



УДК 546.48:577.12:611.018.51

## КАДМІЙ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ І ТВАРИН. II. ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ОРГАНІВ І СИСТЕМ

*Г. Л. Антоняк<sup>1</sup>, Н. О. Бабич<sup>2</sup>, Л. П. Білецька<sup>2</sup>, Н. Є. Панас<sup>3</sup>, Ю. В. Жилищич<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Дорошенка, 41, Львів 79000, Україна  
e-mail: halyna\_antonyak@yahoo.com*

*<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна*

*<sup>3</sup>Львівський національний аграрний університет  
вул. В. Великого, 1, м. Дубляни, Львівська обл. 80381, Україна*

Представлено аналітичний огляд результатів сучасних досліджень впливу Кадмію на організм людини і тварин. Проаналізовано особливості впливу елемента на функціональну активність видільної, дихальної, кровотворної, імунної та інших систем. Показано, що за тривалого надходження Кадмію відкладається в клітинах і проявляє кумулятивну токсичність, спричиняючи патологічні зміни в тканинах і органах (нирки, легені, кісткова тканина, органи репродуктивної й ендокринної систем). Відзначено, що сприйнятливість клітин до дії Кадмію значною мірою залежить від рівня експресії в них генів металозв'язувальних білків – металотіонеїнів. Розглянуто метаболічні ефекти в життєво важливих органах за надходження Кадмію в організм людини і тварин.

**Ключові слова:** Кадмій, токсичність, метаболізм, нефропатія, остеопороз, гемотоксичність.

### ВСТУП

Кадмій – це отруйний важкий метал, який нині вважають одним із найбільш розповсюджених політантів антропогенного походження. У зв'язку із забрудненням природного середовища зростає рівень надходження  $Cd^{2+}$  до організму людей, зокрема, в індустріальних районах [34, 44, 74]. У сучасних наукових джерелах немає жодних доказів щодо фізіологічних функцій Кадмію в організмі ссавців [9, 19, 43]. Як свідчать результати токсикологічних та епідеміологічних досліджень, цей елемент здебільшого негативно впливає на функціональну активність органів і тканин, де він нагромаджується, проявляючи кумулятивні ефекти [31, 45, 75]. У зв'язку з цим особливості впливу Кадмію на організм людини і тварин – це предмет детального вивчення, особливо впродовж останнього десятиріччя. Нині відомо, що катіони Кадмію здатні взаємодіяти з органічними біомолекулами, зумовлюючи порушення їхньої

структури, впливати на експресію генів, процеси проліферації й апоптозу клітин [12, 53]. Зважаючи на прогрес у з'ясуванні метаболічних ефектів Кадмію, проблема ризику для організму людини внаслідок антропогенного розповсюдження сполук елемента в навколишньому середовищі привертає значну увагу наукової спільноти. Тому метою роботи було проаналізувати й узагальнити нові наукові дані щодо впливу катіонів Кадмію на діяльність органів і систем в організмі людини і тварин.

### **Вплив Кадмію на органи і системи за умов тривалого надходження в організм**

Кадмій має високу здатність до акумуляції в живих системах, а напівтермін його затримки в біологічних об'єктах становить понад 20 років [43, 45]. В організмі людини і тварин відсутній гомеостатичний контроль вмісту Кадмію, тому катіони цього елемента накопичуються в клітинах більшості тканин і органів, спричиняючи широкий спектр порушень у стані здоров'я [31, 75]. Спосіб і тривалість надходження в організм, доза, вік і стать організму впливають на прояв ефектів Кадмію [9, 80]. Як відомо, шкідлива дія металу охоплює різні типи клітин, проте їхня чутливість до дії  $\text{Cd}^{2+}$  неоднакова. Глибина ураження клітин значною мірою визначається акумуляованою дозою токсиканта й рівнем експресії в них генів металотіонеїнів (MT), на яку впливає Кадмій [49]. Тому ефекти  $\text{Cd}^{2+}$  по-різному проявляються за умов тривалого й одноразового надходження в організм [9]. Різними є й наслідки перорального та парентерального надходження Кадмію. Рівень абсорбції  $\text{Cd}^{2+}$  в кров у травному тракті низький і залежить від наявності в їжі інших катіонів ( $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ) [31, 86]. Крім того, органи травного тракту певною мірою захищають організм від впливу металу, акумуляючи й видаляючи значну його частину під час оновлення клітин слизової оболонки кишок [7].

Результати наукових досліджень свідчать, що за умов тривалого надходження в організм Кадмій спричиняє порушення діяльності видільної, опорно-рухової, кровотворної, імунної, серцево-судинної систем і діє канцерогенно. Внаслідок гострого отруєння метал вражає, головним чином, легені, статеві залози, печінку [33, 74, 84]. Потрібно зазначити, що гостре отруєння організму людини Кадмієм трапляється рідко і, здебільшого, пов'язане з професійною діяльністю. Водночас ризику тривалого впливу на організм малих кількостей цього металу зазнають не лише працівники промислових підприємств, а й інші групи населення [31, 34].

**Нефротоксичні ефекти Кадмію.** За умов тривалого впливу на організм людини і тварин Кадмій вражає, перш за все, видільну систему з порушенням функцій нирок [33, 82, 86]. Специфічна нефротоксичність виявляється незалежно від способу надходження катіонів металу (пероральний, інгаляційний, введення ін'єкцією) [75]. У працівників, які на робочому місці впродовж тривалого часу вдихають забруднене Кадмієм повітря, порушення діяльності нирок виявляють раніше, ніж пошкодження легень [31]. З'ясовано, що в основі зумовленої Кадмієм нефропатії лежить порушення діяльності проксимальних звивистих каналців, яке спершу проявляється виділенням зі сечею низькомолекулярних білків ( $\beta_2$ -мікроглобулін,  $\alpha_1$ -мікроглобулін), ферментів (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідаза та ін.). Зі збільшенням тривалості впливу металу пошкодження каналців зростає, супроводжуючись ураженням інших відділів нефрона. У важких випадках виявляють некроз каналців нирок, порушення реабсорбції білків, амінокислот, глюкози, бікарбонату, фосфату Кальцію [45, 82, 88]. Як відомо, зміни метаболізму і функцій органа відбуваються за умов, коли рівень синтезу MT у клітинах недостатній для інактивації

$Cd^{2+}$  [31]. Однак катіони Кадмію можуть вивільнятися з комплексу Cd-МТ, заміщуватися на катіони інших металів, впливаючи на компоненти клітин після припинення надходження токсиканта в організм [75]. Тому під час зумовленої Кадмієм нефропатії пошкодження нирок, переважно, незворотно, а ризик смертності в осіб із проявами хвороби зростає на 40–100% [88].

Ознаки дисфункції нирок, здебільшого, проявляються за вмісту  $Cd^{2+}$  в кірковому шарі органу понад 50 мкг/г, а в сечі – понад 2,5 мкг/г креатиніну [45, 75]. Проте нещодавно встановлено, що тривале надходження  $Cd^{2+}$  *per os* у концентраціях, які вважаються безпечними, зумовлює прояв ознак раннього ушкодження ниркових канальців у тварин [34]. Із результатів епідеміологічних досліджень відомо, що в разі надходження до організму 30 мкг Кадмію щодоби (наприклад, із продуктами харчування) в 1% населення виявляється пошкодження ниркових канальців, а за добового надходження 70 мкг металу захворювання видільної системи виявляють у 7–17% осіб [45].

**Вплив кадмію на дихальну систему.** Органи дихальної системи належать до таких, що зазнають найбільшого ризику ураження під впливом  $Cd^{2+}$  в організмі людини, оскільки акумулюють значну частку Кадмію, що надходить із забрудненим атмосферним повітрям і тютюновим димом. Відомо, що тривале інгаляційне надходження  $Cd^{2+}$  в організм супроводжується розвитком задишки, хронічного запалення легень і бронхів, фіброзу, емфіземи, канцерогенних процесів [29, 53, 58]. Ймовірність захворювань органів дихальної системи висока за умов тривалого вдихання Кадмію в концентрації 0,1 мг/м<sup>3</sup> повітря і більше [9].

Зміни у функціонуванні дихальної системи під впливом Кадмію досліджені моделюванням патологічних станів у експериментальних тварин. Показано, що в легенях щурів, яким вводили у трахею 25–400 мкг  $CdCl_2$ /кг маси, впродовж 28–90 діб розвивається запалення і фіброз за всіх досліджуваних концентрацій токсиканта [23]. У мурчаків інтратрахеальне введення Кадмію (0,3 мг на 1 особину) спричиняє набряк легень та інфільтрацію органа лейкоцитами впродовж 24 год експерименту [11]. За умов неінгаляційного надходження (одноразова ін'єкція) Кадмію спричиняє початкові гістологічні зміни в легенях щурів у дозі 0,5 мг/кг. Вони полягають у потовщенні міжальвеолярних перегородок за рахунок екстравазації еритроцитів, злущуванні епітелію в альвеолярний простір, закупорюванні артеріол і капілярів. Після введення щурам  $Cd^{2+}$  в дозах 1–2 мг/кг маси ці зміни стають помітнішими і супроводжуються інтенсивним надходженням гранулоцитів у тканину легень [80].

У стимуляції Кадмієм запалення, фіброзу та емфіземи легень важливу роль відіграють процеси міжклітинної взаємодії за участю альвеолярних макрофагів, епітеліальних та інших клітин органа та лейкоцитів крові. Макрофаги під час активації виділяють активні форми Оксигену (АФО), прозапальні цитокіни, хемокіни (IL-8 та ін.), металопротеїнази позаклітинного матриксу (ММР-2, ММР-9, ММР-12), білки, що беруть участь в утворенні фіброзної тканини, такі як фібронектин [23, 32, 61]. Нейтрофільні гранулоцити, які надходять до органа у відповідь на хемотаксичні сигнали, також генерують АФО, запальні цитокіни та протеїнази (еластаза, катепсин G, протеїназа 3, ММР-8, ММР-9) [28]. Усі ці чинники, взаємодіючи з клітинами тканини легень, можуть зумовлювати деструкцію альвеол і розвиток захворювань. Відомо, що Кадмію впливає на різні ланки патологічного процесу: активує утворення й секрецію фібронектину, прозапальних цитокінів (TNF, IL-6) і металопротеїназ у макрофагах і лейкоцитах крові, збільшує здатність нейтрофілів до активації й адгезії [23, 54, 80]. Синергічно з Кадмієм, стимулюючи фіброгенез, діє й TGF- $\beta$ 1, що виділяється з клітин легень під час запалення [57].

Хоча активація лейкоцитів відіграє важливу роль у хворобах органів дихання під час надходження Кадмію, цей елемент і безпосередньо впливає на клітини епітелію альвеол і бронхів, стимулюючи утворення в них активних форм Оксигену, порушення бар'єрної функції та загибель за участю апоптозу [30, 68]. У дослідженнях *in vitro* показано, що після культивування зрізів легень упродовж 7 діб за наявності в середовищі 5,0 і 10,0 мкмоль  $\text{CdCl}_2$  рівень виживання клітин становить, відповідно, 40 і 6% [57]. В інших дослідженнях встановлено, що за надходження в організм мишей у концентраціях 2,5–5,0 мг/кг Кадмій активує проліферацію клітин легень, причому цей ефект проявляється незалежно від стимуляції запального процесу [53]. Водночас вважають, що за тривалого впливу Кадмію відбувається адаптація легень до дії  $\text{Cd}^{2+}$ , яка проявляється в гіперплазії та гіпертрофії альвеолярних епітеліальних стовбурових клітин, індукції синтезу металотіонеїнів MT-I і MT-II, активації антиоксидантної системи та підвищенні стійкості клітин до апоптозу [38, 55]. Так, клітини епітелію альвеол, адаптовані до дії Кадмію (багаторазовою експозицією до  $\text{CdCl}_2$  *in vitro*), втричі менш чутливі до  $\text{H}_2\text{O}_2$ -індуктивного апоптозу, ніж неадаптовані клітини [26]. Вірогідно, таке явище може збільшувати рівень виживання клітин із пошкодженими під впливом АФО молекулами ДНК і пухлинних клітин, сприяючи канцерогенезу [59]. Хронічний запальний стан, який розвивається в легенях унаслідок дії Кадмію, також створює середовище, сприятливе для ушкодження генетичного матеріалу та ініціювання пухлинного процесу [73].

**Вплив Кадмію на структуру кісткової тканини.** Унаслідок тривалого впливу Кадмію на організм людини і тварин відбувається порушення структури кісткової тканини [13, 48, 84]. Вперше такий ефект встановлений у мешканців району Тояма в Японії, у яких багаторічне вживання забруднених Кадмієм води і рису призводило до акумуляції  $\text{Cd}^{2+}$  в кістках і розвитку хвороби „ітай-ітай”. Для цього захворювання характерні остеомалія, остеопороз, часті переломи кісток. Зміни структури кісткової тканини відбуваються на тлі порушень функції нирок [31, 45]. За аналітичною оцінкою, у 1960-х роках рівень добового надходження  $\text{Cd}^{2+}$  в організм жителів району, ендемічного за хворобою „ітай-ітай”, становив майже 600 мкг [51].

В основі остеотоксичності Кадмію лежать різні механізми, серед яких важливу роль відіграє порушення функцій нирок [48, 88]. Зокрема, Кадмій пригнічує процес утворення гормонально активної форми вітаміну  $\text{D}_3$  (кальцитріол) у проксимальних ниркових канальцях, у зв'язку з чим зменшується рівень абсорбції Кальцію з травного тракту [66]. Це супроводжується інтенсивним виведенням  $\text{Ca}^{2+}$  з організму в результаті пошкодження Кадмієм реабсорбційної функції дистальних канальців нефронів [45]. Унаслідок гіпокальціємії зростає рівень паратиреоїдного гормону, який стимулює мобілізацію  $\text{Ca}^{2+}$  з кісток, сприяючи розвитку остеопорозу й остеомалії [88].

Кадмій може й безпосередньо впливати на кісткову тканину, пригнічуючи процеси мінералізації й активуючи резорбцію. Відомо, що за умов тривалої дії металу в низьких дозах порушується структура кісток без ознак дисфункції нирок, збільшується рівень захворюваності на остеопороз і хвороби пародонту [8, 13, 74, 84]. Показано, що Кадмій, з одного боку, зменшує акумуляцію  $\text{Ca}^{2+}$  в остеобластах, а з іншого – стимулює утворення й активність остеокластів, які руйнують колагеновий матрикс, прискорюючи процес резорбції кісток [48]. Крім того, катіони Кадмію інгібують активність проколаген С-протеїнази та утворення колагену [40]. Вплив  $\text{Cd}^{2+}$  на структуру кісткової тканини може опосередковуватись і зменшенням ролі естрогенів у регуляції процесів мінералізації [20].

### Вплив Кадмію на систему гемопоезу

Аналізуючи шкідливі ефекти Кадмію, необхідно відзначити гемо- та імунотоксичність цього елемента, особливо за умов тривалого надходження в організм людини і тварин [21, 41, 74]. Як відомо, катіони Кадмію акумулюються у клітинах органів гемопоезу і крові, зв'язуючись із молекулами МТ [5, 15, 16]. За різних умов експерименту нагромадження  $\text{Cd}^{2+}$  супроводжується гіпер- або гіпоплазією кісткового мозку [41], атрофією тимусу і сплено мегалією [73]. Введення металу піддослідним тваринам зумовлює порушення різних ланок метаболізму в клітинах крові та кровотворних тканин, що несприятливо позначається на їхніх функціях [1, 15, 41, 70].

**Вплив Кадмію на еритропоез.** Одним із найвідоміших проявів токсичності Кадмію щодо кровотворної системи є розвиток анемії як одного з симптомів хвороби „ітай-ітай”, що виявляється у жителів Японії [31]. Нині відомо, що анемія – це один із головних гемотоксичних ефектів тривалої дії Кадмію на організм людини і тварин, а глибина її прояву зростає залежно від дози й тривалості надходження  $\text{Cd}^{2+}$  [39, 41]. Установлено, що важливу роль у розвитку анемії відіграє пригнічення синтезу еритропоетину внаслідок зумовленого Кадмієм порушення функціональної активності нирок [42]. Проте зменшення рівня цього регулятора – це лише один із чинників, що призводять до пригнічення еритропоезу під впливом важкого металу. Так, у дослідженнях *in vitro* та з використанням лабораторних тварин встановлено цитотоксичні й генотоксичні ефекти Кадмію в клітинах кісткового мозку і крові [15, 82]. Зокрема, під впливом Кадмію пригнічується функціональна активність комітованих до еритропоезу кровотворних клітин кісткового мозку (CFU-E) та зменшується інтенсивність утворення колоній еритроїдних клітин унаслідок цитотоксичної дії  $\text{Cd}^{2+}$  [60, 74]. Після тривалого парентерального та перорального введення Кадмію в клітинах кісткового мозку тварин збільшується частота утворення мікроядер, що свідчить про ушкодження молекул ДНК [15, 81].

У низці досліджень показано, що однією з ланок у механізмі пригнічення еритропоезу під впливом Кадмію є порушення обміну Феруму в організмі та клітинах [47, 74]. Наприклад, прийом Кадмію з питною водою в концентрації 100 мг/л супроводжується зменшенням вмісту Fe у плазмі та наявністю гіпохромних еритроцитів у крові тварин [74]. Проте у випадках парентерального введення тваринам  $\text{Cd}^{2+}$  та під час важкої інтоксикації металом (зокрема, у хворих на хворобу „ітай-ітай”) відбувається порушення процесів синтезу гему і гемоглобіну, незважаючи на достатній рівень Феруму в організмі [41].

Метаболічні ефекти Кадмію в еритроцитах (активація процесів ПОЛ, погіршення стану антиоксидантної системи, зміни активності ферментів гліколізу та структури цитоскелету), які зумовлюються акумуляцією в них  $\text{Cd}^{2+}$ , також відіграють роль у механізмах розвитку анемії. Ці зміни сприяють пригніченню газотранспортної функції еритроцитів, зменшують їхню здатність до деформації, активують процеси старіння і видалення з кровообігу в ретикулоендотеліальній системі, а також внутрішньосудинний гемоліз цих клітин [2, 4, 41].

**Вплив Кадмію на лейкоцитопоез.** Відомо, що Кадмію проявляє залежний від дози і тривалості надходження вплив на процеси утворення лейкоцитів, вивільнення їх у русло крові та функціональну активність [3, 14, 21, 62]. Проте у зв'язку з неоднаковим впливом цього елемента на процеси гранулоцито- і лімфопоезу характерний ефект, який проявляється за різних умов надходження Кадмію в організм – це зміна співвідношення між вмістом нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів у крово-

обігу. Так, після одноразових ін'єкцій  $CdCl_2$  в різних дозах (1-10 мг/кг маси) у крові гризунів зростає кількість лейкоцитів разом зі збільшенням частки нейтрофільних гранулоцитів [3, 62]. Після тривалого введення Кадмію збільшення вмісту нейтрофілів у крові тварин виявляють на тлі виразного зменшення вмісту лімфоцитів [80].

Водночас Кадмій зумовлює низку метаболічних ефектів у лейкоцитах крові [1, 14], клітинах лімфоїдних органів [17, 62] і макрофагах, локалізованих у різних органах [54, 68]. У макрофагах і нейтрофільних гранулоцитах Кадмій стимулює процеси утворення АФО та секрецію протеїназ, впливає на експресію генів цитокінів, що беруть участь у розвитку запальної реакції в органах і тканинах [56].

За умов введення тваринам у високих концентраціях Кадмій пригнічує функції В-лімфоцитів і їхню здатність до активації та проліферації, проте в малих дозах цей елемент активує гуморальну імунну відповідь організму [14, 21]. Крім того, Кадмій пригнічує опосередковані Т-клітинами імунні реакції [71], спричиняє порушення функцій кілерних клітин, зменшуючи резистентність організму до інфекційного ураження [18]. Цей елемент індукує процес апоптозу в тимоцитах, спленоцитах і лімфоцитах крові [17, 69, 70].

### **Інші шкідливі ефекти Кадмію в організмі людини і тварин**

Акумулюючись у клітинах органів і тканин, Кадмій шкідливо впливає на більшість систем організму людини і тварин. За тривалої дії  $Cd^{2+}$  (крім проаналізованих вище ефектів) виявляють порушення діяльності серцево-судинної, репродуктивної, травної систем [27, 71, 74, 83], дисфункцію ендокринних залоз та інших органів [36, 52, 56].

**Вплив Кадмію на репродуктивну й ендокринну системи.** Кадмій належить до деструкторів ендокринної системи і здатний проявляти естрогенну й андрогенну активність [20, 63]. У зв'язку з цим надходження катіонів металу спричиняє порушення діяльності репродуктивних органів людини і тварин, впливає на процеси запліднення, імплантації й розвитку ембріона [83]. Чоловічі статеві залози особливо чутливі до Кадмію, катіони якого здатні порушувати гематотестикулярний бар'єр [25, 79, 89]. Некроз сім'яників виявляється за одноразового введення Кадмію в дозі 2,0 мг/кг маси (за якої не відбувається некротичне ураження інших органів) [90].

У дослідженнях встановлено прямий зв'язок між рівнем забруднення середовища Кадмієм і частотою розвитку та важкістю симптомів діабету, посиленням діабетичної нефропатії [24, 77]. У тварин після надходження  $Cd^{2+}$  підвищується вміст глюкози в плазмі крові та порушується толерантність до цього моносахариду [24, 37]. Діабетогенний ефект може зумовлюватися пригніченням синтезу інсуліну, а також цитотоксичним впливом на підшлункову залозу, де відбувається акумуляція  $Cd^{2+}$  [52, 56]. Крім того, Кадмій впливає на функції щитовидної залози, зменшуючи вміст тироксину в крові [36], діяльність наднирників, гіпофізу й інших ендокринних залоз [64, 91].

**Вплив Кадмію на нервову систему.** Як відомо, катіони Кадмію не перетинають гематоенцефалічний бар'єр і майже не акумулюються в центральній нервовій системі дорослих людей і тварин, однак можуть відкладатися в тих частинах мозку, в яких бар'єр легкопроникний (гіпофіз, епіфіз) [21, 46]. Крім того, Кадмій впливає на клітини головного мозку під час ембріонального і раннього постнатального періодів, коли гематоенцефалічний бар'єр недостатньо розвинутий [92]. Після експериментального введення в організм тварин цей елемент нагромаджується і в нервових гангліях, спричиняючи некротичні зміни в їхній структурі [22].

У дослідженнях на гризунах встановлено здатність Кадмію порушувати цілісність бар'єру кров-мозок через розвиток оксидативного стресу [78, 92]. Пероральне введення  $Cd^{2+}$  (2 мг/кг щодоби впродовж 30 діб) спричиняє нагромадження продуктів пероксидного окиснення ліпідів у гіпокампі, мозочку й гіпоталамусі щурів, що супроводжується погіршенням когнітивної функції [35]. Через 30 діб введення  $CdCl_2$  з питною водою (40 мг/л) у гризунів виявляють оксидативні зміни структурних компонентів кори головного мозку та гіпокампу з пригніченням активності ферментів антиоксидантної системи [6]. У людини тривалий контакт із Кадмієм може зумовлювати нейропсихологічні розлади (погіршення здатності концентрувати увагу, послаблення пам'яті, зниження швидкості психомоторних реакцій) [87]. У наукових джерелах наявні дані про розвиток бічного аміотрофічного склерозу [10], паркінсонізму [67] за умов багаторічного впливу Кадмію на організм людей.

**Гепатотоксичність Кадмію.** За умов тривалого впливу на організм токсичність Кадмію щодо печінки менша, ніж щодо інших органів, оскільки інтенсивність синтезу МТ в гепатоцитах у відповідь на надходження  $Cd^{2+}$  більша, ніж в інших клітинах [9, 50]. Кадмій не спричиняє гепатотоксичності і при одноразовому парентеральному введенні гризунам у дозах 2,0 мг/кг і менше [76]. Однак за ін'єкцій Кадмію в дозах 3,5–3,9 мг/кг виявляють запалення, некроз і фіброз у печінці тварин, незважаючи на значне (у 32 рази) збільшення вмісту МТ в гепатоцитах [76, 85]. За умов перорального надходження токсичність щодо гепатоцитів з розвитком некрозу виявляється лише за дуже високих доз металу (30–138 мг/кг на добу) [9].

## ВИСНОВКИ

Кадмій шкідливо впливає на життєві системи організму людини і тварин, спричиняючи патологічні зміни у тканинах і органах (нирки, легені, кісткова тканина, органи репродуктивної й ендокринної систем), пригнічуючи процес еритропоезу та функції імунної системи. Порушення, зумовлені тривалим надходженням Кадмію в організм, визначаються рівнем нагромадження  $Cd^{2+}$  в клітинах і проявом кумулятивної токсичності. Уразливість клітин до дії Кадмію значною мірою залежить від рівня експресії в них генів металозв'язувальних білків – металотіонеїнів.

1. Антоняк Г.Л., Білецька Л.П. Активність ферментів-антиоксидантів у лейкоцитах щурів за умов тривалого введення хлориду кадмію. **Біологія тварин**, 2008; 10(1–2): 216–220.
2. Антоняк Г.Л., Снітинський В.В., Панас Н.Є. Вплив іонів кадмію на процес енергетичного метаболізму в еритроцитах тварин. **Вісник ДДАУ**, 2006; 1: 70–72.
3. Білецька Л.П., Панас Н.Є., Антоняк Г.Л. Вплив хлориду кадмію на процес лейкопоезу в організмі білих щурів. **Вісник СНАУ, Сер. Ветеринарна медицина**, 2007; 2(18): 14–15.
4. Губський Ю.І., Ерстенюк Г.М. Вивчення компонентів системи гемоглобіну та антиоксидантних ферментів за кадмієвої інтоксикації. **Укр. біохім. журн.**, 2002; 74(5): 124–127.
5. 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(1–2): 229–233.
6. Amara S., Douki T., Garrel C. et al. Effects of static magnetic field and cadmium on oxidative stress and DNA damage in rat cortex brain and hippocampus. **Toxicol. Ind. Health**, 2010.
7. Andersen O., Nielsen J.B., Nordberg G.F. Factors affecting the intestinal uptake of cadmium from the diet. In: **Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity** (Nordberg G.F., Herber R.F.M., Alessio L. et al). Lyon: Int. Agency for Research on Cancer, 1992: 173–187.

8. Arora M., Weuve J., Schwartz J., Wright R.O. Association of environmental cadmium exposure with periodontal disease in U.S. adults. **Environ. Health Perspect**, 2009; 117(5): 739–44.
9. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). **Toxicological Profile for Cadmium**. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, 2008. 454 p.
10. Bar-Sela S., Reingold S., Richter E.D. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. **Int. J. Occup. Environ. Health**, 2001; 7(2): 109–112.
11. Bell R.R., Nonavinakere V.K., Soliman M.R. Intratracheal exposure of the guinea pig lung to cadmium and/or selenium: a histological evaluation. **Toxicol. Lett**, 2000; 114(1–3): 101–109.
12. Bertin G., Averbek D. Cadmium: cellular effects, modifications of biomolecules, modulation of DNA repair and genotoxic consequences (a review). **Biochimie**, 2006; 88(11): 1549–1559.
13. Bhattacharyya M.H. Cadmium osteotoxicity in experimental animals: mechanisms and relationship to human exposures. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 258–65.
14. Cámara Pellissó S., Muñoz M.J., Carballo M., Sánchez-Vizcaíno J.M. Determination of the immunotoxic potential of heavy metals on the functional activity of bottlenose dolphin leukocytes *in vitro*. **Vet. Immunol. Immunopathol**, 2008; 121(3–4): 189–198.
15. Celik A., Büyükkakilli B., Cimen B. et al. Assessment of cadmium genotoxicity in peripheral blood and bone marrow tissues of male Wistar rats. **Toxicol. Mech. Methods**, 2009; 19(2): 135–140.
16. Chang X., Jin T., Chen L., Nordberg M., Lei L. Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure. **Exp. Biol. Med.** (Maywood), 2009; 234(6): 666–672.
17. Chatterjee S., Kundu S., Bhattacharyya A. Mechanism of cadmium induced apoptosis in the immunocyte. **Toxicol. Lett**, 2008; 177(2): 83–89.
18. Cifone G.M., Alesse E., DiEugenio R. et al. *In vivo* cadmium treatment alters natural killer activity and large granular lymphocyte number in the rat. **Immunopharmacology**, 1989; 18(1): 149–156.
19. Czeczot H., Skrzycki M. Cadmium – element completely unnecessary for the organism. **Postepy Hig. Med. Dosw**, 2010; 64: 38–49.
20. Darbre P.D. Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. **J. Appl. Toxicol**, 2006; 26: 191–197.
21. Daum J.R., Shepherd D.M., Noelle R.J. Immunotoxicology of cadmium and mercury on B-lymphocytes. Effects in lymphocyte function. **Int. J. Immunopharmacol**, 1993; 15: 383–394.
22. Dreosti I.E., Smith R.M. **Neurobiology of the Trace Elements**, Vol. 2: Neurotoxicology and Neuropharmacology (Contemporary Neuroscience). Humana Press, 1983: 320 p.
23. Driscoll K.E., Maurer J.K., Poynter J. et al. Stimulation of rat alveolar macrophage fibronectin release in a cadmium chloride model of lung injury and fibrosis. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 1992; 116: 30–37.
24. Edwards J.R., Prozialeck W.C. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 289–293.
25. Elkin N.D., Piner J.A., Sharpe R.M. Toxicant-induced leakage of germ cell-specific proteins from seminiferous tubules in the rat: relationship to blood-testis barrier integrity and prospects for biomonitoring. **Toxicol. Sci**, 2010; 117(2): 439–448.
26. Eneman J.D., Potts R.J., Osier M. et al. Suppressed oxidant-induced apoptosis in cadmium adapted alveolar epithelial cells and its potential involvement in cadmium carcinogenesis. **Toxicology**, 2000; 147(3): 215–228.
27. Everett C.J., Frithsen I.L. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. **Environ. Res**, 2008; 106(2): 284–286.
28. Faurschou M., Borregaard N. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. **Microbes Infect**, 2003; 5(14): 1317–1327.
29. Fiévez L., Kirschvink N., Zhang W. Effects of betamethasone on inflammation and emphysema induced by cadmium nebulisation in rats. **Eur. J. Pharmacol**, 2009; 606(1–3): 210–214.



30. Forti E., Bulgheroni A., Cetin Y. et al. Characterisation of cadmium chloride induced molecular and functional alterations in airway epithelial cells. **Cell Physiol. Biochem**, 2010; 25(1): 159–168.
31. Friberg L., Elinder C.-G., Kjelstrom T., Norberg G.F. (Eds.). **Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal**. Vol. 1. FL, Boca Raton: CRC Press, 1986; 103–178.
32. Gibbs D.F., Warner R.L., Weiss S.J. et al. Characterization of matrix metalloproteinases produced by rat alveolar macrophages. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol**, 1999; 20(6): 1136–1144.
33. Gobe G., Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. **Toxicol. Lett**, 2010; 198(1): 49–55.
34. 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.
35. Gonçalves J.F., Fiorenza A.M., Spanevello R.M. et al. N-acetylcysteine prevents memory deficits, the decrease in acetylcholinesterase activity and oxidative stress in rats exposed to cadmium. **Chem. Biol. Interact**, 2010; 186(1): 53–60.
36. Hammouda F., Messaoudi I., El Hani J. et al. Reversal of cadmium-induced thyroid dysfunction by selenium, zinc, or their combination in rat. **Biol. Trace Elem. Res**, 2008; 126(1-3): 194–203.
37. Han J.C., Park S.Y., Hah B.G. et al. Cadmium induces impaired glucose tolerance in rat by down-regulating GLUT4 expression in adipocytes. **Arch. Biochem. Biophys**, 2003; 413(2): 213–220.
38. Hart B.A., Potts R.J., Watkin R.D. Cadmium adaptation in the lung – a double-edged sword? **Toxicology**, 2001; 160: 65–70.
39. Hiratsuka O., Katsuta O., Toyata N. et al. Chronic cadmium exposure-induced renal anemia in ovariectomized rats. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 1996; 137: 228–236.
40. Hojima Y., Behta B., Romanic A.M., Prockop D.J. Cadmium ions inhibit procollagen C-proteinase and cupric ions inhibit procollagen N-proteinase. **Matrix Biol**, 1994; 14(2): 113–120.
41. Horiguchi H. Anemia induced by cadmium intoxication. **Nippon Eiseigaku Zasshi**, 2007; 62(3): 888–904.
42. Horiguchi H., Oguma E., Kayama F. Cadmium and cisplatin damage erythropoietin-producing proximal renal tubular cells. **Arch. Toxicol**, 2006; 80(10): 680–686.
43. IARC (International Agency for Research on Cancer). Cadmium and cadmium compounds. In: **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**, Vol. 58. Lyon: IARC, 1993; 58: 119–237.
44. Järup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 201–208.
45. Järup 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(Suppl. 11): 1–51.
46. Jeong E.M., Moon C.H., Kim C.S. et al. Cadmium stimulates the expression of ICAM-1 via NF-kappaB activation in cerebrovascular endothelial cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun**, 2004; 320: 887–892.
47. Jurczuk M., Brzóska M.M., Rogalska J., Moniuszko-Jakoniuk J. Iron body status of rats chronically exposed to cadmium and ethanol. **Alcohol Alcohol**, 2003; 38(3): 202–207.
48. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. **Biomaterials**, 2004; 17(5): 493–498.
49. Klaassen C.D., Liu J., Choudhuri S. Metallothionein: An intracellular protein to protect against cadmium toxicity. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol**, 1999; 39: 267–294.
50. Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238: 215–220.
51. Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y. et al. Dose-response relationship between total cadmium intake calculated from the cadmium concentration in rice collected from each household of farmers and renal dysfunction in inhabitants of the Jinzu River basin, Japan. **J. Appl. Toxicol**, 2002; 22(6): 431–436.

52. Kriegel A.M., Soliman A.S., Zhang Q. et al. Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. **Environ. Health Perspect**, 2006; 114(1): 113–119.
53. Kundu S., Sengupta S., Chatterjee S. et al. Cadmium induces lung inflammation independent of lung cell proliferation: a molecular approach. **J. Inflamm. (Lond)**, 2009; 6: 19.
54. Lag M., Rodionov D., Ovrevik J. et al. Cadmium-induced inflammatory responses in cells relevant for lung toxicity: Expression and release of cytokines in fibroblasts, epithelial cells and macrophages. **Toxicol. Lett**, 2010; 193(3): 252–260.
55. Lau A.T., Zhang J., Chiu J.F. Acquired tolerance in cadmium adapted lung epithelial cells: Roles of the c-jun N terminal kinase signaling pathway, and basal level of metallothionein. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2006; 215: 1–8.
56. Lei L.J., Jin T.Y., Zhou Y.F. Insulin expression in rats exposed to cadmium. **Biomed. Environ. Sci**, 2007; 20(4): 295–301.
57. Lin C.J., Yang P.C., Hsu M.T. et al. Induction of pulmonary fibrosis in organ-cultured rat lung by cadmium chloride and transforming growth factor-beta1. **Toxicology**, 1998; 127(1–3): 157–166.
58. Lin Y.S., Caffrey J.L., Chang M.H. et al. Cigarette smoking, cadmium exposure, and zinc intake on obstructive lung disorder. **Respir. Res**, 2010; 11: 53.
59. Liu J., Qu W., Kadiiska M.B. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 209–214.
60. Lutton J.D., Ibrahim N.G., Friedland M., Levere R.D. The toxic effects of heavy metals on rat bone marrow in vitro erythropoiesis: protective role of hemin and zinc. **Environ. Res**, 1984; 39: 86–95.
61. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. **Proc. Am. Thorac. Soc**, 2005; 2(4): 258–266.
62. Mackova N.O., Lenikova S., Fedorocko P. et al. Effects of cadmium on haemopoiesis in irradiated and non-irradiated mice: 2. Relationship to the number of circulating blood cells and haemopoiesis. **Physiol. Res**, 1996; 45(2): 101–106.
63. Martin M.B., Voeller H.J., Gelmann E.P. et al. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. **Endocrinol**, 2002; 143: 263–275.
64. Min Z., Xingfen Y., Qing W. et al. Study on the relationship between cadmium chloride-induced adrenocortical cell of guinea pig apoptosis and stress-activated protein kinase activity. **Exp. Toxicol. Pathol**, 2008; 60(6): 459–468.
65. Nawrot T., Geusens P., Nulens T.S., Nemery B. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. **J. Bone Miner. Res**, 2010; 25(6): 1441–1445.
66. Nogawa K., Tsuritani I., Kido T. et al. Mechanism for bone disease found in inhabitants environmentally exposed to cadmium: decreased serum 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D level. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, 1987; 59: 21–30.
67. Okuda B., Iwamoto Y., Tachibana H. Parkinsonism after acute cadmium poisoning. **Clin. Neurol. Neurosurg**, 1997; 99: 263–265.
68. Papritz M., Pohl C., Wübbecke C. et al. Side-specific effects by cadmium exposure: apical and basolateral treatment in a coculture model of the blood-air barrier. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2010; 245(3): 361–369.
69. Pathak N., Khandelwal S. Role of oxidative stress and apoptosis in cadmium induced thymic atrophy and splenomegaly in mice. **Toxicol. Lett**, 2007; 169(2): 95–108.
70. Pathak N., Khandelwal S. Impact of cadmium in T lymphocyte subsets and cytokine expression: differential regulation by oxidative stress and apoptosis. **Biometals**, 2008; 21(2): 179–187.
71. Prozialeck W.C., Edwards J.R., Nebert D.W. The vascular system as a target of metal toxicity. **Toxicol Sci**, 2008; 102(2): 207–218.
72. Rakoff-Nahoum S. Why cancer and inflammation? **Yale J. Biol. Med**, 2006; 79(3–4): 123–130.

73. Sakata S., Iwami K., Enoki Y. et al. Effects of cadmium on in vitro and in vivo erythropoiesis: erythroid progenitor cells (CFU-E), iron, and erythropoietin in cadmium-induced iron deficiency anemia **Exp. Hematol**, 1988; 16(7): 581–587.
74. Satarug S., Garrett S.H., Sens M.A., Sens D.A. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. **Environ. Health Perspect**, 2010; 118(2): 182–190.
75. Satarug S., Moore M.R. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. **Environ. Health Perspect**, 2004; 112(10): 1099–10103.
76. Sauer J.M., Waalkes M.P., Hooser S.B. et al. Suppression of Kupffer cell function prevents cadmium induced hepatocellular necrosis in the male Sprague-Dawley rat. **Toxicology**, 1997; 121(2): 155–164.
77. Schwartz G.G., Il'yasova D., Ivanova A. Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. **Diabetes Care**, 2003; 26: 468–470.
78. Shukla A., Shukla G.S., Srimal R.C. Cadmium-induced alterations in blood-brain barrier permeability and its possible correlation with decreased microvessel antioxidant potential in rat. **Hum. Exp. Toxicol**, 1996; 15(5): 400–405.
79. Siu E.R., Mruk D.D., Porto C.S., Cheng C.Y. Cadmium-induced testicular injury. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 240–249.
80. Stosic J., Mirkov I., Belij S. et al. Gender differences in pulmonary inflammation following systemic cadmium administration in rats. **Biomed. Environ. Sci**, 2010; 23(4): 293–299.
81. Tapisso J.T., Marques C.C., Mathias Mda L., Ramalhinho Mda G. Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in bone-marrow cells and abnormalities in sperm of Algerian mice (*Mus spretus*) exposed to cadmium, lead and zinc. **Mutat. Res**, 2009; 678(1): 59–64.
82. Thévenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. **Nephron Physiol**, 2003; 93(4): 87–93.
83. Thompson J., Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. **Reprod. Toxicol**, 2008; 25(3): 304–315.
84. Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Szymczak W. et al. The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. **Environ. Res**, 2010; 110(3): 286–293.
85. Tzirogiannis C.N., Panoutsopoulos G.I., Demonakou M.D. et al. Time course of cadmium-induced acute hepatotoxicity in the rat liver: the role of apoptosis. **Arch. Toxicol**, 2003; 77: 694–701.
86. Vesey D.A. Transport pathways for cadmium in the intestine and kidney proximal tubule: focus on the interaction with essential metals. **Toxicol. Lett**, 2010; 198(1): 13–19.
87. Viaene M.K., Masschelein R., Leenders J. et al. Neurobehavioural effects of occupational exposure to cadmium: a cross sectional epidemiological study. **Occup. Environ. Med**, 2000; 57(1): 19–22 Wittman R., Hu H. Cadmium exposure and nephropathy in a 28-year-old female metals worker. **Environ. Health Perspect**, 2002; 110: 1261–1266.
88. Wirth J.J., Mijal R.S. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. **Syst. Biol. Reprod. Med**, 2010; 56(2): 147–167.
89. Yang H.S., Han D.K., Kim J.R., Sim J.C. Effects of alpha-tocopherol on cadmium-induced toxicity in rat testis and spermatogenesis. **J. Korean Med. Sci**, 2006; 21(3): 445–451.
90. Yang X.F., Zhu W., Wei Q., Lin Z.N. Effect on apoptosis of anterior pituitary induced by cadmium chloride and its relations with p38 MAPK and ERK1/2 passway. **Wei Sheng Yan Jiu**, 2005; 34(6): 681–684.
91. Zhang Y.M., Liu X.Z., Lu H. Lipid peroxidation and ultrastructural modifications in brain after perinatal exposure to lead and/or cadmium in rat pups. **Biomed. Environ. Sci**, 2009; 22(5): 423–429.

**CADMIUM IN HUMAN AND ANIMAL ORGANISM.****II. EFFECT ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF ORGANS AND SYSTEMS****H. L. Antonyak<sup>1</sup>, N. O. Babych<sup>2</sup>, L. P. Biletska<sup>2</sup>, N. E. Panas<sup>3</sup>, Y. V. Zhylishchych<sup>3</sup>**<sup>1</sup>*Ivan Franko National University of Lviv, 41, Doroshenko St., Lviv 79000, Ukraine  
e-mail: halyna\_antonyak@yahoo.com*<sup>2</sup>*Danylo Halytski National Medical University of Lviv, 69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine*<sup>3</sup>*Lviv National Agrarian University, 1, V. Velykyi St., Dubliany, Lviv 80381, Ukraine*

The analytical review of new data regarding the effects of Cadmium on human and animal organism are presented. The peculiarities of Cadmium impact on functional activities of excretory, respiratory, haematopoietic, immune and other systems have been analyzed. It is shown that under long-term intake Cadmium accumulates in the cells and exhibits cumulative toxicity causing pathological changes in tissues and organs (kidney, lung, bone, reproductive and endocrine organs). It is noted that the susceptibility of cells to Cadmium is dependent on the level of expression of metallothionein genes. Metabolic effects in vitally important organs under the intake of Cadmium are considered.

**Key words:** Cadmium, toxicity, metabolism, nephropathy, osteoporosis, hemato-toxicity.

**КАДМИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ.****II. ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ОРГАНОВ И СИСТЕМ****Г. Л. Антоняк<sup>1</sup>, Н. О. Бабич<sup>2</sup>, Л. П. Билецкая<sup>2</sup>, Н. Е. Панас<sup>3</sup>, Ю. В. Жилищич<sup>3</sup>**<sup>1</sup>*Львовский национальный университет им. Ивана Франко  
ул. Дорошенко, 41, Львов 79000, Украина  
e-mail: halyna\_antonyak@yahoo.com*<sup>2</sup>*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого  
ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина*<sup>3</sup>*Львовский национальный аграрный университет  
ул. В. Великого, 1, Дубляны, Львовская обл. 80381, Украина*

Представлен аналитический обзор результатов современных исследований влияния Кадмия на организм человека и животных. Проанализированы особенности влияния элемента на функции выделительной, дыхательной, кроветворной и других систем. Показано, что при длительном поступлении Кадмий накапливается в клетках и проявляет кумулятивную токсичность, вызывая патологические изменения в тканях и органах (почки, легкие, костная ткань, органы репродуктивной и эндокринной систем). Отмечено, что восприимчивость клеток к действию Кадмия в значительной степени зависит от уровня экспрессии в них генов металлсвязывающих белков – металлотионеинов. Рассмотрены метаболические эффекты в жизненно важных органах в условиях поступления Кадмия в организм человека и животных.

**Ключевые слова:** Кадмий, токсичность, метаболизм, нефропатия, остеопороз, гемотоксичность.

Одержано: 09.11.2010