

**MODERN VIEW OF THE MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF HEAVY METALS
ON THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE DIGESTIVE SYSTEM**

Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

medbio413b@gmail.com

Long-term environmental pollution with heavy metal compounds encourages researchers to study the mechanisms of environmental heavy metal compounds' impact on the morphogenesis of the digestive system. The digestive system is directly involved in the pathophysiological manifestations arising from exposure to heavy metal compounds, as it is one of the main ways xenobiotics enter the body. The article presents an analysis of the results of scientific studies to determine the impact of heavy metal compounds on experimental animals' cellular and subcellular levels of the digestive system. Three basic mechanisms of the toxic effects of heavy metals on biological systems and biological objects are identified: blocking of various functional groups of macromolecules, such as enzymes and transport systems; the second is the displacement or replacement of essential ions (for example, in metal enzymes), and the third is the modification of the active conformation of biomolecules. Lead, cobalt, mercury, and cadmium ions in biological environments form the strongest bonds with proteins, peptides, and amino acids, but these metals can attach, although not as strongly, to other protein groups, forming chelates (e.g., with the SH-groups of proteins and peptides). It has been proven that the imbalance of trace elements under the influence of high levels of heavy metals in the environment leads to the accumulation of lead and cadmium in cells, which in turn enhances apoptosis and disrupts the functional state of the digestive system. The effect of heavy metal compounds on the wall of the digestive tract is determined by a decrease in the functional value of Paneth cells and a negative impact on the endosecretory cells of the pancreas. Experimentally, destructive changes in hepatocytes under the influence of lead acetate have been proved in experimental animals.

Key words: digestive system, small intestine, cadmium, heavy metals, large intestine, liver, pancreas, lead, experiment, rats.

Connection of the publication with planned research works.

The experimental study was carried out within the framework of the research work of the Department of Medical Biology, Pharmacognosy and Botany of Dnipro State Medical University "Biological basis of morphogenesis of organs and animals under the influence of trace elements and ultramicroelements in the experiment" (state registration number 0118U006635).

Introduction.

Human industrial activity has led to a redistribution of trace elements and increased environmental pollution with toxic substances. It is known that heavy metals can accumulate at all levels of the ecological pyramid, which greatly complicates the problem of dealing with them. Their exposure can lead to long-term effects, such as carcinogenic and mutagenic damage to living organisms and long-term toxic effects on the gastrointestinal, nervous, cardiovascular, endocrine and reproductive systems. Each heavy metal has its own specific effects on living organisms. In combination with other harmful factors, it leads to the onset or exacerbation of various chronic diseases, which are classified as environmental pathology in modern science. The deterioration in the health of the human population in the last decade is largely due to the high rates of anthropogenic transformation of the biosphere and the decrease in the organism's adaptive capacity [1, 2, 3]. Over the past 30 years, continuous pollution by heavy metal compounds in soil, air and water can have irreversible consequences for humanity, while scientists and practitioners often analyse only the clinical aspects of this problem, while the

ecological and morphological components remain insufficiently studied [4, 5, 6].

Several scientific papers by Ukrainian scientists have proved the extremely important role of heavy metals in determining many human diseases, including cancer, endocrine, cardiovascular, digestive system diseases, disruption of embryogenesis and formation of congenital malformations, etc. [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

To date, studies of the morphometric parameters of the structures of the digestive system under conditions of heavy metal poisoning in the dynamics remain unclear. There are contradictory or no complete data on the peculiarities of the effect of heavy metal compounds on organisms of different ages, their effect at the cellular and tissue levels, and disorders of the formative processes of organ systems during embryonic development.

The aim of the study.

To analyse scientific data on the effect of heavy metal compounds on the development and morphological and functional state of the digestive system.

Main part.

The results of numerous hygienist studies confirm that in regions of environmental crisis, heavy metals are found both in environmental objects and directly in the human body in concentrations that often exceed the generally accepted hygienic standard [14]. Such xenobiotics have pronounced membranotoxic properties, affect the activity of enzymes and the course of biochemical processes, are capable of accumulating in tissues, and cause long-term adverse effects with prolonged exposure. The main reasons that determine the toxicity of heavy metals include their ability to form biocomplexes

in the body and participate in redox reactions, during which the valence changes and toxicity increases, facilitating their penetration through biological membranes [15, 16].

Several scientific papers by Ukrainian scientists have proved the significant role of heavy metals in determining many human diseases, including cancer, endocrine, cardiovascular, digestive system diseases, reproductive disorders, etc. [17, 18, 19, 20, 21]. The main reasons that determine the toxicity of heavy metals include their ability to form biocomplexes in the body and participate in redox reactions, during which the valence changes and toxicity increases, facilitating their penetration through biological membranes [22].

In general, there are three basic mechanisms of the toxic effects of heavy metals on biological systems and biological objects: blocking of various functional groups of macromolecules, such as enzymes and transport systems; the second is the displacement or replacement of essential ions (for example, in metal enzymes), and the third is modification of the active conformation of biomolecules. Lead, cobalt, mercury, and cadmium ions in biological environments form the strongest bonds with proteins, peptides, and amino acids, but these metals can attach, although not as strongly, to other protein groups to form chelates (e.g., with the SH groups of proteins and peptides) [23, 24, 25].

At the same time, the nature of the effect of the toxicant is determined not only by its chemical properties and dose in the initial state but also by its intermediate and final metabolic forms. Metals and their compounds, unlike many organic compounds, can repeatedly change their form when they enter the body. As a result of interaction with redox buffer systems of the cell, during which electrons are transferred, the oxidation state of metals changes, and the transition to a lower oxidation state for most transition metals is usually associated with a decrease in their toxicity [26, 27, 28, 29].

The influence of heavy metal compounds on the digestive system is being actively studied because most xenobiotics enter the body with food and water. The clinical picture of acute and chronic saturnism is characterized by several syndromes, among which changes in the organs of the gastrointestinal tract occupy a prominent place [30, 31, 32]. With saturnism, disorders of the gastrointestinal tract are manifested by a violation of gastric secretion in connection with both increased and decreased stomach acidity can be observed. The phenomena of dyskinesia of the small and large intestines are noted, accompanied by absorption and motor-evacuation function disorders. Due to the inhibitory effect of lead on intestinal enzymes, the processes of parietal digestion are disrupted. Intestinal colic is an extreme manifestation of the pathology of the digestive system in case of lead intoxication. Clinically, it is characterized by the appearance of sharp pains in the abdomen, persistent constipation, an increase in blood pressure, an increase in body temperature, moderate leukocytosis, the appearance of a dark red colour in the urine due to the presence of coproporphyrin, etc. In the case of lead intoxication, it is often involved in the pathological process. Due to the enzymopathic action of lead, toxic

hepatitis often develops, which leads to severe functional insufficiency of the organ [33, 34, 35, 36]. Lead and cadmium are multi-organ toxicants; under their influence, the gastrointestinal tract, digestive glands, and other organs are affected. Violations of the histological structures of glands provoke morphological and physiological pathologies [37, 38, 39]. In modern conditions, pronounced forms of lead intoxication are sporadic; in most cases, the pathology of the digestive system is formed in people who are in contact with lead, manifesting in the form of chronic gastritis, duodenitis and jejunitis, dyspepsia and chronic hepatitis. At the same time, the relationship between the frequency and the age of workers, their work experience, and the content of lead in environmental objects and biosubstrates can be traced naturally [40, 41]. As it was established, the solubility of lead compounds and the state of the secretory function of the organs of the gastrointestinal tract can mutually influence each other [42].

Special mechanisms of the influence of heavy metals are determined by the accumulation of heavy metals in the body. Lead and cadmium can linger in the body and accumulate in organs, becoming depots for heavy metal compounds. Therefore, studies on the determination of the level of accumulation by various systems of the body demonstrate the results of chronic exposure, even after the cessation of intoxication. These problems are actively investigated in experimental morphology and are the basis for determining possible potential bioantagonists [43, 44, 45].

To date, studies of the morphometric parameters of the digestive system structures under the conditions of heavy metal poisoning in the dynamics of the body remain unclear. There are conflicting or incomplete data on the specifics of the effects of heavy metal compounds on organisms of different ages and their action at the cellular and tissue levels.

As the analysis of the data of the world scientific medical-biological literature showed, the question of the influence of heavy metal compounds on the digestive system, mechanisms of toxic action, elimination and search for possible antagonists of toxic action is an urgent task of modern morphological and medical-biological research.

Conclusions.

Experimental studies of the influence of heavy metals on the morphology and physiological state of the digestive system of experimental animals, with the determination of possible mechanisms of intoxication, are urgent problems for morphological studies.

Prospects for further research.

A promising direction of further research is the study of the chronic influence of lead and cadmium salts on the development of the digestive system in the embryogenesis of research animals when exposed to a pregnant female.

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРАВНОЇ СИСТЕМИ**

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

medbio413b@gmail.com

Тривале забруднення довколишнього середовища сполуками важких металів спонукає дослідників до вивчення механізмів впливу сполук важких металів довколишнього середовища на морфогенез травної системи. Травна система приймає безпосередню участь у патофізіологічних проявах, що виникають при впливі сполук важких металів, тому що є одним з основних шляхів потрапляння ксенобіотиків до організму. У статті наведено аналіз результатів наукових досліджень з визначення впливу сполук важких металів на клітинному та субклітинному рівнях органів травної системи експериментальних тварин. Виділяють три базових механізми токсичної дії важких металів на біологічні системи і біологічні об'єкти: блокування різних функціональних груп макромолекул, таких як ферменти і транспортні системи; другий - витіснення або заміщення необхідних іонів (наприклад, у металоферментах), та третій - модифікація активної конформації біомолекул. Іони свинцю, кобальта, ртуті, кадмію в біосередовищах утворюють найбільш міцні зв'язки з білками, пептидами та амінокислотами, проте ці метали можуть приєднуватися, хоча і не так міцно, до інших угруповань білків, утворюючи хелати (наприклад, з SH-групами білків і пептидів) Доведено, що дисбаланс мікроелементів під впливом підвищеного вмісту в навколишньому середовищі важких металів призводить до накопичення свинцю та кадмію клітинами, що в свою чергу підсилює процеси апоптозу, порушує функціональний стан травної системи. Вплив сполуками важких металів на стінку травного каналу визначається у зниженні функціонального значення клітин Панета та в негативному впливі на ендосекреторні клітини підшлункової залози. Експериментально на дослідних тваринах доведено деструктивні зміни у гепатоцитах при впливі ацетату свинцю.

Ключові слова: травна система, тонка кишка, кадмій, важкі метали, товста кишка, печінка, підшлункова залоза, свинець, експеримент, щури.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології ДДМУ «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті» (№ державної реєстрації 0118U006635).

Вступ.

Промислова діяльність людини призвела до перерозподілу мікроелементів, підвищення забрудненості зовнішнього середовища токсичними речовинами. Відомо, що важкі метали здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди, що значно ускладнює проблему боротьби з ними. Їх вплив може призвести 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. Кожен важкий метал має свої особливості впливу на живі організми, а в комплексі з дією інших шкідливих факторів призводить до виникнення або загострення різних хронічних захворювань, що кваліфікуються в сучасній науці як екологічна патологія. Погіршення здоров'я популяції людей в останнє десятиріччя значною мірою обумовлене високими темпами антропогенної трансформації біосфери та зниженням адаптаційних можливостей організму [1, 2, 3]. За останні 30 років постійне забруднення сполуками важких металів у ґрунті, атмосферному повітрі та воді може мати незворотні наслідки для люд-

ства, при цьому вченими та практичними лікарями найчастіше аналізуються лише клінічні аспекти даної проблеми, тоді як екологічна та морфологічна складові залишаються недостатньо вивченими [4, 5, 6].

Рядом наукових робіт українських вчених доведена надзвичайно важлива роль важких металів у детермінації багатьох захворювань людини – онкологічних, ендокринних, серцево-судинних, хвороби травної системи, порушення ходу ембріогенезу і формування вроджених вад розвитку та ін. [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

На сьогодні до кінця не з'ясованими залишаються дослідження морфометричних параметрів структур травної системи за умов отруєння організму важкими металами у динаміці, суперечливі або відсутні повноцінні дані про особливості впливу сполук важких металів на організми різного віку, їх дія на клітинному та тканинному рівнях та порушення формоутворюючих процесів систем органів під час ембріонального розвитку.

Мета дослідження.

Аналіз наукових даних щодо впливу сполук важких металів на розвиток та морфофункціональний стан травної системи.

Основна частина.

Результати численних досліджень гігієністів підтверджують, що у регіонах екологічної кризи важкі метали знаходяться як в об'єктах довкілля, так і безпосередньо в організмі людини у концентраціях, які часто перевищують загальноприйнятий гігієнічний норматив [14]. Такі ксенобіотики мають виражені мембранотоксичні властивості, впливають на активність ферментів та перебіг біохімічних процесів,

здатні до кумуляції в тканинах і за тривалої дії спричинюють віддалені негативні ефекти. До основних причин, які визначають отруйність важких металів, належить їхня здатність утворювати в організмі біокомплекси та брати участь в окисно-відновних реакціях, у процесі яких відбувається зміна валентності і посилення токсичності, що сприяє проникненню їх крізь біологічні мембрани [15, 16].

Низкою наукових робіт українських вчених доведена надзвичайно важлива роль важких металів у детермінації багатьох захворювань людини – онкологічних, ендокринних, серцево-судинних, хвороби травної системи, порушень репродуктивної функції та ін. [17, 18, 19, 20, 21]. До основних причин, які визначають отруйність важких металів, належить їхня здатність утворювати в організмі біокомплекси та брати участь в окисно-відновних реакціях, у процесі яких відбувається зміна валентності і посилення токсичності, що сприяє проникненню їх крізь біологічні мембрани [22].

Загалом виділяють три базових механізми токсичної дії важких металів на біологічні системи і біологічні об'єкти: блокування різних функціональних груп макромолекул, таких як ферменти і транспортні системи; другий – витіснення або заміщення необхідних іонів (наприклад, у металоферментах), та третій – модифікація активної конформації біомолекул. Іони свинцю, кобальта, ртуті, кадмію в біосередовищах утворюють найбільш міцні зв'язки з білками, пептидами та амінокислотами, проте ці метали можуть приєднуватися, хоча і не так міцно, до інших угруповань білків, утворюючи хелати (наприклад, з SH-групами білків і пептидів) [23, 24, 25].

При цьому характер впливу токсиканту визначається не лише його хімічними властивостями і дозою в початковому стані, але і його проміжними і кінцевими метаболічними формами. Метали та їх сполуки, на відміну від багатьох органічних сполук, потрапляючи в організм, багаторазово можуть змінювати свою форму. У результаті взаємодії з окисно-відновними буферними системами клітини, при якому здійснюється перенесення електронів, ступінь окислення металів змінюється, а перехід в стан нижчого ступеня окислення для більшості перехідних металів зазвичай пов'язаний зі зменшенням їх токсичності [26, 27, 28, 29].

Активно досліджується вплив сполук важких металів на травну систему у зв'язку з тим, що більшість ксенобіотиків потрапляє до організму саме з їжею та водою. Клінічна картина гострого та хронічного сатурнізму характеризується наявністю ряду синдромів, серед яких чільне місце займають зміни органів шлунково-кишкового тракту [30, 31, 32]. При сатурнізмі розлади шлунково-кишкового тракту проявляються порушенням шлункової секреції, у зв'язку з чим може спостерігатися як підвищена, так і знижена кислотність шлунка, відзначаються явища дискінезії тонкого та товстого кишечника, що супроводжуються розладами всмоктувальної та моторно-евакуаторної функції. За рахунок інгібуючої дії свинцю на кишкові ферменти порушуються процеси пристінкового травлення. Крайнім проявом патології травної системи при свинцевій інтоксикації є кишкова коліка.

Клінічно вона характеризується появою різких болів у животі, стійким запором, підйомом артеріального тиску, підвищенням температури тіла, помірним лейкоцитозом, появою темно-червоного забарвлення сечі за рахунок присутності копропорфірину та ін. При свинцевій інтоксикації до патологічного процесу часто втягується. За рахунок ензимопатичної дії свинцю нерідко розвивається токсичний гепатит, що призводить до вираженої функціональної недостатності органу [33, 34, 35, 36]. Свинець та кадмій є поліорганними токсикантами, під їх впливом вражаються як шлунково-кишковий тракт так і травні залози та інші органи. Порушення гістологічних структур залоз провокують морфологічні та фізіологічні патології [37, 38, 39]. У сучасних умовах виражені форми свинцевої інтоксикації зустрічаються дуже рідко, у більшості випадків патологія травної системи формується у осіб, що контактують зі свинцем, проявляється у вигляді хронічного гастриту, дуоденіту та еоніту, диспепсії та хронічного гепатиту. При цьому закономірно простежується зв'язок частоти, що виявляється, від віку робітників, їх виробничого стажу, вмісту свинцю в об'єктах навколишнього середовища і біосубстратах [40, 41]. Як було встановлено, розчинність сполук свинцю, а також стан секретотворюючої функції органів шлунково-кишкового тракту здатні взаємно впливати один на одного [42].

Особливі механізми впливу важких металів визначаються при накопиченні важких металів в організмі. Свинець та кадмій мають здатність затримуватись в організмі, накопичуватись в органах, які стають депо для сполук важких металів. Тому дослідження з визначення рівню накопичення різними системами організму демонструють результати хронічного впливу, навіть після припинення інтоксикації. Ці проблеми активно досліджуються в експериментальній морфології і є підґрунтям для визначення можливих потенційних біоантагоністів [43, 44, 45].

На сьогодні до кінця не з'ясованими залишаються дослідження морфометричних параметрів структур травної системи за умов отруєння організму важкими металами у динаміці, суперечливі або відсутні повноцінні дані про особливості впливу сполук важких металів на організми різного віку, їх дія на клітинному та тканинному рівнях.

Як показав аналіз даних світової наукової медико-біологічної літератури, питання впливу сполук важких металів на травну систему, механізми токсичної дії, елімінація та пошук можливих антагоністів токсичної дії є актуальною задачею сучасних морфологічних та медико-біологічних досліджень.

Висновки.

Експериментальні дослідження впливу важких металів на морфологію та фізіологічний стан травної системи експериментальних тварин з визначенням можливих механізмів інтоксикації є актуальною проблемою для морфологічних досліджень.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення хронічного впливу солями свинцю та кадмію на розвиток травної системи в ембріогенезі дослідних тварин при впливі на вагітну самицю.

References / Література

1. Romanyuk AM, Sikora VV, Lyndina YUM, Lyndin MS. Poshyrenist' vazhkykh metaliv u navkolyshn'omu seredovyshchi ta yikh rol' u zhyt'yediyal'nosti orhanizmu (ohlyad literatury). Bukovyns'kyi medychnyy visnyk. 2017;21.2(82):163-168. [in Ukrainian].
2. 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).
3. Kanninga BK, Chishala BH, Maseka KK, Sakala GM, Lark MR, Tye A, et al. Review: mine tailings in an African tropical environment-mechanisms for the bioavailability of heavy metals in soils. Environ Geochem Health. 2020;42(4):1069-1094. DOI: [10.1007/s10653-019-00326-2](https://doi.org/10.1007/s10653-019-00326-2).
4. 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).
5. Arustamyan OM, Tkachyshyn VS, Alekseychuk AYU. Vlyyanye soedynenyy kadmyya na orhanyzm cheloveka. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 2016;7(78):109-114. [in Ukrainian].
6. Dai W, Chen H, Yu R, He L, Chen B, Chen X. Effects of cadmium on telomerase activity, expressions of TERT, cmyc and P53, and apoptosis of rat hepatocytes. J of Huazhong University of Science and Technology. 2010;30(6):709-13.
7. Friberg L, Elinder CG, Kjellstrom T, Norberg GF, editors. Cadmium and Health. A Toxicological and Epidemiological Appraisal. Boca Raton: CRC Press; 1986. Chapter, Exposure, Dose, and Metabolism; p. 103-178.
8. Nefodova OO, Hal'perin OI, Shatorna VF. Vplyv tsytrativ tseriyu ta hermaniyu na khid embriohenezu shchuriv na tli kadmiyevoyi intoksykatsiyi. Visn. probl. biolohiyi i medytsyny. 2019;1(148):273-8. [in Ukrainian].
9. Onul NM. Vmist mikroelementiv v orhanizmi samky i plodu pry fiziolohichnyi vahitnosti ta vplyvi vazhkykh metaliv. Akt. probl. such. medytsyny: Visn. Ukr. med. stomatol. akademiyi. 2014;14(3):235-8. [in Ukrainian].
10. Bel's'ka YUO. Osoblyvosti morfolohiyi fetal'noyi pechinky pid vplyvom atsetatu svyntsyu ta za umov korektsiyi mikroelementamy. Visn. probl. biolohiyi i medytsyny. 2016;2.1(128):327-30. [in Ukrainian].
11. Shatorna VF. Vplyv nyz'kykh doz atsetatu svyntsyu na kardiohenez shchura v eksperymenty. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2016;2(2):375-379. [in Ukrainian].
12. Ostrovskaya SS, Shatornaya VF, Kolosova II. Sochetannoye vozdeystviye svintsa i kadmiya na organizm (obzor inostrannoy literatury). Visnik problem biologii i meditsini. 2014;3(4):25-30. [in Ukrainian].
13. Nefodov OO, Bilyshko DV, Kushnar'ova KA, Shevchenko OS, Shatorna VF, Kefeli-Yanovs'ka OI, et al. Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu. Medychni perspektyvy. 2020;25(1):24-31. [in Ukrainian].
14. Mel'nychuk DO, Mel'nykova NM, Derkach YEA. Vikovi osoblyvosti kumulyatsiyi kadmiyu v orhanakh otruyenykh shchuriv i zminy pokaznykiv kyslotno-luzhnoho stanu krovi za riznykh umov antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu. Ukrayins'kyi biokhimichnyy zhurnal. 2004;6(76):95-99. [in Ukrainian].
15. Magos L. Lead poisoning from retained lead projectiles. A critical review of case reports. Hum. Exp. Toxicol. 1994;13(11):735-742.
16. Trakhtenberg IM, Chekman IS, Lynnyk VO, Kaplunenko VH, Hulich MP, Bilets'ka EM, et al. Vzayemodiya mikroelementiv: biolohichnyy, medychnyy i sotsial'nyy aspekty. Visnyk NAN Ukrayiny. 2013;6:11-20. [in Ukrainian].
17. Zerbino DD, Pospishil' YUA. Novyye dannyye o roli svintsa v geneze sosudistoy patologii. Sb. nauchn. trudov Akt. vopr. pat. Anatomii; 1990; Khar'kov; 1990. s. 108-110.
18. Trakhtenberg IM. Prioritetnyye aspekty fundamental'nykh issledovaniy v toksikologii. Tez. dokl. I s'yezda Toksikologov Ukrainy; 2001; Kiyev; 2001. s. 231.
19. Trakhtenberg IM, Tychinin VA, Talakin YUN. K probleme nositel'stva tyazhelykh metallov. Zhurnal AMN Ukraïni. 1999;5(1):87-95.
20. Nefodova OO, Yanushkevych KS, Kushnar'ova OV, Kolosova II, Velykodna-Tanasiychuk OV, Adehova LYA. Patofiziolohichni, histolohichni, histokhimichni ta klinichni aspekty, sprychynenoyi intoksykatsiyeyu spolukamy svyntsi i kadmiyu (ohlyad literatury). Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2021;2(160):39-44. [in Ukrainian].
21. Nefodova OO, Yanushkevych KS. Vychennya izol'ovanoho vplyvu soley kadmiyu na morfolohiyu ta biokhimiyu pechinky shchuriv v eksperymenty. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2023;4(171):351-360. DOI: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-4-171-351-360>. [in Ukrainian].
22. Lugovskoy SP, Legkostup LA. Mekhanizmy biologicheskogo deystviya svintsa na pishchevaritel'nyuyu sistemu. Sovr. probl. Toksikol. 2002;2:45-50.
23. Rogan WJ, Dietrich KN, Ware JH, Dockery DW, Salganik M, Radcliffe J, et al. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. N Engl J Med. 2001;344(19):1421-6. DOI: [10.1056/NEJM200105103441902](https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441902).
24. Henretig F. Lead poisoning prevention, not chelation (commentary). Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(7):659-60.
25. Sharma S, Raghuvanshi BP, Shukla S. Toxic effects of lead exposure in rats: involvement of oxidative stress, genotoxic effect, and the beneficial role of N-acetylcysteine supplemented with selenium. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2014;33(1):19-32. DOI: [10.1615/jenvirox.patholtoxcol.2014009712](https://doi.org/10.1615/jenvirox.patholtoxcol.2014009712).
26. Yazihan N, Kocak MK, Akcil E, Erdem O, Sayal A. Role of midkine in cadmium-induced liver, heart and kidney damage. Hum Exp Toxicol. 2011;30(5):391-7. DOI: [10.1177/0960327110372402](https://doi.org/10.1177/0960327110372402).
27. Pham TN, Marion M, DenizEAU F, Jumarie C. Cadmium-induced apoptosis in rat hepatocytes does not necessarily involve caspase-dependent pathways. Toxicol In Vitro. 2006;20(8):1331-42. DOI: [10.1016/j.tiv.2006.05.005](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.05.005).
28. Cupertino MC, Costa KL, Santos DC, Novaes RD, Condessa SS, Neves AC, et al. Long-lasting morphofunctional remodelling of liver parenchyma and stroma after a single exposure to low and moderate doses of cadmium in rats. Int J Exp Pathol. 2013;94(5):343-51. DOI: [10.1111/iep.12046](https://doi.org/10.1111/iep.12046).
29. 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. 2014;110:269-79. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2014.09.015](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.09.015).
30. Ostapyuk AY, Hutyy BV. Vplyv sul'fatu kadmiyu v riznykh dozakh na funktsional'nyy stan pechinky kurey-nesuchok. Naukovyy visnyk LNUVMB imeni S.Z. Gzhyts'koho. 2019;21(96):141-146. [in Ukrainian].
31. Kholodkova OL, Horchah DM, Perepelyuk MM, Toporova OK, Tiron OI. Eksperymental'ne doslidzhennya efektyvnosti terapiyi toksychnoho hepatyту zbahachenoyu trombotsytamy plazmoyu. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;4(46):158-162. [in Ukrainian].
32. Matyushkina MV, Shemonayeva KF, Seyfullina IY, Martsynko OE, Oliynyk NM, Berbek VL. Vychennya vplyvu (mg, co) bis (tsytrato) hermanatv na morfolohichni zminy pechinky. Odes'kyi medychnyy zhurnal. 2022;1(179-180):10-14. [in Ukrainian].
33. Salama SA, Arab HH, Hassan MH, Al Robaian MM, Maghrabi IA. Cadmium-induced hepatocellular injury: Modulatory effects of γ-glutamyl cysteine on the biomarkers of inflammation, DNA damage, and apoptotic cell death. J Trace Elem Med Biol. 2019;52:74-82. DOI: [10.1016/j.jtemb.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.12.003).
34. Levkovich SR. Vplyv ioniv kadmiyu ta svyntsyu na aktyvnist' fermentiv antyoksydantnoyi systemy v erytrotsytkakh biloho tovstoloba (Hypophthalmichthys molitrix). Naukovyy visnyk L'vivs'koho natsional'noho universytetu veterynarnoyi medytsyny ta biotekhnolohiyi imeni S.Z. Gzhyts'koho. 2012;14(52):89-92. [in Ukrainian].
35. Nefodova OO, Bilyshko DV. Eksperymental'ne vyznachennya khronichnoho vplyvu soley kadmiyu na hepatohenez shchuriv. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2021;1(159):230-235. [in Ukrainian].
36. Nefodova OO, Yanushkevych KS. Vplyv izol'ovanoho vvedennya soley svyntsyu na morfolohichni struktury pechinky shchuriv ta yiyi biokhimichnyy stan. Perspektivy ta innovatsiyi nauky. 2023;15(33):1219-1231. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1219-1231](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1219-1231). [in Ukrainian].

37. Kuznetsova TE, Kabak SL. Vliyaniye atsetata svintsya na razvitiye b-kletok podzheludochnoy zhelezy u krysy. Institut fiziologii NAN Belarusi. Meditsinskiy zhurnal. 2010;4:45-49.
38. Kuznetsova TE, Maneyeva OA, Ryzhkovskaya YEL. Morfofunktsional'nyye izmeneniya v nekotorykh endokrinnykh organakh krysyat pri deystvii atsetata svintsya. Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda: Sbornik nauchnykh trudov. 2006;8:590-595.
39. Erstenyuk HM, Dyel'tsova OI. Morfolohiya pechinky pry kadmiyeviy intoksykatsiyi ta korektsiyi unitiolom. Visn. morfolohiyi. 2004;1:74-6. [in Ukrainian].
40. Horiguchi H, Harada A, Oguma E, Sato M, Homma Y, Kayama F, et al. Cadmium-induced acute hepatic injury is exacerbated in human interleukin-8 transgenic mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2000;163(3):231-9. DOI: [10.1006/taap.1999.8877](https://doi.org/10.1006/taap.1999.8877).
41. Yamano T, DeCicco LA, Rikans LE. Attenuation of cadmium-induced liver injury in senescent male fischer 344 rats: role of Kupffer cells and inflammatory cytokines. Toxicol Appl Pharmacol. 2000;162(1):68-75. DOI: [10.1006/taap.1999.8833](https://doi.org/10.1006/taap.1999.8833).
42. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free Radic Biol Med. 1995;18(2): 321-336.
43. Shatorna VF. Modyfikuyucha diya deyakykh mikroelementiv na toksychnist' atsetatu svyntsyu. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2013;3(2):310-315. [in Ukrainian].
44. Nefodova OO, Yanushkevych KS. Vyznachennya osoblyvostey nakopychennya kadmiyu, svyntsyu v pechintsi shchuriv pry izol'ovanomu vvedenni ta za umov korektsiyi suksynatamy tsynku ta zaliza. Perspektyvy ta innovatsiyi nauky. 2023;14(32):1016-1030. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1016-1029](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1016-1029). [in Ukrainian].
45. Harets' VI, Bel's'ka YUO, Shatorna VF. Morfolohichnyy stan fetal'noyi pechinky pid vplyvom tsytrativ sribla ta zolota na tli svyntsevoyi intoksykatsiyi. Med. perspektyvy. 2016;21(2):9-13. [in Ukrainian].

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Куц О. Г., Земляний О. А., Стрижак О. В.

Резюме. Доведено дослідженнями, що важкі метали здатні накопичуватися на всіх рівнях екологічної піраміди, що значно ускладнює проблему боротьби з ними. Тому вплив сполук важких металів може призвести до відтермінованих негативних ефектів на живі організми, наприклад, канцерогенний і мутагенний ефекти, а також тривалий токсичний вплив на шлунково-кишкову, нервову, серцево-судинну, ендокринну та репродуктивну системи.

Метою роботи був аналіз наукових даних щодо впливу сполук важких металів на розвиток та морфо-функціональний стан травної системи.

Рядом наукових досліджень українських та іноземних вчених доведена надзвичайно важлива роль важких металів у детермінації багатьох захворювань людини – онкологічних, ендокринних, серцево-судинних, хвороби травної системи, порушення ходу ембріогенезу і формування вроджених вад розвитку та ін.

Дослідники виділяють три базових механізми токсичної дії важких металів на біологічні системи і біологічні об'єкти. Перший механізм – блокування різних функціональних груп макромолекул, таких як ферменти і транспортні системи. Другий – витіснення або заміщення необхідних іонів (наприклад, у металоферментах), та третій – модифікація активної конформації біомолекул. Іони свинцю, кобальта, ртуті, кадмію в біосередовищах утворюють найбільш міцні зв'язки з білками, пептидами та амінокислотами, проте ці метали можуть приєднуватися, хоча і не так міцно, до інших угруповань білків, утворюючи хелати (наприклад, з SH-групами білків і пептидів).

При цьому характер впливу токсиканту визначається не лише його хімічними властивостями і дозою в початковому стані, але і його проміжними і кінцевими метаболічними формами. Метали та їх сполуки, на відміну від багатьох органічних сполук, потрапляючи в організм, багаторазово можуть змінювати свою форму.

Висновки. Експериментальні дослідження впливу важких металів на морфологію та фізіологічний стан травної системи з визначенням можливих механізмів інтоксикації є актуальною проблемою для морфологічних досліджень.

Ключові слова: травна система, тонка кишка, кадмій, важкі метали, товста кишка, печінка, підшлункова залоза, свинець, експеримент, щури.

MODERN VIEW OF THE MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF HEAVY METALS ON THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE DIGESTIVE SYSTEM

Kushch O. G., Zemlyanyi O. A., Stryzhak O. V.

Abstract. Studies have proven that heavy metals can accumulate at all levels of the ecological pyramid, which greatly complicates the problem of combating them. Therefore, exposure to heavy metal compounds can lead to long-term negative effects on living organisms, such as carcinogenic and mutagenic effects, as well as long-term toxic effects on the gastrointestinal, nervous, cardiovascular, endocrine and reproductive systems.

The purpose of the work was the analysis of scientific data on the influence of heavy metal compounds on the development and morphofunctional state of the digestive system.

A number of scientific studies by Ukrainian and foreign scientists have proven the extremely important role of heavy metals in the determination of many human diseases – oncological, endocrine, cardiovascular, digestive system diseases, embryogenesis disorders and the formation of congenital malformations etc.

Researchers select three basic mechanisms of the toxic effect of heavy metals on biological systems and biological objects. The first mechanism is the blocking of various functional groups of macromolecules, such as enzymes and transport systems. The second is displacement or replacement of necessary ions (for example, in metalloenzymes), and the third is modification of the active conformation of biomolecules. Ions of lead, cobalt, mercury, cadmium in biological environments form the strongest bonds with proteins, peptides and amino acids, however, these metals can join, although not so strongly, to other groups of proteins, forming chelates (for example, with SH groups of proteins and peptides).

At the same time, the nature of the effect of the toxicant is determined not only by its chemical properties and dose in the initial state, but also by its intermediate and final metabolic forms. Metals and their compounds, unlike many organic compounds, can repeatedly change their form when they enter the body.

Conclusions. Experimental studies of the influence of heavy metals on the morphology and physiological state of the digestive system with the determination of possible mechanisms of intoxication are an urgent problem for morphological research.

Key words: digestive system, small intestine, large intestine, cadmium, heavy metals, liver, pancreas, lead, experiment, rats.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Kushch O. G.: <https://orcid.org/0000-0003-3827-3752> ^{ACEF}

Zemlyanyi O. A.: <https://orcid.org/0000-0002-8604-5642> ^{BCED}

Stryzhak O. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8080-816X> ^{BCD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors report that there is no conflict of interest. / Автори повідомляють, що конфлікт інтересів відсутній.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Stryzhak Oleg Volodymyrovych / Стрижак Олег Володимирович
Dnipro State Medical University / Дніпровський державний медичний університет
Ukraine, 49000, Dnipro, 9 Volodymyr Vernadskyi str. / Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Tel.: +380631253750 / Тел.: +380631253750

E-mail: medbio413b@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 статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 27.09.2023 / Стаття надійшла 27.09.2023 року

Accepted 29.02.2024 / Стаття прийнята до друку 29.02.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-61-69

UDC 364.2:612.6+618.14-005]-053.6

Pliekhova O. O.

CURRENT STATE OF THE REPRODUCTIVE HEALTH OF ADOLESCENT GIRLS AND THE ISSUES OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING AS ITS COMPONENT (LITERATURE REVIEW)

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

pliehovaolesja@gmail.com

The paper presents information based on the analysis of modern literature on the peculiarities of adolescent girls' reproductive health. It shows the high frequency of inflammatory diseases of the external and internal genital organs, sexually transmitted infections, malignant gynecological neoplasms, and teenage pregnancy, which are factors that reduce reproductive health and adversely affect neonatal development. Particular attention is paid to menstrual disorders in adolescent girls, in particular, abnormal uterine bleeding. These pathologies are considered in terms of their impact on the somatic health of adolescent girls and their future reproductive potential. The problem of diagnosing abnormal uterine bleeding in adolescent girls is highlighted. Despite the significant number of scientific papers on the reproductive health of adolescent girls, it should be emphasized that there is limited research on the impact of various factors on the development of menstrual disorders and the diagnosis of abnormal uterine bleeding. This is a concern for medical professionals and society, which requires further research into the problem. It is also advisable to further study the pathogenetic links of abnormal uterine bleeding in puberty to improve the diagnostic and treatment process of patients, which will help to strengthen the reproductive health of the future generation.

Key words: reproductive health, reproductive potential, adolescent girls, abnormal uterine bleeding.

Connection of the publication with planned research works.

This work was carried out within the scientific direction of the departmental research on the problem "Optimization of clinical, diagnostic and therapeutic approaches to the management of gynecological patients, taking into account age and the presence of extragenital pathology" (state registration number 0122U000257).

Introduction.

The health of adolescents is a public value of the state, as they are society's reproductive, intellectual, economic, social, political, and cultural potential [1]. Adolescent reproductive health is an indicator that is responsive to changes in the external and internal environment. Today, we are witnessing an aggravation of the problem of population reproduction, as the number of people of childbearing age is rapidly decreasing