

**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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 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.

**Мета дослідження.** Провести аналіз та оцінку патофізіологічних, гістологічних і гістохімічних змін печінки, індукованих токсичним впливом сполук свинцю і кадмію, та визначити перспективні шляхи їх корекції і попередження за даними доступних літературних публікацій.

**Основна частина.** Прямий гепатотоксичний вплив, який притаманний свинцю, реалізується шляхом безпосередньої дії ксенобіотика на процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в тканині печінки [8-10]. Так, за умов хронічної свинцевої інтоксикації відбувається активація процесів ліпопероксидації з одночасним зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту, яке призводить до посилення процесів фрагментації ДНК. Такі відхилення супроводжуються також змінами біохімічних показників крові (збільшення концентрації загального білірубину, аланінамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази) [11].

Свинець-опосередкована печінкова гіперхолестеринемія пов'язана з активацією ферментів, які беруть участь в синтезі холестерину (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктаза, фарнезил-дифосфат синтаза, сквален-синтаза), з синхронним зниженням активності ензимів (7-альфа-гідроксилаза), які виявляють катаболічний вплив на холестерин [12].

В експериментальній роботі авторів A.A. Berrahal et al. було продемонстровано, що ступінь виразності функціональних та морфологічних змін в печінці при хронічній інтоксикації свинцем залежить від віку. Було показано, що у молодих тварин, які зазнали впливу токсиканта, в плазмі крові спостерігалось достовірно значиме збільшення концентрації аланінамінотрансферази та лужної фосфатази, що супроводжувалося одночасним зниженням рівня альбуміну у порівнянні з показниками групи тварин старшої вікової категорії [13].

Гепатотоксичну дію свинцю підтверджує й формування гістологічних і гістохімічних патологічних змін в тканині печінки. Як свідчать результати досліджень V.M. Jarrar et al., за умов хронічної Pb-індукованої інтоксикації у гепатоцитах виявляється значний ядерний поліморфізм, причому деякі зміни Pb-асоційованого плеоморфізму нагадують ті, які зазвичай спостерігаються при дисплазії печінки та її карциноматозних ураженнях. Апоптичні зміни гепатоцитів, як правило, супроводжуються набряком органел, особливо мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму і розривом лізосом з витоком лізосомальних гідролітичних ферментів, що викликає гідропічну дегенерацією цитоплазми як початкову ознаку некрозу клітин печінки [14, 15].

Хронічна інтоксикація свинцем викликає гіперплазію клітин Купфера, яка зазвичай корелює з рівнем ушкодження гепатоцитів, спричиненого токсикантом, та деякими авторами вважається наслідком підвищеної аутофагії в печінковій тканині, що допомагає усунути накопичений свинець і представляє захисний механізм детоксикації [14, 16]. Колективом дослідників, що були під керівництвом A. Negazu продемонстровано, що у тварин, які протягом 8 тижнів отримували 0,13% водний розчин ацетату свинцю, виявлялися зміни гепатоцитів у вигляді рясної лімфоцитарної інфільтрації, посиленого клітинного поліморфізму, пікнотичних ядер та ділянок клітин-

ного некрозу з явним помірним перипортальним фіброзом та вираженою вакуолярною дегенерацією, пов'язаною з суттєвим виснаженням вмісту глікогену. Ультраструктурне дослідження виявило мітохондріальний набряк, появу інтерстиціальних запальних клітин та розсіяних свинцевих електронно-щільних тіл включення. Науковці вважають, що такі Pb-індуковані патоморфологічні зміни тканини органу в подальшому можуть закономірно трансформуватися в цироз печінки [17].

Повідомляється, що свинець викликає виснаження вмісту глікогену в гепатоцитах, що може бути наслідком впливу токсиканта на всмоктування глюкози або ж на активність ферментів, що беруть участь у процесах глікогенезу або/та гліколізу [14, 17]. Хронічна інтоксикація свинцем спричиняє підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), насамперед, в каналікулярних мембранах гепатоцитів [11, 13, 14, 17]. На думку D.S. Aksu et al., таке зростання активності ЛФ може свідчити про необхідність перенесення іонів свинцю через клітинні мембрани, де фермент бере участь в абсорбції і трансмембранному транспорті електrolітів [18]. Крім того, показано, що наслідком хронічного впливу свинцю є збільшення активності  $\alpha$ -гліцерофосфатдегідрогенази ( $\alpha$ -ГФДГ), що, ймовірно, може вказувати на необхідність забезпечення субстратом мітохондріального ланцюга переносників за умов пригнічення мітохондріального  $\beta$ -окиснення при Pb-індукованому стресі [14, 17].

Розвиток кадмій-індукованої гепатоцелюлярної травми має багато спільних рис з формуванням Pb-асоційованої гепатотоксичності. Так, негативний вплив кадмію на гепатобіліарну систему також опосередковується, насамперед, утворенням зв'язків з SH-групами молекул мітохондріальних білкових структур та розвитком окислювального стресу, що спричиняє виснаження клітинного вмісту GSH. Крім того, кадмій конкурує з есенціальними металами (цинком Zn, селеном Se, міддю Cu та кальцієм Ca) [19], витісняючи їх з металомістких комплексів, викликаючи порушення метаболізму, пригнічення генерування енергії мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітин, впливає на системи відновлення ДНК та окислювально-відновний стан, змінює міжклітинну адгезію, індукуючи дисоціацію комплексу E-кадгерин/ $\beta$ -катенін [20, 21].

Негативний вплив кадмію на гепатобіліарний комплекс тісно пов'язаний із розвитком в печінці осередків запалення, що супроводжується інфільтрацією даного органу поліморфноядерними нейтрофілами, які, наряду з клітинами Купфера, вивільняють прозапальні субстанції та викликають розвиток некрозу. Так, дослідження T. Yamano et al., проведені ще на початку XXI століття, демонструють, що активовані клітини Купфера, вивільняючи ряд медіаторів запалення, згодом посилюють експресію молекул адгезії, які ініціюють каскад клітинних та гуморальних реакцій, що приводять до запалення та вторинних Cd-індукованих ушкоджень печінки [20, 22].

Особлива увага у розвитку Cd-асоційованої гепатотоксичності приділяється ролі фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Продемонстровано, що анти-TNF- $\alpha$  антитіла запобігають Cd-індукованій секреції білків гострої фази та експресії генів інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-8 (IL-8) у

клітинній лінії гепатоми людини HepG2. Більше того, TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  визнані індукторами продукції молекул адгезії, зокрема, міжклітинної молекули адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекули адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), E-селектину, P-селектину та  $\beta_2$ -інтегрину Mac-1 [23, 24].

Функціонування сигнальних систем для експресії генів прозапальних та адгезійних молекул забезпечують активні форми кисню, посилюючи активність ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) та активатора протеїну-1 (activator protein-1, AP-1). У відповідь на підвищення рівня прозапальних чинників у печінці посилюється продукція глікопротеїна гострої фази запалення – C-реактивного білка, вміст якого виявляє виразну позитивну кореляцію з рівнем сироваткового накопичення кадмію [20, 25, 26].

Як продемонстровано дослідженнями *in vitro* на гепатоцитах щурів, мишей та людини, важливу роль у гепатоксичності кадмію відіграє апоптоз, обумовлений, насамперед, взаємодією токсиканта з тіоловими групами в мітохондріях. У дослідженні на ізольованих мітохондріях печінки мишей було показано, що кадмій безпосередньо приводить до гальмування аденозиндифосфат-індукованого дихання, підвищує іонну проникність мембран мітохондрій, зменшує їх трансмембранний потенціал, спричиняє вивільнення цитохрому C та індукує активацію каспаз [27-29].

У людини Cd індукує апоптоз як опосередкованими каспазами, так і незалежними від неї шляхами. В клітинах печінки кадмій викликає активацію каспази-9 та каспази-3, ймовірно, через вивільнення цитохрому C із пошкоджених мітохондрій. Незалежний від каспази апоптоз може виникнути через Cd-опосередкований вплив на білок-супресор пухлини p53, оскільки Cd<sup>2+</sup> може заміщати Zn<sup>2+</sup> в структурі p53, тим самим компрометуючи відновлення p53-зумовленого ушкодження ДНК або зупинку клітинного циклу. Кадмій може також активувати Ca<sup>2+</sup>-залежну протеазу кальпаїн, яка відіграє важливу роль у розвитку ранніх стадій Cd-індукованого каспазонезалежного апоптозу в гепатоцитах [30, 31].

Основним морфологічним проявом для Cd-асоційованої гепатосоматичної травми вважають збільшення гепатосоматичного індексу і формування структурних патологічних змін в тканині печінки. Хронічна інтоксикація кадмієм викликає загальну гідропічну і локальну балонну дистрофію гепатоцитів, розвиток моноцелюлярних осередків некробіозу і некрозу клітин печінки з реактивною помірною інфільтрацією лімфоцитами і макрофагами, явища перипортального фіброзу і вакуолярної дегенерації, нерівномірне розширення просвіту синусоїдів та суттєве збільшення їх об'ємної щільності. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявляються зміни форми і набухання мітохондрій, а також ознаки їх біодеградації, зниження об'ємної щільності профілів гранулярної цитоплазматичної мережі, що супроводжувалося їх дегрануляцією, осередковою вакуолізацією, а також наявністю в цитоплазмі дрібних дифузних ліпідних включень [32-34].

Оскільки хронічна інтоксикація сполуками важких металів, зокрема, свинцю і кадмію, призводить до формування виражених функціональних і морфо-

логічних змін печінки, представляється актуальним пошук ефективних засобів профілактики і усунення їх гепатотоксичного впливу.

Наразі однією з пріоритетних галузей медичної науки є пошук і використання препаратів біометалів – біологічних антагоністів кадмію та свинцю, які б сприяли ослабленню негативного впливу зазначених токсикантів на організмі, клітинному та молекулярному рівнях. Натепер найбільш дослідженими і вивченими біометалами, яким притаманні антагоністичні властивості щодо кадмію і свинцю, є селен, магній, залізо і цинк [35-37].

Цинк – важливий мікроелемент, який відіграє ключову роль у протидії токсичній дії важких металів. Доклінічні дослідження виявили пряму конкуренцію між цинком і кадмієм за поглинання сарколемою [38]. Експериментальними роботами на мишах, рибах та хом'яках доведена роль мідно-цинкової супероксиддисмутази 1 (СОД1) та глутатіон-асоційованих ферментів у Zn-опосередкованому захисті від Cd-індукованої цитотоксичності. Показано, що СОД1 захищає клітини від апоптозу, інгібуючи активацію каспази-9 і вивільнення мітохондріального цитохрому C, а також ослаблюючи хронічний стрес ендоплазматичного ретикулула, а глутатіон, запобігаючи надходженню кадмію за рахунок зниження експресії його транспортера ZIP8, також сприяє захисту від окисного стресу, викликаного важкими металами, в т.ч. свинцем і кадмієм [39-40]. Потенційним механізмом Zn-опосередкованого захисту від Cd-індукованої цитотоксичності є конкуренція за систему іонних транспортерів [41]. Крім того, G. Jacquillet et al. продемонстрували, що кадмій індукує апоптоз шляхом активації каспази 3 в корковому шарі нирки, а цинк запобігає апоптозу та некрозу шляхом її інгібування [42].

Низкою досліджень продемонстрована протекторна дія магнію проти токсичної дії сполук кадмію і свинцю, яка пояснюється конкурентним антагонізмом між Cd<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> та Mg<sup>2+</sup> [43, 44]. Збільшення рівня Mg<sup>2+</sup> у просвіті дистального нефрона може перешкоджати поглинанню кадмію міжклітинним транспортом і збільшувати його виведення із сечею [45]. Крім того, N. Babaknejad et al. показали сприятливий вплив магнію на параметри окисного стресу в нирках щурів, які зазнали інтоксикації кадмієм, оскільки Mg<sup>2+</sup> є кофактором ферментів, що беруть участь у синтезі глутатіону, який є важливим клітинним антиоксидантом [46].

Цинк і залізо (Fe), які є одними з основних сквенджерів вільних радикалів, відіграють важливу роль у підтриманні прооксидантного та антиоксидантного статусу. Результати, отримані J. Obaiah et al., вказують на те, що Zn і Fe або їх комбінації зменшували індукований кадмієм окислювальний стрес у печінці та нирках щурів. Так, застосування цинку і заліза як поодиночки, так і в поєднанні пригнічували утворення малонового діальдегіду в печінці та нирках експериментальних тварин. При цьому максимальне зниження вмісту малонового діальдегіду спостерігалось в тканині печінки Cd-асоційованих щурів, у яких цинк і залізо до раціону додавали протягом 15 та 30 днів [47]. На підставі даних доступних літературних публікацій було висловлено припущення, що Zn і Fe підтримують біодоступність основних мікроелемен-

тів, відіграючи тим самим роль у витісненні кадмію з металомістких ділянок зв'язування ферментів. Також повідомлялося, що Zn і Fe забезпечують захист від Cd-індукованих змін як ниркової тканини, так і тканини печінки шляхом прямої чи опосередкованої індукції металотіонеїнів (MT), блокуючи окислювальну ланцюгову реакцію та пригнічуючи утворення продуктів ліпопероксидації [48-50]. Підвищення рівня металотіонеїнів в обох досліджуваних тканинах, ймовірно, зумовлювалося диференціальною експресією гена MT. При цьому комбіноване додавання до раціону Zn та Fe було більш ефективним у синтезі металотіонеїнів і ослабленні проявів Cd-індукованої цитотоксичності, ніж індивідуальне застосування зазначених мікроелементів [47].

**Висновки.** Хронічна інтоксикація свинцем і кадмієм спричиняє полісистемне залучення життєво

важливих органів і систем до розвитку патологічних процесів на органному, клітинному та молекулярному рівнях. Застосування препаратів біометалів – біологічних антагоністів кадмію та свинцю сприяє попередженню, ослабленню чи усуненню Pb/Cd-індукованих несприятливих специфічних і неспецифічних ефектів за рахунок прямої та опосередкованої індукції металотіонеїнів, активації системи антиоксидантного захисту та зменшення генерації активних форм кисню.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на вищевикладене, аналіз та оцінка морфологічних змін печінки щура при ізольованому впливі ацетату свинцю та його комбінацій з сукцинатами заліза та цинку є актуальним завданням сучасної експериментальної медицини.

### Література

- Boichuk YuD. Zahalna teoriia zdorovia ta zdoroviazberzhennia: kolektyvna monohrafiia. Kharkiv: Vyd. Rozhko S.H.; 2017. 488 s. [in Ukrainian].
- Koshel Alu. Vplyv navkolyshnoho seredovyschha na zdorovia liudyny. V: Tytarenko VP, Khlopov AM, redactory. Zbirnyk nauk. prats Vseuk. nauk.-prakt. konf., prysviachenoi Vsesvitnomu Dniu tsyvilnoi oborony ta Vsesvitnomu Dniu okhorony pratsi Bezpeka zhyttia i diialnosti liudyny: teoriia ta praktyka; 2019 Kvit 25-26; Poltava. Poltava: PNU; 2019. s. 477-84. [in Ukrainian].
- Golikov RA, Surzhikov DV, Kislitsyina VV, Shtayger VA. Vliyanie zagryazneniya okruzhayushey sredy na zdorove naseleniya (obzor literatury). Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2017;5:20-31. [in Russian].
- United States Environmental Protection Agency. Chemicals and Toxics Topics [Internet]. USA: EPA; 2021 [updated 2021 Apr 29]. Available from: <https://www.epa.gov/environmental-topics/chemicals-and-toxics-topics>.
- Onischenko GG, redactor. Gigienicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorovya pri vneshnesredovoy ekspozitsii himicheskikh faktorov. Perm: Knizhnyiy format; 2011. 532 s. [in Russian].
- Mezhgosudarstvennaya sistema standartizatsii. Vrednyie veschestva. Klassifikatsiya i obschie trebovaniya bezopasnosti. GOST 12.1.007-76 [Internet]. Moskva: IPK Izdatel'stvo standartov; 2011 [updated 2011 Trav 31]. Dostupno: [www.tehlit.ru](http://www.tehlit.ru). [in Russian].
- Skugoreva SG, Ashihmina TYa, Fokina AI, Lyalina EI. Himicheskie osnovy toksicheskogo deystviya tyazhYolyih metallov (obzor). Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya. 2016;1:4-13. [in Russian].
- Amin I, Hussain I, Rehman MU, Mir BA, Ganaie SA, Ahmad SB, et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats. Jour Food Biochem. 2021;45(3):e13241.
- Fan Y, Zhao X, Yu J, Xie J, Li C, Liu D, et al. Lead-induced oxidative damage in rats/mice: A meta-analysis. Jour Trace Elem Med Biol. 2020;58:126443
- González Rendón ES, Cano GG, Alcaraz-Zubeldia M, Garibay-Huarte T, Fortoul TI. Lead inhalation and hepatic damage: Morphological and functional evaluation in mice. Toxicol Ind Health. 2018;34(2):128-38.
- Eluwole OA. Lead-Induced Hepatorenal Injury: Ameliorative and Protective Antidotes. J Pharma Care Health Sys. 2020;7(221):1-5.
- Kojima M, Masui T, Nemoto K, Degawa M. Lead nitrate-induced development of hypercholesterolemia in rats: sterol-independent gene regulation of hepatic enzymes responsible for cholesterol homeostasis. Toxicol Lett. 2004;154(1.2):35-44.
- Berrahal AA, Lasram M, El Elj N, Kerkeni A, Gharbi N, El-Fazaa S. Effect of age-dependent exposure to lead on hepatotoxicity and nephrotoxicity in male rats. Environ Toxicol. 2011;26(1):68-78.
- Jarrar BM, Taib NT. Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity. Saudi J Biol Sci. 2012;19(2): 203-10.
- Aleksiihuk V, Omelchuk S, Sokurenko L, Kaminsky R, Kovalchuk O, Chaikovskiy Y. The influence of lead nanoparticles on the morpho-functional changes of rat liver during the postexposure period. Microsc Res Tech. 2018;81(7):781-8.
- Mohammed GM, Sedky A, Elsayy H. A Study of the Modulating Action of Quercetin on Biochemical and Histological Alterations Induced by Lead Exposure in the Liver and Kidney of Rats. Chin J Physiol. 2017;60(3):183-90.
- Hegazy A, Fouad U. Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. Forensic Medicine and Anatomy Research. 2014;2:70-9.
- Aksu DS, Sağlam YS, Yildirim S, Aksu T. Effect of pomegranate (Punica granatum L.) juice on kidney, liver, heart and testis histopathological changes, and the tissues lipid peroxidation and antioxidant status in lead acetate-treated rats. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2017;63(10): 33-42.
- 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.
- Arroyo VS, Flores KM, Ortiz LB, Gómez-Quiroz LE, Gutiérrez-Ruiz MC. Liver and Cadmium Toxicity. J Drug Metab Toxicol. 2012;5:1-7.
- Ponce E, Louie MC, Sevigny MB. Acute and chronic cadmium exposure promotes E-cadherin degradation in MCF7 breast cancer cells. Mol Carcinog. 2015;54(10):1014-25.
- 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.
- Mousa A. Expression of adhesion molecules during cadmium hepatotoxicity. Life Sci. 2004;75(1):93-105.
- Hao R, Ge J, Ren Y, Song X, Jiang Y, Sun-Waterhouse D, et al. Caffeic acid phenethyl ester mitigates cadmium-induced hepatotoxicity in mice: Role of miR-182-5p/TLR4 axis. Ecotoxicol Environ Saf. 2021;207:111578.
- 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.
- Salama SA, Arab HH, Hassan MH, Al Robaian MM, Maghrabi IA. Cadmium-induced hepatocellular injury: Modulatory effects of  $\gamma$ -glutamyl cysteine on the biomarkers of inflammation, DNA damage, and apoptotic cell death. J Trace Elem Med Biol. 2019;52:74-82.
- Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. Oxidative stress and Ca(2+) signals involved on cadmium-induced apoptosis in rat hepatocyte. Biol Trace Elem Res. 2014;161(2):180-9.
- Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA. Influence of silica nanoparticles on cadmium-induced cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis in human liver HepG2 cells. Environ Toxicol. 2020;35(5):599-608.
- Zhang S, Che L, He C, Huang J, Guo N, Shi J, et al. Drp1 and RB interaction to mediate mitochondria-dependent necroptosis induced by cadmium in hepatocytes. Cell Death Dis. 2019;10(7):523.

30. Thévenod F, Lee WK. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Arch Toxicol.* 2013;87(10):1743-86.
31. 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.* 2015;16:41.
32. 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.
33. Salomeina NV, Mashak SV, Dyakon VV, Kolmakova OA, Ohotina AA. Morfologicheskie izmeneniya pecheni beremennykh kryis pri vvedenii razlichnykh doz kadmiya. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;3:92. [in Russian].
34. Elyasin PA, Zalavina SV, Mashak AN, Ravilova YuR, Pervoykin DM, Nadeev AP, et al. Klassicheskaya dolka pecheni kak model issledovaniya vozdeystviya subtoksichnykh doz kadmiya. *Ekologiya cheloveka.* 2018;1:47-52. [in Russian].
35. Binte Hossain KF, Rahman MM, Sikder MT, Saito T, Hosokawa T, Kurasaki M. Inhibitory effects of selenium on cadmium-induced cytotoxicity in PC12 cells via regulating oxidative stress and apoptosis. *Food Chem Toxicol.* 2018;114:180-9.
36. Wani AL, Ahmad A, Shadab GG, Usmani JA. Possible role of zinc in diminishing lead-related occupational stress-a zinc nutrition concern. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(9):8682-91.
37. Shatorna VF, Nefodova OO, Harets VI, Halperin OI, Deforz HV, Hruz VV, et al. Eksperymentalne vyznachennia vplyvu tsytrativ metaliv na embriotoksychnist solei kadmiu v embriohenezi shchura. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2019;2:210-4. [in Ukrainian].
38. Yu HT, Zhen J, Leng JY, Cai L, Ji HL, Keller BB. Zinc as a countermeasure for cadmium toxicity. *Acta Pharmacol Sin.* 2021;42(3):340-6.
39. Homma K, Fujisawa T, Tsuburaya N, Yamaguchi N, Kadowaki H, Takeda K, et al. SOD1 as a molecular switch for initiating the homeostatic ER stress response under zinc deficiency. *Mol Cell.* 2013;52(1):75-86.
40. Aiba I, Hossain A, Kuo MT. Elevated GSH level increases cadmium resistance through down-regulation of Sp1-dependent expression of the cadmium transporter ZIP8. *Mol Pharmacol.* 2008;74(3):823-33.
41. Jihen el H, Fatima H, Nouha A, Baati T, Imed M, Abdelhamid K. Cadmium retention increase: a probable key mechanism of the protective effect of zinc on cadmium-induced toxicity in the kidney. *Toxicol Lett.* 2010;196(2):104-9.
42. Jacquillet G, Barbier O, Cougnon M, Tauc M, Namorado MC, Martin D, et al. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(1):127-37.
43. Adamczyk-Szabela D, Lisowska K, Romanowska-Duda Z, Wolf WM. Combined cadmium-zinc interactions alter manganese, lead, copper uptake by *Melissa officinalis*. *Sci Rep.* 2020;10(1):1675.
44. Li B, Wang X, Qi X, Huang L, Ye Z. Identification of rice cultivars with low brown rice mixed cadmium and lead contents and their interactions with the micronutrients iron, zinc, nickel and manganese. *J Environ Sci (China).* 2012;24(10):1790-8.
45. Grosicki A. Influence of Magnesium on the Deposition of Cadmium in Rats. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy.* 2012;56(4):591-4.
46. Babaknejad N, Moshtaghie AA, Nayeri H, Hani M, Bahrami S. Protective Role of Zinc and Magnesium against Cadmium Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. *Biol Trace Elem Res.* 2016;174(1):112-20.
47. Obaijah J, Usha Rani A. Mitigating role of zinc and iron against cadmium induced toxicity in liver and kidney of male albino rat: A study with reference to metallothionein quantification. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014;6(9):411-7.
48. Qiang W, Huang Y, Wan Z, Zhou B. Metal-metal interaction mediates the iron induction of *Drosophila MtnB*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;487(3):646-52.
49. Adi PJ, Burra SP, Vataparti AR, Matcha B. Calcium, zinc and vitamin E ameliorate cadmium-induced renal oxidative damage in albino Wistar rats. *Toxicol Rep.* 2016;3:591-7.
50. 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.

### **ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ, ГІСТОЛОГІЧНІ, ГІСТОХІМІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ, СПРИЧИНЕНОЇ ІНТОКСИКАЦІЄЮ СПОЛУКАМИ СВИНЦЮ І КАДМІЮ (огляд літератури)**

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

**Резюме.** Важливою науковою проблемою 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, а також постійно діючим фактором. Пріоритетними забруднювачами навколишнього середовища, зазначеними в «Переліку контрольованих токсичних субстанцій» Агентства з охорони навколишнього середовища США (*United States Environmental Protection Agency, US EPA*), вважаються важкі метали, зокрема, сполуки свинцю і кадмію. Однією з основних «мішеней» Pb/Cd-індукованої токсичності є тканина печінки. Центральною ланкою прямого гепатотоксичного впливу свинцю і кадмію вважається активація процесів ліпопероксидації з одночасним зниженням активності ферментів антиоксидантного захисту, що супроводжується змінами біохімічних показників крові – збільшенням концентрації загального білірубину, аланінамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази і лужної фосфатази. Крім того, зазначені токсиканти конкурують з есенціальними металами (цинком, селеном, міддю), витісняючи їх з металомістких комплексів, викликають порушення метаболізму, пригнічення генерування енергії мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітин, впливають на системи відновлення ДНК та змінюють міжклітинну адгезію.

Патоморфологічним свідченням наявності Pb/Cd-асоційованої гепатоцелюлярної травми вважають загальну гідропічну і локальну балонну дистрофію гепатоцитів, розвиток моноцелюлярних осередків некробіозу і некрозу клітин печінки з реактивною інфільтрацією лімфоцитами і макрофагами, явищ перипортального фіброзу і вакуолярної дегенерації, нерівномірне розширення просвіту синусоїдів та суттєве збільшення їх об'ємної щільності. Перспективним напрямком корекції проявів Pb/Cd-індукованої гепатотоксичності є пошук та застосування біологічних антагоністів кадмію та свинцю, які викликають активацію системи антиоксидантного захисту та зменшення генерації активних форм кисню, конкурують з токсикантами за систему іонних транспортерів, а також сприяють прямій та опосередкованій індукції металотіонеїнів. Застосування препаратів біометалів (цинку, заліза, магнію) попереджує, ослабляє або ж повністю усуває розвиток Pb/Cd-індукованих несприятливих специфічних і неспецифічних ефектів на органному, клітинному та молекулярно-му рівнях.

**Ключові слова:** середовище проживання, кадмій, свинець, гепатотоксичність, АФК, металотіонеїни, біометали.

### PATHOPHYSIOLOGICAL, HISTOLOGICAL, HISTOCHEMICAL AND CLINICAL ASPECTS OF HEPATOTOXICITY CAUSED BY INTOXICATION OF LEAD AND CADMIUM COMPOUNDS (literature review)

Nefodova O. O., Yanushkevych K. S., Kushnaryova K. A.,  
Kolossova I. I., Velykodna-Tanasiychuk O. V., Adegova L. Y.

**Abstract.** The important scientific problem of modern science is the issue of abilities and mechanisms of regulating the public health by influencing the environment, which contamination has become a global, stable and permanent factor, regardless today's development of science and technology. Some heavy metals, particularly lead and cadmium, are considered to be the main pollutants. They are mentioned in the «List of Controlled Toxic Substances» of the United States Environmental Protection Agency (US EPA). One of the main "targets" of Pb/Cd-induced toxicity is liver tissue. The central chain in the direct hepatotoxic effects of lead and cadmium is the activation of lipoperoxidation processes with a simultaneous activity decrease of antioxidant enzymes, accompanied by changes in biochemical profile – increased levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase. In addition, these toxicants compete with essential metals (zinc, selenium, copper), displacing them from metal-containing complexes, cause metabolic disorders, inhibition of energy generation by mitochondria and reduce the energy potential of cells. They also impact DNA repair systems and intercellular adhesion. Pathomorphological evidence of Pb/Cd-induced hepatocellular injury is considered to be general hydropic and local balloon dystrophy of hepatocytes, development of monocellular foci of necrobiosis and necrosis of liver cells with reactive infiltration with lymphocytes and macrophages, development of periportal fibrosis and vacuolar degeneration, inequitable dilation of the sinusoids and a significant increase in their bulk density. A promising area for the correction of Pb/Cd-induced hepatotoxicity is the search and use of biological antagonists of cadmium and lead, which cause activation of the antioxidant defense system and reduce the generation of reactive oxygen species, compete with toxicants for the system of ion transporters, and also promote direct and indirect induction of metallothioneins. The use of biometals (zinc, iron, magnesium) prevents, reduces or completely eliminates the Pb/Cd-induced specific and nonspecific effects on the organ, cellular and molecular levels.

**Key words:** environment, cadmium, lead, hepatotoxicity, ROS, metallothioneins, biometals.

Рецензент – проф. Проніна О. М.  
Стаття надійшла 07.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-2-160-44-48

УДК 546.48:612.014.46:66.094.1:616-092(048.8)

<sup>1,2</sup>Островська С. С., <sup>2</sup>Писаревська І. А., <sup>2</sup>Дєєв В. В., <sup>2</sup>Баклунов В. В.,

<sup>1</sup>Стрижак О. В., <sup>2</sup>Кравченко М. К., <sup>2</sup>Великодна О. В.

### ІНДУКЦІЯ ОКИСНОГО СТРЕСУ ЯК ЕЛЕМЕНТ ТОКСИЧНОСТІ КАДМІУ

<sup>1</sup>Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро)

<sup>2</sup>Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини (м. Дніпро)

s.ostr2018@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», номер державної реєстрації 0111U009598.

Кадмій (Cd) – важкий метал, ксенобіотик, представляє серйозну проблему для суспільної охорони здоров'я через його кумулятивну токсичність, механізми якої широко вивчаються в останні десятиліття [1, 2], хоча шкідливий вплив Cd на здоров'я було вперше описано ще в середині 19 століття [3]. Забруднені Cd сільськогосподарські угіддя і продукти харчування є головним джерелом попадання його сполук у харчові ланцюги [4]. Екологічний вплив антропогенного викиду Cd підкреслюється підвищеним накопиченням металу в верхньому шарі ґрунту і забрудненням морських і наземних екосистем. Потік і накопичення Cd в цих середовищах збільшили швидкість його надходження в харчовий ланцюжок, при цьому споживання їжі є основним шляхом надходження Cd в організм людини (10-26 мкг/день зі значною біоаккумуляцією (0,6-1,3 мкг/день) [5].

Крім того, значним джерелом хронічного впливу Cd є звичне паління тютюну [6]. Після усмокування

Cd ефективно утримується в організмі людини, де він накопичується протягом усього життя з періодом напіврозпаду 25-30 років [7]. Після гострої інтоксикації Cd уражає легені, печінку, нирки, яєчки тощо і викликає нефротоксичність, імунотоксичність, кардіотоксичність, при хронічному впливі – остеотоксичність. Більш того, Cd зв'язаний з розвитком раку і був класифікований Міжнародним агентством по дослідженню раку (IARC) як канцероген для людини категорії I [8]. Відомо, що навіть невелика кількість Cd може привести до значного ушкодження печінки [9], оскільки цей орган, крім нирок, є основним місцем його накопичення в організмі протягом всього життя і критичною мішенню для його токсичності [10]. Cd поряд зі змінами метаболізму заліза, викликає гемоліз еритроцитів і ниркову анемію, пригнічуючи вироблення еритропоєтину за рахунок прямого руйнування кліток у нирках, продукуючих цей гормон [11]. Виявлено, що вплив 0,6 мг/л Cd через питну воду порушує нейрогенез субвентрикулярної зони (СВЗ) і нюхової цибулини (НЦ) мозку в дорослих мишей лінії С57BL/6. Оскільки нейрогенез СВЗ і НЦ зв'язаний з нюхом, дефекти нюхової пам'яті, викликані Cd, є наслідком інгібування їхнього нейрогенезу [12]. Однак донедавна мало що було відомо про механізми, які викликають політропний токсичний ефект Cd. Прямі