

БІОЛОГІЧНІ І ТОКСИКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ХРОМУ (VI) В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

О. Скаб, к. с.-г. н.

ORCID ID: 0000-0002-0516-5731

Львівський національний аграрний університет

<https://doi.org/10.31734/agronomy2019.01.268>

Скаб О. Біологічні і токсикологічні ефекти хрому (VI) в організмі тварин і людини

Сполуки шестивалентного Хрому – широко розповсюджені забрудники техногенного походження, які часто містяться в промислових відходах. У формі Cr (VI) є майже 35 % Хрому, що вивільняється з антропогенних джерел. У багатьох дослідженнях встановлено забруднення Хромом води, повітря та ґрунту на сільсько-господарських угіддях і селітебних територіях різних країн, у тому числі України. За таких умов трапляється забруднення сполуками Cr (VI) кормів, що призводить до порушень у стані здоров'я тварин та погіршення якості продуктів харчування тваринного походження.

В організм людини і тварин Хром (VI) може надходити через травний тракт, дихальну систему, шкіру. В усіх випадках це призводить до токсичних ефектів, пов'язаних із порушенням обміну речовин та функціональної активності клітин, uszkodження структури і функцій біомолекул. Загальнотоксична дія цих сполук проявляється в ураженні печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, імунної та нервової систем. Особливо небезпечне інгаляційне надходження Cr (VI). За таких умов сполуки Хрому залежно від дози й тривалості надходження спричинюють місцеве подразнення слизових оболонок, розвиток алергічних реакцій, запальних процесів, утворення виразок і пухлин в органах дихання. Також шестивалентний Хром – це генотоксин, який спричинює широкий спектр порушень структури хромосом і генетичних змін. Зокрема, після надходження в організм і клітину у формі хромат- і дихромат-аніонів шестивалентний Хром зазнає поступового відновлення до Cr (III), що супроводжується утворенням реакційно активних форм цього елемента – Cr (V) і Cr (IV). Реакційно активні форми Хрому здатні спричинювати широкий спектр ушкоджень ДНК, інгібування процесів реплікації й транскрипції. Водночас процеси метаболічного відновлення Cr (VI) призводять до утворення токсичних метаболітів і реакційно активних форм Оксигену та Нітрогену, які зумовлюють розвиток клітинного стресу та пов'язаних із ним токсичних ефектів.

Ключові слова: Хром, метаболізм, абсорбція, мутагенез, канцерогенез, тератогенез.

Skab O. Biological and toxicological effects of chrome (VI) in the organism of animals and human beings

Hexavalent chromium compounds are widely spread pollutants of anthropogenic origin, which are often in industrial wastes. Almost 35% of Chrome, emitted from anthropogenic sources, is in the form of Cr (VI). Many researches confirm pollution of water, air, soil of agricultural lands and residential territories of different countries, including Ukraine, with Chrome. Under such conditions, there is also pollution of fodder for agricultural animals with Cr (VI) compounds, causing worsening of their health and deterioration of the quality of food products of animal origin.

Chrome (VI) can penetrate the body of animals and human beings through digestive tract, respiratory system, skin. In all cases, it causes toxic effects, connected with deterioration of metabolism and functional activity of cells, violation of the structure and functions of biomolecules. A general toxic effect of those compounds is manifested in the damage of liver, kidneys, gastrointestinal tract, cardiovascular, immune and nervous system. A respiratory way of Cr (VI) penetration into an organism is particularly dangerous. Under such conditions, compounds of Chrome, depending on the portion and duration of penetration, cause local hurts to mucous membrane, develop allergic reactions, inflammatory processes, ulcer and tumors in respiratory organs.

Hexavalent Chrome is a genotoxin, which causes a wide range of violations of the chromosome structure and genetic transformations. Particularly, having entered an organism and a cell in the form of chromatic and dichromatic anions, Chrome (VI) is partially recovered to Cr (III), accompanied by creation of reaction-active forms of that element, i.e. Cr (V) and Cr (IV). Reaction-active forms of Chrome are capable to cause a wide range of DNA violations, inhibition of the processes of replication and transcription. Moreover, the processes of metabolic recovery of Cr (VI) result in development of toxic metabolites and reaction-active forms of Oxygen and Nitrogen, which force development of a cellular stress and the following toxic effects.

Key words: chromium, red blood cell, absorption, mutagenesis, carcinogenesis, teratogenesis.

Постановка проблеми. Упродовж останніх десятиріч збільшився рівень забруднення навколишнього середовища важкими металами, що становить значну екологічну проблему [1–4]. Зростання концентрації цих поллютантів у ґрунті,

воді, атмосферному повітрі внаслідок антропогенної діяльності супроводжується збільшенням вмісту важких металів у рослинних продуктах та підвищенням ризику їхнього надходження в організм тварин і людини [30; 31]. Значну увагу

привертає забруднення довкілля сполуками Хрому, рівень потрапляння якого в компоненти навколишнього середовища з промисловими відходами щорічно становить понад 10^5 т [17; 30; 31]. Суттєву загрозу для природних екосистем становить шестивалентний Хром (Cr (VI)), який, на відміну від тривалентного, характеризується високим рівнем токсичності та мутагенним впливом на компоненти біоти [4; 20].

З огляду на це важливе значення мають наукові дослідження, скеровані на з'ясування особливостей надходження Хрому в організм людини і тварин, специфіки метаболічних ефектів у клітинах та функціональної активності органів і систем за умов впливу Cr (VI).

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

У дослідженнях, проведених під егідою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Агентства з охорони навколишнього середовища (EPA) і Міжнародного агентства з вивчення ракових захворювань (IARC), встановлено, що Cr (VI) є сильним токсикантом, потужним подразником епітеліальних покривів і канцерогеном щодо людини й тварин [6; 22; 23].

Результати аналітичної оцінки, проведеної Управлінням з охорони навколишнього середовища США, свідчать, що майже 35 % Хрому, який вивільняється з антропогенних джерел, представлено хроматами і дихроматами, тобто цей елемент є в шестивалентній формі [17]. Відомо, що у формі хромат- і дихромат-аніонів Хром відзначається значною розчинністю у водному середовищі, здатний мігрувати з ґрунтовими водами на території, віддалені від місця забруднення [3]. Крім того, внаслідок міграції у ґрунтовому профілі Хром (VI) може потрапляти в глибокі шари ґрунту і підземні води, які використовують для водопостачання. Як і інші важкі метали, Хром (VI) здатний абсорбуватись із забрудненого ґрунту в кореневу систему та інші тканини рослин, у тому числі сільськогосподарських культур, які використовують у харчуванні людини та живленні тварин [30; 31]. Це призводить до забруднення кормів та накопичення металу в тканинах свійських тварин і продуктах тваринництва, що зумовлює зниження якості сільськогосподарської продукції та може спричинювати порушення у стані здоров'я людини [18; 26; 30;].

Постановка завдання. Ми ставили завдання проаналізувати сучасні наукові дані щодо глибини метаболічних порушень, які відбуваються в організмі тварин і людини за умов впливу Cr (VI).

Виклад основного матеріалу. Вплив шестивалентного Хрому на організм людини і тварин супроводжується широким спектром токсичних ефектів і, залежно від способу надходження (інгаляційний, через травний тракт або шкіру), призводить до порушень у функціонуванні внутрішніх органів (легені, шлунок, нирки, печінка) та сприяє виникненню шкірних захворювань (виразки, екзема, алергічний контактний дерматит) [6; 8; 11; 21]. Глибина метаболічних порушень залежить від тривалості впливу Cr (VI) на організм. За тривалого надходження Cr (VI) з повітрям відбувається порушення функцій дихальної, травної, видільної, кістково-м'язової, нервової та імунної систем, збільшується ризик розвитку злоякісних пухлин [8; 11–13].

Надходження Cr (VI) у формі хромату через травний тракт спричинює важкі ушкодження органів шлунково-кишкової системи, печінки і нирок, кровотечі, геморагічний діатез, судоми, серцево-судинний шок і дозою 1,0–5,0 г може призвести до летальних наслідків. Наявні повідомлення щодо випадків смертельного отруєння людей сполуками шестивалентного Хрому дозами 4,1 та 29 мг/кг маси тіла [9].

На сьогодні доведена канцерогенна дія шестивалентного Хрому. За результатами епідеміологічних досліджень надходження через дихальну систему, мішенню канцерогенності Cr (VI) визнано легені [6; 23]. Проблема щодо канцерогенного впливу Cr (VI) у разі перорального надходження остаточно не з'ясована. Загалом, вважають, що надходження Cr (VI) в низьких або помірних дозах через травну систему не спричинює канцерогенного ефекту, тому що в шлунку Cr (VI) відновлюється до Cr (III) [28]. Показано, що не лише шлунковий сік, а й продукти секреції слинних залоз здатні відновлювати шестивалентний Хром до тривалентного [18; 28]. Це забезпечує захист від токсичних ефектів металу, введеного через шлунково-кишковий тракт.

Однак результати сучасних досліджень, проведених упродовж останніх двох десятиріч, свідчать, що тривале пероральне надходження Cr (VI) у малих дозах та гостре отруєння цим елементом спричинює генотоксичну дію на гепатоцити, клітини головного мозку, лейкоцити [5; 27], а за високих доз може спричинити канцерогенні ефекти в ротовій порожнині, шлунку та кишківнику [7; 27]. Епідеміологічні дослідження показали, що шестивалентний Хром спричинює підвищений ризик розвитку лімфоми, лейкемії, раку шлунка, статевих залоз, нирок, сечового міхура [14].

На сьогодні наявно багато даних щодо канцерогенних ефектів шестивалентного Хрому в

організмі людини й тварин за умов надходження з питною водою [7; 21; 27]. Тому важливою проблемою є забруднення Хромом питної води, яке часто трапляється в системах водопостачання в різних країнах [21; 27; 32].

Результати досліджень на тваринах свідчать, що надходження Cr (VI) у високих дозах спричинює пригнічення процесів ембріонального розвитку. Наприклад, пероральне введення вагітним мишам Cr (VI) дозою 57 мг/кг маси тіла на добу в формі $K_2Cr_2O_7$ призводило до смертності ембріонів, значних порушень розвитку та зниження маси плода [25]. Введення з питною водою Cr (VI) (85 мг/кг маси щодоби) самкам шурів упродовж трьох місяців до вагітності також призводило до зменшення маси плода та порушень у формуванні скелету [16].

Наприкінці ХХ ст. велика кількість сполук Хрому була проаналізована на генотоксичність за умов *in vitro* та в природних умовах. У цих дослідженнях враховували різні властивості сполук: ступінь окиснення, розчинність, здатність проникати крізь клітинні мембрани та взаємодіяти з клітинними компонентами, стабільність у внутрішньоклітинному середовищі. Встановлено, що більшість сполук Хрому (VI) є генотоксичними за умов *in vitro* та *in vivo*, що зумовлюється їхньою розчинністю і біодоступністю, тобто здатністю проникати в клітини-мішені [19; 22]. Показано, що сполуки Cr (VI) спричинюють неправильний синтез молекул ДНК [29].

У пізніших дослідженнях із застосуванням методу ДНК-комет встановлено, що Cr (VI) (у формі калію дихромату) спричинює фрагментацію ДНК в ізольованих лімфоцитах периферичної крові людини [12]. У цьому ж дослідженні показано, що активні форми Оксигену і Гідроген пероксид можуть брати участь в утворенні розривів ланцюгів ДНК, спричинених шестивалентним Хромом, який зв'язується з внутрішньоклітинними лігандами [12].

Під час обстеження працівників шкіряних підприємств та робітників, котрі виконують електрозварювальні роботи, що зазнають тривалого впливу Cr (VI), встановлено формування поперечних зв'язків у молекулах ДНК та появу мікроядер у лімфоцитах крові [15].

З метою оцінки канцерогенного ризику Хрому (VI) проведено багато експериментальних та епідеміологічних досліджень, у яких проаналізовано здатність Cr (VI) спричинювати трансформацію та злоякісний ріст клітин [22]. На основі даних, отриманих на тваринах, і результатів обстеження різних груп людей Хром (VI) вважають етіологічним чинником, який зумовлює

високий ризик розвитку раку у працівників підприємств, пов'язаних із виробництвом та використанням Хрому, і зараховують його до канцерогенів 1-ї групи [22; 23]. Канцерогенні властивості Cr (VI) доведені і в експериментальних дослідженнях на різних видах тварин [14].

Відомо, що сполуки шестивалентного Хрому є цитотоксичними і можуть спричинювати загибель клітин шляхом апоптозу [10; 13]. Зокрема, у дослідженнях, проведених *in vitro* на культивованих епітеліальних клітинах нирки опосума (OK) і печінки (Нер G2), показано, що Cr (VI) спричинює загибель 50 % цих клітин за концентрацій відповідно 5 мкмоль/л і 50 мкмоль/л [24]. Проте механізм індукованої сполуками Cr (VI) цитотоксичності повністю не з'ясований. Вважають, що такий вплив опосередковується оксидативним стресом, який розвивається в клітині під впливом Хрому (VI) [13].

Крім того, у наукових джерелах наявні повідомлення й про те, що Хром (VI) може зумовлювати некротичне uszkodження клітин, зокрема нирки, і пероральне надходження цього елемента може призводити до розвитку гострого тубулярного некрозу у людини [24].

Висновки. Шестивалентний Хром нині розглядають як один із найнебезпечніших хімічних чинників. Розповсюдження сполук Cr (VI) – хроматів і дихроматів – у компонентах довкілля внаслідок антропогенної діяльності в промислових районах, техногенного забруднення ґрунтів та невідповідного неправильного захоронення промислових відходів спричинює забруднення атмосферного повітря і питної води та збільшує ризик надходження Cr (VI) в організм людини і сільськогосподарських тварин.

Наслідками тривалого впливу Cr (VI) на організм є порушення метаболізму і функцій клітин дихальної, травної, видільної та імунної систем, що призводить до розвитку канцерогенних процесів. Проте шкідливі ефекти цього елемента значною мірою залежать від способу надходження й тривалості впливу на організм.

У майбутньому актуальними є дослідження шляхів корекції порушень клітинного метаболізму в організмі тварин і людини, зумовлених надходженням шестивалентного Хрому.

Бібліографічний список

1. Водяницький Ю.Н. Тяжелые и сверхтяжелые металлы и металлоиды в загрязненных почвах. Москва: ГНУ Почвенный институт им. В.В. Докучаева Россельхозакадемии, 2009. 95 с.
2. Палапа Н., Сігалова І., Сенчук С., Крикунова О. Екологічні аспекти оцінки стану ґрунтів сільських

селітебних територій. *Техніка і технології АПК: науково-виробничий журнал*. 2011. № 5 (20). С. 34–36.

3. Ричак Н. Л. Поведінка важких металів у ґрунтових покривах міських ландшафтів. *Вісник Сумського державного університету*. 2006. № 5 (89). С. 145–148.

4. Сологуб Л. І., Антоняк Г. Л., Бабич Н. О. Хром в організмі людини і тварин. Львів: Євровіт, 2007. 127 с.

5. Assessment of Cr(VI)-induced cytotoxicity and genotoxicity using high content analysis / Thompson C. M., Fedorov Y., Brown D. D. et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 8. P. e42720.

6. Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures / D. M. Proctor, M. Suh, S.L. Campleman, C.M. Thompson. *Toxicology*. 2014. Vol. 325. P. 160–179.

7. Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans / C. M. Thompson, D. M. Proctor, M. Suh et al. *Crit. Rev. Toxicol.* 2013. Vol. 43, N 3. P. 244–274.

8. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service (Ed.). 2012. 592 p.

9. ATSDR. Chromium (TP-7). *Toxicological Profile*. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2008. 610 p.

10. Bagchi D., Bagchi M., Stohl S. J. Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. *Mol. Cell Biochem*. 2001. Vol. 222. P. 149–158.

11. Barceloux D.G. Chromium. *Clin. Toxicology*. 1999. Vol. 37, N 2. P. 173–194.

12. Blasiak J., Kowalik J. A comparison of the in vitro genotoxicity of tri- and hexavalent chromium. *Mutat. Res.* 2000. Vol. 469, N 1. P. 135–145.

13. Chromium oxide nanoparticle-induced genotoxicity and p53-dependent apoptosis in human lung alveolar cells / Senapati V. A., Jain A. K., Gupta G. S. et al. *J. Appl. Toxicol.* 2015. Vol. 35, N 10. P. 1179–1188.

14. Costa M. Toxicity and carcinogenicity of Cr(VI) in animal models and humans. *Crit. Rev. Toxicol.* 1997. Vol. 27, N 5. P. 431–442.

15. Elevated levels of DNA-protein crosslinks and micronuclei in peripheral lymphocytes of tannery workers exposed to trivalent chromium / Medeiros M.G., Rodrigues A.S., Batoréu M.C. et al. *Mutagenesis*. 2003. Vol. 18, 1. P. 19–24.

16. Embryotoxicity and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice. B. Trivedi, D. K. Saxena, R. C. Murthy, S. V. Chandra. *Reprod. Toxicol.* 1989. Vol. 3, N 4. P. 275–278.

17. EPA (Environmental Protection Agency). National Air Pollution Emission Trends 1900–1998, 1998 Emissions, United States Environmental Protection Agency. URL: <http://www.epa.gov/ttnchie1/trends/trends98/trends98.pdf> (Last accessed: 24.04.2019).

18. Estimates of the chromium (VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity / De Flora S. et al. *Carcinogenesis*. 1997. Vol. 18, N 3. P. 531–537.

19. Genotoxicity of chromium compounds. A review. Flora S. De, Bagnasco M., Serra D., Znacchi P. *Mutat. Res.* 1990. Vol. 238. P. 99–172.

20. Genotoxicity of tri- and hexavalent chromium compounds in vivo and their modes of action on DNA damage in vitro. Z. Fang, M. Zhao, H. Zhen et al. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 8. P. e103194.

21. Groundwater contaminated with hexavalent chromium [Cr (VI)]: a health survey and clinical examination of community inhabitants (Kanpur, India). Sharma P., Bihari V., Agarwal S.K. et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 10. P. e47877.

22. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, nickel and welding. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1990. Vol. 49. P. 49–256.

23. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans: a review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2012. Vol. 100C. P. 147–168.

24. Investigations on the nephrotoxicity and hepatotoxicity of trivalent and hexavalent chromium compounds. Dartsch P.C., Hildenbrand S., Kimmel R., Schmah F.W. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1998. Vol. 71, Suppl. P. 40–45.

25. Kanojia R.K. et al. Embryo and fetotoxicity of hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol. Lett.* 1998. Vol. 95, N 3. P. 165–172.

26. Meluzzi A. et al. Feeding hens diets supplemented with heavy metals (chromium, nickel, and lead). *Arch. fur Geflugelkunde*. 1996. Vol. 60. P. 119–125.

27. Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water / Sedman R. M., Beaumont J., McDonald T. A. et al. *J. Environ. Sci. Health. C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 2006. Vol. 24. P. 155–182.

28. Sasso A. F., Schlosser P. M. An evaluation of in vivo models for toxicokinetics of hexavalent chromium in the stomach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015. Vol. 287, N 3. P. 293–298.

29. Snow E. T. Effects of chromium on DNA replication in vitro. *Environ. Health Perspect.* 2004. Vol. 102 (Suppl 3). P. 41–44.

30. Toxicological assessment of heavy metals accumulated in vegetables and fruits grown in Ginfel river near Sheba Tannery, Tigray, Northern Ethiopia / Gebrekidan A., Weldegebriel Y., Hadera A., Van der Bruggen B. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2013. Vol. 95. P. 171–178.

31. Weldegebriel Y., Chandravanshi B. S., Wondimu T. Concentration levels of metals in vegetables grown in soils irrigated with river water in Addis Ababa, Ethiopia. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2012. Vol. 77. P. 57–63.

32. Zhitkovich A. Chromium in drinking water: Sources, metabolism, and cancer risks. *Chem. Res. Toxicol.* 2011. Vol. 24. P. 1617–1629.

Стаття надійшла 15.03.2019.