

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-193-200>
УДК 616-099-092.9:577.121.7

Метаболические и функциональные нарушения у крыс при кадмиевой интоксикации и их патогенетическая коррекция

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Гармаш О.Ю.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), 363110, Российская Федерация, РСО-Алания, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1

Аннотация

Введение. Актуальность проведенного исследования обусловлена высокой распространенностью заболеваний, вызываемых воздействием вредных веществ, таких как кадмий, который представляет собой экологическую и профессиональную опасность. Моделирование интоксикационного синдрома у животных и разработка стратегий его коррекции позволяют выявить эффективные методы профилактики и терапии, что особенно важно для борьбы с токсическими воздействиями и предотвращения развития тяжелых патологий печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования: изучение механизмов влияния кадмия сульфата на характер изменений метаболических и функциональных показателей крови и органов и их патогенетическая коррекция.

Материал и методы. Интоксикационный синдром был смоделирован на 65 крысах экспозицией сульфатом кадмия 1 мг/кг массы тела внутримышечно. После создания систематической ежедневной интоксикации длительностью 30 дней внутримышечно инъецировали L-аргинин (10 мг/кг массы тела животного) и внутривенно кудесан (10 мг/кг массы тела).

Результаты. Примененные лекарственные средства оказали тормозящее действие на активность оксидативного стресса, понизили уровень диальдегида малоната в крови, в корковом и мозговом слоях ренальной ткани по сравнению с результатами, свидетельствующими об интоксикации кадмием. Выраженность липопероксидации была снижена и в паренхиме печени. Одновременно выявлена положительная динамика активности антиоксидантной системы (АОС) и повышение активности супероксиддисмутазы (СОД), а также суммарных метаболитов оксида азота (NOx). Использование корректирующих лекарственных средств (L-аргинина и кудесана) обеспечило более низкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) при возрастании уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Со стороны основных процессов мочеобразования показано повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), транспорта воды и натрия в канальцах почек вследствие более высокой активности Na, К-АТФ-азы в корковом, мозговом слоях почек. Снижение содержания малонового диальдегида (МДА) приводит к повышению концентрации NOx и активности Na, К-АТФ-азы ($r = -0,67, p < 0,05$; $r = -0,69, p < 0,05$). Понижение уровня активности органоспецифических ферментов в плазме крови свидетельствует об улучшении функции печени.

Заключение. Кадмиевая интоксикация характеризуется развитием оксидативного стресса, снижением содержания NOx как основного вазодилатора и повышением уровня атерогенных липопротеинов в плазме крови. Эти биохимические изменения вызвали нарушение микроциркуляторной гемодинамики и функциональной способности почечной и печеночной тканей. Корректирующая терапия введением лекарственных средств (L-аргинина и кудесана) при кадмиевой интоксикации обеспечила эффективное подавление окислительного стресса, позитивную динамику метаболизма ХС и NO. Совокупность этих метаболических показателей при интоксикационном синдроме сопровождалась повышением функциональной способности почек и печени, улучшением показателей основных процессов мочеобразования и снижением уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. Такой подход к патогенетической коррекции открывает перспективы для его клинического применения в области токсикологии и профилактической медицины.

Ключевые слова:	перекисное окисление липидов; интоксикация кадмием; оксид азота; L-аргинин; кудесан; нарушение функции эндотелия сосудов; липидный спектр крови; крысы.
Финансирование:	исследование выполнено без финансовой поддержки грантов, общественных, некоммерческих, коммерческих организаций и структур.

Соответствие этики:	принципам	исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики и Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, одобрено этическим комитетом Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук (протокол № 6 от 26.12.2018 г.).
Для цитирования:		Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Гармаш О.Ю. Фармакологическая коррекция метаболических и функциональных показателей крыс при интоксикационном синдроме. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):193–200. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-193-200

Metabolic and functional disorders in rats with cadmium intoxication and their pathogenetic correction

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Garmash O.Yu.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, 1, Williams str., Mikhailovskoye village, RSO-Alania, 363110, Russian Federation

Abstract

Introduction. The relevance of the study is due to the high prevalence of diseases caused by exposure to harmful substances, such as cadmium, which is an environmental and professional hazard. Modeling the intoxication syndrome in animals and developing strategies for its correction allow us to identify effective methods of prevention and therapy, which is especially important for combating toxic effects and preventing the development of severe pathologies of the liver, kidneys and cardiovascular system.

Aim: To study influence of cadmium sulfate on the changes in metabolic and functional parameters of blood and organs and their pathogenetic correction.

Material and Methods. The intoxication syndrome was modeled on 65 rats, by exposure to cadmium sulfate in an amount of 1 mg/kg of body weight intramuscularly. After creating systematic daily intoxication lasting 30 days, L-arginine (10 mg/kg of animal body weight) was injected intramuscularly and kudesan (10 mg/kg) orally.

Results. The applied drugs had an inhibitory effect on the activity of oxidative stress, decreased the level of malonate dialdehyde in the blood and in the cortex and medulla of the renal tissue, compared with the results indicating cadmium intoxication. The severity of lipid peroxidation was also reduced in the liver parenchyma. At the same time, positive dynamics of the antioxidant system activity and an increase in the activity of SOD, as well as total metabolites of nitric oxide – NOx were revealed. The use of corrective drugs – L-arginine and kudesan provided a lower level of LDL-C with an increase in HDL-C. From the side of the main processes of urine formation, an increase in SCF, water and sodium transport in the renal tubules was shown due to a higher activity of Na, K-ATPase in the cortex and medulla of the kidneys. A negative correlation was found between the decrease in MDA content, the increase in NOx concentration and the activation of Na, K-ATPase ($r = -0.67, p < 0.05$; $r = -0.69, p < 0.05$). A decrease in the activity level of organ-specific enzymes in blood plasma indicates an improvement in liver function.

Conclusion. Cadmium intoxication is characterized by the development of oxidative stress, decreased NOx levels as a major vasodilator, and increased atherogenic lipoprotein levels in the blood plasma. These biochemical changes disrupt microcirculatory hemodynamics and the functional capacity of renal and hepatic tissue. Corrective therapy with the medicinal agents L-arginine and kudesan for cadmium intoxication effectively suppressed oxidative stress and improved cholesterol and nitric oxide metabolism. The combination of these metabolic parameters in the intoxication syndrome was accompanied by increased renal and hepatic function, improved parameters of key urine formation processes, and decreased levels of organ-specific enzymes in the blood plasma. This approach to pathogenetic correction opens up prospects for clinical application in toxicology and preventive medicine.

Keywords:	lipid peroxidation; cadmium intoxication; nitric oxide; L-arginine; kudesan; vascular endothelial dysfunction; blood lipid spectrum; rats.
Funding:	the study was carried out without financial support from grants, public, non-profit, commercial organizations and structures.
Compliance with ethical standards:	the study was carried out in accordance with the principles of good laboratory practice and the European Convention for the Protection of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, and was approved by the Ethics Committee of the Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 6 from 12.26.2018).

For citation:

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Garmash O.Yu. Mechanisms of development of metabolic and functional disorders in intoxication syndrome in rats and their pathogenetic correction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(4):193–200. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-193-200>

Введение

Изучение механизмов негативного влияния ксенобиотиков на биологические системы организма является актуальной медико-биологической проблемой [1]. Среди них особое место занимает кадмий и его соединения, поскольку их хроническое воздействие даже в низких концентрациях оказывает токсическое влияние на различные органы и системы [2, 3]. Следует отметить, что почки обладают высокой чувствительностью к токсическому действию кадмия [4]. Изучение механизмов токсического влияния кадмия на организм, в частности на почечную ткань, имеет решающее значение для разработки эффективной профилактики и лечения кадмий-индуцированных заболеваний. Одним из важнейших аспектов токсичности кадмия является его влияние на синтез гема гемоглобина (Hb) [5, 6], недостаточное образование которого приводит к снижению содержания кислорода в крови, развитию гемической гипоксии и формированию активных форм кислорода (АФК). Ионы кадмия повреждают митохондриальную мембрану, способствуют утечке электронов из дыхательной цепи и образованию супероксид-анион радикала. Одновременно происходит подавление активности ключевых антиоксидантных ферментов, что сопровождается снижением нейтрализации АФК. Активируются НАДФН-оксидаза (NOx) и ксантинооксидаза (ХО), способствующие образованию АФК. Активные радикалы взаимодействуют с различными функциональными группами аминокислот и белков, вызывая их окислительную модификацию. Вторичный продукт перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малоновый диальдегид (МДА) является высокореактивным соединением, вызывает внутримолекулярные и межмолекулярные сшивки белков в структурах клеточной мембраны. Эти изменения происходят и в эндотелии сосудов, включая превращение L-аргинина в асимметричный диметиларгинин (АДМА) – ингибитор экспрессии eNOS и продукции оксида азота (NO) [7].

Кадмий вмешивается и в функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышает секрецию альдостерона. Изменения проницаемости, сопровождающиеся снижением реабсорбции глюкозы, аминокислот, соединений фосфора и бикарбонатов, происходят в канальцевом аппарате почек. Длительный период интоксикации характеризуется нарушением концентрирующей функции почек и снижением количества мочи. В нарушение состояния эндотелия сосудов вмешивается обмен холестерина (ХС): повышение уровня общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Кадмий ингибирует активность ГМГ-КоА-редуктазы, что имеет сходство с действием статинов на синтез ХС и содержание убихинона – компонента дыхательной цепи, что подавляет энергообразование в митохондриях клеток [8]. Таким образом, кадмий в организме оказывает многогранное токсическое действие. Изучение механизмов негативного влияния соединений кадмия служит основанием для разработки способов защиты. В данном аспекте применение кудесана и его комплекса с L-аргинином представляет особый интерес.

Обоснованием применения выбранных препаратов являются их биологические свойства. Кудесан содержит коэнзим Q10, входящий в состав III компонента дыхательной цепи, обладающий энергообразующими и антиоксидантными свойствами. L-аргинин является индуктором (стимулятором) экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и субстратом для образования NO [9]. С учетом указанных свойств препаратов мы считаем адекватным их применение для коррекции нарушений, вызванных кадмиевым интоксикационным синдромом. Следует отметить, что в 2010 г. препарату кудесан присвоено регистрационное удостоверение лекарственного средства.

Цель исследования: изучение механизмов влияния кадмия сульфата на характер изменений метаболических и функциональных показателей крови и органов и их патогенетическая коррекция.

Материал и методы

Исследования проведены на половозрелых крысах линии Wistar весом более 230 г ($n = 65$), выращенных в питомнике НИЦ «Курчатовский» – «ПЛЖ «Рапполово». Условия содержания экспериментальных крыс и проведение опытных исследований соответствовали Правилам проведения работ с ними (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.03.1977 г.). Для изучения механизмов токсичности сульфата кадмия использовали внутримышечное введение данного вещества (1 мг/кг массы животного) продолжительностью в течение месяца [10].

Дизайн исследования: контрольная группа – интактные животные ($n = 20$); 1-я группа – крысы с ежедневным введением сульфата кадмия длительностью 30 дней ($n = 15$); 2-я группа ($n = 15$) – с введением сульфата кадмия + кудесана в растворе внутривентрикулярно (10 мг/кг); в 3-й группе ($n = 15$) на фоне интоксикации сульфатом кадмия крысы получали L-аргинин (10 мг/кг) внутримышечно + кудесан длительностью 30 дней. По окончании моделирования интоксикационного синдрома и нагрузки корректирующими средствами у экспериментальных крыс под золотильным наркозом забирали образцы крови с цитратом, ренальной и печеночной тканей. После проведения центрифугирования плазму забирали, массу эритроцитов 2 раза промывали 0,95% раствором NaCl, затем 1 мл лизировали, в гемолизате исследовали концентрацию диальдегида малоната [13], активность антиоксидантной системы (АОС) – супероксиддисмутазы (СОД) [14]. В плазме крови определяли липопротеиновый профиль: содержание ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, триглицеридов, а также суммарных метаболитов оксида азота (NOx). В образцах нефрона и гепатоцита выявляли содержание МДА. Функциональное состояние почек оценивали по данным основных процессов мочеобразования: скорости клубочковой фильтрации (СКФ), транспорту воды (RH2O%) и натрия (RNA%) в канальцевом аппарате, содержанию в моче ионов Na и K, величине диуреза. Определяли ферментативный профиль Na-транспортирующей системы – активность АТФ-азы, активируемой Na и K. Для проведения расчета показателей мочевыделения применяли расчетные формулы академика Ю.В.

Наточина [15]. Показателем функции печени служили данные об уровне активности трансаминаз: АлАТ, АсАТ, мембранного энзима – ГГТП и экскреторного – щелочной фосфатазы.

Статистическую обработку данных выполняли в программах Microsoft Excel и SPSS STATISTICS. Данные представлены в виде среднего значения (M) \pm стандартной ошибки среднего (m). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Для межгруппового сравнения применяли t -критерий Стьюдента, поскольку выявлено нормальное распределение данных. Статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполняли по методу Пирсона.

Результаты

У экспериментальных крыс на фоне систематической интоксикации длительностью 30 дней, вызванной сульфатом кадмия (1 мг/кг массы тела), происходит нарушение синтеза протопорфирина IX и встраивание в него Fe^{2+} феррохелатазой в митохондриях клеток [5]. Нарушение заключительной реакции синтеза гема сопровождается снижением образования гемоглобина, уровня транспорта кислорода кровью и развитием гемической гипоксии. Недостаточное содержание кислорода вызывает гипоксию в тканях почек и печени, что сопровождается повреждением дыхательной цепи. Происходит утечка электронов из митохондрий, активация реакции Фентона, в которой образуется радикал гидроксила – OH^{\cdot} , являющийся сильным окислителем. Активные радикалы кислорода – $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , H_2O_2 в крови и внутренних органах стимулируют процесс свободнорадикального окисления, являющийся патогенетическим звеном повреждения почек и печени. Результаты исследования демонстрируют возрастание концентрации МДА в крови, ренальной ткани и гепатоцитах у крыс с кадмиевой интоксикацией. Одновременно данные показали торможение активности СОД в крови и возрастание уровней активности каталазы и церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови. Совокупность этих биохимических показателей свидетельствует о развитии оксидативного и карбонильного стресса, оказавших воздействие на эндотелиальные клетки, в которых функционирует eNOS. Превращение L-аргинина в этих условиях в асимметричный диметиларгинин (АДМА) приводит к нарушению образования и функции эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, продукции NO как основного вазодилатора. С другой стороны, АФК инактивируют NO, активируя его взаимодействие с супероксид-анион радикалом и образование пероксинитрита, обладающего выраженным токсическим действием. Следовательно, биохимические процессы, индуцирующие развитие оксидативного стресса в условиях интоксикационного синдрома, особенно образование АДМА (ингибитора экспрессии энзима), вызвали нарушение гемодинамики, развитие гипертензии и патологического процесса – дисфункции эндотелия сосудов. Свой вклад в нарушение продукции NOx внесли изменения в обмене ХС при интоксикации сульфатом кадмия. Согласно полученным данным, отмечается возрастание в плазме крови содержания ОХС, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП (табл. 1).

Повышение окислительных процессов способствует окислительной модификации ЛПНП, что является фактором пре- и атерогенных изменений в эндотелии сосудов. Следует отметить, что окисление апопротеина (ApoB100)

приводит к снижению его аффинности к рецепторам ЛП-частиц в печени и других тканях. Это нарушает утилизацию ХС клетками, и его содержание в плазме крови возрастает. Механизм транспорта L-аргинина к энзиму NO-синтазе ингибируется атерогенными изменениями в эндотелии сосудов. Следовательно, биодоступность субстрата синтеза NOx снижается, преобладание регуляторного влияния на тонус сосудов системной и микроциркуляторной гемодинамики в нефроне оказывается в пользу эндотелина-1.

Кудесан может предотвращать ПОЛ в гидрофобном пространстве цитоплазматических мембран. Происходит ингибирование цепных реакций, образование липидных пероксидов, препятствие продукции липидных радикалов и регенерации восстановленной формы убихинона – убихинола. Он является частью Q-цикла дыхательной цепи, и антиоксидант убихинол постоянно регенерирует. Ингибирование уровня оксидативного стресса является условием восстановления активности тканевого дыхания и синтеза АТФ. В токсических условиях кудесан способствует снижению уровня ОХС, ХС ЛПНП как факторов риска развития дисфункции эндотелия сосудов.

Интоксикационный синдром характеризуется нарушением мочевыделительной способности почек: более низким уровнем СКФ, транспорта воды и натрия в канальцах почек, увеличением натрия в моче. Систематический анализ результатов свидетельствует о более низком уровне клубочковой фильтрации, присутствии ионов натрия в клубочковом аппарате, снижении транспорта воды и натрия, что сопровождается увеличением диуреза и содержания натрия в моче (табл. 2).

Систематическое внутримышечное введение L-аргинина тормозит активность процесса ПОЛ вследствие повышения функциональной активности СОД и увеличения содержания NOx. Введение кудесана внутрижелудочно при интоксикации сульфатом кадмия показало снижение активности оксидативного и карбонильного стресса, характеризующееся более низким содержанием МДА в крови, ренальной и печеночной тканях. В данном механизме следует отметить участие повышения активности СОД в крови, убывание уровней каталазы и ЦП в плазме крови (см. табл. 1).

Также было установлено, что L-аргинин и кудесан положительно влияли на метаболизм ХС: снизилось содержание ОХС, ХС ЛПНП, увеличилось содержание ХС ЛПВП в плазме крови. Одновременно произошло изменение соотношения между ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в пользу последних.

Подавление активности оксидативного стресса, позитивная динамика липидного профиля плазмы крови и повышение содержания NOx способствовали ускорению кровотока в ренальной и печеночной тканях. Эти гемодинамические изменения привели к улучшению функциональных показателей почек и печени. Данные, представленные в таблице 2, демонстрируют достоверное ускорение СКФ, транспорта воды и ионов натрия в канальцах почек, снижение содержания натрия в моче вследствие функциональной активности Na^+ , K^+ -АТФ-азы в корковом и мозговом слоях почек, а также в печени. О восстановлении функции гепатоцита свидетельствует позитивная динамика в липидном профиле крови. Улучшение гидрофобности мембраны гепатоцита обеспечило более низкий уровень в плазме крови трансаминаз: АлАТ, АсАТ, а также ГГТП и щелочной фосфатазы (рис. 1).

Таблица 1. Влияние кудесана и L-аргинина на биохимические показатели крови, тканей почек и печени крыс при интоксикационном синдроме ($M \pm m$)

Table 1. The effect of kudesan and L-arginine on biochemical parameters of blood, kidney and liver tissues of rats with intoxication syndrome ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Сульфат кадмия	Сульфат кадмия + кудесан	Сульфат кадмия + кудесан + L-аргинин
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
МДА, эритроциты, нмоль/мл	4,57 ± 0,04	5,64 ± 0,15 ¹¹¹¹	5,33 ± 0,01 ²	4,67 ± 0,11 ³³³³
МДА, корковое вещество, нмоль/мг белка	1,27 ± 0,11	2,77 ± 0,10 ¹¹¹¹	2,34 ± 0,03 ²²²²	1,34 ± 0,03 ³³³³
МДА, мозговое вещество, нмоль/мг белка	2,77 ± 0,11	4,60 ± 0,16 ¹¹¹¹	3,53 ± 0,02 ²²²²	2,89 ± 0,07 ³³³³
МДА, печень, нмоль/мг белка	1,86 ± 0,11	2,51 ± 0,09 ¹¹	2,15 ± 0,01 ²²²²	1,89 ± 0,01 ³³³³
СОД, эритроциты, усл. ед.	87,60 ± 3,59	64,56 ± 2,23 ¹¹¹¹	69,43 ± 0,03 ²	88,29 ± 3,01 ³³³³
Каталаза, плазма крови, мкат/л	228,17 ± 5,22	287,64 ± 7,31 ¹¹¹¹	277,55 ± 3,23 ²²²²	230,30 ± 6,70 ³³³³
ЦП, плазма крови, мг/л	338,66 ± 10,40	368,90 ± 7,41 ¹¹	372,30 ± 1,90 ²²²²	344,10 ± 5,86 ³³³³
NOx, плазма крови, мкМ	50,95 ± 0,65	30,07 ± 0,29 ¹¹¹¹	40,61 ± 0,10 ²²²²	45,75 ± 0,32 ³³³³
ОХС, ммоль/л	1,88 ± 0,04	3,69 ± 0,17 ¹¹¹¹	3,09 ± 0,08 ²²	2,53 ± 0,01 ³³³³
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,67 ± 0,01	0,46 ± 0,01 ¹¹¹¹	0,60 ± 0,01 ²²²²	0,65 ± 0,01 ³³³
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,17 ± 0,02	2,71 ± 0,02 ¹¹¹¹	2,44 ± 0,05 ²²²²	1,98 ± 0,15 ³³³
<i>n</i>	20	15	15	15

Примечание: МДА – малоновый диальдегид, СОД – супероксиддисмутаза, ЦП – церулоплазмин, NOx – суммарные метаболиты оксида азота, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ¹¹¹¹) – $p < 0,001$, ¹¹) – $p < 0,02$ – достоверность различий между показателями 1-й и контрольной групп. ²²²²) – $p < 0,001$, ²²²) – $p < 0,01$, ²) – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями 2-й и 1-й групп. ³³³³) – $p < 0,001$, ³³³) – $p < 0,01$ – достоверность различий между показателями 3-й и 2-й групп.

Таблица 2. Влияние кудесана и L-аргинина на функциональные показатели тканей почки и печени крыс при интоксикационном синдроме ($M \pm m$)

Table 2. The effect of kudesan and L-arginine on the functional indices of kidney and liver tissues in rats with intoxication syndrome ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Сульфат кадмия	Сульфат кадмия + кудесан	Сульфат кадмия + кудесан + L-аргинин
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
СКФ, мл/ч/100 г	12,18 ± 0,04	10,93 ± 0,02 ¹¹¹¹	11,31 ± 0,02 ²²²²	11,80 ± 0,19 ³³
R_{H_2O} , %	99,41 ± 0,04	98,53 ± 0,08 ¹¹¹¹	98,78 ± 0,08 ²	98,99 ± 0,06 ³
Диурез, мл/ч	0,09 ± 0,01	0,17 ± 0,01 ¹¹¹¹	0,13 ± 0,01 ²²²	0,10 ± 0,01 ³³³
Φ_{Na} , мкмоль/ч/100 г	1658 ± 28,93	1480,30 ± 26,80 ¹¹¹¹	1578 ± 10,30 ²²²	1628 ± 19,30 ³
Экскреция Na, %	9,38 ± 0,26	11,22 ± 0,49 ¹¹¹¹	10,02 ± 0,03 ²²	9,68 ± 0,03 ³³³³
R_{Na} , %	99,49 ± 0,09	91,21 ± 0,05 ¹¹¹¹	98,03 ± 0,04 ²²²²	99,32 ± 0,02 ³³³³
Na, K-АТФ-аза, мкмольPн/мг белка/ч				
почка (корковый слой)	3,13 ± 0,09	1,96 ± 0,04 ¹¹¹¹	2,61 ± 0,09 ²²²²	3,03 ± 0,07 ³³³
почка (мозговой слой)	6,40 ± 0,10	4,70 ± 0,10 ¹¹¹¹	4,02 ± 0,07 ²²²²	5,79 ± 0,02 ³³³³
печень	1,17 ± 0,05	0,86 ± 0,02 ¹¹¹¹	0,95 ± 0,02 ²²²	1,15 ± 0,02 ³³³³
<i>n</i>	20	15	15	15

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, R_{H_2O} – реабсорбция воды, Φ_{Na} – фильтрационный заряд натрия, R_{Na} – реабсорбция натрия. ¹¹¹¹) – $p < 0,001$, ¹¹) – $p < 0,02$ – достоверность различий между показателями 1-й и контрольной групп. ²²²²) – $p < 0,001$, ²²²) – $p < 0,01$, ²) – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями 2-й и 1-й групп. ³³³³) – $p < 0,001$, ³³³) – $p < 0,01$ – достоверность различий между показателями 3-й и 2-й групп.

Недостаток снабжения крови кислородом вызвал гипоксию ренальной ткани, что проявилось уменьшением СКФ, транспорта воды и натрия в канальцах почек и увеличением объема мочеиспускания.

О нарушении функции паренхиматозной ткани печени свидетельствовало повышение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. Выясняя причины этих изменений, в клетках органа была исследована интенсивность процесса ПОЛ и АОС. Кадмиевая интоксикация вызвала ряд метаболических нарушений: повышение содержания МДА в крови, клетках почек и печени, снижение антиоксидантной защиты от действия АФК, дефицит продукции NOx как вазодилатора и внутриклеточного мессенджера, а также повышение уровня атерогенных ЛПНП в плазме крови. Совокупность этих изменений свидетельствует о дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Введение экспериментальным крысам в течение 30 дней при интоксикаци-

онном синдроме корректирующих веществ (L-аргинина и кудесана) привело к снижению активности оксидативного и карбонильного стресса, что и способствовало возрастанию уровня NOx в крови. Примененные вещества оказали позитивное воздействие на метаболизм ХС, вызвали снижение ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП. Более того, кудесан, обладая антиоксидантными свойствами, препятствует окислительной модификации ЛПНП, и его применение улучшает взаимодействие липопротеинов с рецепторами, что обеспечивает их транспорт в клетку. Данные функциональных исследований продемонстрировали положительное воздействие на основные процессы мочеобразования и активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы в корковом и мозговом слоях ренальной ткани. Показателем улучшения функции клеток печени является более низкий уровень в крови активности органоспецифических ферментов: АлАТ, АсАТ, ГГТП и экскреторного фермента – щелочной фосфатазы.

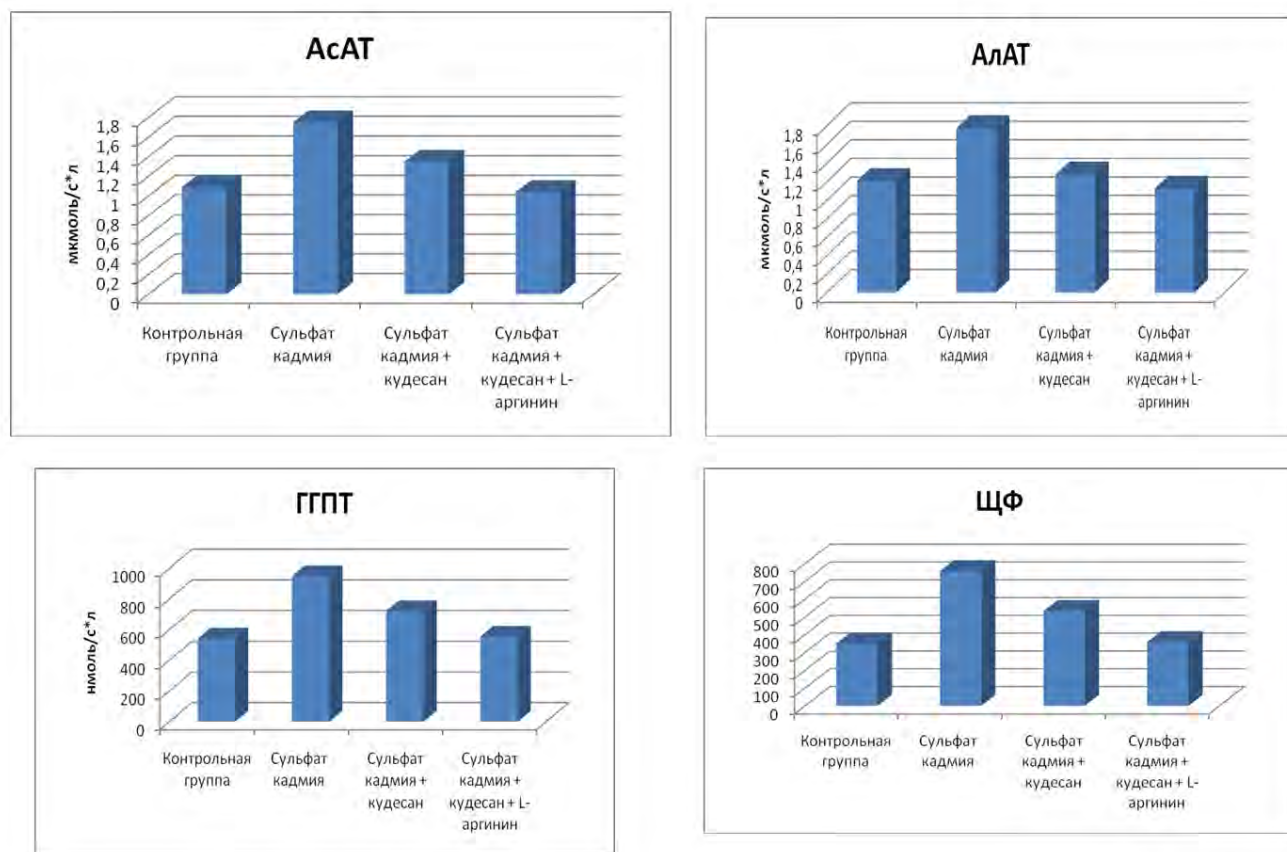


Рис. 1. Влияние фармакологических веществ на уровень активности органоспецифических ферментов в плазме крови при интоксикационном синдроме

Примечание: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, ГГПТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

Fig. 1. The influence of pharmacological substances on the activity level of organ-specific enzymes in blood plasma during intoxication syndrome

Note: ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyltransferase, ALP – alkaline phosphatase.

Обсуждение

Сведения, касающиеся токсических проявлений кадмия и степени нарушения функционального состояния почек, представленные в литературе, не являются исчерпывающими, что и послужило поводом для проведения данного исследования [16, 17].

Одним из ключевых факторов токсического влияния соединений кадмия является его действие на синтез гема гемоглобина. Нарушение многоэтапного процесса завершается недостаточностью фермента феррохелатазы, встраивающей Fe^{2+} в протопорфин-IX [18, 19]. Это приводит к снижению уровня кислорода в крови и его доставки к клеткам органов и систем. Развивается гемическая гипоксия, способствующая образованию АФК и процесса ПОЛ. Первичные продукты ПОЛ превращаются в МДА, который обладает высокой реактивностью, оказывает влияние на молекулярную структуру клеточных мембран. Активации оксидативного и карбонильного стресса способствует и снижение уровня активности ферментов АОС. Эти метаболические изменения вызвали снижение уровня экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, продукции NOx как основного вазодилататора.

Рассматривая механизмы дефицита NO и эндотелиальной дисфункции, необходимо отметить окислительную модификацию L-аргинина и образование АДМА, который выполняет функцию ингибитора уровня экспрес-

сии eNOS. Более того, в механизме снижения образования NO участвует нарушение обмена ХС: возрастание содержания ОХС и атерогенных ЛПНП. Окислительная модификация ЛПНП способствует нарушению их взаимодействия со своими рецепторами и повышению их содержания в плазме крови.

В этих условиях ЛП-частицы взаимодействуют со скавенджер-рецепторами макрофагов: моноцитов, нейтрофилов, что способствует атерогенезу. В экспериментальных условиях с культурой клеток макрофагов человека показана способность МДА модифицированных ЛП-частиц связываться со скавенджер-рецепторами. Проведенный сопоставительный анализ результатов исследования с данными литературы вносит ясность в механизмы регуляции метаболизма ХС, что имеет принципиальный характер, поскольку обосновывает существующие молекулярные механизмы атерогенной модификации ЛПНП природными, низкомолекулярными карбонильными соединениями.

По окончании интоксикационного синдрома подопытным животным проводили патогенетическую коррекцию L-аргинином (10 мг/кг) парентерально и кудесаном (10 мг/кг) внутривенно в течение 30 дней. Данные показали ингибирование активности процесса ПОЛ, о чем свидетельствует снижение содержания МДА в крови, почечной и печеночной тканей на 17,2; 51,62 и 37,2% соответственно. Комбинация этих препаратов оказалась более эффективной по данным повышения СОД на 36,7% и

NOx – на 51,14%. Увеличение кровотока, обусловленное возрастанием уровня NOx, обеспечило позитивную динамику функциональных показателей: СКФ, канальцевой реабсорбции воды и натрия, активности Na, K-АТФ-азы, а также снижение в плазме крови органоспецифических ферментов. Представленные в исследовании данные согласуются со сведениями литературы, полученными на фоне экспозиции с соединениями тяжелых металлов [20].

Заключение

Хроническое воздействие кадмия даже в низких концентрациях оказывает выраженное токсическое влияние на функции различных органов и систем, при этом почки обладают высокой аффинностью к действию его соединений. Проведенные исследования свидетельствуют о нарушении кислородтранспортной функции крови, сопровождающейся развитием гемической гипоксии в крови и органах. Результаты исследования указывают на развитие оксидативного стресса и нарушение функции почек: снижение уровня СКФ, реабсорбции воды и натрия в канальцах почек, увеличение объема диуреза.

О нарушении функции паренхиматозной ткани печени свидетельствовало повышение уровня органоспецифических ферментов в плазме крови. Кадмиевая интоксикация вызвала ряд метаболических нарушений, играющих патогенетическую роль. Совокупность этих изменений свидетельствует о развитии дисфункции эндотелия сосудов и микроциркуляторной гемодинамики. Введение экспериментальным крысам в течение 30 дней при интоксикационном синдроме корригирующих веществ (L-аргинина и кудесана) показало снижение активности оксидативного и карбонильного стресса, что и способствовало возрастанию уровня NOx в крови. Использованные вещества оказали позитивное влияние на метаболизм ХС: снижение ХС ЛПНП, а также их взаимодействие со своими рецепторами и транспорт в клетку. Данные функциональных исследований продемонстрировали положительное влияние на основные процессы мочеобразования, а также активности Na⁺, K⁺-АТФ-азы в корковом и мозговом веществе почек. Восстановление молекулярной структуры мембраны паренхиматозной клетки печени сопровождалось снижением в крови уровня активности органоспецифических ферментов: АлАТ, АсАТ, ГГТП и экскреторного энзима – щелочной фосфатазы.

Выводы

1. Интоксикация сульфатом кадмия сопровождается развитием оксидативного стресса (повышением концентрации МДА в крови, снижением активности СОД и содержания NOx).
2. Совместное введение в течение 30 дней кудесана и L-аргинина крысам с кадмиевой интоксикацией препятствует развитию оксидативного стресса, снижая уровень МДА в эритроцитах, корковом и мозговом веществе почек, в паренхиматозной ткани печени, обеспечивает позитивную динамику обмена ХС, способствующего восстановлению функции эндотелия сосудов и продукции NOx de novo.
3. Корригирующая терапия приводит к активации основного компонента натрий-транспортующей системы Na⁺, K⁺-АТФ-азы на 23–55%, увеличению транспорта воды и натрия.
4. Введение L-аргинина животным потенцирует эффекты кудесана на фоне кадмиевой интоксикации.

Литература / References

1. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е., Можжаева И.В. Участие фармакологических веществ в механизмах токсичности ацетата свинца в эксперименте. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):589–600. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-589-600>
2. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E., Mozhaeva I.V. Participation of pharmacological substances in the mechanisms of lead acetate toxicity in the experiment. *Pharmacy and Pharmacology*. 2022;10(6):589–600. (In Russ). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-6-589-600>
3. Abd Elnabi M.K., Elkaliny N.E., Elyazied M.M., Azab S.H., Elkhalfia S.A., Elmasry S. et al. Toxicity of heavy metals and recent advances in their removal: a review. *Toxics*. 2023;11(7):580. <https://doi.org/10.3390/toxics11070580>
4. Chung S.M. Effect of cadmium exposure on body composition deterioration: A propensity score-matched cohort study. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2023;30(35):84822–84827. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-28396-x>
5. Ma Y., Su Q., Yue C., Zou H., Zhu J., Zhao H. et al. The effect of oxidative stress-induced autophagy by cadmium exposure in kidney, liver, and bone damage, and neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13491. <https://doi.org/10.3390/ijms232113491>
6. Кузьмин С.В., Русаков В.Н., Сетко А.Г., Синицина О.О. Токсиколого-гигиенические аспекты воздействия кадмия на организм человека при поступлении с продуктами питания (обзор литературы). *Здоровье населения и среда обитания*. 2024;32(7):49–57. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-32-7-49-57>
7. Kuzmin S.V., Rusakov V.N., Setko A.G., Sinitsina O.O. Toxicological and hygienic aspects of the impact of cadmium on the human body when ingested with food (literature review). *Population Health and Environment*. 2024;32(7):49–57. (In Russ). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-32-7-49-57>
8. Эрстенюк А.М. Лигандные формы гемоглобина в динамике кадмиевой интоксикации. *Микроэлементы в медицине*. 2012;13(2):8–13. URL: https://journal.microelements.ru/uploads/2012_2/2012_8-13.pdf (21.11.2025).
9. Erstenyuk A.M. Ligand forms of hemoglobin in the dynamics of cadmium intoxication. *Microelements in medicine*. 2012;13(2):8–13. (In Russ). URL: https://journal.microelements.ru/uploads/2012_2/2012_8-13.pdf (21.11.2025).
10. Milton A.D., Almazroue H., Jin Y., Zender G., Trittmann J.K. DDAN1 SNP rs480414 that protects against the development of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia results in lower nitric oxide production in neonatal cord blood-derived lymphoblastoid cell lines. *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2022;15(1):113–121. <https://doi.org/10.3233/NPM-210710>
11. Branca J.J.V., Pacini A., Gulisano M., Taddei N., Fiorillo C., Becatti M. Cadmium-induced cytotoxicity: effects on mitochondrial electron transport chain. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8:604377. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.604377>
12. Wu G., Meininger C.J., McNeal C.J., Bazer F.W., Rhoads J.M. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1332:167–187. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10
13. Алибаева Б.Н., Абышева К.А., Инкарова Ж.И. Коррекция кадмиевой пектинсодержащим шубатом. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»*. 2024;S1:22–23.
14. Alibaeva B.N., Abyшева K.A., Inkarova Zh.I. Correction of cadmium with pectin-containing shubat. *Biology and integrative medicine. Special issue*. 2024;22–23. (In Russ.).
15. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Хубулова А.Е. Регуляторные механизмы действия афобазола и L-аргинина на окислительно-восстановительные процессы и метаболизм оксида азота при сатурнизме в эксперименте у крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;2. <https://doi.org/10.17513/spno.33369>
16. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Khubulova A.E. Regulatory mechanisms of action of afobazole and L-arginine on oxidation-reduction processes and nitric oxide metabolism during saturnism in an experiment in rats. *Modern problems of science and education*. 2024;2. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.33369>
17. Каленикова Е.И., Харитоновна Е.В., Городецкая Е.А., Токарева О.Г., Медведев О.С. Редокс-статус и фармакинетика коэнзима Q10 в плазме крови крысы после его однократного внутривенного введения. *Биомедицинская химия*. 2015;61(1):125–131.
18. Kalenikova E.I., Kharitonova E.V., Gorodetskaya E.A., Tokareva O.G., Medvedev O.S. Redox status and pharmacokinetics of coenzyme Q10 in

- rat blood plasma after its single intravenous administration. *Biomedical Chemistry*. 2015;61(1):125–131. (In Russ.).
13. Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15(3):137–140. <https://doi.org/10.1007/BF02540959>
 14. Макаревич О.П., Голиков П.П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний. *Лабораторное дело*. 1983;6:24–27.
Makarevich O.P., Golikov P.P. Activity of blood superoxide dismutase in the acute period of various diseases. *Laboratory work*. 1983;6:24–27. (In Russ.).
 15. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука; 1974:56.
Natochin Yu.V. Physiology of the kidney: formulas and calculations. Leningrad: Science; 1974:56. (In Russ.).
 16. Rajendran P., Rengarajan T., Nishigaki Y., Palaniswami R., Nishigaki I. In vitro studies on mangiferin protection against cadmium-induced human renal endothelial damage and cell death via the MAP kinase and NF- κ B pathways. *J. Recept. Signal. Transduct. Res*. 2016;36(1):57–66. <https://doi.org/10.3109/10799893.2015.1019137>
 17. Kukongviriyapan U., Apaijit K., Kukongviriyapan V. Oxidative stress and cardiovascular dysfunction associated with cadmium exposure: beneficial effects of curcumin and tetrahydrocurcumin. *Tohoku J. Exp. Med*. 2016;239(1):25–38. <https://doi.org/10.1620/tjem.239.25>
 18. Huang Z., Xu R., Wan Z., Liu C., Li J., He J. et al. Melatonin protects against cadmium-induced endoplasmic reticulum stress and ferroptosis through activating Nrf2/HO-1 signaling pathway in mice lung. *Food Chem. Toxicol*. 2025;198:115324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115324>
 19. Luo T., Song S., Wang S., Jiang S., Zhou B., Song Q. et al. Mechanistic insights into cadmium-induced nephrotoxicity: NRF2-Driven HO-1 activation promotes ferroptosis via iron overload and oxidative stress in vitro. *Free Radic. Biol. Med*. 2025;235:162–175. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.047>
 20. Rawee P., Kremer D., Nolte I.M., Leuvenink H.G.D., Touw D.J., De Borst M.H. et al. Iron deficiency and nephrotoxic heavy metals: a dangerous interplay? *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(6):5315. <https://doi.org/10.3390/ijms24065315>

Информация о вкладе авторов

Дзугкоев С.Г. – концепция статьи, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного варианта статьи; Дзугкоева Ф.С. – написание и исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Маргиева О.И. – сбор первичного литературного материала, редактирование, доработка и оформление рукописи; Гармаш О.Ю. – сбор первичного литературного материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Дзугкоев Сергей Гаврилович, д-р мед. наук, заведующий лабораторией патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: patbiochem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

Дзугкоева Фира Соломоновна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: firadzugkoeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

Маргиева Ольга Ивановна, научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: margievaolga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

Гармаш Оксана Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория патобиохимии, ИБМИ ВНЦ РАН, РСО-Алания с. Михайловское, Россия, e-mail: garmash.ok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5934-6186>.

Поступила 09.08.2025;
рецензия получена 21.10.2025;
принята к публикации 12.11.2025.

Information on author contributions

Dzugkoev S.G. – article concept, data analysis and interpretation, approval of the final version of the article; Dzugkoeva F.S. – article writing and editing, approval of the final version of the article; Margieva O.I. – collection of primary literary material, editing, revision and design of the manuscript; Garmash O.Yu. – collection of primary literary material.

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

Information about the authors

Sergey G. Dzugkoev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: patbiochem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0597-6104>.

Fira S. Dzugkoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: firadzugkoeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4208-8157>.

Olga I. Margieva, Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: margievaolga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3557-0586>.

Oksana Yu. Garmash, Cand. Sci. (Med), Research Scientist, Laboratory of Pathobiochemistry, IBMI VSC RAS, RSO-Alania, Mikhailovskoye village, Russia, e-mail: garmash.ok@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5934-6186>.

Received 09.08.2025;
review received 21.10.2025;
accepted for publication 12.11.2025.