

REFERENCES

1. Neroev, V.V. Invalidnost' po zreniyu v Rossijskoj Federacii. Dokl. na oftal'mologicheskom kongresse «Belye nochi – 2017». – Sankt-Peterburg, 2017. (In Russ)
2. Stolyarenko G.E. Osobennosti vitreomakulyarnogo interfejsa pri epiretinal'nom fibroze / G.E. Stolyarenko, A.A. Kolchin, L.V. Didenko // X S'ezd oftal'mologov Rossii. Tez. dokl. 2015. – S. 162. (In Russ)
3. Stebnev V.S. Mikroinvazivnaya hromovitrektomiya v lechenii bol'nyh s vitreomakulyarnoj adgeziej: dis. ... d-ra med. nauk. – Samara, 2016. – 309 s. (In Russ)
4. Kosovsky, L.V. The use of domestic ultrasonic phacofragmentator in eye surgery (message 2) / L.V.Kosovsky, G.E. Stolyarenko, I.L. Kosovskaya // Vestnik oftalmologii. – 1983. – No. 3. – S. 29-33.
5. Girard, L.G. Ultrasonic fragmentation for vitrectomy and associated surgical procedures / L.G. Girard, R. Niewes, R.S. Hawkins // Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1976. – 81. – P. 432-450.
6. Mohamed S. Review of Small Gauge Vitrectomy: Progress and Innovations / S. Mohamed, C. Claes, C.W. Tsang // Hindawi Journal of Ophthalmology. – 2017. – P. 1-9.
7. Pavlidis M. Two-Dimensional Cutting (TDC) Vitrectome: In vitro flow assessment and prospective clinical study evaluating core vitrectomy efficiency versus standard vitrectome / M. Pavlidis // Hindawi Journal of Ophthalmology. – 2016. – P. 1-6.
8. Performance analysis of a new hypersonic vitrector system / Stanga P.E. [et al.] // Plos One. – 2017. – № 6. – P. 2-3.
9. Wuchinich, D. Ultrasonic vitrectomy instrument / D. Wuchinich // Physics Procedia. – 2015. – Vol. 63 – P. 217-222.
10. Charles, S. Vitreous Microsurgery / S. Charles, J. Calzada, B. Wood // Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. – P. 259.
11. Ultrastructural and histopathologic findings after pars plana vitrectomy with a new hypersonic vitrector system / S. Pastor-Idoate [et al.] // Qualitative preliminary assessment / PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – P. 4.
12. Milowska, K. Reactive oxygen species and DNA damage after ultrasound exposure. / K. Milowska, T. Gabrylak // Biomolecular Engineering. – 2007. 24(2). – P. 263-267.
13. Turrens, J.F. Formation of reactive oxygen species / J.F. Turrens // Journal of Physiology. – 2003. – Vol. 552. – P. 335-44.
14. Liochev, S.I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging / S.I. Liochev // Free Radic Biol Med. – 2013. – Vol. 60. – P. 1-4.

УДК 611.61.018 : 549.28] – 092.9

© Коллектив авторов, 2022

П.А. Елясин, С.В. Залавина, А.Н. Машак,
Р.Б. Галенок, Г.В. Правоторов, С.В. Айдагулова
**МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ
ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА КОРКОВОЕ ВЕЩЕСТВО ПОЧЕК
КРЫС ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА**
*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Новосибирск*

Цель – морфометрическое исследование эффектов тяжелых металлов Cd и Pb на корковое вещество почек крыс Вистар препубертатного возраста.

Материал и методы. В течение 3 нед крысята-самцы Вистар (adolescents, в возрасте 4 нед) per os получали раствор сульфата Cd в дозе 0,5 мг/кг (2-я группа), раствор ацетата Pb в дозе 10 мг/кг (3-я группа) или их сочетание (4-я группа). Контрольная группа животных (1-я) получала физраствор. Морфометрическое исследование почечных телец, проксимальных и дистальных канальцев на полутонких срезах коркового вещества почки.

Результаты и обсуждение. В условиях хронического воздействия субтоксичных доз Cd и/или Pb относительно контрольной группы выявлены статистически значимые гистологические изменения: увеличение площади свободных пространств Боумена и общей площади почечного тельца; снижение высоты эпителиоцитов проксимальных и в меньшей степени дистальных извитых канальцев с увеличением диаметра и площади просвета. Из моновоздействий наибольшие гистологические изменения индуцировал Pb.

Заключение. С помощью морфометрии выявлены предпосылки для развития структурно-функциональных нарушений почек: атрофия эпителия проксимальных канальцев и застойные изменения почечных телец.

Ключевые слова: крысы-adolescents, тяжелые металлы Cd и Pb, субтоксичные дозы, корковое вещество почки, морфометрия.

P.A. Elyasin, S.V. Zalavina, A.N. Mashak,
R.B. Galenok, G.V. Pravotorov, S.V. Aidagulova
**MORPHOMETRIC STUDY OF THE HEAVY METALS' EFFECTS
ON THE RENAL CORTEX OF PREPUBERTAL RATS**

Purpose – morphometric study of the effects of Cd and Pb heavy metals on the renal cortex of Wistar rats of prepubertal age.

Material and methods. During 3 weeks male Wistar rats (adolescents, aged 4 weeks) per os received Cd sulfate solution at a dose of 0.5 mg/kg (group 2), Pb acetate solution at a dose of 10 mg/kg (group 3), or their combination (group 4). The control group (group 1) received saline. Morphometric study of renal corpuscles, proximal and distal tubules on semi-thin sections of the renal cortex was performed.

Results and discussion. Under conditions of chronic exposure to subtoxic doses of Cd and/or Pb, statistically significant histological changes were revealed comparing to the control group: an increase in the area of the free Bowman's spaces and the total area of the renal corpuscle; decrease in the height of epithelial cells of the proximal and, to a lesser extent, distal tubules, with an increase in the diameter and area of the tubular lumen. The most prominent histological changes were induced by Pb used singly.

Conclusions. Using morphometry, the prerequisites for the development of structural and functional disorders of the kidneys were revealed, such as atrophy of the epithelium of the proximal tubules and congestive changes in the renal corpuscles.

Key words: adolescent rats, Cd and Pb heavy metals, subtoxic doses, renal cortex, morphometry.

Тяжелые металлы кадмий (Cd) и свинец (Pb) являются широко распространенными в природной и бытовой среде промышленными поллютантами, что представляет собой глобальную проблему и серьезную угрозу для здоровья людей [1,2]. Во всем мире основными источниками загрязнения Cd и Pb являются сжигание угля и продуктов переработки нефти, промышленные отходы производства цветных металлов, никель-кадмиевые батареи и т.п.

Отравление соединениями Cd и Pb происходит через дыхательные пути, пищеварительный тракт и кожу [1]. При острых токсических поражениях Cd или Pb основным органом-мишенью является печень, тогда как при хроническом отравлении субтоксичными дозами Cd ведущей мишенью являются почки [3], а для Pb – печень, почки, нервная система и костная ткань [4,5]. Важную роль играет кумулятивный эффект инкорпорации тяжелых металлов: выведение Cd из организма происходит медленно и осуществляется через мочу, слюну и молоко в период лактации [6], тогда как Pb практически не выводится.

Патологические эффекты обоих металлов на клеточном уровне опосредованы индукцией избыточного образования активных форм кислорода и дефектами антиоксидантной защиты, что приводит к окислительному стрессу, пироптозу и апоптозу [7-9]. Нефротоксичность Cd и Pb в клинике и эксперименте проявляется преимущественно повреждением клеток проксимальных канальцев почек [10,11]. При этом практически не исследованы морфометрически гистологические изменения различных отделов нефрона у лабораторных животных препубертатного возраста, что имеет практическое значение для прогнозирования эффектов хронического воздействия Cd и Pb в субтоксичных дозах на организм детей в промышленных зонах.

Цель исследования – морфометрическое исследование эффектов тяжелых металлов Cd и Pb на на корковое вещество почек крыс Вистар препубертатного возраста.

Материал и методы

Эксперимент длительностью 3 недели выполнен на крысятах-самцах Вистар препубертатного возраста (adolescents, 4 нед.) массой тела 80-85 г, которые были разделены на 4 группы по 10 животных в соответствии с дизайном эксперимента [12]: 1-я группа – контрольная; 2-я группа – *per os* раствор сульфата Cd в дозе 0.5 мг/кг, 3-я группа – ацетата Pb в дозе 10 мг/кг, и 4-я группа – сочетание указанных растворов. Животных в возрасте 7 недель выводили из эксперимента путем де-

капитации под эфирным наркозом. Содержание, а также выведение животных из эксперимента осуществлялись согласно Руководствам по проведению медико-биологических исследований и по содержанию и использованию лабораторных животных в соответствии со стандартами, описанными в директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, а также правилами, утвержденными приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Образцы ткани почки для получения парафиновых срезов фиксировали в забуференном формалине для заливки в эпоксидные смолы – в параформальдегиде. Для рутинного изучения парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином; для морфометрического исследования полутонкие (1 мкм) срезы окрашивали 1% раствором толудинового синего; препараты изучали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 (C. Zeiss) при увеличении 630. Морфометрический анализ (по 50-60 изображений коркового вещества почки на группу) проводили с помощью программы ImageJ 1.7. Статистический анализ полученных данных выполняли при помощи программных пакетов Excel MS Office-2016 и SPSS 22.0. Полученные выборки проверяли на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения признака данные представлены как среднее (M) и среднеквадратическое отклонение (SD); сравнения производили с использованием t-критерия Стьюдента для непарных выборок. В случае ненормального распределения выборки использовали U-критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Описательные характеристики для количественных признаков представлены в виде медианы (Me), межквартильного интервала (Q1; Q3 – 25-й; 75-й перцентили), минимального (Min) и максимального (Max) показателей в выборке. Критический уровень значимости различий составил 0,05 [13].

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании коркового вещества почек экспериментальных животных не выявлены структурные изменения: некроз канальцев, воспалительная инфильтрация или атрофия клубочков. При морфометрическом исследовании на полутонких срезах максимальная площадь почечного тельца интракортикальных нефронов (исклю-

чая субкапсулярные и юкстамедуллярные) статистически значимо увеличена – при сочетании воздействия тяжелых металлов в 4-й группе по сравнению с контрольной ($p=0,005$) и 2-й группой (с моновоздействием Cd, $p=0,049$). При этом во 2-й группе площадь капиллярной сети клубочка максимально снижена статистически значимо относительно контроля ($p=0,003$) и остальных экспериментальных групп (3-й – $p=0,004$ и 4-й – $p=0,002$) (табл. 1). По сравнению с контрольной группой в группах выявлено статистически значимое расширение свободных пространств Боумена при изолированном и сочетании воздействии тяжелых металлов, существенно не различавшихся между собой. Толщина париетального листка почечной капсулы статистически значимо увеличена в 4-й эксперимен-

тальной группе относительно 1-й ($p=0,023$) и 3-й групп с изолированным воздействием Pb ($p=0,041$), причем показатели 2- и 4-й групп с воздействием Cd практически не отличались между собой.

Таким образом, по данным морфометрического исследования, начальный отдел нефрона характеризовался гипертрофией (по показателю площади почечного тельца) при сочетании воздействия, вариациями площади капиллярной сети клубочка с минимальным показателем при моновоздействиях Cd или Pb, увеличением площади свободных пространств Боумена во всех экспериментальных группах относительно контрольной, что можно расценивать как развитие застойных явлений при фильтрации крови и формировании первичной мочи.

Таблица 1

Морфометрические показатели почечного тельца, Ме (0,25; 0,75)

Показатель	Ме (Q1; Q3)	Min	Max	p
Площадь почечного тельца, мкм ²				
Контроль	4990,51 (4760,41; 5571,21)	4587,36	6135,21	
Кадмий	4916,34 (4381,99; 6119,19)	3245,71	7666,74	$p=0,065$
Свинец	6087,11 (5478,45; 6867,71)	3335,58	8376,75	$p=0,082$ $p_1=0,226$
Сочетание	6759,95 (6141,06; 7574,8)	3803,65	10444,34	$p=0,005$ $p_1=0,049$ $p_2=0,199$
Площадь капиллярной сети клубочка, мкм ²				
Контроль	4029,59 (3313,97; 4763,66)	2057,84	5249,65	
Кадмий	2223,50 (2040,19; 2894,73)	1733,99	3371,37	$p=0,003$
Свинец	3121,02 (2954,26; 3874,08)	2751,57	6629,53	$p=0,326$ $p_1=0,004$
Сочетание	4099,13 (3410,78; 4489,56)	2348,94	6189,08	$p=0,94$ $p_1=0,002$ $p_2=0,29$
Площадь свободных пространств Боумена, мкм ²				
Контроль	1564,90 (1052,17; 1506,09)	479,56	2922,2	
Кадмий	2652,67 (2392,83; 3360,99)	1212,98	5316,73	$p=0,023$
Свинец	3001,43 (1691,71; 3489,585)	902,46	5214,71	$p=0,028$ $p_1=0,650$
Сочетание	2700,11 (1762,70; 4005,71)	1450,51	8095,41	$p=0,01$ $p_1=0,821$ $p_2=0,597$
Толщина париетального листка почечной капсулы, мкм				
Контроль	0,37 (0,33; 0,45)	0,27	0,53	
Кадмий	0,50 (0,37; 0,57)	0,22	0,76	$p=0,174$
Свинец	0,43 (0,32; 0,48)	0,24	0,50	$p=0,791$ $p_1=0,385$
Сочетание	0,53 (0,47; 0,67)	0,19	1,08	$p=0,023$ $p_1=0,496$ $p_2=0,041$

Примечание. p – отличие от контрольной группы; p_1 – отличие от 2-й группы; p_2 – отличие от 3-й группы.

Таким образом, по данным морфометрического исследования, начальный отдел нефрона характеризовался гипертрофией (по показателю площади почечного тельца) при сочетании воздействия, вариациями площади капиллярной сети клубочка с минимальным показателем при моновоздействиях Cd или Pb, увеличением площади свободных пространств Боумена во всех экспериментальных группах относительно контрольной, что можно расценивать как развитие застойных явлений при фильтрации крови и формировании первичной мочи.

Таким образом, по данным морфометрического исследования, начальный отдел нефрона характеризовался гипертрофией (по показателю площади почечного тельца) при сочетании воздействия, вариациями площади капиллярной сети клубочка с минимальным показателем при моновоздействиях Cd или Pb, увеличением площади свободных пространств Боумена во всех экспериментальных группах относительно контрольной, что можно расценивать как развитие застойных явлений при фильтрации крови и формировании первичной мочи.

Морфометрическое исследование поперечных срезов извитых проксимальных канальцев нефрона (табл. 2) при моновоздействии Pb (3-я группа) позволило выявить статистически значимое уменьшение диаметра ($p=0,049$) и площади ($p=0,049$) относительно контрольной группы. При этом статистически значимо увеличились показатели диаметра проксимального извитого канальца во всех экспериментальных группах как относительно контроля, так и при межгрупповом сравнении. Это обусловлено снижением высоты эпителиального пласта канальца во 2- и 4-й группах со статистически значимым снижением при моновоздействии Pb ($p=0,002$) и сочетанном воздействии Cd + Pb ($p=0,005$). В целом морфометрическое исследование проксимальных канальцев демонстрирует атрофические изменения эпителия, наиболее выраженные в группах

с воздействием Pb, что, по-видимому, негативно влияет на функции данного отдела нефрона.

Изменения дистальных извитых канальцев выявлены в основном в 4-й группе (табл. 3): на поперечных срезах – уменьшение площади, диаметра и просвета канальцев относительно контрольной и групп с изолированным воздействием тяжелых металлов. Аналогично проксимальным канальцам, высота эпителия дистального извитого канальца статистически значимо снижалась во всех экспериментальных группах с минимальными показателями в 4-й группе. По-видимому, функциональная активность в данном отделе нефрона в наибольшей мере скомпрометирована при сочетанном воздействии тяжелых металлов, что усугубляет застойные изменения в клубочках и снижает их функциональные возможности.

Таблица 2

Морфометрические показатели проксимального извитого канальца, Me (0,25; 0,75)

Показатель	Me (Q1; Q3)	Min	Max	p
Диаметр проксимального извитого канальца, мкм				
Контроль	55,57 (49,97; 61,08)	45,95	71,12	
Кадмий	51,31 (46,59; 57)	41,78	62,34	$p=0,326$
Свинец	48,05 (42,42; 53,25)	38,31	57,12	$p=0,049$ $p_1=0,226$
Сочетание	50,52 (47,92; 55,87)	41,32	59,11	$p=0,199$ $p_1=0,821$ $p_2=0,257$
Диаметр просвета проксимального извитого канальца, мкм				
Контроль	7,54 (7,17; 8,08)	6,88	8,45	
Кадмий	10,32 (9,93; 11,03)	9,12	11,06	$p=0,0001$
Свинец	13,44 (12,98; 14,21)	12,29	15,33	$p=0,0001$ $p_1=0,0001$
Сочетание	12,59 (12; 13,3)	11,03	15,66	$p=0,0001$ $p_1=0,0001$ $p_2=0,082$
Площадь проксимального извитого канальца, мкм ²				
Контроль	2424,1 (1960,09; 2930,8)	1657,45	3970,57	
Кадмий	2066,28 (1704,65; 2554,06)	1370,23	3050,73	$p=0,326$
Свинец	1812,43 (1412,8; 2227,24)	1152,11	2561,22	$p=0,049$ $p_1=0,226$
Сочетание	2004,28 (1802,81; 2453,78)	1340,26	2742,78	$p=0,199$ $p_1=0,821$ $p_2=0,257$
Высота эпителия проксимального извитого канальца, мкм				
Контроль	23,93 (21,30; 26,59)	19,20	31,58	
Кадмий	20,61 (17,96; 22,97)	15,73	26,61	$p=0,059$
Свинец	17,51 (14,36; 20,35)	11,49	21,96	$p=0,002$ $p_1=0,096$
Сочетание	18,41 (18,00; 21,51)	14,51	22,69	$p=0,005$ $p_1=0,364$ $p_2=0,174$

Примечание. p – отличие от контрольной группы; p_1 – отличие от 2-й группы; p_2 – отличие от 3-й группы.

В тканях почек в экспериментальных моделях нефротоксичности свинца среди гистологических изменений предыдущими авторами описаны тубулярная атрофия, воспалительная инфильтрация, интерстициальный фиброз и гипертрофические изменения артериол [14,15]. В нашем исследовании указанные гистологические изменения не выявлены, что

может быть связано с применением субтоксичных доз тяжелых металлов и компенсаторными возможностями животных препубертатного возраста. Тем не менее, нами обнаружены предпосылки для развития структурно-функциональных нарушений почек, прежде всего, атрофии эпителия проксимальных канальцев и застойных изменений клубочков.

Морфометрические показатели дистального извитого канальца, Ме (0,25; 0,75)

Показатель	Ме (Q1; Q3)	Min	Max	p
Диаметр дистального извитого канальца, мкм				
Контроль	48,85 (42,23; 52,97)	37,98	61,09	
Кадмий	45,30 (39,80; 55,16)	35,98	56,24	p=0,597
Свинец	43,40 (38,24; 52,11)	36,78	57,89	p=0,29 p ₁ =0,678
Сочетание	36,47 (34,83; 39,69)	28,17	46,12	p=0,002 p ₁ =0,01 p ₂ =0,016
Диаметр просвета дистального извитого канальца, мкм				
Контроль	13,12 (11,65; 15,29)	7,71	18,77	
Кадмий	12,43 (11,97; 14,99)	9,6	18,95	p=0,88
Свинец	12,10 (11,68; 14,69)	10,09	16,47	p=0,734 p ₁ =0,65
Сочетание	6,65 (5,72; 7,85)	4,49	9,91	p=0,0001 p ₁ =0,0001 p ₂ =0,0001
Площадь дистального извитого канальца, мкм ²				
Контроль	1873,26 (1404,82; 2206,36)	1132,35	2929,61	
Кадмий	1614,45 (1245,02; 2388,03)	1016,23	2492,81	p=0,65
Свинец	1482,43 (1147,74; 2141,45)	1061,92	2630,73	p=0,29 p ₁ =0,65
Сочетание	1043,86 (952,81; 1236,82)	622,94	1669,74	p=0,002 p ₁ =0,01 p ₂ =0,016
Высота эпителия дистального извитого канальца, мкм				
Контроль	18,59 (17,98; 18,92)	17,03	19,21	
Кадмий	17,80 (17,08; 18,16)	15,93	26,61	p=0,016
Свинец	17,51 (14,36; 20,35)	11,49	18,19	p=0,001 p ₁ =0,049
Сочетание	15,84 (15,63; 16,45)	14,23	16,70	p=0,0001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,01

Примечание. p – отличие от контрольной группы; p₁ – отличие от 2-й группы; p₂ – отличие от 3-й группы.

Заключение

Таким образом, морфометрическое исследование корковых нефронов у крысят препубертатного возраста в условиях хронического воздействия субтоксических доз Cd и Pb выявило статистически значимые гистологические изменения трех составных элементов нефрона: увеличение площади свободных пространств Боумена и общей площади почечного тельца; снижение высоты эпителиоцитов проксимальных и в меньшей степени дистальных извитых канальцев с уве-

личением диаметра и площади просвета относительно контрольной группы. Из моновоздействий наибольшие гистологические изменения индуцировал Pb.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы НИР Новосибирского государственного медицинского университета, зарегистрированной ЕГИСУ НИОКТР № 121061500014-3 на 2021-2026 г. Руководитель – д.м.н., проф. Залавина С.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Елясин Павел Александрович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии человека им. акад. Ю.И. Бородина ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: elyasina@ngs.ru. ORCID: 0000-0003-2570-367X.

Залавина Светлана Васильевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М.Я. Субботина ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: zalavinasv@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3405-5993.

Машак Александр Николаевич – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека им. акад. Ю.И. Бородина ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: man4949@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4450-8300.

Галенок Регина Борисовна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: rgalenok@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7699-3211.

Правоторов Георгий Васильевич – д.б.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М.Я. Субботина ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: georgy-pravotorov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5045-2019.

Айдагулова Светлана Владимировна – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: s.aydagulova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7124-1969.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cadmium induces oxidative stress and apoptosis in lung epithelial cells / K.K. Kiran [et al.] // Toxicol. Mech. Methods. – 2016. – Vol. 26, № 9. – P. 658-666. Doi: 10.1080/15376516.2016.1223240.

2. Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort / K. Gustin [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2020. – Vol. 265, part B. – P. 114986. Doi: 10.1016/j.envpol.2020.114986.
3. Cadmium induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated apoptosis pathway in duck renal tubular epithelial cells / J. Zhuang [et al.] // *Toxicology*. – 2019. – Vol. 61. – P. 104625. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.104625.
4. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity / Q. Jia [et al.] // *Toxicol Mech Methods*. – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 705-710. Doi: 10.3109/15376516.2012.718811.
5. Mason L.H. Pb neurotoxicity: Neuropsychological effects of lead toxicity / L.H. Mason, J.P. Harp, D.Y. Han // *Biomed Res Int*. – 2014. – № 10. – P. 1-8. Doi: 10.1155/2014/840547.
6. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies / A.A. Tinkov [et al.] // *Environ. Res.* – 2018. – Vol. 162. – P. 240-260. Doi: 10.1016/j.envres.2018.01.008.
7. Protective effects of piperine on lead acetate induced-nephrotoxicity in rats / S.A. Sudjarwo [et al.] // *Iran J. Basic. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 20, № 11. – P. 1227. Doi: 10.22038/IJBMS.2017.9487.
8. De Souza I.D. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning / I.D. De Souza, A.S. De Andrade, R.J.S. Dalmolin // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2018. – Vol. 48, № 5. – P. 375-386. Doi: 10.1080/10408444.2018.1429387.
9. Cadmium and molybdenum co-induce pyroptosis via ROS/PTEN/PI3K/AKT axis in duck renal tubular epithelial cells / C. Zhang [et al.] // *Environ Pollut.* – 2021. – Vol. 272, № 1. – P. 116403. Doi: 10.1016/j.envpol.2020.116403.
10. Autophagy blockade and lysosomal membrane permeabilization contribute to lead-induced nephrotoxicity in primary rat proximal tubular cells / X.B. Song [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. e2863. Doi: 10.1038/cddis.2017.262.
11. Molybdenum and cadmium co-induce oxidative stress and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in duck renal tubular epithelial cells / C. Wang [et al.] // *J. Hazard Mater.* – 2020. – Vol. 383. – P. 121157. Doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121157.
12. Иммуногистохимическое исследование эффектов тяжелых металлов на слизистую оболочку тонкой кишки крыс препубертатного возраста / П.А. Елясин [и др.] // *Клин. Эксп. Морфология*. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 45-52.
13. Наркевич А.Н. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов, А.М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2020. – № 10. – С. 55-64.
14. Wani A.L. Lead toxicity: A review / A.L. Wani, A. Ara, J.A. Usmani // *Interdiscip. Toxicol.* – 2015. – № 8. – P. 55-64. Doi: 10.1515/intox-2015-0009.
15. Kuraeiad S. Blood Lead Level and Renal Impairment among Adults: A Meta-Analysis / S. Kuraeiad, M. Kotepui // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 4174. Doi: 10.3390/ijerph18084174.

REFERENCES

1. Cadmium induces oxidative stress and apoptosis in lung epithelial cells / K.K. Kiran [et al.] // *Toxicol. Mech. Methods*. – 2016. – Vol. 26, № 9. – P. 658-666. Doi: 10.1080/15376516.2016.1223240.
2. Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort / K. Gustin [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2020. – Vol. 265, part B. – P. 114986. Doi: 10.1016/j.envpol.2020.114986.
3. Cadmium induces cytotoxicity through oxidative stress-mediated apoptosis pathway in duck renal tubular epithelial cells / J. Zhuang [et al.] // *Toxicology*. – 2019. – Vol. 61. – P. 104625. Doi: 10.1016/j.tiv.2019.104625.
4. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity / Q. Jia [et al.] // *Toxicol Mech Methods*. – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 705-710. Doi: 10.3109/15376516.2012.718811.
5. Mason L.H. Pb neurotoxicity: Neuropsychological effects of lead toxicity / L.H. Mason, J.P. Harp, D.Y. Han // *Biomed Res Int*. – 2014. – № 10. – P. 1-8. Doi: 10.1155/2014/840547.
6. Cadmium and atherosclerosis: A review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies / A.A. Tinkov [et al.] // *Environ. Res.* – 2018. – Vol. 162. – P. 240-260. Doi: 10.1016/j.envres.2018.01.008.
7. Protective effects of piperine on lead acetate induced-nephrotoxicity in rats / S.A. Sudjarwo [et al.] // *Iran J. Basic. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 20, № 11. – P. 1227. Doi: 10.22038/IJBMS.2017.9487.
8. De Souza I.D. Lead-interacting proteins and their implication in lead poisoning / I.D. De Souza, A.S. De Andrade, R.J.S. Dalmolin // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2018. – Vol. 48, № 5. – P. 375-386. Doi: 10.1080/10408444.2018.1429387.
9. Cadmium and molybdenum co-induce pyroptosis via ROS/PTEN/PI3K/AKT axis in duck renal tubular epithelial cells / C. Zhang [et al.] // *Environ Pollut.* – 2021. – Vol. 272, № 1. – P. 116403. Doi: 10.1016/j.envpol.2020.116403.
10. Autophagy blockade and lysosomal membrane permeabilization contribute to lead-induced nephrotoxicity in primary rat proximal tubular cells / X.B. Song [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. e2863. Doi: 10.1038/cddis.2017.262.
11. Molybdenum and cadmium co-induce oxidative stress and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in duck renal tubular epithelial cells / C. Wang [et al.] // *J. Hazard Mater.* – 2020. – Vol. 383. – P. 121157. Doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121157.
12. Immunohistochemical study the effects of heavy metals on the intestinal mucosa in prepubertal rats / P.A. Elyasin [et al.] // *Clin. Exp. Morph.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 45-52. Doi: 10.31088/cem2021.10.4.45-52 (In Russ.).
13. Narkevich A.N. Multiple comparisons in biomedical research: the problem and solutions / A.N. Narkevich A.N., K.A. Vinogradov K.A., A.M. Grjibovskiy // *Human Ecology*. – 2020. – № 10. – P. 55-64. Doi: 10.33396/1728-08-69-2020-10-55-64 (In Russ.).
14. Wani A.L. Lead toxicity: A review / A.L. Wani, A. Ara, J.A. Usmani // *Interdiscip. Toxicol.* – 2015. – № 8. – P. 55-64. Doi: 10.1515/intox-2015-0009.
15. Kuraeiad S. Blood Lead Level and Renal Impairment among Adults: A Meta-Analysis / S. Kuraeiad, M. Kotepui // *Int. J. Environ Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 4174. Doi: 10.3390/ijerph18084174.