

УДК 615.9:616.36-092.4

КЛАССИЧЕСКАЯ ДОЛЬКА ПЕЧЕНИ КАК МОДЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ СУБТОКСИЧНЫХ ДОЗ КАДМИЯ

© 2017 г. П. А. Елясин, С. В. Залавина, А. Н. Машак, Ю. Р. Равилова,
Д. М. Первойкин, А. П. Надеев, С. В. Айдагулова

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Изучены структурные особенности печени крыс-самцов-adolescents Вистар при подостром воздействии сульфата кадмия с помощью световой (Axio Scope.A1, C. Zeiss) и электронной микроскопии (JEM 100-S и JEM 1400). Исследование проводилось с учетом представления о классической дольке – тканевой модели печени, учитывающей артериовенозный градиент, совпадающий с вектором клеточного обновления. Для оценки значимости тканевых и ультраструктурных стереологических различий между группами использовали непараметрический метод Манна – Уитни. Выявлены дольковые топографические особенности альтеративных и регенераторных реакций на тканевом и клеточном уровнях. К фокусам деструкции гепатоцитов приурочены единичные лимфоциты и макрофаги, высевающиеся из расширенных перивенулярных синусоидов. По данным тканевого стереологического анализа отмечено синхронное нарастание объемной плотности паренхиматозного компартмента и синусоидов в опытной группе по сравнению с контрольной. По данным стереологического анализа ультраструктурной организации гепатоцитов выявлено прогрессирующее снижение объемной плотности органелл биосинтеза – гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий. Отмечается редукция профилей цитоплазматической сети с сохранением ее перинуклеарного компартмента и ультраструктурные эквиваленты «стресса» – складки осмиофильных мембран в вакуолях. Выявлен определенный баланс между альтеративными процессами токсического генеза и компенсаторными процессами в паренхиме печени организма крыс-adolescents Вистар.

Ключевые слова: порталная печеночная долька, крысы-adolescents Вистар, субтоксичная доза кадмия, электронная микроскопия, стереология

CLASSIC LIVER LOBULE AS A MODEL FOR STUDYING THE INFLUENCE OF CADMIUM SUBTOXIC DOSES

P. A. Elyasin, S. V. Zalavina, A. N. Mashak, Y. R. Raviлова, D. M. Pervoykin, A. P. Nadeev,
S. V. Aidagulova

Federal State Budget Educational Foundation of the High Education «Novosibirsk State Medical University» of the Health Ministry of Russia, Novosibirsk, Russia

The goal was to study the liver structural features of Wistar –rat-male-adolescents under sudacute influence of cadmium sulphate. The study was carried out by means of optical microscopy (Axio Scope.A1, C. Zeiss) and submicroscopy (JEM 100-S and JEM 1400) taking into account the classic liver lobule which is the liver tissular model with the arterial-venous gradient coinciding with a cell turnover vector. To assess the significancy of tissular and ultrastructural stereological differences between the groups the nonparametric Mann-Whitney method was used. The lobular topographical features of alterative and regenerative reactions of adolescents were revealed on tissular and cell levels. Hepatocyte destruction is associated with single lymphocytes and macrophages, moving from the expanded perivenular sinusoids. The tissular stereological analysis indicated the synchronous growth of space density of parenchymatous liver compartment and liver sinusoids of rats with toxic influence compared to the control group. According to the stereological analysis of hepatocytes ultrastructural organization a progressive space density decrease of the biosynthetic organelles – of granular cytoplasmic reticulum and mitochondria was revealed. We observed reduction of cytoplasmic reticulum profiles with preservation of its perinuclear compartments and ultrastructural equivalents of "stress" - the folds of osmiophylic membranes in giant vacuoles. A certain balance between alterative processes of toxic genesis and compensatory processes in the liver parenchyma of male-adolescents Wistar was revealed.

Keywords: hepatportal liver lobule, Wistar-rats-adolescents, subacute dose of cadmium sulphate, submicroscopy, stereology

Библиографическая ссылка:

Елясин П. А., Залавина С. В., Машак А. Н., Равилова Ю. Р., Первойкин Д. М., Надеев А. П., Айдагулова С. В. Классическая долька печени как модель исследования воздействия субтоксичных доз кадмия // Экология человека. 2018. № 1. С. 47–52.

Elyasin P. A., Zalavina S. V., Mashak A. N., Raviлова Y. R., Pervoykin D. M., Nadeev A. P., Aidagulova S. V. Classic Liver Lobule as a Model for Studying the Influence of Cadmium Subtoxic Doses. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2018, 1, pp. 47-52.

Тяжелый металл кадмий (Cd) вносит огромный вклад в загрязнение окружающей среды наряду с пестицидами, нефтепродуктами и нитратами. Около 30 тонн Cd ежегодно попадает в среду жизнедеятельности человека и распространяется по пищевым цепочкам [10]. Токсичность Cd основана на ионной

мимикрии – замещении в клетках ионов кальция, что приводит к трансформационной белковой недостаточности, стрессу цитоплазматической сети и последующей гибели клеток. Кроме того, продемонстрированы канцерогенные и иммунотоксичные эффекты ионов Cd на уровне клетки и организма [5].

Для снижения кадмиевой интоксикации предложены антиоксиданты и хелаты, хотя их дозировка и побочные эффекты находятся в стадии изучения, поэтому стратегии протекции и детоксикации, которые обеспечивают защиту клеток без риска канцерогенеза, являются предметом поиска [16].

Дозозависимая гепатотоксичность Cd достаточно хорошо изучена в эксперименте; продемонстрированы гепатомегалия, липидная инфильтрация гепатоцитов, гиперплазия эпителия холангиол, а также дистрофия, дегенерация и некроз паренхиматозных клеток печени [4, 17]. Тем не менее патологические эффекты этого тяжелого металла не исследованы у неполовозрелых экспериментальных животных в аспекте внутриклеточного регенераторного потенциала гепатоцитов с учетом их локализации в классической печеночной дольке — тканевой модели печени, учитывающей артериовенозный градиент, совпадающий с вектором клеточного обновления [11].

Цель исследования — анализ структурных особенностей печени крыс-самцов-adolescents Вистар при подостром (в субтоксичных дозах) воздействии Cd.

Методы

Крысы самцы-adolescents Вистар (10 особей) в возрасте 4 недель, содержащиеся в стандартных условиях вивария, *per os* получали растворы, включающие соль Cd ($3\text{CdSO}_4 \times 8\text{H}_2\text{O}$) в суточной дозе 0,5 мг/кг в течение 21 суток. Контрольная группа (10 крыс-самцов Вистар аналогичного возраста и массы тела) получала такой же корм без добавления соли тяжелых металлов. Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Образцы печени фиксировали в охлажденном до 4 °С 4 % растворе параформальдегида, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига (рН 7,3) в течение суток. Для электронно-микроскопической проводки ткань дофиксировали в 1 % растворе OsO_4 , обезживали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне и заливали в смесь эпона-812, DDSA и аралдита-М; блоки полимеризовали в термостате 60 °С в течение одних суток.

Полутонкие (1 мкм) и ультратонкие (300–500 нм) срезы получали на ультрамикротоме ЛКВ III (Швеция). Полутонкие срезы монтировали на обезжиренные предметные стекла и окрашивали на гистологическом столике (37 °С) в капле 1 % раствора толуидинового синего, приготовленного на 1 % водном растворе буры. Полутонкие срезы изучали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 (С. Zeiss) с учетом представления о классической дольке печени, выделяя перипортальную, центролобулярную и перивенулярную зоны [12].

Ультратонкие срезы контрастировали насыщенным спиртовым раствором уранилацетата и цитратом

свинца в парах щелочи натрия по Рейнольдсу и исследовали в электронных микроскопах JEM 100-S и JEM 1400 (Япония) при ускоряющих напряжениях 60 и 80 кВт соответственно.

Для стереологического изучения образцов печени использовали методы, основанные на подсчете числа точек тестовой системы, попавших на профиль исследуемой структуры. Тканевый стереологический анализ (изучение структурной плотности гепатоцитов и синусоидов в порто-центральной градиенте печеночной дольки) проводили на полутонких срезах, оценивая по 5–7 неперекрываемых полей зрения в каждом случае, по 50 на группу, при увеличении 650 с помощью тестовой системы коротких отрезков ($n = 36$, $P = 72$, $L = 190$ мкм). Ультроструктурный стереологический анализ (по 50 электронограмм перипортальных, центролобулярных и перивенулярных гепатоцитов соответственно на каждую группу из 5 мышей, начальное увеличение от 4 до 8 тысяч) осуществляли при конечном увеличении в 22×10^3 раз с помощью программы Image J 1.7.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета SPSS17.0. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический метод Манна — Уитни. Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (m). При оценке статистических гипотез принимался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В обеих группах при светооптическом исследовании полутонких срезов образцов печени крыс-adolescent Вистар тканевая архитектура была сохранена с умеренно выраженным полиморфизмом гепатоцитов, отражающим структурно-функциональный порто-центральный градиент в зависимости от локализации в классической печеночной дольке и, соответственно, условий артериального кровоснабжения.

По сравнению с контрольной группой в опытной при воздействии соли тяжелого металла в перипортальной зоне отмечались моноцеллюлярные и мелкие фокусы некробиоза и некроза с деструкцией гепатоцитов и реактивной слабо выраженной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. По-видимому, в связи с продукцией этими клетками вазоактивных цитокинов просветы синусоидов были неравномерно расширены, и их объемная плотность значимо ($p = 0,043$) превышала показатель контрольной группы (табл. 1). Тем не менее большинство перипортальных паренхиматозных клеток печени при электронно-микроскопическом исследовании не демонстрировали признаков альтерации. Клетки преимущественно одноядерные, с центральным расположением ядер, однако, в отличие от таковых в контрольной группе, с более редкими ядрышками и выраженной долей маргинального гетерохроматина, что позволяло визуализировать расширенные ядерные поры.

В цитоплазме перипортальных гепатоцитов лока-

лизованы все мембранные органеллы, свойственные нормальной ультраструктурной организации полифункциональной клетки печени: каналцы гранулярной цитоплазматической сети, аппарат Гольджи, многочисленные мелкие митохондрии с плотным матриксом, лизосомы и мультивезикулярные тельца. Однако в опытной группе по сравнению с контрольной объемная плотность профилей гранулярной цитоплазматической сети была значимо ($p = 0,008$) снижена, что сопровождалось их дегрануляцией, очаговой вакуолизацией, а также наличием в цитоплазме мелких диффузных липидных капель, иногда контактирующих с митохондриями. Эти отличия свидетельствовали о проявлениях ишемии в большинстве перипортальных гепатоцитов.

Центролобулярный компартмент у подопытных крысят на тканевом уровне не имел выраженных отличий от такового в печени контрольной группы, а также от перипортальной зоны печеночных долек. Центролобулярные клетки печени характеризовались полиморфизмом: в состоянии умеренной дистрофии,

с тотальной опустошенностью цитоплазмы, либо «темные» гепатоциты, более компактные, с депонированием гликогена. Отмечалась лишь тенденция расширения просветов синусоидов, нередко со стазом эритроцитов (табл. 1). Значения объемной плотности цитоплазмы гепатоцитов в условиях токсического воздействия значимо ($p = 0,0001$) превышали показатель перипортальной зоны, что отражало достаточно часто встречаемый феномен баллонной дистрофии центролобулярных гепатоцитов.

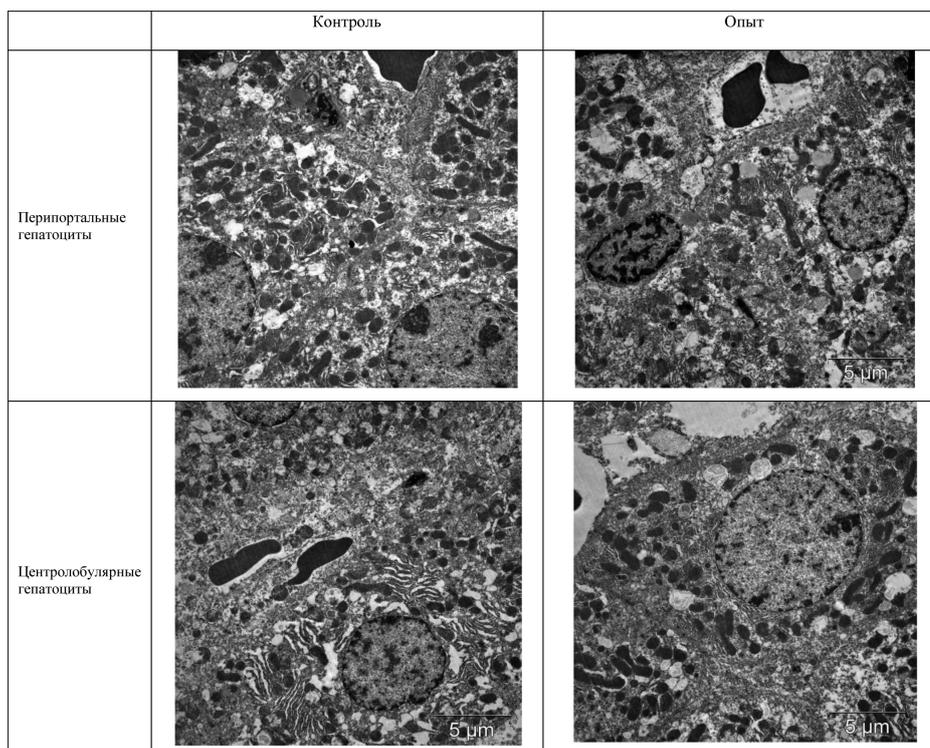
При электронно-микроскопическом исследовании обращали на себя внимание редукция профилей цитоплазматической сети с сохранением ее перинуклеарного компартмента и ультраструктурные эквиваленты «стресса» – складки осмиофильных мембран в вакуолях. Наряду с этим в цитоплазме центролобулярных гепатоцитов обнаружена слабо или умеренно выраженная мелкоvesикулярная липидная инфильтрация. Объемная плотность митохондрий была значимо снижена по сравнению с показателем контрольной группы ($p = 0,002$) и по сравнению

Таблица 1

Тканевый стереологический анализ печени ($V_v, \text{мм}^3/\text{см}^3$) крыс Вистар при Cd-токсическом воздействии, $M \pm m$

Группа	Перипортальная зона		Центролобулярная зона		Перивенулярная зона	
	Гепатоциты	Синусоиды	Гепатоциты	Синусоиды	Гепатоциты	Синусоиды
Контроль	685,31 ± 10,50	102,01 ± 4,79	699,91 ± 6,09	118,68 ± 6,36	729,90 ± 14,38	121,40 ± 5,22
Опыт	705,84 ± 7,93 * $p = 0,140$	119,78 ± 5,44 * $p = 0,043$	719,14 ± 8,66 * $p = 0,121$ # $p = 0,212$	125,33 ± 7,08 * $p = 0,473$ # $p = 0,597$	749,51 ± 14,38 * $p = 0,326$ # $p = 0,023$ & $p = 0,131$	146,20 ± 6,02 * $p = 0,007$ # $p = 0,008$ & $p = 0,059$

Примечание для табл. 1–2. * – сравнение с контрольной группой, # – сравнение с аналогичными показателями перипортальной зоны, & – сравнение с аналогичными показателями центролобулярной зоны.



Сравнительная ультраструктурная характеристика гепатоцитов крыс-самцов-adolescent Вистар в зависимости от локализации в классической дольке печени. Ув. 4 000.

с перипортальными гепатоцитами опытных крысят ($p = 0,0001$), однако центрлобулярные гепатоциты характеризовались широкой вариабельностью размеров и формы данных органелл с преобладанием многочисленных мелких митохондрий с осмиофильным матриксом, что свойственно печени молодых крыс Вистар [2].

Перивенулярная паренхима печени опытных животных на светооптическом уровне характеризовалась преимущественно мономорфными клетками с оптически более светлой цитоплазмой, в том числе за счет баллонной дистрофии, иногда развивающейся до колликвационного некробиоза. Объемная плотность гепатоцитов значимо превышала лишь аналогичный показатель перипортальной зоны ($p = 0,023$). К фокусам деструкции приурочены единичные лимфоциты и макрофаги, «выселяющиеся» из расширенных перивенулярных синусоидов (рис. 1), значимо превосходящих по объемной плотности как свою контрольную группу ($p = 0,007$), так и перипортальные синусоиды опытной группы ($p = 0,008$).

Эти изменения согласованы с результатами ультраструктурного стереологического анализа перивенулярных гепатоцитов – выявлено значимое ($p = 0,001$) увеличение цитоплазматического компартмента относительно объемной плотности цитоплазмы перипортальных гепатоцитов. Одновременно с этим показатель ядер перивенулярных клеток опытной группы характеризовался значимым уменьшением относительно своей контрольной группы, а также объемной плотности ядер гепатоцитов перипортальной и центрлобулярной зон (табл. 2), что связано, в том числе, с более редкими двуядерными клетками в печеночных дольках вокруг центральных вен.

По сравнению с показателем контрольной группы и другими компартментами печеночных долек выявлено высоко значимое ($p = 0,0001$) закономерное (в силу метаболической зональности [11]) уменьшение содержания в цитоплазме профилей цитоплазматической сети и приуроченных к ним митохондрий. В статистически большем объеме цитоплазмы взамен этих редуцированных белоксинтезирующих комплексов локализовались крупные полиморфные вакуоли со слабо осмиофильным хлопьевидным со-

держимым и более многочисленными мелкими везикулы.

Независимо от внутريدольковой локализации по сравнению с данными контрольной группы гепатоциты крысят опытной группы содержали большее количество лизосом и пероксисом; однако аутофагосомы и резидуальные тельца не выявлены. Перигепатоцеллюлярно встречались мелкие звездчатые клетки Ито с одной-двумя липидными каплями, без признаков фиброгенной трансформации. Эндотелий синусоидов и клетки Купфера не демонстрировали выраженных отличий ультраструктурной организации по сравнению с интактными животными.

Обсуждение результатов

Как известно, перипортальные гепатоциты отличаются от клеток перивенулярной зоны по набору ключевых ферментов, рецепторов и субклеточных структур и в связи с этим имеют различные функциональные способности [12]. В большинстве случаев мозаичность повреждений связана с метаболической гетерогенностью гепатоцитов. Это положение является базисом модели метаболической зональности [11], по которой преимущественно в перипортальных гепатоцитах наиболее активны глюконеогенез, утилизация аминокислот, детоксикация аммония, а также формирование желчи и синтез основных белков плазмы крови, в том числе альбумина и фибриногена. При этом защитный метаболизм сосредоточен в большей степени в центрлобулярных и перивенулярных гепатоцитах. Индукция в гепатоцитах цитохромов P450 – эволюционно сформировавшийся адаптивный ответ на различные экзогенные воздействия, последствия которого определяют токсичность и канцерогенность многих ксенобиотиков, а также пути метаболизма лекарств; при этом деструкция гепатоцитов (цитоллиз) – ведущий синдром токсического поражения печени любой этиологии [1].

Наряду с цитотоксичностью небольшие дозы Cd обладают эффектом гормезиса, в частности стимулируя клеточную пролиферацию клеток печени zebrafish и уменьшая процентное содержание клеток с маркерами апоптоза путем изменения экспрессии факторов роста и генов репарации ДНК; однако затем Cd-индуцированная геномная нестабильность,

Таблица 2
Ультраструктурное стереологическое исследование гепатоцитов крыс Вистар (V_v , $\text{мм}^3/\text{см}^3$) при Cd-токсическом воздействии, $M \pm m$

Локализация в дольке	Группа	Ядра	Цитоплазма	Профили цитоплазматической сети	Митохондрии
Перипортальная зона	Контроль	52,21 ± 2,71	103,31 ± 3,43	35,27 ± 2,56	161,94 ± 5,26
	Опыт	56,90 ± 2,12 * $p = 0,212$	106,42 ± 4,58 * $p = 0,762$	25,37 ± 2,15 * $p = 0,008$	163,89 ± 3,93 * $p = 0,791$
Центрлобулярная зона	Контроль	52,64 ± 2,24	134,96 ± 5,71	32,41 ± 3,37	156,59 ± 6,09
	Опыт	49,63 ± 2,33 * $p = 0,307$ * $p = 0,038$	151,04 ± 6,82 * $p = 0,096$ * $p = 0,0001$	29,69 ± 1,27 * $p = 0,345$ * $p = 0,038$	127,86 ± 2,68 * $p = 0,002$ * $p = 0,0001$
Перивенулярная зона	Контроль	51,64 ± 2,65	132,54 ± 3,85	23,84 ± 1,37	132,13 ± 3,46
	Опыт	42,79 ± 1,79 * $p = 0,016$ * $p = 0,001$ * $p = 0,038$	143,68 ± 4,95 * $p = 0,082$ * $p = 0,001$ * $p = 0,326$	17,49 ± 1,25 * $p = 0,005$ * $p = 0,004$ * $p = 0,0001$	102,04 ± 3,40 * $p = 0,0001$ * $p = 0,0001$ * $p = 0,0001$

по данным [6, 7], могла инициировать канцерогенез. Гормезис лежит в основе и других эффектов, например, культивирование мышинных фибробластов в условиях низких доз Cd приводило к увеличению скорости метаболизма, но сопровождалось повышением продукции белков «теплого шока» [14].

Таким образом, выявленные нами структурные изменения печени крыс-adolescent Вистар на тканевом и клеточном уровнях отражают стереотипный характер деструктивных и компенсаторных процессов. Гепатотоксичность, в т. ч. лекарственно-индуцированная, сопровождается нарушениями кальциевого гомеостаза, оксидативным стрессом и митохондриальной дисфункцией с последующей инициацией повреждения и вероятной гибелью гепатоцитов [8, 15]. Деструкция паренхиматозных клеток печени является триггером активации других клеточных популяций, которые могут инициировать воспалительную реакцию и/или адаптивный иммунный ответ и препятствовать регенерации печени [3, 9, 13].

Исследование воздействия субтоксичных доз Cd на печень экспериментальных животных неполовозрелого возраста (adolescent) с помощью представления о классической дольке позволяет выявить топографические особенности альтеративных и регенераторных реакций на тканевом и клеточном уровнях. По данным тканевого стереологического анализа в опытной группе отмечено синхронное нарастание объемной плотности паренхиматозного компартмента и синусоидов по сравнению с контрольной группой. По данным стереологического анализа ультраструктурной организации гепатоцитов обнаружено значимое прогрессирующее снижение объемной плотности органелл биосинтеза — гранулярной цитоплазматической сети и митохондрий. Выявлен определенный баланс между альтеративными процессами токсического генеза и компенсаторными процессами молодого (4 недели) организма в паренхиме печени организма крыс-adolescents Вистар.

Список литературы

1. Ивашкин В. Т., Непомнящих Г. И., Айдагулова С. В., Непомнящих Д. Л., Дюбанова Г. А., Домникова Н. П., Мигуськина Е. И. Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19, № 2. С. 20–29.
2. Колосова Н. Г., Айдагулова С. В., Непомнящих Г. И., Шалбуева Н. И., Шабалина И. Г. Динамика структурно-функциональных изменений митохондрий гепатоцитов преждевременно стареющих крыс линии OXYS // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т. 132, № 8. С. 235–241.
3. Непомнящих Г. И., Толоконская Н. П., Сахарова Е. Г., Айдагулова С. В., Мезенцева Г. А., Непомнящих Л. М. Гистопатология и ультраструктура печени при действии наркотических веществ в сочетании с вирусами гепатита С и В // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 128, № 9. С. 351–355.
4. Ширяева А. П., Байдюк Е. В., Аркадьева А. В.,

Оковитый С. В., Морозов В. И., Сакута Г. А. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // Цитология. 2007. Т. 49, № 2. С. 125–132.

5. Choong G., Liu Y., Templeton D. M. Interplay of Calcium and Cadmium in mediating cadmium toxicity // Chem. Biol. Interact. 2014. Vol. 211. P. 54–65.

6. Chen Y., Hu Y., Liu S., Zheng H. Whole-body aerosol exposure of cadmium chloride and tetrabromobisphenol A (ТВВРА) induced hepatic changes in CD-1 male mice // J. Hazard Mater. 2016. Vol. 318. P. 109–116.

7. Chen Y. Y., Zhu J. Y., Chan K. M. Effects of cadmium on cell proliferation, apoptosis, and proto-oncogene expression in zebrafish liver cells // Aquat. Toxicol. 2014. Vol. 157. P. 196–206.

8. Holt M. P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. 2006. Vol. 8, N 1. P. E48–E54.

9. Hu D., Zou H., Han T., Xie J., Dai N., Zhuo L., Gu J., Bian J., Yuan Y., Liu X., Liu Z. Gap junction blockage promotes cadmium-induced apoptosis in BRL 3A derived from Buffalo rat liver cells // J. Vet. Sci. 2016. Vol. 17, N 1. P. 63–70.

10. Järup L., Akesson A. Current status of Cd as an environmental health problem // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2009. Vol. 238. P. 201–208.

11. Jungermann K., Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver // Annu. Rev. Nutr. 1996. Vol. 16. P. 179–203.

12. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 2001. Vol. 161(III-XIII). P. 1–151.

13. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity // NEJM. 2003. Vol. 349, N 5. P. 474–485.

14. Mohammadi-Bardbori A., Rannug A. Arsenic, cadmium, mercury and nickel stimulate cell growth via NADPH oxidase activation // Chem. Biol. Interact. 2014. Vol. 224. P. 183–188.

15. Oyinloye B. E., Adenowo A. F., Osunsanmi F. O., Ogungbinka B. I., Nwozo S. O., Kappo A. P. Aqueous extract of *Monodora myristica* ameliorates cadmium-induced hepatotoxicity in male rats // Springerplus. 2016. Vol. 17, N 5. P. 641.

16. Smith S. W. The role of chelation in the treatment of other metal poisonings // J. Med. Toxicol. 2013. Vol. 9. P. 355–369.

17. Wang M., Wang J., Sun H., Han S., Feng S., Shi L., Meng P., Li J., Huang P., Sun Z. Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice: histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals // Int. J. Nanomedicine. 2016. Vol. 11. P. 2319–2328.

References

1. Ivashkin V. T., Nepomnyashchikh G. I., Aidagulova S. V., Nepomnyashchikh D. L., Dyubanova G. A., Domnikova N. P., Miguskina E. I. The medicinal induced damage of a liver: universal structural markers. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009, 19 (2), pp. 20-29. [in Russian]
2. Kolosova N. G., Aidagulova S. V., Nepomnyashchikh G. I., Shalbuева N. I., Shabalina I. G. Dynamics of structural and functional changes in hepatocyte mitochondria of senescence-accelerated OXYS rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001, 132 (2), pp. 814-819. [in Russian]
3. Nepomnyashchikh G. I., Tolokonskaya N. P., Sakharo-

- va E. G., Aidagulova S. V., Mezentseva G. A., Nepomnyashchikh L. M. Histopathology and ultrastructure of the liver under combined action of narcotics and hepatitis C and B viruses. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999, 128 (3), pp. 963-966. [in Russian]
4. Shiryayeva A. P., Baidyuk E. V., Arkadieva A. V., Okovityi S. V., Morozov V. I., Sakuta G. A. Condition of a respiratory chain of mitochondrions of a liver of rats with experimental toxic hepatitis. *Tsitologiya*. 2007, 49 (2), pp. 125-132. [in Russian]
5. Choong G., Liu Y., Templeton D. M. Interplay of Calcium and Cadmium in mediating cadmium toxicity. *Chem. Biol. Interact.* 2014, 211, pp. 54-65.
6. Chen Y., Hu Y., Liu S., Zheng H. Whole-body aerosol exposure of cadmium chloride and tetrabromobisphenol A (TBBPA) induced hepatic changes in CD-1 male mice. *J. Hazard Mater.* 2016, 318, pp. 109-116.
7. Chen Y. Y., Zhu J. Y., Chan K. M. Effects of cadmium on cell proliferation, apoptosis, and proto-oncogene expression in zebrafish liver cells. *Aquat. Toxicol.* 2014, 157, pp. 196-206.
8. Holt M. P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J.* 2006, 8 (1), pp. E48-E54.
9. Hu D., Zou H., Han T., Xie J., Dai N., Zhuo L., Gu J., Bian J, Yuan Y., Liu X., Liu Z. Gap junction blockage promotes cadmium-induced apoptosis in BRL 3A derived from Buffalo rat liver cells. *J. Vet. Sci.* 2016, 17 (1), pp. 63-70.
10. Järup L., Akesson A. Current status of Cd as an environmental health problem. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009, 238, pp. 201-208.
11. Jungermann K., Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu. Rev. Nutr.* 1996, 16, pp. 179-203.
12. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2001, 161 (III-XIII), pp. 1-151.
13. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity. *NEJM*. 2003, 349 (5), pp. 474-485.
14. Mohammadi-Bardbori A., Rannug A. Arsenic, cadmium, mercury and nickel stimulate cell growth via NADPH oxidase activation. *Chem. Biol. Interact.* 2014, 224, pp. 183-188.
15. Oyinloye B. E., Adenowo A. F., Osunsanmi F. O., Ogunyinka B. I., Nwozo S. O., Kappo A. P. Aqueous extract of *Monodora myristica* ameliorates cadmium-induced hepatotoxicity in male rats. *Springerplus*. 2016, 17 (5), p. 641.
16. Smith S. W. The role of chelation in the treatment of other metal poisonings. *J. Med. Toxicol.* 2013, 9, pp. 355-369.
17. Wang M., Wang J., Sun H., Han S., Feng S., Shi L., Meng P., Li J., Huang P., Sun Z. Time-dependent toxicity of cadmium telluride quantum dots on liver and kidneys in mice: histopathological changes with elevated free cadmium ions and hydroxyl radicals. *Int. J. Nanomedicine*. 2016, 11, pp. 2319-2328.

Контактная информация:

Елясин Павел Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
E-mail: elyasin@ngs.ru