

УДК: 611.013:616.341-092.9:546.48

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1324-1335](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1324-1335)

Куш Оксана Георгіївна, доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, 69600, тел.: (061) 228-75-08, <https://orcid.org/0000-0003-3827-3752>

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/0000-0002-8080-816>

ДИНАМІКА НАКОПИЧЕННЯ КАДМІЮ В ЕМБРІОНАХ ДОСЛІДНИХ ТВАРИН ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ТРАВНУ СИСТЕМУ

Резюме. У статті представлено аналітичний огляд результатів сучасних досліджень впливу сполук кадмію на організм людини і тварин та результати накопичення кадмію в різних органах в експериментальних дослідженнях. Проаналізовано особливості потрапляння кадмію в навколишнє середовище, влучання в ланки екологічних систем: водоймища, ґрунти, рослини і тварини. та розглянуто вплив елемента на функціональну активність організму, загальний хід ембріогенезу. Показано, що за тривалого надходження в організм кадмій затримується в органах і проявляє кумулятивну токсичність, спричиняючи патологічні зміни в тканинах і органах (печінка, кістки, нирки, органи репродуктивної системи). Відзначено, що сприйнятливість клітин до дії кадмію значною мірою залежить від рівня експресії в них генів металозв'язувальних білків – металотіонеїнів. Кадмій має високу здатність до акумуляції в живих системах, а термін його затримки в біологічних об'єктах становить понад 20 років. В організмі людини і тварин катіони цього елемента накопичуються в клітинах більшості тканин і органів, спричиняючи широкий спектр порушень у стані здоров'я. Більша частина кадмію та свинцю виділяється з організму через нирки, а високий рівень солей кадмію в нирках провокує ураження органу. З'ясовано, що в основі зумовленої кадмієм нефропатії лежить порушення діяльності проксимальних звивистих каналців. Експериментально доведено, що важкі метали загалом і кадмій

зокрема мають високі ембріотропні властивості. Хлорид кадмію та цитрату кадмію при внутрішньошлунковому хронічному введенні виявили високий рівень ембріотоксичності за стандартними критеріями ембріотоксичності: середні показники кількості ембріонів, вагові показники ембріонів, доїмплантаційна, післяїмплантаційна, загальна ембріональна смертність, масометричні показники в експерименті на щурах. В сучасних наукових експериментальних дослідженнях активно проводиться пошук нових потенційних біоантагоністів ембріотоксичності важким металам, в тому числі і серед цитратів та сукцинатів есенціальних мікроелементів за умов комбінованого надходження з важкими металами в організм дослідних тварин. Отримані дані є перспективними і потребують подальших досліджень.

Ключові слова: важкі метали, кадмій, ембріотоксичність, травна система, нирки, накопичення кадмію, щури, ембріони, вплив.

Kushch Oksana Georgiivna doctor of biological sciences, professor, head of the Department of Physiology, Immunology and Biochemistry with a course in civil protection and medicine, Zaporizhia National University, St. Zhukovsky, 66, Zaporizhzhia, 69600, tel.: (061) 228-75-08. <https://orcid.org/0000-0003-3827-3752>

Zemlanyy Oleksandr Anatoliyovych Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Biology, Pharmacognosy, Botany and Histology, Dnipro State Medical University, St. Volodymyr Vernadskyi, 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, St. Volodymyr Vernadskyi, 9, Dnipro, 49044; tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X>

DYNAMICS OF CADMIUM ACCUMULATION IN THE EMBRYOS OF EXPERIMENTAL ANIMALS AND ITS EFFECT ON THE DIGESTIVE SYSTEM

Abstract. The article presents an analytical review of the results of modern studies of the effects of cadmium compounds on the human and animal bodies and the results of cadmium accumulation in various organs in experimental studies. The peculiarities of cadmium entering the environment, hitting the links of ecological systems: reservoirs, soils, plants and animals were analyzed, and the effect of the element on the functional activity of the organism, the general course of embryogenesis was considered. It has been shown that with long-term intake of cadmium in the body, it is retained in organs and exhibits cumulative toxicity, causing pathological changes in tissues and organs (liver, bones, kidneys, organs of

the reproductive system). It was noted that the sensitivity of cells to the action of cadmium largely depends on the level of expression of genes of metal-binding proteins - metallothioneins. Cadmium has a high ability to accumulate in living systems, and its retention period in biological objects is more than 20 years. In the body of humans and animals, cations of this element accumulate in the cells of most tissues and organs, causing a wide range of health disorders. Most of the cadmium and lead is excreted from the body through the kidneys, and a high level of cadmium salts in the kidneys provokes damage to the organ. It was found that the basis of cadmium-induced nephropathy lies in the dysfunction of the proximal convoluted tubules. It has been experimentally proven that heavy metals in general and cadmium in particular have high embryotropic properties. Cadmium chloride and cadmium citrate with intragastric chronic administration revealed a high level of embryotoxicity according to standard criteria of embryotoxicity: average indicators of the number of embryos, weight indicators of embryos, pre-implantation, post-implantation, total embryonic mortality, massometric indicators in an experiment on rats. In modern scientific experimental research, the search for new potential bioantagonists of embryotoxicity to heavy metals is actively conducted, including among citrates and succinates of essential trace elements under the conditions of combined intake with heavy metals in the body of experimental animals. The obtained data are promising and require further research.

Keywords: heavy metals, cadmium, embryotoxicity, digestive system, kidneys, cadmium accumulation, rats, embryos, influence.

Постановка проблеми. Кадмій – токсичний важкий метал, фізіологічні функції якого в організмі невідомі, токсичний при дуже низьких рівнях, має гострий і хронічний вплив на здоров'я. Найбільш небезпечна характеристика кадмію полягає в тому, що він накопичується впродовж усього життя, має довгий біологічний період напіврозпаду і впливає на ембріогенез. Проте рівень накопичення кадмію при тривалому надходженні в організм малими та надмалими дозами і вплив на хід ембріонального розвитку та стан органів травної системи не є детально дослідженими.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Кадмій відомий як токсичний важкий метал, який наразі вважають одним із найбільш розповсюджених екополютантів антропогенного походження. Забруднення природного середовища в індустріальних районах призводить до зростання рівня надходження кадмію до всіх ланок екологічної системи і, як результат, потрапляє до організму людей [1, 2, 3]. Його відносять до другого класу небезпеки – високо небезпечні речовини. Міграція кадмію в оточуючому середовищі залежить від виду його сполук і рН середовища. Основна маса даного металу надходить з викидами підприємств у нижні шари тропосфери, а потім шляхом седиментації потрапляє у водоймища та на поверхню ґрунту, який є його головним акумулятором [3]. Також, джерелом кадмієвого

забруднення ґрунтів є внесення добрив, особливо суперфосфату, куди кадмій входить як мікродобавка, а забруднення ґрунту кадмієм зберігається тривалий час і після того, як цей метал перестає надходити знову. До 70% сполук кадмію, що потрапили в ґрунт, зв'язується з ґрунтовими хімічними комплексами, доступними для засвоєння рослинами. Не зважаючи на те, що кадмій не входить в число необхідних для рослин елементів він ефективно поглинається та накопичується, в першу чергу, в грибах, в багатьох рослинах (особливо тютюні, зернових, овочевих і бобових культурах, горіхах) та тваринах. Фітотоксичність кадмію проявляється у гальмуванні фотосинтезу, порушенні транспірації та фіксації вуглекислого газу, а також у зміні проникності клітинних мембран і пояснюється його близькістю за хімічними властивостями до цинку [4].

Особливості впливу сполук кадмію на організм людини і тварин є актуальним предметом експериментальних досліджень, особливо впродовж останніх десятиріч. Кадмій та його сполуки є поліорганими токсикантами, ступінь токсичності яких залежить не лише від дози, а й від їх типу, розчинності, а також від взаємодії з іншими біологічно активними речовинами. Крім цього, відповідь на дію токсиканта залежить від віку, статі та загального стану організму у цей момент. Виявлено 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 [4, 5], вміст кадмію та металотіонеїнів у жінок також зростає під час вагітності у плаценті, крові та сечі у самок щура рівень акумуляції кадмію в дванадцятипалій кишці збільшується майже втричі, а в печінці та нирках – у 2 рази [6, 7, 8, 9].

Особливістю біологічної дії кадмію є його здатність негативно впливати на здоров'я людини при тривалому впливі низьких рівнів забруднення у зв'язку з високим коефіцієнтом біологічної кумуляції (до 40 років). Відомо, що кадмій може значною мірою змінювати метаболізм і функції таких есенціальних елементів, як цинк, залізо, мідь, марганець, кальцій, селен [10]. Органами-мішенями при інтоксикації кадмієм є нирки, кістковий мозок, печінка, травна система, трубчасті кістки та репродуктивна система. Відомо, що важкі метали впливають на статеві залози, на процес запліднення та розвиток ембріонів і плодів.

Метою статті був аналіз результатів наукових даних щодо накопичення кадмію в організмі та впливу сполук важких металів на хід ембріогенезу та стан травної системи.

Виклад основного матеріалу. Як відомо, важкі метали потрапляють до організму різними шляхами і різними є наслідки перорального та парентерального надходження кадмію. Рівень абсорбції кадмію та свинцю в кров у травному тракті низький і залежить від наявності в їжі інших катіонів (Zn^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+}) [11, 12, 13]. Результати наукових досліджень свідчать, що

за умов тривалого надходження в організм кадмій спричиняє порушення діяльності видільної, опорно-рухової, кровотворної, травної систем і може мати ембріотоксичну дію. Внаслідок гострого отруєння метал вражає, головним чином, нирки, кістки, статеві залози, печінку [14]. Крім того, органи травного тракту певною мірою захищають організм від впливу металу, акумулюючи й видаляючи значну його частину під час оновлення клітин слизової оболонки кишок [14, 15]. Але при надходженні в організм важких металів через травну систему - кишківник та печінка є першим бар'єром, який приймає на себе «удар» токсикантів.

Кадмій має високу здатність до акумуляції в живих системах, а термін його затримки в біологічних об'єктах становить понад 20 років [14]. В організмі людини і тварин відсутній гомеостатичний контроль вмісту кадмію, тому катіони цього елемента накопичуються в клітинах більшості тканин і органів, спричиняючи широкий спектр порушень у стані здоров'я [2, 16]. Більша частина кадмію та свинцю виділяється з організму через нирки, а високий рівень солей кадмію в нирках провокує ураження органу. З'ясовано, що в основі зумовленої кадмієм нефропатії лежить порушення діяльності проксимальних звивистих каналців, яке спершу проявляється виділенням зі сечею низькомолекулярних білків (β 2-мікроглобулін, α 1-мікроглобулін), ферментів (N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза та ін.). Зі збільшенням тривалості впливу металу пошкодження каналців зростає, супроводжуючись ураженням інших відділів нефрона. У важких випадках виявляють некроз каналців нирок, порушення реабсорбції білків, амінокислот, глюкози, бікарбонату, фосфату кальцію [18, 19]. При цьому, солі кадмію впливають і на нефрогенез ембріонів опосередковано через інтоксикацію материнського організму під час вагітності [20]. Особливістю шкідливого впливу солей кадмію є швидке їх засвоєння організмом і повільне виведення.

Вивчення морфологічних основ порушень загального ходу ембріогенезу та встановленню змін розвитку органів травної системи щура у пренатальному та ранньому постнатальному періоді онтогенезу під впливом ізольованого щоденного введення солей кадмію вагітним самицям – задача актуальна, своєчасна і малодосліджена.

Експериментальні роботи з виявлення ступеня ембріотоксичності солей кадмію проводились у Дніпровському державному медичному університеті. Це був хронічний експеримент на вагітних самицях щурів з щоденним введенням хлориду кадмію та цитрату кадмію. Порівняння ембріотропних властивостей хлориду кадмію та цитрату кадмію в групах ізольованого внутрішньошлункового хронічного введення в дозі 1,0 мг/кг виявило більш високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію за стандартними критеріями ембріотоксичності (середні показники кількості ембріонів, доімплантаційна, післяімплантаційна, загальна ембріональна смертність). Як показали результати експериментального дослідження з виявлення ступеня

накопичення кадмію в ембріонах вагітних самиць шурів, які отримували хронічно впродовж місяця щоденно хлорид або цитрат кадмію, найвищий рівень накопичення кадмію визначався при ізольованому впливі хлоридом кадмію ($0,0084 \pm 0,000044$ мкг/г), що в 12 разів перевищувало контрольні значення ($0,0007 \pm 0,000051$ мкг/г). Ізольоване введення цитрату кадмію призводило до збільшення рівню кадмію ($0,0059 \pm 0,000032$ мкг/г) в ембріонах у 8,4 разів у порівнянні до контрольних значень, але даний показник був в 1,4 рази нижчий за показник ізольованого впливу хлоридом кадмію [21, 22]. Дослідження продемонструвало, що при впливі солями кадмію підвищується рівень накопичення цинку в зразках обох експериментальних групах, що свідчить, що хронічний вплив кадмієм призводить до диселементозів по іншим мікроелементам в організмі. Дослідники створили експериментальні групи з комбінованого введення солей кадмію з цитратами церію та заліза для пошуку нових потенційних біоантагоністів ембріотоксичності кадмію. В групах комбінованого введення кадмію з цитратами мікроелементів виявились наступні результати. При комбінованому введенні солей кадмію з цитратами, рівень накопичення кадмію був достовірно нижчий ($p \leq 0,05$) за такий показник при ізольованому введенні кадмію, що свідчить про біоантогоністичні властивості цитратів церію та заліза стосовно кумуляції кадмію хлориду у дослідних тварин при комбінованому введенні. Такі дані є досить цікавими для дослідників, пошук серед солей органічних кислот можливих антагоністів ембріотоксичності кадмію потребує уваги дослідників різного спрямування: медики, біологи, гігієністи, екологи [23].

Порівняння ембріотропних властивостей хлориду кадмію та цитрату кадмію в групах ізольованого внутрішньошлункового хронічного введення виявило більш високий рівень ембріотоксичності хлориду кадмію за стандартними критеріями ембріотоксичності: середні показники кількості ембріонів, доімплантаційна, післяімплантаційна, загальна ембріональна смертність, масометричні показники в експерименті на щурах. В групах комбінованого введення цитратів мікроелементів з солями кадмію визначалась модифікуюча дія цитратів на ембріотоксичність кадмію, що проявлялась у відновленні показників ембріонального розвитку шурів. Найбільшу здатність знижувати ембріотоксичність кадмію продемонстрував цитрат заліза, а саме показник його доімплантаційної смертності не має достовірної різниці з контролем на обох досліджуваних термінах, а післяімплантаційна смертність є вищою за контроль, але нижчою за показники групи ізольованого введення кадмію. Цитрат заліза в зазначеній дозі та способі введення може виступати як новий біоантогоніст ембріотоксичним властивостям солей кадмію і потребує подальшого дослідження [24, 25].

Пошук нових потенційних біоантагоністів ембріотоксичності важким металам проводився і серед цитратів селену та германію в серії хронічних

експериментів на щурах. Обрахування та порівняння отриманих показників довело, що цитрат селену та цитрат германію зменшує рівень ембріотоксичності кадмію при комбінованому введенні за критеріями: середні показники чисельності ембріонів, загальна ембріональна смертність, доімплантаційна та післяімплантаційна смертність ембріонів як на 13-ту добу так і на 20 добу ембріонального розвитку щура. Досліджувалось також і накопичення печінкою ембріонів щура кадмію методом поліелементного аналізу. Виявилось, що вміст кадмію в печінці ембріонів 20-ї доби розвитку змінювався як в групах інтоксикації ізольовано солями кадмію, так і в групах комбінованого введення. В групі введення кадмію хлориду накопичення кадмію у 2,4 рази перевищувало контрольні значення, а рівень есенціального цинку підвищувався у порівнянні до контролю. При впливі цитратом кадмію накопичення цього металу в печінці було значно меншим навіть за контрольні показники. В групах комбінованого введення кадмію з цитратами металів визначалась тенденція до зниження вмісту кадмію в печінці [25].

Отримані дані є підґрунтям для подальшого дослідження впливу цитратів германію та селену як речовин з біоантагоністичними властивостями по відношенню до солей кадмію та можливою розробкою фармакологічних лікувальних та профілактичних засобів, що можуть зменшувати негативний токсичний ефект солей кадмію на хід ембріогенезу та розвиток печінки людей, які мешкають у техногенно-забруднених регіонах або працюють у екологічно несприятливому середовищі. Результати впливу солей кадмію на розвиток печінки дозволяють пояснювати механізм та терміни або прогнозувати виникнення порушень гепатогенезу при проживанні вагітної жінки в зоні кадмієвої інтоксикації, якими є розвинені промислові регіони [26, 27].

Науково-технічний прогрес та збільшення обсягів промислового виробництва призводять до потрапляння різного роду токсикантів в навколишнє середовище, серед яких значне місце посідають сполуки важких металів. Фундаментальною задачею державної природоохоронної політики є охорона навколишнього середовища в інтересах захисту здоров'я населення, зокрема, зменшення ризику несприятливих наслідків негативного впливу забруднення різних природних об'єктів на людину [28, 29]. Актуальним напрямком сучасних морфологічних досліджень є визначення змін, що виникають *in vivo* під впливом сполук кадмію [30-33]. Хронічний вплив солей кадмію на перебіг ембріогенезу та морфологічні перебудови органів та систем залишається остаточно не дослідженим.

Малодослідженими є також і аспекти накопичення солей кадмію в різних системах та органах та порушення рівню мікроелементного балансу організму при впливі солями важких металів.

Висновки. Виявлення впливу хлориду кадмію на морфогенез органів та систем щура та ходу ембріогенезу в експериментальних дослідженнях – вкрай актуальна тема у зв'язку з дефіцитом наукової інформації з даної тематики в

світовій літературі. Порівняння вмісту кадмію в органах та ембріонах при ізольованому введенні хлориду кадмію та комбінованому введенні хлориду кадмію з солями мікроелементів надає можливість визначити нові потенційні біоантагоністи токсичності кадмію..

Література:

1. Маслак Г.С., Абдул-Огли Л.В., Нефьодова О.О., Нефьодов О.О., Земляний О.А., Стрижак О.В. Вплив важких металів на морфологічні структури травної системи (огляд даних літератури) // Журнал «Перспективи та інновації науки» (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»). – 2024. - №2(32). - С. 1136 – 1149.
2. Антоняк ГЛ, Бабич НО, Білецька ЛП, Панас НС, Жиліщич ЮВ. Кадмій в організмі людини і тварин. ii. вплив на функціональну активність органів і систем. Biol. Stud. 2010; 4(3); 125–136. DOI: <https://doi.org/10.30970/sbi.0403.110> [www.http://publications.lnu.edu.ua/journals/index.php/biology](http://publications.lnu.edu.ua/journals/index.php/biology)
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. Кушнар'ова, О.С. Шевченко, В.Ф. Шаторна, О.І. Кефелі-Яновська, О.Г. Козловська // Медичні перспективи. - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.
4. Арустамян ОМ, Ткачишин ВС, Алексійчук О.Ю. Вплив сполук кадмію на організм людини. Медицина неотложных состояний. 2016;7:109-114.
5. Марушко ЮВ, Таринська ОЛ, Олефір Т І. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини. Здоров'я дитини. 2010;5 (26): 49–52.
6. Плодиста НІ, Осередчук РС. Основні шляхи забруднення агроєкосистем кадмієм та його вплив на організм тварин. Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. 2010; 12 (45): 249-254.
7. Чалая ОС. Вплив різних рівнів кадмію та свинцю в раціоні молодняка свиней на продуктивність і забійні якості. Таврійський науковий вісник. 2014; 83:196-202.
8. Земляний ОА. Деякі особливості виведення кадмію з екскреціями лабораторних щурів в умовах експерименту. Біологічний вісник МДПУ. 2014;3:55-66.
9. Nordberg M. Toxicological aspects of metallothionein. Cell Mol. Biol. 2010; 46: 451–463.
10. Нефьодов ОО, Білишко ДВ, Земляний ОА, Шаторна ВФ, Демиденко ЮВ, Мальчугін РК, Мірошніченко МЕ. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019;4(20):45-50.
11. Флекей НВ. Вивчення токсичного впливу кадмію хлориду на організм піддослідних тварин в умовах острого досвіду. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2015;1:129-131.
12. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. Toxicol Rep. 2018;5:704-713. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.05.012.
13. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The effects of cadmium toxicity. *International j of environmental research and public health*. 2020;17:3782. DOI: 10.3390/ijerph17113782
14. Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А., Філіппов Ю. А., Алексєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. Вісник проблем біології і медицини – 2021 – Вип. 3 (161). 258-262.
15. Тумчук К. М., 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.

16. Нефьодова ОО, Янушкевич КС. Визначення особливостей накопичення кадмію, свинцю в печінці щурів при ізольованому введенні та за умов корекції сукцинатами цинку та заліза. «Перспективи та інновації науки». 2023;14(32):1016-1030.
17. Shatorna V. F., Tymchuk K. M. Dynamics of cadmium accumulation in the blood and small intestine in a chronic experiment on rats. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2023;1, (168): 97-101. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-97-101
18. 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.
19. Нефьодова ОО Азаров ОІ, Гарець ВІ, Кузнецова ОВ, Житній МІ, Шевченко ІВ, Мальчугін РК. Вплив солей кадмію на нефрогенез у щурів при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами металів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021;1(159):224-230.
20. 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. Нефьодова ОО, Азаров ОІ. Вплив хлориду кадмію на показники ембріогенезу щурів при внутрішньошлунковому введенні. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;3,6(15):36-41.
21. Нефьодова ОО, Азаров ОІ. Вплив цитрату кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з церієм на показники ембріогенезу щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 3(145):297-301.
22. Нефьодова ОО, Азаров ОІ, Придиус Ю. Порівняльна характеристика ембріотоксичності солей кадмію при внутрішньошлунковому введенні у щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;21 (150): 253-257.
23. Нефьодова ОО, Білишко ДВ. Ембріогенез щурів під впливом цитрату кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом германію. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;3, 6(15):41-46.
24. Нефьодова ОО, Білишко ДВ. Експериментальне визначення впливу хлориду кадмію при ізольованому введенні та в комбінації з цитратом селену на показники ембріогенезу щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 3(145):301-305.
25. 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.
26. Thévenod F, Lee WK. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Arch Toxicol*. 2017;87(10):1743-86.
27. 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.
28. Landrigan PJ, Fuller R. Pollution, health and development: the need for a new paradigm. *Rev Environ Health*. 2016;31(1):121-4. doi: 10.1515/reveh-2015-0070.
29. Siddique HMA, Kiani AK. Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(11):12439-12448. doi: 10.1007/s11356-020-07657-z.
30. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, Baldé AB et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.
31. Романюк АМ, Сікора ВВ, Линдіна ЮМ, Линдін МС. Поширеність важких металів у навколишньому середовищі та їх роль у життєдіяльності організму (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017; 21,2(82): 163-168.
32. 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.

References:

1. Maslak H.S., Abdul-Ohly L.V., Nefodova O.O., Nefodov O.O., Zemlyanyy O.A. (2024) Vplyv vazhkykh metaliv na morfolohichni struktury travnoyi systemy (ohlyad danykh literatury) [The influence of heavy metals on the morphological structures of the digestive system (review of literature data)]. *Journal "Perspectives and Innovations of Science" ("Pedagogy" Series, "Psychology" Series, "Medicine" Series)*, 2(32), 1136 – 1149. [in Ukrainian].
2. Antonyak HL, Babych NO, Bilets'ka LP, Panas NYE, Zhylyshchych YUV. (2010) Kadmiy v orhanizmi lyudyny i tvaryn. ii. vplyv na funktsional'nu aktyvnist' orhaniv i system [Cadmium in the body of humans and animals. ii. influence on the functional activity of organs and systems]. *Biol. Stud*, 4(3), 125–136. [in Ukrainian].
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. Arustamyan OM, Tkachyshyn VS, Aleksiyshchuk O.YU. (2016) Vplyv spoluk kadmiyu na orhanizm lyudyny [The effect of cadmium compounds on the human body]. *Medicine of urgent conditions*, 7, 109-114. [in Ukrainian].
5. Marushko YUV, Taryns'ka OL, Olefir T I. (2010) Nakopychennya kadmiyu ta yoho vplyv na orhanizm dytyny [Accumulation of cadmium and its effect on the child's body]. *Child's health*, 5 (26), 49–52. [in Ukrainian].
6. Plodysta NI, Oseredchuk RS. (2010) Osnovni shlyakhy zabrudnennya ahroekosystem kadmiyem ta yoho vplyv na orhanizm tvaryn [The main ways of contamination of agroecosystems with cadmium and its effect on the animal body]. *Scientific Bulletin of S.Z. Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnology Gzhitskyi*, 12 (45), 249-254. [in Ukrainian].
7. Chalaya OS. (2014) Vplyv riznykh rivniv kadmiyu ta svyntsyu v ratsioni molodnyaku svynei na produktyvnist' i zabiyni yakosti [Effect of different levels of cadmium and lead in the diet of young pigs on productivity and slaughter quality]. *Taurian Scientific Bulletin*, 83, 196-202. [in Ukrainian]
8. Zemlyanyy OA. (2014) Deyaki osoblyvosti vyvedennya kadmiyu z ekskretsiyamy laboratornykh shchuriv v umovakh eksperymentu [Some features of cadmium removal with excretions of laboratory rats under experimental conditions]. *Biological Bulletin of the MDPU*, 3, 55-66. [in Ukrainian].
9. Nordberg M. (2010) Toxicological aspects of metallothionein. *Cell Mol. Biol*, 46, 451–463. [in English].
10. Nefodov OO, Bilyshko DV, Zemlyanyy OA, Shatorna VF, Demydenko YUV (2019) Modyfikuyuchy vplyv tsytratu selenu ta tsytratu hermaniyu na embriotoksychnist' soley kadmiyu pry kombinovanomu vvedenni u shchuriv [Modulating effect of selenium citrate and germanium citrate on the embryotoxicity of cadmium salts during combined administration in rats.]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4(20), 45-50. [in Ukrainian].
11. Flekey NV. (2015) Vyvchennya toksychnoho vplyvu kadmiyu khlorydu na orhanizm piddoslidnykh tvaryn v umovakh ostroho dosvidu [Study of the toxic effect of cadmium chloride on the body of experimental animals under conditions of acute experience]. *Achievements of clinical and experimental medicine*, 1, 129-131. [in Ukrainian].
12. Rana MN, Tangpong J, Rahman MM. (2018) Toxicodynamics of Lead, Cadmium, Mercury and Arsenic-induced kidney toxicity and treatment strategy: A mini review. *Toxicol Rep*, 5, 704-713. [in English].
13. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. (2020) The effects of cadmium toxicity. *International j of environmental research and public health*, 17, 3782. [in English].

14. 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].
15. Tymchuk K. M., Kryzhanovskiy 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].
16. 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].
17. 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].
18. 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].
19. Nefodova OO Azarov OI, Harets' VI, Kuznetsova OV, Zhytniy MI, (2021) Vplyv soley kadmiyu na nefrohenez u shchuriv pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy metaliv [Effect of cadmium salts on nephrogenesis in rats when administered alone and in combination with metal citrates]. *Herald of problems of biology and medicine*, 1(159), 224-230. [in Ukrainian].
20. 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].
21. Nefodova OO, Azarov OI. (2018) Vplyv khlorydu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu shchuriv pry vnutrishn'oshlunkovomu vvedenni [Effect of cadmium chloride on the parameters of embryogenesis in rats with intragastric administration]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 6(15), 36-41. [in Ukrainian].
22. Nefodova OO, Azarov OI. (2018) Vplyv tsytratu kadmiyu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tseriyem na pokaznyky embriohenezu shchuriv [The effect of cadmium citrate when administered alone and in combination with cerium on parameters of embryogenesis in rats.]. *Herald of problems of biology and medicine*, 3(145), 297-301. [in Ukrainian].
23. Nefodova OO, Azarov OI, Prydyus IO. (2019) Porivnyal'na kharakterystyka embriotoksynchnosti soley kadmiyu pry vnutrishn'oshlunkovomu vvedenni u shchuriv [Comparative characteristics of embryotoxicity of cadmium salts when administered intragastrically in rats]. *Herald of problems of biology and medicine*, 21 (150), 253-257. [in Ukrainian].
24. Nefodova OO, Bilyshko DV. (2018) Embriohenez shchuriv pid vplyvom tsytratu kadmiyu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratom hermaniyu [Rat embryogenesis under the influence of cadmium citrate when administered alone and in combination with germanium citrate]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 6(15), 41-46. [in Ukrainian].
25. Nefodova OO, Bilyshko DV. (2018) Eksperymental'ne vyznachennya vplyvu khlorydu kadmiyu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratom selenu na pokaznyky embriohenezu shchuriv [Experimental determination of the effect of cadmium chloride when administered alone and in combination with selenium citrate on the parameters of embryogenesis in rats.]. *Herald of problems of biology and medicine*, 3(145), 301-305. [in Ukrainian].
26. 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].

27. 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].
28. 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].
29. Landrigan PJ, Fuller R. (2016) Pollution, health and development: the need for a new paradigm. *Rev Environ Health*. 2016;31(1):121-4. [in English].
30. Siddique HMA, Kiani AK. (2020) Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(11), 12439-12448. [in English].
31. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, (2018) The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*, 391(10119), 462-512. [in English].
32. Romanyuk AM, Sikora VV, Lyndina YUM, Lyndin MS. (2017) Poshyrenist' vazhkykh metaliv u navkolyshn'omu seredovysshchi ta yikh rol' u zhyttyediyal'nosti orhanizmu (ohlyad literatury) [Prevalence of heavy metals in the environment and their role in the vital activity of the organism (literature review)]. *Bukovyna Medical Herald*, 21,2(82), 163-168. [in Ukrainian].
33. 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].