

ORCID and contributionship:

Oliinyk T. M.: <https://orcid.org/0000-0003-4685-1479>^{ABC}
 Rozova K. V.: <https://orcid.org/0000-0002-6266-4617>^{BCD}
 Kovalchuk O. I.: <https://orcid.org/0000-0002-6311-3518>^{CDE}
 Raskaliev T. Ya.: <https://orcid.org/0000-0002-6737-2381>^{DEF}
 Raskaliev V. B.: <https://orcid.org/0000-0002-5240-6278>^{DEF}
 Khmelnytska Yu. K.: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1879>^{BD}

Conflict of interest:

The authors report no conflict of interest.

Corresponding author

Oliinyk Tetyana Mykolaivna
 National University of Physical Education and Sports of Ukraine
 Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str.
 Tel.: +380672580937
 E-mail: tanyana1980nmu@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.

Received 29.05.2023

Accepted 10.11.2023

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-47-54

UDC 546.48:612.014.46:546.23:616-085

Ostrovskaya S. S., Abramov S. V., Baibakov V. M., Antonova O. V., Markhon N. O.,
 Khmel O. S., Kononova O. S.

ANTIOXIDANT EFFECTS OF SELENIUM IN THE TOXIC EFFECT OF CADMIUM (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

European Medical University (Dnipro, Ukraine)

s.ostr2018@gmail.com

Cadmium (Cd) is one of the main toxic and most widespread heavy metals (HM) affecting public health. Work with Cd pigments, plastic, glass, metal alloys and electrode material in nickel-cadmium batteries, as well as non-occupational exposures such as food, water and cigarette smoke, causes Cd to be absorbed from the environment into the body through the pulmonary and enteric routes, which affects the liver, kidneys, vascular, nervous, reproductive and other organ systems. Scientific studies have shown that the basis of Cd polytropic toxicity is oxidative stress (OS) due to excessive formation of reactive oxygen species (ROS), which leads to cell dysfunction, necrosis or apoptosis. Using natural compounds with antioxidant properties is relevant and essential because natural biologically active compounds are safe and have a positive anti-inflammatory and anti-tumour effect on the body, reducing the adverse effects of toxicants, including Cd. Dietary antioxidants, including selenium (Se), are ingested with food and have an antagonistic effect against Cd-induced carcinogenesis and epigenome disorders, manifested in the mitigating impact of pathological changes. Se does not occur in nature in its pure form, only in the form of any compounds (most often sulfides). Its content in various foods is given. The leader in Se content is Brazil nuts, but the fruit's chemical composition depends on the tree's age, which can live up to 500 years. Se supplementation has proven to be effective against drug side effects, but the narrow range between therapeutic and toxic doses of Se, as well as the dependence of its impact on the form used, dose and method of treatment, makes the choice of an effective supplement a difficult issue. The most recent research concerns its nanoparticles (SeNP), which are a promising new food additive due to their ability to gradually release Se. When ingested internally, SeNP and Si-SeNP demonstrate anti-cancer and antimicrobial properties that can contribute to human health not only as food supplements but also as therapeutic agents.

Key words: cadmium, oxidative stress, selenium as an antioxidant, therapeutic effects.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work of the Department of Fundamental Disciplines: "Development and morphological and functional state of organs and tissues of experimental animals and humans in normal and ontogenetic conditions under the influ-

ence of external factors", state registration number 0111U009598.

Introduction.

The problem of environmental pollution by toxic substances, including heavy metals, is a growing concern for scientists and the population of different countries. Numerous studies have shown a correlation

between HM concentrations in the body and human health [1]. The body absorbs various HMs, which are distributed to organ systems and lead to various diseases [2]. Epidemiological observations of HM studies in humans are often complicated by mixed effects, such as, for example, tobacco smoking with Cd and simultaneous exposure to environmental pollutants, including bio-phenols, dioxins, phthalates, and other compounds that are likely to increase the toxic effects on various human organ systems [3, 4, 5].

Cd is one of the main toxic and most widespread HMs affecting public health. Working with Cd pigments, plastic, glass, metal alloys and electrode material in nickel-cadmium batteries, as well as non-occupational exposures such as food, water and cigarette smoke, causes Cd to be absorbed from the environment into the body through the pulmonary and enteric routes [6, 7]. This metal has a toxic effect on the liver, kidneys, vascular, nervous, reproductive and other organ systems [8, 9, 10, 11]. Using natural compounds with antioxidant properties, such as selenium (Se), is a relevant and promising area for reducing the negative impact of Cd.

The aim of the study.

To determine the role of dietary antioxidant selenium (Se) in Cd-induced processes.

Main part.

Scientific studies have shown that the basis of polytropic Cd toxicity is oxidative stress of the OS as a result of the formation of reactive oxygen species (ROS), such as superoxide, hydroxyl radical, hydrogen peroxide and nitric oxide and/or depletion of the antioxidant defence system of cells [12].

It is known that ROS typically play an essential role in the regulation of several physiological processes in the cell, modulating the activity of enzymes through redox cycles [13]. However, excessive production of ROS through the oxidation of proteins, lipids, and DNA causes changes in metabolic pathways, ultimately leading to cell dysfunction, necrosis, or apoptosis [14, 15].

Given the critical role of ROS in Cd toxicity, one of the most important and promising strategies at present is the food supply system using compounds with antioxidant properties [16, 17]. Natural biologically active compounds or medicinal plants that have positive, mainly antioxidant, anti-inflammatory, and anti-tumour effects on the body can mitigate and even significantly reduce the adverse effects of Cd [18].

Antioxidants are compounds that prevent or repair oxidative damage to cells. They can act directly by eliminating the effects of ROS or indirectly by regulating antioxidant defences, inhibiting ROS production [19].

There are several classifications of antioxidants. The most commonly used classification is based on their origin as endogenous and exogenous. In this review, we consider exogenous, so-called dietary antioxidants, which can be obtained mainly from food through consuming fruits, vegetables, berries and/or food supplements [20]. These include, first of all, Se with an antagonistic effect against Cd-induced carcinogenesis and epigenome disorders, which was manifested in

the mitigating impact of changes mediating the development of human breast cancer (MCF-7), other neoplasms and epigenetic regulation of 10 genes damaged by Cd. Se inhibited APBA2 and KIAA0895 genes and simultaneously activated DHX35, CPEB3, SVIL, MYLK, ZFYVE28, ABLIM2, GRB10 and PCDH9 genes, which are involved in multiple cancer-related pathways, such as focal epigenome adhesion, namely DNA methylation and the expression of micro RNAs (miRNAs) and long RNAs (lncRNAs) [21, 22], which play a significant role in the manifestation of features without directly affecting DNA/pistons.

Se is present in varying amounts in all plants, mushrooms, seafood and other animal products. Plants absorb it from the soil, convert it and store it. Then, through the food chain, the trace element enters the tissues of animals and humans. In nature, it occurs only in an unstable form, and in biological organisms, it is presented as the amino acid selenomethionine. The studies show the Se content in products (concentration is given in $\mu\text{g}/100\text{ g}$): unprocessed wheat bran 77.6; wholemeal wheat flour 61.8; barley groats (dry) 37.7; wholemeal wheat pasta 36.3; white bread 28.8; boiled couscous 27.5; raw mushrooms 26.0; halva 11.5; cooked rice 9.4; roasted peanuts 9.3; dark chocolate 8.43. The leader in Se content is Brazil nuts, with 100 g of raw nuts containing 103 to 1917 μg . This discrepancy is because the fruit's chemical composition depends on the tree's age. *Bertholletia excelsa*, better known as Brazil nut (the plant's fruits are also known by the same name), lives up to 500 years. In any case, it is better not to take risks and not consume more than 20-30 g of nuts daily. This amount will be enough to replenish Se deficiency. Brazil nuts are even better than coconuts and macadamia nuts in terms of taste and nutritional value, and they are often used to replace them in cooking. Nuts are also used to extract oil from them. Regarding nutritional value, Brazil nuts are the richest source of Se, with the highest possible content, although the amount varies widely. These nuts are also a good source of magnesium and thiamine. Several studies have shown that Se reduces the risk of breast and prostate cancer. It has led to recommendations to eat Brazil nuts as a preventive measure for many diseases [23].

Se belongs to inorganic polymers and is similar in nature to sulphur. It is not found in its pure form, only in the form of any compounds (most often in sulphides). In terms of chemical properties, it is a non-metal that exists in two modifications: crystalline and amorphous. It is an essential trace element in the human body, involved in numerous processes, including immune function and antioxidant defence. Its various forms are still being studied, including both inorganic and organic compounds and natural foods enriched with it. Se deficiency can cause acute disorders, but an overdose can also lead to severe consequences. The functions of Se in the body are mainly related to its antioxidant properties, as it is a component of necessary antioxidant enzymes. Se supplementation has been shown to be effective against drug side effects. However, the narrow range between therapeutic and toxic doses of Se and the dependence of its effects on the form, dose

and treatment method used makes choosing the most effective supplement a very complex issue. Recent research also focuses on Se nanoparticles (SeNPs), a promising new nutritional supplement due to their ability to gradually release Se after ingestion. SeNPs show anti-cancer and antimicrobial properties that can contribute to human health not only as food additives but also as therapeutic agents [24].

Silymarin (Si, an anti-inflammatory extract of milk thistle) was studied. Se-mediated nanoparticles (Si-SeNPs) were developed using green synthesis technology to reveal their enhanced anti-inflammatory effect in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages. Compared to Si, the Si-SeNP complex exhibited a significantly increased inhibitory effect on LPS-induced nitric oxide release and expression of pro-inflammatory cytokines: tumour necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 1 β (IL-1 β). Immunofluorescence analysis showed that Si-SeNPs inhibit nuclear translocation (chromosome rearrangement that leads to cancer development) and hyperactivation of the NF- κ B signalling pathway (characteristic of malignant tumours).

There is an intracellular signalling pathway called PI3K/AKT/mTOR, whose central components are the enzymes phosphoinositide 3-kinase (PI3K), AKT and mTOR kinases. It is one of the universal signalling pathways characteristic of most human cells. It is responsible for avoiding apoptosis, cell growth, proliferation, and metabolism. This signalling pathway also has several tissue-specific functions, for example, in the heart. Phosphoinositide 3-kinases are enzymes that catalyse the transfer of a phosphate group from the adenosine triphosphate molecule to the 3D position of the inositol ring of phosphatidylinositols. The most important lipid products, phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3), are secondary mediators and ensure signal transduction from the membrane to the cell. Genes of negative regulators of PI3K/AKT/mTOR signalling in the signalling pathway are tumour suppressor genes. These regulators include the phosphatase PHLPP, which catalyses the cleavage of the phosphate group at Ser-473 in the AKT1 molecule. The activity of this enzyme leads to apoptosis and inhibition of tumour cell proliferation. 740 Y-P (an agonist of the PI3K family of enzymes, a key element of the PI3K/Akt signalling pathway) was used to demonstrate that activation of PI3K/Akt signalling can partially reverse the inflammatory response, suggesting a causal role of the PI3K/Akt signalling pathway by Si-SeNPs. These data indicate that Si-SeNPs can be a functional agent to attenuate LPS-induced inflammatory responses demonstrated in RAW264.7 macrophages by inhibiting the PI3K/Akt/NF- κ B signalling pathway. Furthermore, biosynthesised Si-SeNPs may be more effective in reducing inflammation than Si extracts. Thus, this study provides an experimental basis for the clinical application of the Si-SeNP complex as a new candidate for inflammation-related diseases [25].

Se has a great potential to protect the body from a wide range of environmental pollutants, including heavy metals such as Cd, drugs and physical factors. Numerous scientific studies on various model systems

have confirmed its positive effect against inflammatory processes. For example, male avian hepatoma cells (LMH) exposed to CdCl₂ (2.5 μ M for 24 hours) suffered from a marked disturbance in Ca²⁺ homeostasis. By altering the cadherin (CNX)/calreticulin (CRT) cycle, Cd triggered endoplasmic reticulum (ER) cell OS and autophagy, leading to cell death. Se (Na₂SeO₃ (at a concentration of 1.25 or 2.5 μ M) enhanced the expression of components of the calmodulin (CaM)/calmodulin kinase IV (CaMK-IV) signalling pathway and thus mitigated the Cd-induced intracellular Ca²⁺ imbalance. The study's authors concluded that Se-mediated regulation of Ca²⁺ homeostasis protects LMH cells from Cd-mediated hepatotoxicity by reducing Cd-induced crosstalk between autophagy and ER stress [26].

Se is also beneficial for plant growth. Foliar application of Se (10, 20 or 40 mg/l Na₂SeO₄ three times during tillering, elongation and earing) to wheat leaves grown in Cd-contaminated soil (0.3 mg/kg soil CdCl₂ for six months) significantly increased photosynthesis, tissue biomass and antioxidant enzyme activity, suggesting that leaf spraying is a cost-effective strategy to reduce Cd toxicity [27].

In addition, Se is required to synthesise selenoproteins, regulatory proteins distributed throughout various tissues to perform important biological functions. Due to their high antioxidant activity, the main role of selenoproteins, including glutathione peroxidase (GPX), thioredoxin reductase (TrxR) and iodothyronine deiodinase (IDD), is to prevent oxidative damage to cells. Thus, Se, with its antioxidant properties, is one of the most important trace elements for humans and is offered as a dietary supplement for health improvement.

Conclusions.

1. Se reduces the development of Cd-induced processes and, as an antioxidant, has a great potential to protect the body from Cd and other environmental pollutants.

2. SeNP nanoparticles demonstrate anticancer and antimicrobial properties that can contribute to human health not only as food additives but also as therapeutic agents.

3. Using a complex of Si-SeNPs provides an experimental and clinical basis for treating inflammation-related diseases and inhibits the development of malignant tumours.

Prospects for further research.

Search for new effective dietary antioxidants aimed at reducing the toxic effects of Cd and other heavy metals.

**АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ СЕЛЕНУ ПРИ ТОКСИЧНІЙ ДІЇ КАДМІЮ
(ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)**

Європейський медичний університет (м. Дніпро, Україна)

s.ostr2018@gmail.com

Кадмій (Cd) є одним із основних токсичних і найбільш розповсюджених важких металів (ВМ), що впливають на здоров'я населення. Робота з Cd-пігментами, пластиком, склом, металевими сплавами і електродним матеріалом в нікель-кадмієвих батареях, а також непрофесійна дія, така як їжа, вода і сигаретний дим, викликає поглинання Cd з навколишнього середовища в організм через легеневі та ентеральні шляхи, що впливає на стан печінки, нирок, судинної, нервової, репродуктивної та інших систем органів людини. Науковими дослідженнями доведено, що в основі політропної токсичності Cd лежить окисний стрес (ОС) у результаті надмірного утворення активних форм кисню (АФК), що призводить до дисфункції, некрозу або апоптозу клітин. Використання натуральних сполук з антиоксидантними властивостями є актуальною і важливою, бо природні біологічно активні сполуки складні, безпечні, мають позитивну протизапальну, протипухлинну дію на організм, пом'якшуючи негативний вплив токсикантів, в тому числі Cd. Дієтичні антиоксиданти, до яких належить селен (Se) потрапляють в організм з їжею і мають антагоністичний ефект проти Cd-індукованого канцерогенезу та порушень епігеному, що проявлялося в пом'якшуючому ефекті патологічних змін. Se не зустрічається у природі в чистому вигляді, тільки у формі будь-яких сполук (найчастіше сульфідів). Приводиться його вміст в різних продуктах харчування. Лідером за вмістом Se є бразильський горіх, але хімічний склад плодів залежить від віку дерева, яке живе до 500 років. Введення Se виявилось ефективним проти побічних ефектів ліків, однак вузький діапазон між терапевтичними та токсичними дозами Se, а також залежність його дії від форми, що застосовується, дози та методу лікування, робить вибір ефективної добавки складним питанням. Найновіші дослідження стосуються його наночастинок (SeNP), які є новою перспективною харчовою добавкою через здатність поступово вивільняти Se. Внутрішній прийом SeNP, Si-SeNP демонструє протиракові та протимікробні властивості, які можуть сприяти здоров'ю людини не тільки як харчові добавки, але і як терапевтичні засоби.

Ключові слова: кадмій, окисний стрес, селен як антиоксидант, лікувальні ефекти.

Зв'язок публікації із плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри фундаментальних дисциплін: «Розвиток і морфо-функціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», номер державної реєстрації 0111U009598.

Вступ.

Проблема забруднення навколишнього середовища токсичними речовинами, в тому числі важкими металами, дедалі турбує науковців і населення різних країн світу. Чисельні дослідження показали кореляцію між концентраціями ВМ в організмі та здоров'ям людини [1]. Організм поглинає різні ВМ, які розподіляються по системам органів та призводять до різних захворювань [2]. Епідеміологічні спостереження досліджень ВМ у людей часто ускладнюються змішаними впливами, такими, наприклад, як тютюнопаління з вмістом Cd і одночасна дія забруднювачів довкілля, включаючи біофеноли, діоксини, фталати, інші з'єднання, що з високою імовірністю посилюють токсичний вплив на різні системи органів людини [3, 4, 5].

Cd є одним із основних токсичних і найбільш розповсюджених ВМ, що впливають на здоров'я населення. Робота з Cd-пігментами, пластиком, склом, металевими сплавами і електродним матеріалом в нікель-кадмієвих батареях, а також непрофесійна дія, така як їжа, вода і сигаретний дим, викликає поглинання Cd з навколишнього середовища в організм

через легеневі та ентеральні шляхи [6, 7]. Цей метал має токсичний вплив на печінку, нирки, судинну, нервову, репродуктивну та інші системи органів людини [8, 9, 10, 11]. Використання натуральних сполук з антиоксидантними властивостями, таких як селен (Se), є актуальним і перспективним напрямком для зниження негативного впливу Cd.

Мета дослідження.

Визначення ролі дієтичного антиоксиданту селену (Se) у Cd-індукованих процесах.

Основна частина.

Науковими дослідженнями доведено, що в основі політропної токсичності Cd лежить окисний стрес ОС у результаті утворення активних форм кисню АФК, таких як супероксид, гідроксильний радикал, перекис водню й оксид азоту і/або виснаження системи антиоксидантного захисту клітин [12].

Відомо, що АФК у нормі відіграють важливу роль у регуляції ряду фізіологічних процесів у клітині, модулюючи активність ферментів за допомогою циклів окисно-відновних реакцій [13]. Однак надмірна продукція АФК шляхом окиснення білків, ліпідів, ДНК, викликає зміну метаболічних шляхів, що, в остаточному підсумку, приводить до дисфункції, некрозу або апоптозу кліток [14, 15].

Враховуючи критичну роль ОС у токсичності Cd, одна з найбільш важливих і перспективних стратегій в даний час є система постачання продовольства із застосуванням сполук з антиоксидантними властивостями [16, 17]. Природні біологічно активні сполуки або

лікарські рослини, які мають позитивну, в основному антиоксидантну, протизапальну, протипухлинну дію на організм, можуть пом'якшувати і навіть значно зменшувати негативний вплив Cd [18].

До антиоксидантів відносяться сполуки, що запобігають або усувають окисне ушкодження клітин. Вони можуть діяти безпосередньо, усуваючи ефекти АФК, або опосередковано, регулюючи антиоксидантний захист, що також пригнічує продукцію АФК [19].

Існує декілька класифікацій антиоксидантів. Найчастіше використовується класифікація за їх походженням як ендогенні та екзогенні. У цьому огляді розглядаються екзогенні, так звані дієтичні антиоксиданти, які можуть бути отримані, головним чином, з їжею шляхом вживання фруктів, овочів, ягід та/або харчових добавок [20]. До них, в першу чергу, належить Se з антагоністичним ефектом проти Cd-індукованого канцерогенезу та порушень епігеному, що проявлялося в пом'якшувачому ефекті змін, опосередкованих розвитком раку молочної залози людини (MCF-7), інших новоутворень та епігенетичної регуляції 10 генів, пошкоджених Cd. Se пригнічував гени APBA2 і KIAA0895 і одночасно активував гени DHX35, CREB3, SVIL, MYLK, ZFYVE28, ABLIM2, GRB10 і PCDH9, які залучені в множинні шляхи, пов'язані з раком, такими як фокальна адгезія епігеному, а саме, метилювання ДНК та експресію мікро РНК (міРНК) та довгих (дгРНК) [21, 22], які відіграють значну роль в прояві ознак, не зачіпаючи безпосередньо ДНК/пістони.

Se у різних кількостях присутній у всіх рослинах, грибах, морепродуктах та інших продуктах тваринного походження. Рослини акумулюють його з ґрунту, перетворюють і накопичують. Далі, по харчовому ланцюжку мікроелемент потрапляє до тканин тварин і людини. У природі він зустрічається лише у нестабільній формі, а в біоорганізмах він представлений у вигляді амінокислоти селенометіонін. В дослідженнях наводиться вміст Se в продуктах (концентрація дана в мкг/100 гр): висівки пшеничні необроблені 77,6; борошно цілнозернове пшеничне 61,8; ячна крупа (суха) 37,7; макарони з цілнозернової пшениці 36,3; хліб білий 28,8; кускус відварений 27,5; сирі печериці 26,0; халва 11,5; рис відварений 9,4; смажений арахіс 9,3; чорний шоколад 8,43. Лідером за вмістом Se є бразильський горіх, у 100 г сирого горіха його міститься від 103 до 1917 мкг. Така розбіжність даних обумовлена тим, що хімічний склад плодів залежить від віку дерева. Бертолетія висока (*Bertholletia excelsa*) більш відома під назвами Бразильський горіх (під цими ж назвами відомі і плоди рослини) живе до 500 років. У будь-якому випадку краще не ризикувати і не вживати більше 20-30 г горішків на день. Для поповнення дефіциту Se цієї кількості буде достатньо. За смаковими та поживними якостями бразильські горіхи перевершують навіть кокосові та макадамію, вони часто замінюють їх у кулінарії. Горіхи також використовуються для вичавлювання з них олії. За поживністю бразильські горіхи є найбагатшим джерелом Se, вміст якого максимально можливий, хоча його кількість варіюється в широких межах. Також ці горіхи є гарним джерелом магнію та тіаміну. Ряд досліджень свідчить про те, що Se знижує ризик захворювання на рак молочної залози та рак передміхурової залози. Це призвело до появи рекомендацій вживання бразиль-

ських горіхів як профілактичного заходу при багатьох захворюваннях [23].

Se відноситься до неорганічних полімерів і близький за своєю природою до сірки. Він не зустрічається в чистому вигляді, тільки у формі будь-яких сполук (найчастіше в сульфідах). За хімічними властивостями – це неметал, який існує у двох модифікаціях: кристалічній та аморфній. Важливий мікроелемент в організмі людини, що бере участь у численних процесах, включаючи імунну функцію та антиоксидантний захист. Його різні форми досі вивчаються, включаючи як неорганічні, так і органічні сполуки, і натуральні продукти, їм збагачені. Дефіцит Se може спричинити гострі розлади, але й передозування може призвести до тяжких наслідків. Функції Se в організмі, переважно, пов'язані з його антиоксидантними властивостями, оскільки він входить до складу важливих антиоксидантних ферментів. Введення Se виявилось ефективним проти побічних ефектів ліків. Однак вузький діапазон між терапевтичними та токсичними дозами Se, а також залежність його дії від застосовуваної форми, дози та методу лікування робить вибір найбільш ефективної добавки дуже складним питанням. Найновіші дослідження також стосуються його наночастинок (SeNP), які є новою перспективною харчовою добавкою через їх здатність поступово вивільняти Se після внутрішнього прийому. SeNP демонструють протиракові та протимікробні властивості, які можуть сприяти здоров'ю людини не тільки як харчові добавки, але і як терапевтичні засоби [24].

Досліджували силімарин- (Si, протизапальний екстракт розторопші). Опосередковані наночастинки Se (Si-SeNP) розроблені з використанням технології зеленого синтезу для виявлення їх посиленого протизапального ефекту в стимульованих ліпополісахаридом (LPS) макрофагах RAW264.7. У порівнянні з Si, комплекс Si-SeNP виявляв значний підвищений інгібує ефект на індуковане LPS вивільнення оксиду азоту та експресію прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та інтерлейкіну 1 β (IL-1 β). Імунофлуоресцентний аналіз показав, що Si-SeNP інгібує ядерну транслокацію (перебудову хромосом, що призводить до розвитку раку) та гіперактивацію сигнального шляху NF- κ B (характерну для злоскісних пухлин).

Існує внутрішньоклітинний сигнальний шлях PI3K/AKT/mTOR – центральними компонентами якого є ферменти фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), кінази AKT та mTOR. Це один із універсальних сигнальних шляхів, характерних для більшості клітин людини. Він відповідає за уникнення апоптозу, зростання, проліферацію клітин, метаболізм. Також цей сигнальний шлях має кілька тканино-специфічних функцій, наприклад, у роботі серця. Фосфоінозитид-3-кінази – це ферменти, які каталізують перенесення фосфатної групи з молекули аденозинтрифосфату на 3D-положення інозитольного кільця фосфатидилінозитолів. Липідні продукти, що утворюються в результаті, найважливішим з яких є фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), є вторинними посередниками і забезпечують передачу сигналу від мембрани всередину клітини. Гени негативних регуляторів передачі сигналу PI3K/AKT/mTOR на сигнальному шляху є генами-супресорами пухлин. До таких регуляторів відноситься фосфатаза PHLPP, яка каталізує відщеплення фосфатної групи за положенням Ser-473 в молекулі AKT1. Активність цього

ферменту призводить до апоптозу та уповільнення проліферації кліток пухлин. 740 Y-P (агоніст сімейства ферментів PI3K, ключового елемента сигнального шляху PI3K/Akt) використовували для демонстрації того, що активація сигналу PI3K/Akt може частково повернути назад запальну реакцію, що свідчить про причинну роль сигнального шляху PI3K/Akt Si-SeNP. Ці дані вказують, що Si-SeNPs може бути функціональним агентом послаблення індукованих LPS запальних реакцій, продемонстрованих на макрофагах RAW264.7 за допомогою інгібування сигнального шляху PI3K/Akt/NF-κB. Крім того, біосинтезований Si-SeNP може бути більш ефективним у зниженні запалення, ніж екстракти Si. Таким чином, це дослідження закладає експериментальну основу для клінічного застосування комплексу Si-SeNP як нового кандидата в області захворювань, пов'язаних із запаленням [25].

Se має великий потенціал для захисту організму від широкого спектру забруднювачів довкілля, у тому числі від важких металів, таких як Cd, ліків та фізичних факторів. Чисельні наукові дослідження на різних модельних системах підтвердили його позитивний ефект проти запальних процесів. Так, клітини гепатоми самців птахів (LMH), що зазнали впливу CdCl₂ (2,5 мкМ протягом 24 год), страждали від помітного порушення гомеостазу Ca²⁺. Змінюючи цикл кадгерину (CNX)/кальретикуліну (CRT), Cd запускав ОС клітин ендоплазматичного ретикулуму (ER) та аутофагію, що призвело до клітинної смерті. Se (Na₂SeO₃ (в концентрації 1,25 або 2,5 мкМ) посилював експресію компонентів сигнального шляху кальмодуліну (CaM)/кальмодулінкінази IV (CaMK-IV) і, таким чином, пом'якшував, індукований Cd, внутрішньоклітинний дисбаланс Ca²⁺. Автори дослідження прийшли до висновку, що Se-опосередкована регуляція гомеостазу Ca²⁺ захищає клітини LMH від Cd-опосередкованої гепатотоксичності, оскільки зменшує викликані Cd перехресні перешкоди між аутофагією та стресом ER [26].

Se також корисний для росту рослин. Позакореневе внесення Se (10, 20 або 40 мг/л Na₂SeO₄ три рази в період кущіння, подовження та колосіння) на листі пшениці, вирощених у забрудненому Cd ґрунті (0,3 мг/кг ґрунту CdCl₂ протягом 6 місяців) значно збільшив фотосинтез, біомасу тканин та активність антиоксидантних ферментів, що дозволяє запропонувати обприскування листя як економічно ефективну стратегію для зниження токсичності Cd [27].

Крім того, Se необхідний для синтезу селенопротеїнів, регуляторних білків, які розподіляються по різних тканинах для виконання важливих біологічних функцій. Через їхню велику антиоксидантну активність основна роль селенопротеїнів, включаючи глутатіонпероксидазу (GPX), тіоредоксинредуктазу (TrxR) та йодтироніндейодиназу (IDD), полягає у запобіганні окислювального пошкодження клітин. Таким чином, Se з його антиоксидантними властивостями відноситься до важливих мікроелементів для людини і пропонується як харчова добавка для оздоровлення.

Висновки.

1. Se знижує розвиток Cd-індукованих процесів і, як антиоксидант, має великий потенціал для захисту організму від Cd та інших забруднювачів довкілля.

2. Наночастинки SeNP демонструють протиракові та протимікробні властивості, які можуть сприяти здоров'ю людини не тільки як харчові домішки, але й терапевтичні засоби.

3. Застосування комплексу опосередкованих наночастинок Si-SeNP закладає експериментальну і клінічну основу в області захворювань, пов'язаних із запаленням та інгібують шляхи розвитку злоякісних пухлин.

Перспективи подальших досліджень.

Пошук нових ефективних дієтичних антиоксидантів, спрямованих на зниження токсичної дії Cd та інших важких металів.

References / Література

1. Sakr SA, Nooh HZ. Ефект з Ocimum basilicum extract on cadmium-induced testicular histomorphometric and immunohistochemical alterations in albino rats. *Anat Cell Biol.* 2013;46:122–130.
2. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Total. Environ.* 2013;454-455:562–577.
3. Imiawati C, Yoshida T, Itoh T, Nakagi Y, Saijo Y, Sugioka Y, et al. Biomonitoring of mercury, cadmium, and lead exposure in Japanese children: a cross-sectional study. *Environ. Health. Prev. Med.* 2015;20(1):18–27.
4. Min KB, Lee KJ, Park JB, Min JY. Lead and cadmium levels and balance and vestibular dysfunction among adult participants in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Environ. Health. Perspect.* 2012;120(3):413–417.
5. Choi YH, Hu H, Mukherjee B, Miller J, Park SK. Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Environ. Health Perspect.* 2012;120(11):1544–1550.
6. Durazzo TC, Meyerhoff DJ, Nixon SJ. Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2010;7(7):3760–3791.
7. Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Caldwell KL, Menke A, Muntner P, Guallar E. Reduction in cadmium exposure in the United States population, 1988-2008: the contribution of declining smoking rates. *Environ. Health. Perspect.* 2012;120(2):204–209.
8. Gallagher CM, Moonga BS, Kovach JS. Cadmium, follicle-stimulating hormone, and effects on bone in women age 42-60 years, NHANES III. *Environ. Res.* 2010;110(1):105–111.
9. Sukhn C, Awwad J, Ghantous A, Zaatari G. Associations of semen quality with non-essential heavy metals in blood and seminal fluid: data from the Environment and Male Infertility (EMI) study in Lebanon. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(9):1691-1701.
10. Adams SV, Quraishi SM, Shafer MM, Passarelli MN, Freney EP, Chlebowski RT, et al. Dietary cadmium exposure and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer in the Women's Health Initiative. *Environ. Health. Perspect.* 2014;122(6):594–600.
11. Nawrot TS, Staessen JA, Roels HA, Munters E, Cuypers A, Richart T, et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *Biometals.* 2010;23(5):769–782.
12. Matovic AV, Buha DD, Bulat CZ. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food and Chemical Toxicology.* 2015;78:130-140.
13. Chinyere Nsonwu-Anyanwu A, Raymond Ekong E, Jeremiah Offor S, Francis Awusha O, Chukwuma Orji O, Idiongo Umoh E, et al. Heavy metals, biomarkers of oxidative stress and changes in sperm function: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2019 May 5;17(3):163-74.
14. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban A.I. Oxidative stress mitigation by antioxidants – An overview on their chemistry and influences on health status. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2021;209:112891.

15. Payne AS, Nahashon E, Taka GM, Adinew KF, Soliman A. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. *Biomolecules*. 2022;12(3):37.
16. Brzóska MM, Borowska S, Tomczyk M. Antioxidants as a Potential Preventive and Therapeutic Strategy for Cadmium. *Current Cancer Drug Targets*. 2016;17:1350–1384.
17. 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.
18. Sukhn C, Awwad J, Ghantous A, Zaatari G. Associations of semen quality with non-essential heavy metals in blood and seminal fluid: data from the Environment and Male Infertility (EMI) study in Lebanon. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Sep;35(9):1691–1701.
19. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;44:532–553.
20. Liang Z-Z, Zhang Y-X, Zhu R-M, Li Y-L, Jiang H-M, Li Chen R-B, et al. Identification of epigenetic modifications mediating the antagonistic effect of selenium against cadmium-induced breast carcinogenesis. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29:22056–22068.
21. Wallace DR, Taalab YM, Heinze S, Lovaković T, Pizent B, Renieri A, et al. Toxic-Metal-Induced Alteration in miRNA. Expression Profile as a Proposed Mechanism for Disease Development. *Cells*. 2020;9:901.
22. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(19):2145–2156.
23. Zhang C, Wang L-L, Cao C-Y, Li N, Talukder M, Li J-L. Selenium Mitigates Cadmium-Induced Crosstalk between Autophagy and Endoplasmic Reticulum Stress via Regulating Calcium Homeostasis in Avian Leghorn Male Hepatoma (LMH) Cells. *Environmental Pollution*. 2020;265:114613.
24. Skalickova S, Milosavljevic V, Cihalova K, Horky P, Richtera L, Adam V. Selenium nanoparticles as a nutritional supplement. *Nutrition*. 2017;33:83–90.
25. Mi X-J, Le H-M, Lee S, Park H-R, Kim Y-J. Silymarin-Functionalized Selenium Nanoparticles Prevent LPS-Induced Inflammatory Response in RAW264.7 Cells through Downregulation of the PI3K/Akt/NF-κB Pathway. *ACS Omega*. 2022;7(47):42723–42732.
26. Kielczykowska M, Kocot J, Paździor M, Musik I. Selenium – A fascinating antioxidant of protective properties. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018;27:245–255.
27. Wu C, Dun Y, Zhang Z, Li M, Wu G. Foliar Application of Selenium and Zinc to Alleviate Wheat (*Triticum aestivum* L.) Cadmium Toxicity and Uptake from Cadmium-Contaminated Soil. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;190:110091.

АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ СЕЛЕНУ ПРИ ТОКСИЧНІЙ ДІЇ КАДМІЮ (ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

Островська С. С., Абрамов С. В., Байбаков В. М., Антонова О. В., Мархонь Н. О.,

Хмель О. С., Коновалова О. С.

Резюме. В огляді показана роль селену (Se) при токсичній дії кадмію (Cd).

Мета дослідження. Визначення ролі дієтичного антиоксиданту Se у Cd-індукованих процесах.

Основна частина. Кадмій є одним із токсичних і найбільш розповсюджених важких металів. Він має ушкоджуючий вплив на печінку, нирки, судинну, нервову, репродуктивну та інші системи органів людини. Доведено, що в основі політропної токсичності Cd лежить окисний стрес у результаті утворення активних форм кисню або виснаження системи антиоксидантного захисту, що, в остаточному підсумку, приводить до дисфункції, некрозу або апоптозу клітин. Використання натуральних сполук з антиоксидантними властивостями, таких як Se, є актуальним і перспективним напрямком для зниження негативного впливу Cd. Se має антагоністичний ефект проти Cd-індукованого канцерогенезу та порушень епігеному. В дослідженні наводиться вміст Se в продуктах. Найбагатшим джерелом Se, з максимальним його вмістом, є бразильський горіх, хімічний склад плодів якого залежить від віку дерева, яке живе до 500 років. Дефіцит Se може спричинити гострі розлади, але й передозування може призвести до тяжких наслідків. Se виявився ефективним проти побічних ефектів ліків. Вузкий діапазон між терапевтичними та токсичними дозами Se залежність від форми, дози та методу лікування і тому призначення для застосування є непростою питанням. Найновіші дослідження стосуються його наночастинок (SeNP), які є новою перспективною харчовою домішкою через здатність поступово вивільняти Se після внутрішнього прийому. SeNP демонструють протиракові та протимікробні властивості, які можуть сприяти здоров'ю людини не тільки як харчові домішки, а й терапевтичні засоби. Досліджували силімарин- (Si, протизапальний екстракт розторопші). Опосередковані наночастинок Se (Si-SeNP) інгібують процеси, характерні для розвитку злоякісних пухлин.

Висновки. 1) Se знижує розвиток Cd-індукованих процесів і, як антиоксидант, має великий потенціал для захисту організму від Cd та інших забруднювачів довкілля. 2) Наночастинок SeNP демонструють протиракові та протимікробні властивості. 3) Застосування комплексу Si-SeNP закладає експериментальну і клінічну основу в області захворювань, пов'язаних із запаленням та інгібують шляхи розвитку злоякісних пухлин.

Ключові слова: кадмій, окисний стрес, токсична дія, селен як антиоксидант, лікувальні ефекти.

ANTIOXIDANT EFFECTS OF SELENIUM IN THE TOXIC EFFECT OF CADMIUM (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Ostrovskaya S. S., Abramov S. V., Baibakov V. M., Antonova O. V., Markhon N. O., Khmel O. S., Konovalova O. S.

Abstract. The review shows the role of selenium (Se) in the toxic effect of cadmium (Cd).

The aim of the study. Determination of the role of dietary antioxidant Se in Cd-induced processes.

Main part. Cadmium is one of the most toxic and widespread heavy metals. It has a damaging effect on the liver, kidneys, vascular, nervous, reproductive and other systems of human organs. It has been proven that the polytropic toxicity of Cd is based on oxidative stress as a result of the formation of reactive oxygen species or depletion of the antioxidant defense system, which ultimately leads to cell dysfunction, necrosis, or apoptosis. The use of natural compounds with antioxidant properties, such as Se, is a relevant and promising direction for reducing the negative impact of Cd. Se has an antagonistic effect against Cd-induced carcinogenesis and epigenome disturbances. The study indicates the content of Se in products. The richest source of Se, with its maximum content, is the Brazil nut, the chemical composition of the fruits of which depends on the age of the tree, which lives up to 500 years. Se deficiency can cause acute disorders, but overdose can also lead to severe consequences. Se has been shown to be effective against drug side effects. The narrow range between therapeutic and toxic doses of Se depends on the form, dose and method of treatment, and therefore the purpose for use is a difficult issue. The most recent research

concerns its nanoparticles (SeNPs), which are a promising new food additive due to their ability to gradually release Se after internal ingestion. SeNPs exhibit anticancer and antimicrobial properties that can contribute to human health not only as food additives, but also as therapeutic agents. Silymarin- (Si, an anti-inflammatory extract of milk thistle) was studied. Mediated Se nanoparticles (Si-SeNP) inhibit the processes characteristic of the development of malignant tumors.

Conclusions. 1) Se reduces the development of Cd-induced processes and, as an antioxidant, has great potential to protect the body from Cd and other environmental pollutants. 2) SeNP nanoparticles demonstrate anticancer and antimicrobial properties. 3) The use of the Si-SeNP complex lays an experimental and clinical basis in the field of diseases associated with inflammation and inhibits the development of malignant tumors.

Key words: cadmium, oxidative stress, toxic action, selenium as an antioxidant, therapeutic effects.

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

Ostrovska S. S.: <https://orcid.org/0000-0002-0373-3491>^{ABD}

Abramov S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-7088-1865>^E

Baibakov V. M.: <https://orcid.org/0000-0001-8632-103X>^F

Antonova O. V.: <https://orcid.org/0000-0002-5681-288X>^C

Markhon N. O.: <https://orcid.org/0000-0001-7848-8796>^A

Khmel O. S.: <https://orcid.org/0000-0002-1081-7474>^C

Konovalova O. S.: <https://orcid.org/0000-0001-7816-1320>^A

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

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

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Ostrovska Svetlana Serhiivna / 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 30.05.2023 / Стаття надійшла 30.05.2023 року
Accepted 10.11.2023 / Стаття прийнята до друку 10.11.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-4-171-54-64

UDC 174:613.2+614.254

Petrushchenkova M. S., Lukyantseva H. V.

THE ROLE OF BIOETHICS IN THE WORK OF SPECIALISTS PROVIDING HEALTHY EATING COUNSELING

National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)

mariya.petrushchenkova@gmail.com

The basic principles underlying bioethics emphasise the moral dimension of the relationship between doctor and patient. Bioethics, and in particular its fundamental ethical norms expressed in codes of ethics, can become a methodological tool for addressing issues that arise in the practice of nutritionists, sports nutritionists, and non-clinical nutritionists as specialists who also have a direct impact on human life and health. The unresolved issue of regulating ethical principles for specialists in healthy eating and dietary interventions in Ukraine leads to more and more frequent violations. The most common violations of professional ethics occur during direct communication and consultations with patients, as well as in communications within a multidisciplinary team and when advertising their services on social media. To date, the scientific literature does not sufficiently outline the topic of applying the principles of bioethics in the activities of nutritionists, non-clinical nutritionists and nutritionists. In Ukraine, there is still no framework document that would define ethical standards for nutritionists, while the leading countries of the world have such a document, and it operates under professional associations or at the level of specialised institutions. The article synthesises the fundamental international documents regulating the field of nutrition and non-clinical dietetics – codes of bioethics of professional associations of nutritionists and nutritionists. They became the basis for developing a draft ethical professional code of nutritionists in Ukraine. The article emphasises the absence of provisions in the current codes of ethics for nutritionists and non-clinical nutritionists on the use of modern digital technologies, particularly artificial intelligence programmes, which raises many ethical issues. Recommendations are made for developing a future Code of Bioethics for Ukrainian nutritionists, considering the international experience and the current realities of the activities of professionals providing healthy nutrition advice.

Key words: bioethics, sports dietetics, nutrition, ethical principles, code of ethics, artificial intelligence, healthy nutrition.