

НАКОПЛЕНИЕ КАДМИЯ В НЕКОТОРЫХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ КРЫС

Малов А.М., Сибиряков В.К., Иваненко А.А.

ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»

Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1. Телефон/факс: (812) 365-06-80

E-mail: institute@toxicology.ru

Резюме

Кадмий в виде ацетата перорально вводили крысам в течение месяца в суточной дозе 1,2 мг/кг. Наибольшая концентрация кадмия установлена в печени и почках. Мышечная и жировая ткани содержали наименьшее количество кадмия. Приведены данные о накоплении кадмия в крови, в головном мозге и костной ткани крыс.

Ключевые слова: кадмий, крысы, кровь, почки, печень, мозг, костная, мышечная и жировая ткани

ACCUMULATION OF CADMIUM IN SOME ORGANS AND TISSUES OF RATS

Malov A.M., Sibiryakov V.C., Ivanenko A.A.

FSBSI "Institute of Toxicology Federal Medical-Biological Agency"

Russia, Saint-Petersburg, malexmish@rambler.ru

Summary

Cadmium as acetate per os was entered to rats within a month in a daily doze of 1,2 mg/kg. The greatest concentration of cadmium is established in a liver and kidneys. Muscular and fatty fabrics contained the least quantity of cadmium. The data on accumulation of cadmium in blood, in a brain and a bone fabric of rats are resulted.

Key words: cadmium, rats, blood, kidneys, a liver, a brain, bone, muscular and fatty tissue

Введение

В исследованиях, посвященных «большой тройце» токсичных металлов (ТМ) - Pb, Hg, Cd, последнему, кадмию, уделяется наименьшее внимание, несмотря на то, что его поступление в организм с продуктами питания и при курении может быть достаточно значительным [1]. Некоторые исследователи считают именно кадмий наиболее токсичным из трех обозначенных ТМ [2]. В ощутимых количествах кадмий встречается в таких

продуктах питания как грибы, рыбы, некоторые растения; хорошо известно, что кадмий аккумулируется в табаке [3,4,5].

Острые отравления кадмием достаточно редки. В основном токсические эффекты кадмия ассоциируются с хроническим действием этого металла, возникающими при продолжительном поступлении субтоксических доз этого металла в организм, преимущественно перорально. Кадмий накапливается в органах и тканях, вызывая серьезные нарушения в работе ряда систем организма [6].

Считается, что основной мишенью токсического действия кадмия являются почки [7]. На втором месте обычно упоминается нервная система [8]. Достаточно хорошо исследовано негативное влияние кадмия на структуру костной ткани, в которой этот металл замещает кальций, что является одной из причин развития остеопороза [9]. В печени обнаруживают столь же высокую концентрацию кадмия, что и в почках [10]. Эти данные о содержании кадмия в органах и тканях, так или иначе, перекликаются и коррелируют с содержанием кадмия в крови, которая, можно сказать, распределяет токсикант по организму. Содержание кадмия в крови является одним из показателей, по которому ставится диагноз соответствующего токсического действия - R78.7 или T56.3 [11].

Динамика накопления кадмия и его распределение по органам и тканям организма представляется достаточно важной информацией для понимания картины отравления этим ТМ, для оценки степени его токсического действия и, в конечном итоге, для терапии подобного отравления.

Нами была поставлена задача изучить динамику накопления кадмия такими органами и тканями крыс как почки, костная ткань, головной мозг, печень, кровь, а также мало изучаемыми в этом отношении тканями как мышечная и жировая, при энтеральном введении токсиканта в течение месяца в субтоксической дозе.

Метод

Способ поступления токсиканта был приближен к естественному, пероральному пути поступления кадмия в организм – в течение месяца крысам с питьевой водой вводили кадмий в суточной дозе 1,2 мг/кг.

Для получения биологического материала были использованы линейные животные (белые крысы-самцы из питомника «Рапполово» РАМН, Ленинградская область).

При проведении исследования крысы были разделены на 5 групп (4 опытных и 1 контрольная), в каждой группе было по 6 животных. Исходная средняя масса опытных крыс составила 170- 200 г, контрольных крыс – 180- 240 г.

Для приготовления основного раствора кадмия использовался ацетат кадмия $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, м.в. 266,52. Ацетат кадмия был выбран из ряда других солей этого металла в связи с его низкой гигроскопичностью и возможностью точной дозировки при приготовлении растворов этого металла.

Маточный раствор ацетата кадмия 0,01891 % (0,00798% раствор в пересчете на катион кадмия), готовился путем растворения навески 189,1 мг ацетата кадмия в дистиллированной воде в мерной колбе на 1 дм³.

Для обеспечения поступления в организм животных опытных групп заданной дозы кадмия (2,84 мг/кг по соли кадмия или 1,20 мг/кг по Cd^{2+}) в течение 10 дней до начала эксперимента проводилась ежедневная регистрация массы тела и суточного водопотребления каждой из групп животных. Аналогичная регистрация проводилась и в течение последующих 30 дней эксперимента.

В поилки - стеклянные бутылки объемом 0,5 дм³, для крыс групп №№ 1– 4 в течение 30 дней подряд вносили маточный раствор соли в объеме (А), который рассчитывался по уравнению (1):

$$A = (X \cdot B) \cdot C, \quad (1)$$

где X – коэффициент, равный 6,77;

B – средний вес крысы (г), рассчитанный на основании взвешивания всех крыс группы в предыдущий день (дни);

C – среднее суточное водопотребление крысы (см³), рассчитанное на основании регистрации водопотребления всех крыс группы в предыдущий день (дни).

Раствор ацетата кадмия был приготовлен на дистиллированной воде и подкислен уксусной кислотой до pH 5,5. После внесения рассчитанного объема раствора ацетата кадмия в поилки добавляли водопроводную воду до метки 0,45 дм³. В этом случае потребление воды с добавлением указанного объема основного раствора ацетата кадмия

должно было обеспечить поступление в организм каждой крысы в сутки в среднем 1,20 мг/кг Cd^{2+} . В поилки животных 5-й (контрольной) группы раствор ацетат кадмия не добавлялся.

Данные о планируемом водопотреблении крыс (суточной дозой кадмия) и объемом выпитой воды (фактически потребленной дозой) в течение 30-ти дневного эксперимента представлены в таблице 1.

Данные, представленные в таблице 1, демонстрируют хорошее совпадение планируемой суточной дозы кадмия (1,2 мкг/кг) и фактически потребленной (1,22 – 1,19 мкг/кг).

Таблица 1 – Планируемое и экспериментально установленное водопотребление

№№ групп крыс	Заданная суточная доза затравки ацетатом кадмия, мг/кг		Экспериментально введенные дозы ацетата кадмия, мг/кг, $M \pm m$ для группы животных при $n = 30$ (n – количество дней затравки)	
	по соли кадмия	по Cd^{2+}	по соли кадмия	по Cd^{2+}
1	2,84	1,20	$2,84 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,05$
2			$2,89 \pm 0,14$	$1,22 \pm 0,06$
3			$2,87 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,04$
4			$2,82 \pm 0,07$	$1,19 \pm 0,03$

Для получения биологического материала животных опытных и контрольной групп умерщвляли путем декапитации через 5, 10, 15, 20 25 и 30 суток от начала эксперимента. При этом для анализа были взяты следующие органы и ткани: печень – одна из долей, костная ткань – кости черепа, почки – одна из почек, ткани мозга – одно из полушарий, мышечная ткань – грудные мышцы, жировая ткань – внутренний жир из брюшной полости и кровь. Параллельно производили отбор материала в контрольной группе животных.

Ранее нами были испытаны дозы кадмия 0,06 мг/кг и 0,30 мг/кг и 1,0 мг/кг. В частности было установлено, что при длительном потреблении кадмия с питьевой водой в дозах 0,06 мг/кг и 0,30 мг/кг в крови крыс концентрация кадмия не увеличивается или увеличивается незначительно [12, 13].

Принимая во внимание, что примерно для сходных условий проведения эксперимента - 14 дней пероральной затравки, доза LD_{50} [14] была равна порядка 10^2 мг/кг, а доза естественного ежедневного поступления кадмия в организм человека

находится в диапазоне от 0,1 мг/кг до 0,94 мг/кг [10], выбранная нами доза – 1,2 мг/кг была близка к дозам естественного поступления токсиканта и должна была привести к ясно трактуемым результатам накопления кадмия в органах и тканях крысы.

В основу анализа полученных образцов тканей и органов крыс на содержание кадмия была положена «Методика выполнения измерений массовой концентрации кадмия в жидких пробах методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией в модифицированной графитовой печи на атомно-абсорбционном спектрофотометре «МГА-915», Свидетельство об аттестации методики измерений № 224.0101/01.00258/2010 от 28.09.2010 г. -

Навески тканей или органов крысы подвергали кислотному гидролизу в щадящих условиях, т.е. без кипячения, используя смесь концентрированных серной и азотной кислот. В результате гидролиза получали гомогенную жидкость, которую для анализа разбавляли в той или иной степени водой. Небольшое исключение составлял гидролизат костной ткани, имевший осадок, вследствие чего его приходилось фильтровать через бумажный фильтр.

Обработку экспериментальных данных производили с помощью прикладного пакета программ к Windows 7.

Результаты и обсуждение

Несмотря на то, что фактическое потребление питьевой воды, содержащей кадмий, продолжалось в течение всего периода наблюдения – 30 суток (Таблица 1) было равномерным и хорошо соответствовало намеченным значениям, изменение концентрации кадмия в крови крыс не носит не только линейного, но даже поступательного характера. На рисунке 1 представлены данные о содержании кадмия в крови крыс в различные сроки наблюдения.

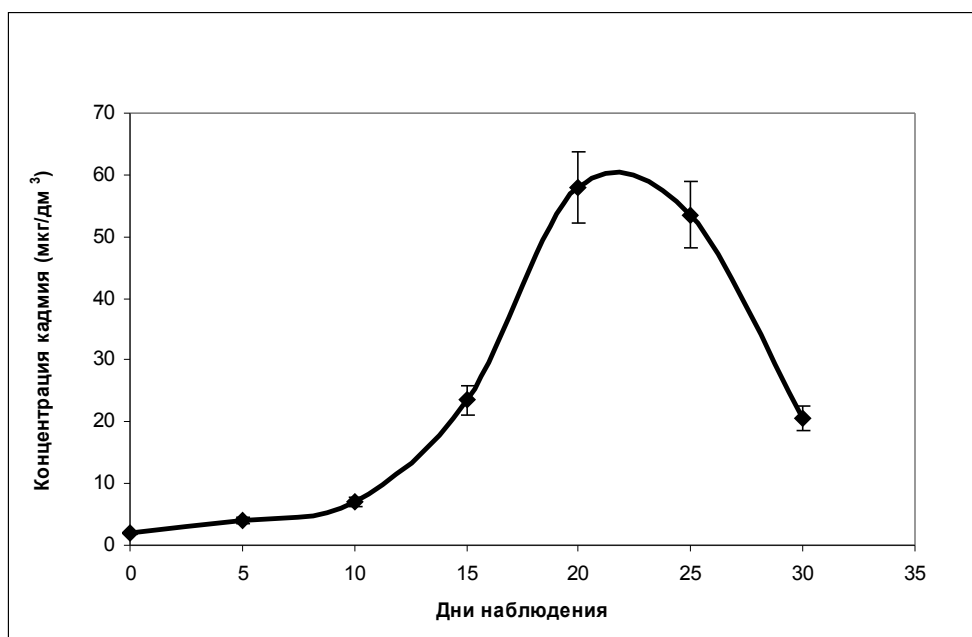


Рисунок 1 – Содержание кадмия в крови крыс при пероральном поступлении в течение в дозе 1,2 мг/кг.

Содержание кадмия начинает интенсивно увеличиваться с 10-го дня наблюдения, достигая пикового значения на 20-й день. Важным и неожиданным оказалось последующее снижение содержания кадмия в крови, несмотря на его продолжающееся поступление в организм с питьевой водой. Содержание кадмия в крови контрольных животных и до начала эксперимента у опытных было равно $1,9 \pm 0,13$ и $2,4 \pm 0,23$ соответственно.

Более понятную и более логичную картину накопления кадмия демонстрируют почки и печень (Рисунки 2 и 3).

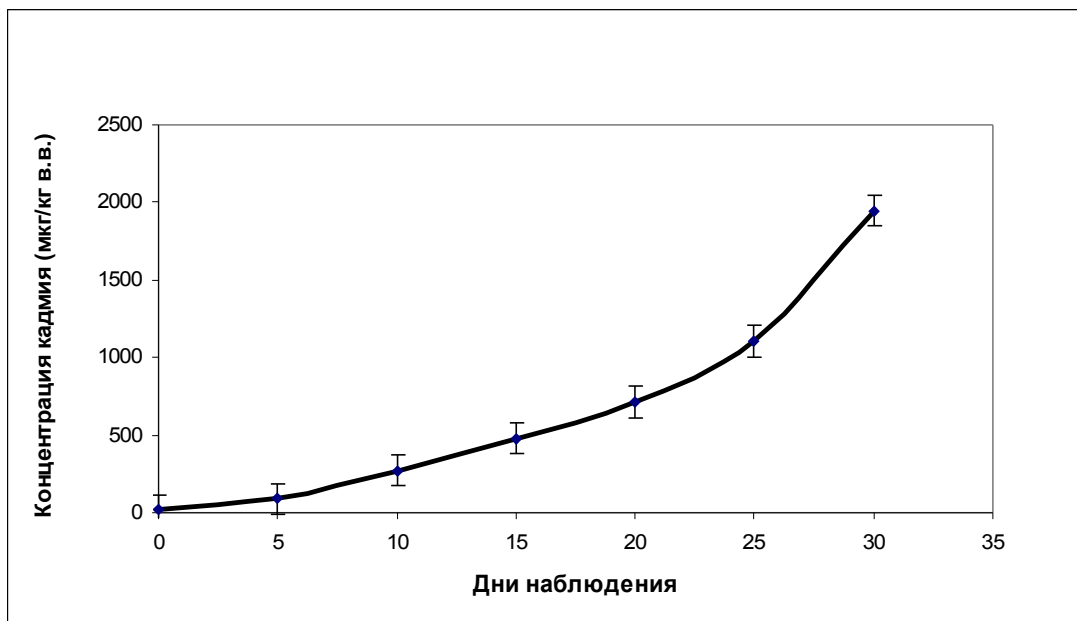


Рисунок 2 – Содержание кадмия в тканях печени крыс при пероральном поступлении в дозе 1,2 мг/кг.

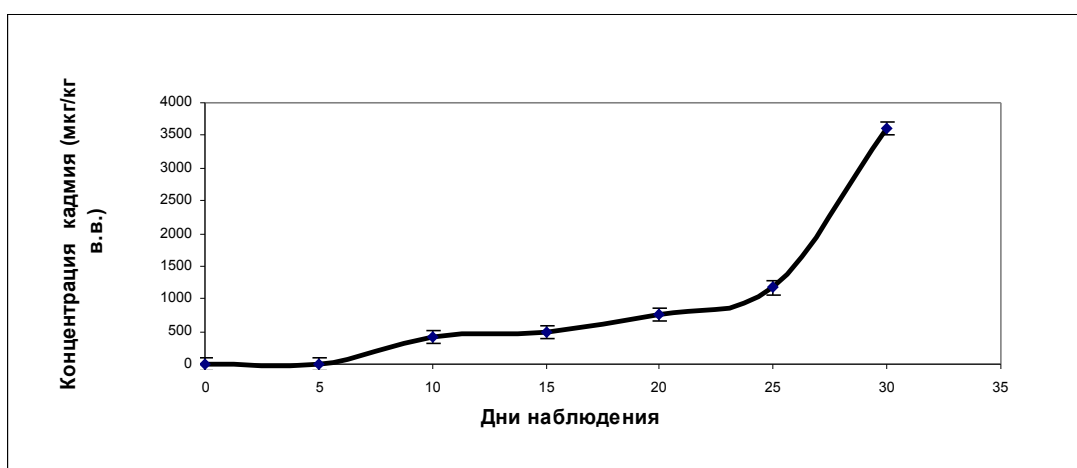


Рисунок 3 – Содержание кадмия в почках крыс при пероральном поступлении в дозе 1,2 мг/кг.

В том и другом случае наблюдается поступательное нарастание содержания кадмия в этих органах. Можно говорить об аккумуляции токсиканта, при дозе 1,2 мг/кг в печени и почках регистрируется концентрация кадмия более 1,5 мг/кг. В первом приближении зависимости, представленные на рисунке 2 и 3, близки по характеру изменения и по абсолютным величинам концентрации кадмия в тканях. Стоит отметить, что накопление кадмия в печени хорошо описывается квадратичным многочленом вида: $Y = 2,35 \cdot x^2 - 1,51 \cdot x + 69,23$, $R^2 = 0,98$. Из этого аналитического выражения формально следует, что в печени и без пероральной заправки присутствует некоторое ощутимое количество кадмия.

По характеру накопления кадмия костная, мышечная и жировая ткани отличаются незначительно. Интенсивное накопление кадмия в них начинается на 15 – 20-й дни наблюдения, хотя по абсолютным величинам содержания кадмия эти ткани отличаются - рисунки 4, 5 и 6.

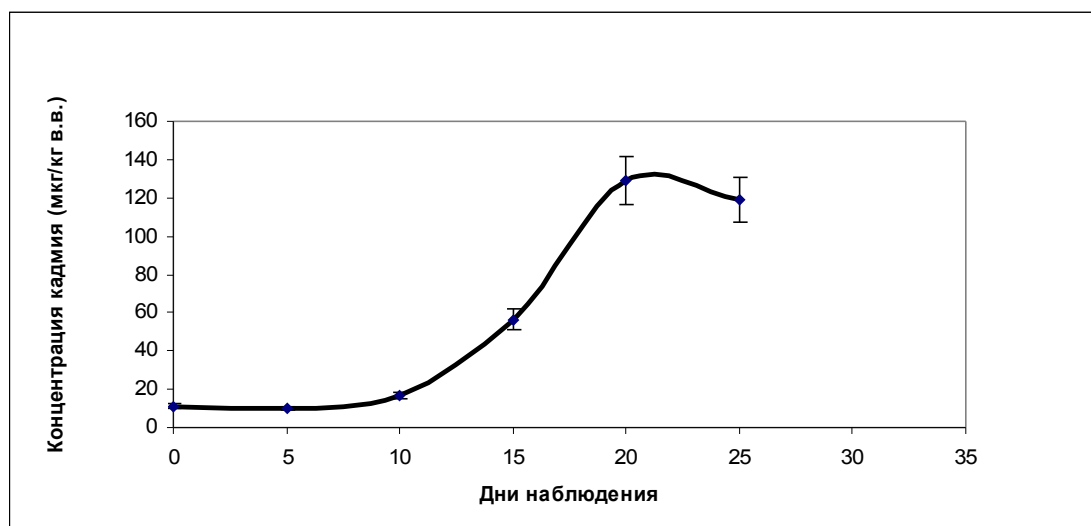


Рисунок 4 – Содержание кадмия в костной ткани крыс при пероральном поступлении в дозе 1,2 мг/кг.

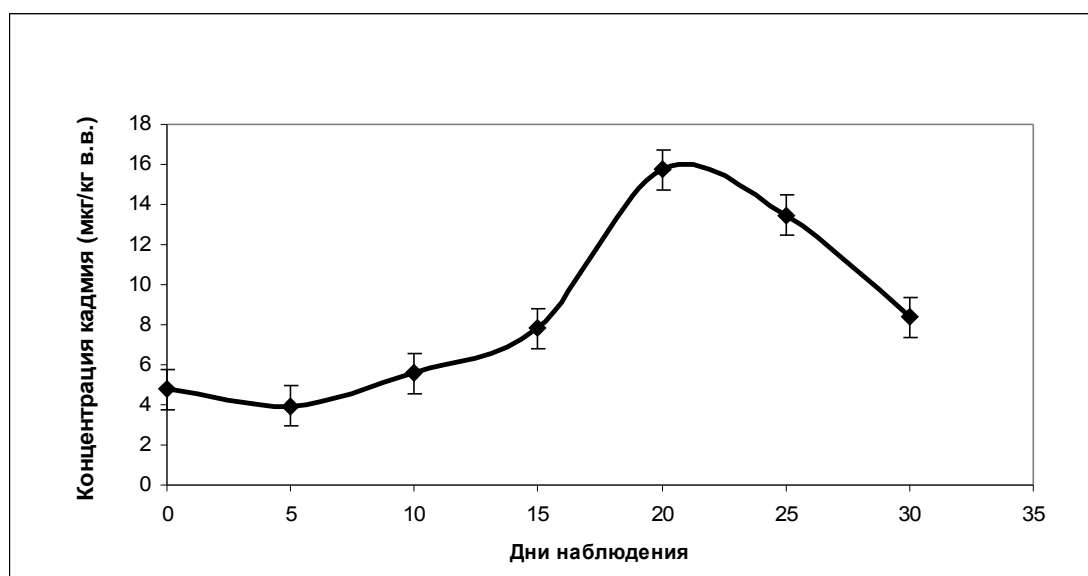


Рисунок 5 – Содержание кадмия в мышечной ткани крыс при пероральном поступлении в дозе 1,2 мг/кг.

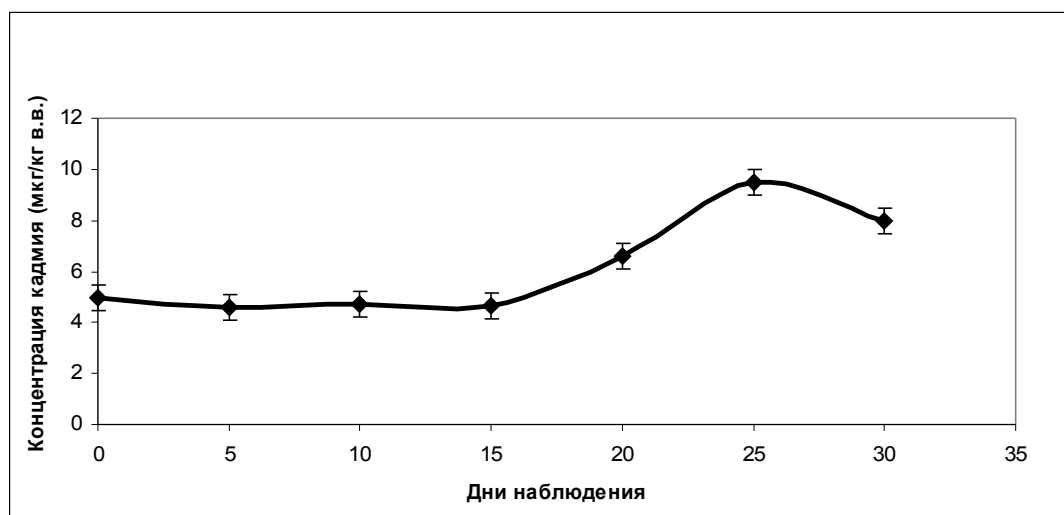


Рисунок 6 – Содержание кадмия в жировой ткани крыс при пероральном поступлении в дозе 1,2 мг/кг.

За 20 суток содержание кадмия в костной ткани увеличивается примерно в 12 раз, в мышечной – в 5 раз и достаточно незначительно растет в жировой ткани – всего в 2 раза. Если в случае печени и почек можно говорить об аккумуляции, накоплении токсиканта, то для костной, мышечной и жировой ткани приходится говорить скорее о пассивном распределении кадмия.

Жировая ткань и ткани головного мозга в основном представлены липидами и можно было бы ожидать сходной картины распределения кадмия по этим структурам.

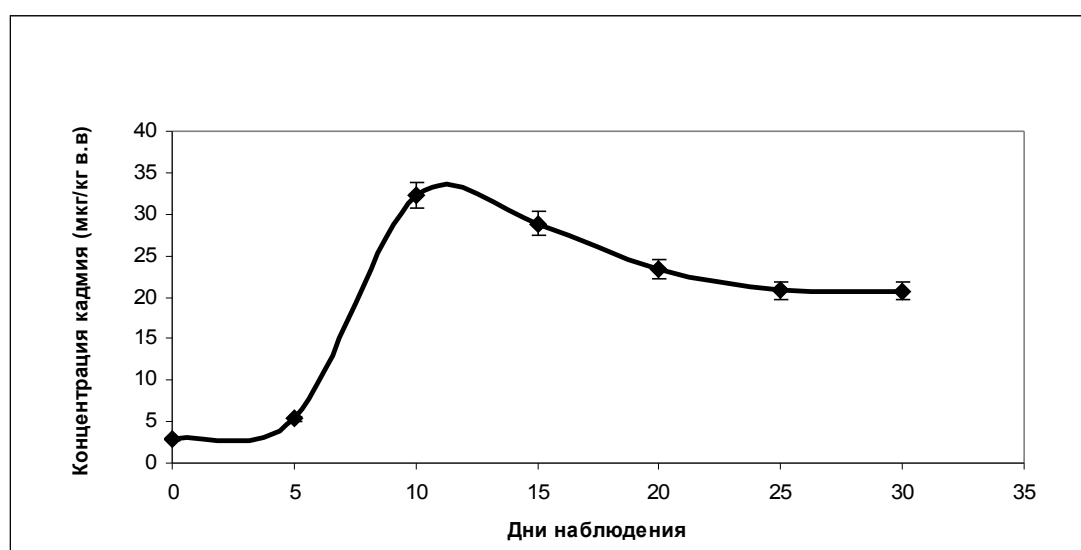


Рисунок 7 – Содержание кадмия в тканях мозга крыс при пероральном поступлении в течение 30-ти дней в дозе 1,2 мг/кг.

Но ни характер кривой накопления, ни абсолютные значения концентрации кадмия в этих тканях не совпадают (Рисунки 6 и 7). По-видимому, различия в химическом составе между жировой тканью и тканями головного мозга, а также более интенсивное кровоснабжение головного мозга обуславливают столь значительные отличия в динамике поступления кадмия в эти ткани.

Ткани мозга, наряду с почками и печенью, являются наиболее «реактивной» из исследованных структур организма в отношении кадмия. К 10-му дню наблюдения содержание кадмия в тканях мозга резко увеличивается примерно в 15 раз и продолжает оставаться достаточно высоким на протяжении всего периода наблюдения.

Полученные нами данные по характеру распределения кадмия по органам и тканям близки к данным, полученным для человека Friberg (Цит. по [15]) но значения концентраций для человека на порядок выше, чем данные, полученные в модельном эксперименте для крыс. При длительном воздействии паров и пыли, содержащих кадмий, на организм человека Friberg обнаружил в печени концентрацию кадмия равную 200 – 330000 мкг/кг в.в, в почках – 2300 – 116000 мкг/кг в.в., в мышцах - 500 - 9000 мкг/кг в.в. и мозгу 30 - 1000 мкг/кг в.в. «Лидерами» по накоплению кадмия являются печень и почки при значительном содержании токсиканта в мозгу и мышцах.

Для понимания общей картины распределения кадмия в организме крыс интересен рисунок 8, на котором в логарифмическом масштабе представлено накопление кадмия.

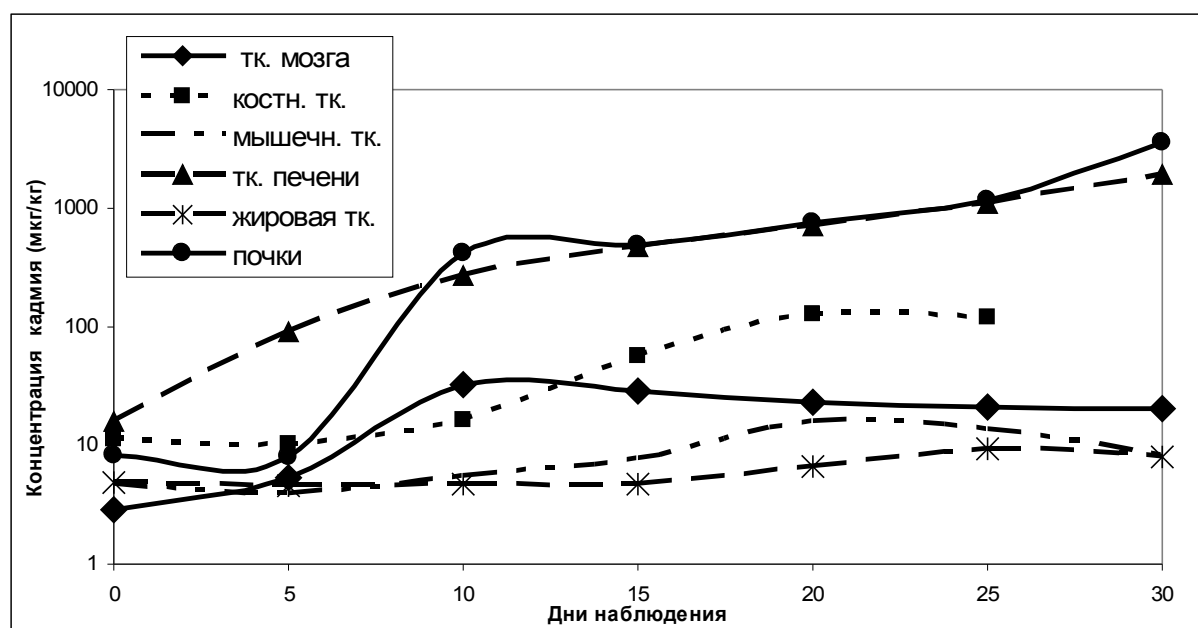


Рисунок 8 – Содержание кадмия в некоторых тканях и органах мозга крыс при пероральном поступления в дозе 1,2 мг/кг.

Из этого рисунка видно, что наряду с почками и печенью кадмий в сопоставимых количествах накапливается в костной ткани, в то время как в мышечной и жировой ткани содержится значительно меньше кадмия.

Анализ полученных данных позволяет сделать некоторые выводы, которые могут оказаться полезными для понимания токсического действия кадмия. Почки, головной мозг и печень раньше других исследованных органов и тканей начинают накапливать кадмий и, по-видимому, раньше других начинают страдать от этого токсиканта, т.е. первые симптомы отравления могут проявиться в работе нервной системы и почек. В костной ткани, относительно исходного уровня, содержание кадмия к 20-му дню наблюдения увеличивается примерно в 12 раз, что, конечно, существенно для обменных процессов в костной ткани.

Оценивая включение кадмия в те или иные органы и ткани крысы, возможно, следует принимать во внимание то обстоятельство, что работа выполнена на растущих животных. В начале эксперимента возраст крыс составлял 4 – 5 месяцев, а по окончании 5 – 6 месяцев, т.е. кадмий включался в развивающиеся структуры организма.

Неожиданным обнаруженным фактом стало снижение содержания кадмия к завершению наблюдения в крови, жировой, мышечной и костной тканях. Из возможных причин, объясняющих это явление, можно было бы выдвинуть две, взаимно дополняющие друг друга. Во-первых, снижение всасывания кадмия в ЖКТ крысы к этому времени наблюдения. К такому заключению склоняют данные по концентрации кадмия в крови, как интегрирующей ткани организма, захватывающей кадмий из ЖКТ и разносящей его по организму. В частности из данных рисунка 1 видно, что, несмотря на поступление кадмия из ЖКТ, в крови кадмий не увеличивается и даже снижается к 30-му дню наблюдения. Другая причина - перераспределение кадмия в организме в пользу печени и почек. По-видимому, кадмий является достаточно лабильным металлом и у организма имеется возможность «самоочищения» и последующего выведения этого токсиканта через печень и почки.

Выводы

Печень и почки являются основными органами кумуляции кадмия в организме, концентрация кадмия в них увеличивается в сотни раз.

Ткани мозга одними из первых подвергаются действию кадмия, наблюдается десятикратное увеличение этого токсиканта.

Костная ткань демонстрирует устойчивое десятикратное накопление кадмия.

Мышечная и особенно жировая ткани менее других подвержены действию кадмия.

Литература-

- 1 Cadmium. WHO Food additives series 46 - <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je11.htm>.
- 2 Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой, Н.Г. Селиваненко, Л.М. Шафран. Токсикология тяжёлых металлов – облигатных контаминантов природных вод. / Экологические проблемы окружающей среды, пути и методы их решения. Экология окружающей среды стран СНГ - <http://www.ecologylife.ru>.
- 3 Зимаков И.Е. К вопросу об естественном уровне кадмия в продуктах питания. /Вопросы питания. 1980, № 2, сс. 57 – 60.
- 4 Канцельсон Б.А. и др. Свинец и кадмий в съедобных грибах как фактор риска для здоровья населения./ Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. Российская научная конференция с междунар. участием. Тезисы докладов. 19 – 20 мая 2011 г. СПб, с.40.
- 5 Erdem H., Kınay A., Ozturk M. and Tutus Y. Effect of cadmium stress on growth and mineral composition of two tobacco cultivars Journal of Food, Agriculture & Environment (www.world-food.net) Vol.10 (1): 965-969. 2012).
- 6 Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. Review. Environ Health Perspect. 2004 Jul; 112(10): 1099-1103.
- 7 Jung K. et al., Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. Clin. Chem., 1998. 39, PP. 757 – 765.
- 8 Murphy V. Cadmium: Acute and chronic neurological disorders. In Yasui M., Strong M., Ota K., Verity M. eds., Mineral and Metal Neurotoxicology. Boca Raton, FL: CRC Press, 2000, pp. 229 - 240.
- 9 Jarup K., Alfven T., Perrson B., Toss G. and Elinder C. Cadmium may be a risk factor for osteoporosis. Occup. Environ. Med. 1998, 55, pp. 435-439.

- 10 WHO. Cadmium. Environmental Health Criteria 134. Geneva. 1992. P. 132.
- 11 Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Версия 10. Том.1 (часть 2) ВОЗ Женева 1995.
- 12 Экспериментальное обоснование технологии получения мультиэлементного образца крови с заданными концентрациями свинца, ртути и кадмия. Исследование закономерностей насыщения крови крыс при совместном введении свинца, ртути и кадмия (промежуточный). Отчет о НИР (промежуточный) / ФГУН ИТ ФМБА, «Технология», Инв. № 346. СПб., 2009.– 29 с.
- 13 Экспериментальное обоснование технологии получения мультиэлементного образца крови с заданными концентрациями свинца, ртути и кадмия. Экспериментальное обоснование способов получения заданных концентраций свинца, ртути и кадмия в крови кроликов при совместном введении этих металлов. Отчет о НИР (промежуточный) / ФГУН ИТ ФМБА, «Технология», Инв. № 386. СПб., 2010.– 27 с.
- 14 Kotsonis F.N., Klaassen C.D. The relationship of metallotionen to the toxicity of cadmium after prolonged administrations to rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978, 46 б P. 39 -54.)
- 15 Левина Э.Н. Общая токсикология металлов. Медицина. Л-д, 1972, 183 с.