

### PATHOPHYSIOLOGICAL, HISTOLOGICAL, HISTOCHEMICAL AND CLINICAL ASPECTS OF HEPATOTOXICITY CAUSED BY INTOXICATION OF LEAD AND CADMIUM COMPOUNDS (literature review)

Nefodova O. O., Yanushkevych K. S., Kushnaryova K. A.,  
Kolossova I. I., Velykodna-Tanasiychuk O. V., Adegova L. Y.

**Abstract.** The important scientific problem of modern science is the issue of abilities and mechanisms of regulating the public health by influencing the environment, which contamination has become a global, stable and permanent factor, regardless today's development of science and technology. Some heavy metals, particularly lead and cadmium, are considered to be the main pollutants. They are mentioned in the «List of Controlled Toxic Substances» of the United States Environmental Protection Agency (US EPA). One of the main "targets" of Pb/Cd-induced toxicity is liver tissue. The central chain in the direct hepatotoxic effects of lead and cadmium is the activation of lipoperoxidation processes with a simultaneous activity decrease of antioxidant enzymes, accompanied by changes in biochemical profile – increased levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase. In addition, these toxicants compete with essential metals (zinc, selenium, copper), displacing them from metal-containing complexes, cause metabolic disorders, inhibition of energy generation by mitochondria and reduce the energy potential of cells. They also impact DNA repair systems and intercellular adhesion. Pathomorphological evidence of Pb/Cd-induced hepatocellular injury is considered to be general hydropic and local balloon dystrophy of hepatocytes, development of monocellular foci of necrobiosis and necrosis of liver cells with reactive infiltration with lymphocytes and macrophages, development of periportal fibrosis and vacuolar degeneration, inequitable dilation of the sinusoids and a significant increase in their bulk density. A promising area for the correction of Pb/Cd-induced hepatotoxicity is the search and use of biological antagonists of cadmium and lead, which cause activation of the antioxidant defense system and reduce the generation of reactive oxygen species, compete with toxicants for the system of ion transporters, and also promote direct and indirect induction of metallothioneins. The use of biometals (zinc, iron, magnesium) prevents, reduces or completely eliminates the Pb/Cd-induced specific and nonspecific effects on the organ, cellular and molecular levels.

**Key words:** environment, cadmium, lead, hepatotoxicity, ROS, metallothioneins, biometals.

*Рецензент – проф. Проніна О. М.  
Стаття надійшла 07.12.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-44-48

УДК 546.48:612.014.46:66.094.1:616-092(048.8)

<sup>1,2</sup>Островська С. С., <sup>2</sup>Писаревська І. А., <sup>2</sup>Дєєв В. В., <sup>2</sup>Баклунов В. В.,

<sup>1</sup>Стрижак О. В., <sup>2</sup>Кравченко М. К., <sup>2</sup>Великодна О. В.

### ІНДУКЦІЯ ОКИСНОГО СТРЕСУ ЯК ЕЛЕМЕНТ ТОКСИЧНОСТІ КАДМІУ

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро)

<sup>2</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро)

s.ostr2018@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», номер державної реєстрації 0111U009598.

Кадмій (Cd) – важкий метал, ксенобіотик, представляє серйозну проблему для суспільної охорони здоров'я через його кумулятивну токсичність, механізми якої широко вивчаються в останні десятиліття [1, 2], хоча шкідливий вплив Cd на здоров'я було вперше описано ще в середині 19 століття [3]. Забруднені Cd сільськогосподарські угіддя і продукти харчування є головним джерелом попадання його сполук у харчові ланцюги [4]. Екологічний вплив антропогенного викиду Cd підкреслюється підвищеним накопиченням металу в верхньому шарі ґрунту і забрудненням морських і наземних екосистем. Потік і накопичення Cd в цих середовищах збільшили швидкість його надходження в харчовий ланцюжок, при цьому споживання їжі є основним шляхом надходження Cd в організм людини (10-26 мкг/день зі значною біоаккумуляцією (0,6-1,3 мкг/день) [5].

Крім того, значним джерелом хронічного впливу Cd є звичне паління тютюну [6]. Після усмокування

Cd ефективно утримується в організмі людини, де він накопичується протягом усього життя з періодом напіврозпаду 25-30 років [7]. Після гострої інтоксикації Cd уражає легені, печінку, нирки, яєчки тощо і викликає нефротоксичність, імунотоксичність, кардіотоксичність, при хронічному впливі – остеотоксичність. Більш того, Cd зв'язаний з розвитком раку і був класифікований Міжнародним агентством по дослідженню раку (IARC) як канцероген для людини категорії I [8]. Відомо, що навіть невелика кількість Cd може привести до значного ушкодження печінки [9], оскільки цей орган, крім нирок, є основним місцем його накопичення в організмі протягом всього життя і критичною мішенню для його токсичності [10]. Cd поряд зі змінами метаболізму заліза, викликає гемоліз еритроцитів і ниркову анемію, пригнічуючи вироблення еритропоєтину за рахунок прямого руйнування кліток у нирках, продукуючих цей гормон [11]. Виявлено, що вплив 0,6 мг/л Cd через питну воду порушує нейрогенез субвентрикулярної зони (СВЗ) і нюхової цибулини (НЦ) мозку в дорослих мишей лінії С57BL/6. Оскільки нейрогенез СВЗ і НЦ зв'язаний з нюхом, дефекти нюхової пам'яті, викликані Cd, є наслідком інгібування їхнього нейрогенезу [12]. Однак донедавна мало що було відомо про механізми, які викликають політропний токсичний ефект Cd. Прямі

докази здатності Cd генерувати вільні радикали, що можуть обумовлювати цей ефект, були представлені завдяки використанню нових технологій, однією з яких є метод спінових пасток у сполученні з електронно-спіновим резонансом (ЕСР), що дозволив знайти активні форми ксисню (АФК) у печінці щурів після гострого запалу Cd. Цей метод включає реакцію короткоживучого радикалу з парамагнітною сполукою (спіноюю пастою) з утворенням відносно довго живучого вільнорадикального продукту (спінового аддукту), що потім виявляється за допомогою ЕСР. Було показано, що захоплені аддукти Cd-радикалів виводяться з жовчю, тому жовчний аналіз захоплених радикалів відбиває радикали, що генерує Cd у печінці. Агент  $\alpha$ - (4-пиридил-1-оксид) -N-трет-бутилнітрон (POBN), що уловлюється спином, уводили відразу після ін'єкції Cd щурам з канюльованими жовчними протоками і аддукти POBN-радикалів були виявлені в жовчі. Перевантаження Cd збільшувало кількість захоплених POBN радикальних аддуктів, включаючи супероксид-аніон, пероксид водню, гідроксильний радикал (ОН) і пероксили ліпідів. Виснаження печінкового глутатіону (ГЛТ) диетілмалеатом також різко підсилювало Cd-генерируючі сигнали аддукту POBN-радикалу в жовчі, що підтверджувало порушення клітинної системи ГЛТ, котра є ключовим елементом для індукованого Cd окисного стресу (ОС) у печінці [13]. Таким чином, було доведено, що ОС являє собою основний молекулярний механізм, що лежить в основі політропної токсичності Cd у результаті утворення непрямым шляхом АФК, таких як супероксид, гідроксильний радикал, перекис водню й оксид азоту і/ або виснаження системи антиоксидантного захисту кліток, у першу чергу ГЛТ [14].

Відомо, що АФК у нормі відіграють важливу роль у регуляції ряду фізіологічних процесів у клітці, модулюючи активність ферментів за допомогою циклів окисно-відновних реакцій [15]. Однак надмірне виробництво АФК шляхом окиснення білків, ліпідів і ДНК, викликає зміну метаболічних шляхів, що, в остаточному підсумку, приводить до дисфункції, некрозу або апоптозу кліток.

Численні дослідження останніх років підтвердили той факт, що Cd, викликаючи надлишкове виробництво АФК, котрі звичайно врівноважуються ферментативними (супероксидаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) і неферментативними (глутатіон, вітамін С, вітамін Е) антиоксидантними бар'єрами, що виходить за межі здатності кліток нейтралізувати радикали, приводить до ушкодження ліпідів, білків і ДНК та має вирішальну роль у патогенезі токсичності не тільки в людей, але, практично, у всіх живих організмах, у тому числі у тварин, риб і в рослин. Показано, що механізми Cd-індукованого ОС представлені інгібуванням у мітохондріях (МТ) ланцюга переносу електронів (ЛПЕ), витисненням есенціальних окисно-відновних металів, виснаженням антиоксидантів і інактивацією антиоксидантних ферментів [16, 17]. Завдяки значним досягненням у методології, сучасні дослідження молекулярних окисно-відновних перемикачів, що керують реакцією кліток на ОС при дії Cd, одержали повне визнання [18, 19, 20].

У представленому огляді сумуються поточні погляди на роль Cd у модифікації ряду біомолекул й індукції ОС, у тому числі на прикладі деяких захворю-

вань. Відповідно до сучасного визначення, ОС – це дизбаланс між оксидантами й антиоксидантами на користь оксидантів, що веде до порушення редокс-сигналізації і серйозному окисному ушкодженню макромолекул [21]. Це в першу чергу стосується МТ, що відомі як енергетичні станції клітки, що перетворюють, завдяки ксисню, живильні речовини в хімічну енергію. Електрохімічний протонний градієнт із матриксу МТ у міжмембранний простір необхідний для утворення аденозинтрифосфату (АТФ) з аденозиндифосфату (АДФ) й неорганічного фосфату. Цей протонний градієнт залежить від переносу електронів униз по електронно-транспортному ланцюгу (ЛПЕ) комплексів, таких як Комплекс I (НАДН – кофермент Q редуктаза), Комплекс II (сукцинат – кофермент Q редуктаза), Комплекс III (кофермент Q – цитохром редуктаза) і Комплекс IV (цитохромоксидаза). [22]. ЛПЕ МТ є одним з основних постачальників АФК у більшості кліток, так у міобластах 45% АФК надходить із МТ [23]. Все більше даних указує на те, що токсичність Cd зв'язана зі збільшенням виробництва АФК саме на рівні ушкодження ЛПЕ МТ [24]. У роботі з ізольованими МТ печінки, мозку і серця морських свинок показано, що Cd індукує генерацію АФК у Комплексі III [25]. Недавні дані також указують на пряму роль Комплексу II в індукованій Cd продукції АФК [26]. Ушкодження МТ за допомогою посилення Cd генерації АФК було продемонстровано також в остеобластах людини, де спостерігалось значне інгібування ферментів дихального ланцюга МТ і цитратсинтази після впливу Cd [27]. Надмірне збільшення АФК приводить до окиснення МТ, деполаризації їхніх мембран, мутації мітохондріальної ДНК і апоптозу кліток. Знижуючи потенціал мембран МТ, Cd порушує окиснювальне фосфорилування і синтез АТФ.

На клітках нирки в експерименті продемонстровано також, що Cd індукує генерацію АФК за рахунок відкриття пір в процесі мітохондріальної проникності, при цьому втрата мембранного потенціалу МТ викликає вивільнення цитохрому-С і активацію каспазних шляхів, що приводить до апоптичної делеції ниркових кліток і видалення дисфункціональних МТ за допомогою аутофагії і, у свою чергу, викликає загибель аутофагічних кліток [28]. Крім того, під час ОС динаміка МТ (які постійно піддаються поділу і злиттю) зрушується у бік поділу, що приводить до їх фрагментації, сприяє їхньому ушкодженню до загибелі клітки [29]. Узяті разом, ці дані демонструють той факт, що МТ являють собою ключові внутрішньоклітинні мішені токсичності Cd і що токсичність Cd у значній мірі зв'язана з посиленням утворення АФК на рівні ЛПЕ МТ [24].

На додаток до встановленої ролі МТ в енергетичному метаболізмі, регуляція загибелі кліток стала другою важливою функцією цих органел. В останні роки показано, що ОС може викликати апоптоз кліток через МТ-залежні і через МТ-незалежні шляхи. Оскільки ці шляхи прямо зв'язані з виживанням або смертю різних типів кліток у нормальних і в патофізіологічних ситуаціях, зв'язаних, зокрема з ушкоджуючою дією Cd. Чітка картина цих шляхів для різних активних молекул у їхніх біологічних функціях допоможе розробити нову терапевтичну стратегію і пошук можливих лікарських препаратів у майбутньому [30].

Інший важливий механізм, за допомогою якого Cd викликає ОС – це виснаження внутрішньоклітинного ГЛТ, що є першою лінією захисту кліток від ОС. Основним джерелом синтезу ГЛТ є печінка. Після синтезу ГЛТ проходить через плазматичну мембрану й експортується з печінки в кровоток для постачання інших тканин [31]. ГЛТ є присутнім у більшості, якщо не у всіх субклітинних компартментах, відіграє ключову роль у синтезі ейкозаноїдів, стероїдів і кластерів залізо-сірка, модулює окисне згорання білків і редокс-сигналізацію, бере участь у хелатуванні ксенобіотиків, тим самим знижуючи їхню токсичність. Виснаження ГЛТ підсилює Cd-індуковану токсичність у печінці [32]. У коркових нейронах головного мозку щурів Cd знижує внутрішньоклітинні рівні ГЛТ, що викликає загибель кліток, опосередковану АФК [33].

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) являє собою ще один наслідок викликаного Cd ОС і корелює з рівнями його впливу [34]. Серед найбільш вивчених продуктів ліпопероксидації біомаркерами ОС є малоновий діальдегід, акролеїн і молекули ейкозаноїдів, отримані в результаті перекисного окиснення арахідонової кислоти, виявленої в біологічних мембранах. Усі ці молекули задіяні в патогенетичних механізмах захворювань людини, включаючи рак, серце-

во-судинні, неврологічні захворювання, діабет і різні запальні процеси. Масивне ПОЛ зв'язане з утратою проникності мембран і загибеллю кліток, при цьому змінюються численні клітинні функції, а також структурні компоненти кліток [35].

Таким чином Cd опосередковує залежний від АФК апоптоз і викликає некротичну токсичність, явище, що строго зв'язане з процесом ПОЛ у багатьох органах, включаючи печінку, нирки, легені тощо. [27].

### **Висновки.**

1. Окисний стрес являє собою основний молекулярний механізм, що лежить в основі політропної токсичності Cd.

2. Токсичність Cd зв'язана зі збільшенням вироблення активних форм кисню на рівні ушкодження ланцюга переносу електронів в мітохондріях.

3. Хронічна Cd-індукована токсичність призводить до появи онкологічних захворювань.

**Перспективи подальших досліджень** повинні бути спрямовані на подальше вивчення Cd-індукованого окисного стресу на рівні різних активних молекул, згідно їхніх біологічних функцій в органах, що допоможе розробити нову терапевтичну стратегію і пошук нових лікарських препаратів у майбутньому.

### **Література**

- Babaknejad N, Bahrami S, Moshtaghi A.A, Nayeri H, Rajabi P, Iranpour F.G, et al. Cadmium Testicular Toxicity in Male Wistar Rats: Protective Roles of Zinc and Magnesium. *Biological Trace Element Research*. 2018;185(1):106-115.
- Liu Y, Xiao W, Shinde M, Field J, Templeton DM. Cadmium favors F-actin depolymerization in rat renal mesangial cells by site-specific, disulfide-based dimerization of the CAP1 protein. *Archives of Toxicology*. 2018;92:1049-1064.
- Thévenod F, Lee W.K. Toxicology of cadmium and its damage to Mammalian organs. *Metal Ions in Life Sciences*. 2013;11:415-490.
- Anetor JI. Rising environmental cadmium levels in developing countries: Threat to genome stability and health. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 2012;27:103-115.
- Darwish WS, Chen Z, Li Y, Wu Y, Chiba H, Hui S.P, et al. Identification of cadmium-produced lipid hydroperoxides, transcriptomic changes in antioxidant enzymes, xenobiotic transporters, and pro-inflammatory markers in human breast cancer cells (MCF7) and protection with fat-soluble vitamins. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27:1978-1990.
- Swaddiwudhipong SW, Ruangyuttikarn W, Nishijo M, Ruiz P. Modeling cadmium exposures in low- and high-exposure areas in Thailand. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121:531-536.
- Satarug S, Garrett S.H, Sens M.A, Sens D.A. Cadmium, Environmental Exposure and Health Outcomes. *Environmental Health Perspectives*. 2010;118:182-190.
- IARC Group. International Agency for Research on Cancer. Cadmium and Cadmium Compounds. Lyon, France; 2012. p. 121-145.
- Mężyńska M, Brzóska MM. Environmental exposure to cadmium – A risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25:3211-3232.
- Mężyńska M, Brzóska M.M. Review of polyphenol-rich products as potential protective and therapeutic factors against cadmium hepatotoxicity. *Journal of Applied Toxicology*. 2018;39:117-145.
- Oguma HE, Kayama F. Cadmium induces anemia through interdependent progress of hemolysis, body iron accumulation, and insufficient erythropoietin production in rats. *Toxicological Sciences*. 2011;122(1):198-210.
- Wang H, Matsushita MT, Abel GM, Storm DR, Xia Z. Inducible and conditional activation of ERK5 MAP Kinase rescues mice from cadmium-induced olfactory memory deficits. *Neurotoxicology*. 2020;81:127-136.
- Kadiiska MB, Mason RP. Ethylene glycol generates free radical metabolites in rats: an ESR in vivo spin trapping investigation. *Chemical Research in Toxicology*. 2000;13:1187-1191.
- Matovic AV, Buha DD, Bulat CZ. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food and Chemical Toxicology*. 2015;78:130-140.
- Wang X, Hai C. Novel insights into redox system and the mechanism of redox regulation. *Molecular Biology Reports*. 2016;43:607-628.
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011;283:65-87.
- Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: A review. *International Journal of Environmental Health Research*. 2014;24:378-399.
- Andjelkovic M, Djordjevic AB, Antonijevic E, Antonijevic B, Stanic M. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(2):274.
- Bhatia V, Sharma S. Role of mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;421:117253.
- Cheng CH, Ma HL, Deng YQ, Feng J, Jie YK, Guo ZX, et al. Oxidative stress, cell cycle arrest, DNA damage and apoptosis in the mud crab (*Scylla paramamosain*) induced by cadmium exposure. *Chemosphere*. 2021;263:128277.
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180-183.
- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*. 2009;417:1-13.
- Wong HS, Benoit B, Brand MD. Mitochondrial and cytosolic sources of hydrogen peroxide in resting C2C12 myoblasts. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;130:140-150.
- Wang S, Ren X, Hu X, Zhou L, Zhang C, Zhang M, et al. Cadmium-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated mitochondrial oxidative stress and the JNK signaling pathway in TM3 cells, a model of mouse Leydig cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019;368:37-48.
- Wang Y, Fang J, Leonard SS, Krishna Rao KM. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces Reactive Oxygen Species. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004;36:1434-1443.
- Belyaeva EA. Respiratory complex II in mitochondrial dysfunction-mediated cytotoxicity: Insight from cadmium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:80-92.

27. Monteiro C, Ferreira de Oliveira JMP, Pinho F, Bastos V, Oliveira H, Peixoto F, et al. Biochemical and transcriptional analyses of cadmium-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in human osteoblasts. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2018;81:705-717.
28. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicology Letters*. 2010;198(1):49-55.
29. Zhan M, Brooks C, Liu F, Sun L, Dong Z. Mitochondrial dynamics: regulatory mechanisms and emerging role in renal pathophysiology. *Kidney International*. 2013;83(4):568-581.
30. Sinha K, Das J, Pal PB, Sil PC. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Archives of Toxicology*. 2013;87(7):1157-1180.
31. Nemmiche S. Oxidative Signaling Response to Cadmium Exposure. *Toxicological Sciences*. 2017;156:4-10.
32. Zhang Q, Zhang C, Ge J, Lv MW, Talukder M, Guo K, et al. Ameliorative Effects of Resveratrol against Cadmium-induced Nephrotoxicity via Modulating Nuclear Xenobiotic Receptors Response and PINK1/Parkin-mediated Mitophagy. *Food and Function*. 2020;11:1856-1868.
33. López E, Arce C, Oset-Gasque MJ, Cañadas S, González MP. Cadmium induces reactive oxygen species generation and lipid peroxidation in cortical neurons in culture. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;40:940-995.
34. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions Journal*. 2006;160:1-40.
35. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2019. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:7147235.

### ІНДУКЦІЯ ОКИСНОГО СТРЕСУ ЯК ЕЛЕМЕНТ ТОКСИЧНОСТІ КАДМІЮ

Островська С. С., Писаревська І. А., Дєєв В. В., Баклунов В. В.,

Стрижак О. В., Кравченко М. К., Великодна О. В.

**Резюме.** Кадмій (Cd) – важкий метал, ксенобіотик, що представляє серйозну проблему для охорони здоров'я через його кумулятивну токсичність. Забруднені Cd сільськогосподарські угіддя і продукти харчування є головним джерелом улучення його в харчові ланцюги. Джерелом хронічного впливу Cd є також паління тютюну.

Cd уражає печінку, легені, нирки, гонади й інші органи. Він зв'язаний з розвитком раку і класифікований Міжнародним агентством по дослідженню раку (IARC) як канцероген для людини категорії I.

Завдяки сучасним технологіям доведено, що основним молекулярним механізмом, що лежить в основі політропної токсичності Cd, є індукція окисного стресу (ОС), який відіграє вирішальну роль у патогенезі токсичності не тільки в людей, але також у тварин, риби і в рослин. В огляді сумуються сучасні погляди на роль Cd в індукції ОС і модифікації ряду біомолекул, у тому числі при деяких захворюваннях. ОС веде до серйозного окисного ушкодження макромолекул, у першу чергу в мітохондріях (МТ), де він порушує перенос електронів по електронно-транспортному ланцюзі.

Токсичність Cd зв'язана зі збільшенням появи активних форм кисню (АФК) саме на рівні електронно-транспортного ланцюга МТ, що являють собою ключові внутрішньоклітинні мішені його токсичності. Іншим важливим механізмом, за допомогою якого Cd викликає ОС є виснаження внутрішньоклітинного глутатіону. Він присутній у всіх субклітинних компартментах, бере участь в хелатуванні ксенобіотиків, знижуючи їхню токсичність. Виснаження глутатіону підсилює Cd-індуковану токсичність в органах.

Перекисне окиснення ліпідів являє собою наслідок викликаного Cd ОС і корелює з рівнями його впливу, викликаючи некроз тканин в багатьох органах. Виявлено різні епігенетичні зміни в клітках ссавців при дії Cd, що підсилює патогенні ризики розвитку раку. Показано, що зміни експресії генів, зв'язаних із продукцією АФК, під час хронічного впливу менш значні в порівнянні з гострим отруєнням Cd. У той же час в клітинах при хронічній дії Cd, з'являється стійкість до апоптозу, що призводить до проліферації ушкоджених кліток з окисними порушеннями ДНК і сприяє розвитку раку.

Таким чином, хронічний вплив Cd з низьким його вмістом, в основному, у харчових продуктах, підвищує ризик збільшення Cd-індукованих онкологічних захворювань.

**Ключові слова:** кадмій, токсична дія, окисний стрес.

### INDUCTION OF OXIDATIVE STRESS AS AN ELEMENT OF CADMIUM TOXICITY

Ostrowska S. S., Pisarevska I. A., Deev V. V., Baklunov V. V.,

Strizak O. V., Kravchenko M. K., Velikodna O. V.

**Abstract.** Cadmium (Cd) is a heavy metal, xenobiotic and a major public health concern due to its cumulative toxicity. Agricultural land and foodstuffs contaminated with Cd are the main sources of its entering into the food chain. Tobacco smoking is also a source of chronic exposure to Cd.

Cd affects the lungs, liver, kidneys, gonads, and other organs. Its action in acute intoxication is manifested as nephrotoxicity, immunotoxicity, cardiotoxicity, as well as osteotoxicity in chronic exposure. Cd is associated with the development of cancer and is classified as a human carcinogen category I by the International Agency for Research on Cancer (IARC).

Modern technology has proven that the main molecular mechanism underlying polytropic toxicity of Cd is the induction of oxidative stress (OS), which plays a decisive role in the pathogenesis of toxicity not only in humans, but also in animals, fish and plants. The review summarizes modern views on the role of Cd in the induction of OS and modification of a number of biomolecules, including in some diseases. OS leads to serious oxidative damage to macromolecules, primarily mitochondria (MT), in which Cd disrupts the transfer of electrons along the electron transport chain.

The toxicity of Cd is associated with an increase in the production of reactive oxygen species (ROS) precisely at the level of the MT electron transport chain, which are key intracellular targets of its toxicity. Another important mechanism by which Cd induces OS is the depletion of intracellular glutathione (GLT), the first line of defense of cells

against OS. GLT is present in all subcellular compartments, and is also involved in chelation of xenobiotics, reducing their toxicity. Depletion of GLT enhances Cd-induced organ toxicity, resulting in ROS-mediated cell death.

Lipid peroxidation (LPO) is a consequence of Cd-induced OS and correlates with levels of its effect, causing tissue necrosis, which is associated with LPO in many organs. Cd plays a destructive role in the central nervous system, increasing the permeability of the blood-brain barrier, affects glial cells, triggering a pro-inflammatory cascade that destroys synaptic connections, while OS plays a major role in Cd-mediated toxicity, including ROS production, inhibition of the MT electron transport chain, and depletion of GLT. The role of Cd-induced OS in various compartments and cells of the central nervous system is being reviewed.

Various epigenetic changes in mammalian cells under the action of Cd have been revealed, which increases the pathogenic risks of cancer development. It has been shown that changes in the expression of genes associated with ROS production during chronic exposure are less significant compared with acute Cd poisoning, which is associated with induced adaptation mechanisms, such as overexpression of metallothionein and GLT, which, in turn, reduces Cd-induced OS.

In cells under the chronic action of Cd, resistance to apoptosis is acquired, which leads to the proliferation of damaged cells with oxidative DNA damage, while the acquired tolerance to Cd with aberrant gene expression contributes to the development of cancer.

Chronic exposure to low Cd content, mainly in food, which increases the risk of an increase in Cd-induced cancers.

**Key words:** cadmium, toxic effect, oxidative stress.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 06.01.2021 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-48-51

УДК 616-053.9:616-07/-08

*Сакевич В. Д., Трибрат Т. А., Боряк В. П., Козакевич О. Б., Ляховська Н. В.*

### КОМПЛЕКСНА ГЕРІАТРИЧНА ОЦІНКА. СУЧАСНІ ВИКЛИКИ. 2 ЧАСТИНА

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава)

sakvik2007@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом планової НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) на тему: «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № держреєстрації 0119U102864.

**Вступ.** Спалах епідемії коронавірусу став, без перебільшення, ще одним викликом для людства глобального характеру. З одного боку, йдеться про спроможність швидко та ефективно визначити природу збудника чергового лиха та розробити відповідні методики й фармацевтичні засоби для лікування [1, 2, 3, 4]. З іншого боку, варто пам'ятати, що все це відбувається на тлі перманентної демографічної кризи. Найгострішою демографічною проблемою є зростаюче постаріння населення України. Слід зазначити, що ця проблема характерна не лише для України. Світ невпинно старіє. За даними ВОЗ, люди похилого (60-74 роки) і старечого віку (75-89 років) є найбільш зростаючою та вразливою частиною населення світу. Постаріння населення спричиняє низку важливих як економічних, так і медико-соціальних проблем: зменшення чисельності працездатного населення (15-64 роки), зниження показників народжуваності та зростання смертності, збільшення потреби у медичній допомозі, догляді за самотніми літніми людьми тощо.

Комплексна геріатрична оцінка (Comprehensive geriatric assessment (CGA)) (КГО) – метод обстеження, що включає визначення фізичного, функціонально-

го, психоемоційного та соціального статусу літньої людини з подальшою розробкою плану заходів для підвищення якості життя [5, 6, 7, 8]. КГО – компетенція спеціалізованих центрів, але окремі її компоненти може використовувати будь-який фахівець [9, 10]. Більшість проблем, що пов'язані з діагностикою, лікуванням та реабілітацією людей похилого віку, доводиться вирішувати лікарям загальної практики, які повинні володіти загальноклінічною підготовкою, вмінням вирішувати суміжні, міждисциплінарні питання [11, 12, 13].

Всесвітня доповідь про старіння та здоров'я, опублікована в 2015 році, акцентує увагу на здоровому старінні. В рекомендаціях визначають його, як процес розвитку і підтримки функціональної здатності, що забезпечує добробут в літньому віці.

**Оцінка функціонального статусу.** Визначається можливість самообслуговування і ступінь незалежності людини від допомоги оточуючих, за його здатності виконувати основні функції, активності в повсякденному житті та інструментальної активності [14, 15, 16]. Повсякденну активність обстежуваного характеризує його здатність самостійно приймати їжу, одягатися, відвідувати туалет, купатися, переміщатися по кімнаті і т.д.

Для оцінки можливості виконання основних функцій пацієнта просять:

- завести руки за голову, за спину на рівні талії (здатність розчісуватися, одягатися, виконувати гігієнічні процедури);
- сидючи доторкнутися рукою до великого пальця на протилежній нозі (здатність взуватися, стригти нігті на ногах);