

Тканеспецифичная экспрессия генов транспортных белков у обыкновенного карпа (*Cyprinus carpio*) под воздействием ионов кадмия

© 2026. К. В. Золотарёв¹, н. с., А. Н. Михайлов¹, н. с.,
М. В. Михайлова¹, к. б. н., зав. лабораторией,
В. И. Наход¹, м. н. с., Д. Д. Жданов^{1, 2}, д. б. н., зав. лабораторией, доцент,

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии,
119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8,

²Российский университет дружбы народов,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,
e-mail: fireaxe@mail.ru

Cd^{2+} – катион тяжёлого металла, имеющий как типичные для этого класса токсикантов, так и уникальные токсические свойства по отношению к живым компонентам водных экосистем. Целью исследования является анализ индуцированной Cd^{2+} экспрессии генов транспортных белков в ряде тканей рыбы и её возможной корреляции с накоплением Cd в тканях. Молодь обыкновенного карпа (*Cyprinus carpio*) инкубировали в растворе Cd^{2+} с сублетальной концентрацией для карповых (6,4 мг/л). Был сопоставлен уровень экспрессии генов субъединиц N-метил-D-аспартата (*NR2A*, *NR2B*) и белка 1 подсемейства С АТФ-связывающей кассеты (*ABCC1*) в тканях рыб, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию Cd^{2+} , а также проанализирована степень биоаккумуляции Cd тканями рыб. Экспрессия *NR2A* в глазах (сосудистая оболочка + сетчатка), накапливавших Cd, усиливалась в 16,6 раз под его воздействием, и достоверно не менялась в мозге, не накапливавшем Cd. Этот эффект может быть обусловлен блокированием кальциевых каналов ионами Cd^{2+} , имеющими очень близкий радиус иона к Ca^{2+} . В результате установлено, что близость радиуса катиона тяжёлого металла к радиусу Ca^{2+} является основным фактором, определяющим способность катиона необратимо блокировать кальциевые каналы. Экспрессия *ABCC1* усиливалась в 2,0 раза в жабрах и достоверно не менялась в печени, при этом обе ткани накапливали Cd в значительной степени. Этот эффект может быть обусловлен попаданием Cd в печень в уже инактивированном виде, а также возможными различиями в механизмах самозащиты от Cd^{2+} в жабрах и печени рыб.

Ключевые слова: кадмий, биоаккумуляция, *NR2A*, кальциевые каналы, *ABCC1*, механизмы самозащиты.

Cd^{2+} -induced tissue-specific expression of genes involved in cellular transportation in Eurasian carp (*Cyprinus carpio*)

© 2026. K. V. Zolotarev¹ ORCID: 0000-0003-0905-0605[†], A. N. Mikhailov¹ ORCID: 0000-0003-0990-7509[†]
M. V. Mikhailova¹ ORCID: 0000-0001-7121-5453[†], V. I. Nakhod¹ ORCID: 0000-0003-2322-4966[†]
D. D. Zhdanov^{1, 2} ORCID: 0000-0003-4753-7588[†]

¹Institute of Biomedical Chemistry,

10, Pogodinskaya St., Moscow, Russia, 119121,

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University),

6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russia, 117198,

e-mail: fireaxe@mail.ru

Cd^{2+} is a heavy metal cation with some typical for heavy metals as well as unique toxic properties for live components of water ecosystems. The objective of this study was to analyze Cd^{2+} -induced expression of genes of some cellular transportation proteins in several tissues of a fish and its possible correlation with Cd accumulation in tissues. Juvenile *Cyprinus carpio* were treated with Cd^{2+} at a preliminarily determined sublethal concentration for Cyprinidae (6.4 mg/L). The expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunit genes (*NR2A*, *NR2B*) and ATP-binding cassette subfamily C member 1 gene (*ABCC1*) was compared between treated and untreated fish. In addition, cadmium accumulation in the fish tissues was assessed. *NR2A* gene expression was 16.6-fold upregulated by Cd^{2+} in the eyes (choroid + retina), which accumulated Cd, and was not upregulated in brain, which didn't accumulate Cd. This may have been caused by the blocking of calcium channels by Cd^{2+} , which has a very similar ionic radius to that of Ca^{2+} . According to the result of the current study, it can be concluded that the similarity of the radius of a heavy metal cation to that of Ca^{2+} is a major factor contributing to its ability to irreversibly block calcium channels. *ABCC1* gene expression was 2.0-fold upregulated in

gills and was not upregulated in liver; both tissues accumulated high levels of Cd. This difference may have been caused by the accumulation of predominantly previously inactivated Cd in liver or by some difference in the mechanisms of self-detoxification from Cd²⁺ in fish gills and liver.

Keywords: cadmium, accumulation, *NR2A*, calcium channels, *ABCC1*, self-detoxification.

Тяжёлые металлы (ТМ) являются приоритетными загрязнителями гидросферы наряду с такими веществами, как фенолы, полиароматические углеводороды и пестициды [1]. Хотя ТМ не являются наиболее токсичными загрязнителями и обладают меньшей острой токсичностью, чем некоторые органические вещества, источники их поступления в воду очень разнообразны [2]. Как естественные, так и антропогенные источники способствуют концентрированию ТМ в воде и их биоаккумуляции в водных организмах [3]. Тяжёлые металлы – группа химических элементов с большой атомной массой. Большинство из них существует в воде в катионной форме и обладает сильной способностью образовывать органические комплексы. Катионы ТМ имеют несколько свободных электронных d-подуровней, в которые могут входить электронные пары из атомов N, S или O биологически активных веществ. Кроме того, существуют уникальные, но не до конца ясные механизмы токсического действия ТМ. Некоторые из этих механизмов связаны со структурой ионов, тогда как другие связаны с уникальными химическими свойствами ионов (например, окислительной способностью Cu²⁺).

Кадмий (Cd) – один из ТМ с уникальными токсическими свойствами. В нескольких исследованиях за последние десятилетия была предпринята попытка прояснить токсические эффекты кадмия на клеточном и организменном уровнях [4]. Эти исследования показали, что Cd²⁺ является канцерогенным и иммунотоксичным, а также косвенным путём, но в значительной мере вызывает окислительный стресс [5, 6].

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDAR) являются рецепторами и ионными каналами нейронов [7] и функционируют как транспортные белки для Ca²⁺. Zn²⁺ ингибирует проницаемость каналов NMDAR [8]. NMDAR представляют собой гетеротетрамеры, состоящие из четырёх субъединиц, включая субъединицы NMDAR2A (*NR2A*) и/или NMDAR2B (*NR2B*). Эти рецепторы играют ключевую роль в передаче синаптического сигнала и когнитивных функциях [9]. Они считаются катионозависимыми и потенциаль-

ными мишенями для токсического действия Cd²⁺. Некоторые данные показывают, что Cd²⁺ специфически токсичен для нервной системы, однако полностью не ясно, как он влияет на развитие нервной ткани водных организмов [10].

Белок 1 подсемейства САТФ-связывающей кассеты (*ABCC1*), также известный как белок мультилекарственной устойчивости 1 (*MRP1*), представляет собой мембранный транспортный белок, участвующий в транспорте широкого спектра веществ [11]. Субстратами *ABCC1* являются амфифильные анионы и конъюгаты глутатиона, потенциально способные связывать Cd²⁺ [12]. *ABCC1* участвует в процессе защиты от токсического действия ионов ТМ, включая Cd²⁺, в различных модельных животных и клеточных культурах [13].

Цель исследования – анализ индуцированной Cd²⁺ экспрессии *NR2A*, *NR2B* и *ABCC1* в ряде тканей рыбы *Cyprinus carpio* и её возможной корреляции с накоплением Cd в тканях.

Объекты и методы исследования

Молодь обыкновенного карпа (*Cyprinus carpio*) является подходящей моделью для тестирования острой токсичности на взрослых рыбах в соответствии с рекомендациями OECD 203 [14]. Рыба, использованная в этом исследовании, была выращена в прудах экспериментального рыбоводного хозяйства ООО «ИБМХ-ЭкоБиоТех» в Тверской области. Эксперимент проводился летом. За две недели до начала эксперимента отобранных экспериментальных рыб переносили в резервуары и поддерживали в экспериментальных условиях, указанных в OECD 203 (ресоставленная вода, комнатная температура, аэрация, 14-часовой световой день, контроль pH, обновление 40 % воды каждые 4 дня). Рыб кормили специальным гранулированным кормом для карпа К-110 (Пуховичский хлебокомбинат, Марьина Горка, Беларусь) ежедневно за 24 ч до эксперимента; суточная порция корма составляла примерно 3 % от общей массы рыбы. Для эксперимента были отобраны здоровые карпы (общая длина 30–35 см, масса 430–580 г; 5 рыб в качестве необработанного контроля и 5 рыб для обработки раствором Cd²⁺).

В первый день инкубации рыб перемещали во вновь подготовленные резервуары, содержащие ресоставленную воду (контроль) или ресоставленную воду, содержащую растворённый $\text{CdCl}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (реагент аналитической чистоты; производство Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США) в сублетальной концентрации, при которой не наблюдается вредное воздействие (НОЕС), составляющей 6,4 мг/л Cd^{2+} [15]. Рыбы подвергались воздействию в течение 96 ч (статический тест) в тех же условиях инкубации без кормления и обновления раствора. Затем рыбу подвергали анестезии в ледяной воде и препарировали. Образцы тканей (головной мозг, жабры, печень, глаза, скелетные мышцы, сердце и почки) хранили в морозильной камере при -70°C до дальнейшего анализа. Для анализа образцы отделяли от примесных тканей. В качестве образцов глаз использовались сосудистые оболочки с сетчаткой.

Содержание Cd в тканях измеряли с помощью масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой Agilent 7500ce (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния, США) (ICP-MS). Образцы ткани растворяли, растворяли в концентрированной HNO_3 , используя микроволновую печь Milestone Start D (Milestone S.r.l., Соризоле, Италия), а затем разбавляли деионизированной водой. Концентрацию Cd^{2+} измеряли в количественном режиме с использованием предварительно приготовленных калибровочных стандартов Cd^{2+} в соответствии с протоколом [16]. Стандарты были приготовлены с использованием того же $\text{CdCl}_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, что и для инкубации рыб. Тот же метод был использован для проверки действующей концентрации Cd^{2+} в воде экспериментального бассейна (которая составляла 6,394 мг/л до загрузки рыб).

Для количественного анализа методом ПЦР в реальном времени (кПЦР) образцы тканей гомогенизировали и общую РНК экстрагировали с помощью набора для экстракции РНК LRU-100-50 (Биолабмикс, Новосибирск, Россия). Концентрацию выделенной РНК определяли при помощи спектрофотометра Nanodrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс, США). Обратную транскрипцию и кПЦР выполняли, как описано ранее [17]: из каждого образца по 5 мкг общей РНК подвергали обратной транскрипции с использованием набора MMLV RT (Евроген, Москва, Россия) в 25 мкл реакционной смеси, а затем проводили кПЦР в реальном времени с помощью амплификатора DTrime5 (ДНК-

Технология, Протвино, Россия). Реакционную смесь готовили с помощью реагента qPCRmix-NS SYBR (Евроген, Москва, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя с использованием следующих праймеров (5'-3'):

- ген *NR2A* прямой:
AGTGCAGACACAGCTCAGAC;
- ген *NR2A* обратный:
ACTCTTCATGGACAAGCGGG;
- ген *NR2B* прямой:
CCTGCAAGCGATGTGATTTCG;
- ген *NR2B* обратный:
GCGCAAAACCTTACCACCTG;
- ген *ABCC1* прямой:
GGGTAGGACAGGAGCAGGAA;
- *ABCC1* обратный:
GCAATGAACCAGAAAACAGAA;
- референсный ген β -актина *ACTB* прямой:
GATGATGAAATTGCCGCACTG;
- референсный ген β -актина *ACTB* обратный:
ACCAACCATGACACCCTGATGT.

Флуоресценцию измеряли в конце стадии элонгации. Анализ кривой флуоресценции проводили в конце реакции (после 45-го цикла) при температуре от 60 до 95 °C для оценки качества конечных продуктов ПЦР. Стандартные кривые эффективности реакции были построены с использованием четырёх последовательно разведённых образцов (разведение 1:40, 1:80, 1:160, 1:320 и 1:640). Экспрессия мРНК была нормализована относительно экспрессии референсного гена β -актина (*ACTB*). Расчёт уровня экспрессии генов проводили с помощью программного обеспечения для работы с прибором DTrime5.

Измерение содержания Cd в тканях и оценку уровня экспрессии генов проводили в 3-кратной повторности. Численные данные представлены в виде «среднее арифметическое \pm среднеквадратичное отклонение» или «среднее арифметическое [минимальное значение; максимальное значение]». Статистическую обработку проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010. Достоверность различий между группами по тому или иному показателю выявляли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с оценкой уровня значимости различий p по t -критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Измеренные значения содержания Cd в тканях представлены в таблице 1. Есть данные, что жабры и желудочно-кишечный тракт являются одними из приоритетных путей

Таблица 1 / Table 1

Измеренные значения содержания кадмия (среднее ± среднеквадратичное отклонение) в тканях карпа после 96 ч воздействия раствора Cd²⁺ с концентрацией 6,4 мг/л (мг/кг сырой массы)
Cadmium content in *Cyprinus carpio* tissues after 96 h of exposure in 6.4 mg/L Cd²⁺ (mean ± SD; mg/kg wet weight)

Образец Sample type	Ткань / Tissue						
	Мозг Brain	Жабры Gills	Печень Liver	Глаз Eye	Скелетная мышца Skeletal muscle	Сердце Heart	Почка Kidney
Контроль Control	< 0,001	0,12 ± 0,02	0,16 ± 0,09	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,79 ± 0,10
После воздейст- вия Cd ²⁺ / After Cd ²⁺ exposure	< 0,001	7,29 ± 0,82	4,30 ± 0,94	0,17 ± 0,06	0,04 ± 0,01	0,20 ± 0,03	13,70 ± 2,18

Таблица 2 / Table 2

Уровни экспрессии генов *NR2A*, *NR2B* и *ABCC1* (среднее [минимальное значение; максимальное значение]) в тканях карпа после 96 ч воздействия раствора Cd²⁺ с концентрацией 6,4 мг/л / Expression levels of *NR2A*, *NR2B* and *ABCC1* (median [lower value; upper value]) in *Cyprinus carpio* tissues after 96 h of exposure to 6.4 mg/L Cd²⁺

Ген Gene	Образец Sample type	Мозг Brain	Жабры Gills	Печень Liver	Глаз Eye	Скелетная мышца Skeletal muscle	Сердце Heart	Почка Kidney
<i>NR2A</i>	Контроль Control	0,11 [0,01; 0,20]	19,6 [0,042; 83,9]	22,1 [0,12; 61,5]	0,63 [0,048; 1,16]	0,14 [0,003; 0,63]	8,30 [0,002; 39,7]	3,38 [0,002; 14,3]
	Cd ²⁺	0,17 [0,03; 0,31]	0,43 [0,23; 0,74]	31,1 [3,97; 51,2]	10,5 [5,99; 13,3]	0,15 [0,008; 0,53]	7,97 [0,006; 31,4]	0,31 [0,26; 0,36]
<i>NR2B</i>	Контроль Control	0,17 [0,004; 0,66]	21,2 [0,029; 101,9]	17,5 [0,042; 52,4]	0,31 [0,002; 0,82]	0,019 [0,008; 0,031]	0,35 [0,001; 0,87]	1,34 [0,001; 5,19]
	Cd ²⁺	0,16 [0,006; 0,51]	0,36 [0,12; 0,77]	18,7 [2,33; 30,9]	6,32 [2,59; 8,93]	0,17 [0,007; 0,63]	8,30 [0,003; 32,6]	0,25 [0,18; 0,32]
<i>ABCC1</i>	Контроль Control	2,76 [2,2·10 ⁻¹⁰ ; 12,8]	0,26 [0,12; 0,40]	28,2 [5,79; 51,2]	0,20 [0,004; 0,50]	0,042 [7,8·10 ⁻⁶ ; 0,073]	0,23 [7,5·10 ⁻⁴ ; 0,61]	2,01 [1,4·10 ⁻⁴ ; 8,92]
	Cd ²⁺	0,53 [7,9·10 ⁻⁹ ; 2,08]	0,52 [0,42; 0,63]	32,6 [6,42; 58,6]	7,09 [6,9·10 ⁻⁵ ; 22,3]	0,45 [2,6·10 ⁻⁵ ; 1,78]	8,38 [0,007; 33,2]	0,77 [0,039; 2,11]

накопления химических веществ в рыбе [18]. Это наблюдение было подтверждено результатами настоящего исследования. Жабры накапливали много Cd, но большая часть всего накопленного Cd выводилась или поглощалась почками. Кроме того, значительное количество Cd поглощалось печенью. Гематоэнцефалический барьер предотвращал накопление Cd в головном мозге.

Нормализованные уровни экспрессии *NR2A*, *NR2B* и *ABCC1* представлены в таблице 2.

В большинстве тканей уровни экспрессии *NR2A*, *NR2B* и *ABCC1* сильно варьировали у не

обработанных кадмием (контрольных) рыб, поэтому было, как правило, трудно обнаружить существенные различия в их экспрессии между обработанными и необработанными особями рыб. Тем не менее, экспрессия *NR2A* (нормализованная к экспрессии *ACTB*) в глазах обработанных рыб была в 16,6 раза выше, чем у необработанных (ANOVA $p < 0,05$) (рис. 1а). В мозге, который не накапливал Cd, не было значимых различий между группами по экспрессии *NR2A* (рис. 1б). *NR2A* активируется у рыб в ответ на некоторые ионы ТМ по отдельности и в комбинации, включая Pb²⁺ (10 мкг/л) + Cd²⁺ (5 мкг/л), но его экспрессия

не меняется в ответ на воздействие только Cd^{2+} в следовых количествах – концентрация 5 мкг/л [19]. Результаты текущего исследования показывают, что Cd^{2+} при сублетальной концентрации вызывает значительную активацию *NR2A* в ткани, содержащей значительное количество нейронов.

Вольтамперометрические исследования показали, что Cd^{2+} необратимо блокирует некоторые кальциевые каналы сенсорных нейронов у кошек [20] и кур [21]. Некоторые косвенные доказательства этого явления также существуют. Например, блокатор кальциевых каналов нифедипин ингибирует поглощение Cd^{2+} клетками типа GH_4C_1 гипофиза [22], а блокаторы кальциевых каналов нифедипин, дилтиазем и верапамил значительно ингибируют поглощение Cd^{2+} жабрами у моллюска *Crassostrea virginica* [23]. Радиусы ионов Ca^{2+} (114 пм) и Cd^{2+} (109 пм) близки [24]. Это сходство может быть основной причиной блокирования кальциевых каналов Cd^{2+} , как предполагали ранее [25, 26]. Белок *NR2A* является субъединицей *NMDAR* – транспортного белка для Ca^{2+} . Если *NMDAR* также блокируется Cd^{2+} , то дополнительный биосинтез его субъединиц может помочь рыбе преодолеть вредное воздействие Cd^{2+} .

Радиус неорганического иона ртути Hg^{2+} (116 пм) также близок к радиусу Ca^{2+} [24]. Подобно Cd^{2+} , Hg^{2+} необратимо блокирует кальциевые каналы, как это наблюдается в нейронах спинального ганглия крысы, нейронах брюшного ганглия моллюска *Aplysia californica* [27], нейронах ганглия тройничного нерва крысы [28] и катионные каналы сперматозоидов у мышей [29]. На основании этих данных можно сделать вывод, что близость радиуса катиона ТМ к радиусу Ca^{2+} является основным фактором, определяющим его способность необратимо блокировать кальциевые каналы.

Экспрессия *ABCC1* (нормализованная к *ACTB*) в жабрах обработанных рыб была в 2,0 раза выше, чем в жабрах необработанных рыб (ANOVA $p < 0,05$) (рис. 2а). Cd^{2+} в более низких концентрациях (0,56 и 1,12 мг/л) индуцировал повышение экспрессии *ABCC1* примерно в той же степени в фибробластоподобных клетках (ZF4) и у личинок *Danio rerio* через 120 ч после оплодотворения (в 1,97 и 1,30 раз соответственно) [13]. Следовательно, экспрессия *ABCC1*, по-видимому, незначительно зависит от действующей концентрации Cd^{2+} .

Кроме того, индуцированная Cd^{2+} смертность *ABCC1*-мутантных личинок *Danio rerio*

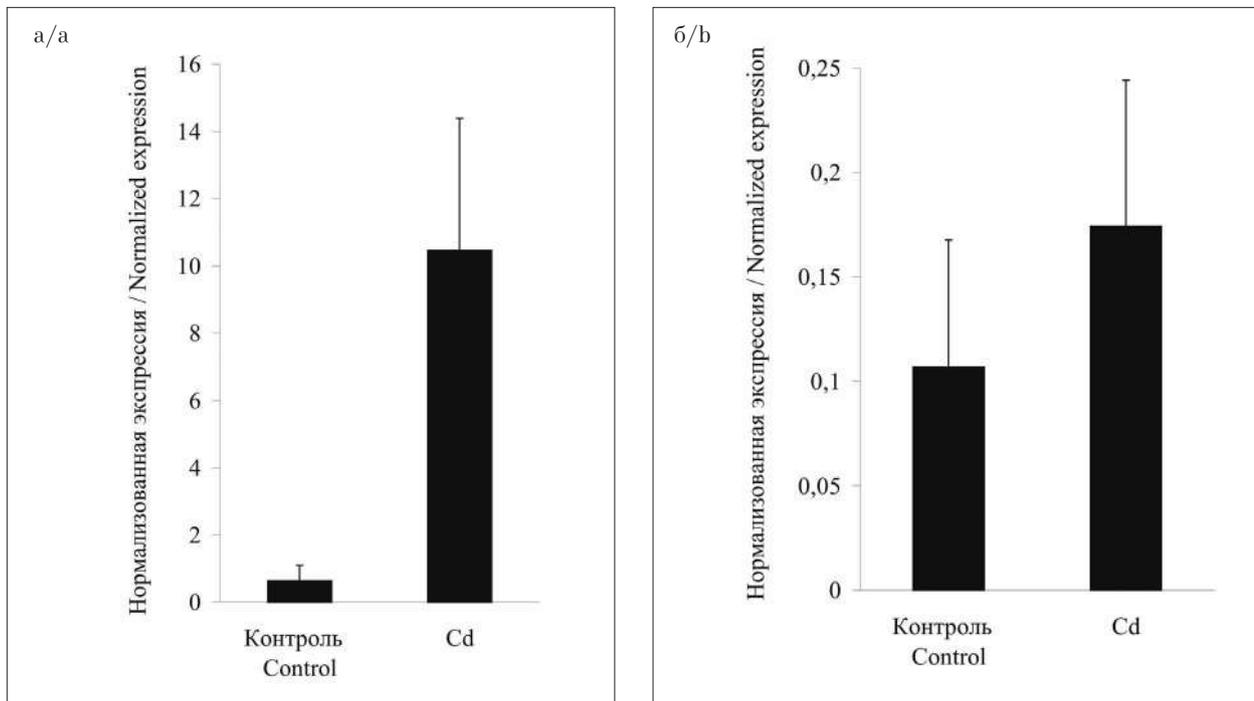


Рис. 1. Экспрессия гена *NR2A* (нормализованная к *ACTB*) в глазах (а) и мозге (б) карпа после 96 ч воздействия раствора Cd^{2+} с концентрацией 6,4 мг/л.

*ANOVA $p < 0,05$ относительно контрольной группы; N = 5

Fig. 1. *NR2A* expression (normalized to *ACTB*) in *Cyprinus carpio* eyes (a) and brain (b) after 96 h of exposure to 6.4 mg/L Cd^{2+} .

*ANOVA $p < 0.05$ relative to the control group; N = 5

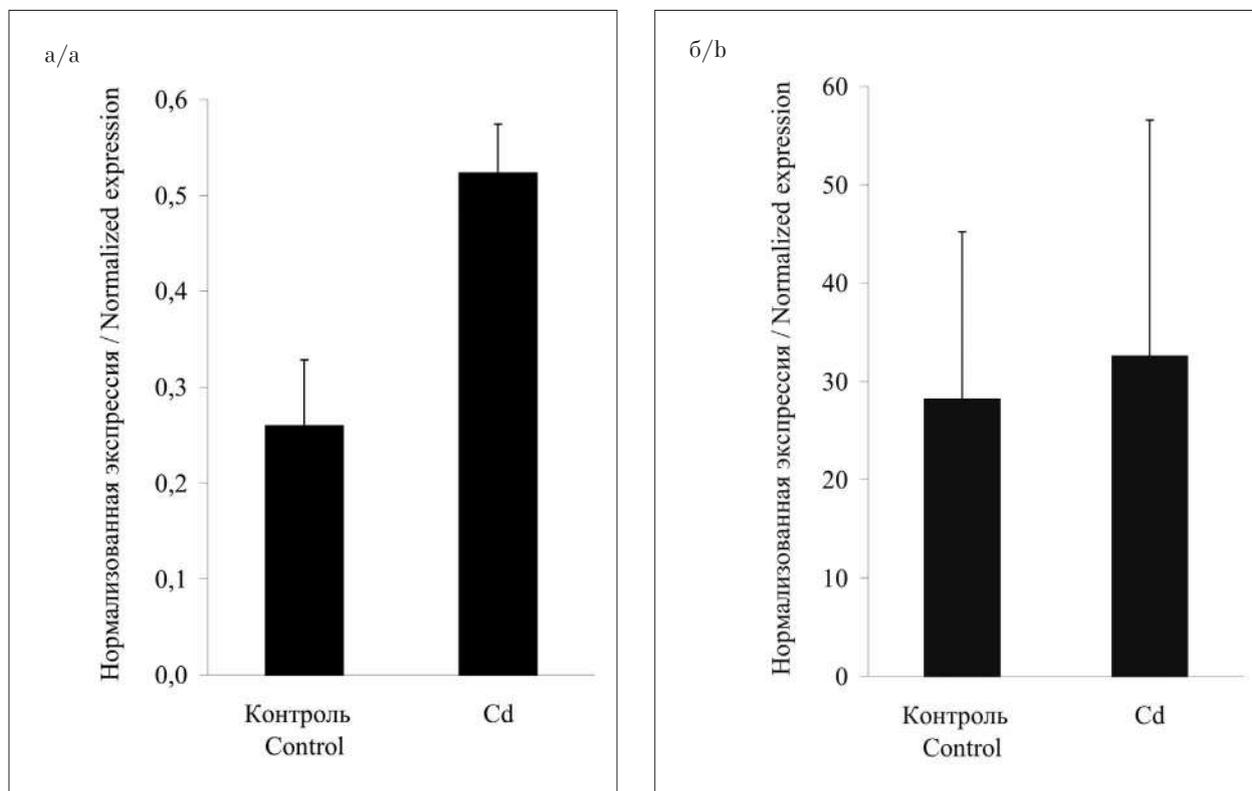


Рис. 2. Экспрессия гена *ABCC1* (нормализованная к *ACTB*) в жабрах (а) и печени (б) карпа после 96 ч воздействия раствора Cd^{2+} с концентрацией 6,4 мг/л.

*ANOVA $p < 0,05$ относительно контрольной группы; N = 5

Fig. 2. *ABCC1* expression (normalized to *ACTB*) in *Cyprinus carpio* gills (a) and liver (b) after 96 h of exposure to 6.4 mg/L Cd^{2+} .

*ANOVA $p < 0.05$ relative to the control group; N = 5

оказалась выше, чем у нативных личинок [13], что говорит о том, что *ABCC1* участвует в защите рыб от Cd^{2+} . Комплексообразование глутатиона с Cd^{2+} – ещё один важный защитный процесс [4]. *ABCC1* – это мембранный транспортный белок, который переносит конъюгаты глутатиона [12]. Эти наблюдения показывают, что *ABCC1* участвует в защите рыб посредством переноса комплекса глутатион- Cd^{2+} , особенно в жабрах рыб. Механизмы самозащиты жабр рыб от вредного воздействия ТМ критически важны для сохранения популяций рыб в водных экосистемах [30].

В печени, которая накапливала много Cd у рыб, подвергшихся воздействию Cd^{2+} , не было значимых различий по экспрессии *ABCC1* между двумя группами (рис. 2b). В процессе инкубации, поскольку рыба не потребляла корма, содержащего Cd, печень могла накапливать Cd только из крови. Следовательно, клеткам печени может не потребоваться инактивация Cd^{2+} с помощью *ABCC1* и глутатиона, поскольку печень накапливает, в основном, ранее инактивированный Cd. Кроме того, могут быть некоторые различия в механизмах

самозащиты от Cd^{2+} между жабрами и печенью у рыб.

Заключение

Молодь карпа *Cyprinus carpio* подвергали воздействию Cd^{2+} в сублетальной концентрации для карповых (6,4 мг/л). Экспрессию генов субъединиц рецептора N-метил-D-аспартата (*NR2A*, *NR2B*) и гена белка 1 подсемейства С АТФ-связывающей кассеты (*ABCC1*) сравнивали у обработанных и необработанных рыб. Кроме того, оценивали накопление Cd в тканях рыб. Экспрессия *NR2A* под действием Cd^{2+} была в 16,6 раза выше в глазах (сосудистая оболочка + сетчатка), которые накапливали Cd, и не изменилась в мозге, который не накапливал Cd. Это могло быть вызвано блокированием кальциевых каналов ионом Cd^{2+} , радиус которого очень близок к радиусу Ca^{2+} . Близость радиуса катиона ТМ к радиусу Ca^{2+} является основным фактором, определяющим способность катиона необратимо блокировать кальциевые каналы.

Экспрессия *ABCC1* была в 2,0 раза выше в жабрах и не изменилась в печени; обе ткани накапливали значительное количество Cd. Эта разница могла быть вызвана накоплением преимущественно ранее инактивированного Cd в печени и/или некоторыми различиями в механизмах самозащиты от Cd²⁺ в жабрах и печени рыб.

Результаты данного исследования дают представление о молекулярных механизмах токсичности Cd²⁺ для водных организмов и их защите от Cd²⁺. Кроме того, предполагается, что уровни экспрессии этих генов могут использоваться в качестве диагностических индикаторов результативности неблагоприятного воздействия Cd²⁺ на водные экосистемы.

Работа выполнена в рамках темы «Влияние соединений, обладающих геропротективными свойствами, на единичные биомакромолекулы, модельные объекты и организм человека» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2024-643).

References

- Javed M., Usmani N. An overview of the adverse effects of heavy metal contamination on fish health // Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. B: Biol. Sci. 2019. V. 89. P. 389–403. doi: 10.1007/s40011-017-0875-7
- An Y.J., Kampbell D.H. Total, dissolved, and bioavailable metals at Lake Texoma marinas // Environ. Pollut. 2003. V. 122. No. 2. P. 253–259. doi: 10.1016/s0269-7491(02)00291-9
- Thomson E.A., Luoma S.N., Johansson C.E., Cain D.J. Comparison of sediments and organisms in identifying sources of biologically available trace metal contamination // Water Res. 1984. V. 18. No. 6. P. 755–765. doi: 10.1016/0043-1354(84)90172-6
- Sandbichler A.M., Höckner M. Cadmium protection strategies – a hidden trade-off? // Int. J. Mol. Sci. 2016. V. 17. No. 1. Article No. 139. doi: 10.3390/ijms17010139
- Stohs S.J., Bagchi D., Hassoun E., Bagchi M. Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 2000. V. 19. No. 2. P. 201–213. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v20.i2.10
- Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress // Curr. Med. Chem. 2005. V. 12. No. 10. P. 1161–1208. doi: 10.2174/0929867053764635
- Cull-Candy S., Brickley S., Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease // Curr. Opin. Neurobiol. 2001. V. 11. No. 3. P. 327–335. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00215-4
- Traynelis S.F., Burgess M.F., Zheng F., Lyuboslavsky P., Powers J.L. Control of voltage-independent zinc inhibition of NMDA receptors by the NR1 subunit // J. Neurosci. 1998. V. 18. No. 16. P. 6163–6175. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-16-06163.1998
- Li F., Tsien J.Z. Memory and the NMDA receptors // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. No. 3. P. 302–303. doi: 10.1056/NEJMcibr0902052
- Rios C., Méndez-Armenta M. Cadmium neurotoxicity // Encyclopedia of environmental health / Ed. J.O. Nriagu. Ann Arbor, MI: University of Michigan, School of Public Health, 2019. P. 485–491. doi: 10.1016/B978-0-12-409548-9.11571-4
- Toyoda Y., Hagiya Y., Adachi T., Hoshijima K., Kuo M.T., Ishikawa T. MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: historical background and new research directions // Xenobiotica. 2008. V. 38. No. 7–8. P. 833–862. doi: 10.1080/00498250701883514
- Keppler D., Cui Y., König J., Leier I., Nies A. Export pumps for anionic conjugates encoded by MRP genes // Adv. Enzyme Regul. 1999. V. 39. No. 1. P. 237–246. doi: 10.1016/s0065-2571(98)00015-6
- Long Y., Li Q., Cui Z. Molecular analysis and heavy metal detoxification of ABCC1/MRP1 in zebrafish // Mol. Biol. Rep. 2011. V. 38. No. 3. P. 1703–1711. doi: 10.1007/s11033-010-0283-z
- OECD. Test No. 203: Fish, Acute Toxicity Test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Paris: OECD Publishing, 2019. 24 p. doi: 10.1787/9789264069961-en
- Liu P., Wang S., Chang Z., Li L., Xing H., Dong W. Combined toxicity of silica nanoparticles and cadmium chloride on the cardiovascular system of zebrafish (*Danio rerio*) larvae // Comp. Biochem. Physiol. C: Toxicol. Pharmacol. 2021. V. 239. Article No. 108895. doi: 10.1016/j.cbpc.2020.108895
- Yamamoto T., Arai Y., Seki T. RoHS/ELV directives – measurement of heavy metals using ICP-MS // Agilent ICP-MS Journal. 2005. No. 23. Article No. 2.
- Vasina D.A., Zhdanov D.D., Orlova E.V., Orlova V.S., Pokrovskaya M.V., Aleksandrova S.S., Sokolov N.N. Apoptotic endonuclease EndoG inhibits telomerase activity and induces malignant transformation of human CD4⁺ T cells // Biochemistry (Mosc.). 2017. V. 82. No. 1. P. 24–37. doi: 10.1134/S0006297917010035
- Erickson R.J., Nichols J.W., Cook P.M., Ankley G.T. Bioavailability of chemical contaminants in aquatic systems // The toxicology of fishes / Eds. R.T. Di Giulio, D.E. Hinton. Boca Raton, FL: CRC Press, 2008. P. 9–54. doi: 10.1201/9780203647295.ch2
- Cobbina S.J., Mao G., Zhao T., Xu H., Zhang Z., Liu H., Zou Y., Wu X., Yang L. Modulation of N-Methyl-D-Aspartate receptors (NMDAR), Bcl-2 and C-Fos gene expressions on exposure to individual and mixtures of low concentration metals in zebrafish (*Danio rerio*) // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2017. V. 72. No. 3. P. 418–427. doi: 10.1007/s00244-016-0352-y
- Taylor W.R. Permeation of barium and cadmium through slowly inactivating calcium channels in cat sensory

- neurons // *J. Physiol.* 1988. V. 407. No. 1. P. 433–452. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp017424
21. Swandulla D., Armstrong C.M. Calcium channel block by cadmium in chicken sensory neurons // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1989. V. 86. No. 5. P. 1736–1740. doi: 10.1073/pnas.86.5.1736
22. Hinkle P.M., Kinsella P.A., Osterhoudt K.C. Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. No. 34. P. 16333–16337. doi: 10.1016/S0021-9258(18)49259-9
23. Roesijadi G., Unger M.E. Cadmium uptake in gills of the mollusk *Crassostrea virginica* and inhibition by calcium channel blockers // *Aquat. Toxicol.* 1993. V. 24. No. 3–4. P. 195–205. doi: 10.1016/0166-445X(93)90071-8
24. Shannon R.D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides // *Acta Cryst.* 1976. V. A32. P. 751–767. doi: 10.1107/S0567739476001551
25. Choong G., Liu Y., Templeton D.M. Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity // *Chem. Biol Interact.* 2014. V. 241. P. 54–65. doi: 10.1016/j.cbi.2014.01.007
26. Ferro J.P., Ferrari L., Eissa B.L. Acute toxicity of cadmium to freshwater fishes and its relationship with body size and respiratory strategy // *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2021. V. 248. Article No. 109109. doi: 10.1016/j.cbpc.2021.109109
27. Pekel M., Platt B., Büsselberg D. Mercury (Hg^{2+}) decreases voltage-gated calcium channel currents in rat DRG and *Aplysia* neurons // *Brain Res.* 1993. V. 632. No. 1–2. P. 121–126. doi: 10.1016/0006-8993(93)91146-j
28. Yin X., Sun J.Z., Mei Y., Guo X., Chen S.L., Wang Z.L., Yang L. Effect of Hg^{2+} on voltage-dependent calcium channels and intracellular free calcium in trigeminal ganglion neurons of rats // *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases.* 2008. V. 26. No. 9. P. 542–545 (in Chinese).
29. Mohammadi S., Gholamin M., Mohammadi M., Mansouri A., Mahmoodian R., Attari S., Kebriaei S.M., Zibaei B., Roshanaei M., Daneshvar F., Khandehro M., Khodadadegan M.A., Delshad A., Mohammadzadeh F., Peyvandi M., Ghayour-Mobarhan M., Tavallaie S., Boroumand-Noughabi S., Ferns G.A.A. Down-regulation of CatSper 1 and CatSper 2 genes by lead and mercury // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2018. V. 59. P. 82–86. doi: 10.1016/j.etap.2018.03.007
30. Olkova A.S., Sysolyatina M.A. Sources, toxicity and bioaccumulation of rare earths in the environment: review // *Theoretical and Applied Ecology.* 2024. No. 1. P. 19–30 (in Russian). doi: 10.25750/1995-4301-2024-1-019-030