

С. В. Хижняк, д.б.н.

ФУНКЦІОНУВАННЯ КЛІТИН ПРИ КАДМІЄВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Широкі поширення кадмію в складі корисних копалин, нарівні з його використанням в промисловому виробництві, визначає поступове збільшення вмісту цього елемента в навколишньому середовищі (повітрі, ґрунті, воді) [1]. Антропогенна емісія кадмію в біосферу перевищує природну в декілька разів і складає близько 85% від його загальної кількості, що надходить в повітряне середовище щорічно [2]. Реальність забруднення біосфери сполуками важких металів, у тому числі кадмію, обумовлена перш за все їх стійкістю в зовнішньому середовищі, розчинністю в атмосферних осадах, здатністю до сорбції ґрунтами, акумуляції рослинами, донними відкладеннями, що сприяє їх поступовому накопиченню в довкіллі. Антропогенне кадмієве навантаження може індукувати комплекс факторів, які здатні викликати порушення практично на всіх рівнях біологічної організації. Кадмій легко акумулюється багатьма організмами, у тому числі тварин та людини, характеризується високою токсичною та органоспецифічною дією, а його стійкість до процесів природної детоксикації створює безпосередній ризик для здоров'я людини [1].

Кадмій не відноситься до незамінних мікроелементів, він практично відсутній в організмі новонароджених. З віком кадмій накопичується організмом і до 59 років його вміст може сягати 20-30 мг. Період напіввиведення кадмію з організму — тривалий (біля 20 років), тому він є кумулятивною отрутою і отруєння кадмієм може приймати хронічну форму [1]. Класичним прикладом хронічної кадмієвої інтоксикації може виступати хвороба "ітай-ітай", яка спостерігалася в 40-60-х роках в Японії в наслідок споживання з рисом близько 6000 мг/кг кадмію щоденно [3,4].

З'ясування особливостей та молекулярно-біохімічних механізмів патогенної дії на організм іонів кадмію, включаючи закономірності функціональний порушень гепатоцитів, є важливою задачею сучасної біології, що обумовило доцільність представленого аналізу матеріалів наукової літератури.

Надходження кадмію до організму.

В організм людини кадмій надходить в основному через шлунково-кишковий тракт (ШКТ) з харчовими продуктами і водою та дихальні шляхи з повітрям. Інтоксикація кадмієм відбувається і при курінні [5]. За добу людина отримує з їжею 20-50 мкг кадмію, з водою — 0,1 мкг, а з повітрям — 0,02 мкг. Середнє розраховане надходження в організм цього металу складає 48,4 мкг/добу. Гранично допустима кількість кадмію, яка може надійти до організму людини, складає 70 мкг/добу [6]. За перорального надходження кадмію адсорбується лише 5-10%, хоча абсорбція може зростати при дефіциті в організмі ряду елементів, в тому числі кальцію чи заліза. Решта кадмію, що потрапив до організму перорально, виводиться з калом. При інгаляційному надходженні на затримання кадмію в організмі впливає розмір частинки: невеликі, добре розчинні частинки абсорбуються краще — близько 25-50%.

Найбільш активно кадмій акумулюється в тканинах печінки, нирок та кістках [7,8]. Інтенсивне включення кадмію саме в тканини печінки і нирок (близько 50%) пов'язане, насамперед, із високою активністю біохімічних процесів, що протікають в цих органах [9]. Діючи на нирки, кадмій викликає порушення метаболізму в їх паренхімі, порушення процесів клубочкової фільтрації і каналцевої реабсорбції, підвищення виділення

загального білка з сечею [10, 11]. За отруєння кадмієм розвиваються дистрофічні зміни печінки. Гепатоцити збільшуються в розмірах, у багатьох видна зернистість. Просвіт печінкових протоків збільшений, судини повнокровні, місцями виявляються периваскулярний набряк і розширення простору Діссе [12]. В більшості випадків накопичення кадмію у м'яких тканинах органів не впливає на їх функціонування, доки вміст іонів металу не досягне критичного рівня.

В еритроцитах, тканинах печінки та нирок кадмій, в основному, зв'язаний з низькомолекулярним білком — металотіонеїном, який містить значну кількість вільних сульфгідрильних груп. Синтез металотіонеїну індукується у відповідь на надходження кадмію до організму і зростає при збільшенні його дози [13]. Індукція металотіонеїну в печінці відіграє захисну роль, оскільки цей білок зв'язує до 80% кадмію в печінці та нирках [14, 15]. Оскільки екскреція кадмію з організму незначна (0,01% за добу), то припускають, що особливість гомеостатичних механізмів, що регулюють обмін кадмію в організмі, полягає в тому, що вони знижують або усувають токсичний вплив цього елемента переважно за допомогою зв'язування його в металотіонеїнові комплекси печінки [1,16,17]. З іншого боку, формування цих комплексів гальмує вихід кадмію з клітин та сприяє його внутрішньо-клітинному накопиченню, що може призвести до дистрофічних внутрішньоклітинних змін.

Існують відомості про канцерогенні властивості цього металу як для людини, так і для тварин [7]. Інтоксикація кадмієм викликає рак легенів і передміхурової залози. Припускають, що у людини утворення злоякісних пухлин здатний викликати тільки кадмій, який надходить інгаляційним шляхом, в той час як у щурів — кадмій, що надійшов як з повітрям і їжею, так і введений внутрішньом'язево або підшкірно. Хронічна інтоксикація кадмієм призводить до порушення обміну кальцію в кістковій тканині, виникнення анемії. Відмічаються порушення центральної нервової системи, підшлункової, статевих та надниркових залоз, а також імунної системи [18-20]. Великі дози кадмію можуть викликати ембріо-, гонадотоксичну дію, а також впливати на

репродуктивну функцію [4,21].

Кадмій відноситься до елементів, що відіграють першочергову роль в етіології серцеечно-судинних захворювань [22]. Відмічається блокуюча дія іонів кадмію на кальцієву і натрієву провідність кардіоміоцитів, що пов'язують із впливом іонів кадмію на стан мембран клітин міокарда загалом, а не з його безпосереднім впливом на іонні канали [23].

Всі сполуки кадмію є надзвичайно токсичними [24]. Проведені дослідження вказують, що найбільш небезпечними є оксид та прості солі кадмію, зокрема, кадмію хлорид, який викликає дистрофічні зміни в печінці та нирках [25]. Менш розчинні сполуки кадмію впливають, насамперед, на дихальні шляхи і шлунково-кишковий тракт, а більш розчинні після всмоктування в кров вражають центральну нервову систему

Розподіл та накопичення кадмію в організмі, а також його виведення багато в чому залежить від шляхів надходження цього елемента [26, 27]. При надходженні кадмію в порожнину тонкої кишки він може порушувати її травні функції. Процес всмоктування іонів кадмію в кишці характеризується швидким накопиченням його в слизовій оболонці з подальшим повільним надходженням в систему циркуляції [28]. Показана можливість утворення комплексів кадмію з металотіонеїнами слизової оболонки тонкої кишки, які вивільняються на серозній поверхні кишечника і забезпечують надходження кадмію до нирок, печінки і інших органів [28]. Подібно більшості металів, іони кадмію транспортуються кров'ю переважно білками і по градієнту концентрацій надходять у міжклітинну рідину [15]. Концентрація кадмію в крові дуже мала і, як правило, не перевищує 1 мкг на 100 мл цільної крові. При перенесенні в клітини кадмій може транспортуватися низькомолекулярними білками ? металотіонеїнами. Через 3 год після одноразового внутрішньочеревного введення кадмію мишам, його максимальна концентрація спостерігається в печінці (40%), помірна — в тонкій кишці (17%) та нирках (12%), а низька — в серці, селезінці та легенях (3-4%) [15].

На токсичність, всмоктування та розподілення кадмію в організмі впливає вміст цинку, міді та інших есенціальних елементів в харчово-

му раціоні. Мідь і особливо цинк інгібують процеси всмоктування та депонування кадмію. Крім того, препарати цинку допомагають екскретувати кадмій, який накопичено в нирках [7, 17, 26]. Дослідження розподілення та накопичення кадмію в різних органах, у залежності від дози цинку в раціоні харчування, показало, що найбільш характерні зміни виявляються в печінці, нирках та підшлунковій залозі, а в інших органах та тканинах вони менш виражені [26].

Вважається [29], що співвідношення кадмію та цинку проявляє в печінці антагоністичний характер. При дослідженні біотрансформації кадмію та цинку для шлунково-кишкового тракту характерна кореляційна залежність. В клітинах крові, лімфатичних вузлах та кровотворних органах цинк явно інгібує процеси накопичення кадмію [29].

Внаслідок довготривалого хронічного отруєння (6 міс щури отримували хлорид кадмію з їжею у розрахунку 100 мкг Cd/кг маси тіла) спостерігається розвиток патології нирок, які акумулюють основну частину кадмію, що виявляється передусім в порушенні білкового обміну, а потім — в накопиченні продуктів азотистого обміну (сечовини та креатину) в крові. Тривале надходження кадмію викликає у піддослідних тварин зниження маси тіла, дистрофічні зміни печінки, порушення метаболізму кальцію і зміни скелету. Порушення залежать від дози кадмію, який надійшов до організму [30].

Хронічне (84 та 145 діб) надходження до організму щурів кадмію (0,01мг CdCl₂/мл питної води) призводить до дистрофічних змін паренхіми печінки. Навколо клітин та в самих гепатоцитах виявляються гранули гемосидерину, що свідчить про патологію в процесі обміну гемоглобінових пігментів та деструктивні зміни гепатоцитів. Відмічено появу ділянок некрозу, поліморфізм ядер гепатоцитів, ознаки каріолізу. Діаметр ядер гепатоцитів при хронічній дії кадмію зменшується на 6-8 %, що може викликати певне пригнічення синтетичної активності клітин. За даних умов експериментів у слизовій оболонці дванадцятипалої та порожньої кишок відмічено збільшення келихоподібних клітин. Зростання їх кількості може мати адаптаційний характер, оскільки вони приймають участь у виведенні важких металів.

Зі збільшенням сумарної дози кадмію інтенсивність порушень збільшується [31].

Основні біохімічні механізми токсичної дії кадмію

Взаємодія важких металів з компонентами клітин лежить в основі механізму їх токсичного впливу. Лише надходячи до клітини, іони металів (у тому числі кадмію) можуть впливати на процеси, які в ній протікають. Відомо, що кадмій, проникаючи в клітину, може викликати ультраструктурні зміни клітинних мембран, мітохондрій, цистерн апарату Гольджі, хроматину, ядерець, мікрофіламентів та рибосом [2].

Іони важких металів зв'язуються з компонентами клітинних мембран, в першу чергу з карбоксильними групами сіалової, нейрамінової кислот та фосфатними групами глікокаліксу. Місцями зв'язування металів є також SH-групи білків мембран [3]. Реагуючи з карбоксильними та аміногрупами, іони кадмію також здатні пригнічувати біокаталітичні процеси, а саме тканинне дихання та окисне фосфорилювання [1].

Взаємодія іонів важких металів з біомембранами визначається природою металу, доступністю рецептора та концентрацією циркулюючих іонів. Результатом такого зв'язування може бути порушення мембранних функцій, а саме: зміни проникності, іонного перерозподілу, трансмембранного потенціалу, інгібування активного транспорту, і як наслідок — порушення іонного гомеостазу клітини.

В клітині основна частина іонів кадмію концентрується в цитозолі, де він зв'язується з білками, в органах він нагромаджується значно в меншій кількості. Так в мітохондріях накопичується близько 10% від загальної кількості кадмію, у ядрі — 7%, у лізосомах і мікросомах — по 4% [32].

Оскільки в метаболізмі екзо- та ендогенних токсичних речовин, в тому числі і солей важких металів, основну роль відіграє печінка, саме цей орган є мішенню для деструктивної дії іонів кадмію. На сьогодні вважається, що гепатотоксичний ефект кадмію може реалізовуватися як безпосередньо, так і опосередковано. Безпосередній, або прямий, токсичний ефект кадмію зумовлений, наприклад, зв'язуванням іонів цього металу з сульфгідрильними групами білків у цитоплазмі клітин, міто-

хондріях, ендоплазматичному ретикулі та інших органелах [33]. Інактивація тіолових груп викликає порушення проникності мембран, дисфункцію мітохондріальних та мікосомальних ферментів.

Вторинний, або опосередкований, гепатотоксичний ефект кадмію зумовлений активацією цим металом клітин Купфера, внаслідок чого запускається каскад біохімічних процесів, в яких беруть участь ряд цитокінів і медіаторів запалення [34]. Все це або безпосередньо, або через пригнічення антиоксидантної системи, активацію синтезу прозапальних цитокінів чи вивільнення іонів металів з природних комплексів, призводить до гіперпродукції радикалів кисню в клітині. В результаті активуються процеси ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків, що призводить до деструкції біомембран. Внаслідок модифікації мембран мітохондрій, окисної деградації білків-ферментів, пригнічення біокаталітичних процесів внаслідок утворення комплексів іонів кадмію з білками спостерігається інгібування процесів енергозабезпечення.

Слід підкреслити, що точний біохімічний механізм токсичної дії кадмію невідомий, хоч він, безумовно, багатоступінчастий. Відомо, що в клітині іони кадмію здатні конкурувати з деякими есенціальними елементами. При заміщенні кадмієм есенціального елемента порушується конформаційна структура білка чи нуклеїнової кислоти в активній ділянці ферменту, змінюється їх функціональна активність [15]. Так, Cd^{2+} здатний заміщати Ca^{2+} в кальмодуліні, порушуючи тим самим фізіологічні процеси регуляції кальцієвого гомеостазу. При інтоксикації кадмієм різко змінюється кальцієвий обмін, що виявляється в підвищенні активності лужної фосфатази сироватки крові, гіпокальціурії, гіперкальціурії, а також зменшенні вмісту кальцію в кістковій тканині [30].

Подібність хімічної структури кадмію і цинку сприяє заміщенню останнього в складі ферментів, впливаючи на протікання ензиматичних реакцій [4, 30]. Саме тому, якщо в організмі не вистачає цинку, заліза, міді, кальцію, вітаміну D, різко зростає токсичність кадмію, а також його накопичення в тканинах. Тому для захисту організму від токсичного впливу кадмію не-

обхідне підвищене споживання цинку, заліза, міді, селену, аскорбінової кислоти [26]. Крім того, на клітинах Нela показано, що цинк зменшує накопичення в них кадмію, знижує продукцію супероксидного аніону та пероксиду водню, а також інгібує кадмій-індукований апоптоз [32].

Кадмій інгібує активності печінкової сукцинатдегідрогенази і неспецифічної естерази печінки [35], а також знижує Na^+ , K^+ -АТФазу активність мікосом мозку щурів [36]. При введенні хлориду кадмію щурам в печінці і нирках спостерігаються зміни показників ліпідного обміну [37], а саме пониження вмісту фосфоліпідів, підвищення вмісту вільних жирних кислот. Вміст триацилгліцеролів і холестеролу не змінюється.

Флуоресцентними методами досліджено вплив кадмію на структуру мембран мікосом гепатоцитів. Показано, що цей метал з'єднується з від'ємно зарядженими групами мембран і, таким чином, модифікує заряд їх поверхні. Одночасно реєструється суттєве збільшення мікров'язкості ліпідної фази мембрани без зміни її полярності. Така ситуація, ймовірно, пов'язана з тим, що двохвалентний кадмій "зшиває" поряд розташовані від'ємно заряджені групи фосфоліпідів і, таким чином, обмежує їх рухомість [38].

Відомо, що одним з основних механізмів токсичної дії важких металів є активація вільно-радикального окиснення. Існують дані, що порушення процесів ліпопероксидації відіграють важливу роль також і в механізмах токсичної дії іонів кадмію. Однак, дані про взаємозв'язок між індукованим кадмієм пошкодженням клітин печінки та активністю процесів ПОЛ часто суперечливі. З одного боку вважають, що ці явища незалежні і основний ушкоджуючий вплив іонів металу пов'язують лише з порушенням енергетичного метаболізму клітин [39]. З іншого — навпаки, вказують на розвиток захисних реакцій в результаті впливу низьких концентрацій кадмію (до 3 мг/кг), що супроводжується підвищенням активності супероксиддисмутази, церулоплазміну і зниженням інтенсивності ПОЛ [40].

Проте, як правило вважають, що іони кадмію спричиняють значне підсилення пероксидного окиснення ліпідів і пригнічення активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази) [41]. Показано, що кадмій активує ПОЛ не тільки в паренхіматозних органах, але і в тканинах головного мозку та нирок, що супроводжується зростанням вмісту малонового діальдегіду [15]. Індукція ПОЛ в гепатоцитах під впливом іонів кадмію описана і в інших роботах [42]: введення щурам 100 мг/кг маси тіла хлориду кадмію протягом 3 міс призводить до різкого зростання вмісту дієнових кон'югатів і посилення генерації пероксиду водню в гепатоцитах. При цьому різко знижується активність глутатіонпероксидази. Зниження активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази, а також вмісту вітаміну E і аскорбінової кислоти в печінці під впливом кадмію відмічено в роботі [43].

Біоенергетичні функції мітохондрій за дії кадмію

З усіх клітинних органел найбільш чутливими до різних токсичних агентів, в тому числі і важких металів, є мітохондрії, які раніше інших піддаються структурним змінам і порушення функціонування яких може бути одним із визначальних механізмів, за якими реалізується токсичний ефект важких металів [44].

Виявлено глибокі порушення процесів тканинного дихання та окисного фосфорилування при токсичних гепатитах, які викликані солями важких металів, в тому числі і кадмієм [45, 46]. Основний вплив цього іону пов'язують з порушенням енергетичного метаболізму гепатоцитів [47]. Проникаючи в комплексі з металотіонеїном у клітини, іони кадмію взаємодіють із сульфід-рильними групами, що впливає на функціонування ферментних систем. На думку авторів [48], інгібуючий ефект іонів кадмію на тканинне дихання реалізується на рівні НАД-залежних дегідрогеназ. Інші автори [49] вважають, що зв'язування Cd^{2+} відбувається на рівні цитохромів, а не дегідрогеназ дихального ланцюга. Кадмій є антагоністом багатьох металів — Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , які включені в активні центри ферментів. Згідно [15], механізм токсичного впливу кадмію пов'язують як з їх безпосередньою дією на мембрани мітохондрій, що супроводжується вивільненням цитохромоксидази, так і з руйнуванням лізосом і виходом лізосомальних ферментів, які призводять

до деградації мембран мітохондрій.

При введенні хлориду кадмію шурам в клітинах печінки спостерігається пригнічення використання кисню, що викликає зміну процесів спряження окиснення та фосфорилування [45, 46]. Хлорид кадмію викликає також часткове блокування транспорту e^- в цитохромному ланцюзі. Накопичуючись на внутрішній мембрані мітохондрій гепатоцитів, кадмій зменшує величину відношення АТФ/АДФ [50]. За використання ізольованих гепатоцитів і мітохондрій печінки шурів при дослідженні впливу кадмію на енергетичний стан мітохондрій показано, що іони кадмію інгібують тканинне дихання і знижують вміст АТФ в гепатоцитах [51]. На думку авторів, кадмій блокує транспорт електронів по дихальному ланцюгу на рівні між цитохромом b і флавопротеїнами. Роз'єднуючий ефект кадмію може бути результатом змін в'язкості та проникності мітохондріальної мембрани. За хронічного введення шурам сульфату кадмію відбувається пошкодження мітохондріальних мембран гепатоцитів, що призводить до набухання і деструкції мітохондрій. Окрім збільшення площі мітохондрій, в результаті набухання, спостерігається значне розшарування зовнішньої і внутрішньої мембран мітохондрій, деструкція крист [52]. Також показано, що поряд із збільшенням площі мітохондрій печінки, відбувається і збільшення довжини зовнішньої мембрани мітохондрій. Довжина внутрішньої мембрани залежить від величини деструктивних змін: втрати крист та

їх вакуолізації. Відношення довжини внутрішньої мембрани мітохондрій до зовнішньої можуть відображати стан дихальної функції цих органел, оскільки в них розміщені ферменти окисного фосфорилування і переносу електронів [53].

Модулюючи рівень Ca^{2+} у матриксі мітохондрій, іони важких металів суттєво впливають на активність ряду мітохондріальних ферментів, а отже і на енергетичну функцію цих органел [9]. Відомо, що транспорт Ca^{2+} в мітохондріях здійснюється за участю Ca^{2+} -уніпортера, розташованого у внутрішній мембрані цих органел, а рушійною силою цього транспорту є енергія трансмембранного градієнту іонів H^+ ($\Delta\mu H$). Ряд катіонів (Sr^{2+} , Ba^{2+} , La^{3+}) є антагоністами Ca^{2+} , що супроводжується пригніченням Ca^{2+} — акумулюючої функції цих органел [9]. Для Cd^{2+} характерний змішаний тип інгібування [62]. Іони кадмію не тільки конкурують з Ca^{2+} за місця зв'язування, але й зменшують $\Delta\mu H^+$ на мітохондріальній мембрані внаслідок пригнічення процесів окиснення у дихальному ланцюзі [55, 56] та індукції ними неспецифічної проникності мітохондріальної мембрани. Вплив Cd^{2+} на дихання мітохондрій має двохфазовий характер, здійснюючи стимулюючий та інгібуючий ефекти. При концентрації Cd^{2+} вище 10 мкМ фаза стимуляції супроводжується наступним пригніченням дихання мітохондрій. Також відомо про безпосередній інгібуючий вплив Cd^{2+} на дихальний ланцюг [55].

В дослідях *in vitro* показано, що діючи на мітохондріальну мембрану

із боку цитозолу, Cd^{2+} (в концентрації 5-10 мкМ) підвищує її проникність до іонів H^+ , K^+ , Mg^{2+} [57], що призводить до активації дихання енергезованих нефосфорилуючих мітохондрій. В свою чергу, Cd^{2+} (40 мкМ), діючи на мембрану з боку матриксу, інгібує сукцинатдегідрогеназу, АТФ-азу, цитохромоксидазу [58] та інші ферменти окисного фосфорилування [55]. Слід відмітити, що перераховані ферменти містять SH-групи, які розміщені в гідрофобних ділянках внутрішньої мітохондріальної мембрани, тобто інгібуючий вплив кадмію на мітохондріальне окиснення та окисне фосфорилування опосередковується переважно через його взаємодію з SH-групами білків.

Таким чином, на сьогоднішній день накопичена велика кількість експериментальних даних стосовно ефектів, які спостерігаються за окремої та хронічної дії кадмію на рівні організму, органів чи клітин, також в науковій літературі є результати дослідження, які проведено на мембранному та молекулярному рівнях. Зроблено окремі спроби пояснити біохімічні механізми токсичного впливу кадмію [1, 15, 59], хоча єдиної універсальної схеми ще не запропоновано. Невирішеною залишається проблема корекції патологічних змін при кадмієвому отруєнні, а використання хелатуючих агентів сприяє тільки перерозподілу кадмію у нирки, що ще більше посилює їх пошкодження. Крім того, останнім часом увагу багатьох авторів привертає вивчення дії кадмію сумісно з іншими факторами довкілля різної природи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П. Тяжелые металлы во внешней среде. — Минск: Наука и техника, 1994. — 206с.
2. Худoley В. В., Мизцирев И. В. Экологически опасные факторы. — Санкт-Петербург, 1996 — 145с.
3. Спитковский Д. М., Лунга И. М., Шишкин С. С. Кадмий, его распространение // Вестник РАМН. — 1992. — № 4. — С. 39-46.
4. Воробьева Р. С. Кадмий и его соединения // Токсикология редких металлов — М.: Из-во мед. лит-ры, 1963. — С. 135-151.
5. Friberg L., Piscator M., Norberg G. Cadmium in the environment. — Cleveland, 1998. — 366 p.
6. Акьнова А. А. Содержание кадмия в организме животных и человека в районах размещения предприятий цветной металлургии // Гигиенические вопросы производства цветных металлов. — Алма-Ата, 1987. — С. 43-47.
7. Богомазов М. Я., Гарибян Г. М. Влияние содержания цинка в рационе экспериментальных животных на всасывание, распределение и накопление хлорида кадмия в организме при различных путях его введения // Вопр. пит. — 1992. — Т.1, №6. — С. 51-52.
8. Hollis L., Hogstrand C., Wood C. M. Tissue-specific cadmium accumulation, metallothionein induction and tissue zinc and copper levels during chronic sublethal cadmium exposure in juvenile rainbow trout // Arch. Environ. Contam. Toxicol. — 2001. — N 4. — P. 468-474.
9. Hinkle P. M., Kinsella P. A., Osterhount K. C. Cadmium uptake and toxicity via voltage-sensitive calcium channels // J. Biol.Chem. — 1987. — V.262, N 34. — P. 13675-13681.
10. Руденко С. С., Бондар Б. М., Кухарчук О. Л. Вплив селену на функціональний стан нирок білих шурів при алюмінево-кадмієвій інтоксикації // Укр. біохім. журн. — 1998. — Т.70, № 6. — С. 98-105.
11. Гильденскиольд Р. С., Новиков Ю. В., Хамидулин Р. С. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм // Гиг. санитар. — 1992. — № 5-6. — С. 6-9.
12. Карлюк И. А., Волкова Н. А., Попов В. И., Степанова Е. Н. Обоснование безопасной дозы суточного поступления кадмия в организм с пищей // Вопр. пит. — 1987. — № 4. — С. 70-73.
13. Hurk P., Faisal M., Roberts M. H. Interactive effects of cadmium and benzo[a]pyrene on metallothionein induction in mummichog // Mar. Environ. Res.— 2000. — V. 50, N 1-5.— P. 83-87.
14. Klaassen C. D., Liu J. Induction of metallothionein as an adaptive mechanism affecting the magnitude and progression of toxicological injury // Environm. Health Perspect.-1998. - N 1.-P. 297-300.
15. Михалева Л. М. Кадмийзависимая па-

- тология человека // Арх. патол. — 1988. — № 9. — С. 81-85.
16. Klein D. Stability et metallothionein in gastric juice // Toxicology. — 1986. — V. 41, N 2. — P. 121-129.
 17. Богомазов М. Я., Веранян О. А. Влияние количества белка и кальция в рационе на всасывание хлористого кадмия из желудочно-кишечного тракта // Вопр. пит. — 1985. — № 4. — С. 25-26.
 18. Андрусишина И. Н. Морфо-функциональные изменения сперматогенеза при воздействии свинца и кадмия на самцов белых крыс // Совр. пробл. токсикол. — 1999. — № 2. — С. 22-26.
 19. Гонский Я. И., Матолінець О. М. Вікові зміни імунного статусу у шурів за дії хлориду кадмію // Буков. мед. вісн. — 2000. — Т. 4, № 1. — С. 166-169.
 20. Ramirez D. C., Riera C. M., Gimenez M. S. Modulation of arachidonic acid turnover in macrophages by cadmium // Toxicol. Lett. — 2001. — V. 61, N 31. — P. 9-19.
 21. Волкова Н. А., Карплюк И. А. Изучение мутагенной активности кадмия при пероральном поступлении // Вопр. пит. — 1990. — № 1. — С. 74-76.
 22. Воробьева Р. С., Еремеева Е. П. Состояние сердечно-сосудистой системы при воздействии кадмия // Гиг. Санитар. — 1980. — № 10. — С. 22-24.
 23. Верхратский А. Н. Блокада ионами кадмия натриевых токов мембраны изолированных кардиомиоцитов // Физиол. журн. — 1986. — Т.32, № 4. — С. 476-478.
 24. Sogawa N., Onodera K., Sogawa C. A. Bisphenol A enhances cadmium toxicity through estrogen receptor // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 2001. — N 7. — P. 395-399.
 25. Hwang D. F., Wang L. C. Effect of taurine on toxicity of cadmium in rats // Toxicology. — 2001. — V. 167, N 1. — P. 173-180.
 26. Богомазов М. Я., Гарибян Г. М. Влияние содержания цинка в рационе экспериментальных животных на всасывание, распределение и накопление хлорида кадмия в организме при различных путях его введения // Вопр. пит. — 1992. — N 4. — С. 51-53.
 27. Ликутова И. В., Белова Е. А. Специфическое действие кадмия при пероральном поступлении в организм с водой // Гиг. санитар. — 1987. — N 6. — С. 70-72.
 28. Elsenhaus B., Strugala G. J., Schafer S. G. Small intestinal absorption of cadmium and the significance of mucosal metallothionein // Hum. Exp. Toxicol. — 1997. — V. 16, N 6. — P. 429-434.
 29. Чужакин Н. Л., Колесников В. А. Влияние цинка и меди на распределение кадмия в организме / Материалы международной научной конференции: "Проблемы современной аграрной науки" Красноярск, 15 октября 2008. — С.19.
 30. Ликутова И. В., Белова Е. А. Специфическое действие кадмия при пероральном поступлении в организм с водой // Гиг. санитар. — 1987. — № 6. — С. 70-72.
 31. Хиженяк С. В., Клепка А. В., Паэюк Л. М. та ін. Морфологічні зміни в печінці та кишечнику шурів при хронічній дії іонізуючого випромінювання // Доп. НАН України. — 2002. — № 2. — С. 179-182.
 32. Kendrey G. R. Cadmium toxicology // Lancet. — 1999. — V.349, N 1. — P. 7607-7611.
 33. Ricans L. E., Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity // J. Biochem. Mol. Toxicol. — 2000. — N 2. — P. 110-117.
 34. Pourahmand J., O'Brien P. J. A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for Cu and Cd // Toxicology. — 2000. — V. 143, N 3. — P. 263-273.
 35. Ершов Ю. А., Плетнева Т. В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. — М.: Медицина, 1989. — 272с.
 36. Kudo N., Kawashima Y., Waku K., Kozuka H. Effects of cadmium on the metabolism of fatty acid in rat liver // Jap. J. Toxicol. and Environ. Health. — 1994. — V. 40, N 1. — P. 826.
 37. Janik A., Gawlik M. Zachowanie sie wyrobiszczurow przewleklo narazonych na dzialanie kadmu // Folia Med. Cracov. — 1993. — V. 34, N 1. — P. 211-217.
 38. Klein D. Stability et metallothionein in gastric juice // Toxicology. 1986. — V. 41, N 2. — P. 121-129.
 39. Casalino E., Sblano C., Landriscina C. Enzyme activity alteration by cadmium administration to rats: the possibility of involvement in lipid peroxidation // Arch. Biochem. Biophys. — 1997. — V. 346, N 2. — P. 171-179.
 40. Матолінець О. М. Вікові особливості антиоксидантної системи у тварин кадмієвим токсикозом // Мед. хімія. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 44-48.
 41. Веранян О. А. Влияние содержания кальция в рационе на течение кадмиевой интоксикации // Вопр. пит. — 1987. — № 1. — С. 54-56.
 42. Ognjanovic B., Zikic R., Stajin A. The effects of selenium on the antioxidant defense system in the liver of rats exposed to cadmium // Physiol. Res. — 1995. — V. 44, N 5. — P. 293-300.
 43. Krajcovicova-Kudlackova M., Ozdin L. Effect of fatty acid composition, cadmium and vitamin E on prooxidative-antioxidative state of rat liver // Vet. Med. — 1995. — N 9. — P. 293-298.
 44. Авцын А. П., Шахламов В. А. Ультраструктурные основы патологии клетки. — М.: Медицина, 1979. — 320с.
 45. Кубант Р. М. Вікові особливості порушень енергозабезпечувального окислення у печінці шурів уражених хлоридом кадмію і солянокислим гідразином та їх корекція за допомогою металокомплексів // Вісн. наук. досл. — 2001. — № 2. — С. 104-106.
 46. Гонский Я. И. Влияние хлорида кадмия на интенсивность тканевого дыхания гомогената печени и мозга крыс // Укр. биохим. журн. — 1980. — Т. 52, № 6. — С. 705-709.
 47. Klaassen C. D., Wong K. L. Cadmium toxicity in the newborn rat // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1992. — N 7. — P. 1027-1036.
 48. Беляева Т. Н., Соколовская Е. Л., Фадеева М. Д. Изучение влияния противопухолевого агента Цис- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \text{C}_{12}$ и его изомера транс- $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \text{C}_{12}$ на латентную аденозинтрифосфатную активность изолированных митохондрий печени крыс на мембраносвязанную Na^+ , K^+ -АТФ-азную активность коры головного мозга быка // Радиационная биология. Радиология. — 1982. — № 2. — С. 41-43.
 49. Руднев М. И. Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм. — К.: Наукова думка, 1994. — 236с.
 50. Ono H., Wada O., Ono T. Distribution of trace metals in nuclei and nucleoli of normal and regenerating rat liver with special reference to the different behaviour of nickel and chromium // J. Toxicol. Environm. — 1981. — V. 8, N 5-6.
 51. Liu R. M., Liun Y. G. Effects of cadmium on the energy metabolism of isolated hepatocytes: its relationship with the nonviability of isolated hepatocytes caused by cadmium // Biomed. Environ. Sci. — 1999. — N 3. — P. 251-261.
 52. Ходоренко А. В., Шалахметова Т. М., Федотовских Г. В. Влияние сульфата кадмия на ультраструктуру гепатоцитов крыс в онтогенезе // Акт. вопр. гепатол. — 1999. — № 1. — С. 36-39.
 53. Muller L. Consequences of cadmium toxicity in rat hepatocytes: mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation // Toxicology. — 1986. — V. 40. — P. 285-295.
 54. Дубицький Д. О., Вовканич Л. С. Залежність інгібуючих ефектів катіонів металів на поглинання Ca^{2+} митохондріями печінки шурів від їхніх фізико-хімічних властивостей // Укр. біохім. журн. — 2000. — Т. 72, № 1. — С. 76-81.
 55. Дубицький Д. О., Вовканич Л. С. Вплив катіонів перехідних металів на дихання та продукування H^+ митохондріями печінки // Там же. — 1996. — Т.68, № 5. — С. 59-63.
 56. Вовканич Л. С., Дубицький Д. О. Ефекти важких металів на функціональний стан митохондрий печінки // Експерим. клін. фізіол. біохім. — 1998. — № 1. — С. 5-9.
 57. Rasheed B. K., Sanadu D. R. The role of cadmium in cell pathology // Europ. J. Biochem. — 1984. — V. 144, N 3. — P. 643-647.
 58. Tuory R., Boissonneau E., Stelly N., Dupuis Y. Trace metals in organism diseases // Biol. Cell. — 1985. — V. 65. — P. 71-86.
 59. Ястремська С. О. Вікові особливості порушень вільнорадикального і енергозабезпечувального окиснення при кадмієвому токсикозі та корекції їх антиоксидантами і сорбентами. Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — Тернопіль, 2002. — 19с.

С. В. Хиженяк

S. V. Khyzhnyak

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ КЛЕТОК ПРИ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Представлены данные изучения особенностей распределения (аккумуляции) ионов кадмия в органах и клеточных органеллах, а также их патогенного влияния на организм. Особенное внимание уделено рассмотрению биохимических механизмов действия кадмия, включая закономерности нарушения биоэнергетических функций митохондрий гепатоцитов

CELL FUNCTIONING UNDER CADMIUM INTOXICATION

The current state of researches on distribution (accumulation) traits of cadmium ions in different organs and cellular organelles concerning their pathogenic influence on organism has been reviewed. The special attention is focused on the biochemical mechanisms of cadmium effect including peculiarities of the energy function disorders of hepatocyte mitochondria