

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 2(36) 2024

УДК: 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1136-1148](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1136-1148)

Маслак Ганна Сергіївна доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48. <https://orcid.org/0000-0003-3573-8606>

Абдул-Огли Лариса Володимирівна доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-6942-2397>

Нефьодова Олена Олександрівна доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Дніпровський державний медичний університет, вул. В.Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

Нефьодов Олександр Олександрович доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та технології ліків, Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, м. Одеса, 65082, тел.: (048) 723-82-64, <https://orcid.org/0000-0002-5796-1852>

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>

ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ СТРУКТУРИ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ (огляд даних літератури)

Резюме. Технічний прогрес і стрімкий розвиток промислових підприємств призводять до посилення антропогенного забруднення навколишнього середовища важкими металами, що стає однією з пріоритетних загроз для живих організмів, включаючи людину і є причиною порушення природних екосистем. Важкі метали та їх солі часто використовуються в промисловості і

входять до складу неорганічних і органічних сполук, гербіцидів, інсектицидів, пального і медичних препаратів. В промислових технологіях використовується більше сорока хімічних елементів таблиці Менделєєва, які є важкими металами, серед них хром, марганець, залізо, кобальт, нікель, кадмій, олово, вольфрам, ртуть, талій, свинець, вісмут та ін. Їх сполуки, потрапляючи в довколишнє середовище здатні до накопичення в грантах, повітрі, водоймах, стають ланкою біогеоценозу. Вплив важких металів на організм може призвести як до гострого отруєння, так і до віддалених ефектів, наприклад, канцерогенний і мутагенний ефекти ушкодження живих організмів, а також тривалий токсичний вплив на шлунково-кишкову, нервову, серцево-судинну, ендокринну та репродуктивну системи мають виражені негативні наслідки. Кожен важкий метал або його сполуки мають свої особливості та механізми впливу на живі організми, але найбільш поширеними токсикантами у промислових регіонах у всьому світі є свинець, кадмій та їх сполуки. В організм людини та тварин сполуки кадмій потрапляють в основному трьома шляхами: через шлунково-кишковий (аліментарний), органи дихання (інгаляційний) та поверхню тіла (транскутанний), звідки відбувається абсорбція цього елемента у кров'яне русло. Вплив сполук кадмію на травну систему має дуже важливі негативні наслідки. Головну роль в плані природного біологічного бар'єру грає епітелій кишківника, який відображає здатність організму протистояти дії різних екзотоксикантів, в тому числі кадмію. Порушення мікроелементного балансу, який провокують важкі метали в організмі дослідних тварин порушують і перебіг вагітності у самиць щурів. Тобто негативний вплив кадмію та свинцю на репродуктивну систему демонструє також високий рівень ембріотоксичності важких металів. Вплив важких металів відбивається і на стані серцево-судинної системи. При потраплянні в організм в надлишкових дозах важкі метали викликають гіпоксичний стан, що відображається на гемомікроциркуляторному руслі та на стані крупних судин тонкої кишки.

Ключові слова: травна система, тонка кишка, печінка, ембріогенез, щури, експеримент, важкі метали, кадмій, вплив, морфологія.

Maslak Hanna Serhiivna Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48. <https://orcid.org/0000-0003-3573-8606>

Abdul-Ogly Larisa Volodymyrivna Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University, V. Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-6942-2397>

Nefodova Olena Oleksandrivna Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University, V. Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-1665-9032>

Nefodov Oleksandr Oleksandrovich Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Drug Technology, Odesa National University named after I.I. Mechnikov, Dvoryanska St., 2, Odesa, 65082, tel.: (048) 723-82-64, <https://orcid.org/0000-0002-5796-1852>

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

Stryzhak Oleg Volodymyrovych Candidate of Biological Sciences, teacher of the department of medical biology, pharmacognosy, botany and histology, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X>

THE EFFECT OF HEAVY METALS ON THE MORPHOLOGICAL STRUCTURES OF THE DIGESTIVE SYSTEM (literature review)

Abstract. Resume. Technical progress and the rapid development of industrial enterprises lead to an increase in anthropogenic pollution of the environment with heavy metals, which becomes one of the priority threats to living organisms, including humans, and is the cause of disruption of natural ecosystems. Heavy metals and their salts are often used in industry and are part of inorganic and organic compounds, herbicides, insecticides, fuel and medical preparations. More than forty chemical elements of Mendeleev's table are used in industrial technologies, which are heavy metals, among them chromium, manganese, iron, cobalt, nickel, cadmium, tin, tungsten, mercury, thallium, lead, bismuth, and others. Their compounds, entering the environment, are able to accumulate in grants, air, water bodies, and become a link of biogeocenosis. The influence of heavy metals on the body can lead to both acute poisoning and long-term effects, for example, carcinogenic and mutagenic effects of damage to living organisms, as well as long-term toxic effects on the gastrointestinal, nervous, cardiovascular, endocrine and reproductive systems have pronounced negative consequences. Each heavy metal or its compounds has its own characteristics and mechanisms of impact on living organisms, but the most common toxicants in industrial regions around the world are lead, cadmium and their compounds. Cadmium compounds enter the body of humans and animals mainly in three ways: through the gastrointestinal tract

(alimentary), respiratory organs (inhalation) and the surface of the body (transcutaneous), from where this element is absorbed into the bloodstream. The effect of cadmium compounds on the digestive system has very important negative consequences. The main role in terms of the natural biological barrier is played by the intestinal epithelium, which reflects the body's ability to resist the action of various exotoxins, including cadmium. Violation of the microelement balance, which is provoked by heavy metals in the body of experimental animals, also disrupts the course of pregnancy in female rats. That is, the negative impact of cadmium and lead on the reproductive system is also demonstrated by the high level of embryotoxicity of heavy metals. The influence of heavy metals also affects the state of the cardiovascular system. When heavy metals enter the body in excessive doses, they cause a hypoxic state, which is reflected in the hemomicrocirculatory channel and the condition of the large vessels of the small intestine.

Keywords: digestive system, small intestine, liver, embryogenesis, rats, experiment, heavy metals, cadmium, influence, morphology.

Постановка проблеми. В останні роки посилення антропогенного забруднення навколишнього середовища важкими металами стає однією з пріоритетних загроз для живих організмів, включаючи людину, а технічний прогрес і стрімкий розвиток промислових підприємств все частіше стає причиною порушення природних екосистем. До важких металів відноситься більше сорока хімічних елементів таблиці Менделєєва, серед яких хром, марганець, залізо, кобальт, нікель, кадмій, олово, вольфрам, ртуть, талій, свинець, вісмут і ін. Вони часто використовуються в промисловості і входять до складу неорганічних і органічних сполук, гербіцидів, інсектицидів і медичних препаратів.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відомо, що важкі метали здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди, що значно посилює проблему розповсюдження і затримки їх не лише в ґрунтах, водоймищах, але і в рослинах і тваринах різних екологічних ніш. Вплив важких металів може призвести як до гострого отруєння, так і до віддалених ефектів, наприклад, канцерогенний і мутагенний ефекти ушкодження живих організмів, а також тривалий токсичний вплив на шлунково-кишкову, нервову, серцево-судинну, ендокринну та репродуктивну системи мають виражені негативні наслідки. Кожен важкий метал або його сполуки мають свої особливості та механізми впливу на живі організми, але найбільш поширеними токсикантами у промислових регіонах у всьому світі є свинець, кадмій та їх сполуки.

В останні роки все більшої актуальності набувають проблеми стратегічних і тактичних підходів до поліпшення стану 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 на якість середовища проживання, контамінація якого на сучасному етапі розвитку науки і техніки стала глобальним, стабільним і постійно діючим фактором

Мета дослідження - проаналізувати сучасну наукову літературу щодо рівню накопичення важких металів організмом та результатів негативного впливу сполук важких металів на травну систему.

Результати дослідження та їх обговорення. Методи дослідження: аналіз та узагальнення науково-теоретичних даних та практичного експериментального досвіду вітчизняних та закордонних науковців з впливу важких металів на організм в цілому та травну систему зокрема.

Проблема розповсюдження в довкіллі та негативного впливу на здоров'я сполук важких металів є актуальною не лише для України, але турбує медико-профілактичну службу в різних країнах світу. За даними Агентства з охорони навколишнього середовища Сполучених Штатів Америки (United States Environmental Protection Agency, US EPA) та Європейського хімічного агентства (European Chemical Agency, ECHA), пріоритетними забруднювачами навколишнього середовища, зазначеними в «Переліку контрольованих токсичних субстанцій», вважаються важкі метали (ВМ) [1].

За даними сучасних дослідників, першочергової уваги заслуговують ті важкі метали, які найбільш широко і в значних об'ємах використовуються у виробничій діяльності та в результаті накопичення в довкіллі становлять серйозну небезпеку з точки зору їх біологічної активності і токсичних властивостей: свинець, ртуть, кадмій, вісмут та кобальт [2]. Найвищий рівень ризику для здоров'я населення представляють важкі метали та їхні сполуки, що відносяться до надзвичайно небезпечних і небезпечних хімічних речовин (1-й і 2-й клас небезпеки), зокрема, свинець і кадмій [3]. Ці токсиканти характеризуються значною поширеністю в об'єктах навколишнього середовища і здатністю ушкоджувати організм при тривалому надходженні навіть в концентраціях, які не перевищують існуючі гігієнічні нормативи.

Вплив сполук кадмію на травну систему є різноспрямованим і охоплює своєю негативною дією і травні залози і сам травний тракт. Розвиток кадмій-індукованої гепатоцелюлярної травми має багато спільних рис з формуванням свинець-асоційованої гепатотоксичності. Доведено, що негативний вплив кадмію на гепатобіліарну систему також опосередковується, насамперед, утворенням зв'язків з SH-групами молекул мітохондріальних білкових структур та розвитком окислювального стресу, що спричиняє виснаження клітинного вмісту GSH. Крім того, кадмій конкурує з есенціальними металами (цинк, селен, мідь та кальцій) [4], витісняючи їх з металомістких комплексів, викликаючи порушення метаболізму, пригнічення генерування енергії мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітин, що впливає на системи відновлення ДНК та окислювально-відновний стан, змінює міжклітинну адгезію, індукуючи дисоціацію комплексу E-кадгерин/ β -катенін [5, 6].

В організм людини та тварин сполуки кадмії потрапляють в основному трьома шляхами: через шлунково-кишковий (аліментарний), органи дихання (інгаляційний) та поверхню тіла (транскутанний), звідки відбувається абсорбція цього елемента у кров'яне русло. Вплив сполук кадмію на травну систему має дуже важливі негативні наслідки. Головну роль в плані природного біологічного бар'єру грає епітелій кишківника, який відображає здатність організму протистояти дії різних екзотоксикантів, в тому числі кадмію. Однією з груп ризику по накопиченню Cd в організмі є діти, та у зв'язку з чим вивчення дії даного важкого металу являється дуже актуальним [7]. Дослідженнями вітчизняних науковців в Дніпровському державному медичному університеті проводились експериментальні роботи з визначення хронічного кадмієвого внутрішньошлункового впливу на морфологію кишечника щурів хлоридом кадмію в дозі 2,0 мг/кг. В експериментах доведено, що щоденний вплив кадмієм в зазначеній дозі призводить до достовірного витончення ворсин тонкої кишки та слизової оболонки та зростанні кількості келихоподібних клітин, що свідчить про посилення захисної функції слизової оболонки тонкої кишки від дії негативного чинника. Також при впливі кадмієм визначалось звуження зовнішнього і внутрішнього діаметру крипти, що підтверджувалось розрахунком індексу діаметру крипти тонкої кишки [8]. В даних роботах проводився пошук нових сучасних біоантагоністів кадмію серед сукцинатів мікроелементів, а саме використовувався як потенційний можливий детоксикатор сукцинат міді [9].

Вплив важких металів на клітинному і тканинному рівнях розглядався також в роботах дослідників кафедри анатомію людини та клінічної анатомії, де проводились широкі дослідження з впливу свинцем та кадмієм на різні органи і системи дослідних тварин [10, 11]. Експериментально визначали ступінь гепатотоксичності таких важких металів як свинець і кадмії, та проводили дослідження з пошуку гепатопротекторів серед сукцинатів цинку та заліза. Експериментально доведено, що ізольоване введення ацетату свинцю призводило до зростання маси печінки тварин на 10% на 15-тий день експерименту та на 14% на 30-й день, а в групах комбінованого введення з сукцинатами даний параметр зменшувався у порівнянні до групи ізольованого впливу, що відбивалось на показниках індексу маси печінки. Аналіз показників індексу маси печінки в групах комбінованого впливу з ацетатом свинцю продемонстрував, що сукцинат цинку мав більш виражену біоантагоністичну дію у порівнянні до сукцинату заліза. Ізольоване хронічне введення хлориду кадмію збільшує вагові показники печінки в порівнянні до контрольних, а в групах комбінованого впливу кадмію з сукцинатами цинку та заліза виявлено модифікуючий вплив сукцинатів на вагові показники печінки в експерименті на щурах. Більш виражену біоантагоністичну дію щодо токсичності хлориду кадмію проявляв сукцинат заліза за умов одночасного надходження з кадмієм [11, 12, 13]. Це дуже цікаві результати, які потребують подальших всебічних досліджень.

Важливими для визначення впливу важкими металами є також і результати з накопичення органами травної системи важких металів. Відомо, що кадмій і інші важкі метали при потраплянні в організм володіють високою міграційною швидкістю, біохімічною активністю, характеризується політропною токсичною дією і здатністю накопичуватись в ряді органів і тканин. Найвищий рівень накопичення визначається в нирках, печінці, трубчастих кістках, підшлунковій залозі, селезінці. Накопичення солей важких металів порушує метаболічні процеси та фізіологічні функції, індукує процеси канцерогенезу, є антагоністом низки життєво важливих мікро- та макроелементів. Кадмій в еритроцитах, тканинах печінки та нирок зв'язується з сульфгідрильними групами білків - металотіонеїнів, що веде до їх денатурації і до інактивації ферментів. Синтез металотіонеїну індукується у відповідь на надходження кадмію до організму і зростає при збільшенні його дози [14, 15, 16]. Цей білок зв'язує до 80 % кадмію в печінці та нирках, тому його індукція в печінці відіграє захисну роль. Дослідники припускають, що металотіонеїни знижують або усувають токсичний вплив цього елемента переважно за допомогою зв'язування його в металотіонеїнові комплекси печінки. З іншого боку, формування цих комплексів гальмує вихід кадмію з клітин та сприяє його внутрішньоклітинному накопиченню, що може призвести до дистрофічних внутрішньоклітинних змін організму.

Питання накопичення кадмію вкрай важливе для здоров'я мешканців промислових регіонів, наслідки зміни рівню важких металів для організму завжди є непередбачувані. Тому експериментальні роботи з впливу важкими металами з визначенням градієнту накопичення того чи іншого металу в різних органах є основою для передбачення виникнення патологій цих органів. Швидкість накопичення залежить не лише від дози і способу введення важких металів, але і від віку, статі та загального стану організму у даний момент [17, 18]. Вчені виявили і статеві відмінності в накопиченні кадмію: так, у нирках і крові жінок концентрація важкого металу вища, ніж у чоловіків, що може зумовлюватися меншим вмістом заліза в жіночому організмі [17, 18, 19], вміст Cd^{2+} та металотіонеїнів у жінок також зростає під час вагітності у плаценті, крові та сечі [20] у самок щура рівень акумуляції кадмію в дванадцятипалій кишці збільшується майже втричі, а в печінці та нирках – у 2 рази [21, 22]. Вміст Кадмію поступово накопичується в організмі з віком, досягаючи в тілі 50-річної людини рівня 5–20 мг [23, 24].

Експериментально визначено, що хронічне ізольоване введення хлориду кадмію або ацетату свинцю призводить до підвищення активності аспартатамінотрансферази та **аланінамінотрансферази** в крові самців щура в порівнянні до контрольної групи, що підтверджувалось розрахунком коефіцієнта де Рітиса і свідчить про негативний вплив кадмію на гістогенез печінки. В групах комбінованого впливу важких металів з сукцинатом цинку або заліза коефіцієнт де Рітиса відновлювався на обох термінах дослідження,

а сукцинати виявляли виражену протекторну дію їх його можна розглядати як потенційних біоантагоністів кадмію і свинцю [24].

Порушення мікроелементного балансу, який провокують важкі метали в організмі дослідних тварин порушують і перебіг вагітності у самиць щурів. Тобто негативний вплив кадмію та свинцю на репродуктивну систему демонструє також високий рівень ембріотоксичності важких металів. При хронічному надходженні свинцю або кадмію визначалось підвищення показників загальної, доїмплантаційної та післяїмплантаційної ембріональної смертностей. Знижувались і вагові показники ембріонів, які пережили опосередковано дію важких металів [25, 26, 27, 28].

Відомо, що кадмій, як і інші важкі метали, надійшовши в організм тварин та людини з їжею, знижують моторну та секреторну функцію шлунково-кишкового тракту, активність ферментів, тим самим негативно впливають на травлення й всмоктування поживних речовин, засвоєння есенціальних елементів. Хронічний вплив кадмію завдає значної шкоди шлунково-кишковому тракту та печінці. Сучасні дослідження показали, що хлорогенова кислота може покращити цілісність кишкового бар'єру, продуктивність росту, антиоксидантні показники, запальні біомаркери та кишкову бар'єрну функцію у щурів, які отримували кадмій. Отримані експериментальні дані показали, що хлорогенова кислота володіє антиоксидантною здатністю та знижує поглинання та накопичення кадмію в порожній кишці, що у свою чергу підвищує фекальні рівні кадмію у щурів, які зазнали впливу кадмію. Порівняно з групою впливу кадмієм, спільне лікування хлорогеновою кислотою також зменшувало запалення, полегшувало пошкодження ворсинок, скасовувало порушення щільних з'єднань і відновлювало збільшення ваги щурів. Ці результати свідчать про те, що хлорогенова кислота може захистити кишковий бар'єр, що пов'язано зі зменшенням окисного стресу, викликаного кадмієм [29].

Дослідження розподілу важких металів у самок мишей B6C3F1, які приймали з їжею або з водою суміш металів: миш'як (As), кадмій (Cd), хром (Cr), нікель (Ni) і ванадій (V). Найвищі рівні металу були виміряні в тонкому кишечнику та нирках мишей, які отримували суміш металів у воді. Для мишей, які отримували суміш металів у кормі, рівні накопичення були значно вищими, ніж контрольні на 4, 8, 12, 16 і 24 тижнях [30].

Вплив важких металів відбиваються і на стані серцево-судинної системи. Загальновідомо, що кадмій та свинець при потраплянні в організм в надлишкових дозах провокують гіпоксичний стан, що відображається на гемомікроциркуляторному руслі та на стані крупних судин тонкої кишки [31, 32].

Висновки. Вплив сполук важких металів на травну систему призводить до порушень різних органів та структур і залежить від дози, способу потрапляння, віку, статі та терміну впливу. Порушення гемодинаміки судинної системи відділів тонкої кишки під впливом солей важких металів відбувається

паралельно з порушенням рівню трансаміназ в крові, що свідчить про ступінь ураження печінки. Зниження здатності печінки до синтезу металотіонеїнів під час впливу збільшує ступінь накопичення важких металів в організмі, що у випадках інтоксикації вагітних тварин збільшує рівень ембріональної смертності.

Проаналізовані результати експериментальних та клінічних даних свідчать про актуальність розглянутої теми та перспективність подальших комплексних досліджень з впливу важкими металами на органи травної системи з використанням методів визначення рівню накопичення металів та гістологічних і біохімічних аналізів. Перспективними є дослідження з пошуку нових можливих 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. Нефьодов О.О. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію / О.О. Нефьодов, Д.В. Білишко, К.А. Кушнарєва, О.С. Шевченко, В.Ф. Шаторна, О.І. Кефелі-Яновська, О.Г. Козловська // Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.
4. Rajakumar S, Abhishek A, Selvam GS, Nachiappan V. Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(1):19-33.
5. Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC. Liver and Cadmium Toxicity. *J Drug Metab Toxicol*. 2012;5:1-7.
6. Ponce E, Louie MC, Sevigny MB. Acute and chronic cadmium exposure promotes E-cadherin degradation in MCF7 breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2015;54(10):1014-25.
7. Шаторна В. Ф., Руденко К. М. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності у щурів. Вісник проблем біології і медицини – 2020 – Вип. 3 (157). 66-70.
8. Шаторна В.Ф., Руденко К.М. Вплив хронічного ізольованого введення хлориду кадмію на морфологічні структури стінки тонкої кишки вагітних самиць щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023; 4, (84): 252-256.
9. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2023; 4 (171) : 116-125.
10. Нефьодова ОО, Янушкевич КС, Кушнарєва ОВ, Колосова П, Великодна-Танасійчук ОВ, Адегова ЛЯ. Патолофізіологічні, гістологічні, гістохімічні та клінічні аспекти, спричиненої інтоксикацією сполуками свинцю і кадмію. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):39-44. DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-39-44
11. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вплив ізольованого введення солей свинця на морфологічні структури печінки щурів та її біохімічний стан // Перспективи та інновації науки. 2023;15(33):1219-1231. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1219-1231](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1219-1231)

12. Нефьодова О.О. Вплив низьких доз кадмію цитрату на кардіогенез ембріонів шурів / О.О. Нефьодова, Г.А. Єрошенко, І.П. Задесенець, В.Ф. Шаторна, О.О. Нефьодов, О.В. Кузнецова // Світ медицини та біології. – 2019. - №1 (67). – С. 166 – 170. (Web of science)
13. Nefodova O.O. Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis / O.O. Nefodova, V.F. Shatorna, O.I. Galperin, O.O. Nefodov, G.A. Yeroshenko, I.V. Tverdokhlib, V.I. Harets // Світ медицини та біології. – 2019. - №3 (69). – С. 209 – 213.
14. .Zhu QL, Li WY, Zheng JL. Life-cycle exposure to cadmium induced compensatory responses towards oxidative stress in the liver of female zebrafish. *Chemosphere*. 2018;210:949-57.
15. Thévenod F, Lee WK. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Arch Toxicol*. 2017;87(10):1743-86.
16. Lawal AO, Marnewick JL, Ellis EM. Heme oxygenase-1 attenuates cadmium-induced mitochondrial-caspase 3- dependent apoptosis in human hepatoma cell line. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2019;16:41.
17. 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.
18. Шаторна В. Ф., Гарець В. І., Нефьодова О. О., Кривошей В. В. Механізми впливу важких металів на морфофункціональний стан травної системи. *Вісник проблем біології і медицини*. - 2016. - Вип. 1(1). - С. 57-61.
19. Shamelashvili Karina, Ostrovska Svenlana, Shatorna Vira. The toxic effect of cadmium on a living organism and its detoxification by zinc ions. *Modern Science – Moderní věda*. 2020;3:150-7.
20. Peng L, Wang X, Huo X, Xu X, Lin K, Zhang J, et al. Blood cadmium burden and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Chinese Chaoshan population. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22(16):12323-31.
21. Mazzei V, Longo G, Brundo MV, Sinatra F, Copat C, Oliveri Conti G, et al. Bioaccumulation of cadmium and lead and its effects on hepatopancreas morphology in three terrestrial isopod crustacean species. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;110:269-79.
22. 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.
23. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці шурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. «Перспективи та інновації науки». 2023;14(32):1016-1030.
24. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Вивчення ізольованого впливу солей кадмію на морфологію та біохімію печінки шурів в експерименті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2023;4(171):351-360.
25. Tymchuk K. M., Kryzhanovskiy D. G., Trushenko O. S., Shevchenko I. F., Zherzhova T. A., Davydenko I. V., Konovalova O. S. Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022 – Вип. 4 (167): 114-118.
26. Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А., Філіппов Ю. А., Алексеєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез шурів на різних термінах вагітності. *Вісник проблем біології і медицини* – 2021 – Вип. 3 (161). 258-262.
27. Шаторна В. Ф., Руденко К. М. Визначення ступеню ембріотоксичності хлориду кадмію при ентеральному введенні впродовж всього періоду вагітності у шурів. *Вісник проблем біології і медицини* – 2020 – Вип. 3 (157). 66-70.
28. Tymchuk K.M., Abramov S.V., Kryzhanovsky D.G., Fedchenko M.P., Filipenko V.V., Chernenko G.P., et al. Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. *Journal of Problems of Biology and Medicine*. 2022;3: 115-119.

29. Xue Y, Huang F, Tang R, Fan Q, Zhang B, Xu Z, Sun X, Ruan Z. Chlorogenic acid attenuates cadmium-induced intestinal injury in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*. 2019 Nov;133:110751. doi: 10.1016/j.fct.2019.110751. Epub 2019 Aug 4. Erratum in: *Food Chem Toxicol*. 2020 Jan;135:110871.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

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. 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]

4. Rajakumar S, Abhishek A, Selvam GS, Nachiappan V. (2020) Effect of cadmium on essential metals and their impact on lipid metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell Stress Chaperones*, 25(1), 19-33. [in English].

5. Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC. (2012) Liver and Cadmium Toxicity. *J Drug Metab Toxicol*, 5, 1-7. [in English].

6. Ponce E, Louie MC, Sevigny MB. (2015) Acute and chronic cadmium exposure promotes E-cadherin degradation in MCF7 breast cancer cells. *Mol Carcinog*, 54(10), 1014-25. [in English].

7. Shatorna V. F., Rudenko K. M. (2020) Vyznachennya stupenyu embriotoksychnosti khlorody kadmiyu pry enteral'nomu vvedenni vprodovzh vs'oho periodu vahitnosti u shchuriv [Determination of the degree of embryotoxicity of cadmium chloride during enteral administration during the entire period of pregnancy in rats]. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 3 (157), 66-70. [in Ukrainian]

8. Shatorna V.F., Rudenko K.M. (2023) Vplyv khronichnoho izol'ovanoho vvedennya khlorody kadmiyu na morfolohichni struktury stinky tonkoyi kyshky vahitnykh samyts' shchuriv [Effect of chronic isolated administration of cadmium chloride on the morphological structures of the wall of the small intestine of pregnant female rats]. *Actual problems of modern medicine*, 4, (84), 252-256. [in Ukrainian]

9. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. (2023) Morphological changes in the structure of the small intestine wall of pregnant female rats under the influence of chronic administration of cadmium chloride and copper succinate. *Bulletin of problems in biology and medicine*, 4 (171), 116-125. [in English].

10. Nefodova OO, Yanushkevych KS, Kushnar'ova OV, Kolosova II, Velykodna-Tanasiychuk OV (2021) Patofiziologichni, histologichni, histokhimichni ta klinichni aspekty, sprychynenoyi intoksykatsiyeyu spolukamy svyntsyu i kadmiyu [Pathophysiological, histological, histochemical and clinical aspects of intoxication caused by lead and cadmium compounds], 2(160), 39-44. [in Ukrainian]
11. Nefodova OO, Yanushkevych KS. (2023) Vplyv izol'ovanoho vvedennya soley svyntsyu 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]
12. Nefodova OO, Shatorna VF, Galperin OI, Nefodov OO, Yeroshenko GA, Tverdokhlib IV. (2019) Cardiogenesis changes under the impact of cadmium chloride in rat embryogenesis. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 3(69), 209 – 213. [in English]
13. Nefodova OO, Yeroshenko GA, Zadesenets IP, Shatorna VF, Nefodov OO, Kuznetsova OV. (2019) Vplyv nyz'kykh doz kadmiyu tsytratu na kardiohenez embrioniv shchuriv [Effect of low doses of cadmium citrate on the cardiogenesis of rat embryos]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 1(67), 166 - 170. [in Ukrainian]
14. Zhu QL, Li WY, Zheng JL. (2018) Life-cycle exposure to cadmium induced compensatory responses towards oxidative stress in the liver of female zebrafish. *Chemosphere*, 210, 949-57. [in English].
15. Thévenod F, Lee WK. (2017) Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Arch Toxicol*, 87(10), 1743-86. [in English].
16. Lawal AO, Marnewick JL, Ellis EM. (2019) Heme oxygenase-1 attenuates cadmium-induced mitochondrial-caspase 3- dependent apoptosis in human hepatoma cell line. *BMC Pharmacol Toxicol*, 16, 41. [in English].
17. 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].
18. Shatorna V. F., Harets' V. I., Nefodova O. O., Kryvoshey V. V. (2016) Mekhanizmy vplyvu vazhkykh metaliv na morfofunktsional'nyy stan travnoyi systemy [Mechanisms of influence of heavy metals on the morphofunctional state of the digestive system]. *Herald of problems of biology and medicine*, 1(1), 57-61. [in Ukrainian]
19. Shamelashvili Karina, Ostrovska Svenlana, Shatorna Vira (2020) The toxic effect of cadmium on a living organism and its detoxification by zinc ions. *Modern Science – Moderní věda*, 3, 150-7. [in English].
20. Peng L, Wang X, Huo X, Xu X, Lin K. (2015) Blood cadmium burden and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Chinese Chaoshan population. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(16), 12323-31. [in English].
21. Mazzei V, Longo G, Brundo MV, Sinatra F, Copat C (2018) Bioaccumulation of cadmium and lead and its effects on hepatopancreas morphology in three terrestrial isopod crustacean species. *Ecotoxicol Environ Saf*, 110, 269-79. [in English].
22. 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].
23. Nefodova OO, Yanushkevych KS. (2023) Vyznachennya osoblyvostey nakopychennya kadmiyu, svyntsyu v pechintsi shchuriv pry izol'ovanomu vvedenni ta za umov korektsiyi suksynatamy tsynku ta zaliza [Determination of the features of accumulation of cadmium and lead in the liver of rats with isolated administration and under the conditions of correction with zinc and iron succinates]. *Prospects and innovations of science*, 14(32), 1016-1030. [in Ukrainian]
24. Nefodova OO, Yanushkevych KS. (2023) Vyvchennya izol'ovanoho vplyvu soley kadmiyu na morfolohiyu ta biokhimiyu pechinky shchuriv v eksperymenti [Experimental study of the isolated effect of cadmium salts on the morphology and biochemistry of the liver of rats]. *Herald of problems of biology and medicine*, 4(171), 351-360. [in Ukrainian]

25. Tymchuk K. M., Kryzhanovskyi D. G., Trushenko O. S., Shevchenko I. F., Zherzhova T. A., (2022) Experimental study of copper succinate on embryoletality of cadmium chloride in white rats. *Herald of problems of biology and medicine*, 4 (167), 114-118. [in English]
26. Kolosova I. I., Rudenko K. M., Lyul'ko I. V., Topka E. H. (2021) Porivnyal'nyy analiz effektiv vplyvu kadmiyu khlorydu na embriohenez shchuriv na riznykh terminakh vahitnosti [Comparative analysis of the effects of cadmium chloride on embryogenesis of rats at different stages of pregnancy]. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 3 (161), 258-262. [in Ukrainian]
27. Shatorna V. F., Rudenko K. M. (2020) Vyznachennya stupenyu embriotoksychnosti khlorydu kadmiyu pry enteral'nomu vvedenni vprodovzh vs'oho periodu vahitnosti u shchuriv [Determination of the degree of embryotoxicity of cadmium chloride during enteral administration during the entire period of pregnancy in rats]. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 3 (157), 66-70. [in Ukrainian]
28. Tymchuk K.M., Abramov S.V. , Kryzhanovsky D.G. , Fedchenko M.P. , Filipenko V.V. (2022) Embryotoxic effect of cadmium chloride and cuprum during the entire pregnancy period in white rats. *Journal of Problems of Biology and Medicine*, 3, 115-119. [in English]
29. Xue Y, Huang F, Tang R, Fan Q, Zhang B. (2019) Chlorogenic acid attenuates cadmium-induced intestinal injury in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol*, 133, 110751. [in English]
30. 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]
31. 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]
32. 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]