

## ••• БІОХІМІЯ ••• BIOCHEMISTRY •••

УДК: [577.121+577.152.2]:57.044

### **Вплив хлориду кадмію на деякі біохімічні показники печінки, сім'яників та надниркових залоз щурів** Г.В.Ганусова, С.М.Охріменко

*Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна (Харків, Україна)  
g.ganusova@karazin.ua; s.okhrimenko@karazin.ua*

Досліджено вплив хронічного (1 мкг/кг маси тіла, 28 діб), одноразового – 0,6 мг/кг і поєданого введення хлориду кадмію на вміст білка, ТБК-реагуючих продуктів, тиолових груп у сім'яниках і надниркових залозах, а також на активність ферменту тирозинамінотрансферази у печінці щурів. Маса надниркових залоз підвищилася при введенні хлориду кадмію хронічно (1 мкг/кг, 28 діб), а маса сім'яників не змінилася у всіх досліджуваних групах. Збільшення маси надниркових залоз спостерігається, як правило, при тривалому впливі стресових факторів. Після введення хлориду кадмію у дозі 0,6 мг/кг на тлі хронічного введення CdCl<sub>2</sub> виявлено підвищення вмісту ТБК-реагуючих продуктів (121%) у сім'яниках, а також зниження вмісту небілкових тиолових груп (63%) у надниркових залозах щурів; в інших експериментальних групах не встановлено достовірних змін цих показників. При надходженні солей кадмію до організму зростання вмісту ТБК-реагуючих продуктів та зниження вмісту тиолів у досліджуваних залозах свідчать про порушення балансу в системі прооксиданти-антиоксиданти. Активність тирозинамінотрансферази печінки підвищувалась у тварин усіх експериментальних груп, що може свідчити про стресорну дію сполук кадмію.

**Ключові слова:** кадмій, надниркові залози, сім'яники, печінка, ТБК-реагуючі продукти, тиолові групи, тирозинамінотрансфераза.

### **Effect of cadmium chloride on some biochemical parameters of liver, testes and adrenal glands of rats** G.V.Ganusova, S.M.Okhrimenko

The effect of chronic (1 mg/kg of body weight, 28 days), single – 0.6 mg/kg of b. w. and combined administration of cadmium chloride on protein level and content of TBA-reactive products and thiol groups in testes and adrenal glands, as well as tyrosine transaminase activity of rat liver was investigated. Adrenal glands weight increased when cadmium chloride administered chronically (1 mg/kg, 28 days), and testes mass did not change in all groups. Increased adrenal glands mass is usually observed at prolonged exposure to stress factors. After administration of cadmium chloride at a dose of 0.6 mg/kg, with chronic administration of CdCl<sub>2</sub> there were revealed elevated levels of TBA-reactive products (121%) in testes, as well as reduced content of non-protein thiol groups (63%) in adrenal glands of rats, in other experimental groups significant changes of studied parameters were not found. When a salt of cadmium enters the body, increase of TBA-reactive products content and reduction of thiols in investigated glands indicate an imbalance in the system of prooxidants-antioxidants. Activity of liver tyrosine transaminase was increased in animals of all experimental groups, which may indicate stress effect of cadmium compounds.

**Key words:** cadmium, adrenal glands, testes, liver, TBA-reactive products, thiol group, tyrosine transaminase.

### **Влияние хлорида кадмия на некоторые биохимические показатели печени, семенников и надпочечников крыс** Г.В.Ганусова, С.М.Охріменко

Исследовано влияние хронического (1 мкг/кг массы тела, 28 суток), однократного – 0,6 мг/кг и сочетанного введения хлорида кадмия на содержание белка, ТБК-реагирующих продуктов, тиоловых групп в семенниках и надпочечниках, а также на активность фермента тирозинамінотрансферазы в печени крыс. Масса надпочечников повысилась при введении хлорида кадмия хронически (1 мкг/кг, 28 дней), а масса семенников не изменилась во всех исследуемых группах. Увеличение массы надпочечников наблюдается, как правило, при длительном воздействии стрессовых факторов. После введения хлорида кадмия в дозе 0,6 мг/кг на фоне хронического введения CdCl<sub>2</sub> выявлено повышение содержания ТБК-реагирующих продуктов (121%) в семенниках, а также снижение содержания

небелковых тиоловых групп (63%) в надпочечниках крыс; в других экспериментальных группах не установлено достоверных изменений этих показателей. При поступлении солей кадмия в организм увеличение содержания ТБК-реагирующих продуктов и снижение содержания тиолов в исследуемых железах свидетельствуют о нарушении баланса в системе прооксиданты-антиоксиданты. Активность тирозинаминотрансферазы печени повышалась у животных всех экспериментальных групп, что может свидетельствовать о стрессорном действии соединений кадмия.

**Ключевые слова:** кадмий, надпочечники, семенники, печень, ТБК-реагирующие продукты, тиоловые группы, тирозинаминотрансфераза.

### **Вступ**

Кадмій – один із найпоширеніших токсикантів навколишнього середовища, що потрапляє туди при промисловому виробництві даного металу, продукції нікель-кадмієвих батарей, пігментів, пластика та інших синтетичних продуктів. В організм людини кадмій надходить з атмосфери, з водою, їжею, а також при палінні з тютюновим димом. Небезпека цього металу полягає в тому, що при надходженні в організм він дуже повільно виводиться і, як наслідок, накопичується у тканинах (Давыдова, Тагась, 2002). Головними мішенями даного металу є печінка та нирки, ендокринні та інші органи (Sharma et al., 2014). Токсичні ефекти кадмію залежать від кількості і тривалості надходження. Всесвітня організація охорони здоров'я встановила показник тимчасового припустимого споживання кадмію в середньому 1 мкг/кг маси тіла людини на добу. Летальна разова доза кадмію – 350–3500 мг (Лудевиг, Лос, 1983). Гостре харчове отруєння кадмієм спостерігається при надходженні великих разових доз з їжею (15–30 мг) або з водою (13–15 мг). Токсична дія іонів кадмію пов'язана з його впливом на компоненти клітин, молекули клітинних органел і мембран (Куценко, 2004). Один із механізмів токсичної дії іонів кадмію полягає у його здатності підсилювати вільнорадикальні процеси, що призводить до утворення надлишкової кількості активних форм кисню (АФК), посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і розвитку оксидативного стресу (Liu, 2009; Sharma et al., 2014).

При досить великій кількості робіт, присвячених вивченню дії важких металів на організм, малодослідженими є механізми адаптації до хронічної інтоксикації низькими, допустимими дозами важких металів і можливість формування стійкості до більш високих доз. Раніше нами було показано, що введення хлориду кадмію в дозі 0,6 мг/кг викликало збільшення вмісту ТБК-реагуючих продуктів у печінці щурів і не змінювало цей показник при попередньому тривалому введенні цієї солі в дозі 1 мкг/кг (Охріменко та ін., 2014). Збереження гомеостазу та формування адаптивних змін метаболізму при надходженні токсикантів у організм забезпечується системою нейрогуморальної регуляції, в якій важливе місце займають стероїдні гормони. Одним з індикаторів активації системи нейрогуморальної регуляції виступає фермент тирозинаминотрансфераза (ТАТ), що має в печінці індукцибельну форму, яка знаходиться під контролем глюкокортикоїдів.

У зв'язку з цим метою даної роботи було дослідження тривалого введення малих доз іонів кадмію, одноразового введення підгострої дози, їх поєднаного впливу на показники прооксидантно-антиоксидантного балансу у сім'яниках і надниркових залозах щурів, а також активність гормончутливого ферменту тирозинаминотрансферази печінки.

### **Об'єкти та методи дослідження**

У роботі були використані щури-самці лінії Wistar масою 180–240 г, що утримувались на стандартному раціоні віварію Харківського національного університету. Тварини були розділені на 4 групи: 1 – контроль, тваринам вводилася вода протягом 28 діб; 2 – тварини, яким вводився розчин хлориду кадмію в дозі 1 мкг/кг протягом 28 діб; 3 – тварини, які отримали одноразову дозу розчину хлориду кадмію в дозі 0,6 мг/кг за добу до декапітації на тлі тривалого введення води; 4 – тварини, які отримали одноразову дозу розчину хлориду кадмію в дозі 0,6 мг/кг за добу до декапітації на тлі тривалого введення малих доз хлориду кадмію. Вода і розчини солі вводилися за допомогою зонда. На 29 добу щурів декапітували з використанням легкого ефірного наркозу. Сім'яники (0,7 г) і надниркові залози (50–60 мг) відокремлювали від жиру і гомогенізували в 2,5 і 1,1 мл 0,1 М Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-фосфатного буфера (рН=7). Печінку перфузували, готували 20% гомогенат на 0,02 М фосфатному буфері рН=7,6. У гомогенатах сім'яників і надниркових залоз визначали вміст ТБК-реагуючих продуктів спектрофотометрично (532 нм) і виражали в нмоль МДА/мг білка (Mirana et al., 1980); також в цих гомогенатах визначали вміст загальних і небілкових SH-груп за допомогою реактиву Елмана спектрофотометрично (412 нм) і виражали у мкмоль/мг білка (Северин, Соловьева, 1989). Активність тирозинаминотрансферази визначали в гомогенаті печінки за

допомогою кольорової реакції на пара-оксифенілпіруват і виражали в нмоль п-ОФП/мг білка (Schepard, 1969). Вміст білка у гомогенатах визначали методом Лоурі у модифікації Міллера (Miller, 1959). Статистичну обробку результатів проводили із використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати та обговорення

Надниркові залози і сім'яники є життєво важливими ендокринними органами, що беруть участь у адаптивних реакціях на стрес. При введенні хлориду кадмію (табл. 1) в дозі 0,6 мг/кг і хронічно (1 мг/кг, 28 діб) маса сім'яників не змінилася, а маса надниркових залоз підвищилася при тривалому введенні хлориду кадмію (група 2, 118%). Збільшення маси надниркових залоз (гіпертрофія і гіперплазія) спостерігається при хронічному впливі стресових факторів і супроводжується підвищенням концентрації глюкокортикоїдів у плазмі крові (Harvey, 2016; Ulrich-Lai et al., 2006).

Таблиця 1.

**Маса органів та вміст білка у сім'яниках та надниркових залозах щурів при введенні хлориду кадмію (n=6–8)**

Органи	1 група	2 група	3 група	4 група
Маса органів: сім'яники (г), надниркові залози (мг)				
Сім'яники	3,13 ± 0,35	3,21 ± 0,32	2,92 ± 0,43	3,26 ± 0,4
Надниркові залози	29,6 ± 3,9	35,0 ± 5,6*	29,7 ± 4,1	29,4 ± 4,5
Вміст білка (мг/ мл)				
Сім'яники	98,7 ± 12,7	113,3 ± 22,7	93,8 ± 16,1	93,7 ± 14,3
Надниркові залози	18,0 ± 3,1	21,6 ± 7,1	18,8 ± 3,8	19,2 ± 3,4

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем.

При введенні хлориду кадмію вміст загального білка в сім'яниках і надниркових залозах достовірно не змінився (табл. 1). Однак, при хронічному введенні хлориду кадмію (група 2) показники вмісту білка у сім'яниках і надниркових залозах перевищували значення контролю (115% і 120% відповідно), у цій групі відзначена висока варіабельність результатів. Збільшення вмісту білка у досліджуваних ендокринних тканинах, як правило, пов'язане із синтезом білків-ферментів, які беруть участь у стероїдогенезі (Теппермен, Теппермен, 1989).

Важливою характеристикою функціонального стану різних ендокринних тканин є їх прооксидантно-антиоксидантний стан. Раніше було показано, що вплив кадмію (гострий та хронічний) супроводжується утворенням АФК, активацією ПОЛ в еритроцитах і органах (печінка, нирки, легені, мозок і сім'яники) і, як результат, призводить до оксидативного пошкодження ліпідів, білків і ДНК (El-Refaiy, Eissa, 2013). Недавні дослідження показали, що надниркові залози особливо чутливі до токсичного впливу кадмію (Alkhedaide et al., 2016).

У даній роботі показано (табл. 2), що через добу після введення хлориду кадмію в дозі 0,6 мг/кг на тлі тривалого введення CdCl<sub>2</sub> виявлено підвищення вмісту ТБК-реагуючих продуктів (121% до контролю) у сім'яниках щурів, що свідчить про прооксидантну дію кадмію. В інших експериментальних групах не встановлено достовірних змін досліджуваного показника. У ряді робіт (El-Refaiy, Eissa, 2013; Siu et al., 2009) продемонстровані пошкодження сім'яників, що індуковані кадмієм (у дозах від 3 до 5 мг/кг): зниження ваги сім'яників, порушення гемато-тестикулярного бар'єру, набряк та крововиливи, некроз, зменшення кількості зародкових клітин і стерильність. Тестикулярна токсичність кадмію супроводжувалася зниженням рівня експресії ферментів стероїдогенезу і концентрації тестостерону у сироватці крові (Alkhedaide et al., 2016; El-Refaiy, Eissa, 2013; Sen Gupta et al., 2004). Слід відзначити, що у більшості робіт використовувалися високі дози солей кадмію, що значно перевищували гранично допустимі. У нашому експерименті показано, що тривале введення солі кадмію (1 мг/кг) та однократне введення більш високої дози (0,6 мг/кг) не викликало змін вмісту ТБК-реагуючих продуктів у сім'яниках і надниркових залозах щурів, що може відображати відносну безпеку цих концентрацій кадмію та ефективність захисних систем організму тварин.

Кадмій не є редокс-активним металом. Однак, він може стимулювати синтез АФК шляхом впливу на тіол-дисульфідний обмін у тканинах (Alkhedaide et al., 2016; Sharma et al., 2014). При хронічному введенні низьких доз хлориду кадмію (табл. 3, група 2) відзначено незначне зниження

вмісту загальних тілових груп у сім'яниках щурів (84%), в інших досліджуваних групах цей показник не змінився. Однак, після введення хлориду кадмію у дозі 0,6 мг/кг на тлі тривалого введення CdCl<sub>2</sub> відзначено достовірне зниження вмісту небілкових тілових груп (63%) у надниркових залозах щурів. Згідно з даними літератури, кадмій викликає розвиток оксидативного стресу шляхом зв'язування сульфгідрильних груп білків, зниження концентрації відновленого глутатіону та активності антиоксидантних ферментів (Sen Gupta et al., 2004; Sharma et al., 2014; Valko, 2005). У надниркових залозах та сім'яниках утворення АФК відбувається в процесі їх функціональної активності, що пов'язано із синтезом стероїдних гормонів. Для цих тканин характерний високий рівень як ферментативної, так і неферментативної ланки антиоксидантного захисту. Однак, при тривалому надходженні хлориду кадмію, можливо, відбувається накопичення металу, порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Таблиця 2.

**Вміст ТБК-реагуючих продуктів у сім'яниках та надниркових залозах щурів при введенні хлориду кадмію, нмоль МДА/ мг білка (n=6–8)**

Органи	1 група	2 група	3 група	4 група
Сім'яники	0,28 ± 0,05	0,26 ± 0,07	0,24 ± 0,05	0,34 ± 0,06*
Надниркові залози	0,21 ± 0,05	0,19 ± 0,08	0,19 ± 0,08	0,21 ± 0,05

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем.

Таблиця 3.

**Вміст загальних і небілкових тілових груп у сім'яниках та надниркових залозах щурів при введенні хлориду кадмію, мкмоль/мг білка (n=6–8)**

Органи	1 група	2 група	3 група	4 група
	Загальні тілові групи			
Сім'яники	45,2 ± 5,0	37,8 ± 9,7	45,8 ± 8,0	46,8 ± 14,0
Надниркові залози	69,8 ± 13,0	67,7 ± 16,0	65,6 ± 12,0	66,2 ± 9,0
	Небілкові тілові групи			
Сім'яники	10,0 ± 1,0	8,8 ± 2,0	10,5 ± 1,2	9,5 ± 1,7
Надниркові залози	3,1 ± 0,21	3,0 ± 0,25	3,1 ± 0,3	1,95 ± 0,2*

Примітка: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем.

Печінка є першим органом-мішенню при надходженні кадмію в організм. Введення солей кадмію викликає швидке накопичення кадмію в печінці щурів. Приблизно ½ кадмію швидко акумулюється у печінці, що у результаті знижує надходження кадмію у такі органи, як нирки і сім'яники, які є більш чутливими до токсичної дії кадмію. При введенні кадмію у дозі 5 мг/кг протягом 1 місяця виявлена гепатотоксична дія кадмію: підвищення активності аланін- та аспартатамінотрансфераз, лактатдегідрогенази у сироватці, збільшення рівня ТБК-реагуючих продуктів, гідроперекисей ліпідів та карбоніліруваних білків у печінці (Renugadevi, Prabu, 2010). Одним із механізмів захисту гепатоцитів та інших типів клітин від токсичної дії кадмію є індукція синтезу металотіонеїнів, що утворюють комплекси кадмій-металотіонеїн (Klaassen et al., 2009).

Функціональний стан надниркових залоз обумовлює роботу метаболічних шляхів у стресовій ситуації, у тому числі при інтоксикації організму важкими металами. Підвищення вмісту стероїдних гормонів у крові при стресі, зокрема глюкокортикоїдів, стимулює синтез ряду білків у органах-мішенях, що пов'язано з формуванням адаптивних змін метаболізму у відповідь на дію стресора. Один із білків, індукція синтезу якого відбувається за дії глюкокортикоїдів, – індубельна форма тирозинамінотрансферази (ТАТ) печінки. Фермент приймає участь у метаболізмі тирозину та контролює його вміст, тому що ряд похідних цієї амінокислоти є біологічно активними сполуками. Підвищення активності ТАТ при інтоксикації організму важкими металами встановлено в роботах (Калиман, Охрименко, 2003, 2005).

У даній роботі при різних схемах введення в організм хлориду кадмію у всіх групах тварин значно підвищувалась активність ТАТ у печінці (табл. 4) – у групах 2 і 3 майже вдвічі, а у групі 4 – у

2,5 раза. Механізми підвищення активності ТАТ при введенні хлориду кадмію можуть бути пов'язаними як із посиленням синтезу ферментного білка *de novo* за умов оксидативного стресу та зміни гормонального фону, так і зі зменшенням швидкості деградації ферментного білка внаслідок окиснення SH-груп білків, що приймають участь у його деградації (Калиман, Охріменко, 2005; Gross-Mesilaty et al., 1997). Про розвиток стрес-реакції при введенні щурам хлориду кадмію свідчать дані про підвищення вмісту АКТГ та кортикостерону у крові, зниження вмісту глікогену у печінці та посилення азотного метаболізму (Охріменко, Яковенко, 2010). В експериментах із застосуванням інгібітора синтезу білка актиноміцину Д було встановлено, що підвищення активності ТАТ у печінці щурів при введенні солей важких металів спричинено активацією синтезу ферменту *de novo* (Охріменко, 2006). Виходячи з цього, можна припустити, що підвищення активності ТАТ у печінці щурів як при хронічному введенні низької дози, так і при однократному введенні більш високої дози хлориду кадмію пов'язано з функціональною активністю надниркових залоз, а саме посиленням стероїдогенезу. В той же час, значне підвищення активності ТАТ у 4 групі тварин, що є достовірно підвищеним відносно не тільки контролю, але й показників 2 і 3 груп, може свідчити про наявність адитивного ефекту, який може бути спричинений включенням двох механізмів регуляції активності даного ферменту. Ймовірно, паралельно з індукцією синтезу ТАТ за дії глюкокортикоїдів, при підвищенні вмісту іонів кадмію у гепатоцитах знижується швидкість тіолзалежного процесу деградації ферментного білка. Результати нашого паралельного дослідження свідчать про зміни пулу тіолів у клітинах печінки при введенні хлориду кадмію (Охріменко та ін., 2014), що може впливати на функціонування тіолзалежних систем, у тому числі на убіквітинову систему деградації білків.

Таблиця 4.

**Активність тирозинамінотрансферази у печінці щурів при введенні хлориду кадмію, нмоль п-ОФП/хв на мг білка (n=6–8)**

1 група	2 група	3 група	4 група
17,2±2,4	31,2±4,0*	34,0±3,1*	43,4±3,0*#●

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем, # –  $p \leq 0,05$  порівняно з групою 2, ● –  $p \leq 0,05$  порівняно з групою 3.

Результати даного дослідження демонструють, що показники редокс-балансу у сім'яниках та надниркових залозах, а також деякі інші характеристики цих органів практично не змінюються при хронічній інтоксикації хлоридом кадмію в дозі 1 мкг/кг, але при подальшому надходженні більш високої дози у деяких випадках відзначені зміни показників системи прооксиданти-антиоксиданти. При цьому при усіх видах впливів значно підвищувалась активність ТАТ у печінці щурів. При дослідженні показників, що вивчались, не виявлено адаптивного ефекту хронічного надходження малих доз хлориду кадмію щодо подальшої дії більш високої дози солі даного металу. Доцільно продовжити дослідження функціонального стану та метаболічних процесів у надниркових залозах, сім'яниках та інших ендокринних залозах при надходженні солей кадмію до організму.

#### Список літератури

- Давыдова С.Л., Тагась В.И. Тяжелые металлы как супертоксианты XXI века. – М.: Изд-во РУДН, 2002. – 140с. /Davydova S.L., Tagas' V.I. Tyazhelyye metally kak supertoksikanty XXI veka. – M.: Izd-vo RUDN, 2002. – 140s./
- Калиман П.А., Охрименко С.М. Влияние хлорида ртути на активность тирозинаминотрансферазы и некоторые стороны азотистого и углеводного обмена в печени крыс // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2003. – №1. – С. 416–422. /Kaliman P.A., Okhrimenko S.M. Vliyaniye khlorida rtuti na aktivnost' tirozinaminotransferazy i nekotorye storony azotistogo i uglevodnogo obmena v petcheni krysa // Aktualnyye problemy meditsyny i biologii. – 2003. – №1. – S. 416–422./
- Калиман П.А., Охрименко С.М. Цикл глюкоза-жирные кислоты при оксидативном стрессе у крыс, вызванном хлоридом кобальта // Укр. біохімічний журнал. – 2005. – Т.77, №2. – С. 154–158. /Kaliman P.A., Okhrimenko S.M. Tsykl glukozha-zhyrnyye kisloty pry oxydativnom stresse u krysa, vyzvanom khloridom kobalta // Ukr. biokhimichnyy zhurnal. – 2005. – T.77, №2. – S. 154–158./
- Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления. – М.: Медицина, 1983. – 560с. /Ludevig R., Los K. Ostryye otravleniya. – M.: Meditsina, 1983. – 560s./
- Куценко С.А. Основы токсикологии. – М.: Фолиант, 2004. – 570с. /Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii. – M.: Foliant, 2004. – 570s./

- Охріменко С.М. Регуляція активності тирозинамінотрансферази печінки щурів за умов оксидативного стресу // Медична хімія. – 2006. – №2. – С.105–108. /Okhrimenko S.M. Regulyatsiya aktivnosti tyrosinaminotferazy pechinky shchuriv za umov oksydatyvnoho stresu // Medychna khimiya. – 2006. – №2. – S.105–108./
- Охріменко С.М., Сєдова К.В., Козлова О.В. Вплив хлориду кадмію на деякі показники прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах щурів // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія «Біологія». – 2014. – Вип.22, №1126. – С. 28–32. /Okhrimenko S.M., Syedova K.V., Kozlova O.V. Vplyv khlorydu kadmiyu na deyaki pokaznyky prooksydantno-antyoksydantnogo balansu v tkanynakh shchuriv // Visnyk Kharkivs'kogo natsionalnogo universytety imeni V.N. Karazina, seriya «Biologiya». – 2014. – Vyp.22, №1126. – S. 28–32./
- Охріменко С.М., Яковенко М.Г. Механізми формування захисних реакцій у щурів за введення хлориду кадмію // Матеріали X Українського біохімічного з'їзду. – Укр. біохімічний журнал. – 2010. – Т.82, №4 (додаток 2). – С. 291. /Okhrimenko S.M., Yakovenko M.G. Mekhanizmy formuvannya zahysnykh reaktsiy u shchuriv za vvedennya khlorydu kadmiyu // Materialy X Ukrain'skogo biokhimichnogo z'yizdu. – Ukr. biokhimichnyy zhurnal. – 2010. – T.82, №4 (dodatok 2). – S. 291./
- Северин С.Е., Солов'єва Т.А. Практикум по биохимии. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – С. 160–161. /Severin S.Ye., Solov'yova T.A. Praktikum po biokhimi. – M.: Izd-vo MGU, 1989. – S. 160–161./
- Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс. – М.: Мир, 1989. – 656с. /Teppermen Dzh., Teppermen Kh. Fiziologiya obmena veshchestv i endokrinnoy sistemy. Vvodnyy kurs. – M.: Mir, 1989. – 656p./
- Alkhedaide A., Alshehri Z.S., Sabry A. Protective effect of grape seed extract against cadmium-induced testicular dysfunction // Molecular Medicine Reports. – 2016. – No 4. – P. 3101–3109.
- El-Refaiy A.I., Eissa F.I. Histopathology and cytotoxicity as biomarkers in treated rats with cadmium and some therapeutic agents // Saudi. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol.20, no 3. – P. 265–280.
- Gross-Mesilaty S., Hargrove J.L., Ciechanover A. Degradation of tyrosine aminotransferase (TAT) via the ubiquitin-proteasome pathway // FEBS Lett. – 1997. – Vol.405, no 2. – P. 175–180.
- Harvey P.W. Adrenocortical endocrine disruption // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2016. – Vol.155. – P. 199–206.
- Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – Vol.238, no 3. – P. 215–220.
- Liu J., Qu W., Kadiiska M.V. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis // Toxicol. Appl. Pharm. – 2009. – Vol.238, no 3. – P. 159–165.
- Miller G.L. Protein determination for large number samples // Anal. Chem. – 1959. – Vol.31, no 5. – P. 964–966.
- Mirana M., Uchieama M., Fukuzawa K. Thiobarbituric acid on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCl<sub>4</sub> intoxication, and vitamin E deficiency // Bioch. Med. – 1980. – Vol.23, no 3. – P. 302–311.
- Renugadevi J., Prabu S.M. Cadmium-induced hepatotoxicity in rats and the protective effect of naringenin // Exp. Toxicol. Pathol. – 2010. – Vol.62, no 2. – P. 171–181.
- Schepard B. New method for assay of tyrosine transaminase // Anal. Biochem. – 1969. – Vol.30. – P. 443–448.
- Sen Gupta R., Sen Gupta E., Drakal B.K. et al. Vitamin C and vitamin E protect the rat testes from cadmium-induced reactive oxygen species // Mol. Cells. – 2004. – Vol.17. – P. 132–139.
- Sharma B., Singh S., Siddiqi N.J. Biomedical implications of heavy metals induced imbalances in redox systems // Biomed Research International. – 2014. – Vol.2014: 640754. – 26p.
- Siu E.R., Mruk D.D., Porto C.S. et al. Cadmium-induced testicular injury // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2009. – Vol.238, no 3. – P. 240–249.
- Valko M., Morris H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress // Curr. Med. Chem. – 2005. – Vol.12, no 10. – P. 1161–1208.
- Ulrich-Lai Y.M., Figueiredo H.F., Ostrander M.M. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol.291, no 5. – P. 965–973.

**Представлено: О.А.Наконечна / Presented by: O.A.Nakonechna**

**Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky**

*Подано до редакції / Received: 20.09.2016*