

УДК УДК 546.47.3.96:616.61.612.017.

МЕТАЛЛОТИОНЕИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ. РОЛЬ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА В ТРАНСПОРТЕ МЕТАЛЛОВ В ОРГАНИЗМЕ

Пыхтеева Е.Г.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

Ключевые слова: *металлотиионеин, транспорт металлов, металлопатия*

Введение

Связывание тяжелых металлов в различные бионеорганические комплексы происходит мгновенно при введении металлов в организм любым способом (перорально, внутривенно, внутрибрюшинно, через кожу и т.п.) и в любой концентрации [1, 2].

Следует понимать, что это связывание носит динамический характер, т.е. металл «мигрирует» из соединений с меньшей прочностью связывания к тем соединениям, связывание с которыми наиболее крепко. Для транспорта эссенциальных (жизненно необходимых) металлов в процессе эволюции образовался ряд взаимодополняющих и часто дублирующих друг друга транспортных систем. Они позволяют организму сохранить жизнеспособность при блокировании или отсутствии одной из систем (в результате генетических нарушений или повреждения при болезни). Так хорошо известна роль металлотиионеина в транспорте и метаболизме цинка и меди. Однако линии мышей с поврежденным геном синтеза металлотиионеина (МТн), которые используются в экспериментах (так называемые 0-МТн-мыши), живут достаточно долго и при нормальных условиях содержания не имеют явно выраженных нарушений поведения и здоровья, т.е. вполне жизнеспособны [3-5].

Сегодня считается [6, 7], что как минимум одна из транспортных систем для конкретного металла является более, а

другая (или другие) менее специфической. При введении высоких концентраций металла задействуются обе системы, а при низких происходит перераспределение металла таким образом, что уже через достаточно короткое время, исчисляемое несколькими часами, большая часть металла оказывается прочно связанной с наиболее специфическими белками. В то же время, важно понимать, что транспорт металлов-токсикантов (ртути, цинка, свинца) вероятнее всего происходит с помощью тех же самых транспортеров, которые участвуют в метаболизме и поддержании гомеостаза эссенциальных металлов. Так выявленный в 1957 году связанный с кадмием низкомолекулярный белок - металлотиионеин – играет основную роль в транспорте и регулировании содержания цинка в клетке [6].

Вероятно, значение специфического связывания ТМ с белками особенно важно при поступлении малых доз токсиканта, которые не вызывают катастрофического нарушения всех биохимических процессов, т.е. при поступлении доз ниже порога острого действия.

Актуальность проблемы

Понимание процессов «связывания» и «развязывания» металлов и белковых молекул имеет большое теоретическое и практическое значение, т.к. может помочь не только при лечении эндогенных и экзогенных металлотоксикозов, но и при диагностике и лечении различных металлодефицитных состояний и на-

рушений гомеостаза, связанных с дисбалансом элементов.

Материалы и методы исследований

Собственные исследования выполнены *in vivo* на белых половозрелых крысах массой 200-220 г с соблюдением всех правил биоэтики. Выведение животных из эксперимента проводили путем декапитации под эфирным наркозом. Определение содержания тяжелых и эссенциальных металлов проведено методом АЭС-ДА на спектрометре ЭМАС-200 ССD. Определение металлотионеинов выполнено предложенным нами ранее методом [8], основанном на модификации предложенного в [9]. Модификация состояла в осаждении избыточного кадмия гемоглобином заменено сосаждением его с карбонатом кальция. Известно, что при соосаждении удается практически полностью осадить следовые количества ионов металлов, не связанных с низкомолекулярными белками. После специализированной пробоподготовки в полученной пробе определяют содержание кадмия методом ААС или АЭС-ЭДА, которое пропорционально содержанию МТн.

Измерение содержания ртути осуществляли в соответствии с Методическими указаниями МВ 10.1-115-2005 «Візначення вмісту ртуті в об'єктах навколишнього середовища і біологічних матеріалах» [10].

Также проведен литературный поиск и анализ экспериментов, описанных в литературе за последние 10 лет.

Общие сведения о строении и функциях МТн

Структура МТн была установлена в середине 80-х годов XX века. МТн — небольшой богатый цистеином белок, способный связывать двухвалентные металлы — получил свое название из-за наличия в их составе металла и серусодержащей аминокислоты (цистеина), которые вместе составляют более 20 % их веса. МТн млекопитающих имеют молекулярную массу 6000-7000 Da, содержат 60 -

68 остатков аминокислот, среди них 20 – цистеина (Cys), и связывают 7 эквивалентов двухвалентных металлических ионов (рис. 1). Ароматические аминокислоты обычно отсутствуют. Все Cys встречаются в восстановленной форме и скоординированы с металлическим ионам через SH-группы, что можно наблюдать с помощью ЯМР-спектроскопии. Согласно рекомендациям, сделанным Комитетом по Номенклатуре МТн, любой белок или полипептид, напоминающий МТн млекопитающих по нескольким из этих критериев может классифицироваться как МТн [11]

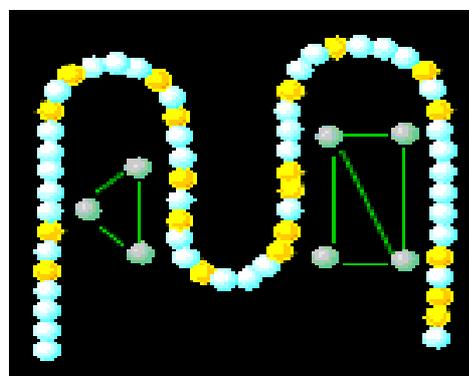


Рис. 1. Схематическое изображение двухкластерного строения МТн и мест связывания двухвалентных ионов металлов.

Структурные исследования молекулы протеина методом ядерно-магнитной спектроскопии выявили 2 металлических кластера: первый - высоко аффинен к цинку, второй - специфичен для кадмия (рис. 2).

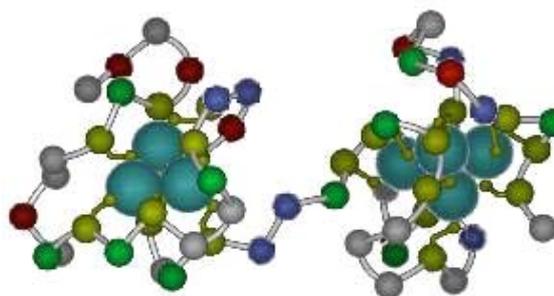


Рис.2. Двухкластерная структура металлотионеина-II

Металлотхионеин синтезируется преимущественно в печени и почках. Его концентрация прямо пропорциональна кадмиевой и цинковой нагрузке.

Пространственная структура

Пространственные структуры МТн млекопитающих, МТн ракообразных и *echinodermal* МТн были получены методами двумерной ЯМР-спектроскопии и рентгеновской кристаллографии. Несмотря на то, что аминокислотные последовательности МТн разных видов очень отличны, они имеют сходные пространственные структуры. МТн имеют гантелеподобную форму с двумя отдельными белковыми доменами, с основными узлами, созданными несколькими тетраэдрическими $Me(II)$ -Cys единицами. Все Cys участвуют в связывании металлов (рис. 3). МТн не содержат почти никаких правильных элементов вторичной структуры.

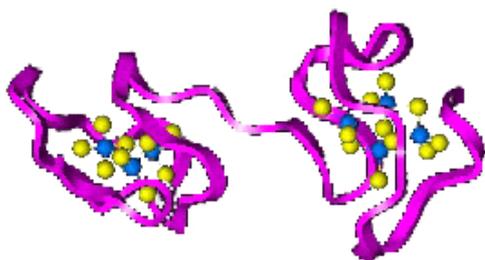


Рис. 3. Двухкластерная структура металлотхионеина-II с указанием фрагментов цистерна, которые участвуют в комплексообразовании с металлами

Молекулярная генетика

МТн - генетически полиморфное белковое семейство с подсемействами, подгруппами и изоформами. У позвоночных животных все гены МТн разделены на 5' flanking регион (5'UT), 5' нетранслируемых областей (5'UTR), 3 экзона кодирования, отделенных 2 интронами и 3' flanking конец. Млекопитающие обладают генами для четырех подсемейств МТн:

- повсеместно определяемые МТн 1 и МТн 2,
- определяемый в мозгу МТн 3

- определяемый в слоистом сквамозном эпителии МТн 4.

Все гены расположены на отдельной хромосоме, а именно хромосоме 8 у мыши и хромосоме 16 у человека [12]. 5'UT содержит регулирующие элементы и среди них одна или более копий металл-чувствительного элемента (MRE) [13], который действует как центр связывания для формирования белкового фактора транскрипции (MTF-1) [14], регулирующего экспрессию гена МТн

Функциональные аспекты

Главной биологической особенностью МТн является индукция их синтеза рядом агентов и условий.

Индукция МТн *in vivo* и *in vitro* вызывается множеством разных факторов: свободными радикалами [15], тяжелыми металлами [16, 17], гамма-излучением [18], УФ-излучением [19], радиацией [20], цитокинами острой фазы interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor- α [21], воспалительными агентами, такими как липополисахариды (inflammatory agents such as lipopolysaccharide (LPS)) [22], алкилирующими агентами [23].

При поступлении токсического агента индукция МТн наблюдается в первую очередь в печени [24], причем там синтезируются изоформы МТн-1, МТн-2. Однако, и другие клетки и ткани, включая лимфоциты, моноциты, и лимфоидные ткани, например, тимус, могут также синтезировать МТн при адекватном стимулировании [25, 26]. МТн-3 индуцируется в мозге в ответ на окислительный стресс [27], синтез МТн-4 выражен преимущественно в слоистом сквамозном эпителии [28].

Массивный рост концентрации МТн также наблюдается в печени животных, подвергавшихся физическому напряжению. Физиологический синтез МТн и увеличение концентрации МТн происходит скоротечно в несколько раз во время пролиферации клетки. МТн обменивается цинком с zinc-finger белками *in vitro* и следовательно, это может косвенно под-

твердить важную роль МТн для протекания цинк-зависимых процессов, включаемых в экспрессию гена.

Сложная мозаика цис-действующих регуляторных сигналов в виде перемежающихся коротких “нуклеотидных мотивов” выявлена в промоторной зоне генов, кодирующих металлотионеины млекопитающих [29]. Отравление клеток организма тяжелыми металлами сопровождается накоплением металлотионеина благодаря усилению транскрипции гена (в культурах клеток описаны случаи амплификации этого гена, определяющего их устойчивость к ядам).

Геном млекопитающих содержит несколько генов металлотионеина, различающихся особенностями регуляции. В промоторной зоне генов металлотионеинов выявлены повторяющиеся девяти-нуклеотидные последовательности (“мотив TGCCTCGG” или его варианты), наличие которых необходимо для индукции образования металлотионеина в присутствии металлов. Если синтетические копии повторяющихся девяти-нуклеотидных элементов вставить в промоторы других генов, то их экспрессия начнет зависеть от присутствия металлов. Природа непосредственного сигнала (вероятно, белкового комплекса с металлом) ответственного за активацию гена, остается невыясненной. Промоторная зона содержит также “GC-мотивы”, по-видимому, обеспечивающие конститутивный уровень экспрессии гена. Наконец, в составе промотора содержится регуляторный элемент, отвечающий за активацию некоторых металлотионеиновых генов стероидными гормонами - глюкокортикоидами. В принятой схеме действия стероидных гормонов предполагается, что в клетках имеются специфические белки-рецепторы, которые после присоединения к ним гормона-эффектора способны взаимодействовать с геном, индуцируя или усиливая транскрипцию. Были выявлены участки, ответственные за гормонозависимую регуляцию. Последовательность, включающая 15 п.н. и расположен-

ная в положении -250 от кэп-сайта, отвечает за индукцию глюкокортикоидами гена металлотионеина человека. Таким образом, промоторная область гена металлотионеина представляет собой мозаику регуляторных сигналов в составе ДНК, с которыми взаимодействуют специфические белки.

Функциональная роль МТн заключается в гомеостазе цинка [30], защите от активных форм кислорода [31-34] и токсичных ТМ, а также МТн играет сигнальную и регулируемую роль (подробному описанию этих функций будут посвящены следующие статьи). МТн также может участвовать в модуляции иммунных реакций. Эндогенный МТн способен модулировать иммунную реакцию *in vivo*, а внутриклеточный МТн модулирует иммунную функцию регулированием активности фактора транскрипции [35].

Эти закономерности наблюдаются не только у животных разной степени сложности (от дафний и дрозофил до млекопитающих и человека), но даже у растений. Благодаря способности за счет связывания с МТн накапливать кадмий, водные организмы (устрицы, мидии) могут использоваться для оценки экологической безопасности по кадмию. При этом уровень МТн является дополнительным фактором в оценке экологического риска [36].

Методы исследования функций МТн

Несмотря на активные поиски альтернативных моделей, в настоящее время на них удается исследовать *in vitro* только отдельные этапы (связывания, индукции и т.п.) взаимодействия компонентов клетки с тяжелыми металлами [37]. В работе [38] описаны интересные и непротиворечивые данные об экспериментах *in vitro* по металлзависимому индуктивному синтезу МТн при воздействии перекиси водорода. Напротив, авторы работы [39] на основании масштабных исследований пришли к противоречивым результатам при экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Авторы сделали вывод, что культура клеток почек не является адекватной

моделью для изучения нефротоксических последствий введения Cd-MTn *in vivo*. В ходе эксперимента как модель для изучения сравнительной нефротоксичности Cd-MTn и CdCl₂ использовали культуры клеток почечного эпителия проксимальных канальцев. Изучали *in vitro* влияние CdCl₂ и Cd-MTn на поглощение альфа-метилглюкозы в культуре эпителиальных клеток проксимальных канальцев крыс. 50% ингибирование поглощения альфа-метилглюкозы (IC₅₀) происходило при воздействии CdCl₂ в концентрации 6 мкмоль/л по сравнению с концентрацией 25 мкмоль/л для Cd-MTn, что свидетельствует о большей токсичности CdCl₂, по сравнению с Cd-MTn. Кроме того, поглощение Cd-MTn эпителиальными клетками проксимальных канальцев было намного меньше, чем CdCl₂. Испытания, проведенные на клетках линии LLC-PK1, аналогично показали, что 50 %-ая ингибирующая концентрация (IC₅₀) для поглощения альфа-метилглюкозы была 10 мкмоль/л для CdCl₂ и 25 мкмоль/л для Cd-MTn. Накопление кадмия в пределах клеток линии LLC-PK1 было в пять раз больше при воздействии CdCl₂, чем при введении Cd-MTn. Токсические явления для этого штамма клеток наступали быстрее при воздействии CdCl₂ (12 часов), чем при воздействии Cd-MTn (18 - 24 часа). Проводились эксперименты, исследующие поглощение кадмия апикальными и базолатеральными сторонами клетками линии LLC-PK1 в проксимальном канальце. Базолатеральное введение привело к большему поглощению кадмия, чем при апикальном введении. Токсичность была больше при воздействии CdCl₂ в случае базолатерального выделения. Эти результаты находятся в противоречии с результатами многочисленных исследований *in vivo*, которые показывали, что комплекс Cd-MTn является более нефротоксичным, чем CdCl₂.

Таким образом, большим числом исследований, проведенных в разных странах, доказано, что особую важность для прогнозирования воздействия тяже-

лых металлов на человека представляют опыты, проведенные *in vivo* на теплокровных животных.

Многочисленные работы такого типа проводятся в последние годы в лабораториях Японии, США, Китая и в нашей лаборатории промышленной и экологической токсикологии отдела Гигиены и токсикологии НИИ медицины транспорта.

В таких экспериментах животным вводят соли ТМ или экзогенные комплексы тяжелых металлов с металлотионеином, а также проводят индукцию синтеза эндогенного МТн предварительным введением нетоксичной концентрации элементов-индукторов синтеза (эссенциальных Zn, Se, Cu или токсичных Cd, Hg) перед введением токсической дозы ТМ.

В работе [40] оценили накопление ртути в почках и печени, внутрипочечное распределение ртути, а также выделение ртути с мочой и фекалиями у крыс, которым вводили внутривенно нетоксичную дозу ртути 0,1 мкмоль/кг в форме двухлористой ртути (HgCl₂) или комплекса ртути-МТн (Hg-MTn). Между 6 и 72 часами после инъекции концентрация ртути в почках крыс, которым вводили Hg-MTn, была значительно больше, чем у крыс, которым вводили HgCl₂. Самое большое различие в концентрации ртути в почках между двумя группами крыс было обнаружено через 6 часов после инъекции. В почках экспериментальных групп крыс, коре и внешней полосе внешнего мозгового слоя были обнаружены самые высокие концентрации ртути у крыс, которым вводили Hg-MTn. Никаких различий не было обнаружено между двумя экспериментальными группами относительно концентрации ртути в почечной внутренней полосе внешнего мозгового слоя и внутреннего мозгового слоя после 72 часов экспозиции. Содержание ртути в крови и печени уменьшилось через какое-то время в обеих группах крыс, но было всегда значительно больше в крови и печени крыс, которым вводили HgCl₂. Крысы, которым вводили Hg-MTn

в течение 72 часов, выделяли в восемь раз большее количество ртути в моче, чем соответствующие крысы, которым вводили $HgCl_2$. Эти данные указывают, что может быть уменьшена канальцевая реабсорбция отфильтрованного $Hg-MTn$ и/или трубчатая секреция ртути у крыс, которым вводили $Hg-MTn$. Напротив, крысы, которым вводили $HgCl_2$ выделяли значительно больше ртути в кале в течение того же самого периода времени,

чем соответствующие крысы, которым вводили $Hg-MTn$. Т.о. накопление ртути в почках и печени, выделение ртути с мочой и фекалиями, изменяются значительно, когда неорганическая ртуть применяется внутривенно как комплекс с MTn . Похожие данные получены ранее авторами [41]. Эти данные кажутся очень логичными и идеально иллюстрируют нашу гипотезу. Действительно, при введении хлорида ртути требуется некоторое

время на перераспределение ртути с формированием прочного комплекса $Hg-MTn$, который и участвует в дальнейшем в метаболизме ртути. Как известно [24], основным местом синтеза MTn и перекомплексообразования комплексов ртуть-глутатион или ртуть альбумин в комплексе $Hg-MTn$ является печень. Таким образом, в первые несколько часов после введения концентрация ртути в клетках печени максимально высока. Эти выводы соответствуют полученным нами [42] ранее экспериментальным данным о кинетике первичного и вторичного распределения ртути (рис. 4).

Уровни содержания ртути в крови начинают увеличиваться сразу после момента экспозиции (рис. 5), достигают максимума через 1 час, после чего сни-

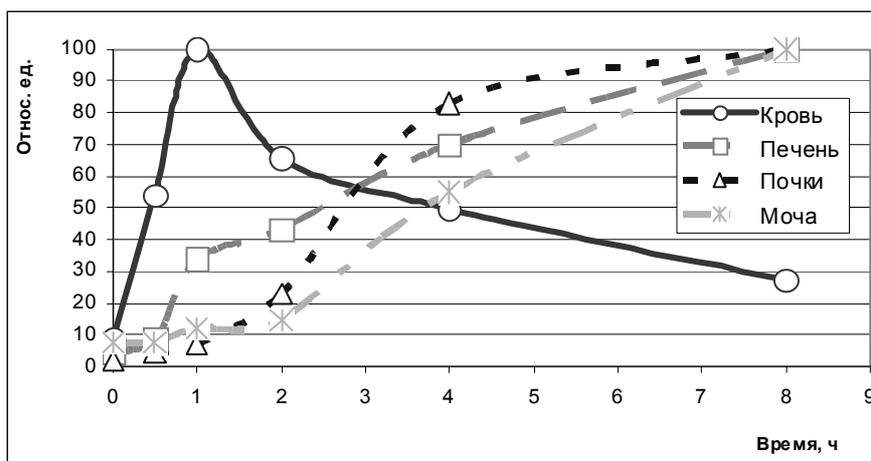


Рис. 4. Зависимость содержания общей ртути в некоторых органах животных от времени (крысы, $Hg(NO_3)_2$ внутрижелудочно, остро — 0,1 мг/кг по металлу), отн. ед.

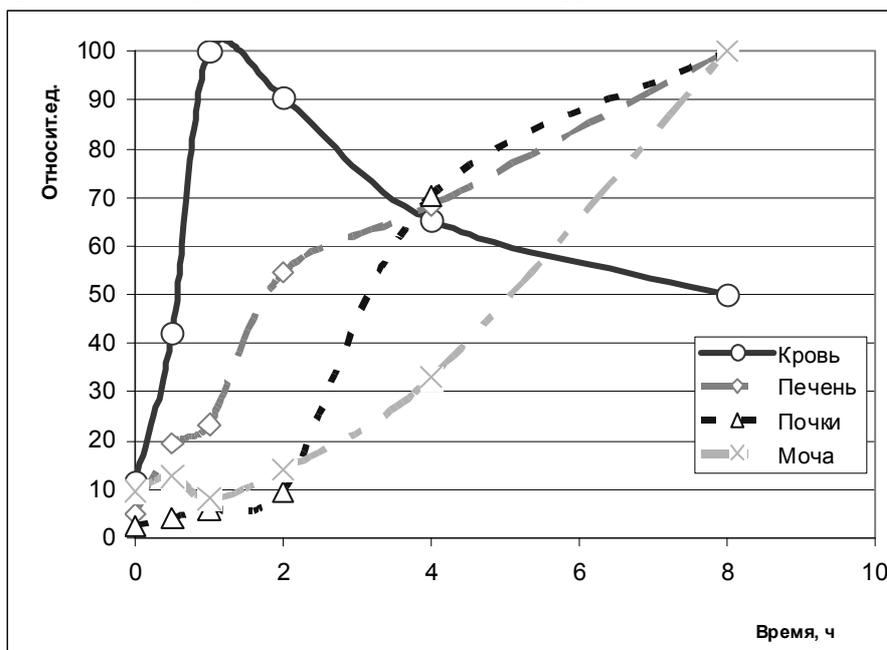


Рис. 5. Зависимость содержания общей ртути в некоторых органах животных от времени (крысы, C_2H_5HgCl внутрижелудочно, остро — 0,1 мг/кг по металлу), отн. ед.

жаются. Рост уровней ртути в печени, почках и моче происходит монотонно, без экстремумов, однако не сразу после экспозиции, а спустя некоторое время (содержание Hg в тканях выражено в относительных единицах (максимальное значение принято за 100 %)).

Интересно, что при внутрижелудочном введении разных соединений ртути из расчета 0,1 мг/кг (по металлу) в течение 30 дней 6 раз в неделю основным депо этого металла служат почки и печень, содержание металлотионеина в которых максимально. Накопления Hg в крови и депонирования в костной ткани практически не происходит.

Таким образом видно, что накопление ртути в печени, если рассчитывать на орган в целом, превышает этот показатель в почках.

Заметных отличий в накоплении ртути при экспозиции неорганическими ее производными не наблюдается. Аналогичные отличия при экспозиции органическими соединениями ртути также небольшие, разница в накоплении между органическими и неорганическими соединениями более существенна. В случае использования органических экспозиционных агентов увеличивается накопление ртути в почках, головном мозге и

селезенке. Изменения в накоплении металла в печени, крови и в костной ткани незначительны.

Индуктором синтеза металлотионеина выступают бионеорганические комплексы ртути (т.е. такие, в которых ртуть связана с белками и пептидами через кислород, серу или азот, а не через углерод, в отличие от тимеросала и метилртути). Для биотрансформации метил- и этилртути требуется дополнительное время [43]. Этим обеспечивается особенно важное в первые часы после затравки постепенное высвобождение этого элемента и переход его в состояние, в котором он может вызывать индуктивный синтез МТн. Таким образом обеспечивается более полное связывание ртути при введении металорганических соединений ртути. Кроме того, основным местом биотрансформации металорганических соединений ртути в металлоганические является печень. Она же выступает основным местом синтеза МТн и образования комплекса Me-МТн.

Аналогичные исследования, проведенные нами ранее для неорганических соединений кадмия, описаны в [43], при этом подтверждены известные литературные данные [44, 45] об отличиях в межорганном распределении Cd, а также о наивысшем накоплении этого металла в ткани почек.

Кроме того нами была изучена кинетика изменения концентрации МТн в крови животных контрольной и опытных групп (рис. 6).

Как можно видеть из приведенных на рисунке данных, наблюдается монотонный рост концентрации МТн в крови в зависимо-

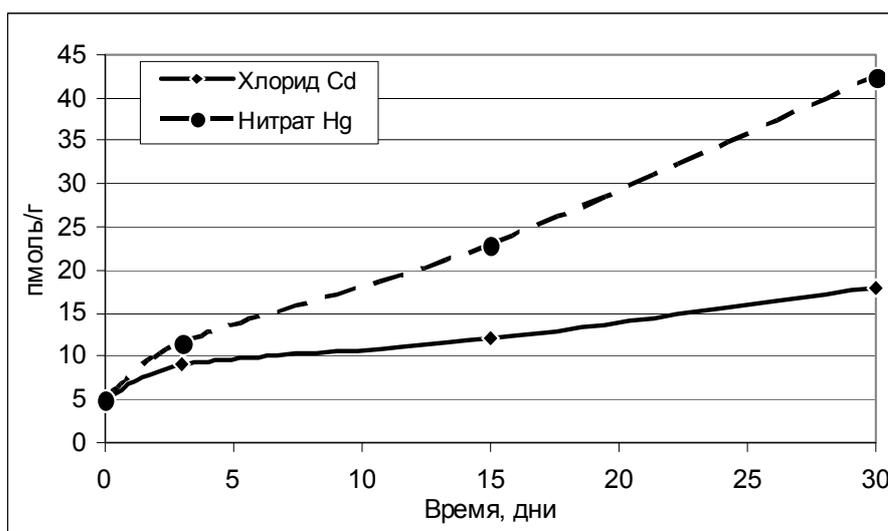


Рис. 6. Содержание МТн в крови крыс при разных сроках экспозиции солями кадмия и ртути в дозе 0,1 мг/кг

Содержание ртути в органах белых крыс после экспозиции разными соединениями ртути (0,1 мг Hg на кг; 30 дней; внутривенно; $n = 3$; $P = 0,95$)

Токсичный агент	Содержание ртути, мг/кг						
	Печень	Почки	Головной мозг	Селезен.	Сердце	Кровь	Бедр. кость
Этилмеркурхлорид	4,44 ± 0,11	23,31 ± 0,38	3,05 ± 0,06	4,11 ± 0,10	1,23 ± 0,03	0,19 ± 0,01	0,08 ± 0,01
Тимеросал	4,58 ± 0,10	19,13 ± 0,32	2,56 ± 0,06	4,04 ± 0,07	0,94 ± 0,02	0,16 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Хлорид ртути	3,83 ± 0,07	13,01 ± 0,23	0,28 ± 0,01	2,70 ± 0,06	0,77 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Нитрат ртути	4,23 ± 0,10	13,81 ± 0,29	0,30 ± 0,01	3,00 ± 0,07	0,84 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Фосфат ртути	4,31 ± 0,08	15,47 ± 0,25	0,30 ± 0,01	3,10 ± 0,07	0,89 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,07 ± 0,01
Ацетат ртути	3,61 ± 0,08	12,36 ± 0,22	0,26 ± 0,01	2,54 ± 0,05	0,71 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,06 ± 0,01
Контр. группа	0,12 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01

Общее содержание ртути в органах белых крыс после экспозиции разными соединениями ртути (0,1 мг Hg на кг; 30 дней; пероральный; $n = 3$; $P = 0,95$)

Токсичный агент	Содержание в органах, мкг (по металлу)				
	Печень	Почки	Головной мозг	Селезенка	Сердце
Этилмеркурхлорид	44,43 ± 0,81	34,10 ± 0,69	5,51 ± 0,10	3,31 ± 0,07	0,94 ± 0,02
Тимеросал	44,81 ± 0,92	28,20 ± 0,45	4,99 ± 0,10	2,98 ± 0,06	0,86 ± 0,02
Хлорид ртути	37,98 ± 0,75	21,44 ± 0,46	0,47 ± 0,01	2,17 ± 0,04	0,61 ± 0,02
Нитрат ртути	38,01 ± 0,84	22,11 ± 0,47	0,55 ± 0,02	2,24 ± 0,04	0,66 ± 0,02
Фосфат ртути	41,48 ± 0,79	26,06 ± 0,56	0,58 ± 0,02	2,27 ± 0,05	0,79 ± 0,02
Ацетат ртути	35,07 ± 0,68	20,01 ± 0,37	0,48 ± 0,01	1,85 ± 0,04	0,65 ± 0,02
Контр. группа	1,09 ± 0,03	0,20 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,02 ± 0,01

сти от времени эксперимента (то есть от введенной дозы) при экспозиции как ртутью, так и кадмием.

По мере связывания в комплексы Hg-МТн происходит транспорт ртути в почки и выведение ртути после деградации в лизосомах нефроэпителия. Ртуть, которая не успела образовать комплекс, поражает клетки печени (показано, что комплекс Hg-МТн обладает гораздо меньшей гептоксичностью) и выводится с калом. Поэтому при введении солей ртути выведение с калом превышает выведение с мочой.

Аналогичные результаты получены в работе [46]. Крысам-самцам вводили подкожно 0,6 Cd мг/кг/день 5 дней в не-

делю в течение 2, 4, 6, и 8 недель. По окончании эксперимента в печени и почках определяли содержание МТн, кадмия, цинка и меди, а также проводили морфологические исследования. Морфологические изменения были найдены в почках, но не найдены в печени. Самое раннее ультраструктурное изменение состояло в изме-

нении структуры миелина в вакуолях в цитоплазме клеток эпителия проксимальных канальцев, что отражало дегенерацию мембран. Это изменение произошло после 4 недель при общем содержании кадмия в почках 801 ± 25 нмоль/г (89,9 мкг/г) или 390 нмоль/г (43,7 мкг/г) кадмия, не связанного с МТн. Подобные изменения

наблюдались после 6 недель, но после 8 недель наблюдался центральный клеточный некроз и внутритканевый фиброз. Другие ультраструктурные изменения состояли в изменении митохондрий и увеличении количества микротелец. Содержание общего кадмия в почках после экспонирования в течение 8 недель было 1827 ± 48 нмоль/г ($215,3 \pm 5,8$ мкг/г) или 628 нмоль/г ($70,2$ мкг/г) кадмия, не связанного с МТн. Общее содержание кадмия было более высоко в печени, чем в почках, но распределение между связанным и несвязанным кадмием отличалось в этих двух органах. Фракция, не связанная с МТн, увеличилась со временем экспонирования и в печени, и в почках. Однако, полное содержание кадмия в пече-

ни не превышало потенциально доступных связывающих сайтов МТн, тогда как полный кадмий действительно превышал потенциально доступные связывающие сайты МТн в почках, где произошли и патологические изменения. Авторы делают вывод, что дегенерация клеточных мембран - ранний клеточный эффект от экспонирования кадмием - сопровождается позже токсическим действием на органеллы, вызывает клеточный некроз и внутритканевый фиброз. Индуцированная кадмием клеточная токсичность, вероятно, в основном определяется фракцией кадмия в почке, которая не связана с МТн, а не общим содержанием кадмия.

Этот вывод находится в соответствии с нашей [47] теорией лизосомальной деградации комплекса Cd-МТн, при которой разрушение этого комплекса в лизосомах нефроэпителия сопровождается выделением водорастворимых низкомолекулярных соединений, которые обладают гораздо более сильным повреждающим действием на клеточные органеллы. В то же время низкомолекулярные комплексы кадмия фильтруются в почечных канальцах и могут быть выведены с мочой. Выведение же с мочой комплекса Cd-МТн свидетельствует об имеющих место повреждениях клеточных мембран и нарушении фильтрующей способности почек, и является частным случаем протеинурии и ферментурии. Другим способом элиминации кадмия и ртути может быть выведение отшелушенных клеток эпителия, содержащих высокие концентрации ТМ.

В работе [48] изучали отдаленные последствия воздействия кадмия на печень и почки. Крысам вводили хлорид кадмия (0,228 мг Cd/кг в течение 3 дней в неделю интраперитонеально) в течение одного года. Значительное накопление кадмия наблюдалось в печени (183 ± 40 мкг/г печени) и почках (92 ± 17 мкг/г почек). У экспериментальных крыс были значительно увеличены азот мочевины и уровни креатинина в сыворотке, в то время как функции печени были минималь-

но повреждены. Гистологические наблюдения в печени показали внутритканевый фиброз с минимальным клеточным некрозом, в паренхиме почек наблюдалась дегенерация проксимальных канальцев и инфильтрация воспалительных клеток. Перекисное окисление липидов в печени и почках, оцененное с помощью ТБК, не показало никаких различий между экспонированными кадмием крысами и контрольными группами. Содержание глутатиона было значительно увеличено у экспонированных кадмием крыс по сравнению с контрольными группами. Авторы считают, что увеличенные уровни глутатиона в печени могут внести частичный вклад в профилактику серьезных проявлений гепатотоксичности во время хронического экспонирования кадмием, в то время как нефротоксичность, вызванная кадмием, не может быть предотвращена глутатионом. Авторы этой работы не изучали связывание кадмия с МТн, хотя следует предположить, что введение в течение года соли кадмия индуцировало синтез металлотioneина по сравнению с контрольной группой. К сожалению, не известна методика, по которой авторы определяли содержание глутатиона, потому что применяемая обычно методика по количеству свободных -SH групп не позволяет различить МТн и глутатион.

Аналогичные данные приводятся авторами в статье [49]. В отличие от однократного введения, хроническое экспонирование неорганическими соединениями Cd приводит к повреждению почек. Однако и однократная инъекция комплекса Cd-металлотioneина (Cd-МТн) приводит к повреждению почек. Вероятное, именно связывание Cd в Cd-МТн отвечает за хронический нефротоксический эффект Cd. Для понимания механизмов Cd-МТн-индуцируемой нефротоксичности было исследовано интравенное распределение ^{109}Cd -МТн. ^{109}Cd МТн, выделенный из крысиной печени, был введен мышам в нефротоксической дозе (0,1 мг Cd/кг, iv). Радиоак-

тивность в почке достигала максимального уровня (85 % дозы) уже через 30 минут после введения и оставалась постоянной до 7 дней после инъекции. ^{109}Cd в основном находился в коре почки. Световая микроскопическая ауторадиография почки показала, что в пределах коры ^{109}Cd распределен избирательно в S1 и S2 сегментах проксимальных извитых канальцев. В пределах S1 и S2 сегментов, концентрация ^{109}Cd в основных и апикальных частях клеток была сопоставима после нефротоксической дозы Cd-MТн, а после нефротоксической дозы (0,3 мг Cd/кг) радиоактивность была избирательно распределена в апикальной части клеток. Напротив, исследование методом световой микроскопической ауторадиографии, показало, что ^{109}Cd при введении $^{109}\text{CdCl}_2$ был более равномерно распределен по проксимальным канальцам. Кроме того, после воздействия большой дозы неорганического Cd (3 мг Cd/кг), подобная концентрация Cd была найдена в извитых и прямых проксимальных канальцах. Эти данные подтверждают гипотезу, что нефротоксичность, индуцируемая Cd-MТн, объясняется, по крайней мере частично, предпочтительным поглощением Cd-MТн в S1 и S2 сегментах проксимальных канальцев.

Авторы [50] изучили вызванную Cd подострую нефротоксичность и систему выведения кадмия у крыс. Самцам крысы Спрагу-Долей подкожно вводили Cd в дозе 0,6 мг/кг в сутки в течение 3, 5 и 8 недель. Концентрацию Cd в моче, сыворотке и почках измеряли атомно-абсорбционной спектрофотометрией. Нефротоксичность оценивали по концентрации beta-2-микроглобулина в моче (B2MG) и гистопатологическим результатам. Апоптозные клетки выявляли введением меченых атомов и базировались на уровне активности каспазы-3. Нефротоксичность была обнаружена после 4 недель воздействия Cd по появлению моче Cd и beta-2-микроглобулина. Концентрация Cd в ткани увеличивалась линейно в течение 8 недель воздействия Cd. Кон-

центрация Cd в почках не изменялась в 3-недельной группе экспозиции, но уменьшилась после прекращения введения Cd в 5-недельной группе экспозиции, что предполагает активный механизм выделения Cd, начавшийся после 4-ой недели. Пороговая концентрация Cd при проявлении нефротоксичности была 150 мкг/г влажной ткани, при такой концентрации гистологически наблюдалось повреждение трубочек. Хотя в почках наблюдался главным образом некроз, апоптоз наблюдался на 4 и 5 неделе, до развития почечного тубулярного некроза. Вызванная Cd токсичность изучалась также при воздействии Cd на культуру тубулярных клеток человеческой почки. *In vitro* обнаруживался пик активности каспазы-3 при достижении пороговой концентрации Cd. Сделан вывод, что кадмий был фактически выведен из тела эксфолиацией поврежденных почечных трубчатых клеток, в которых развился фокусный тубулярный некроз после того, как концентрация Cd в почках достигла порога. Апоптоз может включиться в стабилизацию вызванной Cd нефротоксичности.

Ранним проявлением нефротоксичности является кальцийурия, возникающая спустя несколько часов после инъекции Cd-MТн крысам. Защита против кальцийурии и протеинурии (которая наблюдается позже) достигается предварительной обработкой Cd, который вызывает синтез МТн. В эксперименте, одной группе животных предварительно вводили CdCl_2 , чтобы вызвать синтез МТн. Группу сравнения оставляли без предварительной обработки. Распределение Cd при обычной нефротоксической дозе ^{109}Cd -МТн было изучено гелем-хроматографией в субклеточных фракциях почечной коры в обеих группах. В первой группе животных (которым предварительно вводили кадмий), ^{109}Cd в плазматической мембране и микросомальных фракциях клеток коры почек был главным образом связан с МТн и другими низкомолекулярными белками через 4 часа. Во второй (необработанной) группе животных глав-

ная часть ^{109}Cd была связана с высокомолекулярными белками. Эти результаты указывают, что мембранные белки могут быть важными целями для Cd при стимулировании нефротоксичности и что связывание Cd с МТн (и другими низкомолекулярными белками) может быть механизмом защиты [51].

В принципе, можно предположить, что существуют взаимодействия между медью, цинком и Cd, которые влияют на токсичность Cd *in vivo*. В работах [52, 53] изучали распределение этих металлов в печени и корковом веществе почки и их выделение с мочой. Шестьдесят крыс-самцов Вистар были разделены на 10 групп. Вводили подкожно цинк (0 или 25 мг/кг массы тела), медь (0 или 12,5 мг/кг) и Cd-МТн (0,1 или 0,4 мг Cd/кг). Крысам вводили цинк и/или медь за 24 часа до инъекции Cd-МТн. После инъекции Cd-МТн уровень задержания Cd заметно снижался в корковом веществе почки и увеличивался в печени при предварительной обработке медью, в то время как у этих крыс выделение Cd с мочой было значительно ниже. Уровни эндогенного цинка в корковом веществе почки и печени увеличились значительно у крыс, которым предварительно вводили медь. Синтез МТн в печени и корковом веществе почки индуцировался более эффективно медью, чем цинком.

Таким образом, анализ литературы и собственные исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. За счет своего строения (первичной и вторичной структуры белка) МТн обладает способностью связывать двухвалентные ионы тяжелых металлов.
2. Прочность связывания цинка, меди, кадмия, ртути с МТн значительно превышает таковую для связывания этих металлов с другими высокомолекулярными (альбумин) и низкомолекулярными (например, глутатион) соединениями.
3. Тяжелые металлы выступают индук-

торами синтеза МТн.

4. Комплексы металл-МТн разрушаются в лизосомах.
5. Связывание ТМ с МТн в прочные комплексы происходит в основном в гепатоцитах. Это связывание помогает снизить гепатотоксическое действие ТМ.
6. Комплекс металл-МТн при деградации в лизосомах нефроэпителиальных клеток способен вызывать их апоптоз. Для получения нефротоксического эффекта достаточно введения более низкой концентрации комплекса кадмий-МТн (в пересчете на металл), чем неорганической соли кадмия.

Литература

1. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Токсикология металлов в решении задач охраны здоровья населения и окружающей среды // Ж. Причерноморский экологичний бюллетень, 2003. – № 1(7) – С. 93-100.
2. Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Шафран Л.М. Тяжелые металлы – извечная проблема токсикологии // Здоровье и окружающая среда / Сборник научных трудов к 75-летию НИИ санитарии и гигиены. - Минск. - 2002. - С. 116-121.
3. Mori K, Yoshida K, Hoshikawa S, Ito S, Yoshida M, Satoh M, Watanabe C. Effects of perinatal exposure to low doses of cadmium or methylmercury on thyroid hormone metabolism in metallothionein-deficient mouse neonates. - Toxicology. 2006, Nov 10; 228(1):77-84.
4. Yoshida M, Shimizu N, Suzuki M, Watanabe C, Satoh M, Mori K, Yasutake A. Emergence of delayed methylmercury toxicity after perinatal exposure in metallothionein-null and wild-type C57BL mice. Environ Health Perspect. 2008, Jun; 116(6):746-51.
5. Yoshida M, Watanabe C, Horie K, Satoh M, Sawada M, Shimada A.

- Neurobehavioral changes in metallothionein-null mice prenatally exposed to mercury vapor. - *Toxicol Lett.* 2005, Mar 15; 155(3):361-8.
6. Helston RM, Phillips SR, McKay JA, Jackson KA, Mathers JC, Ford D. Zinc transporters in the mouse placenta show a coordinated regulatory response to changes in dietary zinc intake. - *Placenta.* 2007 May-Jun; 28(5-6):437-44.
 7. Yang J, Kunito T, Anan Y, Tanabe S, Miyazaki N. Subcellular distribution of trace elements in kidney of a mother-fetus pair of Dall's porpoises (*Phocoenoides dalli*) - *Chemosphere.* 2008, Jan; 70(7):1203-10.
 8. Патент України на корисну модель № 60439 А UA, МПК А61В5/145, А61В10/00, Спосіб визначення металотіонеїну в біологічних об'єктах / Шафран Л.М., Тимофеева С.В., Шерер В.В., Пихтеєва О.Г., Большой Д.В., Одеський державний медичний університет - № 2002065242; Заявлений 25.06.2002; Опубл. 15.10.2003 Бюл. № 10
 9. Metallothionein-determination in biological materials: interlaboratory comparison of 5 current methods. Dieter H.H., Moller L., Abel J., Summer K.H. - *EXS* - 1987 V. 52 p. 351-358
 10. МВ 10.1-115-2005 «Визначення вмісту ртуті в об'єктах навколишнього середовища і біологічних матеріалах»
 11. Fowler B.A., Hildebrand C.E., Kojima Y. & Webb M. - *Experientia Suppl.* - V. 52, - P.19-22 - 1987.
 12. Quaife C.J., Findley S.D., Erickson J.C., Froelick G.J., Kelly E.J., Zambrovic B.P. & Palmiter R.D. - *Biochemistry* - V. 33. - P.7250-7259 - 1994.
 13. Stuart G.W., Searle P.F. & Palmiter R.D. - *Nature* - V. 317 - P.828-831 - 1985.
 14. Brugnera E., Georgiev O., Radtke F., Heuchel R., Baker E., Sutherland G.R. & Schaffner W. - *Nucleic. Acids. Res.* - V. 22 - P.3167-3173 - 1994.
 15. Iszard, M. B., Liu, J., and Klaassen, C. D. // Effect of several metallothionein inducers on oxidative stress defense mechanisms in rats. - *Toxicology* - 104. - P. 25-33 - 1995.
 16. Habeebu S. S., Liu J., Liu Y. and Klaassen C. D. //Metallothionein-null mice are more sensitive than wild-type mice to liver injury induced by repeated exposure to cadmium. - *Toxicol. Sci.* - V. 55 - P.223-232. - 2000.
 17. Habeebu S. S., Liu J., Liu Y., and Klaassen C. D. //Metallothionein-null mice are more susceptible than wild-type mice to chronic CdCl₂-induced bone injury. - *Toxicol. Sci.* - V. 56 - P.211-219 -2000.
 18. Morcillo M. A., Rucandio M. I., and Santamaria J. //Effect of gamma irradiation on liver metallothionein synthesis and lipid peroxidation in rats. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* - V. 46. - P.435-444. - 2000.
 19. Reeve V. E., Nishimura, N., Bosnic M., Michalska A. E., and Choo K. H. //Lack of metallothionein-I and -II exacerbates the immunosuppressive effect of ultraviolet B radiation and cis-urocanic acid in mice. - *Immunology.* - V. 100 - P.399-404. - 2000.
 20. Vukovic, V., Pheng, S. R., Stewart, A., Vik, C. H., and Hedley, D. W. // Protection from radiation-induced DNA single-strand breaks by induction of nuclear metallothionein. - *Int. J. Radiat. Biol.* - V. 76 - P.757-762. - 2000.
 21. Sato, M., Sasaki, M., and Hojo, H.// Differential induction of metallothionein synthesis by interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in rat tissues. *Int. J. Immunopharmacol.* - V.16. - P. 187-195. -1994.
 22. Leibbrandt, M. E., and Koropatnick, J. //Activation of human monocytes with lipopolysaccharide induces metallothionein expression and is diminished by zinc.- *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - V. 124 - P.72-81 -1994.
 23. Kotsonis F. N., and Klaassen C. D.//

- Increase in hepatic metallothionein in rats treated with alkylating agents. – *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – V. 51 – P.19–27 – 1979.
24. Quaife, C. J., Cherne, R. L., Newcomb, T. G., Kapur, R. P., and Palmiter, R. D. //Metallothionein overexpression suppresses hepatic hyperplasia induced by hepatitis B surface antigen. – *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – V. 155. – P. 107–116. – 1999.
 25. Leibbrandt M. E., and Koropatnick J. //Activation of human monocytes with lipopolysaccharide induces metallothionein expression and is diminished by zinc. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – V. 124 – P. 72–81. – 1994.
 26. Yurkow, E. J., and Makhijani P. R. //Flow cytometric determination of metallothionein levels in human peripheral blood lymphocytes – P. Utility in environmental exposure assessment. – *J. Toxicol. Environ. Health* – V. 54 – P. 445–457 – 1998.
 27. Palmiter R. D., Findley S. D., Whitmore T. E., and Durnam D. M. //MT-III, a brain-specific member of the metallothionein gene family. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – V. 89 – P. 6333–6337 – 1992.
 28. Quaife C. J., Findley S. D., Erickson J. C., Froelick G. J., Kelly E. J., Zambrowicz B. P., and Palmiter R. D. //Induction of a new metallothionein isoform (MT-IV) occurs during differentiation of stratified squamous epithelia. – *Biochemistry* – V. 33 – P. 7250–7259 – 1994.
 29. Andrews G. K. – *Prog. Food Nutr. Sci.* - № 14 – P.193-258 – 1990.
 30. Dalton T. D., Fu K., Palmiter R. D., Andrews G. K. – *J. Nutr.* – V. 126 – P.825-833 – 1996.
 31. Tamai K. T., Gralla E. B., Ellerby L. M., Valentine J. S., Thiele D. J. //Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – V. 90 – P.8013-8017 – 1993.
 32. Lazo J. S., Kondo Y., Dellapiazza D., Michalska A. E., Choo K. H. A., Pitt B. R. – *J. Biol. Chem.* – V. 270 – P. 5506-5510 – 1995.
 33. Schwarz M. A., Lazo J. S., Yalowich J. C., Reynolds I., Kagan V. E., Tyurin V., Kim Y.-M., Watkins S. C., Pitt B. R.// *J. Biol. Chem.* – V.269 – P. 15238-15243 – 1994.
 34. Guan R, Wang WX.Comparison between two clones of *Daphnia magna*: effects of multigenerational cadmium exposure on toxicity, individual fitness, and biokinetics. - *Aquat Toxicol.* 2006, Mar 10; 76(3-4):217-29.
 35. K.C.Crowthers, V. Kline, C. Giardina, M.A. Lynes// Augmented humoral immune function in metallothionein-null mice.//*Toxicology and Applied Pharmacology* –V. 166, № 3 – P. 161-172 – 2000.
 36. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г., Тимофеева С.В. Роль металлотхионеинов в биомониторинге загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами // Сб.: “Гигиена населенных мест”. - К.: 2000.-Вып. 37. - С. 190-193.
 37. Д.В.Большой, Е.Г.Пыхтеева, Л.М.Шафран. Связывание ионов ртути (II) белками in vitro. Гігієна населених місць. – Выпуск 44, 2004. С. 203-207
 38. Activity of Metal-Responsive Transcription Factor 1 by Toxic Heavy Metals and H₂O₂ In Vitro Is Modulated by Metallothionein. Bo Zhang, Oleg Georgiev, Michael Hagmann, Zagatay Gьnes, Mirjam Cramer, Peter Fallner, Milan Vasбk, and Walter Schaffner - *Molecular and Cellular Biology*, December 2003, p. 8471-8485, Vol. 23, No. 23
 39. Liu J., Liu Y., Klaassen C.D.// Nephrotoxicity of CdCl₂ and Cd-Metallothionein in Cultured Rat Kidney Proximal Tubules and LLC-PK1 Cells – *Toxicology and Applied Pharmacology* – V. 128, №. 2 – P. 264-270 – 1994.

40. R.K.Zalups, M.G.Cherian, D.W.Barfuss/ / Mercury-metallothionein and the renal accumulation and handling of mercury/ / Toxicology/ V 83 - N 1-3 - P 61-78-1993
41. J.P.Groten, J.H. Koeman, J.H. van_Nesselrooij, J.B. Luten, J.M. Fentener_van_Vlissingen, W.S. Stenhuis, P.J. van_Bladeren// Comparison of renal toxicity after long-term oral administration of cadmium chloride and cadmium-metallothionein in rats.// Fundamental and Applied Toxicology - V 23 - N 4 - P 544-52 -1994
42. Большой Д.В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті. Автореферат дисертації на здобуття наук. ступ. кандидата біол. наук за спец. 14.02.01 – гігієна. Київ. 2007 р.
43. Большой Д.В. Токсикокінетика и токсикодинамика кадмия и ртути // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія, 2004. - № 1 (25).– С. 47-53.
44. Swiergosz-Kowalewska R. Cadmium distribution and toxicity in tissues of small rodents. Microsc. Res. Tech. 2001. Nov 1; 55(3):208-22.
45. Основные показатели физиологической нормы у человека: руководство для токсикологов / под ред. И.М.Трахтенберга. – Киев, ИД «Авиценна», 2001. 372 с.
46. R.A. Goyer, C.R. Miller, S.Y. Zhu, W. Victory// Non-metallothionein-bound cadmium in the pathogenesis of cadmium nephrotoxicity in the rat. – J. Toxicology and Applied. Pharmacology – V. 101, № 2 – P. 232-244 – 1989.
47. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтева Е.Г., Третьякова Е.В. Роль лизо-сом в механизме защиты и повреждения клеток при действии тяжёлых металлов. // Современные проблемы токсикологии. - № 3, 2004. С. 17-24.
48. T. Kamiyama, H. Miyakawa, J.P. Li, T. Akiba, J.H. Liu, J. Liu, F. Marumo, C. Sato// Effects of one-year cadmium exposure on livers and kidneys and their relation to glutathione levels. – Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology – V. 88, № 2 – P. 177-186 – 1995.
49. C. Dorian, V.H. Gattone, C.D. Klaasen/ / Renal cadmium deposition and injury as a result of accumulation of cadmium-metallothionein (CdMT) by the proximal convoluted tubules – A light microscopic autoradiography study with 109CdMT. – Toxicology and Applied Pharmacology –V. 114, № 2 – P. 173-181 – 1992.
50. Aoyagi T., Hayakawa K., Miyaji K., Ishikawa H., Hata M.// Cadmium nephrotoxicity and evacuation from the body in a rat modeled subchronic intoxication – Int. J. Urol. – V. 10(6) – P. 332-338 – 2003.
51. G.F.Nordberg, T. Jin, M. Nordberg// Subcellular targets of cadmium nephrotoxicity – P. cadmium binding to renal membrane proteins in animals with or without protective metallothionein synthesis/ Environmental Health Perspectives – V. 102, Suppl 3 – P. 191-194 – 1994.
52. X.Liu, T. Jin, G.F. Nordberg, M. Sjostrom, Y. Zhou// Influence of zinc and copper administration on metal disposition in rats with cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity/ /J Toxicology and Applied Pharmacology – V. 126, № 1 – P. 84-90 – 1994.
53. X.Y.Liu, T.Y. Jin, G.F. Nordberg, S. Rannar, M. Sjostrom, Y. Zhou// A multivariate study of protective effects of Zn and Cu against nephrotoxicity induced by cadmium metallothionein in rats. -Toxicology and Applied Pharmacology – V. 114, № 2 – P. 239-245 – 1992.

Резюме

МЕТАЛОТІОНЕЇН: БІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ.
РОЛЬ МЕТАЛОТІОНЕЇНУ В ТРАНСПОРТІ
МЕТАЛІВ В ОРГАНІЗМІ

Пихтєєва О.Г.

На підставі аналізу літератури і власних досліджень показано, що за рахунок своєї будови (первинної і вторинної структури білка) металотіонеїн (МТн) має здатність ефективно зв'язувати дво-валентні іони важких металів. Важкі метали виступають індукторами синтезу МТн. Комплекси металл-МТн руйнуються в лізосомах. Зв'язування ТМ з МТн в міцні комплекси відбувається в основному в гепатоцитах. Це зв'язування допомагає понизити гепатотоксичну дію ТМ. Комплекс металл-МТн при деградації в лізосомах клітин нефроепітелію здатний викликати їх апоптоз. Для отримання нефротоксичного ефекту достатньо введення нижчої концентрації комплексу кадмій-МТн (у перерахунку на метал), ніж неорганічної солі кадмію.

Summary

METALLOTHIONEIN: BIOLOGICAL
FUNCTIONS. ROLE OF
METALLOTHIONEIN IN THE TRANSPORT
OF METALS IN AN ORGANISM

Pykhtyeyeva E.G.

It is rotined on the basis of analysis of literature and own researches, that due to the structure of MTn is able effectively to link the bivalent ions of heavy metals. Heavy metals are inducing of synthesis of MTn. The complexes of Me-MTn degrade in lysosomes. The durable fastening TM with MTn a place mainly in hepatic cells. This fastening helps to reduce a hepatotoxic action of TM. Degradation of complex Me—MTn in lysosomes of nephrocyte bring to their apoptosis. For the receipt of nephrotoxic effect there is enough introduction of less concentration of complex of Cd-MTn (in a count on a metal), what to inorganic salt of cadmium.

*Впервые поступила в редакцию 22.11.2009 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 612.465:546.815+612-086

**УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕПІТЕЛІУ
ПРОКСИМАЛЬНИХ КАНАЛЬЦІВ НИРОК ЩУРІВ ПРИ
СВИНЦЕВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ**

Луговський С.П.

НДІ Промислової медицини МОЗ України, м. Кривий Ріг

Ключові слова: свинець, нефротоксичність, морфометрія, морфологія

Вступ

За даними ВООЗ [33] свинець (Pb) є одним з пріоритетних, глобальних забруднювачів навколишнього середовища. Це зумовлено тим, що, по-перше, метал за своїми фізико-хімічними характеристиками має достатньо широку сферу застосування, і його використання у господарстві зумовлює значні обсяги виробництва і торгівлі; по-друге, технологія виробництва і основні сфери застосування

Pb зумовлюють закономірність надходження його у довкілля; по-третє, Pb і його сполуки відрізняються стабільністю щодо фізичних, хімічних і біологічних чинників навколишнього середовища, поширюються на значні відстані потоками повітря і течією річок, відносно легко мігрують з ґрунту у воду, повітря і продукти харчування; по-четверте, Pb поєднує в собі властивості речовини з високим ступенем токсичності й вираженої кумулятив-