

vari/tematicheskii-filosofskii-slo-var.html (in Russian).

2. Kasian V.I. Filosofiia: navchalnyi posibnyk [Philosophy : Manual]. 5-thed. Kyiv : Znannia ; 2008 : 348 p. (in Russian).

3. Naselenie Ukrainy. Schetchik naseleniya Ukrainy [Population of Ukraine. Population's Counter of Ukraine]. URL : <http://countymeters.info/ru/Ukraine> (in Russian).

4. RudenkoYe. Sotsiolog Libanova : Liudyna, yaka zupynyti viinu, otrymaie velychezni devidy [Sociologist Libanova: A Person Who Will Stop the War Will Obtain the Huge Dividends]. URL : <http://www.pravda.com.ua/articles/2017/10/9/7157716/> (in Ukrainian).

5. Chto ubivaet Ukrainu [What Kills Ukraine]. URL : <http://nbnews.com.ua/ru/tema/99063/> (in Russian)

6. Demohrafichna sytuatsiia v Ukraini u 2014 rotsi [Demographic Situation in Ukraine in 2014]. URL : [http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ\\_new1/2015/dem\\_sit\\_2014.pdf](http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2015/dem_sit_2014.pdf) (in Ukrainian).

7. Libanova E. V Ukraini demohrafichniy potentsial vycherpano [The Demographic Potential is Exhausted in Ukraine]. URL : <http://rcrs.sumdu.edu.ua/all-news/231-50.html> (in Ukrainian).

8. Berdnyk O.V., Polka N.S. and Rudnytska O.P. Otsinka "yakosti naselennia" v systemi hromadskoho zdorovia [Assessment of "Population Quality" in the System of Public Health]. In : Zdorovialudyny : teoriia i praktyka : mater. konf. [Human's Health: Theory and Practice : Mater. Conf.]. Sumy, Ukraine ; 2017 : 22-24 (in Ukrainian).

9. Shafranskyi V.V. (ed.) ; Ministry of Health of Ukraine ; SI "Ukrainian Institute of Strategic Research". Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselennia, sanitarno-epidemichnu situatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy ohorony zdorovia Ukrainy [Annual Report on the State of Population's Health, Sanitary-and-Epidemiological Situation and Results of the Health Protection System Activity in Ukraine. 2015]. Kyiv ; 2016 : 452 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 12.12.2017

## IMBALANCE OF MICRO- AND MACROELEMENTS IN THE ORGANS OF THE IMMUNE SYSTEM UNDER EXPOSURE TO CADMIUM CHLORIDE AND CADMIUM SULFIDE NANOPARTICLES (experimental study)

Апыхтина О.Л., Козлов К.Р.

### ДИСБАЛАНС МІКРО- І МАКРОЕЛЕМЕНТІВ В ОРГАНАХ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВИ ЕКСПОЗИЦІЇ ХЛОРИДОМ КАДМІЮ ТА НАНОЧАСТИНКАМИ СУЛЬФІДУ КАДМІЮ (експериментальне дослідження)

АПЫХТИНА О.Л., КОЗЛОВ К.П.

ДУ «Інститут медицини праці  
НАМН України», м. Київ

УДК [546.48'131+221.1-168] :  
[612.12:559.323.4] : 57.084

**Ключові слова:** наночастинки,  
кадмій, токсичність, тимус,  
селезінка, мідь, цинк, селен.

ДИСБАЛАНС МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПОЗИЦИИ ХЛОРИДОМ КАДМИЯ И НАНОЧАСТИЦАМИ СУЛЬФИДА КАДМИЯ (экспериментальное исследование)

Апыхтина А.Л., Козлов К.П.

ГУ «Институт медицины труда АМН Украины», г. Киев

Внедрение НЧ соединений кадмия в производство обуславливает необходимость изучения механизма их действия как на клеточном уровне, так и на уровне органов и систем, определения биомаркеров их влияния, особенно по сравнению с ионной формой.

**Целью** исследования была сравнительная оценка содержания микро- и макроэлементов в селезенке и тимусе опытных животных после экспозиции хлоридом кадмия и НЧ сульфида кадмия.

**Материалы и методы исследования.** Исследования проводились на крысах-самцах половозрелого возраста линии Вистар весом 160-180 г, которым внутривенно вводили  $CdCl_2$  и НЧ CdS размером 4-6 нм, 9-11 нм в дозе 0,08 мг/кг/сут в пересчете на кадмий.

Токсические эффекты оценивали после 30 введений (1,5 месяца), 60 введений (3 месяца) и через 1,5 месяца после прекращения экспозиции. Исследование содержания макро- и микроэлементов проводили методом рентген-флуоресцентной спектроскопии.

**Результаты исследований.** В селезенке и тимусе крыс исследовательских групп регистрировалось повышенное содержание кадмия и изменение содержания макро- и микроэлементов по сравнению с контрольной группой животных. В селезенке более интенсивно накапливался кадмий после экспозиции НЧ CdS, особенно большого размера, по сравнению с ионной формой –  $CdCl_2$ . Накопление кадмия сопровождалось ростом уровня меди и снижением содержания железа, цинка, селена. Наименее выраженные нарушения уровня микроэлементов в селезенке регистрировались после экспозиции НЧ CdS размером 9-11 нм по сравнению с НЧ CdS размером 4-6 нм и  $CdCl_2$ . В тимусе наблюдалось значительное накопление кадмия, что сопровождалось ростом уровня меди, снижением уровня железа, цинка и селена.

Наиболее существенные изменения регистрировались у животных, получавших НЧ CdS (преимущественно большего размера), по сравнению с ионной формой  $CdCl_2$ . Интенсивное накопление кадмия и дисбаланс микроэлементов могут играть ведущую роль в реализации иммунотоксического действия соединений кадмия в нано- и ионной форме.

**Выводы.** Определение содержания кадмия, макро- и микроэлементов в селезенке и тимусе позволяет оценить особенности токсикокинетики этого металла в организме, предусмотреть патогенетические особенности реализации его токсических эффектов, особенно отдаленные последствия, а также исследовать особенности патогенеза его иммунотоксического действия.

**Ключевые слова:** наночастицы, кадмий, токсичность, тимус, селезенка, медь, цинк, селен.

© Апыхтіна О.Л., Козлов К.П. СТАТТЯ, 2018

№ 1 2018 ENVIRONMENT & HEALTH 8

**IMBALANCE OF MICRO- AND MACROELEMENTS IN THE ORGANS OF THE IMMUNE SYSTEM UNDER EXPOSURE TO CADMIUM CHLORIDE AND CADMIUM SULFIDE NANOPARTICLES (experimental study)**  
**Apykhtina O.L., Kozlov K.P.**

*State Institution "Institute for Occupational Health of NAMS of Ukraine", Kyiv*

The introduction of cadmium nanoparticles (NP) into production makes it necessary to study the mechanism of their action both at the cellular level and at the level of organs and systems, the determination of biomarkers of their effects, especially comparing to its ionic form.

**Objective.** We compared the content of micro- and macroelements in the spleen and thymus of experimental animals after exposure to cadmium sulfide NP and cadmium chloride.

**Materials and methods.** The study was conducted on mature male Wistar rats 160-180 g, intraperitoneally injected with CdS NP of 4-6 nm and 9-11 nm sizes as well as CdCl<sub>2</sub> in 0.08 mg/kg/day dose adjusted to cadmium. Toxic effects were evaluated after 30 injections (1.5 months), 60 injections (3 months) and in the post-exposure period (1.5 months after cessation of exposure).

The study of macro- and trace elements was carried out by X-ray fluorescence spectroscopy.

**Results.** In the spleen and thymus of experimental animals increase in cadmium content and changes

in the content of macro- and trace elements were registered in all groups comparing to the control group. In the spleen cadmium accumulated more intensively after exposure to the CdS NP, especially larger sizes, comparing to CdCl<sub>2</sub>. The accumulation of cadmium was accompanied by an increase in the level of copper and a decrease in the content of iron, zinc, and selenium. Less significant changes in the level of trace elements in the spleen was recorded after exposure to CdS NP 9-11 nm, comparing to CdS NP 4-6 nm and CdCl<sub>2</sub>. In the thymus, there was a significant accumulation of cadmium which was accompanied by an increase in the level of copper, a decrease in the level of iron, zinc and selenium. The most significant changes were recorded in animals exposed to low CdS NP 9-11 nm comparing to CdCl<sub>2</sub>. Intensive accumulation of cadmium and an imbalance of trace elements may play a leading role in the implementation of the immunotoxic activity of cadmium compounds in nano- and ionic forms.

**Conclusions.** Determination of the content of cadmium, macro- and microelements in the spleen and thymus allows to evaluate cadmium toxicokinetics in the body, predicting the pathogenetic features of its toxic effects, especially in the post-exposure period, as well as to study the pathogenesis of its immunotoxic action.

**Keywords:** nanoparticles, cadmium, toxicity, thymus, spleen, copper, zinc, selenium.

Впровадження НЧ сполук кадмію у виробництво зумовлює необхідність вивчення механізму їхньої дії як на клітинному рівні, так і на рівні органів і систем, визначення біомаркерів їхнього впливу, особливо порівняно з іонною формою [3].

Кадмієвмісні наноматеріали успішно застосовуються в оптичних та електронних пристроях [4]. Сульфід кадмію як напівпровідник р-типу використовується в електроніці, зокрема є активним середовищем у напівпровідникових лазерах, матеріалом для виготовлення фотоелементів, сонячних батарей, фото- і світлодіодів. Квантові точки на основі сполук кадмію можна використовувати в якості біологічних міток (маркерів), поєднуючи їх з певними білками [5].

Кадмій та його сполуки є глобальними забруднювачами довкілля. У разі надлишкового надходження до організму кадмій вражає нирки, печінку, репродуктивні органи, імунну, кісткову та нервову системи [6-8]. Загалом сполуки кадмію належать до високотоксичних речовин, характеризуються мутагенною та генотоксичною дією, мають високі кумулятивні властивості, проявляють канцерогенні ефекти [9, 10], що зумовлює, з одного боку, їх

обмежене використання, з іншого – контроль над небезпечними проявами на організм в умовах виробничого контакту, прогнозування ефектів та оцінку ризиків.

В основі імунотоксичної дії кадмію лежить порушення гомеостатичних механізмів у клітині, які зумовлені підвищеною продукцією активних форм кисню, пригніченням антиоксидантної системи, розвитком оксидативного стресу та стимуляцією ПОЛ, порушенням кальцієвого гомеостазу та сигнальних процесів, безпосередньою взаємодією кадмію з сульфгідрильними групами білків, що призводить до зміни активності ферментів, стимуляції апоптозу, конкурентних взаємозв'язків з есенціальними мікроелементами, зокрема міддю, селеном, цинком [11].

Результати експериментальних даних свідчать [12], що кадмій викликає ураження тимусу та спленомегалію. Зокрема, разове внутрішньочеревне введення 1,8 мг/кг хлориду кадмію самцям BALB-мишей призводило до значного збільшення рівня АФК у клітинах тимусу і селезінки з подальшим розвитком мітохондріальної деполаризації мембрани, активації каспаз-3 і до виснаження глутатіону,

вираженого пригніченням клітинної проліферативної відповіді. Морфологічні зміни характеризувалися кірковим виснаженням клітин у тимусі та збільшенням червоної пульпи, зменшенням білої пульпи селезінки.

Кадмій навіть у малих концентраціях за умов пренатальної експозиції може викликати довгострокові імунологічні порушення в організмі потомства [13, 14], які характеризувалися порушенням співвідношення В- і Т-лімфоцитів та їхніх субпопуляцій, а також зниженням продукції IL-2, IL-4, IFN-γ, призводили до зміни імунної відповіді організму на імунізацію вакциною *S. pneumoniae*.

У роботі [15] показано, що у досліді *in vitro* квантові точки CdSe/ZnS знижували життєздатність макрофагів, підвищували продукцію АФК, стимулювали апоптоз, знижували фагоцитарну активність та вивільнення TNF-α та IL-6; у досліді *in vivo* виявлено накопичення квантових точок в основних імунних органах мишей, зниження життєздатності лімфоцитів, підвищення продукції TNF-α та IL-6, а також зниження здатності до трансформації у відповідь на ліпополісахариди. Ці результати свідчать про те, що вплив квантових точок

CdSe/ZnS на організм може пригнічувати імунний захист від зовнішніх подразників та викликати підвищену сприйнятливість до інфекційних агентів.

Ohsawa M. [16] було встановлено, що імуностимуляція, включаючи індукцію аутоантитіл, є одним з основних імунотоксичних ефектів кадмію та пов'язана з активацією поліклональних В-клітин, що може здійснюватися опосередковано Т-клітинами, цитокінами, переважно типу 2, та розпізнаванням антигенів МНС-II клітинної поверхні.

Як відомо, макро- і мікроелементи беруть активну участь у

діяльності імунної системи, зокрема у процесах розвитку та диференціації імунних органів, регуляції імунної відповіді тощо. Зокрема, у дослідях на C57BL/6-мишах, яким до питної води додавали кадмій (50 ppm) протягом 3-х тижнів, було показано протекторну дію цинку [17].

Враховуючи наведені вище факти, оцінка накопичення кадмію в органах імунної системи за умов експозиції сполуками кадмію у нано- та іонній формі дасть змогу проаналізувати особливості його накопичення та перерозподілу в організмі, а також ступінь розвитку інтоксикації. Аналіз вмісту макро- і мікроелементів дозволить оцінити особливості патогенезу імунотоксичної дії та механізми її розвитку.

**Метою дослідження** була оцінка змін вмісту мікро- та макроелементів у тимусі і селезінці експериментальних тварин за умов експозиції НЧ сульфід кадмію різного розміру та хлоридом кадмію.

**Матеріали і методи дослідження.** У роботі використано сполуки кадмію у нано-

формі: НЧ сульфід кадмію (НЧ CdS) середнім розміром 4-6 нм і 9-11 нм та в іонній формі: хлорид кадмію (CdCl<sub>2</sub>), який добре розчинний у воді. НЧ сульфід кадмію отримували методом хімічного синтезу з використанням стабілізатора поліфосфату натрію (NaPO<sub>3</sub>)<sub>n</sub>. Розміри НЧ були встановлені методом електронної мікроскопії.

Дослідження проводили на щурах-самцях статевозрілого віку лінії Вістар вагою 160-180 г. Утримували тварин в умовах віварію на стандартизованому харчовому раціоні з вільним доступом до питної водогінної води. Щурів розподілено на 3 дослідні групи та контрольну. Дослідній групі 1 вводили НЧ CdS розміром 4-6 нм, 2-й – НЧ CdS розміром 9-11 нм, 3-й – CdCl<sub>2</sub>; контрольній групі вводили фізіологічний розчин. Досліджувані речовини вводили внутрішньочеревно щоденно 5 разів на тиждень (моделювання робочого тижня) у дозі 0,08 мг/кг у перерахунку на кадмій. Токсичні ефекти оцінювали після 30 введень (1,5 місяці), 60 введень (3 місяці) та за

Таблиця 1

**Вміст макро- і мікроелементів у селезінці експериментальних тварин (M±m, n=7)**

| Макро- і мікро-елемент | Період досліджень | Контрольна група | Дослідні групи           |                           |                         |
|------------------------|-------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                        |                   |                  | I – CdS <sub>nano1</sub> | II – CdS <sub>nano2</sub> | III – CdCl <sub>2</sub> |
| Кадмій, мкг/г          | 30 введень        | 0,28±0,03        | 4,44±0,41*~              | 8,42±0,66*#~              | 0,90±0,18*              |
|                        | 60 введень        | 0,28±0,02        | 4,81±0,47*~              | 10,85±1,22*#~             | 6,24±1,30*              |
|                        | ПЕП               | 0,27±0,02        | 10,17±0,93*~             | 11,65±1,39*~              | 7,69±0,48*              |
| Кальцій, мкг/г         | 30 введень        | 141,67±18,32     | 168,07±20,36             | 160,98±47,02              | 199,55±16,44            |
|                        | 60 введень        | 135,12±17,62     | 195,44±13,25*            | 226,01±39,60*             | 179,07±45,81            |
|                        | ПЕП               | 137,42±17,77     | 174,61±26,53             | 88,41±12,17*#             | 169,90±18,33            |
| Мідь, мкг/г            | 30 введень        | 0,56±0,10        | 0,73±0,04                | 0,67±0,06                 | 0,70±0,04               |
|                        | 60 введень        | 0,51±0,08        | 2,73±1,70*~              | 0,96±0,10*#               | 1,12±0,25*              |
|                        | ПЕП               | 0,54±0,09        | 0,86±0,06*               | 0,84±0,11*                | 0,87±0,06*              |
| Залізо, мкг/г          | 30 введень        | 302,28±40,32     | 153,42±21,07*            | 176,85±22,42*             | 108,73±17,31*           |
|                        | 60 введень        | 281,33±38,30     | 104,79±30,22*~           | 213,93±38,87#             | 186,71±32,57*           |
|                        | ПЕП               | 293,21±39,11     | 304,81±15,50~            | 288,97±13,90              | 204,44±15,47*           |
| Цинк, мкг/г            | 30 введень        | 13,70±1,55       | 8,94±0,58*               | 11,73±0,43                | 7,67±0,41*              |
|                        | 60 введень        | 12,96±1,47       | 8,41±0,43*~              | 11,72±1,14                | 13,48±2,23              |
|                        | ПЕП               | 13,29±1,50       | 10,82±0,45               | 11,92±0,49                | 8,92±0,22*              |
| Селен, мкг/г           | 30 введень        | 1,79±0,33        | 0,23±0,01*               | 0,29±0,03*                | 0,25±0,03*              |
|                        | 60 введень        | 1,76±0,32        | 0,36±0,14*               | 0,29±0,03*                | 0,35±0,05*              |
|                        | ПЕП               | 1,74±0,32        | 3,26±1,03~               | 1,09±0,09*#               | 0,87±0,05*              |

Примітки до таблиць 1 і 2:

\* – статично достовірні відмінності показників тварин дослідних груп від показників контрольної групи;  
# – статистично достовірні відмінності між показниками груп тварин, експонованих наночастинками сульфід кадмію різного розміру;

~ – статистично достовірні відмінності між показниками груп тварин, експонованих наночастинками сульфід кадмію та хлоридом кадмію; p<0,05.

1,5 місяці після припинення експозиції. Після закінчення дослідного періоду тварин знеживлювали методом декапітації та забирали внутрішні органи. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положень «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1985).

Дослідження вмісту макро- і мікроелементів проводили методом рентген-флуоресцентної спектроскопії (спектрометр енергій рентгенівського випромінювання СЕР-01). Перевагою методу є мінімальна пробопідготовка, яка полягає у висушуванні органів до сталої маси з подальшим пресуванням у таблетку. Одночасне вимірювання металів дозволяє отримати стабільне співвідношення у кількісному вмісті їх, що є особливо цінним, коли необхідно отримати результати для декількох елементів. Вимірювання проводили за струму трубки 63 еВ та напруги аноду 45 кВ. Спектр розшифровували програмним забезпеченням ElvaX. Подальшу статистичну обробку виконували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2003 та SPSS 21.0. Достовірність відмінностей між показниками оцінювали за U-

критерієм Манна-Уїтні.

Дослідження проведені у рамках НДР ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» «Наукове обґрунтування принципів, методів і показників експериментальної оцінки токсичності наночастинок і наноматеріалів (на прикладі наночастинок металів)» (№ д.р. 0113U001447) та «Дослідження особливостей токсичної дії наночастинок важких металів, пошук та обґрунтування засобів профілактики» (№ д.р. 0116U00497).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У селезінці та тимусі щурів дослідних груп реєструвалося збільшення вмісту кадмію та зміни вмісту макро- і мікроелементів порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1, 2).

Так, у селезінці тварин дослідних груп після 30 введення НЧ CdS розміром 4-6 нм вміст кадмію збільшувався у 15,8 разів, НЧ CdS розміром 9-11 нм – у 30,1 разів, CdCl<sub>2</sub> – у 3,2 рази; після 60 введення – відповідно у 17,7; 38,8 та 22,3 рази; у постекспозиційному – відповідно у 37,7, 43,1 та 28,5 разів. Таким чином, у селезінці більш інтенсивно накопичувався кадмій після введення НЧ CdS, особливо більшого розміру, порівняно з іонною формою – CdCl<sub>2</sub>.

Вміст кальцію у селезінці щурів, експонованих CdCl<sub>2</sub>, статистично достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи тварин в усіх періодах досліджень. У тварин після 60 введення НЧ CdS розміром 4-6 нм реєструвалося збільшення вмісту кальцію в 1,44 рази, а після експозиції НЧ CdS розміром 9-11 нм у другому періоді досліджень вміст кальцію перевищував показники контрольної групи в 1,67 рази, у постекспозиційному періоді був меншим в 1,37 рази.

Вміст заліза у селезінці щурів дослідних груп був статистично достовірно зниженим порівняно з показниками контрольної групи, причому у першому періоді досліджень найбільш інтенсивно за дії CdCl<sub>2</sub>, у другому періоді – за дії НЧ CdS розміром 4-6 нм. У постекспозиційному періоді зниження вмісту заліза реєструвалося лише у тварин, експонованих CdCl<sub>2</sub>.

Вміст міді у селезінці тварин дослідних груп у першому періоді досліджень не відрізнявся від контрольних значень, але у другому та у постекспозиційному періодах реєструвалося збільшення цього показника, особливо за умов експозиції НЧ CdS розміром 4-6 нм.

Вміст цинку у селезінці щурів статистично достовірно змен-

Таблиця 2

**Вміст макро- і мікроелементів у тимусі експериментальних тварин (M±m, n=7)**

| Макро- і мікро-елемент | Період досліджень | Контрольна група | Дослідні групи           |                           |                         |
|------------------------|-------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
|                        |                   |                  | I – CdS <sub>nano1</sub> | II – CdS <sub>nano2</sub> | III – CdCl <sub>2</sub> |
| Кадмій, мкг/г          | 30 введення       | 0,13±0,03        | 4,76±0,47*~              | 1,73±0,44*#~              | 0,46±0,18*              |
|                        | 60 введення       | 0,15±0,03        | 3,14±0,44*~              | 9,35±2,13*#~              | 4,12±0,49*              |
|                        | ПЕП               | 0,13±0,03        | 14,15±1,67*~             | 5,86±0,59*#               | 4,28±0,94*              |
| Кальцій, мкг/г         | 30 введення       | 144,75±11,91     | 193,92±44,64             | 137,92±27,85~             | 261,73±68,29*           |
|                        | 60 введення       | 162,11±13,34     | 195,02±11,19~            | 227,47±59,70~             | 132,35±15,11            |
|                        | ПЕП               | 144,75±11,91     | 154,94±19,67             | 161,23±23,71              | 199,94±37,21            |
| Мідь, мкг/г            | 30 введення       | 0,61±0,07        | 0,79±0,05~               | 1,01±0,22*                | 1,30±0,30*              |
|                        | 60 введення       | 0,68±0,08        | 0,81±0,08                | 0,70±0,07                 | 0,72±0,10               |
|                        | ПЕП               | 0,61±0,07        | 1,41±0,13*               | 0,82±0,05*#               | 0,98±0,13*              |
| Залізо, мкг/г          | 30 введення       | 19,48±3,13       | 15,87±1,49               | 10,05±1,60*#~             | 15,74±1,49              |
|                        | 60 введення       | 21,82±3,51       | 8,80±1,12*~              | 11,08±0,82*~              | 20,74±3,29              |
|                        | ПЕП               | 19,48±3,13       | 34,67±4,48*              | 12,70±1,10*#~             | 21,10±3,69              |
| Цинк, мкг/г            | 30 введення       | 10,38±0,60       | 8,92±0,78                | 5,93±0,47*#~              | 10,30±0,55              |
|                        | 60 введення       | 11,63±0,67       | 6,50±0,29*~              | 7,75±1,62*~               | 11,32±1,20              |
|                        | ПЕП               | 10,38±0,60       | 16,40±1,44*~             | 8,23±0,47*#               | 9,26±0,76               |
| Селен, мкг/г           | 30 введення       | 1,30±0,05        | 0,20±0,01*~              | 0,18±0,06*~               | 0,28±0,02*              |
|                        | 60 введення       | 1,46±0,06        | 0,13±0,02*~              | 1,15±0,97~                | 0,28±0,03*              |
|                        | ПЕП               | 1,30±0,05        | 1,68±0,17                | 0,78±0,05*#~              | 0,16±0,02*              |



шувався після 30 та 60 введень НЧ CdS розміром 4-6 нм, а також після введення введень CdCl<sub>2</sub> у першому та у постекспозиційному періодах.

У селезінці щурів усіх трьох дослідних груп у першому та другому періодах досліджень реєструвалося істотне статистично достовірне зменшення вмісту селену. У постекспозиційному періоді у тварин, експонованих НЧ CdS розміром 4-6 нм, вміст селену істотно підвищувався, в інших двох групах цей показник був меншим за контрольні значення.

Отже, накопичення кадмію у селезінці дослідних тварин супроводжувалося збільшенням рівня мікроелементів у селезінці реєструвалося після експозиції НЧ CdS розміром 9-11 нм порівняно з НЧ CdS розміром 4-6 нм та CdCl<sub>2</sub>.

У тимусі щурів дослідних груп реєструвалося значне накопичення кадмію. Так, після 30 введень НЧ CdS розміром 4-6 нм, НЧ розміром 9-11 нм та CdCl<sub>2</sub> вміст кадмію перевищував контрольні значення відповідно у 36,6, 13,3 та 3,5 рази; після 60 введень – відповідно у 20,9, 62,3 та 40,8 разів; у постекспозиційному періоді – відповідно у 111,5, 45,1 та 32,9 рази. Таким чином, на початкових стадіях розвитку інтоксикації, особливо у постекспозиційному періоді, накопичуються більш інтенсивно НЧ CdS меншого розміру, а найменше – CdCl<sub>2</sub>.

Вміст кальцію у тимусі щурів дослідних груп статистично достовірно відрізнявся від показників контрольної групи лише після 30 введень CdCl<sub>2</sub> (перевищував контрольні значення в 1,8 рази).

У тимусі експериментальних тварин спостерігалось накопичення міді у першому періоді

досліджень після введення НЧ CdS розміром 9-11 нм та CdCl<sub>2</sub>, у постекспозиційному періоді – в усіх дослідних групах (особливо після введення НЧ CdS меншого розміру).

Вміст заліза та цинку у тимусі тварин після експозиції НЧ CdS розміром 9-11 нм в усіх періодах досліджень був статистично достовірно нижчим за показники контрольної групи, після експозиції НЧ CdS розміром 4-6 нм у другому періоді спостерігалось зниження рівня заліза та цинку, а у постекспозиційному – їх зростання.

У тимусі щурів усіх дослідних груп реєструвалося істотне зниження рівня селену в усіх періодах досліджень за винятком групи тварин, яким вводили НЧ CdS розміром 4-6 нм у постекспозиційному періоді.

Таким чином, у тимусі дослідних тварин спостерігається істотне накопичення кадмію, що супроводжувалося зростанням рівня міді, зменшенням рівня заліза, цинку та селену. Найістотніші зміни реєструвалися у тварин, експонованих НЧ CdS (переважно більшого розміру), порівняно з іонною формою CdCl<sub>2</sub>.

Дисбаланс мікроелементів, який спостерігається у тимусі та селезінці експонованих тварин, може відігравати провідну роль у патогенезі імунотоксичної дії кадмію. Особливо важливим є дефіцит заліза, цинку та селену.

Як відомо, залізо виконує багато важливих функцій у клітині [18]. Воно необхідне для поділу та диференціації клітин, бере участь у регуляції факторів транскрипції цитокінів та розвитку клітинного імунітету. Залізо входить до складу каталази, цитохромів, пероксидази, дегідрогеназ, які беруть участь в окислювально-відновних реакціях та енергетичному обміні клітини. Також залізо є кофактором ферментних систем, які продукують пероксид водню та оксид азоту, що відіграють провідну роль у процесах фагоцитозу та знешкодження бактерій. У разі дефіциту заліза в організмі спостерігається зниження фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів та макрофагів, зниження активності природних кілерів, змінюється профіль експресії цитокінів лімфоцитами. Особливо чутливими

до нестачі заліза є Т-клітини тимусу: відбувається порушення процесів поділу та диференціації Т-лімфоцитів, зменшується їхня кількість та розвивається атрофія органу [19].

Цинк відіграє важливу роль в імунній системі: регулює проліферацію та диференціацію клітин; впливає на природні та адаптивні імунні клітини; виступає у ролі сигнальної молекули; бере участь у функціонуванні лімфоцитів, безпосередньо впливаючи на лімфопоез та секрецію цитокінів [20]. За дефіциту цинку спостерігаються атрофія тимусу, лімфопенія, порушення клітинно- та антилоопосередкованих імунних реакцій [21].

Селен бере участь у стимуляції утворення антитіл, взаємодії цитотоксичних Т-лімфоцитів та нормальних кілерів, у реалізації фагоцитозу, у реалізації противірусного та антибактеріального захисту організму; входить до складу селенопротеїнів, зокрема антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази, тіоредоксинредуктази), проявляє антиканцерогенну дію; стабілізує мембрани клітин від розвитку перекисного окислення ліпідів за умов розвитку оксидативного стресу [22]. Експериментальні дослідження показали високі імунопротекторні властивості селену під час моделювання кадмієвої інтоксикації [23].

### Висновки

1. Визначення вмісту кадмію, макро- і мікроелементів у селезінці та тимусі дозволяє оцінити особливості токсикокінетики цього металу в організмі, передбачити патогенетичні особливості реалізації його токсичних ефектів, особливо віддалені наслідки.

2. У селезінці більш інтенсивно накопичувався кадмій після експозиції НЧ CdS, особливо більшого розміру, порівняно з іонною формою – CdCl<sub>2</sub>. Накопичення кадмію супроводжувалося збільшенням рівня міді та зменшенням вмісту заліза, цинку, селену. Найменш виражені порушення рівня мікроелементів у селезінці реєструвалися після експозиції НЧ CdS розміром 9-11 нм порівняно з НЧ CdS розміром 4-6 нм та CdCl<sub>2</sub>.

3. У тимусі спостерігалось значне накопичення кадмію, що супроводжувалося збіль-

шенням рівня міді, зменшен-  
ням рівня заліза, цинку та селе-  
ну. Найістотніші зміни реестру-  
валися у тварин, експонованих  
НЧ CdS (переважно більшого  
розміру), порівняно з іонною  
формою CdCl<sub>2</sub>.

4. Інтенсивне накопичення  
кадмію та дисбаланс мікроеле-  
ментів може відігравати про-  
відну роль у реалізації імунो-  
токсичної дії сполук кадмію у  
нано- та іонній формі.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Трахтенберг І.М.,  
Дмитруха Н.М., Апіхтіна О.Л.  
Нанотоксикологія.  
Профілактична токсикологія та  
медична екологія. Вибрані  
лекції для вчених, лікарів та  
студентів / за ред. І.М. Трах-  
тенберга. Київ : Авіценна,  
2011. Вип. 11. С. 118-123.
2. Яворовський О.П.,  
Ткачишин В.С., Аруста-  
мян О.М., Костюченко А.М.,  
Солоха Н.В. Наночастинки і  
наноматеріали: будова, фізи-  
ко-хімічні і токсикологічні вла-  
стивості, вплив на організм  
працівників. *Довкілля та здо-  
ров'я*. 2016. № 3. С. 29-36.
3. Rzigalinski B.A., Strobl J.S.  
Cadmium-Containing  
Nanoparticles: Perspectives on  
Pharmacology and Toxicology of  
Quantum Dots. *Toxicology and  
Applied Pharmacology*. 2009.  
Vol. 238 (3). P. 280-288.
4. Liu L., Sun M., Li Q., Zhang H.,  
Alvarez P.J., Liu H., Chen W.  
Genotoxicity and Cytotoxicity of  
Cadmium Sulfide Nanomaterials  
to Mice: Comparison Between  
Nanorods and Nanodots.  
*Environmental Engineering  
Science*. 2014. Vol. 31 (7).  
P. 373-380.
5. Kozhevnikova N.S., Vorokh A.S.,  
Uritskaya A.A. Cadmium Sulfide  
Nanoparticles Prepared by  
Chemical Bath Deposition.  
*Russian Chemical Reviews*.  
2015. Vol. 84 (3). P. 225-250.
6. Jarup L., Berglund M.,  
Elinder C.G., Nordberg G.,  
Vahter M. Health Effects of  
Cadmium Exposure – a Review  
of the Literature and a Risk  
Estimate. *Scandinavian Journal  
of Work, Environment & Health*.  
1998. Vol. 1. P. 1-52.
7. Godt J., Scheidig F.,  
Grosse-Siestrup C., Esche V.,  
Brandenburg P., Reich A.,  
Groneberg D.A. The Toxicity of  
Cadmium and Resulting Hazards  
for Human Health. *Journal of  
Occupational Medicine and  
Toxicology*. 2006. Vol. 1. P. 22-28.

8. Akesson A., Barregard L.,  
Bergdahl I.A., Nordberg G.F.,  
Nordberg M., Skerfving S. Non-  
renal Effects and the Risk  
Assessment of Environmental  
Cadmium Exposure. *Environ-  
mental Health Perspectives*.  
2014. Vol. 122 (5). P. 431-438.

9. Liu Jie, Qu Wei, Ka-  
diiska M.B. Role of Oxidative  
Stress in Cadmium Toxicity and  
Carcinogenesis. *Toxicology and  
Applied Pharmacology*. 2009.  
Vol. 238 (3). P. 209-214.

10. Huff J., Lunn R.M., Waal-  
kes M.P., Tomatis L., Infante P.F.  
Cadmium-induced Cancers in  
Animals and in Humans. *Inter-  
national Journal of Occupational  
and Environmental Health*. 2007.  
Vol. 13 (2). P. 202-212.

11. Кудрин А.В., Громова О.А.  
Микроэлементы в онкологии.  
М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 544 с.

12. Pathak N., Khandelwal S.  
Role of Oxidative Stress and  
Apoptosis in Cadmium Induced  
Thymic Atrophy and  
Splenomegaly in Mice. *Toxicol.  
Lett*. 2007. Vol. 169 (2).  
P. 95-108.

13. Holaskova I., Elliott M.,  
Hanson M.L., Schafer R.,  
Barnett J.B. Prenatal Cadmium  
Exposure Produces Persistent  
Changes to Thymus and Spleen  
Cell Phenotypic Repertoire as  
Well as the Acquired Immune  
Response. *Toxicol Appl  
Pharmacol*. 2012. Vol. 265 (2).  
P. 181-189.

14. Hanson M.L., Holaskova I.,  
Elliott M., Brundage K.M.,  
Schafer R., Barnett J.B. Prenatal  
Cadmium Exposure Alters  
Postnatal Immune Cell  
Development and Function.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2012.  
Vol. 261 (2). P. 196-203.

15. Wang X., Tian J., Yong K.T.  
Immunotoxicity Assessment of  
CdSe/ZnS Quantum Dots in  
Macrophages, Lymphocytes and  
BALB/c Mice. *J. Nanobiotech-  
nology*. 2016. Vol. 14. P. 10.

16. Ohsawa M.. Heavy Metal-  
induced Immunotoxicity and its  
Mechanisms. *Yakugaku Zasshi*.  
2009. Vol. 129 (3). P. 305-19.

17. Chowdhury B.A., Friel J.K.,  
Chandra R.K. Cadmium-induced  
Immunopathology is Prevented  
by Zinc Administration in Mice.  
*J. Nutr*. 1987. Vol. 117 (10).  
P. 1788-1794.

18. Vishal Kumar,  
Choudhry V.P. Iron Deficiency  
and Infection. *Indian Journal of  
Pediatrics*. 2010. Vol. 77.  
P. 789-793.

19. Cherayil B.J. Iron and  
Immunity: Immuno-  
logical Consequences of Iron  
Deficiency and Overload. *Arch.  
Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*.  
2010. Vol. 58(6). P. 407-415.

20. Maares M., Haase H. Zinc  
and Immunity: An Essential  
Interrelation. *Archives of  
Biochemistry and Biophysics*.  
2016. Vol. 30. P. 1-8.

21. Bonaventura P., Bene-  
detti G., Albarude F., Miossec P.  
Zinc and its Role in Immunity  
and Inflammation. *Autoimmun.  
Rev*. 2015. Vol. 14 (4).  
P. 277-285.

22. Youcef Mehdi, Jean-Luc  
Hornick, Louis Istasse, Isabelle  
Dufrasne. Selenium in the  
Environment, Metabolism and  
Involvement in Body Functions.  
*Review. Molecules*. 2013.  
Vol. 18. P. 3292-3311.

23. El-Boshy M.E., Risha E.F.,  
Abdelhamid F.M., Mubarak M.S.,  
Hadda T.B. Protective Effects of  
Selenium Against Cadmium  
Induced Hematological  
Disturbances, Immunosuppres-  
sive, Oxidative Stress and  
Hepatorenal Damage in Rats.  
*J. Trace Elem. Med. Biol*. 2015.  
Vol. 29. P. 104-110.

#### REFERENCES

1. Trakhtenberg I.M.,  
Dmytrukha N.M. and Apykhti-  
na O.L. Nanotoksykologhiia  
[Nanotoxicology]. In :  
*Profilaktychna toksykologhiia ta  
medychna ekolohiia. Vybrani  
lektsii dlia vchenykh, likariv ta  
studentiv [Preventive Toxicology  
and Medical Ecology. Selected  
Lectures for Scientists, Doctors  
and Students]*. Kyiv ; 2011; 11 :  
118-123 [in Ukrainian].
2. Yavorovskyi O.P.,  
Tkachyshyn V.S., Arustamian  
O.M., Kostyuchenko A.M. and  
Solokha N.V. *Dovkillia ta  
zdorovia*. 2016 ; 3(79) : 29-36  
[in Ukrainian].
3. Rzigalinski B.A. and  
Strobl J.S. *Toxicology and  
Applied Pharmacology*. 2009 ;  
238 (3): 280-288.
4. Liu L., Sun M., Li Q., Zhang H.,  
Alvarez P.J., Liu H. and Chen W.  
*Environmental Engineering  
Science*. 2014 ; 31(7) : 373-380.
5. Kozhevnikova N.S., Vo-  
rokh A.S. and Uritskaya A.A.  
*Russian Chemical Reviews*.  
2015 ; 84 (3) : 225-250.
6. Jarup L., Berglund M.,  
Elinder C., Nordberg G. and  
Vahter M. *Scandinavian  
Journal of Work, Environment &  
Health*. 1998 ; 1: 1-52.

7. Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C., Esche V., Brandenburg P., Reich A. and Groneberg D.A. J. *Occup. Med. Toxicol.* 2006 ; 1 : 22.

8. Ekesson A., Barregard L., Bergdahl I.A., Nordberg G.F., Nordberg M. and Skerfving S. *Environmental Health Perspectives.* 2014 ; 122 (5) : 431-438.

9. Liu Jie, Qu Wei and Kadiiska M.B. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2009 ; 238 (3) : 209-214.

10. Huff J., Lunn R.M., Waalkes M.P., Tomatis L. and Infante P.F. *Int J Occup Environ Health.* 2007 ; 13(2) : 202-212.

11. Kudrin A.V. and Gromova O.A. *Mikroelementy v onkologii* [Microelements in Oncology]. Moscow : GEOTAR-Media ; 2007 : 544p. [in Russian].

12. Pathak N. and Khandelwal S. *Toxicol. Lett.* 2007 ; 169(2) : 95-108.

13. Holbækov I., Elliott M., Hanson M.L., Schafer R. and Barnett J.B. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012 ; 265(2) : 181-189.

14. Hanson M.L., Holaskova I., Elliott M., Brundage K.M., Schafer R. and Barnett J.B. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012 ; 261(2) : 196-203.

15. Wang X., Tian J. and Yong K.T. J. *Nanobiotechnology.* 2016 ; 14 : 10.

16. Ohsawa M.. *Yakugaku Zasshi.* 2009 ; 129 (3) : 305-19 [in Japanese].

17. Chowdhury B.A., Friel J.K. and Chandra R.K. J. *Nutr.* 1987 ; 117 (10) : 1788-1794.

18. Vishal Kumar and Choudhry V.P. *Indian Journal of Pediatrics.* 2010 ; 77 : 789-793.

19. Cherayil B.J. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2010 ; 58(6) : 407-415.

20. Maares M. and Haase H. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2016 ; 30 : 1-8.

21. Bonaventura P., Benedetti G., Albaride F. and Miossec P. *Autoimmun. Rev.* 2015 ; 14 (4) : 277-285.

22. Youcef Mehdi, Jean-Luc Hornick, Louis Istasse and Isabelle Dufresne. *Review. Molecules.* 2013 ; 18 : 3292-3311.

23. El-Boshy M.E., Risha E.F., Abdelhamid F.M., Mubarak M.S. and Hadda T.B. J. *Trace Elem. Med. Biol.* 2015 ; 29 : 104-110.

Надійшла до редакції 10.10.2017

## INVESTIGATIONS OF GENOTOXICITY OF EXTREMELY LOW FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELD. CURRENT STATE (the first report)

Balenko N.V., Sovertkova L.S., Chernychenko I.O., Babii V.F., Dumanskii Yu.D., Litvichenko O.M., Serdiuk Ye.A., Kondratenko O.Ye.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТІ ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ПОЛЯ НИЗЬКОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНУ. СУЧАСНИЙ СТАН (1 повідомлення)

**БАЛЕНКО Н.В.,  
СОВЕРТКОВА Л.С.,  
ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,  
БАБІЙ В.Ф.,  
ДУМАНСЬКИЙ Ю.Д.,  
ЛИТВИЧЕНКО О.М.,  
СЕРДЮК Є.А.,  
КОНДРАТЕНКО О.Є.**  
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ  
УДК 537.531 : 613.648.2 : 547.414 : 576.385.5

**Ключові слова:**  
**низькочастотні  
електромагнітні поля,  
генотоксичність in vivo,  
in vitro.**

Інтенсивний розвиток енергетики та її широке використання у різних сферах життєдіяльності людини створили умови для надмірного навантаження на навколишнє середовище та небезпеку для здоров'я населення такого антропогенного фактора, як електромагнітні поля (ЕМП). Причому цей фактор умовно віднесено до категорії впливів, для яких остаточно не встановлено ризик [1]. До них належать, зокрема, ЕМП низької частоти (НЧ ЕМП), у тому числі промислової частоти 50 Гц, 60 Гц.

Міжнародне агентство з вивчення раку (МАВР) класифікувало НЧ ЕМП як можливий кан-

### ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НИЗКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА.

#### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ (1-е сообщение)

**Баленко Н.В., Соверткова Л.С., Черниченко И.А., Бабий В.Ф.,  
Думанский Ю.Д., Литвиченко О.Н., Сердюк Е.А., Кондратенко Е.Е.**  
ГУ «Институт общественного здоровья» им. А.Н. Марзеева  
НАМН Украины», г. Киев

**Цель** – анализ состояния вопроса по экспериментальному изучению генотоксичности низкочастотных полей (НЧ ЭМП).

**Материалы и методы.** Проанализированы данные литературы по изучению генотоксичности НЧ ЭМП в эксперименте.

**Результаты.** Генотоксические эффекты НЧ ЭМП в опыте изучали многие авторы. Генотоксичность оценивали путем определения показателей частоты хромосомных aberrаций, обмена сестринских хроматид, повреждения ДНК (метод ДНК-комет), образования микроядер, а также наличия 8-гидрокси-2-деоксигуанозина (биомаркера окислительного повреждения ДНК).

Исследования были проведены как in vivo, так i in vitro.

Полученные результаты были неоднородны и даже противоречивы. Тем не менее, в последние годы увеличилось число работ, подтверждающих генотоксичность НЧ ЭМП на уровнях от 35 мкТл до 5 мТл in vitro и от 100 мкТл до 5 мТл in vivo, а также доказали окислительные механизмы повреждения ДНК. Предполагается также роль нарушений процессов репарации ДНК и эпигенетических изменений, вызванных НЧ ЭМП.

**Выводы.** В связи с ограниченностью данных существует необходимость дальнейших биофизических и молекулярно-биологических исследований для определения базовых механизмов реализации генотоксических эффектов НЧ ЭМП, а также изучения дозозависимых закономерностей их проявления при действии диапазона уровней, влияющих на человека в условиях окружающей среды и профессиональной деятельности, с учетом действия сопутствующих химических и физических факторов.

**Ключевые слова:** **низкочастотные электромагнитные поля, генотоксичность in vivo, in vitro.**

© **Баленко Н.В., Соверткова Л.С., Черниченко И.О.,  
Бабий В.Ф., Думанський Ю.Д., Литвиченко О.М.,  
Сердюк Є.А., Кондратенко О.Є. СТАТТЯ, 2018**