

DOI: 10.26693/jmbs06.05.394

УДК 57.084.1+599.323.45

Земляний О. А.<sup>1</sup>, Герасимчук П. Г.<sup>2</sup>, Зайцев Л. О.<sup>2</sup>,  
Міончинський Д. О.<sup>2</sup>, Харченко О. І.<sup>2</sup>, Самойленко І. І.<sup>2</sup>,  
Алексєєнко В. В.<sup>2</sup>, Шемет С. А.<sup>3</sup>

## МНОЖИННІ ЕФЕКТИ ХРОНІЧНОГО НИЗЬКОДОЗОВОГО ВПЛИВУ КАДМІЮ НА ПЕЧІНКУ, ОСТЕОГЕНЕЗ ТА ГЕМОПОЕЗ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

<sup>1</sup>Дніпровській державний медичний університет, Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Дніпровській медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

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

Солі кадмію (Cd) за токсичністю належать до двадцяти найбільш небезпечних для тварин сполук. При цьому на сьогоднішній день відбувається зміна парадигми у дослідженнях впливу кадмію: на відміну від гострих ефектів інтоксикації, все більшу вагу і практичну релевантність набуває вивчення пролонгованого в часі хронічного впливу незначних доз Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE), що може мати місце в реальних умовах навколишнього середовища техногенно забруднених регіонів. При тому, що ранні зміни у нирках і маркерні параметри сечовивідної системи за дії Cd досліджуються достатньо активно, ефекти металу на інші органи і системи організму досліджені недостатньо.

*Метою* даного огляду було проаналізувати множинні ефекти Cd на функцію печінки, остеогенез, гематопоез і гемостаз у тварин і людини. Систематизовано захисні механізми, які дозволяють зменшити акумуляцію Cd у гепатоцитах порівняно з нирковими клітинами, зокрема, роль клітинних транспортів іонів біогенних металів в цьому процесі.

*Результати.* З урахуванням ролі печінки у хелатуванні і депонуванні Cd у вигляді комплексів з металотіонеїнами, а також на основі досліджень інших Cd-зв'язувальних молекул (глутатіону, поліфенолів, антоціанів) очевидним є значний потенціал хелаторних і антиоксидантних гепатопротекторів для зменшення негативних ефектів Cd на організм. Розглянуто як прямі ефекти Cd на остеогенез і метаболізм Ca, так і опосередковані – завдяки токсичному впливу на остеобласти і остеокласти. Зокрема, наведено сучасні дані щодо ролі кадмію у виникненні ендемічного захворювання Ітай-Ітай в Японії. Особливу небезпеку й віддалені тривалі наслідки вплив Cd має в організмі дітей. Наведено огляд сучасних даних з впливу Cd кровотворну систему у тваринних моделях.

*Висновок.* На основі проаналізованих даних зроблено висновок, що з'ясування дії кадмію на гемопоез і гемостаз є перспективним напрямком подальших досліджень хронічного пролонгованого впливу Cd.

**Ключові слова:** хронічний низькодозовий вплив кадмію (CLCE), гепатотоксичність, остеогенез, гемопоез, гемостаз.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Біологічні основи морфогенезу органів під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № держ. реєстрації 0118U006635.

**Вступ.** Глобальна значимість токсичності сполук кадмію (Cd) для здоров'я населення неухильно зростає. Інтенсивна промислова і сільськогосподарська діяльність посилює надходження Cd до навколишнього середовища. Cd входить в число 20 найбільш небезпечних речовин [1]. Водночас, нещодавно відбулася зміна парадигми щодо актуальності впливу різних доз Cd. На відміну від рідкісних випадків гострої кадмієвої інтоксикації, реальною проблемою для населення в XXI столітті є хронічний, низькодозовий (в концентраціях, які незначно перевищують встановлені гранично допустимі концентрації металу в навколишньому середовищі) вплив Cd (CLCE). Доведено [2], що на сьогоднішній день CLCE стало реальною загрозою для здоров'я майже 10% населення світу. CLCE пошкоджує численні фізіологічні процеси у людей і тварин, викликаючи нефротоксичність, остеопороз, нейротоксичність, генотоксичність, тератогенність, ендокринні та репродуктивні порушення [3, 4].

Печінка є основним метаболічним органом детоксикації Cd в організмі, однак транспортери металів та молекулярні механізми, які беруть участь у поглинанні Cd печінкою, потребують подальших досліджень. На відміну від відносно добре дослідженого хронічного впливу Cd на сечовивідну систему [4], менш дослідженим, але водночас дуже актуальним залишається зв'язок між порушеннями у печінці й нирках і процесами остеогенезу, а також вплив Cd на гемопоез і гемостаз людини і тварин.

**Мета дослідження** – систематичний аналіз сучасних даних щодо ефектів Cd на процеси

остеогенезу, гемопоезу і гемостазу тварин та людини, з акцентом на небезпечність пролонгованого в часі хронічного впливу невисоких доз Cd.

**Результати дослідження.** Вміст Cd у печінці людини коливається в межах 1,5–8 мкг/г сухої ваги залежно від віку, статі, впливу навколишнього середовища тощо, що в 10–20 разів нижче, ніж у нирках [5]. Це пояснюється наступною послідовністю хронічного впливу Cd на організм. Після надходження в кровообіг Cd в плазмі крові зв'язується з такими молекулами, як альбумін, амінокислоти або сульфгідрильні сполуки, глутатіон або цистеїн. Ці комплекси можуть дисоціювати та зв'язуватися з іншими молекулами, клітинними поверхнями, а також проникати у клітини [4, 6]. Cd у плазмі спочатку транспортується до печінки, де поглинається [2] й індукує синтез металотіонеїнів (MT) – низькомолекулярних білків, які специфічно й ефективно зв'язують Cd, тим самим зменшуючи вплив його іонів на організм. В подальшому невелика частина кадмію повільно вивільняється з депонованих комплексів Cd-MT печінки у плазму крові, через відмирання гепатоцитів, у яких компартменталізований Cd. 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 [2]. Докази того, що основним джерелом Cd при хронічній експозиції металу є печінка, були отримані Chan et al. [7] при пересадці печінки щурів, які зазнали впливу Cd, контрольним щурам. Рівень Cd та MT у печінці щурів-реципієнтів знижувався після операції, водночас, рівень Cd та MT у нирках з часом підвищувався.

Зручною модельною системою дослідження гепатотоксичності є клітинні культури гепатоцитів людини, на яких було продемонстровано два можливі шляхи поглинання Cd: один – для вільної (іонної) форми Cd ( $Cd^{2+}$ ), а інший – для складної форми  $Cd^{2+}$  [8, 9]. Як правило,  $Cd^{2+}$  поглинається тими ж транспортерами металів, які переносять фізіологічно важливі метали, зокрема  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  та  $Cu^{2+}$  [10]. Серед цих транспортерів слід відзначити DMT-1, який слабо виражений у печінці [11]. Транспортери металів сімейства білків, подібних до Zrt/Irt, такі як ZIP8 та ZIP14 [11], також експресуються в печінці. Однак локалізація та клітинна орієнтація цих транспортерів у клітинах печінки не встановлена. Багато повідомлень свідчать про поглинання  $Cd^{2+}$  кальцієвими каналами в клітинах печінки, однак, хоча для печінки як органу встановлена експресія транскриптів Ca-каналів типу L, для ізольованих гепатоцитів це нехарактерно [5].

Дослідження *in vitro* показали, що комплекс Cd з металотіонеїном (Cd-MT) надходить у клітини печінки шляхом рецептор-опосередкованого ендочи-

тозу [12]. Однак, Sabolic I. et al. продемонстрували [13], що Cd-MT не поглинається гепатоцитами щурів *in vivo*. Швидше за все, Cd-MT потрапляє у клітини Купфера шляхом ендочитозу, що може призвести до вивільнення різних цитокінів, включаючи інтерлейкін 6 (IL-6) та фактор некрозу пухлини-а (TNF-а) [8].

У гризунів Cd виявляє гепатотоксичність після хронічного впливу, однак, гепатотоксичність виражена набагато менше, ніж нефротоксичність [2]. Незначний рівень морфологічних та функціональних змін, пов'язаних з хронічною гепатотоксичністю Cd, можуть бути обумовлені вираженою індукцією MT та GSH у печінці [9], які хелатують і тим самим інактивують Cd, відповідно запобігаючи розвитку окислювальному стресу [14]. Більш того, і Cd-зв'язаний MT, і GSH можуть вивільнитися у кров і жовч за допомогою ABC2-опосередкованої екскреції Cd-GSH та вивільнення Cd-MT у кровотік внаслідок екзоцитозу чи некрозу [5]. На основі останніх досліджень [15], обговорюється роль утворення АФК у хронічній гепатотоксичності (та канцерогенезі) під час тривалого впливу Cd у низьких дозах. Адаптаційні механізми, включаючи індукцію MT, GSH та клітинних антиоксидантів, можуть зменшувати окислювальний стрес, викликаний Cd [16].

Таким чином, печінка має великий потенціал щодо детоксикації Cd, а також здатність індукувати антиоксидантні системи та виводити комплекси Cd у кров і жовч. Це може пояснити нижчий вміст Cd у печінці порівняно з нирками, і менший рівень її пошкодження за умов хронічного впливу Cd. Однак, не можна виключити, що під час хронічного впливу Cd також відбуваються тонкі зміни функції печінки, які не завжди супроводжуються змінами у пов'язаних з печінкою біомаркерах. Так, нещодавно було показано посилення гепатотоксичності й можливість розвитку гепатокарциноми за умов пролонгованої дії металу [17]. Також досліджували статистичні зв'язки між Cd у сечі та циркулюючими антиоксидантами у крові мешканців США в межах дослідження NHANES III [18]. Рівень циркуляції таких антиоксидантних маркерів переважно контролюється печінкою. Було виявлено зворотну залежність між рівнем Cd у сечі та рівнем циркулюючих антиоксидантних маркерів у крові. Таким чином, ці ефекти можуть бути опосередковано пов'язані з окислювальними ефектами Cd у печінці, і деякі з цих параметрів можуть бути корисними як біомаркери Cd для токсичності печінки в майбутньому. Такий механізм дії Cd відкриває перспективи пошуку ефективних гепатопротекторів, оскільки показано, що речовини, які є антиоксидантами і хелаторами, зокрема, фенольні сполуки [19],

антоціани [20], потенційно можуть знижувати негативні ефекти Cd на організм [21].

Взаємозв'язок між токсичністю Cd та порушеннями остеогенезу був вперше описаний у Японії в 1950-х роках, коли у людей, що живуть у районі басейну річки Цзіньзу, почали розвиватися множинні переломи кісток, сильний біль у кістках та вади розвитку довгих кісток. Переломи відбувалися переважно у літніх жінок із поєднаної патологією у вигляді остеомалачії, остеопорозу, ниркової дисфункції та утворення ниркових каменів – синдрому, який став відомий як хвороба Ітай-Ітай [3]. Було виявлено, що інтоксикація через відносно високі концентрації Cd пояснюється промисловими відходами, що скидалися в річку після видобутку цинку. При хворобі Ітай-Ітай Cd у концентраціях, що зустрічаються в довкіллі, порушує нирковий транспорт кальцію та фосфатів, а також дію парацитоподібних гормонів та вітаміну D, принаймні частково, через порушення функції нирок із пошкодженням та загибеллю клітин (переважно, проксимальних каналців), а також через гальмування та/або знижену експресію епітеліальних кальцієвих каналів (TRPV5) та ко-транспортерів Na-фосфату (SLC34A1) [10]. При цьому часто відбувається надлишкова екскреція кальцію із сечею. Таким чином, ймовірно, що зміни скелета пов'язані з нирковим синдромом Фанконі [3].

Але проблеми зі зменшенням щільності кісткової тканини, пригніченням видовження та зростання частоти переломів кісток були зареєстровані і у популяціях, які зазнали дії набагато нижчих рівнів Cd, ніж пацієнти з Ітай-Ітай [22]. Епідеміологічні дані свідчать, що крім нирок, кісткова тканина також є основним органом-мішенню токсичності Cd у людини. Sughis із співав. [23] виявили, що навіть у маленьких дітей низький рівень впливу Cd у навколишньому середовищі пов'язаний з ознаками резорбції кістки, що свідчить про прямий остеотоксичний ефект із збільшенням кальційурії. Ці висновки можуть мати клінічне значення, коли ці популяції досягають старшого віку.

Експериментальні дослідження також дозволили дати відповідь на питання, чи можуть наднизькі концентрації Cd у раціоні, які не пошкоджують нирки, негативно вплинути на скелет, безпосередньо впливаючи на кісткові тканини. Ogoshi із співавт. [24] повідомляли про зниження механічної міцності кісток у щурів уже після 4 тижнів впливу 5 або 10 мкг Cd/мл у питній воді. Інші дослідження на щурах, проведені для моделювання CLCE у людини [25], показали, що Cd впливає на мінеральний склад, що призводить до ослаблення механічних властивостей кісток, і що ці процеси відбуваються до настання зрілості скелета. Гостре або хронічне введення Cd з відповідним збільшенням Cd у кро-

ві, збільшує екскрецію кальцію у гризунів задовго до початку пошкодження нирок, що призводить до аміноацидурії та протеїнурії [2].

Експерименти *in vitro* на культурах клітин підтверджують ці дослідження *in vivo*. У лінії клітин, подібних до остеобластів миші, MC3T3-E1, дія 0,1–1 мкМ Cd знижувала активність клітинної лужної фосфатази, що є маркером диференціації остеобластів [26]. Більш того, підвищення концентрації понад 1 мкМ Cd збільшувало секрецію простагландину E2 клітинами MC3T3-E1, що могло стимулювати утворення та активацію остеокластів та призводити до опосередкованої остеокластами кісткової резорбції [27, 28]. Ці ефекти однозначно можуть викликати порушення нормального балансу між утворенням та резорбцією кісткової тканини. Крім того, було показано, що Cd у концентраціях 10–100 нМ стимулює утворення та підсилення активності остеокластоподібних багатоядерних клітин з попередників у культурах кісткового мозку [5]. Деякі з негативних ефектів Cd на кісткову тканину можуть бути викликані підвищеним окислювальним стресом [5]. Крім того, дослідження з використанням мікроматриць експресії генів і моделювання на мишах з нокаутом генів показали, що Cd індукуює MT1 і MT2 для захисту клітин, але також стимулює демінералізацію кісток за допомогою fos-незалежного, але src- та p38-залежного MAPK-шляху, що включає активацію остеокластів, які призводять до розпаду кісткового матриксу [3].

Нещодавно було продемонстровано поглинання низьких мікромолярних концентрацій Cd у клітинах MG-63, подібних до остеобластів людини та клітинах MC3T3-E1 миші [5, 29]. Дослідження показали, що поглинання Cd та цитотоксичність опосередковуються транзиторними потенційними рецепторними каналами 7 (TRPM7), пов'язаними з рецепторами, хоча проникність TRPM7 для Cd є слабкою. Автори також припустили, що дефіцит  $Ca^{2+}$  або  $Mg^{2+}$ , які переважно транспортуються TRPM7 [27], може посилити поглинання Cd в клітинах остеобластів.

Зниження концентрації гемоглобіну та гематокриту під впливом Cd є одними з перших ознак токсичності Cd [30]. Введення Fe покращує ці показники, що підтверджує зниження абсорбції Fe у шлунково-кишковому тракті за дії Cd [31]. Подальші експериментальні дослідження на культурах клітин, що продукують еритропоетин (ЕПО) у щурів [31], та в популяціях людей з хворобою Ітай-Ітай [3] засвідчили, що в розвитку анемії, викликаній Cd, беруть участь три основні фактори: гемоліз, дефіцит Fe і ураження нирок. Гемоліз може виникати на ранніх стадіях впливу Cd. Дефіцит Fe виникає через конкуренцію Cd з Fe за всмоктування в кишечнику [10]. Однак, разом з анемією часто

спостерігається збільшення вмісту Fe в організмі у випадках парентерального впливу Cd або хвороби Ітай-Ітай, що може бути обумовлено збільшенням рівня Fe внаслідок гемолізу, недостатнього еритропоезу та надмірного виробництва феритину в печінці, спричиненого Cd-залежним інтерлейкіном-6 [32]. Ниркова анемія спостерігається на останній стадії хронічної, важкої інтоксикації Cd, такої як хвороба Ітай-Ітай [3]. Cd пригнічує вироблення ниркового ЕПО шляхом прямого впливу, накопичення токсичних концентрацій Fe в тканинах нирок та руйнування клітин, що продукують ЕПО [33].

Встановлено, що хронічний вплив Cd спричиняє зміни в системі гемостазу, хоча кількість досліджень щодо цих аспектів дії металу є недостатньою. Хронічний вплив Cd на мишей пригнічував клітинно-опосередкований імунітет та спричиняв порушення гемостазу [21]. Вплив Cd на щурів також збільшував агрегацію тромбоцитів [34]. Хронічне пероральне введення Cd скорочувало протромбінний час та активований частковий тромбoplastинний час [34]. Білок C та антитромбін

також знижувалися у плазмі щурів після впливу Cd, але на кількість тромбоцитів це не впливало [35]. Таким чином, дослідження на тваринах показують, що хронічна токсичність Cd викликає стан гіперкоагуляції і тим самим збільшує ризик тромбозу.

На основі сучасних даних літератури, слід відзначити, що дія Cd в організмі тварин і людини викликає низку негативних ефектів, які на початковому етапі проявляються на рівні сечовивідної системи, однак хронічна дія металу пригнічує велику кількість метаболічних процесів організму, зокрема, роботу печінки, остеогенез і гемопоез. Водночас останні аспекти досліджені недостатньо.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** На основі проаналізованих даних, наведених в цьому огляді, можна зробити висновок, що низькодозовий хронічний вплив кадмію спричиняє численні негативні ефекти в організмі людини й тварин. З'ясування дії кадмію на гемопоез і гемостаз є перспективним напрямком подальших досліджень хронічного пролонгованого впливу Cd.

## References

1. ATSDR. *Toxicological Profile for Cadmium*. US Department of Health and Humans Services. Public Health Service, Centres for Diseases Control, Atlanta, GA. 2008.
2. Thévenod F, Petering D, Templeton DM, Lee WK, Hartwig A, Eds. *Cadmium Interaction with Animal Cells*. Springer International Publishing; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-89623-6
3. Himeno S, Aoshima K, Eds. *Cadmium toxicity: new aspects in human disease, rice contamination, and cytotoxicity*. Springer; 2019. doi: 10.1007/978-981-13-3630-0
4. Zemlianyi O. A. Deiaki osoblyvosti vyvedennia kadmiuu z ekskretsiamy laboratornykh shchuriv v umovakh eksperymentu. *Biologichnyi Visnyk Melitopolskoho derzhavnoho pedagogichnoho universytetu imeni Bohdana Khmelnytskoho*. 2014; 4(3): 55-69. [Ukrainian]
5. Thévenod F, Lee WK. Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs. *Met Ions Life Sci*. 2013; 11: 415-90. PMID: 23430781. doi: 10.1007/978-94-007-5179-8\_14
6. Rikans LE, Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013; 14(2): 110-117. doi: 10.1002/(SICI)1099-0461(2000)14:2<110::AID-JBT7>3.0.CO;2-J
7. Chan HM, Zhu LF, Zhong R, Grant D, Goyer RA, Cherian MG. Nephrotoxicity in rats following liver transplantation from cadmium-exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993; 123(1): 89-96. PMID: 8236266. doi: 10.1006/taap.1993.1225
8. Renu K, Chakraborty R, Haritha M, Rajeshwari K, Famurewa AC, Madhyastha H, et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) induced hepatotoxicity - A review. *Chemosphere*. 2021; 271: 129735. PMID: 33736223. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735
9. Pham TND, Segui JA, Fortin C, Campbell PG, Denizeau F, Jumarie C. Cadmium uptake in rat hepatocytes in relation to speciation and to complexation with metallothionein and albumin. *J Cell Physiol*. 2004; 201(2): 320-330. PMID: 15334666. doi: 10.1002/jcp.20063
10. Ohta H, Ohba K. Involvement of metal transporters in the intestinal uptake of cadmium. *J Toxicol Sci*. 2020; 45(9): 539-548. PMID: 32879253. doi: 10.2131/jts.45.539
11. Fujishiro H, Okugaki S, Kubota K, Fujiyama T, Miyataka H, Himeno S. The role of ZIP8 down-regulation in cadmium-resistant metallothionein-null cells. *J Appl Toxicol*. 2009; 29(5): 367-373. PMID: 19194888. doi: 10.1002/jat.1419
12. Hao Q, Hong SH, Maret W. Lipid raft-dependent endocytosis of metallothionein in HepG2 cells. *J Cell Physiol*. 2007; 210(2): 428-435. PMID: 17111383. doi: 10.1002/jcp.20874
13. Sabolic I, Ljubojevic M, Herak-Kramberger CM, Brown D. Cd-MT causes endocytosis of brush-border transporters in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Dec; 283(6): F1389-402. PMID: 12426237. doi: 10.1152/ajprenal.00066.2002

14. Sabolić I, Breljak D, Škarica M, Herak-Kramberger CM. Role of metallothionein in cadmium traffic and toxicity in kidneys and other mammalian organs. *Biometals*. 2010; 23(5): 897-926. PMID: 20549307. doi: 10.1007/s10534-010-9351-z
15. Đukić-Čosić D, Baralić K, Javorac D, Djordjevic AB, Bulat Z. An overview of molecular mechanisms in cadmium toxicity. *Curr Opin Toxicol*. 2020; 19: 56-62. doi: 10.1016/j.cotox.2019.12.002
16. Abu-El-Zahab HS, Hamza RZ, Montaser MM, El-Mahdi MM, Al-Harathi WA. Antioxidant, antiapoptotic, antigenotoxic, and hepatic ameliorative effects of L-carnitine and selenium on cadmium-induced hepatotoxicity and alterations in liver cell structure in male mice. *Ecotoxicol Environment*. 2019; 173: 419-428. PMID: 30798185. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.02.041
17. Xu Y, Mu W, Li J, Ba Q, Wang H. Chronic cadmium exposure at environmental-relevant level accelerates the development of hepatotoxicity to hepatocarcinogenesis. *Sci Total Environment*. 2021; 783: 146958. PMID: 33866181. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146958
18. Lee DH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs Jr DR. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environment Health Perspect*. 2016; 114(3): 350-35. PMID: 16507456. PMID: PMC1392227. doi: 10.1289/ehp.8518
19. Mężyńska M, Brzóska MM. Review of polyphenol-rich products as potential protective and therapeutic factors against cadmium hepatotoxicity. *J Appl Toxicol*. 2019; 39(1): 117-145. PMID: 30216481. doi: 10.1002/jat.3709
20. Fedenko VS, Shemet SA, Guidi L, Landi M. Metal/metalloid-induced accumulation of phenolic compounds in plants. 67-116. In: *Metal toxicity in higher plants*. Eds by Landi M, Shemet SA, Fedenko VS. Nova Science Publishers; 2020.
21. Ashour TH. Preventative effects of caffeic acid phenyl ester on cadmium intoxication induced hematological and blood coagulation disturbances and hepatorenal damage in rats. *ISRN Hematol*. 2014; 2014: 764754. PMID: 25006475. PMID: PMC4003892. doi: 10.1155/2014/764754
22. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biometals*. 2004; 17(5): 493-498. PMID: 15688852. doi: 10.1023/B:BIOM.0000045727.76054.f3
23. Sughis M, Penders J, Haufroid V, Nemery B, Nawrot TS. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2011; 10(1): 1-6. PMID: 22151692. PMID: PMC3248365. doi: 10.1186/1476-069X-10-104
24. Ogoshi K, Moriyama T, Nanzai Y. Decrease in the mechanical strength of bones of rats administered cadmium. *Arch Toxicol*. 1983; 63(4): 320-324. PMID: 2764720. doi: 10.1007/BF00278646
25. Brzóska MM. Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol*. 2012; 32(1): 34-44. PMID: 21264883. doi: 10.1002/jat.1632
26. Ou L, Wang H, Wu Z, Wang P, Yang L, Li X, et al. Effects of cadmium on osteoblast cell line: Exportin 1 accumulation, p-JNK activation, DNA damage and cell apoptosis. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 208: 111668. PMID: 33396178. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111668
27. Ma Y, Ran D, Shi X, Zhao H, Liu Z. Cadmium toxicity: A role in bone cell function and teeth development. *Sci Total Environ*. 2021; 2021: 144646. PMID: 33485206. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144646
28. He S, Zhuo L, Cao Y, Liu G, Zhao H, Song R, et al. Effect of cadmium on osteoclast differentiation during bone injury in female mice. *Environ Toxicol*. 2020; 35(4): 487-494. PMID: 31793751. doi: 10.1002/tox.22884
29. Vanlaeys A, Fouquet G, Kischel P, Hague F, Pasco-Brassart S, Lefebvre T, et al. Cadmium exposure enhances cell migration and invasion through modulated TRPM7 channel expression. *Arch Toxicol*. 2020; 94(3): 735-747. PMID: 32080757. doi: 10.1007/s00204-020-02674-w
30. WHO. *Cadmium: environmental aspects*. World Health Organization; 1992.
31. 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. *Gastroenterol*. 2001; 120(6): 1412-1419. PMID: 11313311. doi: 10.1053/gast.2001.24033
32. Hill A, Gailer J. Linking molecular targets of Cd in the bloodstream to organ-based adverse health effects. *J Inorg Biochem*. 2020; 216: 111279. PMID: 33413916. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111279
33. Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicol Sci*. 2011; 122(1): 198-210. PMID: 21540277. doi: 10.1093/toxsci/kfr100
34. Arbi S, Oberholzer HM, Van Rooy MJ, Venter C, Bester MJ. Effects of chronic exposure to mercury and cadmium alone and in combination on the coagulation system of Sprague-Dawley rats. *Ultrastruct Pathol*. 2017; 41(4): 275-283. PMID: 28617098. doi: 10.1080/01913123.2017.1327909
35. Koçak M, Akçıl E. The effects of chronic cadmium toxicity on the hemostatic system. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006; 35(6): 411-416. PMID: 17565233. doi: 10.1159/000102047

УДК 57.084.1+599.323.45

**МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО ВЛИЯНИЯ КАДМИЯ НА ПЕЧЕНЬ, ОСТЕОГЕНЕЗ И ГЕМОПОЭЗ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА****Земляной А. А., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О., Миончинский Д. О., Харченко А. И., Самойленко И. И., Алексеенко В. В., Шемет С. А.**

**Резюме.** Соли кадмия (Cd) по токсичности относятся к двадцати наиболее опасным для животных соединениям. При этом на сегодняшний день происходит смена парадигмы в исследованиях влияния кадмия: в отличие от острых эффектов интоксикации, все больший вес и практическую релевантность приобретает изучение пролонгированного во времени хронического воздействия небольших доз Cd (англ. «Chronic Low Cd Exposure», CLCE), что может иметь место в реальных условиях окружающей среды техногенно загрязненных регионов. При том, что ранние изменения в почках и маркерные параметры мочевыводящей системы под действием Cd исследуются достаточно активно, эффекты металла на другие органы и системы организма исследованы недостаточно.

**Целью** данного обзора было проанализировать множественные эффекты Cd на функцию печени, остеогенез, гематопоза и гемостаз у животных и человека. Систематизированы защитные механизмы, которые позволяют уменьшить аккумуляцию Cd в гепатоцитах в сравнении с почечными клетками, в частности роль клеточных транспортеров ионов биогенных металлов в этом процессе.

**Результаты.** С учетом роли печени в хелатировании и депонировании Cd в виде комплексов с металlothioneинами, а также на основе исследований других Cd-связывающих молекул (глутатиона, полифенолов, антоцианов) очевиден значительный потенциал хелаторных и антиоксидантных гепатопротекторов для уменьшения негативных эффектов Cd на организм. Рассмотрены как прямые эффекты Cd на остеогенез и метаболизм Cd, так и косвенные - благодаря токсическому воздействию на остеобласты и остеокласты. В частности, приведены современные данные о роли кадмия в возникновении эндемического заболевания Итай-Итай в Японии. Особую опасность и отдаленные долгосрочные последствия влияние Cd имеет в организме детей. Приведен обзор современных данных по влиянию Cd на кроветворную систему в животных моделях.

**Заключение.** На основе проанализированных данных сделан вывод, что выяснение действия кадмия на гематопоз и гемостаз является перспективным направлением дальнейших исследований хронического пролонгированного воздействия Cd.

**Ключевые слова:** хронический низкодозовое влияние кадмия (CLCE), гепатотоксичность, остеогенез, гематопоз, гемостаз.

UDC 57.084.1+599.323.45

**Multiple Effects of Chronic Low-Dose Cadmium Exposure on the Liver, Osteogenesis, and Hematopoiesis in Animals and Humans****Zemlianyi O. A., Gerasymchuk P. G., Zaitsev L. O., Mionchynsky D. O., Kharchenko O. I., Samoilenko I. I., Alekseenko V. V., Shemet S. A.**

**Abstract.** Cadmium salts are among the TOP-20 of the most dangerous compounds for animals in terms of toxicity. At the same time, today there is a paradigm shift in the studies of cadmium effects: in contrast to the acute effects of intoxication, more importance and practical relevance is attained by studying the continued chronic exposure to small cadmium doses (Chronic Low Cd Exposure) which can take place in real environmental conditions of industrially polluted regions and already impacts about 10% of the world population. While the early changes in kidneys and marker parameters of the urinary system under the action of cadmium are being studied quite actively, cadmium effects on other organs and systems in the body are insufficiently investigated.

**The purpose of the study** was to analyse the multiple effects of cadmium on liver function, osteogenesis, haematopoiesis, and haemostasis in animals and humans. Protective mechanisms that reduce cadmium accumulation in hepatocytes compared to renal cells, in particular, the role of cellular transporters of biogenic metal ions ( $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ), are systematized.

**Results and discussion.** Cadmium mostly uses divalent metal transporter 1 and Zrt/Irt-like transporters, such as ZIP8 and ZIP14. Given the role of liver in the chelation and deposition of cadmium in the form of complexes with metallothioneins and glutathione, the significant potential of chelating and antioxidant hepatoprotectants to reduce negative effects is suggested. The role of exogenous chemical chelators and antioxidants in detoxifying cadmium is supported by the studies of other cadmium-binding molecules (glutathione, polyphenols, anthocyanins). Both direct effects of cadmium on the osteogenesis and calcium metabolism, and indirect effects on osteoblasts and osteoclasts are considered. In particular, current data on cadmium role in

the development of endemic disease Itai-Itai in Japan is discussed. Notably, cadmium effect in children has a special hazards and long-term consequences. Data on cadmium role in interfering Ca<sup>2+</sup> metabolism, particularly its effects on epithelial calcium channels (TRPV5) and Na-phosphate co-transporters (SLC34A1) are summarized.

**Conclusion.** Current data suggest that chronic effects of cadmium in ultra-low concentrations upon the osteogenesis are even more evident than in renal system. A review of current data on cadmium effects upon the hematopoietic system in animal models is presented. The earliest studies found relation between cadmium and haemoglobin decrease, which could be mediated by interfering with intracellular Fe traffic, and effects on erythropoietin synthesis. Cadmium affected haemostasis and increased platelet aggregation. Animal studies suggest that chronic cadmium toxicity leads to hypercoagulation and increases the risks of thrombosis. Based on the summarized data, it is concluded that the investigating cadmium effects on hematopoiesis and hemostasis is a promising area for further studies of chronic low-dose cadmium exposure.

**Keywords:** chronic low-dose cadmium exposure, hepatotoxicity, osteogenesis, haematopoiesis, haemostasis.

**ORCID and contributionship:**

Olexandr A. Zemlianyi : 0000-0002-8604-5642 <sup>B,D,F</sup>

Petro G. Gerasimchuk : 0000-0001-9698-1912 <sup>A,E</sup>

Leonid A. Zaitsev : 0000-0002-0840-729x <sup>B</sup>

Denis A. Mionchynsky : 0000-0002-9482-2560 <sup>B</sup>

Alexander I. Kharchenko: 0000-0003-0514-1374 <sup>C</sup>

Iryna I. Samoilenko : 0000-0002-6644-6588 <sup>F</sup>

Vadim V. Alekseenko : 0000-0002-7944-4602 <sup>C,F</sup>

Sergiy A. Shemet : 0000-0002-5917-3892 <sup>B,D</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

**CORRESPONDING AUTHOR:**

**Oleksandr A. Zemlianyi**

Dnipro State Medical University,  
Medical Biology, Pharmacognosy and Botany Department  
9, Vernadsky Str., office 51, Dnipro 49044, Ukraine  
tel: +380634179062, e-mail: alex.dnipro@i.ua

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 02.09.2021 р.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*