

tissue diseases, dysmenorrhea and abnormal uterine bleeding are the most common menstrual disorders, caused by immune dysregulation, autoimmune processes, and inflammation. The modern approach to the treatment of such patients consists in the development of an individual treatment plan, taking into account concomitant diseases, current laboratory findings, pathological features of the onset of the disease and the course of menstrual cycle disorders. Treatment consists of prescribing hormonal (synthetic and natural estrogens, gonadotropin-releasing hormones, progesterone and gonadotropin-releasing hormone analogues) and non-hormonal agents (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tranexamic acid), as well as non-drug treatment (lifestyle modification, physical activity, rational nutrition). To date, there is no unified terminology and generally accepted criteria for diagnosing and assessing the severity of UCTD. Diagnostic methods and criteria for UCTD are not standardized compared to other connective tissue diseases. Management of patients with connective tissue diseases and menstrual dysfunction is a complex issue, the answer to which is based on the assessment of gynecological problems (menstruation, fertility, sexuality) and a multidisciplinary approach involving specialists from other branches.

**Key words:** menstrual cycle irregularities, women of reproductive age, undifferentiated connective tissue dysplasia, abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea.

### ORCID and contributionship:

Rakytianskyi I. Yu.: <https://orcid.org/0009-0009-5986-6988> <sup>ABCDEF</sup>

### Corresponding author

Rakytianskyi Igor Yuriyovych  
Kharkiv National Medical University  
Ukraine, 61000, Kharkiv, 4 Nauky Avenue  
Tel.: +380678033564  
E-mail: [igorakytianskyi@gmail.com](mailto:igorakytianskyi@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 02.09.2023

Accepted 14.02.2024

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-75-81

UDC 616.61:591.3:546.48:612.6

**Shatorna V. F.**

## INFLUENCE OF HEAVY METALS ON MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

[verashatornaya67@gmail.com](mailto:verashatornaya67@gmail.com)

*The article presents an analysis of scientific literature on the impact of heavy metal compounds on bone and cartilage tissue. The most common environmental toxicants in the group of heavy metals are mercury, cadmium and lead salts, which, when ingested, accumulate in the body, provoke a hypoxic state and compete with biogenic metals for binding to the active site of many proteins and enzymes, causing a violation of their functions. Modern scientific research has shown that chronic cadmium intoxication creates an imbalance in the process of bone remodelling, inducing the development of osteopenia and osteoporosis. The ability of the toxicant to accumulate in the extracellular bone matrix has been experimentally determined, leading to its bioaccumulation and an increase in the half-life of the metal from the body. The accumulation of cadmium in bone tissue leads to a decrease in calcium and zinc levels, which disrupts the basic processes of ossification and negatively affects cartilage and joint tissue. Understanding the mechanisms of osteo- and chondrotoxicity of cadmium will help to find adequate therapy methods for cadmium-induced osteoporosis and prevent the negative impact of the toxicant on bone and cartilage tissue. Studies of the accumulation level of trace elements in bones and their changes under the influence of negative factors are also relevant. It is perspective not only to determine the accumulation level of heavy metal salts but also to search for possible bioantagonists of heavy metal salt accumulation.*

**Key words:** bone tissue, femur, lower jaw, microelements, dyselementoses, cartilage tissue, rats, heavy metals, cadmium, zinc, iron, influence, accumulation.

### Connection of the publication with planned research works.

The work was carried out in accordance with the scientific theme of DSMU “Morphological and functional features of organs and tissues under the influence of external and internal factors”, state registration number 0120U105219.

### Introduction.

Increasing rates of environmental pollution in industrialised countries require studying the impact of environmental factors on human health. One of the most widespread and dangerous environmental pollutants is heavy metals, which, when ingested by the human body, lead to acute and delayed complications, change the balance of trace element systems, cause diseases or

complicate their course. Heavy metals are long-lasting and persistent ecopollutants, the most typical anthropogenic associations of which are represented by lead, cadmium, nickel, tin, cobalt, mercury, antimony and bismuth [1-5]. The most common environmental toxicants in the group of heavy metals are mercury, cadmium and lead salts, which, when ingested by mammals, stimulate oxidative stress and compete with biogenic metals (zinc, manganese, copper, iron, calcium, etc.) for binding to the active site of many proteins and enzymes, disrupting their functions [5-9].

Cadmium is a naturally occurring element with a relatively low content in the Earth's crust; it is not found in the free state in the environment, but is present mainly in the form of free complex compounds with inorganic and organic ligand substances [8, 9]. This metal has a low melting point, rapid ion exchange activity, high electrical thermal conductivity, and corrosion and resistance. When ingested, cadmium compounds have high cumulative effects, which are poorly understood.

#### **The aim of the study.**

To identify the spectrum of morphological and biochemical changes occurring in bone tissue of different types after chronic exposure to heavy metals according to the modern scientific literature.

#### **Main part.**

Cadmium enters the body in various ways: through the respiratory and digestive systems, with water and food. It can accumulate mainly in the liver, kidneys, and bone systems. The biological half-life of cadmium varies from 40 days in the blood to 20 years or more. The permissible limit of "safe" intake of cadmium is 7 µg/week/kg body weight or 25 µg/kg body weight per month, and the maximum dose is 60-70 µg per day according to FAO/WHO [10].

It has been proven that cadmium accumulating in the body has a direct or indirect negative impact on almost all organs, but the most significant changes are in the reproductive, endocrine, immune systems, blood, liver and bone tissue, inducing cell degeneration or even transmutation [11-12]. Oxidative stress is considered to be the key molecular mechanism underlying Cd-induced cytotoxicity.

A number of scientific studies conducted at the beginning of the XXI century showed that bone and cartilage tissue is one of the important "targets" of the negative impact of cadmium salts, and prolonged exposure to the toxicant leads to increased fragility of skeletal bones and decreased mineral density [13-17].

Bone tissue, as the main component of the body's skeleton, contains several types of cell clusters (osteoblasts, osteoclasts, osteocytes) and a calcified extracellular matrix consisting of minerals, organic matter and water. About 90% of the organic component of the extracellular bone matrix is type I collagen, which is synthesised by osteoblasts and deposited in layers in mature bone [18, 19]. In 2009, a group of researchers led by A. Engström suggested that Cd-induced bone damage was not associated with the inactivation of active vitamin D metabolites [20], while X. Chen et al. (2011) and R.B. Jain (2020) found a correlation between the prevalence of osteoporosis in itai-itai patients and the development of renal dysfunction [21, 22]. This information demonstrated the complexity of the mechanisms of Cd-induced osteotoxicity, which required further development and research. Modern studies have identified

and proved two mechanisms of action of cadmium compounds on bone tissue – direct and indirect. The direct mechanism involves the toxicant's direct effect, which causes bone cell disruption and leads to increased bone resorption and weakening of bone calcification [22, 23]. An indirect mechanism is mediated by the development of Cd-induced renal failure associated with increased renal excretion of calcium and phosphorus, suppression of the production of active vitamin D metabolites, and reduced calcium absorption in the digestive tract [21, 22, 24-26]. The degree of bone remodelling among residents exposed to chronic cadmium intoxication was also associated with renal tubular dysfunction. Thus, the study's results by K. Nambunmee et al. (2010) indicate a positive correlation between bone markers and markers of proximal tubular dysfunction [27]. In 2005, a group of researchers led by H. Horiguchi also reported a significant increase in the bone resorption marker NTx in the group with urinary cadmium excretion levels of more than 3.5 µg/g creatinine compared to the reference group (excretion level of less than 2.5 µg/g) [28].

Studies in experimental animals have shown that chronic exposure to cadmium reduces the mineralisation of vertebral bodies, changing their biomechanical properties and making them more susceptible to deformation and fracture [29]. It has also been shown that cadmium reduces the expression of osteoblastic differentiation markers, extracellular bone matrix proteins (type I collagen) and enzymes involved in the mineralisation process (alkaline phosphatase ALP) [30, 31], altering the process of bone formation and mineralisation.

Another important potential "target" of the negative impact of cadmium compounds on the musculoskeletal system is articular cartilage, which consists of chondrocytes, water, type II collagen and proteoglycans. The structure and composition of articular cartilage is influenced by age, gender, genes, and the environment, and collagen and proteoglycans provide the basis for the cartilage matrix to maintain a stable metabolism and normal physiological and biochemical functions [32, 33]. The main proteoglycan in cartilage is the high molecular weight protein ACAN, which interacts with hyaluronic acid to form high molecular weight polymers, resulting in high elasticity [34]. Inflammation, damage, and destruction of articular cartilage are associated with early degradation of collagen and proteoglycans produced by chondrocytes and destruction of its molecular structure [35]. Chronic exposure to cadmium compounds causes degradation of the extracellular matrix of articular cartilage, which violates the normal functional status of the joints [36, 37]. Several studies concerned only cartilaginous articular tissue. On the 14th day of the experiment, animals of the experimental group with isolated chronic exposure to cadmium chloride showed signs of histostructural changes at the microscopic level in articular hyaline cartilage. The researchers proved signs of inhibition of growth processes due to inhibition of proliferative and differential activity of chondrocytes with dystrophic changes. The analysis of histological specimens of the femoral head with articular cartilage and the mandible revealed resorption cavities, cell-free compacta fields and uneven ossification of the underlying substance [38, 39].

Thus, modern scientific research has shown that bone tissue is constantly renewed, and the renewal process involves the coordinated action of resorption,

synthesis and mineralisation of the bone matrix. Various scientific studies show that cadmium salts can cause negative effects on bone tissue associated with bone mass loss, bone structure disorders and reduced bone strength.

Thus, modern scientific research has proven that bone tissue is constantly renewed, and the renewal process involves the coordinated action of resorption, synthesis and mineralization of the bone matrix. Multidisciplinary research shows that cadmium salts can cause harmful effects on bone tissue associated with bone mass loss, bone structure disorders, and reduced bone strength.

Studies of the accumulation level of trace elements in bones and their changes under the influence of negative factors are also relevant. Researchers are determining the accumulation level of heavy metal salts and searching for possible bioantagonists of heavy metal salt accumulation. Researchers at Dnipro State Medical University conducted an experimental search for cadmium antagonists among biometal succinates, modeling isolated exposure to cadmium and combined exposure to cadmium with iron and zinc succinates in rats. The results of a chronic experiment with intragastric daily administration to male rats showed that the isolated administration of a solution of cadmium chloride at a dose of 2.0 mg/kg in femur samples increased the level of cadmium accumulation from  $0.2065 \pm 0.0227 \mu\text{g/g}$  on the 14th day of the experiment to  $0.3837 \pm 0.0606 \mu\text{g/g}$  by the end of the experiment (30 days). The obtained indicators have a high level of significant difference with the indicators of the control group. In the groups of combined exposure to cadmium with zinc or iron succinates, the level of cadmium in the bone significantly decreases, which makes it possible to consider succinates as potential bioantagonists for cadmium accumulation. Zinc succinate has a more pronounced cadmium antagonism at all study periods [40]. We studied not only the level of cadmium accumulation but also the level of calcium retention by

the bone and the effect of the studied substances on the trace element status of the bone in the dynamics. The analysis of the accumulation of trace elements in the femur proved that isolated chronic exposure to cadmium chloride solution in femur samples causes a decrease in calcium and zinc levels. In the groups of combined administration, the process of restoring calcium and zinc levels close to control values was determined [40]. The search for new potential cadmium bioantagonists among biometal succinates and citrates is promising and requires further experimental studies.

#### Conclusions.

Chronic cadmium intoxication creates an imbalance in the process of bone remodeling, inducing the development of osteopenia and osteoporosis. It has been proven that the ability of the toxicant to accumulate in the extracellular bone matrix causes its bioaccumulation and leads to an increase in the half-life of the metal from the body.

The accumulation of cadmium in bone tissue leads to decrease calcium and zinc levels, which disrupts the basic processes of ossification and negatively affects bone and cartilage joint tissue. Understanding the mechanisms of osteo- and chondrotoxicity of cadmium will allow us to find adequate methods of therapy for cadmium-induced osteoporosis and prevent the negative impact of the toxicant on bone and cartilage tissue.

It is important to continue scientific research to develop new effective protection and treatment measures, as well as to ensure a healthy future for our descendants. The urgency of solving this problem lies in a comprehensive approach that includes medical, biological and environmental aspects.

#### Prospects for further research.

We believe that further studies to determine the level of accumulation of heavy salts in bone tissue, to determine the imbalance of trace elements in it, and to experimentally search for new possible bioantagonists to heavy metals are promising.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-75-81

УДК 616.61:591.3:546.48:612.6

Шаторна В. Ф.

### ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

[verashatornaya67@gmail.com](mailto:verashatornaya67@gmail.com)

*В статті представлено аналіз наукових літературних джерел щодо впливу сполук важких металів на кісткову та хрящову тканини. Найбільш поширеними токсикантами навколишнього середовища в групі важких металів є солі ртуті, кадмію та свинцю, які при надходженні в організм накопичуються, провокують гіпоксичний стан і конкурують з біогенними металами за зв'язування з активним центром багатьох білків і ферментів, викликаючи порушення їх функцій. В сучасних наукових дослідженнях доведено, що хронічна інтоксикація кадмієм створює дисбаланс у процесі ремоделювання кісткової тканини, індукуючи розвиток остеопенії та остеопорозу. Експериментально визначено здатність токсиканта накопичуватися у позаклітинному кістковому матриксі, що призводить до його біоаккумуляції і до збільшення періоду напіввиведення металу з організму. Накопичення кадмію в кістковій тканині призводить до зниження рівню кальцію та цинку, що порушує базові процеси осифікації та негативно впливає на хрящову суглобову тканину. Розуміння механізмів остео- і хондротоксичності кадмію дозволить знайти адекватні методи терапії кадміїндукованого остеопорозу та попередити негативний вплив токсиканта на кісткову і хрящову тканину. Актуальними є і дослідження рівню накопичення мікроелементів в кістках та їх зміни*

при впливі негативних чинників. Перспективним є не лише визначення рівню накопичення солей важких металів, а і пошук можливих біоантагоністів накопичення солей важких металів.

**Ключові слова:** кісткова тканина, стезнова кістка, мікроелементи, диселементози, хрящова тканина, цури, важкі метали, кадмій, цинк, залізо, вплив, накопичення.

### **Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота виконана відповідно до наукової теми ДДМУ «Морфофункціональні особливості органів і тканин під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів», № державної реєстрації 0120U105219.

#### **Вступ.**

Зростання темпів забруднення навколишнього середовища промислово розвинутих країн вимагають вивчення впливу екологічних факторів на стан здоров'я людини. Одними з найбільш розповсюджених і небезпечних забрудників довкілля є важкі метали, які, потрапляючи до організму людини, призводять до гострих та відстрочених ускладнень, змінюють баланс мікроелементних систем, спричиняють захворювання або ускладнюють їх перебіг. Важкі метали є тривало діючими і стійкими екополутантами, найбільш типові техногенні асоціації яких представлені свинцем, кадмієм, нікелем, а також оловом, кобальтом, ртуттю, сурмою і вісмутом [1-5]. Найбільш поширеними токсикантами навколишнього середовища в групі важких металів є солі ртуті, кадмію та свинцю, які при надходженні в організм ссавців стимулюють окислювальний стрес і конкурують з біогенними металами (цинк, марганець, мідь, залізо, кальцій та ін.) за зв'язування з активним центром багатьох білків і ферментів, викликаючи порушення їх функцій [5-9].

Кадмій є природним елементом з відносно низьким вмістом у земній корі, у вільному стані, в доквіллі не зустрічається, а наявний переважно у вигляді вільних комплексних сполук з неорганічними і органічними лігандними речовинами [8, 9]. Даний метал має низьку температуру плавлення, швидку іонно-обмінну активність, високу електричну теплопровідність та корозійну та стійкість. При потрапленні до організму сполуки кадмію мають високі кумулятивні здібності, які є мало дослідженими.

#### **Мета дослідження.**

Виявити спектр морфологічних та біохімічних змін, що відбуваються в кістковій тканині різного типу після хронічного впливу важких металів за даними сучасної наукової літератури.

#### **Основна частина.**

Кадмій потрапляє до організму різними шляхами: через дихальну систему, травну – з водою та їжею і здатен до кумуляції, яка переважно відбувається у печінці, нирках та кістковій системі. Біологічний період напіврозпаду кадмію коливається від 40 днів в крові до 20 і більше років. Допустима межа «безпечного» надходження кадмію становить 7 мкг/тиждень/кг маси тіла або 25 мкг/кг маси тіла на місяць, а максимальна доза – 60-70 мкг на день за даними ФАО/ВООЗ [10].

Доведено, що кадмій, накопичуючись в організмі, чинить прямий чи опосередкований негативний вплив практично на всі органи, але найбільш значні зміни викликає у репродуктивній, ендокринній, імунній системах, крові, печінці і кістковій тканині, індукуючи дегенерацію або навіть трансмутацію клітин [11-12]. Ключовим молекулярним механізмом,

який лежить в основі Cd-індукованої цитотоксичності, вважається окислювальний стрес.

Ряд наукових досліджень, виконаних на початку XXI століття, показав, що однією з важливих «мішеней» негативного впливу солей кадмію є кісткова та хрящова тканини, а тривала експозиція токсиканту на організм призводить до збільшення крихкості кісток скелету та зниження мінеральної щільності [13-17].

Кісткова тканина як основний компонент скелету організму містить декілька типів клітинних кластерів (остеобласти, остеокласти, остецити) та кальцифікований позаклітинний матрикс, який складається з мінералів, органічних речовин та води. Близько 90% органічного компонента позаклітинного кісткового матриксу – це колаген типу I, який синтезується остеобластами і відкладається шарами в зрілій кістці [18, 19]. В 2009 році група наукових дослідників на чолі з A. Engström припустили, що Cd-індуковане ушкодження кісток не пов'язане з інактивацією активних метаболітів вітаміну D [20], з іншого боку, X. Chen et al. (2011) та R.B. Jain (2020) встановили наявність кореляційного зв'язку між поширеністю остеопорозу пацієнтів з itai-itai та розвитком ренальної дисфункції [21, 22]. Ця інформація продемонструвала складність механізмів Cd-індукованої остеотоксичності, що вимагало подальших розробок і досліджень. Сучасні дослідження виявили та довели два механізми дії сполук кадмію на кісткову тканину – прямий і опосередкований. Прямий механізм передбачає безпосередній вплив токсиканта, що викликає порушення функціонування клітин кісткової тканини і спричиняє посилену резорбцію кістки та ослаблення її кальцифікації [22, 23]. Непрямий механізм опосередковується розвитком Cd-індукованої ниркової недостатності, асоційованої з посиленням нирками екскреції кальцію та фосфору, пригніченням продукції активних метаболітів вітаміну D, а також ослабленням абсорбції кальцію в травному каналі [21, 22, 24-26]. Ступінь ремоделювання кісткової тканини серед мешканців, які зазнали хронічної інтоксикації кадмієм, також була пов'язана з дисфункцією ниркових каналців. Так, результати дослідження K. Nambunmee et al. (2010) вказують на позитивну кореляцію між кістковими маркерами та маркерами проксимальної каналцевої дисфункції [27]. В 2005 році група дослідників на чолі з H. Horiguchi також повідомили про значне зростання маркера кісткової резорбції NTx у групі з рівнем сечової екскреції кадмію більше 3,5 мкг/г креатиніну порівняно з референтною групою (рівень виведення елемента менше 2,5 мкг/г) [28].

Дослідження на експериментальних тваринах показали, що хронічний вплив кадмію зменшує мінералізацію тіл хребців, змінюючи їх біомеханічні властивості та роблячи їх сприйнятливішими до деформації та руйнування [29]. Також продемонстровано, що кадмій зменшує експресію маркерів остеобластичної диференціації, білків позаклітинної кісткової матриці (колаген типу I) та ферментів, що беруть участь у процесі мінералізації (лужна фосфатаза ALP) [30, 31], змінюючи процес формування та мінералізації кісток.

Ще однією з важливих потенційних «мішеней» негативного впливу сполук кадмію на опорно-рухову систему організму є суглобові хрящі, до складу яких входять хондроцити, вода, колаген II типу та протеоглікани. На структуру та склад суглобового хряща впливають вік, стать, гени та зовнішнє середовище, а колаген та протеоглікани забезпечують основу, яка дозволяє матриксу хряща підтримувати стабільний метаболізм та нормальні фізіологічні та біохімічні функції [32, 33]. Основний протеоглікан у хрящі – це високомолекулярний білок АСАН, який взаємодіє з гіалуроновою кислотою, утворюючи високомолекулярні полімери, обумовлюючи високу еластичність [34]. Запалення, ушкодження та деструкція суглобового хряща пов'язані з ранньою деградацією колагену та протеогліканів, що продукуються хондроцитами, та руйнуванням його молекулярної структури [35]. Хронічний вплив сполуками кадмію спричиняє деградацію позаклітинного матриксу суглобового хряща, що призводить до порушення нормального функціонального статусу суглобів [36, 37]. Ряд досліджень стосувались тільки хрящової суглобової тканини. Вже на 14-тій добі експерименту у тварин дослідної групи ізольованого хронічного впливу хлоридом кадмію на мікроскопічному рівні зі сторони суглобового гіалінового хряща виявлялись ознаки гістоструктурних перетворень. Дослідники довели появу ознак гальмування ростових процесів за рахунок пригнічення проліферативної та диференціальної активності хондроцитів з розвитком у них дистрофічних змін. Аналіз гістологічних препаратів головки стегнової кістки з суглобовим хрящем та нижньої щелепи дозволив виявити порожнини резорбції, поля безклітинної компакти та нерівномірність осифікації основної речовини [38, 39].

Таким чином, в сучасних наукових дослідженнях доведено, що кісткова тканина постійно оновлюється, а процес відновлення включає скоординовану дію резорбції, синтезу та мінералізації кісткового матриксу. Різносторонні наукові дослідження показують, що солі кадмію можуть викликати негативні наслідки для кісткової тканини, пов'язані із втратою маси кісток, порушенням їхньої структури та зниженням міцності кісток.

Актуальними є і дослідження рівню накопичення мікроелементів в кістках та їх зміни при впливі негативних чинників. Дослідники проводять не лише визначення рівню накопичення солей важких металів, а і пошук можливих біоантагоністів накопичення солей важких металів. Дослідники Дніпровського державного медичного університету провели експериментальний пошук антагоністів кадмію серед сукцинатів біометалів, моделюючи ізольований вплив кадмієм та комбінований вплив кадмієм з сукцинатами заліза та цинку на щурах. Результати хронічного експерименту з внутрішньошлунковим

щоденним способом введення самцям щурів продемонстрували, що при ізольованому веденні розчину хлориду кадмію в дозі 2,0 мг/кг в зразках стегнової кістки відбувається збільшення рівню накопичення кадмію з  $0,2065 \pm 0,0227$  мкг/г на 14-ту добу експерименту до  $0,3837 \pm 0,0606$  мкг/г до кінця експерименту (30 доба). Отримані показники мають високий рівень достовірної різниці з показниками контрольної групи. А в групах комбінованого впливу кадмію з сукцинатами цинку або заліза рівень вмісту кадмію в кістці достовірно зменшується, що дає можливість розглядати сукцинати як потенційні біоантагоністи щодо накопичення кадмію. Сукцинат цинку має більш виражений ступінь антагонізму кадмію на всіх термінах дослідження [40]. Досліджувався не лише рівень накопичення кадмію, але і рівень утримання кісткою кальцію та вплив досліджуваних речовин на мікроелементний статус кістки в динаміці. Аналіз накопичення стегнової кісткою мікроелементів довів, що ізольований хронічний вплив розчину хлориду кадмію в зразках стегнової кістки викликає зниження рівню кальцію та цинку. В групах комбінованого введення визначався процес відновлення рівню кальцію і цинку близько до контрольних значень [40]. Пошук нових потенційних біоантагоністів кадмію серед сукцинатів та цитратів біометалів є перспективним і потребує подальших експериментальних досліджень.

#### Висновки.

Хронічна інтоксикація кадмієм створює дисбаланс у процесі ремоделювання кісткової тканини, індукуючи розвиток остеопенії та остеопорозу. Доведено, що здатність токсиканта накопичуватися у позаклітинному кістковому матриксі спричиняє його біоаккумуляцію і призводить до збільшення періоду напіввиведення металу з організму.

Накопичення кадмію в кістковій тканині призводить до зниження рівню кальцію та цинку, що порушує базові процеси осифікації та негативно впливає на кісткову і хрящову суглобову тканину. Розуміння механізмів остео – і хондротоксичності кадмію дозволить знайти адекватні методи терапії кадміїндукованого остеопорозу та попередити негативний вплив токсиканта на кістково-хрящову тканину.

Важливо продовжувати наукові дослідження для розробки нових ефективних заходів захисту та лікування, а також для забезпечення здорового майбутнього наших нащадків. Невідкладність вирішення цієї проблеми полягає в комплексному підході, що охоплює як медичні, так і біологічні та екологічні аспекти.

#### Перспективи подальших досліджень.

Вважаємо перспективними подальші дослідження з визначення рівню накопичення кістковою тканиною важких солей, визначення дисбалансу мікроелементів в ній та експериментальний пошук нових можливих біоантагоністів важким металам.

## References / Література

- Lazareva NV. Vliyaniye antropogennoy defformatsii okruzhayushchey sredy na zdorov'ye naseleniya. Ekologicheskiye problemy basseynov krupnykh rek. 2018;6:179-182.
- Romanyuk AM, Sikora VV, Lyndina YUM, Lyndin MS. Poshyrenist' vazhkykh metaliv u navkolyshn'omu seredovyshchi ta yikh rol' u zhyttyediya'nosti orhanizmu (ohlyad literatury). Bukovyns'kyu medychnyy visnyk. 2017;21.2(82):163-168. [in Ukrainian].
- Teplaya NA. Tyazhelye metally kak faktor zahryaznenyya okruzhayushchey sredy (obzor lyteratury). Astrakhansky vestnyk ekolohycheskoho obrazovanyya. 2013;1(23):182-192.
- Zhang Q, Hou Q, Huang G, Fan Q. Removal of heavy metals in aquatic environment by graphene oxide composites: a review. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(1):190-209. DOI: [10.1007/s11356-019-06683-w](https://doi.org/10.1007/s11356-019-06683-w).
- Lee WK, Thévenod F. Cell organelles as targets of mammalian cadmium toxicity. Arch Toxicol. 2020;94(4):1017-1049. DOI: [10.1007/s00204-020-02692-8](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02692-8).

6. Arustamyan OM, Tkachishin VS, Alekseychuk AYU. Vliyaniye soyedineniy kadmiya na organizm cheloveka. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2016;7(78):109-114.
7. Rahman Z, Singh VP. The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. Environ Monit Assess. 2019;191(7):419. DOI: [10.1007/s10661-019-7528-7](https://doi.org/10.1007/s10661-019-7528-7).
8. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. Toxics. 2020;8(4):94. DOI: [10.3390/toxics8040094](https://doi.org/10.3390/toxics8040094).
9. Jain RB. Co-exposures to toxic metals cadmium, lead, and mercury and their impact on unhealthy kidney function. Environ Sci Pollut Res Int. 2019;26(29):30112-30118. DOI: [10.1007/s11356-019-06182-y](https://doi.org/10.1007/s11356-019-06182-y).
10. World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants. Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser. 2016;995:1-114.
11. Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. J Trace Elem Med Biol. 2019;54:226-231. DOI: [10.1016/j.jtemb.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003).
12. Genchi G, Carocci A, Lauria G, Sinicropi MS, Catalano A. Cadmium: Human health and environmental toxicology. Int. Environ. Res. Public Health. 2020;17:679.
13. Razumov VV. Zatoryannyi osteoporoz – sluchaynost' li? Novokuznetsk: Poligrafist; 2017. 180 s.
14. He S, Zhuo L, Cao Y, Liu G, Zhao H, Song R, et al. Effect of cadmium on osteoclast differentiation during bone injury in female mice. Environ Toxicol. 2020;35(4):487-494. DOI: [10.1002/tox.22884](https://doi.org/10.1002/tox.22884).
15. Rodríguez J, Mandalunis PM. Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. Exp Toxicol Pathol. 2016;68(7):391-7. DOI: [10.1016/j.etp.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.06.001).
16. Gu J, Li S, Wang G, Zhang X, Yuan Y, Liu X, Bian J, et al. Cadmium Toxicity on Chondrocytes and the Palliative Effects of 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxy Vitamin D3 in White Leghorns Chicken's Embryo. Front Vet Sci. 2021;8:637369. DOI: [10.3389/fvets.2021.637369](https://doi.org/10.3389/fvets.2021.637369).
17. Rodríguez J, Mandalunis PM. A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. J Toxicol. 2018;2018:4854152. DOI: [10.1155/2018/4854152](https://doi.org/10.1155/2018/4854152).
18. Smirnov AV, Rumyantsev ASH. Stroyeniye i funktsii kostnoy tkani v norme i pri patologii. Soobshcheniye Í. Nefrologiya. 2014;18(6):9-25.
19. Nasoori A. Formation, structure, and function of extra-skeletal bones in mammals. Biol Rev Camb Philos Soc. 2020;95(4):986-1019. DOI: [10.1111/brv.12597](https://doi.org/10.1111/brv.12597).
20. Engström A, Skervung S, Lidfeldt J, Burgaz A, Lundh T, Samsioe G, et al. Cadmium-induced bone effect is not mediated via low serum 1,25-dihydroxy vitamin D. Environ Res. 2009;109(2):188-92. DOI: [10.1016/j.envres.2008.10.008](https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.10.008).
21. Chen X, Zhu G, Jin T, Lei L, Liang Y. Bone mineral density is related with previous renal dysfunction caused by cadmium exposure. Environ Toxicol Pharmacol. 2011;32(1):46-53. DOI: [10.1016/j.etap.2011.03.007](https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.03.007).
22. Jain RB. Cadmium and kidney function: Concentrations, variabilities, and associations across various stages of glomerular function. Environ Pollut. 2020;256:113361. DOI: [10.1016/j.envpol.2019.113361](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113361).
23. Youness ER, Mohammed NA, Morsy FA. Cadmium impact and osteoporosis: mechanism of action. Toxicol Mech Methods. 2012;22(7):560-7. DOI: [10.3109/15376516.2012.702796](https://doi.org/10.3109/15376516.2012.702796).
24. Jain RB. Co-exposures to toxic metals cadmium, lead, and mercury and their impact on unhealthy kidney function. Environ Sci Pollut Res Int. 2019;26(29):30112-30118. DOI: [10.1007/s11356-019-06182-y](https://doi.org/10.1007/s11356-019-06182-y).
25. Wang C, Nie G, Zhuang Y, Hu R, Wu H, Xing C, et al. Inhibition of autophagy enhances cadmium-induced apoptosis in duck renal tubular epithelial cells. Ecotoxicol Environ Saf. 2020;205:111188. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2020.111188](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111188).
26. Chargui A, Zekri S, Jacquillet G, Rubera I, Ilie M, Belaid A, et al. Cadmium-induced autophagy in rat kidney: an early biomarker of subtoxic exposure. Toxicol Sci. 2011;121(1):31-42. DOI: [10.1093/toxsci/kfr031](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr031).
27. Nambunmee K, Honda R, Nishijo M, Swaddiwudhipong W, Nakagawa H, Ruangyuttikarn W. Bone resorption acceleration and calcium reabsorption impairment in a Thai population with high cadmium exposure. Toxicol Mech Methods. 2010;20(1):7-13. DOI: [10.3109/15376510903452941](https://doi.org/10.3109/15376510903452941).
28. Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, et al. Environmental exposure to cadmium at a level insufficient to induce renal tubular dysfunction does not affect bone density among female Japanese farmers. Environ Res. 2005;97(1):83-92. DOI: [10.1016/j.envres.2004.03.004](https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.03.004).
29. Brzóška MM. Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. J Appl Toxicol. 2012;32(1):34-44. DOI: [10.1002/jat.1632](https://doi.org/10.1002/jat.1632).
30. Brzóška MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to cadmium. Toxicol Appl Pharmacol. 2005;202(1):68-83. DOI: [10.1016/j.taap.2004.06.007](https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.06.007).
31. Brzóška MM, Majewska K, Moniuszko-Jakoniuk J. Mechanical properties of femoral diaphysis and femoral neck of female rats chronically exposed to various levels of cadmium. Calcif Tissue Int. 2005;76(4):287-98. DOI: [10.1007/s00223-004-0089-x](https://doi.org/10.1007/s00223-004-0089-x).
32. Yaremenko OB, Anokhina GA, Bur'yanov AA. Sustav. Khryashch. Kollagen. Travma. 2020;21(4):6-12.
33. Rusova TV, Strokova YEL, Voropayeva AA, Shchelkunova YEI. Osobennosti metabolizma proteoglikanov iz raznykh topograficheskikh zon kolennogo sustava u bol'nykh osteoartrozom: variabel'nost' fenotipa khondrotsitov. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2013;33(5):78-86.
34. Alberton P, Dugonitsch HC, Hartmann B, Li P, Farkas Z, Saller MM, et al. Aggrecan Hypomorphism Compromises Articular Cartilage Biomechanical Properties and Is Associated with Increased Incidence of Spontaneous Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2019;20(5):1008. DOI: [10.3390/ijms20051008](https://doi.org/10.3390/ijms20051008).
35. Bao CX, Chen HX, Mou XJ, Zhu XK, Zhao Q, Wang XG. GZMB gene silencing confers protection against synovial tissue hyperplasia and articular cartilage tissue injury in rheumatoid arthritis through the MAPK signaling pathway. Biomed Pharmacother. 2018;103:346-354. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.04.023](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.023).
36. Avdeyeva A, Aleksandrova YEN, Nasonov YEL. Klinicheskoye znachenije matriksnykh metalloproteinaz pri revmatoidnom artrite (obzor literatury i sobstvennyye dannyye). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014;52(1):79-84.
37. Yessica Eduvigis ZC, Martínez-Nava G, Reyes-Hinojosa D, Mendoza-Soto L, Fernández-Torres J, López-Reyes A, et al. Impact of cadmium toxicity on cartilage loss in a 3D in vitro model. Environ Toxicol Pharmacol. 2020;74:103307. DOI: [10.1016/j.etap.2019.103307](https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103307).
38. Nefodova OO, Shevchenko OS. Otsinka vplyvu polyutanta khlorodyu kadmiyu na morfofunktsional'nyy stan nyzhn'oyi shchelepy shchura v eksperymentii. Perspektivy ta innovatsiyi nauky. 2023;16(34):942-957. [in Ukrainian].
39. Nefodova OO, Shevchenko OS. Vplyv khronichnoho vvedennya khlorodyu kadmiyu na morfolohichni struktury stehnovoyi kistky shchuriv. Morphologia. 2023;17(4):41-8. [in Ukrainian].
40. Nefodova O, Shevchenko O. Vyvchennya osoblyvostey nakopychennya kadmiyu v stehnovoyi kisttsi shchuriv pry izol'ovanomu vvedenni ta za umov korektsiyi suksytnatamy metaliv. Perspektivy ta innovatsiyi nauky. 2023;15(33):1205-1218. [in Ukrainian].

## ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Шаторна В. Ф.

**Резюме.** Одними з найбільш розповсюджених і небезпечних забрудників довкілля є важкі метали, які, потрапляючи до організму, призводять до гострих та відстрочених ускладнень, змінюють баланс мікроелементних систем, спричиняють захворювання або ускладнюють їх перебіг. Найбільш поширеними токсикантами навколишнього середовища в групі важких металів є солі ртуті, кадмію та свинцю, які при надходженні в

організм ссавців стимулюють окислювальний стрес і конкурують з біогенними металами за зв'язування з активним центром багатьох білків і ферментів, викликаючи порушення їх функцій.

Метою дослідження було виявлення рівню накопичення у кістках важких металів та визначення спектру морфологічних та біохімічних змін, що відбуваються в кістковій тканині різного типу після хронічного впливу важких металів за даними сучасної наукової літератури.

Доведено, що кадмій, накопичуючись в організмі, чинить прямий чи опосередкований негативний вплив практично на всі органи, але найбільш значні зміни викликає у репродуктивній, ендокринній, імунній системах, крові, печінці і кістковій тканині, індукуючи дегенерацію або навіть трансмутацію клітин. Ключовим молекулярним механізмом, який лежить в основі Cd-індукованої цитотоксичності, вважається окислювальний стрес.

Ряд наукових експериментальних досліджень, виконаних на початку XXI століття, показав, що однією з важливих «мішеней» негативного впливу солей кадмію є кісткова та хрящова тканини, а тривала експозиція токсиканту на організм призводить до збільшення крихкості кісток скелету та зниження мінеральної щільності.

Накопичення кадмію в кістковій тканині призводить до зниження рівню кальцію та цинку, що порушує базові процеси осифікації та негативно впливає на хрящову суглобову тканину. Розуміння механізмів остео – і хондротоксичності кадмію дозволить знайти адекватні методи терапії кадмійіндукованого остеопорозу та попередити негативний вплив токсиканта на кістково-хрящову тканину.

Важливо продовжувати наукові дослідження для розробки нових ефективних заходів захисту та лікування, а також для забезпечення здорового майбутнього наших нащадків. Невідкладність вирішення цієї проблеми полягає в комплексному підході, що охоплює як медичні, так і біологічні та екологічні аспекти.

**Ключові слова:** кісткова тканина, стегнова кістка, нижня щелепа, мікроелементи, диселементози, хрящова тканина, щури, важкі метали, кадмій, цинк, залізо, вплив, накопичення.

### INFLUENCE OF HEAVY METALS ON MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF BONE TISSUE

Shatorna V. F.

**Abstract.** One of the most widespread and dangerous environmental pollutants are heavy metals, which, entering the body, lead to acute and delayed complications, change the balance of trace element systems, cause diseases or complicate their course. The most common environmental toxicants in the group of heavy metals are salts of mercury, cadmium and lead, which, when entering the body of mammals, stimulate oxidative stress and compete with biogenic metals for binding to the active center of many proteins and enzymes, causing disruption of their functions.

The purpose of the study was to identify the level of accumulation of heavy metals in bones and to determine the spectrum of morphological and biochemical changes that occur in bone tissue of various types after chronic exposure to heavy metals according to modern scientific literature.

It has been proven that cadmium, accumulating in the body, has a direct or indirect negative effect on almost all organs, but it causes the most significant changes in the reproductive, endocrine, immune systems, blood, liver and bone tissue, inducing degeneration or even transmutation of cells. Oxidative stress is believed to be the key molecular mechanism underlying Cd-induced cytotoxicity.

A number of scientific experimental studies carried out at the beginning of the 21st century showed that one of the important “targets” of the negative impact of cadmium salts is bone and cartilage tissue, and long-term exposure to the toxicant on the body leads to an increase in the fragility of the bones of the skeleton and a decrease in mineral density.

The accumulation of cadmium in bone tissue leads to a decrease in the level of calcium and zinc, which disrupts the basic processes of ossification and has a negative effect on cartilage joint tissue. Understanding the mechanisms of osteo – and chondrotoxicity of cadmium will allow us to find adequate methods of therapy for cadmium-induced osteoporosis and prevent the negative impact of the toxicant on bone and cartilage tissue.

It is important to continue scientific research to develop new effective protective measures and treatments, as well as to ensure a healthy future for our descendants. The urgency of solving this problem lies in an integrated approach, covering medical, biological and environmental aspects.

**Key words:** bone tissue, femur, lower jaw, microelements, dyselementoses, cartilage tissue, rats, heavy metals, cadmium, zinc, iron, influence, accumulation.

**ORCID and contributionship: / ORCID автора та його внесок до статті:**

Shatorna V. F.: <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864><sup>ABCDEF</sup>

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Shatorna Vira Fedorivna / Шаторна Віра Федорівна

Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет

Ukraine, 49044, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadsky str. / Адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Tel.: +380567664848 / Тел.: +380567664848

E-mail: [verashatornaya67@gmail.com](mailto:verashatornaya67@gmail.com)

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

*Received 02.09.2023 / Стаття надійшла 02.09.2023 року*

*Accepted 07.02.2024 / Стаття прийнята до друку 07.02.2024 року*