

EDN: <https://elibrary.ru/wzjlyf>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-11-754-759>

УДК 615.099:599.323.4

© Коллектив авторов, 2023

Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Даукаев Р.А., Смолянкин Д.А., Зеленковская Е.Е., Курилов М.В., Мусабиров Д.Э.

Изменения уровня микроэлементов в головном мозге крыс после воздействия низких доз кадмия

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. С. Кувыкина, 94, Уфа, 450106

Кадмий является одним из распространённых токсичных элементов. Из-за большого химического сходства с кальцием, медью и цинком, он может их замещать. Пища является основным путём поступления кадмия в организм человека. Исследований по влиянию низких доз кадмия на метаболизм микроэлементов очень мало, поэтому представляет интерес изучение последствий воздействия низких уровней кадмия в тканях головного мозга.

Цель исследования — оценить накопление кадмия в головном мозге экспериментальных животных и его воздействие на уровень микроэлементов.

Животные были разделены на 4 группы ($n=10$): первая группа служила контролем; 2, 3 и 4 группы получали 1, 10 и 100 мкг кадмия на кг массы тела (*Cd1*, *Cd10*, *Cd100*), в течение 30, 60 и 90 дней соответственно. Раствор хлорида кадмия вводили ежедневно через желудочный зонд. Оценивали содержание кадмия, кальция, меди и цинка в головном мозге с помощью атомно-абсорбционного анализа.

Результаты этого исследования показали, что интоксикация хлоридом кадмия не приводило к накоплению металла в головном мозге в группе *Cd1* и *Cd10*, а значение концентрации кадмия в группе *Cd100* не зависело от времени воздействия. Статистически значимые изменения концентрации цинка и меди наблюдали через три месяца воздействия кадмия. Содержание цинка дозозависимо повышалось, а содержание меди уменьшалось.

Воздействие кадмия в течение трех месяцев в малых дозах не приводит к значительному накоплению в головном мозге, но вызывает дисбаланс эссенциальных элементов, таких как кальций, цинк и медь.

Этика. Исследование проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей и одобрено биоэтической комиссией ФБУН «Уфимского НИИ медицины труда и экологии человека».

Ключевые слова: кадмий; лабораторные животные; кальций; медь; цинк

Для цитирования: Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Даукаев Р.А., Смолянкин Д.А., Зеленковская Е.Е., Курилов М.В., Мусабиров Д.Э. Изменения уровня микроэлементов в головном мозге крыс после воздействия низких доз кадмия. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(11): 754–759. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-11-754-759> <https://elibrary.ru/wzjlyf>

Для корреспонденции: Фазлыева Анна Сергеевна, младший научный сотрудник, ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». E-mail: nytik-21@yandex.ru

Участие авторов:

Фазлыева А.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Даукаев Р.А. — редактирование;

Смолянкин Д.А. — сбор и обработка данных;

Зеленковская Е.Е. — редактирование;

Курилов М.В. — сбор и обработка данных;

Мусабиров Д.Э. — сбор и обработка данных.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Отраслевая научно-исследовательская программа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровью и повышения качества жизни населения России» п. 6.1.9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 25.08.2023 / Дата принятия к печати: 14.11.2023 / Дата публикации: 15.12.2023

Anna S. Fazlieva, Denis O. Karimov, Rustem A. Daukaev, Denis A. Smolyankin, Eugenia E. Zelenkovskaya, Mikhail V. Kurilov, Dmitry E. Musabirov

Changes in the level of trace elements in the rat brain after exposure to low doses of cadmium

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, 94, Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106

Cadmium is one of the most common toxic elements. Due to its great chemical similarity to calcium, copper and zinc, it can replace them. Food is the main route of cadmium intake into the human body. There are very few studies on the effect of low doses of cadmium on the metabolism of trace elements, so it is of interest to study the effects of exposure to low levels of cadmium in brain tissues.

The study aims to evaluate the accumulation of cadmium in the brain of experimental animals and its effect on the level of trace elements.

We have divided the animals into four groups ($n=10$): the first group served as a control, groups two, three and four, received one, ten and 100 micrograms of cadmium per kg of body weight (*Cd1*, *Cd10*, *Cd100*), respectively, for 30, 60 and 90 days. The researchers injected cadmium chloride solution daily through a gastric tube. The content of cadmium, calcium, copper and zinc in the brain was assessed using atomic absorption analysis.

The results of this study showed that cadmium chloride intoxication did not lead to metal accumulation in the brain in the *Cd1* and *Cd10* groups, and the value of cadmium concentration in the *Cd100* group did not depend on the time of exposure. The

researchers have observed statistically significant changes in zinc and copper concentrations after three months of exposure to cadmium. The zinc content increased depending on the dose, and the copper content decreased.

Exposure to cadmium for three months in small doses does not lead to significant accumulation in the brain, but causes an imbalance of essential elements such as calcium, zinc and copper.

Ethics. The study was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS No. 123), Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union dated 09/22/2010 on the protection of animals used for scientific purposes and approved by the Bioethical Commission of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology.

Keywords: *cadmium; laboratory animals; calcium; copper; zinc*

For citation: Fazlyeva A.S., Karimov D.O., Daukaev R.A., Smolyankin D.A., Zelenkovskaya E.E., Kurilov M.V., Musabirov D.E. Changes in the level of trace elements in the rat brain after exposure to low doses of cadmium. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(11): 754–759. <https://elibrary.ru/wzjlyf> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-11-754-759> (in Russian)

For correspondence: Anna S. Fazlyeva, junior researcher, Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology. E-mail: nytik-21@yandex.ru

Author IDs: Fazlieva A.S. <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791>

Karimov D.O. <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Daukaev R.A. <https://orcid.org/0000-0002-0421-4802>

Smolyankin D.A. <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399>

Zelenkovskaya E.E. <https://orcid.org/0000-0001-7682-2703>

Kurilov M.V. <https://orcid.org/0000-0002-2818-1558>

Musabirov D.E. <https://orcid.org/0000-0003-2042-8162>

Contribution:

Fazlyeva A.S. — the concept and design of the study, data collection and processing, writing the text;

Karimov D.O. — the concept and design of the study, writing the text;

Daukaev R.A. — editing;

Smolyankin D.A. — data collection and processing;

Zelenkovskaya E.E. — editing;

Kurilov M.V. — data collection and processing;

Musabirov D.E. — data collection and processing.

All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Funding. Sectoral research program of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human well-being for 2021–2025. "Scientific justification of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, health risk management and improving the quality of life of the Russian population" item 6.1.9.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 25.08.2023 / Accepted: 14.11.2023 / Published: 15.12.2023

Среди химических элементов, имеющих отношение к человеку, металлы оказывают влияние, как на здоровье, так и на развитие заболеваний. Металлы являются естественными составляющими земной коры и попадают в биосферу в результате деятельности человека. Они легко растворимы в атмосферных осадках и способны поглощаться почвой и живыми организмами. Воздействие на человека резко возрастает из-за экспоненциального роста их использования в промышленных, сельскохозяйственных и бытовых областях [1]. Источниками являются горнодобывающая промышленность, промышленные отходы, сельскохозяйственные стоки, краски, обработанная древесина, выбросы транспортных средств, свинцово-кислотные аккумуляторы, удобрения и микропластик. В отличие от многих тяжёлых металлов, кадмий может переноситься из почвы в растения и концентрироваться в пищевой цепи. Металл легко проникает через клеточные мембраны в организме и способен накапливаться в тканях. Степень всасывания и накопления металла в тканях определяется как физиологическими факторами, (например, возраст, пол), так и химическими (например, доза, химическая форма). При длительном воздействии малыми дозами основное количество накапливается в почках и печени, а небольшое количество в головном мозге и сыворотке крови [2].

Токсичность кадмия имеет множество последствий для организма человека, включая повреждение головного мозга [3, 4]. В нормальных условиях зрелый гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) обеспечивает защиту от накопления кадмия в головном мозге, однако у детей эта структура развита не полностью, что может приводить к его аккумуляции [5, 6]. Нейротоксичность кадмия вызывает ак-

тивацию различных сигнальных путей, участвующих в воспалении, окислительном стрессе и апоптозе нейронов [7]. Неврологические патологии, связанные с воздействием кадмия, включают когнитивные нарушения, дефекты развития нервной системы и расстройство аутистического спектра [8].

Цель исследования — оценить накопление кадмия в головном мозге экспериментальных животных и его воздействие на уровень микроэлементов.

В экспериментальном исследовании белых беспородных крыс обоего пола случайным образом разделили на три опытные (*Cd1*, *Cd10*, *Cd100*) и контрольную группу, каждая из которых состояла из 10 крыс. Животных содержали в стандартных условиях с комнатной температурой 20–25°C, влажностью 55–60% и циклом 12/12 часов света и темноты. Крысам в исследуемых группах ежедневно через желудочный зонд вводили водный раствор хлорида кадмия, содержащий 1, 10 и 100 мкг кадмия на кг массы тела в группах *Cd1*, *Cd10* и *Cd100*, соответственно. Воздействие кадмием в группах оценивали через 30, 60 и 90 дней. Животных содержали и выводили из эксперимента декапитацией с соблюдением требованиям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS No. 123). Образцы головного мозга замораживали при температуре –80°C. Для определения массовой доли кадмия, цинка, меди и кальция мозговую ткань подготавливали в системе микроволнового разложения в соответствии с рекомендациями производителя (*Speedwave XPERT*, *Berghof*, Германия) и измеряли методом атомно-абсорбционной спектроскопии с пламенной

и электротермической атомизацией (AA240Z, AA240FS, Varian, Австралия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы *SPSS Statistics 21.0*. Для количественных переменных данные выражали как среднее ± ошибка среднего. В качестве критерия нормальности распределения признаков в изучаемых группах использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для сравнения независимых групп по количественным признакам, распределение которых не отличалось от нормального, использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Парно повторные сравнения проводились с использованием критерия Тьюки и Тамхейна. Критерий Тьюки использовался при предполагаемом равенстве дисперсий, Тамхейна в случаях, когда дисперсии различались. Силу связи между парами измеряемых параметров определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона, а её значимость оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Основываясь на обзоре литературы, доза воздействия 1 мкг кадмия на кг массы тела в сутки в группе *Cd1* соответствовала безопасному уровню потребления [9, 10] и была сопоставима с реперной дозой кадмия, поступающего с пищевыми продуктами [11]. Для оценки токсикологического эффекта дозы воздействия в группах *Cd10* и *Cd100* были в 10 и 100 раз выше безопасной дозы. При проверке гипотезы о нормальности исходных данных было выявлено нормальное распределение в головном мозге животных в трех экспериментальных группах, получавших кадмий.

В контрольной группе не было зафиксировано содержание кадмия. Сравнительный анализ не показал статистически значимые различия по содержанию кадмия в головном мозге животных в зависимости от дозы интоксикации через 1 и 2 месяца интоксикации ($p > 0,05$), а содержание металла не отличалось от контроля (рис. 1). Через 3 месяца статистический анализ показал значимые различия по содержанию кадмия в головном мозге животных в зависимости от дозы интоксикации ($F=6,772$; $p=0,001$). При воздействии металла его концентрация в мозге выросла во всех экспериментальных группах и составила $0,0008 \pm 0,0002$ мг/кг независимо от дозы заправки. Между дозами различий не наблюдали ($p > 0,05$).

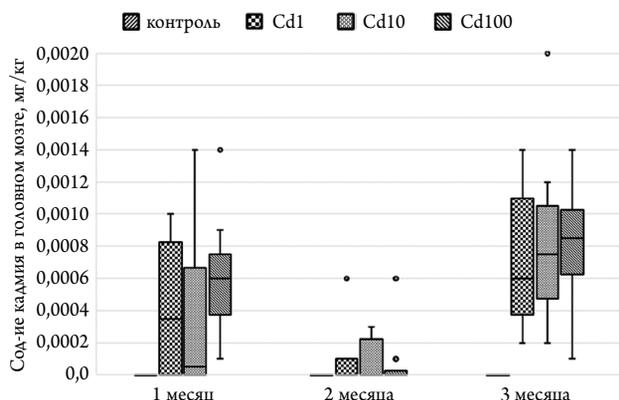


Рис. 1. Зависимость средней концентрации кадмия в головном мозге от времени интоксикации и дозы воздействия

Fig. 1. Dependence of the average concentration of cadmium in the brain on the time of intoxication and the dose exposure

Однофакторный дисперсионный анализ не показал статистически значимые различия по содержанию цинка в головном мозге животных в зависимости от дозы и времени интоксикации (1 и 2 месяц эксперимента) (рис. 2). Наблюдая за изменениями содержания цинка спустя 3 месяца после ежедневного введения хлорида кадмия, нами были получены следующие результаты. Сравнительный анализ показал статистически значимые различия по содержанию цинка в головном мозге ($F=4,646$; $p=0,008$). Наблюдали главное повышение концентрации цинка с увеличением дозы заправки, но значимые различия с контрольной группой были только у группы *Cd100* ($p=0,004$). Содержание цинка составило $12,39 \pm 0,34$ мг/кг, что превысило контроль в 1,1 раза.

Через один и два месяца эксперимента анализ концентрации меди в головном мозге животных в зависимости от дозы интоксикации не выявил статистически значимые различия между группами, но содержание меди через два месяца возрастало во всех опытных группах (рис. 3). Через три месяца эксперимента наблюдали статистически значимые различия при определении содержания меди ($F=4,134$; $p=0,013$). Во всех экспериментальных группах происходит снижение уровня меди относительно контроля, в 1,3 раза в группе *Cd1* ($p=0,003$), в 1,2 раза в группе *Cd10* ($p=0,012$).

Изучая уровень концентрации кальция в головном мозге при разных дозах воздействия (рис. 4), через один месяц эксперимента сравнительный анализ показал статистически значимые различия по содержанию кальция ($F=3,377$; $p=0,029$), но зависимость накопления металла от введённой дозы была нелинейна. Так в группах *Cd1* и *Cd10* наблюдали увеличение кальция относительно контроля в 2 и 1,4 раза, а в группе *Cd100* содержание металла снижалось в 1,1 раза. Статистически значимые различия были и через два месяца эксперимента ($F=3,372$; $p=0,029$), наблюдали повышение содержания металла относительно контрольной группы, но значимые различия были только у группы *Cd100* ($p=0,048$). Через три месяца отмечали снижение концентрации кальция, однако данные значения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Нервная система защищена от проникновения многих потенциальных токсичных веществ через ГЭБ. Но центральная нервная система чувствительна к нарушению

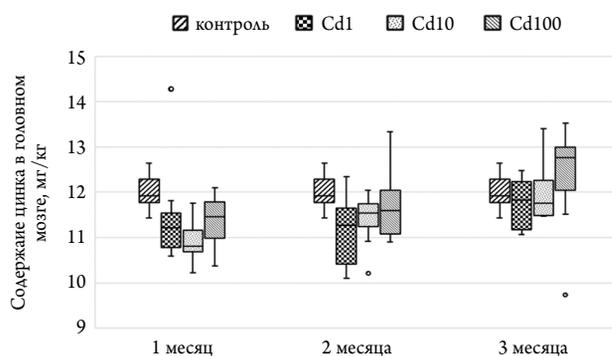


Рис. 2. Зависимость средней концентрации цинка в головном мозге от времени интоксикации и дозы воздействия кадмия

Fig. 2. Dependence of the average concentration of zinc in the brain on the time of intoxication and the dose of cadmium exposure

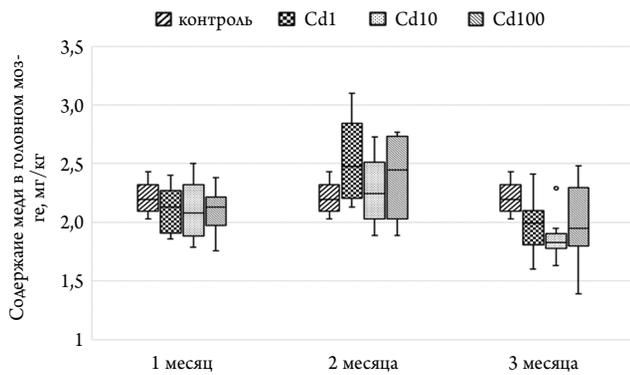


Рис. 3. Зависимость средней концентрации меди в головном мозге от времени интоксикации и дозы воздействия кадмия

Fig. 3. Dependence of the average concentration of copper in the brain on the time of intoxication and the dose of cadmium exposure

ям концентраций микроэлементов, необходимых для нормального развития мозга.

Кадмий как нейротоксикант был признан несколько десятилетий назад, но точные механизмы, лежащие в основе его нейротоксичности, остаются неясными. Воздействие кадмия на нейротрансмиттеры, окислительное повреждение [12–14], взаимодействие с другими металлами, такими как цинк, медь и кальций могут лежать в основе этих механизмов [15–17].

Медь является важным химическим элементом в биологической функции клеток. Окислительно-восстановительные свойства меди способствуют тому, что в организме ионы выполняют многочисленные функции в процессах, необходимых для нормальной работы мозга, активацию нейропептидов и гормонов, антиоксидантную защиту. Внутриклеточные уровни меди должны строго регулироваться, поскольку избыток свободной меди очень токсичен [18, 19]. Наши результаты показали, что через один месяц интоксикации содержание меди не отличалось от контрольных значений, независимо от дозы кадмия. Через два месяца наблюдали небольшое накопление во всех группах, а через три месяца снижение. Таким образом, организм регулировал концентрацию меди при интоксикации кадмием.

В мозге самая высокая концентрация цинка среди всех органов тела. Семьдесят процентов белков, присутствующих в головном мозге, содержат цинк в качестве структурного или каталитического компонента, способствующего эффективной работе более 2000 факторов транскрипции и более 300 ферментов [20]. Транспорт цинка в паренхиму головного мозга происходит через ГЭБ. Цинк тесно связан с балансом сигналов возбуждения и торможения в головном мозге и необходим не только для развития мозга, но и для его функционирования. В нашем исследовании содержание цинка изменялось в ответ на интоксикацию кадмием, но гомеостаз цинка строго регулируется с помощью трех семейств белков металлотионеинов, поэтому, возможно, отклонения были незначительны в первые два месяца. Взаимодействия между цинком и кадмием может происходить на разных стадиях поступления, распределения в организме, экскреции обоих металлов и на стадии осуществления биологических функций цинка [21].

Литературные данные, хотя и недостаточны, показывают, что соотношение биоэлементов может дать более

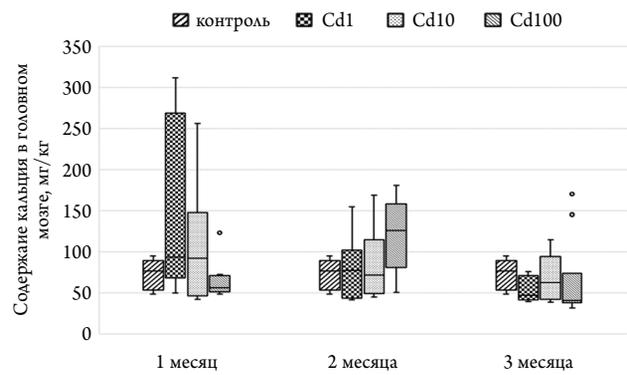


Рис. 4. Зависимость средней концентрации кальция в головном мозге от времени интоксикации и дозы воздействия кадмия

Fig. 4. Dependence of the average concentration of calcium in the brain on the time of intoxication and the dose of cadmium exposure

реалистичное представление об изменениях их концентрации в организме, чем отдельные уровни микроэлементов [22, 23]. Мы изучали корреляционную связь между цинком и медью в опытных группах через 1, 2 и 3 месяца эксперимента (рис. 5). В образцах головного мозга через 1 месяц интоксикации не обнаружили значимой корреляции между уровнями цинка и меди ($p > 0,05$). Однако через 2 и 3 месяца интоксикации этот анализ показал статистически значимую положительную связь, при этом сила связи возрастала со временем.

Кальций играет фундаментальную и разнообразную роль в клетках головного мозга, а поддержание клеточного гомеостаза кальция необходимо для правильного функционирования нервной системы [24]. Нарушение регуляции кальция имеет последствия для долговременных процессов, таких как память и старение мозга [25]. Дисфункция клеточного гомеостаза кальция вызывает гибель нейронов, что связано со многими нейродегенеративными расстройствами, такими как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [15]. Кадмий нарушает гомеостаз кальция, который действует как сигнальный медиатор во многих клеточных процессах, может блокировать все известные пути притока кальция в клетки и действовать как конкурирующий ион [26].

В нашем исследовании кадмий не накапливался в значительных количествах в головном мозге животных, но влиял на содержание меди, цинка и кальция. Эти данные свидетельствуют о том, что хроническое воздействие низких доз кадмия не вызывает заметных повреждений тканей, что может приводить к летальным последствиям, но конкурирует с эссенциальными металлами, тем самым мешая различным клеточным процессам и влияя на активность ферментов, окислительно-восстановительное состояние клетки и передачу сигнала.

Исследования в течение трёх месяцев могут недооценивать токсическое действие кадмия на головной мозг. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, чтобы лучше изучить механизмы нейротоксического действия металла. Следующее ограничение исследования заключается в том, что мы изучали воздействие кадмия только на три микроэлемента.

В результате исследования показано, что интоксикация хлоридом кадмия различными дозами в течение двух месяцев не приводит к накоплению металла в головном

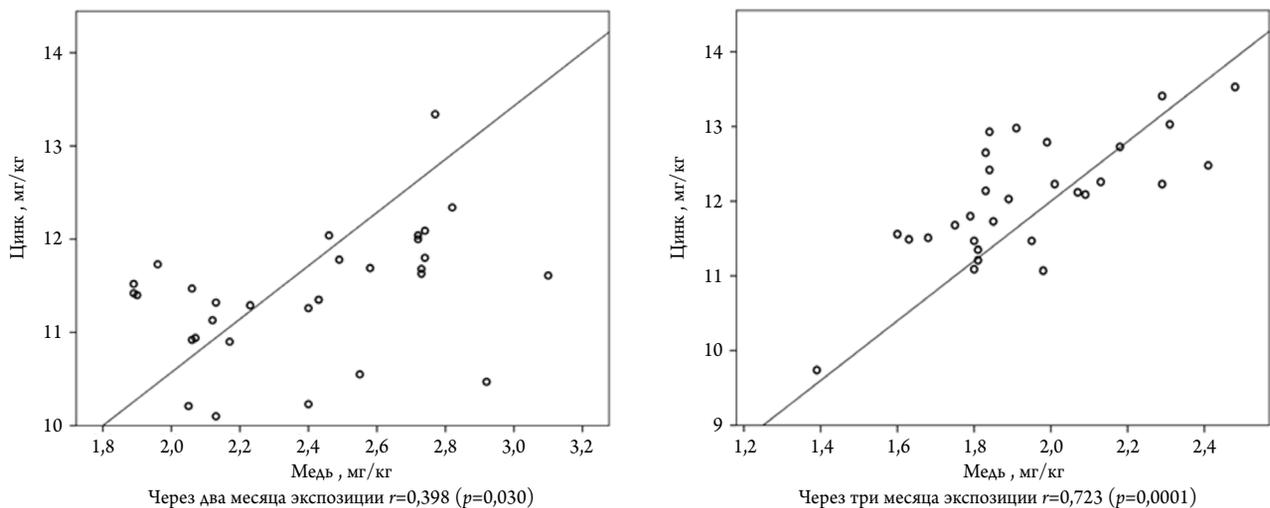


Рис. 5. Корреляционная связь содержания меди и цинка в головном мозге
Fig. 5. Correlation between the content of copper and zinc in the brain

мозге лабораторных животных, но при дальнейшем воздействии кадмий начинает проникать в ткани, минуя ГЭБ. Также в ответ на токсикант, изменяется не только содержание эссенциальных элементов, но и их соотношение.

Установлено, что через три месяца воздействия концентрация цинка в головном мозге снижается, а содержания меди увеличивается, а значение их содержания в группах зависело от дозы введённого кадмия.

Список литературы / References

- Gall J.E., Boyd R.S., Rajakaruna N. Transfer of heavy metals through terrestrial food webs: a review. *Environ Monit Assess.* 2015; 187(4): 1–21. <https://doi.org/10.1007/s10661-015-4436-3>
- Wu Q., Wang L., Chen Y.W., Zhang H., Fang M., Wu Y.N. et al. Comparison of the absorption and distribution of cadmium via cadmium chloride and cadmium-contaminated rice in rats. *Biomed Environ Sci.* 2020; 33(2): 141–44. <https://doi.org/10.3967/bes2020.019>
- Nordberg G.F., Bernard A., Diamond G.L., Duffus J.H., Illing P., Nordberg M. et al. Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry.* 2018; 90(4): 755–808. <https://doi.org/10.1515/pac-2016-0910>
- Wang B., Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2013; 2013: 12. <https://doi.org/10.1155/2013/898034>
- Branca J.J.V., Morucci G., Pacini A. Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural regeneration research.* 2018; 13(11): 1879–82. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.239434>
- Montes S., Juárez-Rebollar D., Nava-Ruiz C., Sánchez-García A., Heras-Romero Y., Rios C. et al. Immunohistochemical study of Nrf2-antioxidant response element as indicator of oxidative stress induced by cadmium in developing rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015; 2015: 570650. <https://doi.org/10.1155/2015/570650>
- Branca J.J.V., Maresca M., Morucci G., Mello T., Becatti M., Pazzagli L., Pacini A. Effects of cadmium on ZO-1 tight junction integrity of the blood brain barrier. *International journal of molecular sciences.* 2019; 20(23): 6010. <https://doi.org/10.3390/ijms20236010>
- Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *J Mol Biol.* 2019; 31(9): 1843–68. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>
- Zhang T., Gao X., Luo X., Li L., Ma M., Zhu Y. et al. The effects of long-term exposure to low doses of cadmium on the health of the next generation of mice. *Chem Biol Interact.* 2019; 312: 108792. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108792>
- Satarug S., Gobe G.C., Ujji P., Vesey D.A. A Comparison of the Nephrotoxicity of Low Doses of Cadmium and Lead. *Toxics.* 2020; 8(1): 18. <https://doi.org/10.3390/toxics8010018>
- Shur P.Z., Fokin V.A., Novoselov V.G. On the issue of assessing the permissible daily intake of cadmium with food. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2015; 12(273): 30–2 (in Russian).
- Agnihotri S.K., Agrawal U., Ghosh I. Brain most susceptible to cadmium induced oxidative stress in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2015; 30: 184–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.12.008>
- Méndez-Armenta M., Ríos C. Cadmium neurotoxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2007; 23(3): 350–8. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2006.11.009>
- Oboh G., Adebayo A.A., Ademosun A.O., Olowokere O.G. Rutin restores neurobehavioral deficits via alterations in cadmium bioavailability in the brain of rats exposed to cadmium. *Neurotoxicology.* 2020; 77: 12–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.12.008>
- Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *Journal of molecular biology.* 2019; 431(9): 1843–68. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>
- Mazzocco J.C., Jagadapillai R., Gozal E., Kong M., Xu Q., Barne G.N., Freedman J.H. Disruption of essential metal homeostasis in the brain by cadmium and high-fat diet. *Toxicology reports.* 2020; 7: 1164–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.005>
- Gerhardsson L., Englyst V., Lundström N.G., Sandberg S., Nordberg G. Cadmium, copper and zinc in tissues of deceased copper smelter workers. *Journal of trace elements in medicine and biology.* 2002; 16(4): 261–6. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(02\)80055-4](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(02)80055-4)
- Madsen E., Gitlin J.D. Copper and iron disorders of the brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2007; 30: 317–37. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094232>
- Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *The Lancet Neurology.* 2015; 14(1): 103–13. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70190-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70190-5)

20. Vallee B.L., Auld D.S. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry*. 1990; 29(24): 5647–59.
 21. Braga M.M., Dick T., de Oliveira D.L., Scopel-Guerra A., Mussulini B.H.M., Souza D.O. et al. Evaluation of zinc effect on cadmium action in lipid peroxidation and metallothionein levels in the brain. *Toxicol Rep*. 2015; 2: 858–63. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.05.014>
 22. Skalny A.V., Mazaletskaya A.L., Ajsuvakova O.P., Bjørklund G., Skalnaya M.G., Chao J.C. et al. Serum zinc, copper, zinc-to-copper ratio, and other essential elements and minerals in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020; 58: 126445. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126445>
 23. Bulat Z., Đukić-Čosić, D., Antonijević B., Bulat P., Vujanović D., Buha A et al. Effect of magnesium supplementation on the distribution patterns of zinc, copper, and magnesium in rabbits exposed to prolonged cadmium intoxication. *The Scientific World Journal*. 2012; 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/572514>
 24. Yuan Y., Jiang C.Y., Xu H., Sun Y., Hu F.F., Bian J.C et al. Cadmium-induced apoptosis in primary rat cerebral cortical neurons culture is mediated by a calcium signaling pathway. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064330>
 25. Frazier H.N., Maimaiti S., Anderson K.L., Brewer L.D., Gant J.C., Porter N.M. et al. Calcium's role as nuanced modulator of cellular physiology in the brain. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017; 483(4): 981–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.105>
 26. Chen Z., Shi K., Kuang W., Huang L. Exploration of the optimal strategy for dietary calcium intervention against the toxicity of liver and kidney induced by cadmium in mice: An *in vivo* diet intervention study. *PLoS One*. 2021; 16(5): e0250885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250885>
-