

**УДК 612.821.4:613.84:612.014.46**

## **ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ И КУРЕНИЯ НА ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КАДМИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Островская С.С.*

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Днепропетровск, Украина  
E-mail: ostr\_2011@mail.ru*

В статье раскрывается спектр проблем, связанных с влиянием кадмия и алкоголя, кадмия и курения на организм. Существующие факты подчеркивают сильное негативное влияние их сочетанного воздействия на заболеваемость, инвалидность, повышающие преждевременную смертность населения во всем мире. Особенно опасным является высокий уровень употребления алкоголя и злоупотребления курением женщинами детородного возраста. Эти аспекты освещенной в статье проблемы требуют усиленного внимания и профилактических мер, направленных на снижение уровня употребления алкоголя и табакокурения в связи с накоплением кадмия, что является опасным для здоровья.

**Ключевые слова:** алкоголь, курение, кадмий, сочетанное воздействие

Хорошо известно, что токсические эффекты ксенобиотиков могут быть усилены действием различных факторов, например, синергический эффект наблюдается при сочетанном воздействии кадмия и свинца [1, 2]. Известно также, что даже низкие дозы радиации усиливают повреждающее действие различных химических веществ [3], в том числе тяжелых металлов [2, 4].

Поскольку одновременное воздействие двух или более ксенобиотиков постоянно имеет место в окружающей среде и/или в условиях профессиональной деятельности, исследование взаимодействий между ними является важной проблемой в токсикологии. Таким примером может быть взаимодействие между кадмием (Cd) и алкоголем, кадмием и курением.

Воздействие Cd в современных условиях часто довольно высоко [5–10], а потребление алкоголя продолжает расти во всем мире [11–14]. В исследовании [15] показано, что распространенность алкогольной зависимости по данным социологического обследования в Женеве с 1996 по 2006 годы особенно увеличилась среди женщин (1996 г: 6%; 2006 г: 14%;  $p=0,001$ ; среди мужчин – 1996 г: 18%, 2006 г: 19%). По данным исследований в США [16] бывшие пьющие и регулярные сильно пьющие имеют более высокие риски смертности как среди мужчин, так и среди женщин. Кроме того, алкогольная зависимость тесно связана с табакокурением.

Cd является неотъемлемой составной частью табака из-за склонности видов *Nicotiana* концентрировать Cd независимо от его содержания в почве. Наличие Cd в табаке колеблется в широких пределах, но типичный диапазон 1-2 мкг / г сухого веса, что эквивалентно 0,5-1 мкг на 1 сигарету. Оксид Cd, образующийся при сжигании

сигарет, обладает высокой биодоступностью. Примерно 10% вдыхаемого оксида Cd осаждается в легочной ткани, а другие 30-40% всасываются в системный кровоток курильщиков, у которых в 4-5 раз более высокие уровни Cd в крови и в 2-3 раза большее количество Cd в почках, чем у некурящих субъектов [14, 17]. Известно, что 70-80 пьющих субъектов являются активными курильщиками, поэтому те лица, которые подвергаются воздействию Cd, могут быть одновременно и теми, кто злоупотребляет алкоголем и курением. Эта проблема в современном мире особенно актуальна для женщин, поскольку скорость поглощения и накопления в тканях Cd у женщин выше, чем у мужчин. Серьезную озабоченность вызывает также тот факт, что среди курящих увеличивается количество людей молодого возраста [17-19]. Большое количество публикаций содержат данные о том, как действуют алкоголь и/или курение на организм [18, 20, 21]. Активно исследуются многие аспекты влияния этих факторов на метаболизм Cd. Так, результаты краткосрочного и долгосрочного воздействия алкоголя свидетельствуют об усилении токсических свойств Cd у крыс, получавших одновременное воздействие Cd и алкоголя [22]. Проведено исследование [23], в котором оценен эффект одновременного долгосрочного воздействия Cd и алкоголя на обмен железа (Fe) у самцов крыс линии Вистар. Животные получали питьевую воду, содержащую 50 мг Cd / л и 10% (вес / объем) алкоголь в течение 12 недель. Был сделан вывод о том, что изменения в статусе Fe у крыс, подвергающихся сочетанному воздействию Cd и алкоголя приводит к уменьшению биодоступности Fe и оказывает модифицирующее действие алкоголя на метаболизм Cd, увеличивая накопление Cd в организме, что делает организм более восприимчивым к истощению Fe. Алкоголики, таким образом, подвергаются повышенному риску нарушений обмена Fe.

Ряд исследований [11] указывают также на то, что этанол повышает нефротоксичность Cd у крыс, что указывает на более высокий риск повреждения почек у алкоголиков, которые подвергаются одновременному воздействию Cd.

Существует связь между воздействием Cd на матерей и неблагоприятными репродуктивными исходами, которые могут являться последствием курения, когда Cd поступает в организм курящих беременных женщин, поскольку сигаретный дым содержит более 3000 веществ, в том числе таких химических элементов как Cd, свинец, никель, кобальт и т. д.. Преждевременные роды и кесарево сечение были примерно в 4 раза чаще у женщин с более высоким содержанием Cd в моче ( $Cd \geq 2$  мкг / г креатинина), чем у тех, которые имели более низкое содержание Cd в моче ( $< 2$  мкг / г креатинина). Рост и вес младенцев у женщин с высоким уровнем мочевого Cd были значительно ниже, чем у детей, матери которых имели низкий уровень мочевого Cd. [24, 25].

Наблюдается также положительная корреляция между содержанием Cd в моче и его концентрации в грудном молоке курящих матерей. Эти данные были подтверждены в исследовании, которое включало анализ Cd в моче и в образцах молока у женщин через 5-8 дней после родов [8, 24]. Анализ образцов грудного молока на содержание Ca, цинка, меди, магния, натрия, калия и фосфора также показали обратную корреляцию между этими микроэлементами и Cd. Указывается,

в частности, что более высокие уровни Cd соответствуют более низким уровням Са в грудном молоке.

Дальнейшие исследования на крысах показали, что воздействие Cd в начале жизни новорожденных крысят приводит к раннему началу их полового созревания, вызывает повышенную скелетную деминерализацию, приводя к увеличению хрупкости костей и риску переломов [26, 27]. Показано также [28], что в пренатальном онтогенезе токсический эффект Cd проявляется снижением массы тела и роста плода, постнатально – в недоразвитии крысят по всем изученным морфологическим и функциональным показателям и увеличении числа мертворожденного потомства.

Воздействие Cd как основного компонента сигаретного дыма во время беременности способно индуцировать морфофункциональные изменения в сердечно-сосудистой системе у взрослого потомства [29]. Морфология и реактивность сосудов сердца были оценены во взрослом потомстве крыс, подвергшихся воздействию Cd во время беременности. Эхокардиографические исследования показали наличие измененного сердца и гипертрофию левого желудочка. Наблюдалось снижение эндотелий-зависимой реактивности в изолированных кольцах аорты взрослого потомства, в то время как эндотелий-независимая реактивность оставалась неизменной. Эти эффекты были связаны с увеличением экспрессии гемоксигеназы 1 (HO-1) в аорте взрослого потомства. Выражение HO-1 было выше у самок, чем у самцов, что указывало на связанную с полом зависимость экспрессии сосудистой молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1), которая была ниже у взрослых самок. Все эти долгосрочные последствия наблюдались наряду с обычной массой тела при рождении и отсутствием заметного повышения Cd в тканях плода и взрослого потомства. В плацентарных тканях, однако, Cd был обнаружен и его содержание коррелировало с повышенной экспрессией NF- $\kappa$ B - фактора транскрипции, чувствительного к воспалению и окислительному стрессу, что свидетельствует о плацентарном механизме воздействия на плод Cd, который влиял на гены, связанные с развитием сердечно-сосудистой системы [30]. Таким образом, Cd во время беременности, поступая из организма матери и накапливаясь в плаценте, перепрограммирует развитие сердечно-сосудистой системы плода, что, в свою очередь, может способствовать увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний у потомства во взрослом возрасте.

В исследовании [31] обнаружено, что риск рака молочной железы увеличивается у женщин, которые были беременны и которые курили в течение 5 лет. Риск резко возрос также у нерожавших женщин, которые ежедневно выкуривали  $\geq 20$  сигарет и курили в течение  $\geq 20$  лет. Эти результаты подчеркивают необходимость проведения профилактики курения в раннем подростковом возрасте для снижения экспозиции Cd.

В поддержку потенциальной роли воздействия Cd в развитии рака молочной железы были исследованы эстрогенные эффекты Cd в тканях молочной железы крыс [26]. Показано, что функционально Cd действует подобно стероидному гормону в клетках рака молочной железы и обладает мощной эстрогеноподобной активностью в естественных условиях. Воздействие Cd увеличивает сырой вес матки, что сопровождается пролиферацией эндометрия, индукцией рецепторов

прогестерона (PgR) и компонента C<sub>3</sub> комплемента. В молочной железе Cd способствует увеличению формирования боковых ветвей в альвеолярных почках и индукции казеина. Внутриутробное воздействие металла также имитировало эффекты эстрогенов.

Cd, как известно, оказывает гонадотоксическое сперматотоксическое воздействие, негативно влияя также и на мужскую репродуктивную функцию [7, 32, 33]. Учитывая приведенные выше данные, можно предполагать усугубление этих эффектов курением и потреблением алкоголя. Так, в семенниках взрослых крыс-самцов, подвергшихся воздействию ацетата Cd или ацетата Pb при дозе 0,025 мг на кг массы тела внутрибрюшинно в течение 15 дней, оба металла вызвали увеличение активных форм кислорода (АФК), увеличение в яичках малонового диальдегида (МДА) и уменьшение антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы в митохондриальной и / или пост-митохондриальной фракциях [34–36]. Деятельность стероидогенных ферментов 3 $\beta$  и 17 $\beta$  - гидроксистероиддегидрогеназы также существенно сокращалась, что в сумме приводило к изменению продукции тестостерона, значительному уменьшению размеров яичек и количества сперматозоидов, их подвижности и жизнеспособности. При этом воздействие Cd показало более токсичный эффект, чем воздействие Pb [7].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бремя болезней, связанных с алкоголем и курением, неизмеримо возрастает, когда эти факторы рассматриваются как прямые усилители токсического воздействия тяжелых металлов, в том числе Cd, на организм. Вскрывается целый спектр проблем, связанных, прежде всего, с пренатальным воздействием Cd и алкоголя, Cd и курения. Существующие факты, далеко не полная часть которых приведена в данном обзоре литературы, подчеркивают сильное негативное влияние, которое оказывает их сочетанное воздействие на заболеваемость, инвалидность, вызывая преждевременную смертность населения во всем мире. Особенно опасным является высокий уровень потребления алкоголя и злоупотребление курением женщинами детородного возраста. Эти аспекты, освещенной в статье проблемы, требуют усиленного внимания и профилактических мер, направленных на снижение уровня потребления алкоголя и табакокурения в связи с накоплением в организме кадмия, опасным для здоровья.

### Список литературы

1. Гливенко А.В. Функциональная значимость свинца и кадмия для сердечной деятельности студентов медицинского университета / А.В. Гливенко // Ученые записки Таврического нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Серия : Биология, химия. – 2005. – № 3. – С. 9–12.
2. Островська С.С. Морфометричне дослідження судин міокарда при дії іонізуючого випромінювання та солей важких металів / С.С. Островська // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч.1 (16). – С. 175–178.
3. Mining gene expression data for pollutants (dioxin, toluene, formaldehyde) and dose of gamma-irradiation / A. Moskalev, M. Shaposhnikov, A. Snezhkina [et al.] // PLoS. One. –2014. – Vol. 9, № 1. – P. 64–70.

4. Багатофакторний аналіз комбінованої дії йонізуючого випромінювання та іонів кадмію на організм / В.М. Войціцький, С.В. Хижняк, О.О. Кисіль [та ін] // Укр. радіол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 575–581.
5. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children / T. Ciesielski, J. Weuve, D.C. Bellinger [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 758-763.
6. Cadmium, environmental exposure and health outcomes / S. Satarug, S.H. Garrett, M.A. Sens [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2010. – Vol. 118, № 2. – P.182–190.
7. Effect of lead and cadmium co-exposure on testicular steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats / C. Pandya, P. Pillai, L. P. Nampoothiri [et al.] // *Andrologia.* – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 813-822.
8. Guney M. Heavy metals in toys and low-cost jewelry: critical review of U.S. and Canadian legislations and recommendations for testing / M. Guney, G.J. Zagury // *Environ. Sci. Technol.* – 2012, № 12. – P.4265–4274.
9. Hartwig A. Cadmium and cancer / A. Hartwig // *Met. Ions. Life. Sci.* – 2013. – № 11. – P.491-507.
10. Smoking cessation in alcohol-dependent patients: results from a randomized, controlled trial pancreatic cancer: alcohol and nicotine as risk factors / R. Pfützner, N. Wodarz, F. Weber [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2011. – Vol. 46, № 1. – P. 7–16.
11. Brzóska M.M. liver and kidney function and histology in rats exposed to cadmium and ethanol / M.M. Brzóska, J. Moniuszko-Jakoniuk, B. Pilat-Marcinkiewicz // *Alcohol and Alcoholism.* – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 2-10.
12. Effect of short-term ethanol administration on cadmium retention and bioelement metabolism in rats continuously exposed to cadmium / M.M. Brzóska, J. Moniuszko-Jakoniuk, M. Jurczuk [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2000. – Vol. 35, № 5. – P. 439–445.
13. Effect of lead and ethanol, consumed by pregnant rats, on behavior of their grown offsprings / R. Brus, R. Szkilnik, P. Nowak [et al.] // *Pharmacol. Review. Communicat.* – 1999. – № 10. – P.175–186.
14. Impact of different reference period definitions in the quantification of alcohol consumption: results from a nationwide steps survey in Mozambique / J. Pires, P. Padrão, A. Damasceno [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 328–333.
15. Rostron B. Alcohol consumption and mortality risks in the USA / B. Rostron // *Alcohol and Alcoholism.* – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 334–339.
16. Etter J.F. Paradoxical Changes in Alcohol Consumption and CAGE Ratings Between 1996 and 2006 in the General Population of Geneva / J.F. Etter, G. Gmel // *Alcohol and Alcoholism.* – 2011. – Vol. 46, № 2. – P. 128-132.
17. Patterns of alcohol consumption in the Thai population: results of the national household survey of 2007 / S. Assanangkornchai, N. Sam-Angsri, S. Rerngpongpan [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2010. – Vol. 45, № 3. – P.278–285.
18. Fuhr D.C. What is alcohol per capita consumption of adults telling us about drinking and smoking among adolescents? A population-based study across 68 countries / D.C. Fuhr, G. Gmel // *Alcohol and Alcoholism.* – 2011. – Vol.46, № 1. – P.88-92.
19. Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany / B. Pesch, J. Haerting, U. Ranft [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2000. – № 29. – P.1014–1024.
20. Durazzo T. C. The neurobiological and neurocognitive consequences of chronic cigarette smoking in alcohol use disorders / T. C. Durazzo, S. Gazdzinski, D. J. Meyerh // *Alcohol and Alcoholism.* – 2007. – Vol. 42, № 3. – P.174-185.
21. Testino G. Alcohol cardiovascular disease and cancer / G. Testino, V. Patussi, E. Scafato // *Alcohol and Alcoholism.* – 2013. – Vol. 48, № 5. – P. 627–628.
22. Cadmium turnover and changes of zinc and copper body status of rats continuously exposed to cadmium and ethanol / M.M. Brozoska, J. Moniuszko-Jakoniuk, M. Jurczuk [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2002. – Vol. 37, № 3. – P. 213-222.
23. Iron body status of rats chronically exposed to cadmium and ethanol / M. Jurczuk, M.M. Brzóska, J. Rogalska [et al.] // *Alcohol and Alcoholism.* – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 202-207.
24. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy and breast milk / M. Nishijo, H. Nakagawa, R. Honda [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2002. – Vol. 5, № 9. – P. 394–397.
25. Satarug S. Adverse health effects of exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke / S. Satarug, M.R. Moore // *Environ. Health. Perspect.* – 2004. – Vol. 112, № 10. – P. 1099–1103.
26. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland / M.D. Johnson, N. Kenney, A. Stoica [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – № 9. – P. 1081–1084.