



УДК 546.48:577.12:611.018.51

КАДМІЙ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ І ТВАРИН. І. НАДХОДЖЕННЯ ДО КЛІТИН І АКУМУЛЯЦІЯ

**Г. Л. Антоняк¹, Л. П. Білецька², Н. О. Бабич²,
Н. Є. Панас³, Ю. В. Жилищич³**

¹Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Дорошенка, 41, Львів 79000, Україна
e-mail: halyna_antonyak@yahoo.com

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна

³Львівський національний аграрний університет
вул. В. Великого, 1, м. Дубляни, Львівська обл. 80381, Україна

Зроблено аналітичний огляд нових даних щодо процесів надходження Кадмію в організм людини і тварин та акумуляції цього важкого металу в клітинах органів і тканин. Проаналізовано біохімічні механізми абсорбції Кадмію у травному тракті й органах дихання, транспорт Cd^{2+} до клітин, взаємодію з молекулами металотіонеїнів та інших білків. Розглянуто регуляторні аспекти обміну Кадмію в організмі тварин і людини.

Ключові слова: Кадмій, важкі метали, організм, абсорбція, мембранний транспорт, акумуляція, металотіонеїн.

ВСТУП

Кадмій (Cd) – це один із важких металів, який не відіграє фізіологічної ролі в організмі людини і тварин [23, 37, 61]. Інтенсивне виробництво та використання Кадмію в промисловості впродовж минулого сторіччя призвело до нагромадження цього металу в компонентах природного середовища, збільшення рівня надходження до організму тварин і людини з рослинним кормом і продуктами харчування [35, 59]. Результати токсикологічних і епідеміологічних досліджень доводять, що за умов акумуляції Cd^{2+} в організмі порушується діяльність багатьох органів і систем (перш за все, видільної, дихальної, серцево-судинної, кровотворної), індукуються процеси канцерогенезу [9, 37, 61, 64].

У зв'язку з високою здатністю Кадмію нагромаджуватись у біологічних об'єктах, проявляючи кумулятивні токсичні ефекти, важливими проблемами є пошук способів зниження рівня надходження важкого металу в організм людини і тварин, запобігання його акумуляції в клітинах тканин і органів. У рамках вирішення

цих проблем важливе значення має аналіз джерел надходження Кадмію в організм, дослідження вмісту важкого металу в харчових продуктах і кормах, з'ясування особливостей процесів абсорбції Cd^{2+} у травному тракті й органах дихання, вивчення механізмів акумуляції цього елемента і його шкідливих ефектів у різних типах клітин. Метою оглядової роботи було проаналізувати, систематизувати й узагальнити результати сучасних наукових досліджень у цій галузі.

1. КАДМІЙ У НАВКОЛИШНЬОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Кадмій (Cd) – хімічний елемент атомною масою 112,4, який у періодичній системі міститься в бічній підгрупі II групи (підгрупа цинку) і є аналогом останнього за властивостями. У складі цинкових руд цей елемент найчастіше виявляють у літосфері, а добувають метал переважно з відходів цинкового виробництва [12, 45]. Кадмій широко використовують у промисловості (виробництво сплавів, акумуляторів, барвників, пластмас, мінеральних добрив, антикорозійне покриття металів, виготовлення аварійних стержнів у ядерних реакторах тощо) [10, 24]. Усі виробничі процеси, пов'язані з добуванням і промисловим використанням Кадмію є джерелом надходження сполук цього металу в навколишнє середовище. Інтенсивне ведення сільського господарства (застосування мінеральних добрив і пестицидів, використання стічних вод для іригаційних робіт), нагромадження та спалювання побутових відходів – ці процеси також сприяють забрудненню доквілля сполуками Кадмію [24, 67].

Як відомо, щорічна світова емісія Кадмію в навколишнє середовище сягає 7000 т, унаслідок чого впродовж останніх десятиріч збільшився вміст важкого металу в ґрунті й гідросфері [24]. Це пов'язане зі збільшенням рівня акумуляції Cd^{2+} в біотичних компонентах екосистем, розповсюдженням у природних трофічних мережах, надходженням до кормів і продуктів харчування.

Ґрунтовні токсикологічні дослідження, проведені наприкінці ХХ сторіччя, дали підставу вважати Кадмій одним із найнебезпечніших для організму токсикантів і віднести його до групи металів першого класу шкідливості разом із такими, як Pb і Hg [9, 66]. У зв'язку з цим джерела надходження Кадмію в організм людини і тварин, механізми акумуляції Cd^{2+} у клітинах органів і тканин є предметом детальних досліджень.

2. НАДХОДЖЕННЯ КАДМІЮ В ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ І ТВАРИН

Кадмій надходить в організм людини і тварин через шлунково-кишковий тракт, органи дихання та шкіру, звідки відбувається абсорбція цього елемента у кров [24, 37]. Згідно з вимогами ВООЗ, рівень надходження Кадмію в організм людини з їжею та питною водою не має перевищувати 400–500 мкг на тиждень, а максимально допустимий вміст Кадмію в повітрі, яке вдихається, – 10 мкг/м³ [9, 66].

Надходження Кадмію через дихальну систему. Рівень надходження Кадмію через органи дихання визначається вмістом металу в атмосферному повітрі, формою сполуки Кадмію (органічна або неорганічна), її розчинністю й агрегатним станом (аерозоль чи тверда частинка). За відсутності підприємств, що викидають Кадмій у навколишнє середовище, вміст цього елемента в повітрі становить приблизно 0,001 мкг/м³, тому в екологічно безпечних районах рівень надходження

важкого металу інгаляційним шляхом невисокий. Проте в атмосфері промислових міст концентрація Кадмію значно більша, а у населення, що проживає поблизу металоплавильних заводів, вміст Кадмію у крові підвищений [38]. У разі близького розміщення потужних промислових і гірничодобувних об'єктів концентрація Кадмію в атмосфері населених пунктів становить 0,06–0,7 мкг/м³, тому вдихання сполук металу в формі найдрібніших частинок може становити небезпеку для організму людини і тварин [10, 45, 60]. У дослідженнях показано, що рівень абсорбції Кадмію з повітря, яке вдихається, може досягати 90% [25, 55, 64].

Істотне джерело забруднення повітря сполуками Кадмію – тютюновий дим. Це зумовлюється здатністю рослин роду *Nicotiana* L. вибірково концентрувати у своїх тканинах Кадмій [39]. Особи, які палять тютюн, додатково отримують від 3–5 мкг до 30 мкг Кадмію щодоби, у кров курців надходить 30–60% Cd, а в легенях відкладається майже 10% Кадмію, вивільненого з тютюну [60].

Надходження Кадмію через травний тракт. До організму осіб, які не палять і проживають на великій віддалі від промислових підприємств, основна частка Кадмію (майже 95%) надходить через травну систему, а головним джерелом важкого металу є продукти харчування [24]. На рівень надходження й абсорбції Кадмію тим чи іншим шляхом певною мірою впливають індивідуальні особливості організму, зокрема вік, стать, характер харчування (рослинна чи тваринна їжа), вміст у їжі білків, вітамінів, інших двовалентних металів (Zn²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺, Ca²⁺) [8, 16, 36, 39].

Вміст Cd²⁺ у рослинних продуктах і кормі тварин певною мірою залежить від агротехнічних методів вирощування та заготівлі сільськогосподарських культур. За умов промислового вирощування свійських тварин і птиці вміст Кадмію в кормових продуктах не має перевищувати 0,5 мкг/г сухої маси [45].

В організмі людей рівень надходження Кадмію з продуктами харчування та питною водою може змінюватись у широких межах – від 4,0 мкг до 60 мкг на добу, однак переважно цей показник становить 15 мкг на добу [23, 37, 66]. Слід зазначити, що залежно від географічного регіону рівень надходження Кадмію в організм людини різний. У країнах Європи, США, Новій Зеландії цей показник становить 8–30 мкг на добу, а в Японії він значно вищий [23, 45].

3. ПРОЦЕСИ АБСОРБЦІЇ У ТРАВНОМУ ТРАКТІ Й ТРАНСПОРТУ КАДМІЮ ДО КЛІТИН

За умов перорального надходження в організм людини і тварин Кадмій абсорбується в кров у тонкому кишечнику [24]. Інтенсивність усмоктування цього металу в шлунково-кишковому тракті залежить від багатьох чинників, зокрема, від віку організму, хімічної форми Кадмію та вмісту в їжі есенціальних елементів [7, 17, 46, 57]. У травному тракті молодих тварин і дітей Кадмій абсорбується значно інтенсивніше, ніж у дорослих [45].

Вважають, що рівень абсорбції Кадмію з неорганічних сполук більший ніж з органічних, які містяться в зерні, кормових травах і овочах [55]. Надходження цього елемента у формі розчинних солей (хлорид, йодид, сульфат, нітрат) сприяє швидкій дисоціації останніх з вивільненням катіонів Cd²⁺. У зв'язку з цим експериментальне введення сполук Кадмію в організм тварин з питною водою чи

кормом зумовлює їхню більшу токсичність щодо клітин шлунково-кишкового тракту порівнянно зі згодовуванням забрудненого корму рослинного або тваринного походження [8, 55].

За фізіологічних умов Кадмій надходить до шлунково-кишкового тракту людини і тварин, головним чином, в органічній формі. У продуктах харчування та рослинних кормах цей елемент міститься, переважно, у складі комплексів з металозв'язувальними білками – металотіонеїнами та фітохелатинами, які частково розщеплюються в середовищі кишечника, і катіони Cd^{2+} транспортуються до еритроцитів [5, 32]. Рівень абсорбції Кадмію у шлунково-кишковому тракті невисокий порівняно з рівнем абсорбції за умов надходження металу інгаляційним шляхом [24].

Необхідно зауважити, що наявність у їжі Цинку, Феруму, Кальцію, Купруму, Магнію істотно впливає на процес всмоктування Кадмію у травному тракті та на рівень його акумуляції у тканинах [16, 17, 49, 60]. Як відомо, Zn^{2+} і Cd^{2+} мають подібні хімічні властивості, а під час абсорбції між ними виникають антагоністичні взаємодії. Катіони Цинку здатні пригнічувати процес абсорбції Cd^{2+} [16, 19]. За умов отруєння Кадмієм унаслідок тривалого надходження токсиканта в організм тварин, добавка Цинку сприяє зменшенню вмісту Cd^{2+} та прояву шкідливих ефектів у крові, нирках, селезінці, кістках, головному мозку [36]. Поряд із тим, низький вміст Цинку в організмі та нестача Zn^{2+} у продуктах харчування посилюють процеси абсорбції Кадмію [16].

Зазначені ефекти зумовлюються, перш за все, участю мембранних Zn^{2+} -транспортерів у перенесенні катіонів Cd^{2+} до клітин [29, 31]. Так, у клітинах ендотелію судин сім'яників мишей, чутливих до дії Кадмію, виявляють високий рівень експресії молекул транспортера цинку ZIP8, а в організмі стійких до Кадмію мишей – дуже низький рівень синтезу цього білка. Крім того, за високого рівня ZIP8 в епітеліальних клітинах ниркових каналців у тварин виявляють зумовлену Кадмієм ниркову недостатність. Вважають, що локалізовані в альвеолярних клітинах молекули ZIP8 сприяють абсорбції Кадмію з атмосферного повітря, а транспортер ZIP14 еритроцитів опосередковує абсорбцію Cd^{2+} з їжі й надходження його до гепатоцитів та інших клітин організму [29].

Результати багатьох експериментальних досліджень свідчать про роль транспортера двовалентних металів 1 (DMT1, divalent metal transporter 1) у процесах абсорбції Cd^{2+} [46, 50, 51, 62]. Зазначений переносник – це трансмембранний протонний симпортер, який активно транспортує Fe^{2+} та йони інших двовалентних елементів зі середовища тонкої кишки в клітини слизової оболонки [1, 21]. Експресія DMT1 в еритроцитах регулюється запасами заліза в організмі та концентрацією Fe^{2+} у кормі. Відповідно, за умов дефіциту Феруму синтез мРНК транспортного білка активується. Тому нестача цього елемента у продуктах харчування й організмі людини і тварин (Fe-дефіцитна анемія) зумовлює збільшення інтенсивності перенесення Кадмію до еритроцитів за участю DMT1 [49, 50].

Трансмембранний білок феропортин 1 (FPN1), відомий як транспортер металів 1 (MTP1, metal transporter protein 1), є основним переносником Fe^{2+} через базолатеральну поверхню еритроцита до плазми крові [20]. Установлено, що цей білок бере участь і в транспорті катіонів Cd^{2+} [54]. Синтез FPN1 активується за низького рівня йонів Феруму, сприяючи інтенсивній абсорбції Cd^{2+} у кров.

Слід зазначити, що існують відмінності в регуляції катіонами Феруму процесів абсорбції Кадмію у дорослих і новонароджених тварин. Зокрема, показано, що в організмі 10–15-добових поросят нестача Fe^{2+} не супроводжується збільшенням синтезу транспортерів DMT1 і FPN1 у клітинах дванадцятипалої кишки. У зв'язку з цим рівень всмоктування Cd^{2+} у травному тракті тварин раннього віку низький за умов Fe-дефіцитної анемії та підвищується у разі достатнього забезпечення організму катіонами Fe^{2+} [54].

Інший елемент, рівень якого в організмі впливає на абсорбцію Кадмію, – Кальцій, за нестачі якого збільшується вміст мРНК транспортера Ca^{2+} (CaT1) у клітинах кишківника [17, 50, 51]. Показано, що за умов перорального надходження Кадмію в організм миші, які перебувають на дефіцитному за вмістом Кальцію раціоні, у клітинах печінки і нирки тварин істотно підвищується рівень акумуляції Cd^{2+} разом із більш ніж десятикратним підвищенням рівня мРНК транспортера Ca^{2+} (CaT1) в ентероцитах [62]. Водночас вміст інших транспортних білків, у тому числі DMT1, у клітинах тонкої кишки тварин зменшується, що вказує на роль CaT1 у механізмах абсорбції Cd^{2+} .

Наведені дані свідчать, що у процесах абсорбції та надходження Cd^{2+} до клітин беруть участь системи мембранного транспорту есенціальних двовалентних елементів, у зв'язку з чим їхній вміст у харчових продуктах істотно впливає на процес усмоктування Кадмію у травному тракті [7, 50]. Експериментально встановлено, що нестача в організмі Zn, Fe, Ca може призвести до підвищення рівня засвоюваності Кадмію з шлунково-кишкового тракту від 1,2 до 2,0 і більше разів [16, 17, 46]. Ймовірно, активація процесів абсорбції Кадмію зумовлюється, з одного боку, участю різних транспортних білків у перенесенні Cd^{2+} через мембрану ентероцитів, а з іншого – збільшенням рівня експресії генів специфічних транспортерів у клітинах кишківника, за умов дефіциту незамінних елементів.

4. АКУМУЛЯЦІЯ КАДМІЮ У КЛІТИНАХ ОРГАНІВ І ТКАНИН ОРГАНІЗМУ

Після абсорбції у кров катіони Кадмію за участю білків плазми переносяться до печінки, а відтак – до нирок та інших органів, де відбувається акумуляція важкого металу. За умов введення експериментальним тваринам радіоактивного ізотопу Кадмію цей елемент швидко концентрується у тканинах організму – через 5 хв після ін'єкції у крові залишається тільки 10% ^{109}Cd , причому основна частка (43%) кадмію виявляється в печінці [34].

Внутрішньоклітинний розподіл Кадмію характеризується однаковими закономірностями у клітинах різних органів і тканин (нирка, печінка, кишківник, підшлункова залоза). У цитозольній фракції міститься майже 80% усього вмісту Кадмію в клітині. Решта катіонів важкого металу розподіляється, головним чином, між ядром і мітохондріями клітин [13]. Рівень надходження Кадмію в інші органи незначний.

Основна частка Кадмію в організмі тварин і людини акумулюється у складі молекул специфічних металозв'язувальних білків металотіонеїнів [27, 43, 44, 52]. Водночас за участю металотіонеїну транспортується значна частка Кадмію у плазмі крові. Вважають, що у цьому процесі МТ відіграє таку ж важливу роль, як і альбумін [25].

Металотіонеїни. Металотіонеїни клітин ссавців – це дводоменні білки молекулярною масою 6–7 kDa, що складаються в середньому з 61 залишка амінокислот [27, 43, 52]. Особливостями хімічної структури металотіонеїнів є відсутність ароматичних амінокислот і наявність 20 залишків цистеїну. Просторова орієнтація останніх зумовлює високу спорідненість молекул металотіонеїнів з Цинком і Кадмієм. Проте з цими залишками можуть зв'язуватися й інші елементи, перш за все Купрум і Меркурій, а також Арсен. Загалом металотіонеїн може зв'язуватися з металами у співвідношенні: 7 моль металу на 1 моль металотіонеїну [16, 42, 48].

За фізіологічних умов α -домен молекули металотіонеїну асоційований з чотирма атомами Zn, а β -домен – з трьома атомами Cu. Цинк може заміщувати атоми Купруму в β -доміні, а за наявності в середовищі Кадмію сім атомів цього елемента може ввійти до складу молекули металотіонеїну. Півперіоди функціонування комплексів Zn-MT і Cd-MT становлять відповідно 18–25 год і від 60 год до 3-х діб [42]. Зв'язування важких металів з молекулами металотіонеїну значно зменшує їхню токсичність щодо біологічних структур. Тому біологічну роль MT пов'язують із гомеостатичним контролем метаболізму Zn й Cu та детоксикацією Cd і Hg [27, 44, 52].

Металотіонеїни містяться в клітинах різних тканин організму людини і тварин, де вони представлені чотирма ізоформами (MT-I – MT-IV). Структуру молекул цих ізоформ у клітинах людини визначають принаймні 15 генів, розміщених у 16-й хромосомі. Однак лише три з них визначають структуру молекул MT-II, MT-III і MT-IV, а всі решта – структуру MT-I [43, 52].

У ссавців MT-I і MT-II функціонують у клітинах усіх тканин і органів, особливо в печінці та нирках, регулюються за допомогою однакових механізмів. У людини найінтенсивніше відбувається експресія гена MT-II, у зв'язку з чим близько 50% усього металотіонеїну представлено цією ізоформою [43].

Металотіонеїн-III специфічно синтезується в головному мозку і структурно відрізняється від MT-I і MT-II тим, що містить сім додаткових амінокислотних залишків. Цей білок вважають ріст-інгібувальним фактором, оскільки він проявляє гальмівну дію на ріст нейронів. Показано, що синтез MT-III не регулюється металами, а його експресія пригнічується у хворих на хворобу Альцгеймера та за деяких інших нейродегенеративних захворювань. MT-IV виявляється під час диференціації багат шарового плоского епітелію, роль цього білка у зв'язуванні та детоксикації Кадмію невідома. Експресія генів усіх чотирьох ізоформ MT виявляється в плаценті [43, 44].

Індукція синтезу металотіонеїнів відбувається за участю чутливого до дії металів транскрипційного фактора-1 (MTF-1, metal-responsive transcription factor-1). Останній взаємодіє з метал-респонс-елементами (MRE, metal responsive elements) – ділянками ДНК, присутніми в промоторах усіх генів, що кодують металотіонеїни, та деяких інших генів. Унаслідок цього активується процес транскрипції генів MT у відповідь на дію металів та інших чинників (оксидативний стрес, умови гіпоксії) [51].

Кадмій належить до найпотужніших індукторів синтезу металотіонеїну в клітинах печінки, нирки та кишківника тварин, причому в гепатоцитах інтенсивність синтезу MT у відповідь на надходження кадмію найбільша порівняно з іншими

клітинами. Як індуктор металотіонеїну в гепатоцитах Кадмій діє майже у 8 разів ефективніше, ніж Цинк [11, 16, 53]. Вважають, що після включення Кадмію до складу молекул металотіонеїну комплекси Cd-MT можуть поступово виходити з гепатоцитів у кров і транспортуватися в інші органи, особливо в нирки [12]. У проксимальних ниркових канальцях відбувається реабсорбція комплексів Cd-MT та їхній катаболізм у клітинах епітелію канальців. Вивільнені іони Кадмію зв'язуються зі синтезованими в цих клітинах молекулами металотіонеїну [53].

Локалізуються молекули металотіонеїнів головним чином у цитоплазмі клітин, а також у клітинних органелах (ядро, мітохондрії) [27, 43, 52]. Водночас металотіонеїни виявляються в біологічних рідинах (сироватка крові, сеча), бронхоальвеолярному просторі, синусоїдах печінки, міжклітинному просторі уражених запальним процесом тканин, а також у середовищі культивування клітин [15, 28, 30]. Вміст MT у крові та сечі людей підвищений за умов проживання у промислових і забруднених районах [6].

Установлено, що позаклітинні металотіонеїни проявляють імуномодуляторні ефекти в організмі та за умов *in vitro*, хоча молекулярні механізми такої дії майже не з'ясовані [58, 59]. У позаклітинному середовищі ці білки діють як хемоатрактанти щодо лейкоцитів і культивованих клітин різних ліній, впливають на рухливість клітин за умов стресу [60]. Такі дані свідчать про можливість їхнього використання як діагностичного критерію або мішені в лікуванні запальних процесів в організмі.

Акумуляція Кадмію в органах і тканинах. Головні органи акумуляції Кадмію у тварин і людини – нирка та печінка, в яких нагромаджується відповідно 30–60% і 20–25% усього вмісту Cd^{2+} в організмі [3, 4, 37]. У нирці людини концентрація Кадмію в 10–15 разів більша, ніж у печінці, і становить у цих органах відповідно 11–28 мкг/г та 0,5–3,2 мкг/г. Дещо вищий вміст Кадмію виявляється в печінці мешканців промислових міст (1,5–5,8 мкг/г). У жителів Японії ці показники досягають у нирці та печінці, відповідно, 54–100 мкг/г і 5–10 мкг/г, а у населення Канади – 41 мкг/г і 1,6 мкг/г [11, 45, 58].

У щура концентрація кадмію в нирці становить 40–64 нг/г, а в печінці – 29–40 нг/г [18, 39]. За умов надходження цього елемента в організм вміст Кадмію в цих органах зростає залежно від дози і тривалості експерименту. Так, введення тваринам $CdCl_2$ у складі питної води (5 мг/л) впродовж 8 тижнів призводить до збільшення концентрації Кадмію в печінці та нирці приблизно у 21–25 разів, а за умов застосування $CdCl_2$ в концентрації 50 мг/л води вміст Кадмію у цих органах збільшується відповідно у 306 і 270 разів [18]. Через 12 тижнів уведення щурам $CdCl_2$ (50 мг/л води) концентрація Кадмію в печінці зростає в 422, а в нирках – у 788 разів [39].

За умов тривалого надходження в організм Кадмій акумулюється і в клітинах інших органів і тканин (сім'яник, селезінка, легеня, ендокринні залози, кістки, плацента) [14, 60]. Показано, що концентрація кадмію в клітинах селезінки, серця, м'язів щура становить відповідно 15 нг/г, 30 нг/г, 20 нг/г і збільшується залежно від дози та тривалості введення Cd^{2+} . Однак рівень акумуляції елемента в цих органах значно менший, ніж у печінці та нирці тварин [14]. Так, після восьми тижнів надходження $CdCl_2$ у складі питної води (5 мг/л і 50 мг/л) в організм тварин концентрація Кадмію в селезінці, серці та м'язах зростає: в першому випадку –

в 4,9; 2,2; 2,1 разу, а в другому – в 59; 11; 9,7 разу. За тих самих умов експерименту вміст Кадмію у стегновій кістці щура збільшується в 1,3 і 3,1 разу, а в головному мозку – в 1,4 і 1,5 разу [18]. Через 12 тижнів введення $CdCl_2$ з питною водою (50 мг/л) вміст Кадмію в селезінці збільшується в 75,8 разу, у стегновій кістці – в 16,6, а в мозку – в 2,1 разу [39].

Необхідно зауважити, що, на відміну від умов тривалого надходження Cd^{2+} в організм щура, за яких головним органом акумуляції елемента є нирки, за умов гострого отруєння найбільший рівень Кадмію виявляють у клітинах дванадцятипалої кишки [46] і печінки [58]. За результатами експерименту [46] через 24 год після перорального введення щурам ^{109}Cd вміст токсиканта в клітинах дванадцятипалої кишки був у 1,7 разу більшим, ніж у гепатоцитах, і майже в 10 разів більшим, ніж у клітинах нирки. Як відомо, в ентероцитах тонкого кишківника та гепатоцитах катіони Cd^{2+} інтенсивно зв'язуються з металотіонеїном, що відіграє важливу роль у зменшенні ефектів інтоксикації організму важким металом. Згодом відбувається вивільнення у кров і переміщення комплексів Cd -МТ до ниркових каналців [53].

Вміст Кадмію в крові людини становить 0,3–1,7 мкг/л (у курців – майже втричі більше), а в сироватці крові – 0,1–0,3 мкг/л. За умов проживання на забруднених територіях вміст Кадмію в крові людей може досягати в середньому 4,6–12,1 мкг/л [23, 45]. У крові щура концентрація Кадмію становить 0,81–7,61 мкг/л і зростає через 12 тижнів введення в організм $CdCl_2$ у складі питної води (50 мг/л) більш ніж у 18 разів [18, 39]. В еритроцитах вміст важкого металу значно більший, ніж в інших клітинних компонентах крові. У цих клітинах Cd^{2+} зв'язується з металотіонеїном, синтез якого відбувається під час еритропоезу. Руйнування комплексу Cd -МТ відбувається водночас із руйнуванням еритроцитів у селезінці або печінці [63].

У волоссі людини вміст Кадмію становить 0,25–1,0 мкг/г. Концентрація цього елемента у волоссі дітей більша, ніж у дорослих, і зменшується з віком [14].

Слід зазначити, що незбалансоване за вмістом есенціальних елементів харчування – це один із факторів ризику збільшення акумуляції Кадмію в клітинах тварин і людини. Особливо це стосується катіонів Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} – антагоністів процесів поглинання Cd^{2+} у травному тракті. З результатів низки робіт випливає, що тривалий дефіцит будь-якого з зазначених елементів у раціоні призводить до істотного збільшення рівня Cd^{2+} у дванадцятипалій кишці, плазмі крові, печінці та нирках тварин після перорального надходження сполук Кадмію [50, 51, 57]. Як свідчать результати досліджень у щурів, яким упродовж 5 тижнів згодовували раціон, дефіцитний за вмістом Zn , Fe і Ca , концентрація Кадмію в клітинах дванадцятипалої кишки була у 8 разів вища, ніж у тварин контрольної групи, а в клітинах печінки та нирок – у 5 разів перевищувала контрольні значення [57].

Аналізуючи механізми накопичення Кадмію в організмі тварин і людини, необхідно зауважити, що не тільки нестача незамінних елементів, але й інші порушення метаболізму сприяють акумуляції важкого металу в клітинах. Істотно впливають на цей процес аномалії в механізмах еритропоезу [49, 62]. Так, експериментальне пероральне введення сполук Кадмію мишам з фенілгідразиновою гемолітичною анемією призводить до значного збільшення концентрації Cd^{2+} у печінці та нирках. Такий ефект супроводжується активацією синтезу молекул транспортера DMT1 у клітинах тонкої кишки [49].

Екскреція Кадмію з організму людини і тварин відбувається через видільну систему, травний тракт, з волоссям і шерстю [14, 34, 45]. Вміст Кадмію в сечі людини становить 2,4 мкг/г креатиніну, але в забруднених кадмієм регіонах може досягати 4,8–14,5 мкг/г креатиніну [39]. Загалом зі сечею з організму людини виділяється 1–5 мкг Кадмію за добу, і з віком цей показник збільшується [45].

Вікові та статеві особливості акумуляції Кадмію. Існують видові, вікові та статеві відмінності в інтенсивності акумуляції Кадмію в органах і тканинах організму. Крім того, на цей процес впливають і фізіологічні чинники [24, 46, 58]. У нирках і крові жінок концентрація важкого металу вища, ніж у чоловіків, що може зумовлюватися меншим вмістом заліза в жіночому організмі [37]. Під час вагітності вміст Cd^{2+} та металотіонеїнів у плаценті, крові та сечі жінок зростає [2], у самок щура рівень акумуляції Кадмію в дванадцятипалій кишці збільшується майже втричі, а в печінці та нирках – у 2 рази [46].

Плацента, де виявляється експресія генів усіх 4-х ізоформ металотіонеїну, акумулює Кадмію, обмежуючи транспорт токсиканта в організм зародка [3]. Тому вміст Кадмію в органах ембріона, плоду і новонародженого організму на три порядки нижчий, ніж у матері. Однак концентрація катіонів Кадмію в організмі людини і тварин значно підвищується впродовж короткого періоду після народження. Це зумовлюється інтенсивним всмоктуванням Кадмію в шлунково-кишковому тракті впродовж неонатального періоду. Зокрема, у травному тракті новонародженого інтенсивність абсорбції Кадмію наполовину більша, ніж у дорослого організму [33]. Впродовж перших трьох років життя вміст елемента в нирці та печінці дітей збільшується приблизно у 200 разів [45].

Під час лактації катіони Кадмію легко переносяться в материнське молоко. У грудному молоці вміст Кадмію невисокий і становить, за результатами досліджень, проведених у різних країнах, 0,086 мкг/л [67], 0,31–0,5 мкг/л [33, 45]. Показано, що за умов високого рівня споживання зернових продуктів або тютюнопаління концентрація Кадмію в молоці жінок збільшується удвічі [26]. Водночас цей показник значно підвищується за умов неповноцінного харчування. Так, у сільських місцевостях Бангладеш, де населення недоїдає, верхня межа концентрації кадмію в грудному молоці досягає 1,0 мкг/л [40].

У коров'ячому молоці цей показник становить приблизно 5 мкг/л і різко зростає за умов випасання худоби на забрудненій території [45]. Так, утримання корів поблизу сталеплавильного заводу призводить до підвищення концентрації важкого металу в молоці у десятки разів [56].

Необхідно зазначити, що Кадмію – це кумулятивний елемент з півтерміном біологічного існування від 15 до 30 років. З віком вміст Кадмію в організмі зростає, досягаючи в тілі 50-річної людини рівня 5–20 мг. У населення більшості країн Європи та США цей показник становить приблизно 10 мг, у жителів Японії – 20 мг і більше [41, 60].

ВИСНОВКИ

Інтенсивне використання Кадмію у промисловому виробництві та забруднення важким металом навколишнього середовища збільшує ризик надходження Cd^{2+} в організм людини і тварин. Рівень акумуляції Кадмію в організмі залежить від багатьох чинників: форма сполуки Кадмію, її розчинність і агрегатний

стан; надходження через травний тракт або дихальну систему; вік, стать і вид організму та характер харчування; взаємодія з катіонами незамінних елементів (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+}) на різних стадіях абсорбції та розподілу елемента в органах і тканинах. Абсорбція та мембранний транспорт Кадмію здійснюються за участю систем транспорту есенціальних двовалентних металів. Зв'язування Кадмію з молекулами специфічних білків металотіонеїнів знижує інтенсивність обміну цього важкого металу в організмі та його токсичність щодо клітинних структур.

1. Антоняк Г. Л., Сологуб Л. І., Снітинський В. В., Бабич Н. О. **Залізо в організмі людини і тварин (біохімічні, імунологічні та екологічні аспекти)**. Львів, 2006. 310 с.
2. Міщенко В. П., Тимофеева С. В. Піелонефрит вагітних при вмісті в крові токсичних металів у допустимих концентраціях і вище. **Педіатрія, акушерство и гинекология**, 2000; 4: 84–86.
3. Панас Н.Є., Антоняк Г.Л., Снітинський В.В., Кондрацький С. Акумуляція кадмію в органах білих щурів за умов введення $CdCl_2$. **Біологія тварин**, 2005; 7: 32–35.
4. Панас Н.Є., Жилищич Ю.В., Білецька Л.П., Антоняк Г.Л. Особливості акумуляції катіонів кадмію і свинцю в органах білих щурів. **Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин і державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок**, 2007; 8(1, 2): 213–216.
5. Серегин И.В. Фитохелатины и их роль в детоксикации кадмия у высших растений. **Успехи биол. химии**, 2001; 41: 283–300.
6. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Тимофеева С.В. Роль металлотіонеїнов в біомониторинге загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами. **Гигиена населенных мест**, 2000; 37: 190–193.
7. Andersen O., Nielsen J.B., Sorensen J.A., Scherrebeck L. Experimental localization of intestinal uptake sites for metals (Cd, Hg, Zn, Se) *in vivo* in mice. **Environ. Health Perspect**, 1994; 102(3): 199–206.
8. Angelova V.R., Ivanova R.V., Todorov J.M., Ivanov K.I. Lead, cadmium, zinc, and copper bioavailability in the soil-plant-animal system in a polluted area. **Sci. World J**, 2010; 10: 273–285.
9. **ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)**. 2007 CERCLA priority list of hazardous substances that will be the subject of toxicological profiles and support document. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology (In cooperation with the U.S. Environmental Protection Agency), 2007; 44 p.
10. Beavington F., Cawse P.A., Wakenshaw A. Comparative studies of atmospheric trace elements: improvements in air quality near a copper smelter. **Sci. Total Environ**, 2004; 332 (1–3): 39–49.
11. Benedetti J.L., Samuel O., Dewailly E. et al. Levels of cadmium in kidney and liver tissues among a Canadian population (Province of Quebec). **J. Toxicol. Environ. Health**, 1999; 56: 145–163.
12. Bernard A. Cadmium and its adverse effects on human health. **Indian. J. Med. Res**, 2008; 128 (4): 557–564.
13. Beyersmann D., Hechtenberg S. Cadmium, gene regulation, and cellular signaling in mammalian cells. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 1997; 144: 247–261.
14. Brancato D.J., Picchioni A.L., Chin L. Cadmium levels in hair and other tissues during continuous cadmium intake. **J. Toxicol. Environ. Health**, 1976; 2 (2): 351–359.
15. Bruwer M., Schmid K.W., Metz K.A., Kriegstein C.F. Increased expression of metallothionein in inflammatory bowel disease. **Inflamm. Res.**, 2001; 50 (60): 289–293.

16. Brzoska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. **Food Chem. Toxicol**, 2001; 39: 967–980.
17. Brzoska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. The influence of calcium content in diet on cumulation and toxicity of cadmium in the organism. **Arch. Toxicol**, 1998; 72: 63–73.
18. Brzoska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J., Jurczuk M. et al. Effect of short-term ethanol administration on cadmium retention and bioelement metabolism in rats continuously exposed to cadmium. **Alcohol and Alcoholism**, 2000; 35 (5): 439-445.
19. Bulat Z.P., Djukić-Cosić D., Malicević Z. et al. Zinc or magnesium supplementation modulates Cd intoxication in blood, kidney, spleen, and bone of rabbits. **Biol. Trace Elem. Res**, 2008; 124 (2): 110–117.
20. Canonne-Hergaux F., Donovan A., Delaby C. et al. Comparative studies of duodenal and macrophage ferroportin proteins. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol**, 2006; 290 (1): 156–G163.
21. Cannone-Hergaux F., Levy J.E., Fleming M.D. et al. Expression of the DMT1 (Nramp2/DCT1) iron transporter in mice with genetic iron overload disorders. **Blood**, 2001; 97: 1138–1140.
22. Canpolat E., Lynes M.A. *In vivo* manipulation of endogenous metallothionein with a monoclonal antibody enhances a T-dependent humoral immune response. **Toxicol. Sci**, 2001; 62 (1): 61–70.
23. Friberg L., Elinder C.-G., Kjelstrom T., Norberg G.F. (Eds.). **Cadmium and Health. A Toxicological and Epidemiological Appraisal**. Boca Raton: CRC Press, 1986; 1: 103–178.
24. Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C. et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. **J. Occup. Med. Toxicol**, 2006; 1: 22.
25. Goering P.L., Waalkes M.P., Klaassen C.D. et al. Toxicology of cadmium. Biochemical Aspects. **Handbook of Experimental Pharmacology**. New York: Springer-Verlag, 1995; 115: 189–214.
26. Gundacker C., Pietschnig B., Wittmann K.J. et al. Smoking, cereal consumption, and supplementation affect cadmium content in breast milk. **J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol**, 2007; 17(1): 39–46.
27. Hamer D. Metallothionein. **Annu. Rev. Biochem**, 1986; 55: 913–951.
28. Hart B.A., Garvey J.S. Detection of metallothionein in bronchoalveolar cells and lavage fluid following repeated cadmium inhalation. **Environ. Res**, 1986; 40(2): 391–398.
29. He L., Wang B., Hay E.B., Nebert D.W. Discovery of ZIP transporters that participate in cadmium damage to testis and kidney. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238 (3): 250–257.
30. Hidalgo J., Giralto M., Garvey J.S., Change C.C. Metallothionein in plasma and urine of cadmium workers. **Environ. Res**, 1982; 28: 179–182.
31. Himeno S., Yanagiya T., Fujishiro H. The role of zinc transporters in cadmium and manganese transport in mammalian cells. **Biochimie**, 2009; 91(10): 1218–1222.
32. Hispard F., de Vaulleury A., Cosson R.P. et al. Comparison of transfer and effects of Cd on rats exposed in a short experimental snail-rat food chain or to CdCl₂ dosed food. **Environ. Int**, 2008; 34(3): 381–389.
33. Honda R., Tawara K., Nishijo M. et al. Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. **Toxicology**, 2003; 186: 255–259.
34. Hunder G., Javdani J., Eisenhans B., Schumann K. Use of γ-spectrometry for simultaneous determination of ²¹⁰Pb, ⁷³As, ¹⁰⁹Cd, ²⁰³Hg and ⁵⁹Fe distribution and excretion in rats at low doses. **Toxicology**, 2000; 150: 69–82.
35. Islam E., Yang X.E., He Z.L., Mahmood Q. Assessing potential dietary toxicity of heavy metals in selected vegetables and food crops. **J. Zhejiang. Univ. Sci. B**, 2007; 8 (1): 1–13.
36. Jacquillet G., Barbier O., Cougnon M. et al. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat. **As. J. Physiol. Renal Physiol**, 2006; 290 (1): F127–F137.
37. Jarup L., Berglund M., Elinder C.G. et al. Health effects of cadmium exposure – a review of literature and a risk estimate. **Scand. J. Work Environ. Health**, 1998; 24 (11): 1–51.

38. Jin T., Nordberg M., Frech W. et al. Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). **Biometales**, 2002; 15: 397–410.
39. Jurczuk M., Brzoska M.M., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J. Iron body status of rats chronically exposed to cadmium and ethanol. **Alcohol and Alcoholism**, 2003, 38(3): 202–207.
40. Kippler M., Lunnerdal B., Goessler W. et al. Cadmium interacts with the transport of essential micronutrients in the mammary gland – a study in rural Bangladeshi women. **Toxicology**, 2009; 257(1–2): 64–69.
41. Kjellstrom T. Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. **Environ. Health. Perspect**, 1979; 28: 169–197.
42. Klaassen C.D., Liu J. Induction of metallothionein as an adaptive mechanism affecting the magnitude and progression of toxicological injury. **Environ. Health. Perspect**, 1998; 106 (I): 297–300.
43. Klaassen C.D., Liu J., Choudhuri S. Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol**, 1999; 39: 267–294.
44. Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 215–220.
45. Kostial K. Cadmium. In: **Trace Elements in Human and Animal Nutrition**. Orlando – San Diego – New York – Austin – London – Montreal – Sydney – Tokyo – Toronto: Acad. Press, Inc., 1986; 2: 319–345.
46. Leazer T.M., Liu Y., Klaassen C.D. Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2002; 185: 18–24.
47. Lynes M.A., Borghesi L.A., Youn J., Olson E.A. Immunomodulatory activities of extracellular metallothionein. I. Metallothionein effects on antibody production. **Toxicology**, 1993; 85(2–3): 161–177.
48. Mehta A., Flora S.J.S. Possible role of metal distribution, hepatotoxicity and oxidative stress in chelating agents induced hepatic and renal metallothionein in rats. **Food Chem. Toxicology**, 2001; 39: 1029–1038.
49. Min K.S., Iwata N., Tetsutikawahara N. et al. Effect of hemolytic and iron-deficiency anemia on intestinal absorption and tissue accumulation of cadmium. **Toxicol. Lett**, 2008; 179 (1): 48–52.
50. Min K.S., Ueda H., Kihara T., Tanaka K. Increased hepatic accumulation of ingested Cd is associated with upregulation of several intestinal transporters in mice fed diets deficient in essential metals. **Toxicol. Sci**, 2008; 106 (1): 284–289.
51. Min K.S., Ueda H., Tanaka K. Involvement of intestinal calcium transporter 1 and metallothionein in cadmium accumulation in the liver and kidney of mice fed a low-calcium diet. **Toxicol. Lett**, 2008; 176(1): 85–92.
52. Moffatt P., DenizEAU F. Metallothionein in physiological and physiopathological processes. **Drug Metab. Rev**, 1997; 29: 261–307.
53. Nordberg M., Nordberg G.F. Toxicological aspects of metallothionein. **Cell Mol. Biol**, 2000; 46: 451–463.
54. Ohrvik H., Oskarsson A., Lundh T. et al. Impact of iron status on cadmium uptake in suckling piglets. **Toxicology**, 2007; 240(1–2): 15–24.
55. Oishi S., Nakagawa J., Ando M. Effects of ingestion of cadmium-polluted rice or low-dose cadmium-supplemented diet on the endogenous metal balance in female rats. **Biol. Trace Elem. Res**, 2001; 84 (1–3): 155–167.
56. Patra R.C., Swarup D., Kumar P. et al. Milk trace elements in lactating cows environmentally exposed to higher level of lead and cadmium around different industrial units. **Sci. Total Environ**, 2008; 404 (1): 36–43.

57. Reeves P.G., Chaney R.L. Marginal nutritional status of zinc, iron, and calcium increases cadmium retention in the duodenum and other organs of rats fed rice-based diets. **Environ. Res.**, 2004; 96 (3): 311–322.
58. Satarug S., Baker J.R., Reilly P.E.B. et al. Cadmium levels in the lung, liver, kidney cortex and urine samples from Australians without occupational exposure to metals. **Arch. Environ. Health**, 2002; 57: 69–77.
59. Satarug S., Baker J.R., Urbenjapol S. et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. **Toxicol. Lett.**, 2003; 137: 6–83.
60. Satarug S., Ujjin P., Vanavanitkun Y. et al. Influence of body iron store status and cigarette smoking on cadmium body burden of healthy Thai men and women. **Toxicol. Lett.**, 2004; 148: 177–185.
61. Silvera S.A., Rohan T.E. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. **Cancer Causes Control**, 2007; 18(1): 7–27.
62. Suzuki T., Momoi K., Hosoyamada M. et al. Normal cadmium uptake in microcytic anemia mk/mk mice suggests that DMT1 is not the only cadmium transporter *in vivo*. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 2008; 227 (3): 462–467.
63. Tanaka K., Min K., Onosaka S., Fukuhara C. Synthesis and degradation of erythrocyte metallothionein in cadmium-administered mice. **Experientia**, 1987; 52: 525–532.
64. Waalkes M.P. Cadmium carcinogenesis. **Mutat. Res.**, 2003; 533(1): 107–120.
65. Wang Y., Wimmer U., Lichtlen P. et al. Metal-responsive transcription factor-1 (MTF-1) is essential for embryonic liver development and heavy metal detoxification in the adult liver. **FASEB J**, 2004; 18: 1071–1079.
66. WHO, 1993. **Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants** (Fourty-first Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series № 837. Geneva: World Health Organization, 1993.
67. Yada S., Arai T., Kawasaki A. et al. Natural cadmium loading and balance in a non-polluted rice paddy field in Japan. **Water Sci. Technol.**, 2008; 58 (11): 2243–2249.
68. Yin X., Knecht D.A. Metallothionein mediates leukocyte chemotaxis. **BMC Immunol**, 2005; 6: 21.

CADMIUM IN HUMAN AND ANIMAL ORGANISM.

I. INTAKE AND ACCUMULATION IN CELLS

H. L. Antonyak¹, L. P. Biletska², N. O. Babych², N. E. Panas³, Y. V. Zhylyshchych³

¹Ivan Franko National University of Lviv, 41, Doroshenko St., Lviv 79000, Ukraine
e-mail: halyna_antonyak@yahoo.com

²Danylo Halytski National Medical University of Lviv, 69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine

³Lviv National Agrarian University, 1, V. Velykyi St., Dubliany, Lviv 80381, Ukraine

The article presents analytical review of new data regarding the processes of Cadmium intake in human and animal organisms and accumulation of this heavy metal in organs and tissues. Biochemical mechanisms of Cadmium absorption in digestive tract and respiratory system, Cd²⁺ transport to the cells, interaction with molecules of metallothionein and other proteins are reviewed. Regulation of Cadmium metabolism in animals and human is also considered.

Key words: Cadmium, heavy metals, organism, membrane transport, accumulation, metallothionein.

КАДМИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ. I. ПОСТУПЛЕНИЕ В КЛЕТКИ И АККУМУЛЯЦИЯ

Г. Л. Антоняк¹, Л. П. Билецкая², Н. О. Бабич², Н. Е. Панас³, Ю. В. Жилищич³

¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Дорошенко, 41, Львов 79000, Украина
e-mail: halyna_antonyak@yahoo.com

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина

³Львовский национальный аграрный университет
ул. В. Великого, 1, Дубляны, Львовская обл. 80381, Украина

Сделан аналитический обзор результатов новых исследований, в которых описываются пути поступления Кадмия в организм человека и животных, принципы аккумуляции этого тяжелого металла в клетках различных органов и тканей. Проанализированы биохимические механизмы абсорбции Кадмия в пищеварительном тракте и органах дыхания, транспорт Cd^{2+} к клеткам, взаимодействие с металлотионеином и другими белками. Рассмотрены регуляторные аспекты обмена Кадмия в организме животных и человека.

Ключевые слова: Кадмий, тяжелые металлы, организм, абсорбция, мембранный транспорт, аккумуляция, металлотионеин.

Одержано: 08.07.2010