

The purpose of the work was to describe the relationship between *P. aeruginosa* and *A. fumigatus* in people with cystic fibrosis.

Materials and methods. Review of data in the scientific databases PubMed/MEDLINE, Scopus, Google Scholar on the search words «*Pseudomonas aeruginosa*» and «*Aspergillus*» and «Cystic Fibrosis».

Results and their discussion. There is a competition between *P. aeruginosa* and *A. fumigatus* for nutrients in the microenvironment of the respiratory tract. Depending on the availability of growth factors, *P. aeruginosa* produces a range of factors, including acyl-homoserine lactones, alkyl-quinolones, rhamnolipids, phenazines, siderophores, which affect *A. fumigatus*. Some of these molecules are quorum-sensing signals and are used by *P. aeruginosa* for intercellular communication of bacterial clones. In addition, biofilm formation in *A. fumigatus* can be inhibited by acyl-homoserine lactones and alkyl-quinolones. 3-oxo-C12-homoserine-lactone, signal quinolone *Pseudomonas* and its precursor 2-heptyl-4-quinolone could affect *A. fumigatus* biofilms and the structure of hyphae. Bacterial phenazines are differentiated to modulate the ability to produce biofilms in *A. fumigatus*: low reactive concentrations of reactive oxygen species serve as a signal for sporulation, but high levels exhibit toxic properties. Consequently, reproduction in *A. fumigatus* switches from vegetative to conidia according to the gradient of phenazines under cultivation in mixed culture, and in general, correlate with levels of phenazines radicals in phenazine-producing redox processes.

Conclusions. The interaction between *P. aeruginosa* and *A. fumigatus* plays an important role in the pathogenesis of cystic fibrosis. A better understanding of the strategies of such interactions will certainly have an impact on improving the therapeutic opportunities in cystic fibrosis and, consequently, the prognosis for the life and health of such patients.

Key words: *Pseudomonas* quinolone, *Aspergillus fumigatus*, biofilms.

Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 30.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-34-39

УДК 616.71-018.3:546.48:612.014.46]-085:661.743.2

Нефьодова О. О., Шевченко О. С., Гальперін О. І., Шевченко І. В., Башта І. Г., Баклунов В. В.

ОЦІНКА ВПЛИВУ КАДМІЮ НА РОЗВИТОК КІСТКОВО-ХРЯЦОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА РОЛЬ СУЦЦІНАТІВ В КОРЕКЦІЇ Cd-ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана на кафедрі клінічної анатомії, анатомії і оперативної хірургії ДДМУ в рамках НДР «Морфофункціональний стан органів та тканин під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № держреєстрації 0120U105219, термін виконання 2020–2023 рр.

Охорона навколишнього середовища в інтересах захисту здоров'я населення, зокрема, зменшення ризику несприятливих наслідків негативного впливу забруднення різних природних об'єктів на людину, є фундаментальною задачею державної природоохоронної політики [1]. Запобігання погіршенню стану довкілля та виникненню небезпеки для населення внаслідок антропогенних чи природних чинників наразі вважається основою екологічної безпеки держави, яка є важливою складовою національної безпеки країни [2].

Проте контамінація навколишнього середовища, яка з кожним роком стає все більш серйозною проблемою для людства, не сприяє гармонійним відносинам популяції планети і природного довкілля [3, 4]. Як повідомляє комісія Lancet Глобального альянсу з питань здоров'я та забруднення (Global Alliance for Health and Pollution, GAHP), Україна ввійшла в антирейтинг європейських країн за кількістю летальних випадків, пов'язаних із забрудненням середовища проживання. Саме цей фактор науковці вважають причиною щорічної смерті понад 57 тисяч українців – це четвертий показник у Європі. Те ж

«почесне» четверте місце Україна посідає і за кількістю смертей на 100 тис. населення – 128 випадків [5].

Одними з найнебезпечніших, тривало діючих і стійких поллютантів є важкі метали, найбільш поширені техногенні асоціації яких представлені солями ртуті, кадмію та свинцю, які при надходженні в організм ссавців стимулюють окислювальний стрес і конкурують з біогенними металами (цинк, мідь, кальцій тощо) за зв'язування з активним центром багатьох білків і ферментів, викликаючи порушення їх функцій [6-8].

Кадмій (Cd) є природним елементом з відносно низьким вмістом у земній корі (0,1-0,5 parts per million). У вільному стані в довкіллі не зустрічається, а наявний переважно у вигляді вільних гідрат-іонів і комплексних сполук з неорганічними (хлорид-, карбонат-, сульфід- і гідроксидкомплекс) і органічними лігандами (аміно-, фульвіо- та нуклеїновими кислотами) [6, 9].

Контамінація кадмієм навколишнього середовища (повітря, води та ґрунту) здійснюється із природних або техногенних (антропогенних) джерел. За даними Z. Rahman et al. (2019) та G. Genchi et al. (2020), частка антропогенних джерел у забрудненні середовища проживання в 3-10 разів більша, ніж природна, і складає від 54% до 95% [8, 10].

Кадмій та його сполуки потрапляють в організм переважно через дихальні шляхи (10-40%), а також харчовий раціон: середнє «споживання» елемента з їжею, як правило, коливається від 8 до 25 мкг на день, з яких приблизно 0,5-1,0 мкг фактично збері-

гається в організмі [10, 11]. «Неорганічний» кадмію акумулюється насамперед у печінці, в меншій мірі – у чоловічих статевих органах. Основна частина загального кадмію у вигляді тіолоного комплексу все ж поглинається нирками: порушення в їх функціонуванні виникає при концентрації токсиканта в кірковому шарі органу близько 200 мг/кг. Біологічний період напіврозпаду кадмію коливається від 40 днів в крові до 20 і більше років – в нирках і печінці. Тимчасово прийнята FAO/WHO допустима межа «безпечного» надходження кадмію становить 7 мкг/тиждень/кг маси тіла або 25 мкг/кг маси тіла на місяць, а максимальна доза – 60-70 мкг на день [12, 13].

Комплекс досліджень, виконаних в першому двадцятиріччі XXI століття, показав, що однією з важливих «мішеней» негативного впливу кадмію є кістково-хрящова тканина: тривала експозиція токсиканта на організм призводить до збільшення крихкості скелета та зниження мінеральної щільності кісток [6, 14-16].

Ключова роль в розумінні процесів регуляції кісткової реконструкції належить цитокіновій системі рецептора активатора ядерного фактора каппа-β (Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B, RANK), його ліганда (Receptor Activator of Nuclear factor kappa-B Ligand, RANKL) і остеопротегерина (*osteoprotegerin*, OPG), що відповідають за остеокластогенез, резорбцію і ремоделювання кісткової тканини. Регуляція кісткового ремоделювання відбувається під впливом системних і локальних чинників, що володіють гормональною активністю. ПТГ, кальцитріол, соматотропний гормон, інсулін, тиреоїдні та статеві гормони впливають на кісткове ремоделювання шляхом підтримки постійного обміну кальцію, фосфору, магнію з кістки в позаклітинну рідину і навпаки. Локальні фактори (інсуліноподібний фактор росту, остеокластактивуючий фактор, фактор росту тромбоцитарного походження, фактор росту фібробластів, простагландин E₂) є медіаторами відповіді на механічне навантаження і зміну рівня системних гормонів. Порушення балансу між процесами кісткового ремоделювання є центральною ланкою патогенезу остеопорозу, в т.ч. індукованого кадмієм [17, 18].

В зазначеному аспекті «показовими» жертвами кадміозу вважаються пацієнти з ендемічною хворобою itai-itai (ітай-ітай, «ой-ой боляче»), яка вперше була виявлена у басейні річки Дзіндзу префектури Тояма (Японія) у 20-х роках XX століття [19]. Рівень сечової екскреції кадмію у хворих itai-itai коливався в межах 10-30 мкг/г креатиніну, а результати рентгенологічних досліджень їх кісток показали наявність зон Лоозера – областей з аномальною радіопрозорістю, яка перетинала один або обидва коркові краї кістки і була очевидним показником остеодистрофії [19, 20].

В 2000 році M. Kasuya обґрунтував механізм остеомалалії у хворих itai-itai, пояснивши його розвитком Cd-індукованої ниркової каналцевої недостатності, що призводила до посиленої резорбції кісткової тканини і, насамкінець, до ушкодження кісток [21]. Проте такий механізм остеопорозу у пацієнтів з itai-itai не пояснював всіх явищ, що спостерігалися у інших людей, які зазнали токсичного впливу кадмію. Так, R. Honda et al. (2003) виявили знижену мінеральну щільність кісток у японських жінок без ознак порушення функції нирок [22], що продемонструвало складність механізмів Cd-індукованої остеотоксичності.

Наразі припускається два механізми впливу кадмію на кісткову тканину – прямий і опосередкований. Прямий механізм передбачає безпосередній вплив токсиканта, що викликає порушення функціонування клітин кісткової тканини і спричиняє посилену резорбцію кістки та ослаблення її кальцифікації [23]. Непрямий механізм опосередковується розвитком Cd-індукованої ниркової недостатності, асоційованої з посиленням ренальної екскреції кальцію та фосфору, пригніченням продукції активних метаболітів вітаміну D, а також ослабленням абсорбції кальцію в травному каналі [24, 25].

Натепер вважається, що основною причиною ушкодження кісток при хронічній інтоксикації кадмієм є ренальна дисфункція. При цьому погіршенню стану мікроархітекtonіки кісткової тканини з подальшим посиленням крихкості кісток та ризиків переломів збільшуються пропорційно ступеню ураження каналцевого апарату нирок. Порушення функціонування ферментативної системи, яка метаболізує вітамін D, спричинює зменшення продукції його активного метаболіту – 1α, 25-дигідрооксикальциферолу (1α,25(OH)₂D) у проксимальних каналцях. Низка досліджень вмісту 1α,25(OH)₂D та паратиреоїдного гормону (ПТГ) у мешканців з Cd-індукованим порушенням функції нирок показала, що знижені рівні цього активного метаболіту тісно корелювали із збільшенням вмісту ПТГ та β₂-мікроглобуліну. Як тільки накопичення кадмію у нирках досягає критичного рівня, необхідного для індукування проксимальної каналцевої дисфункції, вміст активного метаболіту вітаміну D у сироватці крові значно зменшується, а втрата кальцію – навпаки, зростає. Зниження продукції 1,25-дигідрооксикальциферолу в сироватці крові спричиняє ослаблену реабсорбцію кальцію із шлунково-кишкового тракту, що, в свою чергу, збільшує секрецію ПТГ, який активує остеокласти для «розсмоктування» кісток і вивільнення кальцію в системний кровообіг, що спричинює зниження бонемінеральної щільності та остеопороз [26].

Прямий вплив кадмію на кістковий метаболізм було продемонстровано результатами досліджень рівнів біомаркерів ремоделювання кісток. Так, аномальний синтез кісткової тканини супроводжувався збільшенням концентрації остеокальцину в сироватці крові та лужної фосфатази в кістках. При цьому прискорення кісткової резорбції, яке не залежало від дисфункції нирок і проявлялося зростанням вмісту дезоксипіридіоліну, а також N- та C-термінального тілопептида колагену типу I (NTx та CTx), було виявлено навіть у осіб із низьким рівнем кадмію [16, 27, 28].

Дослідження *in vivo* на експериментальних тваринах показали, що хронічний вплив кадмію зменшує мінералізацію тіл хребців, змінюючи їх біомеханічні властивості та роблячи їх сприйнятливими до деформації та руйнування [29]. Результати досліджень J. Rodríguez et al. (2016) і D. García-Mendoza et al. (2019) забезпечили докази того, що хронічний вплив кадмію зменшує об'єм кістки та збільшує активність тарtrat-резистентної кислоти фосфатази (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase, TRAP) у субхондральному шарі великогомілкової кістки [14, 30], що свідчить про індукування остеопенії посиленням резорбції кісткової тканини. При цьому спостерігалось збільшення відсотку жирового кісткового мозку, що

свідчило про кадмієву депримацію диференціювання мезенхімальних клітин до остеобластів шляхом стимулювання адипогенезу [30].

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що кадмій збільшує експресію RANKL, активність TRAP та утворення TRAP-позитивних клітин у присутності RANKL, а також стимулює утворення остеокластів у субкультурах остеобластів та клітин-попередників остеокластів [31]. Крім того, було показано, що кадмій індукує апоптоз остеобластів, порушуючи їх цитоскелет, а також викликаючи фрагментацію ДНК, зростання кількості мікроядер і ядерних містків та збільшення рівня активних форм кисню [32, 33].

Ще однією з потенційних «мішеней» негативного впливу кадмію на опорно-рухову систему організму є суглобові хрящі. Адекватну клітинну модель для вивчення механізмів Cd-індукованої токсичності забезпечила культура первинних хондроцитів *in vitro*, отриманих шляхом поетапного перетравлення трипсином та колагеназою IV хряща колінного суглоба 15-денних курячих ембріонів. Проведене дослідження показало, що кадмій пригнічував експресію маркерів молекул COL2A1 та кислотних мукополісахаридів у позаклітинному матриксі хряща і сприяв експресії білка MMP-9 [15].

Зважаючи, що провідним механізмом, який лежить в основі Cd-індукованої цитотоксичності, вважається окислювальний стрес [10, 34, 35], можна припустити, що відновлення балансу активності прота антиоксидантних систем, пригнічення надмірного генерування активних форм кисню (АФК), ослаблення процесів перекисного окислення ліпідів на фоні підвищення енергетичного потенціалу клітини потенційно сприятиме нівелюванню або ж значному ослабленню проявів остеотоксичних ефектів, спричинених негативним впливом кадмію.

Традиційно основними джерелами АФК у мітохондріях вважалися дихальний комплекс I (NADH:убіхінон-оксидоредуктаза, CI) та комплекс III (убіхінол: оксидоредуктаза цитохрому c, CIII), тоді як внесок комплексу II (сукцинатдегідрогеназа, CDG, CII) у цей процес практично не враховували [36]. Проте незабаром стало відомо, що мітохондріальний комплекс II дійсно здатний генерувати високі концентрації активних форм кисню за умов низького рівня сукцинату, коли блокується потік електронів до дихального ланцюга [37]. Було показано, що основний сайт продуктування активних форм кисню в дихальному комплексі II є ФАД, ковалентно зв'язаний з субодиноцею А сукцинатдегідрогенази за умови, що сайт зв'язування дикарбоксилату є вільним. Повністю відновлений ФАД може переносити або один електрон на кисень, викликаючи утворення супероксиду в аеробних умовах (що характерно для сукцинат:убіхінон-оксидоредуктази), або ж два електрони, генеруючи H_2O_2 (що характерно для фумарат:убіхінонредуктази, яка функціонує в анаеробному середовищі) [38]. Крім того, було встановлено, що висока концентрація сукцинату і високий мембранний потенціал викликають зворотний перенос електронів від комплексу II до CI, що пов'язано з високою швидкістю утворення супероксиду, тому за даних умов пригнічення CII приводить до зниження продукції АФК комплексом I [39]. Зниження мембранного потенціалу ізольованих мітохондрій всього

на 5% сприяє ослабленню вивільнення H_2O_2 на 95%. З іншого боку, інгібування комплексу II може приводити до утворення супероксиду на сайті окислення убіхінону при комплексі III, що пояснюють посиленням окисленням убіхінонового пулу [40].

В 2015 році К. Kluckova з колективом співробітників продемонстрували, що здатність сукцинатдегідрогеназного комплексу генерувати АФК пов'язує її з процесом клітинного апоптозу. Так, дослідження по вивченню цілості комплексу II показали, що індукція апоптозу клітини зв'язана зі специфічним розпадом ферменту, в результаті чого субодиноці CDGA і CDGV вивільняються з мембранного домену в матрикс мітохондрій, після чого залишаються ферментативно активними і можуть ефективно видаляти електрони від сукцинату. Зважаючи на відсутність акцепторів електронів в результаті від'єднання від CDGC і CDGD, потік електронів блокується, вони передаються на молекулярний кисень, генеруючи надмірну кількість АФК, які індукують клітинний апоптоз [41].

Результати досліджень 70-80-х років минулого століття продемонстрували, що сукцинати чинять інгібуючу дію на перекисне окислення ліпідів у мітохондріях/мітопластах/субмітохондріальних частинках, що утворюються комплексами НАДФН/АДФ/ Fe^{3+} [42] або органічними гідропероксидами [43]. Ці прооксиданти значно стимулювали утворення малонового діальдегіду (кінцевого продукту ПОЛ), а перекисне окислення ліпідів мембран розсіювало мітохондріальний мембранний потенціал через появу фізичних «отворів» у ліпідному бішарі [43]. В дослідженні Р. Sharmila et al. (2017) було показано накопичення проліну в мітохондріях і зниження здатності мітохондрій окисляти нікотинамід-аденін-динуклеотид на 35% під дією кадмію [44]. Захисна роль сукцинату як мітохондріального респіраторного субстрату пояснювалася головним чином зменшенням пулу CoQ [45]. $НАД^+$ -залежні субстрати були менш ефективними у пригніченні перекисного окислення ліпідів, оскільки сильні перекисні подразники пронизують мембрани, вивільняючи $НАД^+$. Тому із зменшенням концентрації коферменту окислення субстратів сповільнювалось, а утворення антиоксиданту $CoQH_2$ – зменшувалось. Однак сукцинат окислювався мембрано зв'язаною сукцинатдегідрогеназою, і активність ферменту була лише помірно чутливою до окисників [46]. Тому сукцинат був більш ефективним саме у підтримці пулу $CoQH_2$, забезпечуючи тим самим цілісність клітинних мембран [47].

Отже:

- сукцинати виявляють інгібуючу дію на процеси перекисного окислення ліпідів у мітохондріях/мітопластах/субмітохондріальних частинках, що утворюються комплексами НАДФН/АДФ/ Fe^{3+} або органічними гідропероксидами [42, 43];
- захисна роль сукцинатів як мітохондріального респіраторного субстрату пояснюється переважно підтримкою пулу $CoQH_2$, що забезпечує цілісність клітинних мембран [45, 47];
- сукцинати гальмують ФАД-індукований перенос електронів до кисню в мітохондріальному дихальному комплексі II, що значно зменшує продукцію супероксиду та H_2O_2 [48];

• сукцинати пригнічують генерацію активних форм кисню, порушуючи перенос електронів через комплекс II до пулу убіхінонів [40].

Наразі застосування сукцинатів (препаратів на основі бурштинової кислоти) є одним з пріоритетних напрямків сучасної фундаментальної і практичної медицини. Лікарські засоби, що містять бурштинову кислоту (сукцинати металів, мексидол, реамберин тощо), відносяться до препаратів метаболічного типу дії, фармакотерапевтичні ефекти яких спрямовані на відновлення біохімічних реакцій обміну речовин, порушених патологічними процесами. Бурштинова кислота є внутрішньоклітинним метаболітом, яка бере участь в метаболічних процесах організму і виступає в якості субстрату окисного фосфорилування в мітохондріальному циклі трикарбонових кислот, виконуючи каталітичну функцію, знижує концентрацію лактату, пірувату і цитрату, рівень яких збільшується на ранніх стадіях гіпоксії, і сприяє утворенню енергії, необхідної для нормального функціонування

клітин. Даний інтермедіат відноситься до малотоксичних сполук і не чинить мутагенної і тератогенної дії [49, 50].

Висновки. Сукцинати, сприяючи відновленню балансу активності про- та антиоксидантних систем, пригніченню надмірного генерування активних форм кисню та ослабленню процесів перекисного окислення ліпідів потенційно можуть нівелювати або ж значно ослабити прояви Cd-індукованої токсичності, провідним механізмом якої вважається окислювальний стрес.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на вищевикладене, експериментальне дослідження морфологічних Cd-індукованих патологічних змін кісток щурів та оцінка можливостей корекції кадмій-асоційованої остеотоксичності шляхом застосування препаратів бурштинової кислоти, зокрема, сукцинатів заліза та цинку як потенційних біологічних антагоністів кадмію, є злободенною і актуальною задачею.

Література

1. Verkhovna Rada Ukrainy. Pro Osnovni zasady (stratehiiu) derzhavnoi ekolohichnoi polityky Ukrainy na period do 2030 roku [Internet]. Kyiv: Verkhovna Rada Ukrainy; 2019 Lyuty 28. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2697-19>. [in Ukrainian].
2. Kalashnyk OM. Ekolohichna bezpeka yak skladova derzhavnoi polityky Ukrainy: poniatiino-terminolohichni aspekt. Demokratychnye vriaduvannia. 2018;21:12-19. Dostupno: http://nbuv.gov.ua/UJRN/DeVr_2018_21_4. [in Ukrainian].
3. Landrigan PJ, Fuller R. Pollution, health and development: the need for a new paradigm. *Rev Environ Health*. 2016;31(1):121-4.
4. Siddique HMA, Kiani AK. Industrial pollution and human health: evidence from middle-income countries. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020;27(11):12439-48.
5. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018;391(10119):462-512.
6. Romaniuk AM, Sikora VV, Lyndina YuM, Lyndin MS. Poshyrenist vazhkykh metaliv u navkolyshnomu seredovyschi ta yikh rol u zhyttiedialnosti orhanizmu (ohliad literatury). *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 2017;2(1):163-8. [in Ukrainian].
7. Lee WK, Thévenod F. Cell organelles as targets of mammalian cadmium toxicity. *Arch Toxicol*. 2020;94(4):1017-49.
8. Rahman Z, Singh VP. The relative impact of toxic heavy metals (THMs) (arsenic (As), cadmium (Cd), chromium (Cr)(VI), mercury (Hg), and lead (Pb)) on the total environment: an overview. *Environ Monit Assess*. 2019;191(7):419.
9. Alekseenko VA, Alekseenko AV. Khimicheskie ehlementy v geokhimicheskikh sistemakh. Klarki pochv selitebnykh landshaftov. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Yuzhnogo federal'nogo universiteta; 2013. 380 s. [in Russian].
10. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3782.
11. Zhang W, Liu Y, Liu Y, Liang B, Zhou H, Li Y, et al. An Assessment of Dietary Exposure to Cadmium in Residents of Guangzhou, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3):556.
12. World Health Organization. Evaluation of certain food additives and contaminants. Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2016;995:1-114.
13. Fedorenko VI. Obgruntuvannia dopustymykh dobovykh doz svyntsiu i kadmiiu v dobovykh ratsionakh kharchuvannia. *Medychni perspektvy*. 2019;24(1):73-80. [in Ukrainian].
14. Rodríguez J, Mandalunis PM. Effect of cadmium on bone tissue in growing animals. *Exp Toxicol Pathol*. 2016;68(7):391-7.
15. Gu J, Li S, Wang G, Zhang X, Yuan Y, Liu X, et al. Cadmium Toxicity on Chondrocytes and the Palliative Effects of 1 α , 25-Dihydroxy Vitamin D3 in White Leghorns Chicken's Embryo. *Front Vet Sci*. 2021;8:637369.
16. Rodríguez J, Mandalunis PM. A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. *J Toxicol*. 2018;2018:4854152.
17. Aganov DS, Tyrenko VV, Cygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. Rol' citokinovoy sistemy RANKL/RANK/OPG v regulyatsii mineral'nogo obmena kostnoj tkani. *Geny i kletki*. 2014;9(4):50-2. [in Russian].
18. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):19-26.
19. Nishijo M, Nakagawa H, Suwazono Y, Nogawa K, Kido T. Causes of death in patients with Itai-itai disease suffering from severe chronic cadmium poisoning: a nested case-control analysis of a follow-up study in Japan. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015694.
20. Nishijo M, Nagakawa H, Morikawa Y, Tabata M, Miura K, Kawano S, et al. Clinical courses and prognosis of itai-itai disease patients induced by chronic cadmium exposure. In: Llobet JM, editors. *Proceedings of the 4th International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine. Metal Ions in Biology and Medicine; 1996; Barcelona, Spain. Paris: John Libbey Eurotext; 1996. p. 608-10.*
21. Kasuya M. Recent epidemiological studies on itai-itai disease as a chronic cadmium poisoning in Japan. *Water Sci Technol*. 2000;42(7.8):147-54.
22. Honda R, Tawara K, Nishijo M, Nakagawa H, Tanebe K, Saito S. Cadmium exposure and trace elements in human breast milk. *Toxicology*. 2003;186(3):255-9.
23. Youness ER, Mohammed NA, Morsy FA. Cadmium impact and osteoporosis: mechanism of action. *Toxicol Mech Methods*. 2012;22(7):560-7.
24. Jain RB. Co-exposures to toxic metals cadmium, lead, and mercury and their impact on unhealthy kidney function. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(29):30112-30118.
25. Wang C, Nie G, Zhuang Y, Hu R, Wu H, Xing C, et al. Inhibition of autophagy enhances cadmium-induced apoptosis in duck renal tubular epithelial cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;205:111188.
26. Nogawa K, Tsuritani I, Kido T, Honda R, Ishizaki M, Yamada Y. Serum vitamin D metabolites in cadmium-exposed persons with renal damage. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(3):189-93.
27. Suljević D, Islamagić E, Ćorbić A, Foćak M, Filipić F. Chronic cadmium exposure in Japanese quails perturbs serum biochemical parameters and enzyme activity. *Drug Chem Toxicol*. 2020;43(1):37-42.
28. Nishijo M, Nambunmee K, Suvagandha D, Swaddiwudhipong W, Ruanguttikarn W, Nishino Y. Gender-Specific Impact of Cadmium Exposure on Bone Metabolism in Older People Living in a Cadmium-Polluted Area in Thailand. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):401.
29. Brzóška MM. Low-level chronic exposure to cadmium enhances the risk of long bone fractures: a study on a female rat model of human lifetime exposure. *J Appl Toxicol*. 2012;32(1):34-44.

30. García-Mendoza D, Han B, van den Berg HJHJ, van den Brink NW. Cell-specific immune-modulation of cadmium on murine macrophages and mast cell lines in vitro. *J Appl Toxicol*. 2019;39(7):992-1001.
31. Ma Y, Ran D, Zhao H, Song R, Zou H, Gu J, et al. Cadmium exposure triggers osteoporosis in duck via P2X7/PI3K/AKT-mediated osteoblast and osteoclast differentiation. *Sci Total Environ*. 2021;750:141638.
32. Oliveira H, Monteiro C, Pinho F, Pinho S, Ferreira de Oliveira JM, Santos C. Cadmium-induced genotoxicity in human osteoblast-like cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014;775:776-38-47.
33. Hu KH, Li WX, Sun MY, Zhang SB, Fan CX, Wu Q, et al. Cadmium Induced Apoptosis in MG63 Cells by Increasing ROS, Activation of p38 MAPK and Inhibition of ERK 1/2 Pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(2):642-54.
34. Unsal V, Dalkiran T, Çiçek M, Köllükçü E. The Role of Natural Antioxidants Against Reactive Oxygen Species Produced by Cadmium Toxicity: A Review. *Adv Pharm Bull*. 2020;10(2):184-202.
35. Chen P, Bornhorst J, Diana Neely M, Avila DS. Mechanisms and Disease Pathogenesis Underlying Metal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7612172.
36. Dan Dunn J, Alvarez LA, Zhang X, Soldati T. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis. *Redox Biol*. 2015;6:472-85.
37. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019;44(1):3-15.
38. Yankovskaya V, Horsefield R, Törnroth S, Luna-Chavez C, Miyoshi H, Léger C, et al. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science*. 2003;299(5607):700-4.
39. Hervouet E, Simonnet H, Godinot C. Mitochondria and reactive oxygen species in renal cancer. *Biochimie*. 2007;89(9):1080-8.
40. Dröse S. Differential effects of complex II on mitochondrial ROS production and their relation to cardioprotective pre- and postconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1827(5):578-87.
41. Kluckova K, Sticha M, Cerny J, Mracek T, Dong L, Drahotka Z, et al. Ubiquinone-binding site mutagenesis reveals the role of mitochondrial complex II in cell death initiation. *Cell Death Dis*. 2015;6(5):e1749.
42. Narabayashi H, Takeshige K, Minakami S. Alteration of inner-membrane components and damage to electron-transfer activities of bovine heart submitochondrial particles induced by NADPH-dependent lipid peroxidation. *Biochem J*. 1982;202:97-105.
43. Bindoli A, Cavallini L, Jocelyn P. Mitochondrial lipid peroxidation by cumene hydroperoxide and its prevention by succinate. *Biochim Biophys Acta*. 1982;681(3):496-503.
44. Sharmila P, Kumari PK, Singh K, Prasad NV, Pardha-Saradhi P. Cadmium toxicity-induced proline accumulation is coupled to iron depletion. *Protoplasma*. 2017;254(2):763-70.
45. Cavallini L, Valente M, Bindoli A. Comparison of cumene hydroperoxide- and NADPH/Fe³⁺/ADP-induced lipid peroxidation in heart and liver submitochondrial particles. Mechanisms of protection by succinate. *Biochim Biophys Acta*. 1984;795(3):466-72.
46. Tretter L, Adam-Vizi V. Inhibition of Krebs cycle enzymes by hydrogen peroxide: A key role of [alpha]-ketoglutarate dehydrogenase in limiting NADH production under oxidative stress. *J Neurosci*. 2000;20(24):8972-9.
47. Tretter L, Szabados G, Andó A, Horváth I. Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. 2. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation. *J Bioenerg Biomembr*. 1987;19(1):31-44.
48. Quinlan CL, Orr AL, Perevoshchikova IV, Treberg JR, Ackrell BA, Brand MD. Mitochondrial complex II can generate reactive oxygen species at high rates in both the forward and reverse reactions. *J Biol Chem*. 2012;287(32):27255-64.
49. Shahmardanova SA, Gulevskaya ON, Hananashvili YaA, Zelenskaya AV, Nefedov DA, Galenko-Yaroshevskiy P. Preparaty yantarnoy i fumarovoy kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichnykh zabolevaniy. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii*. 2016;3:16-30. [in Russian].
50. Tretter L, Patocs A, Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1857(8):1086-1101. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.012.

ОЦІНКА ВПЛИВУ КАДМІЮ НА РОЗВИТОК КІСТКОВО-ХРЯЩОВОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА РОЛЬ СУКЦИНАТІВ В КОРЕКЦІЇ Cd-ІНДУКОВАНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ (огляд літератури)

Нефьодова О. О., Шевченко О. С., Гальперін О. І., Шевченко І. В., Башта І. Г., Баклунов В. В.

Резюме. Контамінація навколишнього середовища з кожним роком стає все більш серйозною проблемою для людства. Одними з найнебезпечніших, тривало діючих і стійких поллютантів є важкі метали, найбільш поширені техногенні асоціації яких представлені солями ртуті, кадмію та свинцю.

Однією з основних «мішеней» негативного впливу кадмію є кісткова тканина. Центральною ланкою патогенезу Cd-індукованої остеотоксичності вважають порушення балансу між процесами кісткового ремоделювання, регуляція якого відбувається під впливом системних і локальних чинників. При цьому системні фактори (кальцитріол, соматотропний гормон, інсулін, тиреоїдні гормони тощо) підтримують постійний обмін кальцію, фосфору, магнію з кістки в позаклітинну рідину і навпаки, а локальні (інсуліноподібний фактор росту, фактор росту фібробластів, простагландин E₂ тощо) є медіаторами відповіді на механічне навантаження.

Вважається, що непрямий механізм Cd-індукованої остеотоксичності опосередковується розвитком ниркової недостатності, асоційованої з посиленням ренальної екскреції кальцію та фосфору, пригніченням продукції активних метаболітів вітаміну D, а також ослабленням абсорбції кальцію в травному каналі. Прямий механізм передає безпосередній вплив токсиканта, що викликає порушення функціонування клітин кісткової тканини і спричиняє посилену резорбцію кістки та ослаблення її кальцифікації.

Провідним механізмом, який лежить в основі Cd-індукованої цитотоксичності, є окислювальний стрес. Сукцинати виявляють інгібуючу дію на перекисне окислення ліпідів у мітохондріях, гальмують ФАД-індукований перенос електронів до кисню в мітохондріальному дихальному комплексі II, що значно зменшує продукцію супероксиду та H₂O₂, та пригнічують генерацію АФК, порушуючи перенос електронів через комплекс II до пулу убіхінонів. Сприяючи відновленню балансу активності про- та антиоксидантних систем, пригніченню надмірного генерування АФК та ослабленню процесів ПОЛ, сукцинати потенційно можуть нівелювати або ж значно ослабити прояви Cd-індукованої токсичності.

Ключові слова: контамінація довкілля, кадмій, остеотоксичність, окислювальний стрес, сукцинати.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF CADMIUM ON THE DEVELOPMENT OF BONE AND CARTILAGINOUS PATHOLOGY AND THE ROLE OF SUCCINATES IN THE CORRECTION OF Cd-INDUCED CYTOTOXICITY (literature review)
Nefodova O. O., Shevchenko O. S., Halperin O. I., Shevchenko I. V., Bashta I. G., Baklunov V. V.

Abstract. Environmental contamination is becoming an increasingly serious problem for humanity every year. One of the most dangerous, long-acting and stable pollutants are heavy metals, the most common man-made associations of which are represented by salts of mercury, cadmium and lead.

One of the main "targets" of the negative effects of cadmium is bone tissue. The central link in the pathogenesis of Cd-induced osteotoxicity is considered to be an imbalance between the processes of bone remodeling, the regulation of which occurs under the influence of systemic and local factors. In this case, systemic factors (calcitriol, somatotrophic hormone, insulin, thyroid hormones, etc.) maintain a constant metabolism of calcium, phosphorus, magnesium from bone to extracellular fluid and vice versa, and local (insulin-like growth factor, fibroblast growth factor, prostaglandin E₂, etc.) are mediators of the response to mechanical stress.

It is believed that the indirect mechanism of Cd-induced osteotoxicity is mediated by the development of renal failure associated with increased renal excretion of calcium and phosphorus, inhibition of the production of active metabolites of vitamin D, and impaired absorption of calcium in the digestive tract. The direct mechanism involves the direct action of the toxicant, which causes dysfunction of bone cells and causes increased bone resorption and weakening of its calcification.

The leading mechanism underlying Cd-induced cytotoxicity is oxidative stress. Succinates have an inhibitory effect on lipid peroxidation in mitochondria, inhibit FAD-induced electron to oxygen transfer in mitochondrial respiratory complex II, which significantly reduces the production of superoxide and H₂O₂, and suppress the generation of ROS, disrupting the transfer of electrons through complex II to the ubiquinone pool. By helping to restore the balance of activity of pro- and antioxidant systems, inhibit the excessive generation of ROS and weaken the processes of LPO, succinates can potentially eliminate or significantly reduce the manifestations of Cd-induced toxicity.

Key words: environmental contamination, cadmium, osteotoxicity, oxidative stress, succinates.

Рецензент – проф. Проніна О. М.
Стаття надійшла 16.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-39-44

УДК 616.36-002:546.81+546.48:612.354]-036-091.8-092.18

Нефьодова О. О., Янушкевич К. С., Кушнарєва К. А., Колосова І. І.,
Великодна-Танасійчук О. В., Адегова Л. Я.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ, ГІСТОЛОГІЧНІ, ГІСТОХІМІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ, СПРИЧИНЕНОЇ ІНТОКСИКАЦІЄЮ СПОЛУКАМИ СВИНЦЮ І КАДМІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана на кафедрі клінічної анатомії, анатомії і оперативної хірургії ДДМУ в рамках НДР «Морфофункціональний стан органів та тканин під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № держреєстрації 0120U105219, термін виконання 2020-2023 рр.

Вступ. 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 [1-3].

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) [4].

На думку Г.Г. Онищенко і співавт., першочергової уваги заслуговують ті ВМ, 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, кобальт тощо [5]. Найбільший ризик для здоров'я представляють важкі метали та їхні сполуки, що відносяться до надзвичайно небезпечних і небезпечних хімічних речовин (1-й і 2-й клас небезпеки), зокрема, свинець (Pb) і кадмій (Cd) [6]. Ці токсиканти характеризуються значною поширеністю в об'єктах навколишнього середовища селищних територій і здатністю ушкоджувати організм при тривалому надходженні навіть в концентраціях, що не перевищують існуючі гігієнічні нормативи. Небезпека свинцю і кадмію визначається політропізмом їх негативного впливу: накопичуючись в організмі, вони мають здатність втручатися в метаболічні цикли, швидко змінювати свою хімічну форму при переході з одного середовища в інше, не піддаються біохімічному розкладу, вступають в численні хімічні реакції один з одним та з іншими хімічними сполуками, можуть обумовлювати дефіцит есенціальних елементів, витісняючи їх із зв'язку з білковими компонентами [5, 7], що може спричинити полісистемне залучення до патологічного процесу життєво важливих органів і систем з формуванням функціональних і органічних ушкоджень на органному, клітинному та молекулярному рівнях.