

## ХРОНІЧНИЙ НИЗЬКОДОЗОВИЙ ВПЛИВ КАДМІЮ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО МЕХАНІЗМІВ НАДХОДЖЕННЯ Cd В ОРГАНІЗМ І НЕФРОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ МЕТАЛУ

<sup>1</sup>Дніпровській державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

<sup>2</sup>Дніпровській медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро, Україна)

<sup>3</sup>ГО «Українська асоціація з питань гемофілії і гемостазу «Фактор Д» (м. Дніпро, Україна)

alex.dnipro@i.ua

Сполуки кадмію (Cd) мають високу токсичність, і спричиняють численні порушення фізіологічних процесів. Шляхи надходження Cd в організм, а також адаптивна роль сечовивідної системи потребують досліджень. Метою є узагальнення відомостей про шляхи надходження та ефекти Cd, систематичний аналіз нових даних щодо механізмів токсичності Cd в тканинах, органах і хронічного впливу незначних доз Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE). Проведено аналіз сучасної літератури щодо основних шляхів надходження Cd в організм тварин і людини. Показано, що відбулася зміна у розумінні впливу Cd на здоров'я людини: актуальною проблемою є хронічний, низькорівневий вплив Cd (CLCE). Зроблено акцент на ролі сечовивідної системи в акумуляції і виведенні Cd з організму. Розглянуто клітинні й молекулярні механізми впливу кадмію на нирки, а також фактори, що впливають на відмінності у чутливості організмів до Cd, зокрема, різна інтенсивність синтезу молекулярних транспортних білків DMT1, ZIP14, TRPV6. Систематизовано використання маркерів нефротоксичності, вплив на клітини проксимальних каналців, швидкість клубочкової фільтрації, зміни у процесах клітинного сигналіngu і роль апоптозу в реакції організму на токсичну дію кадмію. Зроблено висновок, що сечовивідна система є основною мішенню при впливі кадмію, а параметри її функціонування є інформативними маркерами кадмієвої інтоксикації, що дозволяє обґрунтувати нові шляхи підвищення резистентності організму людини до хронічної експозиції низькими дозами кадмію. Подальші зусилля повинні бути спрямовані на встановлення закономірностей хронічного CLCE, які присутні у навколишньому середовищі. Використання маркерів нефротоксичності забезпечує можливість неруйнівного виявлення ознак інтоксикації організму кадмієм на ранніх етапах.

**Ключові слова:** кадмій (Cd), хронічний низькодозовий вплив кадмію (CLCE), нефротоксичність, нирки, проксимальні каналці (ПК).

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Біологічні основи морфогенезу органів під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», номер держреєстрації 0118U006635.

**Вступ.** Кадмій (Cd) – відносно рідкісний метал, який міститься в земній корі у концентраціях 0,1–0,5 мг/г. У навколишньому середовищі Cd існує у формі сполук Cd<sup>2+</sup> і зазвичай не зазнає реакцій окиснення-

відновлення. Cd надходить у навколишнє середовище у неорганічній формі внаслідок викидів вулканів, лісових пожеж та вивітрювання гірських порід [1]. Крім того, антропогенні джерела посилюють фоновий рівень Cd в атмосфері, ґрунті, воді та живих організмах [2]. Водночас, Cd, як хімічний елемент, не піддається деградації, тому його концентрація в навколишньому середовищі неухильно та глобально зростає. Оскільки перші систематичні дослідження хронічного отруєння Cd були проведені в 50-х роках ХХ століття, компанії та державні органи впроваджують суворі правила безпеки та контролю, які ефективно запобігають повторенню небезпеки для здоров'я у груп населення, які можуть зазнати впливу Cd. Після того, як у 1858 році було вперше описано вплив Cd на здоров'я, де спостерігалися респіраторні та шлунково-кишкові симптоми у осіб, які використовували поліруючий засіб, що містив Cd [1], було опубліковано понад 10 000 робіт на цю тему [3], причому дослідження безпеки Cd для здоров'я і розробка профілактичних заходів активно продовжуються.

Токсичність Cd<sup>2+</sup> для організмів пояснюється тим, що клітинні концентрації основних біогенних іонів металів в клітині підлягають суворій регуляції; і їхній дефіцит, і надлишок мають несприятливі наслідки [4]. Іони небіогенних металів, такі як Cd<sup>2+</sup>, конкурують з іонами незамінних металів за проникнення в клітини. Їхнє втручання у процеси, в які залучені іони біогенних металів, порушує клітинні функції та призводить до захворювань; дефіцит заліза та цинку у людини посилює засвоєння Cd<sup>2+</sup> [5].

Кадмій впливає на численні молекулярні й клітинні процеси в організмі [6, 7], що призводить до порушення роботи різних органів і систем. Хімічні властивості сполук Cd обумовлюють значну реакційну здатність, яка спричиняє взаємодію металу з клітинними структурами: Cd посідає восьме місце серед двадцяти найбільш небезпечних речовин [8]. Нещодавно відбулося зміна парадигми у розумінні впливу Cd на здоров'я людини. Справжньою проблемою у ХХІ столітті у глобальних умовах є не гостре отруєння сполуками Cd, а хронічний (тобто протягом десятиліть або навіть протягом усього життя), низькорівневий (тобто у концентраціях, що несуттєво перевищують «природні» концентрації Cd у навколишньому середовищі), вплив Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE), що вже впливає або незабаром буде мати вплив на значну частину населення світу. Сьогодні CLCE є результатом надходження металу через продукти харчування та внаслідок куріння си-

гарет. У сучасному сільському господарстві в усьому світі для підвищення врожайності використовуються фосфорні добрива, які містять Cd як домішку. Рослини, включаючи тютюн, накопичують Cd, який передається тваринам і людині в ланцюгах живлення. В даний час куріння вважають основною причиною хронічних проблем зі здоров'ям, тобто серцево-судинних захворювань та раку. Хоча тютюновий дим є джерелом великої кількості токсикантів, які спричиняють розвиток хвороб, пов'язаних з курінням, накопичуються докази того, що Cd у тютюновому димі є одним із важливих чинників, що викликає ці хронічні захворювання [9].

CLCE викликає хронічні захворювання та збільшує загальну смертність, оскільки біологічний період напіввиведення Cd дуже тривалий, і може перевищувати 20–30 років. Cd накопичується в органах, що може призводити до фіброзу або раку, оскільки Cd визнано канцерогеном людини 1 класу [8]. Таким чином, вплив Cd у дитинстві може вплинути на здоров'я у літньому віці. Лише нещодавно CLCE привернула увагу громадськості з можливим впливом на законодавство ЄС. Максимальні значення експозиції для населення в цілях обмеження хронічної токсичності Cd необхідно переглянути, згідно висновків звіту CONTAM Європейського агентства з безпеки харчових продуктів [10], в якому встановлено, що поточні порогові, гранично допустимі концентрації (ГДК) Cd у продуктах харчування можуть викликати пошкодження нирок, і їх необхідно зменшити. Повсюдне поширення Cd робить його серйозною проблемою охорони навколишнього середовища, оскільки, окрім ризику гострого отруєння кадмієм, CLCE за оцінками [2] є проблемою для здоров'я приблизно 10% населення світу [11]. Наявні дані свідчать, що токсичність Cd для органів, особливо нефротоксичність, не має найнижчого порогу, а отже, наразі немає безпечної межі для CLCE.

**Мета дослідження** – узагальнення та інтегрування сучасних відомостей про ефекти Cd на організм тварин та людини, аналіз нових досліджень щодо механізмів токсичності Cd в організмах, тканинах, органах та системах органів з урахуванням небезпеки пролонгованого в часі хронічного впливу незначних доз Cd.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розділяють два основні типи впливу кадмію на організм людини: 1) пов'язаний з промисловою діяльністю, наприклад, при роботі на гірничодобувних підприємствах або проживанні поряд з ними [1]; 2) у побуті, з продуктами харчування [2] і/або внаслідок паління [9]. Хоча паління історично вважалося одним з найбільш інтенсивних шляхів експозиції кадмію, недавні дослідження свідчать, що все більшу проблему становить надходження Cd з продуктами харчування. Так, продукти рослинного походження мають вищі концентрації кадмію порівняно з тваринними [12], у першу чергу, через використання фосфорних добрив, які містять кадмію як домішку. При першому типі впливу часто зустрічається гостре отруєння кадмієм, тоді як другий тип взаємодії сполук металу з організмом зазвичай призводить до поступового накопичення кадмію і хронічної інтоксикації [3].

Середнє «фонове» споживання кадмію знаходиться в діапазоні 8–25 мкг на добу [3], у Європі – від 1,9 до 3,0 мкг на кг ваги тіла [12]. Ці значення набли-

жаються до ГДК у 2,5 мкг на кг ваги тіла, за якої порушення ниркової системи стають очевидними у 95% популяції людей, старших 50 років [13]. Проблема хронічного впливу кадмію в певних регіонах планети є настільки гострою, що призводить до виникнення ендемічних хвороб, наприклад, захворювання «ітай-ітай» у Японії [2].

На даний час встановлені такі шляхи надходження кадмію в організм тварин і людини: 1) респіраторний; 2) через шлунково-кишковий тракт; 3) через плаценту.

1) У легенях великі частинки, пил (>10 мкм у діаметрі) мають тенденцію осідати у верхніх дихальних шляхах, тоді як дрібні частинки, аерозолі, тютюновий дим (приблизно 0,1 мкм у діаметрі) проникають у альвеоли, які є основним місцем всмоктування. Від 50 до 100% Cd в альвеолах передається в кров. У середній популяції людини кількість Cd, що поглинається легенями, не перевищує приблизно 0,2 мкг на добу, виходячи з припущення, що поглинається до 50% Cd, який надійшов інгаляційним шляхом [9, 10].

2) Інший основний шлях надходження Cd в організм – через ШКТ. Фактори, що впливають на поглинання перорального Cd, включають видоспецифічність тварини, тип сполуки Cd, дозу, частоту введення тощо [7]. Поглинання Cd після одноразового впливу коливається в межах 0,5–8% [10]. Після хронічного (12 місяців) впливу Cd у питній воді у щурів утримувалося менше 1% від загальної кількості спожитого металу. У людей з низьким рівнем запасу Fe в організмі абсорбція Cd вища, ніж у суб'єктів із нормальним запасом Fe, що також спостерігалось у експериментальних тварин [10]. Цікаво, що поглинання Cd з їжею має тенденцію бути вищою у жінок, ніж у чоловіків, через підвищену частоту низького запасу Fe або явного дефіциту Fe у жінок фертильного віку: жінки з низьким рівнем Fe в організмі, який визначали за низьким рівнем феритину в сироватці крові, мали у середньому вдвічі вищу швидкість перорального всмоктування Cd [10]. Це можна пояснити тісною кореляцією між поглинанням Cd та експресією транспортера DMT1, яка індукується дефіцитом Fe і однаково добре транспортує Fe та Cd у клітину слизової оболонки [5, 13]. Ця ситуація посилюється під час вагітності, коли ентероцити мають підвищену щільність DMT1 на апікальній поверхні для оптимізації всмоктування мікроелементів [14]. Іншими кандидатами для вільного поглинання Cd у дванадцятипалій кишці є ZIP14, який кодується геном SLC39A14 і транспортує Cd з високою спорідненістю, а також  $Ca^{2+}$ -селективний канал TRPV6, який належить до родини ванілоїдів надродина каналів з транзиторним рецепторним потенціалом (англ. «transient receptor potential channel», TRP) (також відомий як CaT1), що транспортує  $Cd^{2+}$  у концентраціях 10 мкМ [13]. Інші харчові форми Cd, окрім  $Cd^{2+}$ , – це комплекси Cd з пептидами та білками, багатими на цистеїн, такими як Cd-металотіоніни (Cd-MT), Cd-фітохелатини (Cd-FX) та Cd-глутатіон (Cd-GSH).

3) Концентрація Cd у плаценті людини зазвичай становить приблизно 5–20 мкг/кг вологої ваги [10]. У плаценті жінок, які палять під час вагітності, рівень Cd вищий, ніж у жінок, які не палять [9]. Водночас, плацентарна передача Cd обмежена. Концентрація Cd у пуповинній крові новонародженого у середньо-

му на 40–50% нижча, ніж у крові матері [3]. Трансплациентарний транспорт Cd мінімізується у нормальній здоровій плаценті, ймовірно, шляхом зв'язування Cd з МТ. Плацентарне накопичення Cd у людей та експериментальних тварин може опосередковуватися транспортом Cd через плацентарний DMT1 та TRPV6 [13], що може побічно впливати на плід.

Гостра інтоксикація переважно виникає при вдиханні випарів у промислових умовах. Зазвичай між експозицією та появою симптомів проходить прихований період 4–12 годин. При важкій інтоксикації у пацієнтів розвивається респіраторний дистрес-синдром через гострий пневмоніт та набряк легенів, а також дихальна недостатність, яка може прогресувати до смерті через 3–7 днів [15]. Симптоми розвиваються, коли пари CdO досягають концентрації 200–500 мкг Cd/m<sup>3</sup> [8]. Концентрації вище 1 мкг/m<sup>3</sup> у повітрі протягом 8 годин призводять до гострого хімічного пневмоніту [15], а смерть настає приблизно при 5 мкг Cd/m<sup>3</sup> за 8-годинну експозицію. Аутопсійні гістологічні дослідження виявляють застійні явища з внутрішньоальвеолярними крововиливами, метаплазією клітин, що вистилають альвеоли, та фібринозними внутрішньоальвеолярними ексудатами. Вдихання Cd у концентраціях 5–20 мкг/m<sup>3</sup> протягом 50–120 хв викликає набряк легенів у щурів та кроликів [15].

Гостра кадмієва інтоксикація може виникнути внаслідок впливу сильно забрудненого пилу, їжі чи напоїв. Печінка є основним органом-мішенню після гострого прийому Cd, а гепатотоксичність Cd є основною причиною гострої летальності від Cd [3]. Симптоми починаються майже відразу і включають слиновиділення, нудоту, блювоту, діарею та біль у животі [15]. У випадках смертельної інтоксикації перші симптоми супроводжуються або шоком через втрату рідини та смертю протягом 24 годин, або гострою нирковою недостатністю, пригніченням діяльності серця і легенів, ураженням печінки та смертю через 7–14 днів [15]. При розтинах виявляють набряк легенів, плевральні випоти та асцит, а також геморагічний некроз органів у шлунково-кишковому тракті [15]. Пошкодження підшлункової залози також спричиняло непереносимість глюкози [15]. Пероральний прийом сполук Cd викликає десквамацію епітелію та некроз слизової оболонки шлунку та кишечнику разом із дистрофічними змінами печінки, серця та нирок [15]. У нелетальних випадках відновлення після гострого отруєння відбувається швидко і повністю. Кількість поглиненого Cd, ймовірно, значно обмежується через стимуляцію блювоти та, як наслідок, транзиторної присутності Cd у шлунково-кишковому тракті.

На відміну від гострого отруєння Cd, аутопсійні дослідження у людей з хронічним впливом Cd в низьких дозах (CLCE) показали, що навантаження Cd відрізняється між органами [3]. Нещодавні оцінки свідчать, що нирки та печінка разом містять приблизно 85% Cd в організмі, а понад 60% Cd виявлено у нирках людей у віці 30–60 років [2, 3]. В модельних системах малих ссавців нирки також є основним сайтом локалізації кадмію [6]. На основі розрахунків Cd-навантаження в органах відповідно до віку 160 померлих жителів Токіо, було оцінено біологічний період напіввиведення Cd в організмі [16], який склав 13,4 років, у

печінці – 6,2 року, та в нирках – 17,6 років, але з великими індивідуальними варіаціями. Різний розподіл Cd у різних органах та дуже тривалий біологічний період напіввиведення Cd у корі нирки може пояснити підвищену чутливість кори нирок до Cd, а також підвищену частоту хронічних захворювань нирок у населення під впливом CLCE (наприклад, внаслідок куріння) або розвиток термінальної стадії ниркової недостатності [17]. Встановлено, що вплив Cd збільшує ризик смертності. Це було продемонстровано у проспективних когортних дослідженнях [17, 18], які показали більший ризик смерті у зв'язку з експозицією Cd. Варто відзначити, що в дослідженнях не було жодних ознак захворювання нирок, що свідчить про те, що збільшенню смертності сприяло спричинене Cd пошкодження інших органів.

Встановлено, що нирки є одним з основних сайтів локалізації Cd в організмі [6], а також основним органом-мішенню, який зазнає токсичної дії металу [19]. Внаслідок тенденції Cd накопичуватися в епітеліальних клітинах проксимальних канальців (ПК), нирки зазвичай є основним депо Cd в організмі [20]. По суті, нирка є “вартовим впливу Cd” [17]. Cd токсичний не тільки для клітин ПК, але також для клубочків та дистальних канальців [10]. Вважають, що має місце наступний сценарій, який пояснює хронічну нефротоксичність, опосередковану Cd. Після потрапляння в системний кровотік Cd спочатку виявляється в плазмі крові, або у вигляді слабкозв'язаних комплексів з такими молекулами, як альбумін, амінокислоти або сульфгідрильні сполуки, глутатіон або цистеїн; або у вигляді міцних комплексів із специфічними білками, що зв'язують метал, такими як низькомолекулярний білок металотіонеїн (МТ) [2]. Кадмій, який зв'язується з компонентами плазми з низькою спорідненістю, може дисоціювати та зв'язуватися з іншими молекулами, мішенями на клітинних поверхнях, а також проникати у клітини [3]. Комплекс Cd-МТ недоступний для поглинання більшістю тканин, але може поглинатися епітелієм ПК [17]. Cd у плазмі спочатку транспортується до печінки, де поглинається [21], й індукуює синтез МТ, які ефективно зв'язують та секвеструють Cd, тим самим буферизуючи його токсичні ефекти. Невелика частина МТ повільно вивільняється з печінки у плазму крові, через відмирання гепатоцитів, у яких компартменталізований Cd, що спричинено або нормальним життєвим циклом гепатоцитів, або внаслідок їхнього пошкодження кадмієм. Було показано, що при тривалому впливі, або через тривалі проміжки часу після одноразового впливу рівень Cd спочатку є найвищим у печінці, а потім поступово зростає в нирках [17]. Найсильніші докази того, що основне джерело ниркового Cd при хронічній експозиції Cd, походять від печінкового Cd, який транспортується у формі комплексів Cd-МТ у плазмі крові, були надані Chan et al. [22] при пересадці печінки щурів, які зазнали впливу Cd, контрольним щурам. Рівень Cd та МТ у печінці щурів-реципієнтів знижувався (106 та 1503 мкг/г, відповідно) з часом після операції. Водночас, нирковий рівень Cd та МТ з часом помітно підвищувався (відповідно 195 та 1468 мкг/г), і більша частина Cd у нирках була зв'язана з МТ [22].

Циркулюючий у крові Cd фільтрується нирковими клубочками завдяки невеликій молекулярній масі

комплексів Cd, і переважно інтерналізується сегментом S1 ПК, оскільки цей сегмент клітин ПК містить апікальні транспортери, метаболізуючі ферменти і рецептори як вільного Cd<sup>2+</sup>, так і комплексованих форм Cd<sup>2+</sup> [3]. Як і інші низькомолекулярні білки, МТ реабсорбуються з первинної сечі в клітини ниркових ПК за допомогою ендцитозу, опосередкованого рецепторами мегаліну/кубіліну (RME) [10]. Лише тоді, коли навантаження Cd є значним і/або починає виникати стійке пошкодження нирок, екскреція Cd із сечею значно збільшується [20].

Навіть незважаючи на те, що комплекс Cd-МТ є нетоксичним, його накопичення в клітинах ПК з часом може спричинити пошкодження нирок. Безперервний катаболізм ендцитованого комплексу Cd-МТ має місце в культурі клітин ПК, де Cd-МТ потрапляє до лізосом [23]. Комплекс Cd-МТ розщеплюється в лізосомах і вивільнюється в цитозоль за допомогою лізосомного транспорту, опосередкованого транспортером дивалентних металів DMT1 [24], і зв'язується з новоутвореними МТ у клітинах каналіців.

В культурах ниркових клітин цитотоксичність комплексів Cd-МТ значно менша порівняно з CdCl<sub>2</sub>, що пояснюється меншим поглинанням та накопиченням Cd із Cd-МТ, ніж із CdCl<sub>2</sub> [10]. Той факт, що зв'язаний у комплексах Cd демонструє меншу токсичність, дозволяє використовувати певні хелатори, здатні зв'язувати кадмій, такі як поліфеноли, зокрема, похідні кавової кислоти [21], антоціани [25], для зменшення токсичного впливу металу на організм.

Таким чином, було висловлено гіпотезу, що нефротоксичність Cd зумовлена накопиченням неорганічного Cd, а не Cd-МТ [26]. Однак, дослідження з МТ-нульовими мишами довели, що синтез МТ у тканині ниркових каналіців захищає нирки від токсичності Cd, а у МТ-нульових мишей, де не утворюється комплекс Cd-МТ, Cd також може опосередковувати нефротоксичність [10]. Дослідження з використанням мишей, нокаутних за МТ, також показали, що миші з нульовими МТ накопичують у нирках значно нижчі рівні Cd (10 мкг/г вологої маси), ніж контрольні миші (140 мкг/г), тим самим показуючи важливість МТ для транспортування Cd до нирки та накопичення в цій тканині [17]. Використовуючи розчини Cd<sup>2+</sup> або Cd-МТ, було продемонстровано, що в клітинах ПК Cd і Cd-МТ можуть досягати однакових рівнів токсичності, хоча в різні моменти часу (12 год для Cd і 72 год для Cd-МТ), швидше за все, тому що внутрішньоклітинний транспорт Cd-МТ до лізосом затримує розвиток токсичності [2]. Експерименти з хронічними підшкірними ін'єкціями Cd у мишей з дефіцитом транспорту, опосередкованого DMT1 [13], або нирковим мегаліном/кубіліном [27] свідчать про важливу роль RME у токсичності для ниркових ПК.

Патологічне ураження ПК складається з початкового апоптозу або некрозу каналіцевих клітин, залежно від ступеня клітинного пошкодження та дегенерації. При хронічному впливі пошкодження прогресує до інтерстиціального запалення [28], фіброзу нирок та ниркової недостатності [19]. Найбільш ранніми проявами каналіцевої токсичності є збільшення екскреції низькомолекулярних білків, таких як β<sub>2</sub>-мікроглобулін, ретинол-зв'язувальний білок, МТ тощо [17].

Все більша кількість досліджень свідчить, що індукована Cd ниркова токсичність пов'язана з апоптозом у клітинах проксимальних каналіців [19]. Зокрема, в процесі активації апоптозу внаслідок дії Cd залучені такі шляхи, як шлях, опосередкований мітохондріями та каспазами; опосередкований стресом сигнали реакції розгорнутих білків (UPR) в ендоплазматичному ретикуліумі (ER), та активація вивільнення Ca з ER через рецептор, зв'язаний з білком G, і фосфоліпазу C (GPCR-PLC); а також, гіперакумуляція p53 [19]. Встановлена роль кадмію у перемиканні процесів апоптозу-аутофагії-некрозу в тканинах [17, 19, 21].

Під впливом Cd збільшується екскреція з сечею маркерів цитолізу, таких як лізосомний фермент N-ацетилглюкозамінідаза (NAG) [3]. Канальцева протеїнурія може прогресувати до пошкодження клубочків із зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), як це було продемонстровано в дослідженнях працівників, які зазнавали впливу кадмію під час виробництва [17]. Нещодавні дослідження в популяціях, що зазнали впливу навколишнього середовища, свідчать про те, що зниження ШКФ і кліренсу креатиніну, а також підвищення креатиніну сироватки крові може відбуватися при таких же дозах Cd, як і пошкодження каналіців [4]. Наявність у сечі більших за розміром білків, таких як альбумін або трансферин, пояснюється пошкодженням клубочків. Але ці білки також фільтруються непошкодженим клубочком і реабсорбуються через RME [19]. Дослідження *in vitro* в культивованих гломерулярних клітинах мезангіальних щурів показують, що Cd індукує протоонкоген c-fos та кіназозалежний шлях MAPK та інгібує як зовнішній, так і внутрішній сигналінг апоптозу, що може сприяти виживанню клітин та гіперпроліферації мезангіальних клітин при певних формах гломерулонефриту [2].

Також були отримані епізодичні докази хронічної токсичності кадмію для дистальних частин нефрону (зменшення екскреції калікреїну з сечею), як у піддослідних тварин після CLCE, так і у працівників, які зазнали впливу Cd [10]. Ураження нирок може в подальшому прогресувати до хронічних захворювань нирок з альбумінурією у населення з низьким рівнем експозиції Cd, наприклад, курців, або навіть до термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) [17, 29]. Підвищений ризик ТСНН спостерігався на незначних рівнях впливу в усіх осіб, які проживають у забруднених Cd районах поблизу акумуляторних заводів [3]. Також встановлено, що Cd може посилювати негативні ефекти діабетичної нефропатії [17].

**Висновки.** На основі аналізу сучасної літератури, а також власних досліджень авторів, можна зробити висновок, що нирки є органом-мішенню при впливі кадмію. Параметри ниркової активності чутливо реагують вже за незначної експозиції металу. Подальші зусилля дослідників повинні бути спрямовані на встановлення закономірностей хронічного впливу низьких доз кадмію (CLCE), які присутні у навколишньому середовищі у сайтах промислового забруднення.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується систематизувати множинні ефекти хронічного низькодозового впливу кадмію на печінку, остеогенез та гемопоез тварин і людини.

## Література

1. Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009;238(3):192-200. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.015.
2. Himeno S, Aoshima K, editors. *Cadmium toxicity: new aspects in human disease, rice contamination, and cytotoxicity*. Singapore: Springer Singapore; 2019. 190 p. DOI: 10.1007/978-981-13-3630-0.
3. Thévenod F, Petering D, Templeton DM, Lee WK, Hartwig A, editors. *Cadmium Interaction with Animal Cells*. Witten, Germany: Springer International Publishing; 2018. 125 p. DOI: 10.1007/978-3-319-89623-6.
4. Eom SY, Yim DH, Huang M, Park CH, Kim GB, Yu SD, et al. Copper-zinc imbalance induces kidney tubule damage and oxidative stress in a population exposed to chronic environmental cadmium. *International archives of occupational and environmental health*. 2020;93(3):337-344. DOI: 10.1007/s00420-019-01490-9.
5. Zoller H, Weiss G, Theurl I, Koch RO, Vogel W, Obrist P, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1412-1419. DOI: 10.1053/gast.2001.24033.
6. Zemlianyi OA. Deiaki osoblyvosti vyvedennia kadmiiu z ekskretsiamy laboratornykh shchuriv v umovakh eksperymentu. *Biologichnyi Visnyk Melitopolskoho derzhavnogo pedahohichnoho universytetu imeni Bohdana Khmelnytskoho*. 2014;4(3):55-69. [in Ukrainian].
7. Đukić-Čosić D, Baralić K, Javorac D, Djordjević AB, Bulat Z. An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *Current Opinion in Toxicology*. 2020;19:56-62. DOI: 10.1016/j.cotox.2019.12.002.
8. ATSDR. *Toxicological Profile for Cadmium*. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Humans; 2008. 487 p.
9. Qamar W, Altamimi MA, Rehman MU, Ali N, Imam F, Alanazi FE. Toxicological interaction between tobacco smoke toxicants cadmium and nicotine: An in-vitro investigation. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(8):4201-4209. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.015.
10. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Statement on tolerable weekly intake for cadmium. *EFSA Journal*. 2011;9(2):1975. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.1975.
11. Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009;238(3):201-208. DOI: 10.1016/j.taap.2009.04.020.
12. Sigel A, Sigel H, Sigel RKO, editors. *Cadmium: from toxicity to essentiality*. New York, London: Springer; 2013. Chapter 14, Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs; p. 415-490. DOI: 10.1007/978-94-007-5179-8.
13. Ohta H, Ohba K. Involvement of metal transporters in the intestinal uptake of cadmium. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2020;45(9):539-548. DOI: 10.2131/jts.45.539.
14. Vahter M, Akesson A, Liden C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environmental research*. 2007;104(1):85-95. DOI: 10.1016/j.envres.2006.08.003.
15. World Health Organization. *Cadmium: environmental aspects*. WHO; 1992. 101 p.
16. Sugita M, Tsuchiya K. Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. *Environmental research*. 1995;68(1):31-37. DOI: 10.1006/enrs.1995.1005.
17. Satarug S, C Gobe G, A Vesey D, Phelps KR. Cadmium and lead exposure, nephrotoxicity, and mortality. *Toxics*. 2020;8(4):86. DOI: 10.3390/toxics8040086.
18. Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among US adults. *Environmental health perspectives*. 2009;117(2):190-196. DOI: 10.1289/ehp.11236.
19. Seiichihiro H, Keiko A. *Cadmium Toxicity*. Singapore: Springer; 2019. Chapter 4, Novel mechanisms of cadmium-induced toxicity in renal cells; p. 153-162. DOI: 10.1007/978-981-13-3630-0\_12.
20. Jain RB. Cadmium and kidney function: Concentrations, variabilities, and associations across various stages of glomerular function. *Environmental Pollution*. 2020;256:113361. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113361.
21. Hao R, Li F, Song X, Tan X, Sun-Waterhouse D, Li D. Caffeic acid phenethyl ester against cadmium induced toxicity mediated by CircRNA modulates autophagy in HepG2 cells. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2020;197:110610. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110610.
22. Chan HM, Zhu LF, Zhong R, Grant D, Goyer RA, Cherian MG. Nephrotoxicity in rats following liver transplantation from cadmium-exposed rats. *Toxicology and applied pharmacology*. 1993;123(1):89-96. DOI: 10.1006/taap.1993.1225.
23. Wolff NA, Lee WK, Thévenod F. Role of Arf1 in endosomal trafficking of protein-metal complexes and cadmium-metallothionein-1 toxicity in kidney proximal tubule cells. *Toxicology letters*. 2011;203(3):210-218. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.03.014.
24. Abouhamed M, Wolff NA, Lee WK, Smith CP, Thévenod F. Knockdown of endosomal/lysosomal divalent metal transporter 1 by RNA interference prevents cadmium-metallothionein-1 cytotoxicity in renal proximal tubule cells. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007;293(3):705-712. DOI: 10.1152/ajprenal.00198.2007.
25. Landi M, Shemet SA, Fedenko VS, editors. *Metal toxicity in higher plants*. NY, USA: Nova Science Publishers; 2020. Chapter, Metal/metalloid-induced accumulation of phenolic compounds in plants. p. 67-116. DOI: 10.1006/taap.1993.1225.
26. Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009;238(3):215-220. DOI: 10.1016/j.taap.2009.03.026.
27. Fels J, Scharner B, Zarbock R, Zavala Guevara IP, Lee WK, Barbier OC, et al. Cadmium complexed with  $\beta$ 2-microglobulin, albumin and lipocalin-2 rather than metallothionein cause megalin:cubilin dependent toxicity of the renal proximal tubule. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(10):2379. DOI: 10.3390/ijms20102379.
28. Hossein-Khannazer N, Azizi G, Eslami S, Alhassan MH, Fayyaz F, Hosseinzadeh R, et al. The effects of cadmium exposure in the induction of inflammation. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2020;42(1):1-8. DOI: 10.1080/08923973.2019.1697284.
29. Sugita M, Tsuchiya K. Estimation of variation among individuals of biological half-time of cadmium calculated from accumulation data. *Environmental research*. 1995;68(1):31-37. DOI: 10.1006/enrs.1995.1005.

### ХРОНІЧНИЙ НИЗЬКОДОЗОВИЙ ВПЛИВ КАДМІЮ: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО МЕХАНІЗМІВ НАДХОДЖЕННЯ CD В ОРГАНІЗМ І НЕФРОТОКСИЧНИХ ЕФЕКТИВ МЕТАЛУ

Земляний О. А., Данільченко А. К., Євтушенко Т. В., Писаревська І. А., Бойко О., Письменецька І. Ю., Шемет С. А.

**Резюме.** Вступ. Сполуки кадмію (Cd) мають високу токсичність, і спричиняють численні порушення фізіологічних процесів організму. Водночас, шляхи надходження Cd в організм, а також адаптивна роль сечовивідної системи потребують подальших досліджень з метою створення засобів посилення толерантності організмів до дії металу. Мета дослідження – узагальнення та інтегрування сучасних відомостей про шляхи надходження та ефекти Cd на організм тварин та людини, систематичний аналіз нових даних щодо механізмів токсичності Cd в тканинах, органах та системах органів з урахуванням небезпеки пролонгованого в часі хронічного впливу незначних доз Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE). Проведено аналіз сучасної літератури щодо основних шляхів надходження Cd в організм тварин і людини: 1) респіраторний; 2) через шлунково-кишковий тракт; 3) через плаценту. Показано, що на даний час відбулася зміна парадигми у розумінні впливу Cd на здоров'я людини: актуальною проблемою є не тільки гостре отруєння сполуками Cd, скільки хронічний, протягом десятиліть, низькорівневий вплив Cd (CLCE), що вже зараз впливає на значну частину населення світу. Зроблено акцент на ролі сечовивідної системи в акумуляції і виведенні Cd з організму. Розглянуто клітинні й молекулярні механізми

впливу кадмію на нирки, а також фактори, що впливають на відмінності у чутливості організмів до Cd, зокрема, різна інтенсивність синтезу молекулярних транспортерів DMT1, ZIP14, TRPV6 в умовах дефіциту заліза в організмі. Систематизовано використання поширених маркерів нефротоксичності, вплив на клітини проксимальних канальців, швидкість клуб очкової фільтрації, зміни у процесах клітинного сигналіну і роль апоптозу в реакції організму на токсичну дію кадмію. На основі аналізу сучасної літератури, а також власних досліджень авторів, зроблено *висновок*, що сечовивідна система є основною мішенню при впливі кадмію, а параметри її функціонування є інформативними маркерами кадмієвої інтоксикації, оскільки чутливо реагують вже на незначні дози металу, що дозволяє обґрунтувати нові шляхи підвищення резистентності організму людини до хронічної експозиції низькими дозами кадмію. Подальші зусилля дослідників повинні бути спрямовані на встановлення закономірностей хронічного CLCE, які присутні у навколишньому середовищі у сайтах промислового забруднення. Використання маркерів нефротоксичності забезпечує можливість неруйнівного виявлення ознак інтоксикації організму кадмієм на ранніх етапах і своєчасного початку лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** кадмій (Cd), хронічний низькодозовий вплив кадмію (CLCE), нефротоксичність, нирки, проксимальні канальці (ПК), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), мікроглобулінурія, металотіонеїн (MT), стресовий сигналінг.

### CHRONIC LOW CD EXPOSURE: NOVEL MECHANISMS OF CADMIUM UPTAKE AND NEPHROTOXIC EFFECTS

Zemlianyi O. A., Danilchenko A. K., Yevtushenko T. V., Pisarevskaya I. A., Boyko O., Pismenetska I. Y., Shemet S. A.

**Abstract. Introduction.** Cadmium (Cd) compounds are highly toxic and cause numerous disorders of various physiological processes in the body. Therefore, the Cd uptake by the body, as well as the adaptive role of the urinary system require further studies to develop means of increasing Cd tolerance. The **purpose** of the study was to summarize and integrate current information on the routes of Cd uptake, and its effects on animals and humans, and systematically analyze the new data on the mechanisms of Cd toxicity in tissues, organs and organ systems, taking into account the hazards of prolonged "Chronic Low Cd Exposure" (CLCE). **The analysis** of the recent literature concerning the major ways of Cd entrance into animal and human body **was carried out**, i.e. via: 1) respiratory tract; 2) gastrointestinal tract; 3) placenta. It was demonstrated that the paradigm in understanding the impact of Cd on human health has now changed: the most relevant problems are not caused by an acute poisoning with Cd compounds; but rather by chronic, during decades, low-level exposure to Cd (CLCE), which already affects a large part of the population worldwide. Emphasis is placed on the role of the urinary system in the accumulation and excretion of Cd from the body. Cellular and molecular mechanisms of cadmium effect on kidneys, as well as factors influencing differences in the sensitivity to Cd, in particular, variations in synthesis of molecular transporters DMT1, ZIP14, TRPV6 in conditions of iron deficiency in the body are reviewed. The use of common markers of nephrotoxicity, Cd effect on the cells of the proximal tubules, the glomerular filtration rate, the changes in cell signaling and the role of apoptosis in the response to the toxic effects of cadmium are systematized. Based on the analysis of modern literature, as well as our own studies, **we can conclude that** the urinary system is the primary target of Cd impact. Parameters of kidney function are informative markers of Cd intoxication, as they react sensitively to small doses of the metal, thus enabling search of the ways to increase resistance to chronic low Cd exposure. Further efforts of researchers should be aimed at establishing the effects of CLCE in the environment at the sites of industrial pollution. The use of nephrotoxicity markers enables non-destructive detection of cadmium intoxication at the early stages, allowing the timely beginning of treatment and prevention measures.

**Keywords:** cadmium (Cd), Chronic Low-Dose Cadmium Exposure (CLCE), nephrotoxicity, kidney, proximal tubules (PT), glomerular filtration rate (GFR), microglobulinuria, metallothionein (MT), stress signaling.

#### ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zemlianyi O. A.: 0000-0002-8604-5642 <sup>BDF</sup>

Danilchenko A. K.: 0000-0002-1324-021X <sup>B</sup>

Yevtushenko T. V.: 0000-0003-2825-8137 <sup>E</sup>

Pisarevskaya I. A.: 0000-0003-3193-3893 <sup>E</sup>

Boyko O.: 0000-0001-9898-9010 <sup>A</sup>

Pismenetska I. Y.: 0000-0002-5223-0903 <sup>C</sup>

Shemet S. A.: 0000-0002-5917-3892 <sup>BD</sup>

#### Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів в даній статті.

Адреса для кореспонденції

Земляний Олександр Анатолійович

Дніпровській державний медичний університет

Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9

Тел.: +380634179062

E-mail: alex.dnipro@i.ua

**A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Небесна З. М.

Стаття надійшла 10.02.2021 року

Стаття прийнята до друку 16.08.2021 року