

HYPERPRODUCTION OF ACTIVE OXYGEN FORMS AS THE MAIN MECHANISM OF CADMIUM TOXICITY (review of foreign literature)

European Medical University (Dnipro, Ukraine)

s.ostr2018@gmail.com

The influence of environmental factors on the population's health is a biological, medical and social problem that is constantly in the field of view of scientists worldwide. The literature review is devoted to identifying the main mechanisms of the toxic effect of cadmium (Cd) on living organisms. Despite the presence of antioxidant protection in the body (enzymes, proteins, vitamins), toxicants, including heavy metals such as cadmium (Cd), induce hyperproduction of reactive oxygen species (ROS), which leads to a failure of the antioxidant system and is accompanied by the development oxidative stress (OS). Cd generates OS due to damage to electron transport chains in mitochondria, increasing the activity of nitrogen oxides and the concentration of redox metals, due to which the production of ROS increases, which increases the formation of radical hydroxyls. ROS cause oxidative damage to essential macromolecules, proteins, DNA, lipids, and phospholipid cell membranes. Cd-induced OS disrupts oxidative phosphorylation, which reduces the energy potential of cells, and damage to the antioxidant system changes the enzyme topography underlying its catalytic function. OS has been described as one of the causes of cadmium-induced pathologies such as nephrotoxicity, hepatotoxicity and cancer. One of the environmental sources of the negative impact of cadmium on the population is tobacco, which affects the state of organs and bone tissue and contributes to the emergence of pathological changes. The literature review shows that the primary mechanism of cadmium toxicity is the hyperproduction of ROS with a cascading effect on essential chains of biochemical reactions and genetic processes, which changes the structure and functions of proteins and contributes to the emergence of various diseases.

Key words: cadmium, reactive oxygen species, oxidative stress, organ pathology.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the scientific topic of the Department of Medical Biology: "Development and morphofunctional state of organs and tissues of experimental animals and humans in normal, ontogeny under the influence of external factors" (state registration number 0111U009598).

Introduction.

Environmental pollution by production waste is directly related to the state of health of the population, and toxic metals play a special role in this. One of them is Cd, as it is widely used in various industries and, at one time, it was considered a metal of the future in connection with the development of microtechnology [1]. Research in recent years has shown that this metal has high toxicity for living beings and is one of the most common in the environment. Interest in it is constantly growing in connection with the role of cadmium in the occurrence of various human diseases [2, 3]. The long half-life of 15-20 years and slow elimination from the body make Cd a cumulative toxin, so its previous exposure leads to harmful consequences during the subsequent life of people [4, 5].

The aim of the study.

Analysis of modern foreign research to identify the primary mechanism of cadmium toxicity.

Research results and their discussion.

The primary sources of cadmium entering the human body are water, food and polluted air. However, tobacco use is another environmental source of cadmium exposure to the population [6]. The effects of cadmium in cigarette smoking may vary depending on the type of cigarette. One cigarette contains 1-2 mcg of cadmium, and a person who smokes 20 cigarettes daily absorbs 1-2 mcg of this metal. About 10% is inhaled with a 40-50% absorption rate in the lungs. Its inhalation is

associated with chronic lung diseases and the development of lung cancer. A significant increase in cadmium was found in the serum and urine of smokers. There was also an increase in the percentage of people with bone pain in smokers compared to non-smokers (95% vs. 37.7%). Smoking causes cadmium accumulation in the body since tobacco plants accumulate it in high concentrations, especially in the leaves [7]. It is noted that long-term exposure to cadmium can have an osteotoxic effect, leading to bone loss, and inhalation of vapours can lead to death [8].

Cd generates oxidative stress (OS) through indirect mechanisms by which it increases the accumulation of reactive oxygen species (ROS) by damaging electron transport chains in mitochondria, increasing the activity of nitrogen oxides (N₂O, NO) and the concentration of redox metals, e.g. iron Fe²⁺. Cd replaces Fe³⁺ in the structure of some cytoplasmic and membrane proteins, such as ferritin and apoferritin, causing an increase in the concentration of the free Fe³⁺ ion. Being an active redox metal, Fe³⁺ participates in the Fenton reaction, causing an increase in the production of ROS, which enhances the formation of radical hydroxyls. Furthermore, Cd can disrupt the function of NADPH oxidase, which leads to the formation of an additional source of ROS. At the same time, ROS cause oxidative damage to essential macromolecules, primarily proteins, DNA, lipids and phospholipids of cell membranes. In addition, by reducing the potential of mitochondrial membranes, Cd disrupts the process of oxidative phosphorylation and ATP synthesis [9].

Another important mechanism by which Cd generates OS is the reduction of antioxidant defences, achieved through direct and indirect interactions. The concentration of glutathione (GSH) and the activity of the antioxidant enzymes GSH-reductase and GSH-peroxidase during the development of OS show a general ten-

endency to decrease [10]. At the same time, glutathione reduction occurs due to cadmium's affinity to the thiol group of GSH. A further glutathione deficiency causes changes in the redox state, contributing to the prolongation and strengthening of OS. Cd also negatively affects the activity of other antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx). Damage to these enzymes by cadmium is because it can change the enzymatic topography underlying their catalytic function, replace the metals that are part of their active centres or deplete the co-factors necessary for their functioning [11]. In addition, Cd indirectly reduces the concentration of antioxidant enzymes by changing the expression of Nrf2, the main switch of the cellular defence system, the activation of which leads to an increase in the synthesis of cell protective enzymes [12, 13, 14].

The critical role of ROS in a healthy body is prominent – they control several processes, such as inflammation, proliferation and death (apoptosis) of cells. ROS are oxygen-containing products and are formed during the cellular oxidative metabolism of mitochondria, including superoxide anion (O_2^-), hydroxyl radical ($OH^\cdot$), hydrogen peroxide (H_2O_2) and nitric oxide (NO). Despite the presence of antioxidant protection (enzymes, proteins and vitamins), the hyperproduction of ROS caused by cadmium leads to a failure of the antioxidant system. OS preservation is accompanied by oxidative damage, which is understood as damage to the chemical structures (oxidative modifications) of nucleic acids, proteins, lipids, and carbohydrates [15, 16]. A key role in these processes is played by cadmium-induced dysfunction of mitochondria, which are the first intracellular targets. The molecular mechanisms underlying mitochondrial dysfunction lead to stunted growth and development, abnormal physiological and biochemical changes, excessive gene expression, altered behaviour, and a series of toxic effects, including reduced metabolism. Along with generating an increased amount of ROS, Cd changes the permeability of mitochondrial membranes and the structure and function of antioxidant enzymes, inhibiting their activity. Disruption of the mitochondrial communication network by cadmium is a key event in many human diseases, including ageing, cancer, immune response, impaired apoptosis, and metabolic disorders [17]. Damage to mitochondria and an increase in the level of ROS are accompanied by a decrease in ATP production, which disrupts the energy balance in cells [15, 18, 19, 20]. Absorbed Cd binds to metallothionein proteins with high affinity, but cellular toxicity is caused by that which is not associated with it [21]. Free Cd can affect various cell organelles and cause mitochondrial dysfunction, cell death, apoptosis, and necrosis [22].

They studied the levels of cadmium in the tissues of dead people exposed to it for ten years. The lowest accumulation was in the brain ($0.02 \mu\text{g/g}$). High concentrations were found in the kidneys ($16.0 \mu\text{g/g}$) and liver ($1.5 \mu\text{g/g}$) since this metal is mainly distributed in these organs [23]. The liver and kidneys are susceptible to its toxic effects. It may be due to the ability of these tissues to synthesize metallothioneins, which are Cd-induced proteins that protect the cell by strongly binding toxic cadmium ions. However, strongly increased levels of cadmium lead to an increase in the free state of the metal, which determines its toxicity [24]. The kidneys

easily absorb Cd bound to metallothioneins, but this complex can be very toxic to the kidneys. Involvement in chronic nephrotoxicity occurs when Cd becomes able to mimic the function and behaviour of other metals (calcium, iron, copper, zinc, molybdenum, etc.). For example, like zinc, Cd binds to albumin in blood plasma, disrupting the homeostasis of calcium, zinc, and iron [25, 26].

Osteoporosis and bone fracture are often seen as a result of cadmium toxicity. A comparative study of residents of a cadmium-contaminated area with a control population showed a link between osteoporosis and a high level of cadmium absorption. Similar trends were observed in men and women, but the changes were more significant in the female population [27]. Osteotoxic effects are also associated with a decrease in the level of serum parathyroid hormone at a high body load with cadmium, which, in turn, causes the release of calcium from bone tissue, that is, the relationship between osteoporosis and the amount of cadmium in the body is revealed [28]. The concentration of this metal in urine is used to assess toxic exposure. A relationship between the prevalence of renal dysfunction and lung function deficiency with urinary cadmium levels has also been reported. There is a dose-response relationship, with urinary beta-2-microglobulin being considered a valuable marker of tubular proteinuria, particularly in assessing cadmium-induced nephrotoxicity [29].

Cd interferes with essential biometals such as zinc, magnesium, selenium, calcium and iron, altering their homeostasis and disrupting biological functions. The absorption of this metal in the gastrointestinal tract is determined by the content of these essential elements in the diet, as well as vitamins, polyphenols, antioxidants and other active biomolecules that constitute the main antioxidant barrier. Increased consumption of some bi-elements can prevent the absorption and toxic effects of cadmium; at the same time, the deficiency of some of these biologically active substances can increase gastrointestinal absorption and its accumulation in the body [30].

RNAs are more susceptible to oxidative damage than DNA and proteins [31]. Matrix RNAs in OS are not able to be translated correctly, which leads to a violation of protein synthesis and its subsequent functions [32]. Oxidative modification of ribosomal RNA is present in Alzheimer's disease [33].

Exposure to cancer cells of cadmium and its compounds is associated with developing more malignant phenotypes, thereby promoting tumour progression [34, 35]. Therefore, the International Agency for Research on Cancer has classified it as a group 1 human carcinogen [36]. Thus, the main carcinogenic mechanisms induced by cadmium include initiating inflammatory processes, hyperproduction of ROS, OS, disruption of apoptosis, DNA damage, decreased ability to repair DNA, changes in gene expression, cell proliferation, and aberrant DNA methylation. Cadmium-induced OS promotes tumorigenesis through mutagenesis and cell cycle effects. A functional DNA repair system eliminates errors caused by altered metabolism and environmental carcinogens; however, inadequate repair mechanisms allow the accumulation of damaged DNA, contributing to cancer development. Cd can inhibit DNA repair, including the excision of nucleotides and nitrogenous bases. The loss of the DNA repair mechanism leads to

the accumulation of cells with damaged DNA, which after cell division, causes oncogenic mutations [37].

Conclusions.

The primary mechanism of cadmium toxicity is the hyperproduction of reactive oxygen species, which causes the oxidation of biomolecules, which leads to disruption of energy metabolism, DNA damage, reduced ability to repair it, changes in gene expression, cell proliferation, apoptosis disorders, as well as changes in the

work of other metals, which leads to osteoporosis, malignant neoplasms and other diseases.

Prospects for further research.

It is finding methods to remove and neutralize cadmium in the environment and current and emerging mitigation measures that can reduce exposure to cadmium entering the body through the respiratory and digestive systems.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-82-88

УДК 612.22:546.48:616-099-008,9(048.8)

Островська С. С., Бурега І. Ю., Письменецька І. Ю.,
Коновалова О. С., Ковтуненко Р. В., Чобіток Л. О.

ГІПЕРПРОДУКЦІЯ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ЯК ОСНОВНИЙ МЕХАНІЗМ РЕАЛІЗАЦІЇ ТОКСИЧНОСТІ КАДМІЮ (огляд іноземної літератури)

Європейський медичний університет (м. Дніпро, Україна)

s.ostr2018@gmail.com

Вплив факторів навколишнього середовища на здоров'я населення є біологічною, медичною і соціальною проблемою, яка постійно знаходиться в полі зору науковців всього світу. Огляд літератури присвячений виявленню основних механізмів токсичної дії кадмію (Cd) на живі організми. Незважаючи на наявність антиоксидантного захисту в організмі (ферментів, білків, вітамінів), токсиканти, у тому числі, важкі метали, такі як кадмій (Cd), індують гіперпродукцію активних форм кисню (АФК), що призводить до збою в антиоксидантній системі та супроводжується розвитком окисного стресу (ОС). Cd генерує ОС через пошкодження електронно-транспортних ланцюгів у мітохондріях, підвищує активність оксидів азоту та концентрацію окисно-відновних металів, завдяки яким збільшується продукція АФК, що посилює утворення радикальних гідроксилів. АФК викликають окисне пошкодження важливих макромолекул, білків, ДНК, ліпідів та фосфоліпідних клітинних мембран. Cd-індукований ОС порушує окисне фосфорилування, що зменшує енергетичний потенціал клітин, а ушкодження антиоксидантної системи змінює ферментну топографію, що лежить в основі її каталітичної функції. ОС був описаний як одна з причин патологій, викликаних кадмієм, таких як нефротоксичність, гепатотоксичність та рак. Одним з екологічних джерел негативного впливу кадмію на населення є вживання тютюну, що впливає на стан органів, кісткової тканини та сприяє виникненню патологічних змін. В огляді літератури показано, що основним механізмом токсичності кадмію є гіперпродукція АФК з каскадним впливом на важливі ланцюги біохімічних реакцій та генетичних процесів, що змінює структуру та функції білків і сприяє виникненню різних захворювань.

Ключові слова: кадмій, активні форми кисню, окисний стрес, патологія органів.

Зв'язок публікації із 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» (№ держреєстрації 0111U009598).

Вступ.

Забруднення довкілля відходами виробництва безпосередньо пов'язано зі станом здоров'я населення і особливу роль цьому відіграють токсичні метали. Одним з них є Cd, оскільки він широко застосовується в різних галузях промисловості і, свого часу, його вважали металом майбутнього у зв'язку з розвитком мікротехнологій [1]. Дослідження останніх років показали, що цей метал має високу токсичність для живих істот і є одним з найпоширеніших у навколишньому середовищі. Інтерес до нього постійно зростає у зв'язку з роллю кадмію у виникненні різних хвороб людини [2, 3]. Тривалий період напіврозпаду, що становить 15-20 років, і повільне виведення з організму, роблять Cd кумулятивним токсином, тому попередній його вплив призводить до згубних наслідків протягом наступного життя людей [4, 5].

Мета дослідження.

Аналіз сучасних зарубіжних досліджень по виявленню основного механізму реалізації токсичності кадмію.

Результати дослідження та їх обговорення.

Головними джерелами надходження кадмію до організму людини є вода, продукти харчування та забруднене повітря. Проте ще одним екологічним джерелом впливу кадмію на населення є вживання тютюну [6]. Дія кадмію під час куріння сигарет може відрізнятися залежно від типу сигарет. Одна сигарета містить 1-2 мкг кадмію, і людина, яка викурює 20 сигарет на день, поглинає 1-2 мкг цього металу. Близько 10% вдихається зі швидкістю абсорбції 40-50% у легенях. Його вдихання пов'язане з хронічними захворюваннями легень, а також розвитком раку легень. Виявлено значне підвищення кадмію у сироватці та сечі курців. Спостерігалось також збільшення відсотка людей з болями в кістках у курців в порівнянні з некурцями (95% проти 37,7%). Куріння викликає накопичення в організмі кадмію, оскільки тютюнові рослини акумулюють його у високіх концентраціях, особливо у листях [7]. Зазначено, що тривалий вплив кадмію може мати остеотоксич-

ний ефект, що призводить до втрати кісткової тканини, а вдихання парів може призвести до смерті [8].

Cd генерує окисний стрес (ОС) через непрямі механізми, за допомогою яких збільшує накопичення активних форм кисню (АФК), шляхом пошкодження електронно-транспортних ланцюгів у мітохондріях, підвищуючи активність оксидів азоту (N_2O , NO) та концентрацію окисно-відновних металів, наприклад, заліза Fe^{2+} . Cd замінює Fe^{3+} у структурі деяких цитоплазматичних та мембранних білків, таких як феритин та апоферитин, викликаючи збільшення концентрації вільного іону Fe^{3+} . Будучи активним окисно-відновним металом, Fe^{3+} бере участь у реакції Фентона, викликаючи збільшення продукції АФК, що посилює утворення радикальних гідроксилів. Cd може порушувати функцію НАДФН-оксидази, що призводить до формування додаткового джерела АФК. Водночас АФК викликають окисне пошкодження важливих макромолекул, в першу чергу, білків, ДНК, ліпідів та фосfolіпідів клітинних мембран. Крім того, знижуючи потенціал мітохондріальних мембран, Cd порушує процес окисного фосфорилування та синтез АТФ [9].

Іншим важливим механізмом, за допомогою якого Cd генерує ОС, є зниження антиоксидантного захисту, що досягається як прямою, так і непрямою взаємодією. Концентрація глутатіону (GSH) та активність антиоксидантних ферментів GSH-редуктази та GSH-пероксидази при розвитку ОС демонструють загальну тенденцію до зниження [10], при цьому зменшення глутатіону відбувається через спорідненість кадмію до тіолової групи GSH. Подальший дефіцит глутатіону викликає зміни окисно-відновного стану і, отже, сприяє пролонгуванню та посиленню ОС. Cd також негативно впливає на активність інших антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) та глутатіонпероксидаза (GPx). Ушкодження цих ферментів кадмієм обумовлено тим, що він може змінювати ферментативну топографію, що лежить в основі їхньої каталітичної функції, заміщати метали, що входять до складу їх активних центрів або виснажувати кофактори, необхідні для їхнього функціонування [11]. Крім того, Cd опосередковано знижує концентрацію антиоксидантних ферментів, змінюючи експресію Nrf2, головного вимикача клітинного захисту системи, активація якого призводить до збільшення синтезу захисних ферментів клітини [12, 13, 14].

Важлива роль АФК у здоровому організмі очевидна – вони контролюють цілу низку процесів, таких як запалення, проліферація та загибель (апоптоз) клітин. АФК є кисневмісними продуктами і утворюються в ході клітинного окисного метаболізму мітохондрій, включають, в тому числі, супероксидний аніон (O_2^-), гідроксильний радикал ($\text{OH}^\cdot$), перекис водню (H_2O_2) і окис азоту (NO). Незважаючи на наявність антиоксидантного захисту (ферментів, білків та вітамінів), гіперпродукція АФК, викликана кадмієм, призводить до збою в антиоксидантній системі. Збереження ОС супроводжується окислювальним ушкодженням, під яким розуміють ушкодження хімічних структур (окислювальні модифікації) нуклеїнових кислот, білків, ліпідів та вуглеводів [15, 16]. Ключову роль в цих процесах грають викликані кадмієм порушення функції мітохондрій, які є пер-

шими внутрішньоклітинними мішенями. Молекулярні механізми, що лежать в основі порушень мітохондрій, призводять до затримки росту та розвитку організму, аномальних фізіологічних та біохімічних змін, надмірної експресії генів, зміненої поведінки та до серії токсичних ефектів, включаючи знижений метаболізм. Поряд із генерацією підвищеної кількості АФК, Cd змінює проникність мембран мітохондрій, структуру та функцію антиоксидантних ферментів, пригнічуючи їхню активність. Порушення кадмієм комунікаційної мережі мітохондрій є ключовою подією при багатьох захворюваннях людини, включаючи старіння, рак, імунну відповідь, порушення апоптозу та метаболічні захворювання [17]. Пошкодження мітохондрій і підвищення рівня АФК, супроводжується зниженням вироблення АТФ, що порушує енергетичний баланс у клітинах [15, 18, 19, 20]. З високою спорідненістю поглинений Cd зв'язується з білками металотіонеїну, але клітинну токсичність викликає саме той, що не пов'язаний з ним [21]. Вільний Cd може впливати на різні клітинні органели та викликати мітохондріальну дисфункцію, загибель клітин, апоптоз та некроз [22].

Досліджували рівні кадмію у тканинах померлих людей, які за життя протягом десяти років зазнавали його впливу. Найнижче накопичення було у головному мозку (0,02 мкг/г). Високі концентрації виявлені в нирках (16,0 мкг/г) та печінці (1,5 мкг/г), оскільки цей метал, в основному, розподіляється саме в цих органах [23]. Печінка та нирки надзвичайно чутливі до його токсичної дії. Це може бути пов'язано зі здатністю цих тканин синтезувати металотіонеїни, які є Cd-індукованими білками, що захищають клітину, міцно зв'язуючи токсичні іони кадмію. Однак сильно підвищені рівні кадмію призводять до збільшення вільного стану металу, що обумовлює його токсичність [24]. Cd, пов'язаний з металотіонеїнами, легко засвоюється нирками, проте цей комплекс може бути дуже токсичним для нирок. Залучення до хронічної нефротоксичності відбувається в тих випадках, коли Cd стає здатним імітувати функцію та поведінку інших металів (кальцій, залізо, мідь, цинк, молібден тощо). Наприклад, подібно до цинку, Cd зв'язується з альбуміном у плазмі крові, що порушує гомеостаз кальцію, цинку та заліза [25, 26].

Остеопороз та перелом кісток часто спостерігаються як результат токсичності кадмію. У порівняльному дослідженні жителів району, забрудненому кадмієм, з контрольним, показано зв'язок між остеопорозом та високим рівнем його поглинання. У чоловіків та жінок спостерігалися схожі тенденції, але у жіночого населення зміни були більш значущими [27]. Остеотоксичні ефекти пов'язані також із зниженням рівня сироваткового паратгормону при високому навантаженні організму кадмієм, що, у свою чергу, викликає вивільнення кальцію з кісткової тканини, тобто виявлений зв'язок між остеопорозом та кількістю кадмію в організмі [28]. Концентрація цього металу у сечі використовується для оцінки токсичного впливу. Повідомляється також про взаємозв'язок між поширеністю ниркової дисфункції та дефіцитом функції легень з рівнями кадмію у сечі. Існує залежність доза-реакція, при цьому бета-2-мікроглобулін у сечі розглядається як корисний мар-

кер каналцевої протейнурії, особливо при оцінці нефротоксичності, індукованої кадмієм [29].

Cd заважає основним біометалам, таким як цинк, магній, селен, кальцій та залізо, змінюючи їх гомеостаз, а також порушуючи їх біологічні функції. Всмоктування цього металу у шлунково-кишковому тракті визначається вмістом в раціоні цих есенціальних елементів, а також вітамінів, поліфенолів, антиоксидантів та інших активних біомолекул, що становлять основний антиоксидантний бар'єр. Підвищене споживання деяких біоелементів може запобігти абсорбції та токсичної дії кадмію; в той же час дефіцит деяких з цих біологічно активних речовин може збільшувати шлунково-кишкову абсорбцію та накопичення його в організмі [30].

РНК більш вразливі до окисного пошкодження, ніж ДНК та білки [31]. Матричні РНК при ОС не спроможні правильно транскрибуватися, що зумовлює порушення синтезу білків та його наступних функцій [32]. Окисна модифікація рибосомних РНК присутня при хворобі Альцгеймера [33].

Вплив на ракові клітини кадмію та його сполук пов'язаний із розвитком більш зл�акісних фенотипів, тим самим сприяючи прискоренню пухлинної прогресії [34, 35], і тому він був класифікований Міжнародним агентством з вивчення раку як канцероген для людини у групі 1 [36]. Так, основні канцерогенні механізми, індуковані кадмієм, включають ініціацію запальних процесів, гіперпродукцію АФК, ОС, порушення апоптозу, пошкодження ДНК, зниження

здатності до відновлення ДНК, зміну експресії генів, проліферації клітин та аберантне метилювання ДНК. ОС, індукований кадмієм, сприяє розвитку пухлини за допомогою мутагенезу та впливу на клітинний цикл. Функціональна система репарації ДНК усуває помилки, спричинені зміненим метаболізмом та канцерогенами навколишнього середовища; проте неадекватні механізми репарації допускають накопичення пошкодженої ДНК, що сприяє розвитку раку. Cd може інгібувати репарацію ДНК, включаючи вирізання нуклеотидів та азотистих основ. Втрата механізму репарації ДНК призводить до накопичення клітин із пошкодженою ДНК, що після клітинного поділу викликає онкогенні мутації [37].

Висновки.

Основним механізмом токсичності кадмію є гіперпродукція активних форм кисню, яка викликає окиснення біомолекул, що призводить до порушення енергетичного обміну, пошкодження ДНК, зниження здатності до її відновлення, зміни експресії генів, проліферації клітин, порушень апоптозу, а також до змін роботи інших металів, що призводить до остеопорозу, зл�акісних новоутворень та інших захворювань.

Перспективи подальших досліджень.

Пошук методів видалення і знешкодження кадмію в навколишньому середовищі, а також поточних та нових заходів щодо пом'якшення наслідків, які можуть знизити вплив кадмію, що потрапляє в організм через дихальну та травну системи.

References / Література

1. Yang C, Wang Z. The Epitranscriptomic Mechanism of Metal Toxicity and Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11830.
2. Grioni S, Agnoli C, Krogh V, Pala V, Rinaldi S, Vinceti M, et al. Dietary cadmium and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status: A prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2019;144:2153-2160.
3. Hernández-Cruz EY, Arancibia-Hernández YL, Loyola-Mondragón DY, Pedraza-Chaverri J. Oxidative Stress and Its Role in Cd-Induced Epigenetic Modifications: Use of Antioxidants as a Possible Preventive Strategy. *Oxygen*. 2022;2(2):177-212.
4. Buha A, Đukić-Čosić D, Čurčić M, Bulat Z, Antonijević B, Moulis JM, et al. Emerging links between cadmium exposure and insulin resistance: human, animal, and cell study data. *Toxics*. 2020;8(3):63.
5. Anđelković M, Djordjević AB, Miljković EA, Javorac D, Čolaković N, Oprić S, et al. Cadmium tissue level in women diagnosed with breast cancer – A case control study. *Environmental Research*. 2021;199:111300.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta, GA, USA: Public Health Service U.S.; Department of Health and Human Services; 2012. 487 p.
7. Proshad R, Zhang D, Uddin M, Wu Y. Presence of cadmium and lead in tobacco and soil with ecological and human health risks in Sichuan province, China. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27:18355-18370.
8. Ishibashi Y, Arizono K. Mercury Cadmium, and lead in cigarettes from international markets: Concentrations, distributions and absorption ability of filters. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2021;46:401-411.
9. Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. Oxidative stress and Ca²⁺ signals involved on cadmium-induced apoptosis in rat hepatocyte. *Biological Trace Element Research*. 2014;161:180-189.
10. Cirillo T, Amodio Cocchiari R, Fasano E, Lucisano A, Tafuri S, Ferrante MC, et al. Cadmium accumulation and antioxidant responses in *Sparus aurata* exposed to waterborne cadmium. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 2012;62(1):118-126.
11. Cuypers A, Plusquin M, Remans T, Jozefczak M, Keunen E, Opdenakker GH, et al. Cadmium stress: An oxidative challenge. *BioMetals*. 2010;23:927-940.
12. Albasher G, Albrahin T, Aljarba N, Alharbi RI, Alsultan N, Alsairi J, et al. Involvement of redox status and the nuclear-related factor 2 in protecting against cadmium-induced renal injury with Sana Makki (Cassia senna L) pre-treatment in male rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2020;92(2):e20191237.
13. Cvetko F, Caldwell S.T, Higgins M, Suzuki T, Yamamoto M, Prag HA, et al. Nrf2 is activated by disruption of mitochondrial thiol homeostasis but not by enhanced mitochondrial superoxide production. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;296:100169.
14. Mohajeri M, Rezaee M, Sahebkar A. Cadmium-induced toxicity is rescued by curcumin: A review. *Biofactors*. 2017;43(5):645-661.
15. Yan L-J, Allen DC. Cadmium-Induced Kidney Injury: Oxidative Damage as a Unifying Mechanism. *Biomolecules*. 2021;11:1575.
16. de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, de Souza Júnior JF, Gonçalves TAF, Dantas SH, et al. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:1225578.
17. Sun Q, Li Y, Shi L, Hussain R, Mehmood K, Tang Z, et al. Heavy metals induced mitochondrial dysfunction in animals: Molecular mechanism of toxicity. *Toxicology*. 2022;469:153136.
18. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol*. 2020;37:101674.
19. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*. 2014;24(10):453-462.
20. Zhu Y, Costa M. Metals and molecular carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2020;41(9):1161-1172.
21. Nordberg M, Nordberg GF. Metallothionein and Cadmium Toxicology -Historical Review and Commentary. *Biomolecules*. 2022;12:360.
22. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17:378217.
23. Lech T, Sadlik JK. Cadmium concentration in human autopsy tissues. *Biological Trace Element Research*. 2017;179(2):172-177.

24. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury; Lead; Chromium; Cadmium; and Arsenic. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:643972.
25. Schaefer HR, Dennis S, Fitzpatrick S. Cadmium: mitigation strategies to reduce dietary exposure. *Journal of Food Science*. 2020;85(2):260-267.
26. Xu S, Pi H, Chen Y, Zhang N, Guo P, Lu Y, et al. Cadmium induced Drp1-dependent mitochondrial fragmentation by disturbing calcium homeostasis in its hepatotoxicity. *Cell Death & Disease*. 2013;4 (3):e540.
27. Chen X, Wang Z, Zhu G, Nordberg GF, Jin T, Ding X. The association between cumulative cadmium intake and osteoporosis and risk of fracture in a Chinese population. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2019;29(3):435-443.
28. Lv Y, Wang P, Huang R, Liang X, Wang P, Tan J, et al. Cadmium exposure and osteoporosis: a population-based study and benchmark dose estimation in southern China. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(10):1990-2000.
29. Moitra S, Blanc PD, Sahu S. Adverse respiratory effects associated with cadmium exposure in small-scale jewellery workshops in India. *Thorax*. 2013;68(6):65-570.
30. El-Boshy ME, Risha EF, Abdelhamid FM, Mubarak MS, Hadda TB. Protective effects of selenium against cadmium induced hematological disturbances, immunosuppressive, oxidative stress and hepatorenal damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015;29:104-110.
31. Kong Q, Lin CL. Oxidative damage to RNA: mechanisms, consequences, and diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67:1817-1829.
32. Tanaka M, Chock P.B, Stadtman ER. Oxidized messenger RNA induces translation errors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:66-71.
33. Ding Q, Markesbery WR, Chen Q, Keller JN, Keller N. Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*. 2005;25:9171-9175.
34. Luparello C. Cadmium-Associated Molecular Signatures in Cancer Cell Models. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2823.
35. Luevano J, Damodaran C. A review of molecular events of cadmium-induced carcinogenesis. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2014;33:183-194.
36. Martinez-Zamudio R, Ha HC. Environmental epigenetics in metal exposure. *Epigenetics*. 2011;6:820-827.
37. Tokumoto M, Lee JY, Satoh M. Transcription factors and downstream genes in cadmium toxicity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2019;42:1083-1088.

ГІПЕРПРОДУКЦІЯ АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ ЯК ОСНОВНИЙ МЕХАНІЗМ РЕАЛІЗАЦІЇ ТОКСИЧНОСТІ КАДМІЮ (огляд іноземної літератури)

Островська С. С., Бурега І. Ю., Письменецька І. Ю., Коновалова О. С., Ковтуненко Р. В., Чобіток Л. О.

Резюме. В огляді проаналізовано сучасні наукові дослідження щодо впливу важкого металу кадмію на розвиток патологічних змін в організмі.

Мета дослідження. Науковий аналіз сучасної зарубіжної літератури для виявлення основного механізму токсичності кадмію.

Результати дослідження. Основними джерелами надходження кадмію до організму людини є вода, продукти харчування та забруднене повітря. Одним з цих джерел є тютюнопаління. Воно викликає накопичення в організмі значних рівнів кадмію, оскільки рослини тютюну акумулюють високі його концентрації, особливо у листях. Пасивне і активне його вдихання пов'язане з різними хворобами, в тому числі з раком легень. Тривалий вплив кадмію може мати остеотоксичний ефект, що призводить до втрати кісткової тканини, а вдихання у високих концентраціях може призвести до смерті. Cd генерує окисний стрес, через прямі і непрямі механізми, за допомогою яких збільшується продукція активних форм кисню, в результаті чого відбувається пошкодження електронно-транспортних ланцюгів в мітохондріях, підвищення активності оксидів азоту і концентрації окисно-відновних металів. Окисний стрес може порушувати функцію НАДФН-оксидази, що призводить до ще одного джерела активних форм кисню. Фактично їх надлишок є біомаркером окисного стресу, при якому окисне ушкодження розглядається як об'єднуючий механізм, що лежить в основі багатьох захворювань. Він супроводжується процесом, під яким розуміють ушкодження хімічних структур (окислювальні модифікації) нуклеїнових кислот, білків, ліпідів, вуглеводів, фосfolіпідів клітинних мембран. Водночас, знижуючи потенціал мітохондріальних мембран, Cd порушує окисне фосфорилування та синтез АТФ, що зменшує енергетичний потенціал клітин. Іншим важливим механізмом, за допомогою якого Cd генерує окисний стрес, є зниження антиоксидантного захисту. Пошкодження ферментів обумовлено тим, що Cd може змінювати ферментативну топографію, що лежить в основі їхньої каталітичної функції, заміщати метали, що входять до складу їх активних центрів або виснажувати кофактори, необхідні для функціонування. Cd з високою спорідненістю зв'язується з металотіонеїнами, пом'якшуючи свій вплив, але клітинну токсичність викликає саме той, що не пов'язаний з ними. Комплекс Cd – металотіонеїн може бути залученим до хронічної нефротоксичності в тому випадку, коли він імітує функцію та поведінку інших металів (кальцій, залізо, мідь, цинк, молібден тощо). Остеопороз та перелом кісток часто спостерігаються як результат його токсичності. Вплив кадмію та його сполук на ракові клітини пов'язаний з розвитком більш злоскісних фенотипів, тим самим сприяючи прискоренню пухлинної прогресії, і тому він був класифікований Міжнародним агентством вивчення раку як канцероген для людини в групі 1.

Висновок. Основним ушкоджуючим механізмом при дії кадмію є гіперпродукція активних форм кисню, що впливає на дуже важливі ланцюги біохімічних реакцій та генетичних процесів, результатом чого є поява аномальних білків з виникненням патологічних процесів в організмі, в тому числі і появою злоскісних новоутворень.

Ключові слова: кадмій, активні форми кисню, окисний стрес, патологічні зміни в органах.

HYPERPRODUCTION OF ACTIVE OXYGEN FORMS AS THE MAIN MECHANISM OF CADMIUM TOXICITY (review of foreign literature)

Ostrovskaya S. S., Burega I. Yu., Pismenetska I. Yu., Konovalova O. S., Kovtunen R. V., Chobitok L. O.

Abstract. This review analyzes modern scientific research on the influence of the heavy metal cadmium on the development of pathological changes in the body.

The aim of the study. Scientific analysis of modern foreign literature to identify the main mechanism of cadmium toxicity.

Research results. The main sources of cadmium intake in the human body are water, food, and polluted air. One of these sources is tobacco smoking. It causes the accumulation of significant levels of cadmium in the body, as tobacco plants accumulate high concentrations, especially in the leaves. Passive and active inhalation is associated with various diseases, including lung cancer. Prolonged exposure to cadmium can have an osteotoxic effect, leading to bone loss, and inhalation in high concentrations can lead to death. Cadmium generates oxidative stress through direct and indirect mechanisms that increase the production of reactive oxygen species, resulting in damage to electron transport chains in mitochondria, increased activity of nitrogen oxides and concentrations of redox metals. Oxidative stress can disrupt the function of NADPH oxidase, which leads to another source of reactive oxygen species. In fact, their excess is a biomarker of oxidative stress, in which oxidative damage is considered a unifying mechanism underlying many diseases. It is accompanied by a process that is understood as damage to the chemical structures (oxidative modifications) of nucleic acids, proteins, lipids, carbohydrates, and phospholipids of cell membranes. At the same time, by reducing the potential of mitochondrial membranes, cadmium disrupts oxidative phosphorylation and ATP synthesis, which reduces the energy potential of cells. Another important mechanism by which cadmium generates oxidative stress is the reduction of antioxidant protection. Damage to enzymes is caused by the fact that cadmium can change the enzymatic topography underlying their catalytic function, replace metals that are part of their active sites, or deplete cofactors necessary for functioning. Cadmium binds with high affinity to metallothioneins, mitigating its effects, but it is the unbound cadmium that causes cellular toxicity. The cadmium-metallothionein complex may be involved in chronic nephrotoxicity when it mimics the function and behavior of other metals (calcium, iron, copper, zinc, molybdenum, etc.). Osteoporosis and bone fractures are often observed as a result of its toxicity. The effect of cadmium and its compounds on cancer cells is associated with the development of more malignant phenotypes, thereby accelerating tumor progression, and therefore it has been classified by the International Agency for Research on Cancer as a Group 1 human carcinogen.

Conclusion. The main damaging mechanism under the influence of cadmium is the hyperproduction of reactive oxygen species, which affects very important chains of biochemical reactions and genetic processes, resulting in the appearance of abnormal proteins with the occurrence of pathological processes in the body, including the appearance of malignant tumors.

Key words: cadmium, reactive oxygen species, oxidative stress, pathological changes in organs.

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

Ostrovskaya S. S.: [0000-0002-0373-3491](https://orcid.org/0000-0002-0373-3491)^{ABD}

Burega I. Y.: [0000-0001-6425-4286](https://orcid.org/0000-0001-6425-4286)^E

Pismenetska I. Yu.: [0000-0002-5223-0903](https://orcid.org/0000-0002-5223-0903)^F

Konovalova O. S.: [0000-0001-7816-1320](https://orcid.org/0000-0001-7816-1320)^E

Kovtunen R.V.: [0000-0002-8030-4316](https://orcid.org/0000-0002-8030-4316)^C

Chobitok L.O.: –^B

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Ostrovskaya Svitlana Serhiyivna / Островська Світлана Сергіївна

European Medical University / Європейський медичний університет

Ukraine, 49005, Dnipro, 17 Sevastopolska str. / Адреса: Україна, 49005, м. Дніпро, вул. Севастопольська 17

Tel.: +380675915184 / Тел.: +380675915184

E-mail: s.ostr2018@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 статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 25.11.2022 / Стаття надійшла 25.11.2022 року
Accepted 05.05.2023 / Стаття прийнята до друку 05.05.2023 року