

УДК 616.61:591.3:546.48:612.6

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1308-1318](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1308-1318)

Шаторна Віра Федорівна доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48. <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864>

Онул Наталія Михайлівна доктор медичних наук, професор кафедри гігієни, екології та охорони праці, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48. <https://orcid.org/0000-0002-4968-3469>

Земляний Олександр Анатолійович кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

Стрижак Олег Володимирович кандидат біологічних наук, викладач кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X>

ЗМІНИ МОРФОГЕНЕЗУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПІД ВПЛИВОМ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ (огляд даних наукової літератури)

Анотація. Важкі метали та їх солі часто використовуються в промисловості і входять до складу неорганічних і органічних сполук, гербіцидів, інсектицидів, пального і медичних препаратів. В довілля солі кадмію та свинцю можуть надходити зі сталеливарних заводів, при спалюванні різних відходів, при зварюванні металоконструкцій та виготовленні пластмас. Високі концентрації кадмію містяться у тютюновому димі. Солі кадмію та свинцю здатні накопичуватись в довіллі на різних рівнях екологічної піраміди. Потрапляючи до організму вони виступають у ролі поліорганних токсикантів акумулюються в печінці, нирках, кістках та м'язах. В кістковій тканині відбувається накопичення солей важких металів при їх надлишковому надходженні в організм. При ізольованому хронічному веденні розчину хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в зразках стегнової кістки відбувається збільшення рівню накопичення цього металу, при цьому виникає диселементоз по іншим мікроелементам, а рівень кальцію знижується. Вплив сполук важких металів на структуру кісткової системи та патології, що

виникають при накопиченні важких металів є актуальною темою для морфологічних досліджень, тому що дотепер не виявлено весь спектр порушень кісткової та хрящової тканин під впливом кадмію та свинцю. Експериментально доведено, що надлишкове надходження солей важких металів викликає зниження щільності кісткової тканини у щурів та виявлена пропорція: із збільшенням терміну дії солей важких металів зменшується щільність кістки. Також визначено, що в результаті впливу свинцю у щурів на фоні остеопорозу в тілах хребців підвищується активність процесу резорбції і пригнічується процес формування кістки. Проте терміни введення важких металів, їх доза та спосіб введення досить різні, важко співставити отримані результати поміж собою. Хронічний вплив хлориду кадмію на структуру кісток залишається остаточно не дослідженим і потребує комплексних морфологічних досліджень. Не визначеними є і біоантагоністи важким металам.

Ключові слова: кісткова тканина, кістка, хрящова тканина, суглобовий хрящ, щури, експеримент, важкі метали, кадмій, свинець.

Shatorna Vira Fedorivna Doctor of biological sciences, professor, head of the department of medical biology, pharmacognosy, botany and histology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864>

Onul Natalia Mykhaylivna Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hygiene, Ecology and Occupational Safety, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-4968-3469>

Zemlany Oleksandr Anatoliyovych Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642>

Stryzhak Oleg Volodymyrovych Candidate of Biological Sciences, lecturer at the Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48. <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X>

CHANGES IN THE MORPHOGENESIS OF BONE TISSUE UNDER THE INFLUENCE OF HEAVY METALS (review of scientific literature data)

Abstract. Heavy metals and their salts are often used in industry and are part of inorganic and organic compounds, herbicides, insecticides, fuel and medical

preparations. Cadmium and lead salts can enter the environment from steel plants, during the incineration of various wastes, during welding of metal structures and manufacturing of plastics. High concentrations of cadmium are found in tobacco smoke. Cadmium and lead salts can accumulate in the environment at different levels of the ecological pyramid. When they get into the body, they act as multi-organ toxicants and accumulate in the liver, kidneys, bones and muscles. In the bone tissue, the accumulation of salts of heavy metals occurs when they are excessively introduced into the body. With isolated chronic administration of a cadmium chloride solution at a dose of 2.0 mg/kg in femur bone samples, the level of accumulation of this metal increases, at the same time dyselementosis occurs in other microelements, and the level of calcium decreases. The influence of heavy metal compounds on the structures of the bone system and pathologies arising from the accumulation of heavy metals is a topical topic for morphological research, because the entire spectrum of bone and cartilage tissue disorders under the influence of cadmium and lead has not yet been identified. It has been experimentally proven that the excessive intake of heavy metal salts causes a decrease in the density of bone tissue in rats, and a proportion has been found: with an increase in the duration of action of heavy metal salts, bone density decreases. It was also determined that as a result of exposure to lead in rats against the background of osteoporosis, the activity of the resorption process in the vertebral bodies increases and the process of bone formation is inhibited. However, the terms of administration of heavy metals, their dose and method of administration are quite different, it is difficult to compare the obtained results with each other. The chronic effect of cadmium chloride on the bone structure remains unexamined and requires complex morphological studies. Bioantagonists of heavy metals are also undefined.

Keywords: bone tissue, bone, cartilage tissue, articular cartilage, rats, experiment, heavy metals, cadmium, lead.

Постановка проблеми. Посилення антропогенного забруднення навколишнього середовища важкими металами в наш час стає однією з пріоритетних загроз для живих організмів, включаючи людину, а стрімкий розвиток промислових підприємств є причиною порушення балансу природних екосистем. Відомо, що викиди заводів технічного спрямування містять важкі метали, які здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди не лише в ґрунтах, водоймищах, але і в рослинах і тваринах різних екологічних ніш. Сполуки важких металів провокують при потраплянні в організм як гостре отруєння, так і мають віддалені ефекти: канцерогенний, мутагенний, а також тривалий токсичний вплив на різні системи організму. Кожен важкий метал має свої особливості і механізми впливу та рівень токсичності на живі організми, проте найбільш поширеними політропними токсикантами у промислових регіонах у всьому світі є свинець і кадмій та їх солі.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В останні роки все більшої актуальності набувають проблеми стратегічних і тактичних підходів до поліпшення стану екології та здоров'я населення різних країн світу, в тому числі України. Однією з найбільш важливих наукових проблем сучасності є питання про можливість і механізми регулювання рівня здоров'я населення шляхом впливу не лише на якість середовища проживання, але і пошук нових потенційних біоантагоністів токсичності важким металам

Мета статті - провести аналіз сучасної наукової літератури щодо рівню накопичення важких металів організмом та результатів негативного впливу сполук важких металів на кісткову систему.

Виклад основного матеріалу. Методи дослідження: аналіз та узагальнення науково-теоретичних даних та практичного експериментального досвіду вітчизняних та іноземних науковців з впливу важких металів, зокрема кадмію на організм в цілому та кісткову систему зокрема.

Органічні сполуки кадмію можуть надходити в організм із продуктами харчування при індустріальному забрудненні навколишнього середовища, коли з ґрунту мікроелемент потрапляє у різні овочі, злаки та опосередковано у м'ясо домашніх тварин [1, 2, 3]. Щоденне надходження кадмію в організм коливається від 6 мкг (для некурців і тих, що живуть у не забрудненому кадмієм середовищі); до 115 мкг (для курців, які споживають контаміновані продукти та проживають у забрудненому середовищі) [3, 4]. Кадмій надходить в організм різними шляхами: через шлунково-кишковий тракт, органи дихання та в незначних кількостях через шкіру. Засвоюваність кадмію також залежить від шляху надходження. У курців у легенях абсорбується до 50% металу, що надійшов в організм, при викурюванні однієї пачки цигарок в організм потрапляє 1 мкг кадмію. З кишечника всмоктується до 5% металу, що надійшов, при цьому цинк, молоко, солі жовчних кислот пригнічують його абсорбцію. Через легені за відсутності забруднення повітря надходить у 10-12 разів менше кадмію, ніж із травного тракту [5, 6, 7]. Кадмій має високі кумулятивні властивості (здатний накопичуватися в організмі, переважно в печінці, нирках та кістках) і дуже повільно виводиться з тканин – період напіввиведення, за різними даними, становить від 12 до 38 років. Кадмій виводиться із сечею та жовчю, проте екскреція відбувається погано та пригнічується при хронічному впливі металу та прогресуючому пошкодженні нирок [8, 9, 10].

Негативний вплив солей важких металів на організм в цілому та на кісткову систему і біохімічні показники останніми роками досліджується всебічно. Багато відомо про токсичні властивості кадмію: цей елемент в організмах є антиметаболітом, порушує обмін інших есенціальних мікроелементів, інгібує активність ферментних систем, інгібує синтез нуклеїнових кислот та білка, знижує активність вітаміну D та порушує фосфорно-кальцієвий обмін, який є важливим для ре моделювання кісткової

тканини. Такий вплив порушує мікроелементний баланс кісткової тканини, що провокує виникнення патології. Ризик інтоксикації кадмієм збільшується при порушеннях харчування та недостатньому надходженні есенціальних мікроелементів. При надмірному надходженні кадмію до шлунково-кишкового тракту інтоксикація протікає за типом важкої отрути, розвивається нудота, блювання, спастичні болі в животі, діарея.

Хронічна інтоксикація призводить до порушень функції нирок, анемії, дихальної недостатності, остеомалаяції, гіпертонії та ін. Взагалі, зв'язок ураження нирок за дії кадмієвої нефропатії, що поступово розвивається протягом кількох років, призводить до ураження кісткової тканини. Тяжкою формою хронічного отруєння кадмієм є кадмієва остеомалаяція (хвороба ітай-ітай). Вперше вона проявилася в Японії і була пов'язана з промисловим забрудненням води кадмієм і його накопиченням у рисі, що вживається в їжу. Хвороба ітай-ітай характеризується вираженою остеомалаяцією (розм'якшенням кісток), пов'язаною з нестачею вітаміну D, ураженням нирок та втратою через них кальцію, через які виникають часті переломи, деформації скелета зі зменшенням росту [11].

Кістка є динамічним депо кальцію, при цьому сталість мікроелементного статусу структури кістки забезпечує активність остеобластів та остеокластів. Велика поверхня контакту кристалів мінеральних компонентів кісткової тканини з міжклітинною рідиною забезпечує швидке надходження різних катіонів до складу кістки. Кристали являють собою гідроксиапатити або карбонатапатити, які є найважливішою мінеральною складовою кісткової тканини. У кістках є карбонати лужноземельних хімічних елементів. У кристалічній решітці гідроксиапатиту кальцій може замінюватись іншими двовалентними катіонами. Аніони адсорбуються на поверхні, яку утворюють малі кристали, або розчиняються в гідратній оболонці кристалічних ґрат. З кристалами гідроксиапатиту міцно пов'язаний білок, що містить три залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти. Цей білок бере участь у регуляції зв'язування кальцію в кістках та зубах [12].

Функції солей та окремих елементів, що надходять до організму надзвичайно різноманітні. Як пластичні матеріали мікроелементи є складовими тканин кісток організму, органічних сполук (білків, деяких ліпідів), і навіть перебувають у вільному стані. Організм містить багато відомих хімічних елементів, більша частина яких розташована в кістковій та хрящовій тканинах. Кількість елементів, їх солей, їх якість залежать від навколишнього середовища, звідки вони з водою та продуктами надходять до організму людини. Зміст макроелементів становить від кількох до десятків грамів, мікроелементів – міліграми, частки міліграмів. У незначних кількостях містяться такі ультрамікроелементи, як вісмут, кадмій, радій, ртуть, селен, срібло, свинець, торій, уран та ін. Організм реагує на зміни концентрації мікроелементів, які провокуються надлишковим надходженням важких

металів. Кальцій, фосфор, магній, фтор утворюють нерозчинні солі, що входять до складу кісток, зубів та хрящів. Вони є складовими частинами опорних тканин. Головна роль у метаболізмі кальцію в організмі людини належить кістковій тканині, компоненти якої перебувають у стані хімічної рівноваги з іонами кальцію та фосфату сироватки крові.

В дослідженнях мінеральної щільності альвеолярного відростка щелеп на тлі дії солей важких металів, яке проводились на щурах-самцях, доведено, що надлишкове надходження солей важких металів викликає зниження щільності кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп у щурів, із збільшенням терміну дії солей важких металів зменшується щільність кістки [14]. В даних дослідженнях проводився експериментальний пошук потенційних біоантагоністів токсичності кадмію введенням альфа-ліпоєвої кислоти, яке сприяло зменшенню негативної дії важких металів на кістку і її ущільненню [14, 15, 16]. Специфічного лікування кадмієвої інтоксикації немає, тому важливими є експериментальні профілактичні заходи щодо запобігання накопиченню кадмію в організмі і контроль його вмісту на промислових об'єктах та навколишньому середовищі. Експериментально визначено, що альфа-ліпоєва кислота ущільнює кісткову тканину, яка була піддана дії надмірної кількості солей важких металів.

Встановлення особливостей впливу свинцю на структуру кісткової тканини поперекового відділу хребта щурів з модельованим остеопорозом довело підвищення його вмісту в тілах хребців на фоні остеопорозу в 1,2 рази, що вказує на схильність кісткової тканини хребта до накопичення свинцю навіть після періоду активного росту. У щурів з модельованим остеопорозом на фоні надходження в організм свинцю виявлено зменшення площі губчастої кісткової тканини і ширини трабекул на 31,93% і 13,92 % відповідно, а також збільшення відстані між трабекулами на 31,75 %, що свідчить про вплив свинцю на порушення якості трабекулярної мережі, а це може бути фактором ризику компресійних переломів. У результаті впливу свинцю у щурів на фоні остеопорозу в тілах хребців підвищується активність процесу резорбції і пригнічується формування кістки [17, 18, 19, 20].

Експериментальні спроби віднайти речовину з протекторною дією щодо токсичності важких металів є актуальними, своєчасними і вирішують важливе завдання щодо створення протидії екологічної небезпеки на планеті [21, 22, 23]. Дослідники методом атомної емісії поліелементного методу визначали рівень накопичення кадмію та свинцю в зразках органів щурів, які підлягали хронічному впливу важкими металами при ізольованому введенні та в комбінації з сукцинатами металів. В якості біоантагоніста використовувались солі бурштинової кислоти - сукцинати. Сукцинати використовуються досить активно у фармації, медицині, проте їх біоантагоністичні властивості щодо токсичності важких металів не вивчені на сьогоднішній день [24, 25, 26]. Досліджуючи рівень накопичення важких металів виявили, що попадання

солей кадмію або свинцю в надмірних кількостях в організм дослідних тварин не лише підвищує рівень накопичення самих важких металів, але і порушує мікроелементний баланс по цинку, кальцію, міді, залізу.

Експериментальні роботи з впливу хлоридом кадмію на стан кісткової тканини та суглобового хряща продемонстрували, що хронічний вплив хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг на щурів призводить до збільшення вагових показників нижньої щелепи, змін в структурі кісткових трабекул нижньої щелепи, що проявлялось у мікротріщинах окремих кісткових трабекул та набряку остеоцитів на тлі підвищення ангиогенезу кісткової тканини. Визначались також і зміни в морфологічній будові суглобового хряща головки нижньої щелепи у порушенні архітектури радіальних шарів колонок хондроцитів та порушень зональності суглобового хряща, спостерігалась також затримка диференціації хондробластів, набряк клітин хряща на тлі розшарування сполучної тканини [27, 28, 29, 30]. Комбіноване з кадмієм введення сукцинатів заліза та цинку призводило до зниження токсичності кадмію на кісткову та хрящову тканину і відновлювало показники гістологічних структур у бік до контрольних [29]. Таким чином, експериментально визначено нові потенційні антагоністи токсичності солям важких металів - сукцинати біметалів цинку, заліза, які здатні знижувати токсичний вплив кадмію та свинцю на кісткову тканину. Подальші дослідження в спрямуванні пошуку нових біоантагоністів важким металам є актуальною задачею для сучасних морфологічних та екологічних експериментів.

Висновки. Вплив сполук важких металів на кісткову систему призводить до порушень різних структур кісткової та хрящової тканини і залежить від дози, способу потрапляння та терміну впливу. Порушення щільності кісткової тканини та зміни в гістологічній будові хрящової суглобової тканини під впливом солей важких металів відбувається паралельно з порушенням рівню накопичення солей важких металів, що свідчить про ступінь ураження кісток різного типу. Роль сукцинатів металів не досліджена у якості потенційних антагоністичних речовин щодо негативного і токсичного впливу важких металів.

Проаналізовані результати експериментальних та клінічних даних свідчать про актуальність розглянутої теми та перспективність подальших комплексних досліджень з впливу важкими металами на органи кісткової системи з використанням методів визначення рівню накопичення металів та гістологічних аналізів. Перспективними є дослідження з пошуку нових потенційних біоантагоністів токсичності важких металів.

Література:

1. United States Environmental Protection Agency. Chemicals and Toxics Topics [Internet]. USA: EPA; 2021 [updated 2021 Apr 29]. Available from: <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>
2. Shatorna V.F. Cardiogenesis changes after the plumbic acetate impact in rats under the correction conditions in the experiment / V.F. Shatorna, O.O. Nefyodova, O.O. Nefodov, I.I. Kolosova, V.V. Major, O.V. Kuznetsova, Yu.V. Demidenko, G.A. Yeroshenko // Світ медицини та біології. – 2020. - №4 (74). – С. 219 – 223.

3. Xiao W, Ye X, Zhang Q, Chen D, Hu J, Gao N. Evaluation of cadmium transfer from soil to leafy vegetables: Influencing factors, transfer models, and indication of soil threshold contents. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2018;164:355-362. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.08.041.
4. Zhang W, Liu Y, Liu Y, Liang B, Zhou H, Li Y, Zhang Y, Huang J, Yu C, Chen K. An Assessment of Dietary Exposure to Cadmium in Residents of Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(3):556. doi: 10.3390/ijerph15030556.
5. Siddique HMA, Kiani AK. Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(11):12439-12448. doi: 10.1007/s11356-020-07657-z.
6. Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. *J Hazard Mater.* 2017;325:31-35. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.11.069.
7. Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess.* 2019; 191(10):637. doi: 10.1007/s10661-019-7755-y.
8. Radike M, Warshawsky D, Caruso J, Goth-Goldstein R, Reilman R, Collins T, Yaeger M, Wang J, Vela N, Olsen L, Schneider J. Distribution and accumulation of a mixture of arsenic, cadmium, chromium, nickel, and vanadium in mouse small intestine, kidneys, pancreas, and femur following oral administration in water or feed. *J Toxicol Environ Health A.* 2022 Dec 13; 65(23):2029-52.
9. Нефьодов О.О., Білишко Д.В., Кушнарєва К.А., Шевченко О.С., Шаторна В.Ф., Кефелі-Яновська О.І., Козловська О.Г. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію. Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.
10. Шаторна В.Ф., Краснов О.О. Динаміка накопичення кадмію, цинку та міді в нирках та крові щурів при ізольованому введенні кадмію та комбінованому з сукцинатами цинку та міді. Вістник проблем біології і медицини. 2022; 4 (167): 242-250.
11. Арустамян О. М., Ткачишин В. С., Алексійчук О. Ю. Вплив сполук кадмію на організм людини. Медицина невідкладних станів. 2016. - № 7. - С. 109-114
12. Krynyts'kyi RP. Analiz mineral'noho skladu kistkovoї tkanyny komirkovoї chastyny nyzhn'oi schelepy ta yoho vikovoї dynamiky u osib cholovichoї ta zhinochoї stati [Analysis of the mineral composition of the bone tissue of the cellular part of the mandible and its age dynamics in males and females]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurhiia.* 2015;14(3):40-3. (in Ukrainian).
13. Земляний О. А., Герасимчук П. Г., Зайцев Л. О., Міончинський Д. О., Харченко О. І., Самойленко І. І., Алексєнко В. В., Шемет С. А. Множинні ефекти хронічного низькодозового впливу кадмію на печінку, остеогенез та гемопоез тварин і людини. Український журнал медицини, біології та спорту – 2021 – Том 6, № 5 (33): 394-400.
14. Лахтін Ю. В. Зміни оптичної щільності альвеолярного відростка щелеп щурів та її корекція на тлі дії солей важких металів. СМБ. 2012. №2. URL:
15. Gu J, Li S, Wang G, Zhang X, Yuan Y, Liu X, Bian J, Tong X, Liu Z. Cadmium Toxicity on Chondrocytes and the Palliative Effects of 1 α , 25-Dihydroxy Vitamin D₃ in White Leghorns Chicken's Embryo. *Front Vet Sci.* 2021;8:637369. doi: 10.3389/fvets.2021.637369.
16. The effects of low environmental cadmium exposure on bone density / M. Trzcinka-Ochocka, M. Jakubowski, W. Szymczak [et al.] // *Environ. Res.* – 2010. – Vol. 110, №3. – P.286–293.
17. Мальцева В. Є. Вплив свинцю на структурно-функціональний стан кісткової тканини хребта щурів на фоні остеопорозу. Досягнення біології та медицини. 2016; 1 (27): 4-8.
18. Rodríguez J, Mandalunis PM. A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. *J Toxicol.* 2018;4854152. doi: 10.1155/2018/4854152.
19. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, Åkesson A. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone.* 2012;50(6):1372-8. doi: 10.1016/j.bone.2012.03.018.

20. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK, Lorentzon M, Ohlsson C, Mellström D. Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res.* 2016;31(4):732-41. doi: 10.1002/jbmr.2743.

21. Нефьодов О.О., Білишко Д.В., Земляний О.А., Шаторна В.Ф., Демиденко Ю.В., Мальчугін Р.К., Мірошніченко М.Е. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019;4(4):45-50.

22. Нефьодова О.О., Янушкевич К.С. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. *«Перспективи та інновації науки».* 2023;14(32):1016-1030.

23. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2023;1, (168): 97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101

24. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1857(8):1086-1101. doi: 10.1016/j.bbabo.2016.03.012.

25. Tretter L, Szabados G, Andó A, Horváth I. Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. 2. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation. *J Bioenerg Biomembr.* 1987;19(1):31-44. doi: 10.1007/BF00769730.

26. 7196. Duan C, Wu S, Sang Y, Bahetibieke W, Ru J, Song J, Cui X. Exogenous succinic acid mediates responses of *Larix olgensis* A. Henry to cadmium stress. *Int J Phytoremediation.* 2019;21(8):742-751. doi: 10.1080/15226514.2018.1556593.

27. Нефьодова О.О., Шевченко О.С. Оцінка впливу поллютанта хлориду кадмію на морфофункціональний стан нижньої щелепи щура в експерименті / *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»).* – 2023. – 16(34). – С. 942-957.

28. Нефьодова О.О., Шевченко О.С. Вивчення особливостей накопичення кадмію в стегновій кістці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами металів / *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»).* – 2023. – 15(33). - С.1205-1218.

29. Нефьодова О.О., Шевченко О.С., Гальперін О.І., Шевченко І.В., Башта І.Г., Баклунов В.В. Оцінка впливу кадмію на розвиток кістково-хрящової патології та роль сукцинатів в корекції Cd-індукованої цитотоксичності (огляд літератури). *Вістник проблем біології і медицини.* 2021; 2 (160): 34-39.

30. Нефьодова О.О., Шевченко О.С. Оцінка впливу поллютанта хлориду кадмію на морфофункціональний стан нижньої щелепи щура в експерименті. *«Перспективи та інновації науки».* 2023;16(34):942-956.

References:

1. U.S. Environmental Protection Agency: Chemicals and Toxics Topics. US EPA (n.d.). Retrieved from <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>. [in English].

2. Shatorna V.F., Nefodova O.O., Nefodov O.O., Kolosova I.I. (2020). Cardiogenesis changes after the plumbic acetate impact in rats under the correction conditions in the experiment. *The world of medicine and biology*, 4 (74), 219 – 223. [in English].

3. Xiao W, Ye X, Zhang Q, Chen D, Hu J, Gao N. (2018) Evaluation of cadmium transfer from soil to leafy vegetables: Influencing factors, transfer models, and indication of soil threshold contents. *Ecotoxicol Environ Saf*, 164,355-362. [in English].

4. Zhang W, Liu Y, Liu Y, Liang B, Zhou H, Li Y. (2018) An Assessment of Dietary Exposure to Cadmium in Residents of Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health*, 15(3), 556. [in English].
5. Siddique HMA, Kiani AK. (2020) Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. *Environ Sci Pollut Res Int*. 27(11), 12439-12448. . [in English]
6. Pinto E, Cruz M, Ramos P, Santos A, Almeida A. (2017) Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. *J Hazard Mater*, 325, 31-35. [in English].
7. Janaydeh M, Ismail A, Zulkifli SZ, Omar H. (2019) Toxic heavy metal (Pb and Cd) content in tobacco cigarette brands in Selangor state, Peninsular Malaysia. *Environ Monit Assess*. 191(10), 637. [in English].
8. Radike M, Warshawsky D, Caruso J, Goth-Goldstein R, Reilman R. (2022) Distribution and accumulation of a mixture of arsenic, cadmium, chromium, nickel, and vanadium in mouse small intestine, kidneys, pancreas, and femur following oral administration in water or feed. *J Toxicol Environ Health A*, 65(23), 2029-52. [in English].
9. Nefodov O.O., Bilyshko D.V., Kushnaryova K.A., Shevchenko O.S., Shatorna V.F. (2020). Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determination of the effect of cadmium on embryogenesis indicators when administered alone and in combination with selenium and germanium citrates]. *Medical perspectives*, 25(1), 24-31. [in Ukrainian].
10. Shatorna V.F., Krasnov O.O. (2022) Dynamika nakopychennya kadmiyu, tsynku ta midi v nyrkakh ta krovi shchuriv pry izol'ovanomu vvedenni kadmiyu ta kombinovanomu z suksynatamy tsynku ta midi [Dynamics of accumulation of cadmium, zinc and copper in the kidneys and blood of rats after isolated introduction of cadmium and combined with zinc and copper succinates]. *Herald of problems of biology and medicine*, 4 (167), 242-250. [in Ukrainian].
11. Arustamyan O. M. Tkachyshyn V. S., Aleksiyuchuk O. YU. (2016) Vplyv spoluk kadmiyu na orhanizm lyudyny [The influence of cadmium compounds on the human body]. *Emergency medicine*, 7, 109-114. [in Ukrainian].
12. Krynyts'kyi RP. (2015) Analiz mineral'noho skladu kistkovoї tkanyny komirkovoї chastyny nyzhn'oi schelepy ta yoho vikovoї dynamiky u osib cholovichoї ta zhinochoї stati [Analysis of the mineral composition of the bone tissue of the cellular part of the mandible and its age dynamics in males and females]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia*, 14(3), 40-3. [in Ukrainian].
13. Zemlyanyy O. A., Herasymchuk P. H. , Zaytsev L. O., Mionchyns'kyi D. O., Kharchenko O. I. (2021) Mnozhyhnyi efekty khronichnoho nyz'kodozovoho vplyvu kadmiyu na pechinku, osteohenez ta hemopoez tvaryn i lyudyny [Multiples effects of chronic low-dose exposure to cadmium on the liver, osteogenesis and hematopoiesis of animals and humans]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 6(5), 394-400. [in Ukrainian].
14. Lakhtin YU. V. (2012) Zminy optychnoyi shchil'nosti al'veolyarnoho vidrostka shchelep shchuriv ta yiyi korektsiya na tli diyi soley vazhkykh metaliv [Changes in the optical density of the alveolar process of the jaws of rats and its correction against the background of heavy metal salts]. *SMB*, 2, 23-27. [in Ukrainian].
15. Gu J, Li S, Wang G, Zhang X, Yuan Y. (2021) Cadmium Toxicity on Chondrocytes and the Palliative Effects of 1 α , 25-Dihydroxy Vitamin D $_3$ in White Leghorns Chicken's Embryo. *Front Vet Sci*, 8, 637369. [in English].
16. Trzcinka-Ochocka M., Jakubowski M., Szymczak W. (2010) The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ. Res*, 110(3), 286–293. [in English].
17. Mal'tseva V. YE. (2017) Vplyv svyntsyyu na strukturno-funktsional'nyy stan kistkovoyi tkanyny khrebtu shchuriv na foni osteoporozu [The influence of lead on the structural and functional state of bone tissue of the spine of rats against the background of osteoporosis]. *Advances in biology and medicine*, 1 (27), 4-8. [in Ukrainian].

18. Rodríguez J, Mandalunis PM. (2018) A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. *J Toxicol*, 4854152. [in English].
19. Engström A, Michaëlsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A. (2012) Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone*, 50(6), 1372-8. [in English].
20. Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK. (2016) Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res*, 31(4), 732-41. [in English].
21. Nefodov OO, Bilyshko DV, Zemlyanyy OA, Shatorna VF, Demydenko YUV. (2019) Modyfikuyuchy vplyv tsytratu selenu ta tsytratu hermaniyu na embriotoksychnist' soley kadmiyu pry kombinovanomu vvedenni u shchuriv [Modulating effect of selenium citrate and germanium citrate on the embryotoxicity of cadmium salts during combined administration in rats.]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4(4), 45-50. [in Ukrainian].
22. Nefodova OO, Yanushkevych KS. (2023) Vplyv izol'ovanoho vvedennya soley svyntsy na morfolohichni struktury pechinky shchuriv ta yiyi biokhimichnyy stan [The effect of isolated administration of lead salts on the morphological structures of the liver of rats and its biochemical state]. *Perspectives and innovations of science*, 15(33), 1219-1231. [in Ukrainian].
23. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. (2023) Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. *Bulletin of problems biology and medicine*, 1 (168), 97-101. [in English].
24. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. (2016) Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1857(8), 1086-1101. [in English].
25. Tretter L, Szabados G, Andó A, Horváth I. (1987) Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. 2. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation. *J Bioenerg Biomembr*, 19(1), 31-44. [in English].
26. Duan C, Wu S, Sang Y, Bahetibieke W, Ru J. (2019) Exogenous succinic acid mediates responses of *Larix olgensis* A. Henry to cadmium stress. *Int J Phytoremediation*, 21(8), 742-751. [in English].
27. Nefodova O.O., Shevchenko O.S. (2023) Otsinka vplyvu polyutanta khlorydu kadmiyu na morfofunktsional'nyy stan nyzhn'oyi shchelepy shchura v eksperymenti [Assessment of the effect of the pollutant cadmium chloride on the morphofunctional state of the lower jaw of the rat in an experiment]. *Perspectives and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")*, 16(34), 942-957. [in Ukrainian].
28. Nefodova O.O., Shevchenko O.S. (2023) Vyvchennya osoblyvostey nakopychennya kadmiyu v stehnoviy kisttsi shchuriv pry izol'ovanomu vvedenni ta za umov korektsiyi suksyntyamy metaliv [Study of the features of cadmium accumulation in the femur of rats during isolated administration and under the conditions of correction with metal succinates]. *Perspectives and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")*, 15(33), 1205-1218. [in Ukrainian].
29. Nef'odova O.O., Shevchenko O.S., Hal'perin O.I., Shevchenko I.V., Bashta I.H. (2021) Otsinka vplyvu kadmiyu na rozvytok kistkovo-khryashchovoyi patolohiyi ta rol' suksyntyativ v korektsiyi Cd-indukovanoyi tsytotoksychnosti (ohlyad literatury) [Evaluation of the influence of cadmium on the development of bone and cartilage pathology and the role of succinates in the correction of Cd-induced cytotoxicity (literature review)]. *Herald of problems of biology and medicine*, 2 (160), 34-39. [in Ukrainian].
30. Nef'odova O.O., Shevchenko O.S. (2023) Otsinka vplyvu polyutanta khlorydu kadmiyu na morfofunktsional'nyy stan nyzhn'oyi shchelepy shchura v eksperymenti [Evaluation of the influence of the pollutant cadmium chloride on the morphofunctional state of the lower jaw of the rat in the experiment]. *Perspectives and innovations of science (Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")*, 16(34), 942-956. [in Ukrainian].