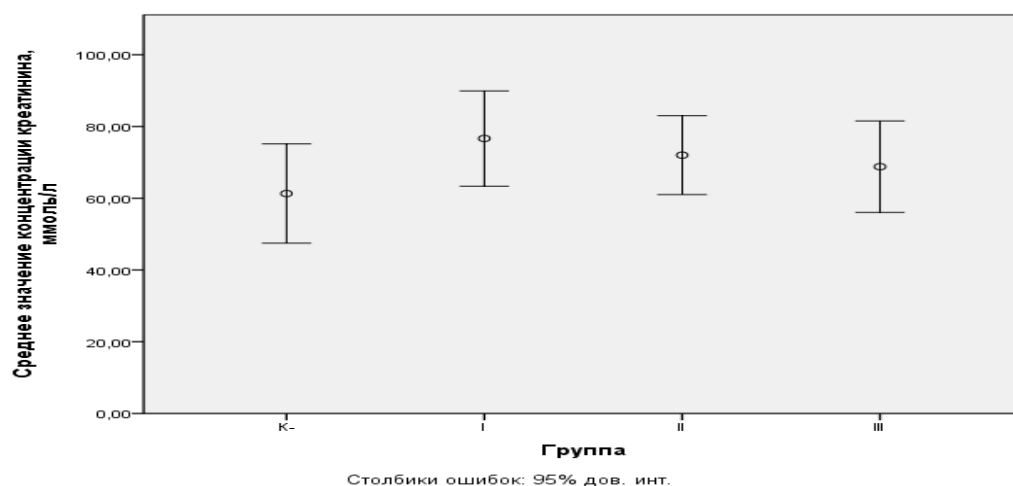


Рис. 3. Изменение концентрации креатинина в зависимости от дозы воздействия хлорида кадмия

Заключение. Как следует из данных литературы, тяжелые металлы биоаккумулируются преимущественно в почечном эпителии, вызывая серьезные повреждения тканей, и обуславливают развитие нефротоксичности [22]. В настоящей работе показаны изменения уровня основных биохимических показателей функции почек экспериментальных животных при пероральном введении хлорида кадмия в дозах 0,001, 0,01 и 0,1 мг/кг. В ходе исследования было установлено увеличение уровня мочевой кислоты ($p=0,001$), креатинина и значительное повышение концентрации мочевины ($p=0,001$) в сыворотке крови крыс, получавших внутрижелудочно $CdCl_2$, по сравнению с отрицательным контролем, что указывает на формирование прогрессирующих патологических изменений в почечных клубочках и канальцах. В работе Ghumman et al. [23] было отмечено, что кадмий индуцирует повреждение проксимальных канальцев из-за их высокой реабсорбционной

активности. Важно подчеркнуть, что наиболее выраженные изменения уровня мочевой кислоты определялись при введении высокой дозы кадмия, обусловленные активацией процессов перекисного окисления липидов, индуцированных металлом. В то же время значительное повышение уровня мочевины и креатинина определялось уже при введении минимальной дозы хлорида кадмия. На наш взгляд, основная причина метаболических расстройств обусловлена нефротоксическим действием поллютанта.

Таким образом, токсическое воздействие экотоксикантов на почки, в том числе кадмия, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения и требует дальнейшего тщательного изучения.

Список литературы:

1. Рубченков П.Н., Захарова Л.Л., Жоров Г.А., Обрывин В.Н. Прогнозирование безопасности продукции животноводства при загрязнении кормов радионуклидами и тяжелыми металлами. Ветеринария, зоотехния и биотехнология 2014; 3: 46-52.
2. Гонохова М.Н., Онищук А.А., редакторы. Сравнительная характеристика нефротоксического действия кадмия, никеля и цинка. Актуальные вопросы ветеринарии. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней факультета ветеринарной медицины ИВМиБ; Омск; 2020.
3. Шилина В.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р. Изменение уровня агрессивности крыс на фоне интоксикации солями тяжелых металлов. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология и химия. 2013; 4: 106-14.
4. Дорожкин В.И., Павленко Г.И., Бричко Н.А., Павлова Н.С., Дроздов Д.А. Влияние L-цистеина на накопление кадмия и свинца в организме белых крыс. Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2020; 3: 378-83.
5. Сагдеев Д.Р., Тимофеева С.Н., Вафин И.Ф., Майорова Е.Н. Применение янтарной кислоты и модифицированного бентонита для профилактики отравления животных тяжелыми металлами. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2020; 243(3): 215-8.
6. Ахполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2020; 27(1): 55-61.
7. Rafati Rahimzadeh M., Kazemi S., Moghadamnia A.A. Cadmium toxicity and treatment: an update. *Casp J Intern Med* 2017; 8(3):135-45.
8. Satarug S, Vesey D.A., Gobe G.C. Kidney cadmium toxicity, diabetes and high blood pressure: The Perfect Storm. *Tohoku J Exp Med* 2017;241(1):65-87.
9. Шуралаев Э.А., Валеева А.Р., Мукминов М.Н. Кадмий-индуцированные изменения свойств микобактерий металлов. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2016; 226: 177-81.
10. Дерхо М.А. Особенности депонирования кадмия в организме птиц при экспериментальной интоксикации. Образование и наука в современных реалиях 2017; 1: 20-3.

11. Vervaet B.A., D'Haese P.C., Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2017;10(6):747-58.
12. Micali A., Pallio G., Irrera N., Marini H., Trichilo V., Puzzolo D., et al. Flavocoxid, a natural antioxidant, protects mouse kidney from cadmium-induced toxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2018;1:1-16.
13. Elkhadragy M.F., Al-Olayan E.M., Al-Amiery A.A., Moneim A.E.A. Protective effects of *Fragaria ananassa* extract against cadmium chloride-induced acute renal toxicity in rats. *Biological trace element research* 2018;181(2):378-87.
14. 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* 2020;10:e00568.
15. Abdel-Moneim A.E., Dkhil M.A., Al-Quraishy S. The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats. *J. Hazard. Mater* 2011;194: 250-5.
16. Embaby E., Marghani B.H., Elghareeb M.M., Elmetwally M.A., Abu-Heakal N. Protective effect of L-arginine against renal damage induced by cadmium and lead intoxication in rats. *Kafrelsheikh Vet Medical Journal* 2020;17(1):1-5.
17. Almeer R.S., Al-Basher G.I., Alarifi S., Alkahtani S., Ali D., Abdel-Moneim A.E. Royal jelly attenuates cadmium-induced nephrotoxicity in male mice. *Sci Rep* 2019;9(1):1-12.
18. Waheeb A.I., Ali L.H. Garlic extract and honey as potential protective agents against cadmium-induced Nephrotoxicity in male rats. *EurAsian Journal of BioSciences* 2020;14(2):5019-26.
19. Sadek K.M., Lebda M.A., Abouzed T.K., Nasr S.M., Shoukry M. Neuro- and nephrotoxicity of subchronic cadmium chloride exposure and the potential chemoprotective effects of selenium nanoparticles. *Metabolic brain disease* 2017; 32(5): 1659-73.
20. Akinyemi A.J., Onyebueke N., Faboya O.A., Onikanni S.A., Fadaka A. Olayide I. Curcumin Inhibits Adenosine Deaminase and Arginase Activities in Cadmium-Induced Renal Toxicity in Rat Kidney. *Journal of Food and Drug Analysis* 2017; 25: 438-46.
21. Dardouri K., Haouem S., Gharbi I., Sriha B., Haouas Z., El-Hani A., et al. Combined effects of Cd and Hg on liver and kidney histology and function in Wistar rats. *J Agric Chem Environment* 2016; 5:159-69.
22. Ogunleye G.S., Fagbohun O.F., Babalola O.O. *Chenopodium ambrosioides* var. *ambrosioides* leaf extracts possess regenerative and ameliorative effects against mercury-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Industrial Crops and Products* 2020; 154:112723.
23. Ghumman N.A., Naseem N., Latif W., Nagi A.H. Dose-Dependent Morphological Changes of Cadmium Chloride on Kidney of Albino Mice. *Biomedica* 2018;34(4):254.

References:

1. Rubchenkov P.N., Zakharova L.L., Zhorov G.A., Obryvin V.N. Forecasting the safety of livestock products in case of contamination of feed with radionuclides and heavy metals. *Veterinary, Animal Science and Biotechnology*. 2014; 3: 46-52.
2. Gonokhova M.N., Onischuk A.A., editors. Comparative characteristics of the nephrotoxic effects of cadmium, nickel and zinc. *Topical issues of veterinary medicine. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference dedicated to the 100th anniversary of the*

- Department of Veterinary Microbiology, Infectious and Invasive Diseases of the Faculty of Veterinary Medicine, ICMB; Omsk; 2020.
3. Shilina V.V., Korenyuk I.I., Khusainov D.R. Changes in the level of aggressiveness of rats against the background of intoxication with heavy metal salts. *Scientific notes of the Crimian Vernadskiy Federal University. Biology and Chemistry* 2013; 4: 106-14.
 4. Dorozhkin V.I., Pavlenko G.I., Brichko N.A., Pavlova N.S., Drozdov D.A. The effect of L-cysteine on the accumulation of cadmium and lead in the body of white rats. *Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology* 2020; 3: 378-83.
 5. Sagdeev D.R., Timofeeva S.N., Vafin I.F., Mayorova E.N. The use of succinic acid and modified bentonite for the prevention of animal poisoning with heavy metals. *Scientific notes of the Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine.* 2020; 243 (3): 215-8.
 6. Akhpolova V.O., Brin V.B. Modern concepts of the kinetics and pathogenesis of the toxic effects of heavy metals (literature review). *New Medical Technologies Bulletin* 2020; 27 (1): 55-61.
 7. Rafati Rahimzadeh M., Kazemi S., Moghadamnia A.A. Cadmium toxicity and treatment: an update. *Casp J Intern Med* 2017;8(3):135-45.
 8. Satarug S, Vesey D.A., Gobe G.C. Kidney cadmium toxicity, diabetes and high blood pressure: The Perfect Storm. *Tohoku J Exp Med* 2017;241(1):65-87.
 9. Shuralaev E.A., Valeeva A.R., Mukminov M.N. Cadmium-induced changes in the properties of mycobacterium metals. *Scientific notes of the Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine.* 2016; 226: 177-81.
 10. Derkho M.A. Features of the deposition of cadmium in the body of birds during experimental intoxication. *Education and science in modern realities* 2017; 1: 20-3.
 11. Vervaet B.A., D'Haese P.C., Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J* 2017;10(6):747-58.
 12. Micali A., Pallio G., Irrera N., Marini H., Trichilo V., Puzzolo D., et al. Flavocoxid, a natural antioxidant, protects mouse kidney from cadmium-induced toxicity. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2018;1:1-16.
 13. Elkhadragey M.F., Al-Olayan E.M., Al-Amiery A.A., Moneim A.E.A. Protective effects of *Fragariaananassa* extract against cadmium chloride-induced acute renal toxicity in rats. *Biological trace element research* 2018;181(2):378-87.
 14. Olajide J.E., Sanni M., Achimugu O.J., Suleiman M.S., Jegede E.R., Sheneni V.D. Effect of methanol extract of *Tremaorientalis* leaf on some biochemical and histopathological indices of wistar albino rats with cadmium-induced-hepatotoxicity. *Scientific African* 2020;10:e00568.
 15. Abdel-Moneim A.E., Dkhil M.A., Al-Quraishy S. The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats. *J. Hazard. Mater* 2011;194:250-5.
 16. Embaby E., Marghani B.H., Elghareeb M.M., Elmetwally M.A., Abu-Heakal N. Protective effect of L-arginine against renal damage induced by cadmium and lead intoxication in rats. *Kafrelsheikh Vet Medical Journal* 2020;17(1):1-5.
 17. Almeer R.S., Al-Basher G.I., Alarifi S., Alkahtani S., Ali D., Abdel-Moneim A.E. Royal jelly attenuates cadmium-induced nephrotoxicity in male mice. *Sci Rep* 2019;9(1):1-12.
 18. Waheeb A.I., Ali L.H. Garlic extract and honey as potential protective agents against cadmium-induced Nephrotoxicity in male rats. *EurAsian Journal of BioSciences* 2020;14(2):5019-26.

19. Sadek K.M., Lebda M.A., Abouzed T.K., Nasr S.M., Shoukry M. Neuro-and nephrotoxicity of subchronic cadmium chloride exposure and the potential chemoprotective effects of selenium nanoparticles. *Metabolic brain disease* 2017;32(5):1659-73.
20. Akinyemi A.J., Onyebueke N., Faboya O.A., Onikanni S.A., Fadaka A. Olayide I. Curcumin Inhibits Adenosine Deaminase and Arginase Activities in Cadmium-Induced Renal Toxicity in Rat Kidney. *Journal of Food and Drug Analysis* 2017;25:438-46.
21. Dardouri K., Haouem S., Gharbi I., Sriha B., Haouas Z., El-Hani A., et al. Combined effects of Cd and Hg on liver and kidney histology and function in Wistar rats. *J AgricChem Environment* 2016;5:159-69.
22. Ogunleye G.S., Fagbohun O.F., Babalola O.O. *Chenopodiumambrosioides* var. *ambrosioides* leaf extracts possess regenerative and ameliorative effects against mercury-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Industrial Crops and Products* 2020;154:112723.
23. Ghumman N.A., Naseem N., Latif W., Nagi A.H. Dose-Dependent Morphological Changes of Cadmium Chloride on Kidney of Albino Mice. *Biomedica* 2018;34(4):254.

Поступила/Received: 26.02.2021

Принята в печать/Accepted: 26.04.2021