

Екатеринбург : Урал, 2021. – 147 с.

Сведения об авторах

Е.И. Инкина* – студентка

К.М. Зотова – студентка

Information about the authors

E.I. Inkina* – Student

K.M. Zotova – Student

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

inkina.eu@yandex.ru

УДК: 591.8:616.36 – 092.9:546.48

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС В УСЛОВИЯХ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ КАДМИЕМ

Кныш Олег Евгеньевич¹, Гаврилова Ксения Андреевна^{1,2}

¹Кафедра патологической физиологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр» ПОЗРПП Роспотребнадзора

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Токсическое действие кадмия представляет серьезную угрозу для здоровья человека в условиях нарастающей индустриализации. Несмотря на изученность хронического воздействия кадмия, патологические изменения при субхронической интоксикации остаются малоисследованными. Особое значение представляет поражение печени – органа с критически важными функциями. **Цель исследования** – оценить повреждающее действие кадмия на печень лабораторных крыс при субхроническом воздействии посредством гистологического исследования. **Материал и методы.** Проведено экспериментальное исследование на 18 аутбредных крысах (230 г), разделенных на 6 групп: контроль; воздействие кадмия (ингаляции); физическая нагрузка (беговая дорожка); комбинация кадмия и нагрузки; кадмий+нагрузка+БПК; только БПК. Гистологический анализ включал оценку количества двуядерных гепатоцитов, количества клеток Купфера, ядро – цитоплазматического отношения, объема ядра, объема цитоплазмы, объема клеток. **Результаты.** Ингаляционное воздействие кадмия вызвало значительное увеличение числа двуядерных гепатоцитов (+59% по отношению к контролю) и объема гепатоцитов, что свидетельствует о нарушении компенсаторной пролиферации и клеточном стрессе. Физическая нагрузка усугубляла токсический эффект: в группе "кадмий+нагрузка" отмечено повышение числа ДГ на 23,7% по сравнению с изолированным действием кадмия. БПК частично нивелировал повреждения: в группе с комплексным воздействием ЯЦО было на 11% ниже, а количество клеток Купфера – на 18,7% выше, чем без БПК. **Выводы.** Субхроническая интоксикация кадмием приводит к значительным структурным изменениям печени, включая гипертрофию гепатоцитов и нарушение их пролиферации. Физическая нагрузка усиливает повреждающее действие кадмия, несмотря на адаптогенный эффект при изолированном применении. Биопрофилактический комплекс демонстрирует ограниченный протективный потенциал, что подчеркивает необходимость поиска новых подходов, таких как клеточная терапия.

Ключевые слова: кадмий, печень, гистология, повреждающее действие, повреждение, субхроническая интоксикация, биопрофилактика

HISTOPATHOLOGICAL ALTERATIONS IN RAT LIVER UNDER SUBCHRONIC CADMIUM INTOXICATION

Knysh Oleg Evgenievich¹, Gavrilova Ksenia Andreevna^{1,2}

¹Department of Pathophysiology

Ural State Medical University

²Yekaterinburg Medical Research Center of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor)

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The toxic effects of cadmium pose a serious threat to human health in the context of increasing industrialization. While the chronic effects of cadmium exposure have been well studied, pathological changes under subchronic intoxication remain poorly investigated. Of particular importance is liver damage – organ with critically important functions. **The aim of study** is to evaluate the hepatotoxic effects of cadmium in laboratory rats following subchronic exposure through histological analysis. **Material and methods.** Experimental study was conducted on 18 outbred rats (230g) divided into 6 groups: control; cadmium exposure (inhalation); physical exercise (treadmill);

combination of cadmium and exercise; cadmium+exercise+BPC; BPC only. Histological analysis included evaluation of: number of binucleated hepatocytes, Kupffer cell count, nuclear – cytoplasmic ratio, nuclear volume, cytoplasmic volume, and cell volume. **Results.** Cadmium inhalation caused a significant increase in binucleated hepatocytes (+59% vs control) and hepatocyte volume, indicating impaired compensatory proliferation and cellular stress. Physical exercise exacerbated the toxic effects: the "cadmium+exercise" group showed a 23.7% increase in binucleated hepatocytes compared to cadmium exposure alone. BPC partially mitigated the damage: in the combined exposure group, the nuclear – cytoplasmic ratio was 11% lower and Kupffer cell count was 18.7% higher than without BPC. **Conclusions.** Subchronic cadmium intoxication leads to significant structural liver changes, including hepatocyte hypertrophy and impaired proliferation. Physical exercise potentiates cadmium – induced damage despite having adaptogenic effects when applied alone. The BPC demonstrates limited protective potential, highlighting the need for novel approaches such as cell therapy. **Keywords:** cadmium, liver, histology, toxic effects, damage, subchronic exposure, preventive biotherapy

ВВЕДЕНИЕ

Токсическое действие тяжелых металлов является крайне актуальной проблемой в настоящее время. Нарастающие темпы индустриализации ведут к увеличению добычи и использования кадмия, воздействие которого подвергаются не только промышленные работники, но и население [1]. Так, длительное воздействие кадмия в низких дозах является распространённым явлением, однако долгосрочные последствия действия кадмия до сих пор дискуссионны [2]. Особенное значение имеет воздействие кадмия на печень, ввиду большого разнообразия жизненно – важных функций печени: депо витаминов и углеводов (гликогена), синтез ферментов, холестерина, белков, факторов свёртывания, желчи, и прочих веществ [2]. Хотя высокий регенераторный потенциал печени известен уже давно, при остром воздействии высоких доз химических веществ или тяжёлых металлов (таких как кадмий) или при продолжительном воздействии низких доз этих веществ, регенерация может нарушаться, способствуя обширному повреждению [3]. Кадмий имеет длительный период полураспада, накапливаясь в тканях и органах – мишенях, что обуславливает кумулятивное действие, характеризующееся нарастающими нарушениями метаболизма, функции и морфологии органов – мишеней, включая печень [4]. При этом большинство исследований сосредоточены на изучении хронического воздействия кадмия, оставляя вопрос патологических изменений при субхроническом воздействии недостаточно изученным.

Цель исследования – оценить повреждающее действие кадмия на печень лабораторных крыс при субхроническом воздействии посредством гистологического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено фундаментальное когортное исследование на лабораторных животных. В качестве объекта исследования были использованы аутбредные крысы собственного разведения с массой тела приблизительно 230 грамм во всех группах. Животные содержались в условиях специализированного вивария. В качестве питья получали артезианскую воду первой категории качества.

Субхроническая интоксикация животных моделировалась путем проведения ежедневных ингаляций кадмия. Моделирование повышенного уровня физической активности было достигнуто за счет использования беговой дорожки для крыс. Биопрофилактический комплекс представлял из себя смесь веществ: яблочный пектин, глютаминат натрия, витаминные, макро – и микроэлементные добавки. Гистологический анализ включал оценку количества двуядерных гепатоцитов (ДГ), количества клеток Купфера (КК), ядерно – цитоплазматического отношения (ЯЦО), объема ядра клеток, объема цитоплазмы клеток, объема клеток.

Лабораторные животные были разделены на 6 групп в зависимости от типа воздействия на них (n=3): 1. контрольные (интактные) крысы 2. крысы, подвергшиеся ингаляционному воздействию кадмия 3. крысы с повышенным уровнем физической нагрузки 4. крысы с повышенным уровнем физической нагрузки, подвергшиеся воздействию кадмия 5. крысы с повышенным уровнем физической нагрузки, подвергшиеся воздействию кадмия и принимавшие биопрофилактический комплекс (БПК) 6. крысы, исключительно принимавшие БПК.

Различия гистологических показателей представлены с помощью описательной статистики. Статистическая обработка данных проводилась в программе Jamovi (версия 2.3.28.0) [The jamovi project, 2022, <https://www.jamovi.org>]. Предположения о нормальности распределения и дисперсий выборок были приняты для всех переменных на основании использования критериев Шапиро – Уилка и Левена. Гистологические характеристики микропрепаратов печени экспериментальных крыс сравнивались с помощью классического однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) Фишера. Для попарного сравнения показателей был проведен апостериорный тест Тьюки (Tukey HSD). Показатели были приведены в виде среднее±стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На Рис. 1 приведена морфология двуядерного гепатоцита (ДГ) – красная стрелочка, клетки купфера (КК) – черная стрелочка после ингаляционной экспозиции лабораторной крысы кадмием

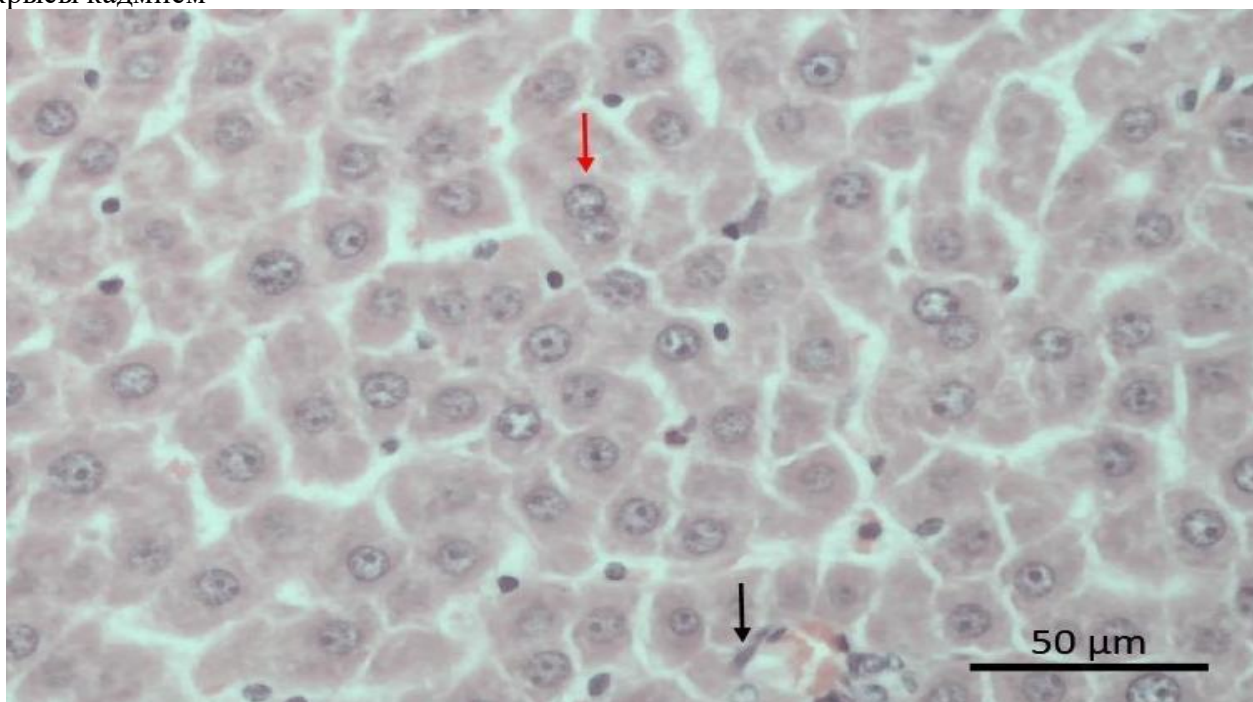


Рис. 1. Микрофотография препарата печени после экспозиции кадмием

Описательная статистика гистологических показателей воздействия ингаляционного кадмия на печень лабораторных крыс приведена в Таблице 1.

Таблица 1.

Гистологические показатели печени в экспериментальных группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6	Значение F	Значение P
Число ДГ	8±1	12,7±2	9±1	9,7±0,6	9±2	9±1	4,02	0,022
Число КК	15,7±1,1	14,7±2	15±1	12,3±0,6	14,7±0,6	16,3±0,6	4,35	0,017
Значение ЯЦО	0,25±0,01	0,23±0,02	0,22±0,006	0,23±0,006	0,22±0,006	0,25±0,006	3,75	0,028
Объем ядра	65,5±5	76,6±6	72,3±9	73,5±9	66,4±14	56,5±1,5	2,05	0,144
Объем цитоплазмы	265±22	339±25	330±44	320±36	301±66	231±9	3,61	0,032
Объем клетки	330±27	415±28	403±54	394±45	367±80	287±10	3,32	0,041

Исходя из таблицы 1 видно, что практически все показатели продемонстрировали высокий уровень значимости. Затем были проведены попарные сравнения показателей между некоторыми группами с целью более точной интерпретации результатов исследования (табл.2). Значения приведены в виде разности средних (абс. число, %) (значение p).

Таблица 2.

Результаты попарных сравнений экспериментальных групп

Группы (сравнение)	Число ДГ	Число КК	Значение ЯЦО	Объем ядра	Объем цитоплазмы	Объем клетки
1 / 2	4,7, 59% (0,01)	-1, -6% (0,8)	-0,02, 8% (0,2)	11, 16,7% (0,6)	73,8, 28% (0,02)	85, 26% (0,02)
1 / 3	1, 12,5% (0,95)	-0,7, -4,4% (0,98)	-0,027, 11% (0,016)	6,7, 10,2% (0,93)	65,3, 24,6% (0,85)	72,1, 21,9% (0,1)
1 / 4	1,7, 21% (0,6)	-3,3, -21% (0,03)	-0,017, 7% (0,4)	7,9, 12% (0,87)	-5,3, 21% (0,088)	63, 19% (0,5)
2 / 4	3, 23,7% (0,07)	0, 0% (1)	0,003, 1,3% (1)	-3,1, 4% (0,99)	-18,5, 5% (0,99)	-21,6, 5% (0,9)
3 / 4	0,7, 8% (0,99)	-2,7, -18% (0,016)	0,01, 4,5% (0,8)	1,2, 1,5% (1)	-10, 3% (1)	-8,8, 2,2% (1)
1 / 6	1 12,5% (0,95)	0,7, 4,4% (0,98)	-0,003, 1,3% (1)	-9, 13,7% (0,8)	-34,2, 12,9% (0,87)	-43,2, 13% (0,86)
1 / 5	1, 12,5% (0,95)	-1, -6% (0,8)	-0,027, 11% (0,016)	0,9, 1,4% (1)	35,6, 13,4% (0,85)	36,5, 11% (0,9)
4 / 5	0,7, 7% (0,99)	2,3, 18,7% (0,008)	-0,01, 4,5% (0,8)	-7, 9,5% (0,9)	19,7, 6% (0,97)	-26,8, 6,8% (0,98)

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные в таблице 1 демонстрируют, что ингаляционное воздействие кадмия оказывает патологическое воздействие на печень лабораторной крысы. При этом не все показатели в группах изменялись одинаково и закономерно, что показано в Таблице 2. При сравнении групп 1 и 2 было значимое увеличение числа ДГ (на 59% в группе 2 по сравнению с группой 1), что может свидетельствовать об активации пролиферации гепатоцитов в ответ на повреждение и дальнейшем нарушении митоза в гепатоцитах вследствие токсического действия металла [2]. Данное суждение также подтверждается значимым увеличением показателя среднего объема цитоплазмы и среднего объема клетки в группе 2 по сравнению с группой 1 вероятно по причине накопления кадмия, нарушения клеточного гомеостаза и стресс – индуцированного отека.

Повышенный уровень физической нагрузки в целом благоприятно влиял на морфологические показатели печени: снижение ЯЦО (увеличение объема цитоплазмы на 21% в группе 3 по сравнению с 1 – гипертрофия гепатоцитов) может свидетельствовать об адаптационном усилении метаболических процессов в гепатоцитах. При этом показано, что количество КК значимо уменьшается на 18% при воздействии на физически – активных крыс (группа 3) кадмием, соответственно физическая нагрузка поддерживает активность иммунных клеток, но действие кадмия угнетает их активности, снижая количество.

Примечательно, что физическая нагрузка усугубляла действие кадмия, выражающееся в значимом увеличении числа ДГ (на 23,7% по сравнению с группой 2) и снижении количества КК при одновременном действии кадмия и физических нагрузок – группа 3 (на 21% по сравнению с группой 1). Однако исключительно действие физической нагрузки не демонстрировало патологических изменений в морфологии микропрепарата печени.

Важным является рассмотрение возможностей коррекции патологических изменений, ассоциированных с воздействием кадмия, в печени с помощью БПК. Так, ЯЦО при одновременном действии кадмия, физических нагрузок и приеме БПК было на 11% ниже показателей контрольной группы. А количество КК было повышено при приеме БПК у крыс на фоне воздействия кадмия и физических нагрузок (на 18,7% в группе 5 по сравнению с группой 4). Значимой разницы в показателях остальных параметров между группами 1/6 и 4/5 не было обнаружено. Соответственно, БПК «смягчают» патологическое действие кадмия при повышенном уровне физической активности, но не полностью нормализуют состояние печени, не оказывая при этом действия на здоровую печень интактных крыс (не было значимой разницы между показателями групп 1 и 6). Учитывая новые экспериментальные данные, демонстрирующие выраженный гепатопротекторный эффект трансплантированных стволовых клеток, перспективной представляется разработка профилактических стратегий на

их основе для групп риска, подверженных интенсивному токсическому воздействию на печень [5].

Объемы ядер гепатоцитов оставались достаточно стабильны, что может косвенно указывать на несущественное влияние кадмия на генетический аппарат клеток, чему противоречат вышеописанные данные об увеличении количества ДГ, однако утверждать о генотоксичности кадмия в рамках настоящего исследования невозможно ввиду методологических ограничений (не были исследованы различные маркеры генотоксичности). При этом рядом авторов были доказаны генотоксический, эпигенетический и онкогенный эффекты кадмия на гепатоциты [6].

ВЫВОДЫ

1. Кадмий оказывает явное повреждающее действие на печень, вызывая существенные морфологические изменения: увеличение числа двуядерных гепатоцитов, гипертрофия гепатоцитов.

2. Изолированная физическая нагрузка влечет за собой активацию адаптационных процессов (гипертрофия гепатоцитов), но в сочетании с кадмием усиливает патологические изменения.

3. Биопрофилактические комплексы (биопротекторы) способны лишь частично компенсировать негативное влияние кадмия, не оказывая влияния на здоровую печень.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cadmium – induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and Vitamin E / B.I. Ognjanović, S.D. Markovic, N.Z. Dordevic [et al.] // Reproductive Toxicology. – 2010. – Vol. 29, №. 2. – P. 191 – 197.
2. Long-lasting morphofunctional remodelling of liver parenchyma and stroma after a single exposure to low and moderate doses of cadmium in rats / M.C. Cupertino, K.L. Costa, D.C. Santos // International Journal of Experimental Pathology. – 2013. – Vol. 94, №. 5. – P. 343 – 351.
3. Ranawat, L. Hepatoprotective activity of ethanolic extracts of bark of Zanthoxylum armatum DC in CCl₄ induced hepatic damage in rats / L. Ranawat, J. Bhatt, J. Patel // Journal of ethnopharmacology. – 2010. – Vol. 127, №. 3. – P. 777 – 780.
4. Jomova, K. Advances in metal – induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // Toxicology. – 2011. – Vol. 283, №. 2 – 3. – P. 65 – 87.
5. Маклакова, И.Ю. Влияние ММСК и ГСК на репаративную регенерацию печени в условиях ее токсического повреждения / И.Ю. Маклакова, В.В. Базарный, Д.Ю. Гребнев // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, №. 3. – С. 243 – 248.
6. RNA Methylation and Transcriptome Analysis Reveal Key Regulatory Pathways Related to Cadmium – Induced Liver Damage / H. Huang, G. Li, S. Guo [et al.] // Chemical Research in Toxicology. – 2025.

Сведения об авторах

О.Е. Кныш* – студент

К.А. Гаврилова – старший преподаватель кафедры, заведующая гистологической лабораторией

Information about the authors

O.E. Knysh* – Student

K.A. Gavrilova – Senior Lecturer, head of Histology laboratory

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

knysh_oleg4@bk.ru

УДК: 577.171

ПИТАНИЕ СТУДЕНТОВ 1 – 2 КУРСА МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ВО ВРЕМЯ «ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА»

Ковалёва Алёна Александровна, Дымочка Анастасия Алексеевна

Кафедра биохимии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Студенты во время сессии часто подвергаются экзаменационному стрессу, который может оказывать влияние на пищевое поведение. **Цель исследования** – изучить влияние экзаменационного стресса на пищевое поведение студентов 1 – 2 курса медицинского университета. **Материал и методы.** Проведён опрос студентов Уральского государственного медицинского университета 1 – 2 курса с помощью анкеты на основе вопросов госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS. **Результаты.** Прослеживается связь между ИМТ студентом и их пищевым поведением, уровнем тревоги. У лиц с ИМТ $\leq 18,5$ снижается аппетит и масса тела. У людей с