

(cesarean section, conservative myomectomy, perforations during hysteroscopy, reconstructive operations, etc.) and uterine ruptures with the onset obstetric activity, explains the clinical need for an in-depth study of this issue in order to improve the provision of medical care.

Every pregnancy should be planned and especially for women who have undergone surgical interventions on the uterus. It is important to encourage patients to consult a doctor in a timely manner in order to prepare for pregnancy planning.

It is important to assess the patient's somatic condition, the metabolism of connective tissue, the period after cesarean section, indications for surgery, the technique of execution, suture material, the course of the postoperative period, etc.

In clinical practice, during repeated cesarean sections in the case of «failure» of the uterine scar, technical difficulties often arise with the restoration of the integrity of the uterine wall. In most cases, there is no bleeding from the edges of such a wound. It is most difficult to connect the edges of the wound on the uterus when the edges of the wound are of different thickness. Hermetic restoration of the integrity of the uterine wall presents technical difficulties. Full restoration of the uterine wall in the area of the incision/trauma is the prevention of defects. It is important to determine the stages of such operations, prevention of additional ruptures of uterine tissues and ruptures of adjacent organs, etc. The technique of surgery for rupture of the uterus after hysteroscopy also has its own characteristics.

In the daily work of a doctor, timely diagnosis of this pathology at the stage before pregnancy planning is extremely important. Timely diagnosis of the negative consequences of the «operated uterus» before pregnancy makes it possible to determine and carry out personalized not only preventive/therapeutic measures, but also a probably safe term for pregnancy planning and features of managing gestational periods by trimesters, term and method of delivery, etc.

Key words: operated uterus, modern clinical practice, literature review.

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

Mishchenko V. P.: <https://orcid.org/0000-0002-0183-3931>^{DEF}

Mishchenko V. V.: <http://orcid.org/0000-0002-5951-3463>^{ABC}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors of the article confirm that they have no conflict of interest. / Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Mishchenko Vasyl Vasylovych / Міщенко Василь Васильович

Odesa National Medical University / Одеський національний медичний університет

Ukraine, 65023, Odesa, 2 Valikhovskiy Ave. / Адреса: Україна, 65023, м. Одеса, пров. Валіховський 2

Tel.: 0677496758 / Тел.: 0677496758

E-mail: mischenko_vasil@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 14.03.2024 / Стаття надійшла 14.03.2024 року

Accepted 20.08.2024 / Стаття прийнята до друку 20.08.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-63-70

UDC 612.014.46:546.48:616-085:577.161.546.41

Ostrovskaya S. S., Dyudun A. D., Shevchenko I. F., Agarkov S. F.,

Fedchenko M. P., Rodionov V. K., Bashta I. G.

CALCIUM AS AN EXOGENOUS FOOD SUPPLEMENT IN CADMIUM-INDUCED STRESS

European Medical University (Dnipro, Ukraine)

s.ostr2018@gmail.com

Heavy metal cadmium (Cd) toxicity is a real problem in industrialised and predominantly rapidly industrialised countries due to the steady pace of industrial activity, one of the primary sources of pollution that has been steadily increasing over the decades. Changes caused by Cd lead to pathological changes in many organ systems of living organisms. The metal accumulation in tissues causes disturbances in haematological and biochemical parameters and damage to the liver, kidneys, bones, nervous tissue, etc. Understanding how Cd affects living systems allows us to develop new ways to protect organisms from its toxicity. This review focuses on calcium (Ca) and its compounds, which can be used as an exogenous food supplement to protect organisms from Cd-induced stress due to its chemical similarity to Ca. It was shown that Ca-based additives have great potential for producing rice grains with low Cd content. Assessment of the protective effect of Ca on the skeleton against bone damage is useful in assessing the health risks associated with Cd. Ca exposure is able to restore the Cd-inhibited autophagy flux and reduce Cd-induced

apoptosis in kidney cells. The combined addition of Ca and vitamin D to the diet significantly reduces Cd levels in serum and tissues, and inflammatory and oxidative markers in the liver suggest that simultaneous treatment with vitamins D and Ca protects organisms from Cd hepatotoxicity.

Key words: cadmium, toxic effect, calcium-cadmium interaction, calcium compounds as protection against cadmium.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the Department of Fundamental Disciplines "Development and Morphological and Functional State of Organs and Tissues of Experimental Animals and Humans in Normal and Ontogeny under the Influence of External Factors", state registration number 0111U009598.

Introduction.

Heavy metals are one of the most common categories of pollutants in the environment. They are almost ubiquitous, released into the environment mainly as a result of anthropogenic emissions into the biosphere due to their widespread use in industry and pose a threat to human health due to their long-term presence in the environment and accumulation at various levels of organisation of living matter, from the molecular to the biosphere. In this context, special attention of scientists is focused on the toxic effects of the heavy metal cadmium (Cd), as it has become a real problem in industrialised and predominantly rapidly industrialised countries due to the steady pace of industrial activity, which is one of the primary sources of cadmium pollution, which has been constantly increasing over the decades [1]. Airborne particles of Cd and Cd compounds are transported and deposited in soil and water; average total Cd concentrations in the air depend on the proximity to the industrial source and can vary from 0.1 ng/m³ to 100 ng/m³ in remote areas and near the source of emissions, respectively. The average concentration of Cd in the ocean ranges from <5 to 110 ng/L. It is primarily due to natural weathering and erosion, as well as deposition of the atmosphere from both natural and anthropogenic emissions. It is reported that the concentration of Cd in sediments ranges from 0.03-1 mg/kg in marine sediments to 5 mg/kg in river and lake sediments, while the average concentration of Cd in soil is about 0.1-0.2 mg/kg. Cd bioaccumulates in organic matter, entering the food chain [2, 3].

Tissue-specific changes have been recorded in various parameters of oxidative damage, with metal accumulation in tissues accompanied by disturbances in haematological and biochemical parameters and in the redox status in plasma, liver, and kidneys of animals [4-7].

The problem of the 21st century in global conditions may be not acute lethal, but chronic exposure to Cd with its low content, mainly in food products, which increases the risk of increasing Cd-induced cancer and cardiovascular diseases [8-11]. Occupational exposure to Cd has also been reported to be associated with cognitive impairment in adults. It can be a potent neurotoxic agent for the peripheral nervous system, leading to the development of peripheral polyneuropathy in older age. Changes in gene expression caused by Cd-induced oxidative stress have severe consequences for the body [12].

In this regard, there is a need to find effective ways to prevent and treat the adverse effects of its exposure [13, 14]. One of them is using food additives that can reduce Cd-induced damage in the body. Many of these compounds, such as selenium (Se), ascorbic acid (ACA), alpha-tocopherol acetate (vitamin E), quercetin (QUE), resveratrol (RES), epigallocatechin-3-gallate (EGCG), cyanidin-3-O-glucoside (C3G), N-acetylcysteine (NAC), are actively studied and used in medical and everyday practice [15-18].

The aim of the study.

To assess the current scientific data on the interaction of Cd with calcium (Ca) and their compounds in biological systems.

Object and research methods.

Analysis of modern scientific literature in foreign scientific journals on studying the interaction of Ca and Cd.

Main part.

Ca is an important chemical element in various physiological processes, including growth and development, cell division, cytoplasmic movement, intracellular signalling, etc. Due to its chemical similarity to Ca, it can be used as an exogenous supplement to protect organisms from Cd-induced stress [19].

The interaction of Ca and Cd, which exists in biological systems as the Cd(2+) ion and in this state structurally resembles Ca(2+), was investigated. It is well known that Cd is involved in several Ca-dependent pathways, which is explained by its action as a Ca mimetic with a central role for calmodulin and Ca/calmodulin-dependent protein kinase-II (CaMK-II), which affects cytoskeletal dynamics and apoptotic cell death. Cd interacts with receptors and ion channels on the cell surface and with the intracellular estrogen receptor, where it competitively binds to residues common to Ca. It increases cytosolic Ca through several mechanisms, reduces the transcript levels of some Ca transporter genes, initiates mitochondrial apoptosis pathways, and activates calpains that promote mitochondria-independent apoptosis [20-22].

The recent discovery of the role of CaMK-II in Cd-induced cell death and the subsequent involvement of CaMK-II in Cd-dependent changes in cytoskeletal dynamics has opened up a new area of research in Cd toxicology. Calmodulin is required for the induction of apoptosis by several agents, but the induction of apoptosis by Cd is prevented by blocking CaMK-II, and therefore, Ca-dependent phosphorylation of CaMK-II was associated with an increase in Cd-dependent apoptosis. A key question for future Cd research is whether cytoskeletal disruption leads to apoptosis or whether apoptosis initiates cytoskeletal disruption in the context of Cd exposure [19, 23].

Numerous studies in plant model experiments have confirmed the positive effect of Ca against Cd stress. Thus, soil contamination with Cd poses a great danger

both to agricultural production and human health [24]. At the same time, Ca is an element that plays an important role in protecting plants from Cd toxicity. The regulatory role of Ca in Cd uptake and upward translocation in rice at different growth stages has been studied. However, how Ca affects the uptake and translocation of Cd in rice has not yet been fully elucidated. The results showed that adding 5 mM Ca significantly reduced Cd uptake by roots due to competition for Ca-permeable channels at the uptake site and Ca-induced inhibition of the target genes *OsNRAMP1* and *OsNRAMP5*. Nevertheless, Ca application promoted upward translocation of Cd both by increasing the expression of *OsHMA2* gene, which caused xylem Cd loading, and by suppressing *OsHMA3* gene, which reduced vacuolar Cd sequestration. These opposite results suggest a dual role for Ca in regulating root Cd uptake and root-to-shoot Cd translocation in rice. Although it increased the Cd content in aboveground vegetative tissues throughout the growth period, adding 5 mM Ca ultimately reduced the Cd content in rice grains. All these results indicate that Ca-based additives have great potential for producing rice grains with low Cd content [25, 26].

Low Ca intake and lifelong Ca deficiency play an essential role in the development of osteoporosis, contributing to reduced bone density, early bone loss and increased risk of fractures. The positive effects of Ca have been demonstrated in animals. Assessment of the protective effect of Ca on the skeleton in Cd-induced bone damage is useful in assessing the health risks associated with it [27]. The cited study aimed to determine whether Ca supplementation during exposure to different doses of Cd relevant to the population could prevent Cd-induced bone damage at an acceptable upper level of Ca intake. Young female Sprague-Dawley rats were given different doses of Cd (1, 5 and 50 mg Cd/kg diet) and Ca (0.4% Ca supplementation) depending on the population. Ca supplementation significantly reduced Cd-induced damage to bone microstructure, improved bone biomechanics ($p < 0.05$), serum osteogenesis marker levels ($p < 0.05$) and osteogenic gene expression at 5 and 50 mg Cd/kg diet. However, the diet with a concentration of 1 mg Cd/kg did not affect these parameters due to the expression of osteogenic marker genes. Ca supplementation significantly decreased the level of Klotho (fibroblast growth factor) protein in the serum ($p < 0.05$), and the expression of fibroblast growth factor 23/Klotho-associated gene in the kidneys and bones showed significant changes. In conclusion, Ca supplementation has a positive effect on bone formation and quality, counteracting the damaging effects of Cd, especially when using a diet of 5 mg and 50 mg Cd/kg, which may be due to its impact on fibroblast growth factor 23/Klotho axis [28, 29].

In the kidneys, disruption of Ca homeostasis can cause changes in renal haemodynamics, leading to glomerulonephritis, tubular damage, and renal vascular disease. Thus, it contributes to the development of chronic heart disease (CHD). Cd causes disturbances in Ca homeostasis and nephrotoxicity [6].

The Ca-sensitive receptor (CaSR) is highly expressed in the kidneys and is essential in maintaining Ca homeostasis in the body. Activation of CaSR may act as a protective pathway to reduce Cd-induced cytotoxicity

in renal proximal tubular cells. However, its application in animal models, treatment efficacy and underlying mechanisms are still unknown. The calcimetic compound NPS R-467 restored the Cd-inhibited autophagy flux and reduced Cd-induced apoptosis and kidney damage. The results of this study showed that CaSR activation prevents Cd-induced nephrotoxicity and kidney damage, which may be useful for the clinical treatment of CHD. An *in vivo* animal model (male ICR mice, $n=5$) subjected to Cd-induced nephrotoxicity was used. The results showed that long-term (4 weeks), but not short-term (7 days) exposure to Cd caused kidney damage, including induced glomerular atrophy, damage to the proximal tubules, increased malondialdehyde (MDA) levels, increased urine levels, protein levels, and activation of kidney injury factor 1 (KIM-1). In addition, it was noted that its chronic exposure leads to the inhibition of autophagy, which causes apoptosis [30, 31].

Co-supplementation with Ca and vitamin D significantly reduces serum and tissue Cd levels, and inflammatory and oxidative markers in the liver suggest that concurrent treatment with vitamin D and Ca significantly protects organisms from Cd hepatotoxicity. Using a calcium/vitamin D mixture may serve as a suitable strategy to prevent Cd-mediated nephrotoxicity and hepatotoxicity, which may help treat clinical chronic kidney or liver diseases caused by Cd [32].

It can be assumed that administering mixtures containing several biologically active substances can also effectively counteract Cd [33-34].

Thus, Cd is one of the most toxic and widespread heavy metals. Changes caused by Cd lead to pathological changes in many organ systems of living organisms. Understanding how Cd affects living systems allows for the development of new ways to protect organisms from toxicity. The data presented here represent only a small part of the studies that have shown how to protect the body from the adverse effects of this heavy metal.

The study of the influence of individual chemical elements on the toxic effects of Cd allows for the future production and use of complex drugs or food mixtures to prevent or treat Cd-induced damage.

Conclusions.

1. Using Ca mixtures may be a suitable strategy to prevent Cd-mediated nephrotoxicity and hepatotoxicity, including reducing Cd-inhibited autophagy and Cd-induced apoptosis.

2. Ca reduces the damage to bone microstructure and architecture and the occurrence of osteoporosis in Cd intoxication.

3. Growing rice with the addition of Ca allows grain to be obtained with a low Cd content.

Prospects for further research.

Search and analysis of dietary substances that affect Cd-induced effects in order to minimise their damaging effects in most types of biological samples.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-63-70

УДК 612.014.46:546.48:616-085:577.161.546.41

Островська С. С., Дюдюк А. Д., Шевченко І. Ф., Агарков С. Ф.,
Федченко Н. П., Родіонов В. К., Башта І. Г.

КАЛЬЦІЙ, ЯК ЕКЗОГЕННА ХАРЧОВА ДОБАВКА ПРИ КАДМІЙ ІНДУКОВАНОМУ СТРЕСІС

Європейський медичний університет (м. Дніпро, Україна)

s.ostr2018@gmail.com

Токсичність важкого металу кадмію (Cd) є реальною проблемою в промислово розвинених і особливо швидко індустріалізованих країнах через стійкі темпи промислової діяльності, що є одним з основних джерел забруднення, яке протягом десятиліть постійно зростало. Зміни, викликані Cd, призводять до патологічних змін у багатьох системах органів живих організмів. Нагромадження металу в тканинах викликає порушення гематологічних і біохімічних показників, ушкодження печінки, нирок, кісток, нервової тканини тощо. Розуміння того, як Cd впливає на живі системи, дозволяє розробляти нові способи захисту організмів від його токсичності. Даний огляд присвячений вивченню кальцію (Ca) і його сполук, які можуть бути використані в якості екзогенної харчової добавки для захисту організмів від стресу, спричиненого Cd через його хімічну подібність з Ca. Показано, що добавки на основі Ca мають великий потенціал для виробництва рисового зерна з низьким вмістом Cd. Оцінка захисної дії Ca на скелет при пошкодженні кісток корисна при оцінці ризику для здоров'я, пов'язаного з Cd. Вплив Ca здатний відновлювати Cd-інгібований потік аутофагії і зменшує Cd-індукований апоптоз в клітинах нирок. Сумісне додавання Ca і вітаміну D в раціон значною мірою знижує вміст Cd в сироватці і тканинах, а запальні і окислювальні маркери в печінці дозволяють припустити, що одночасне лікування вітамінами D і Ca захищає організми від гепатотоксичності Cd.

Ключові слова: кадмій, токсична дія, взаємодія кальцій – кадмій, сполуки кальцію як захист від кадмію.

Зв'язок публікації із плановими науково-дослідними роботами.

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

Вступ.

Важкі метали є однією з найпоширеніших категорій забруднювачів у навколишньому середовищі. Вони майже повсюдні, викидаються в довкілля в основному в результаті антропогенних викидів у біосферу через їх широке використання в промисловості і становлять загрозу для здоров'я людини через їх тривалу присутність у навколишньому середовищі та накопичення на різних рівнях організації живої матерії, від молекулярного до біосферного. В цьому контексті особливо увага науковців прикована до токсичного впливу важкого металу кадмію (Cd), бо це стало реальною проблемою в промислово розвинених і особливо швидко індустріалізованих країнах через стійкі темпи промислової діяльності, що є одним з основних джерел забруднення кадмієм, яке протягом десятиліть постійно зростало [1]. Частинки Cd і сполук Cd, які переносяться повітрям, переносяться й осідають у ґрунті та воді; середні загальні концентрації Cd у повітрі залежать від близькості до промислового джерела і можуть варіюватися від 0,1 нг/м³ до 100 нг/м³ у віддалених районах і біля джерела викидів, відповідно. Середня концентрація Cd в океані коливається від <5 до 110 нг/л і насамперед зумовлена явищами природного вивітрювання та ерозії, а також випаданням в атмосферу як природних, так і антропогенних викидів. Повідомляється, що концентрація Cd у відкладеннях коливається від 0,03-1 мг/кг у морських відкладеннях до 5 мг/кг у відкладеннях річок та озер, тоді як середня концентрація Cd у ґрунті становить

близько 0,1-0,2 мг/кг. Cd біоакмулюється в органічних речовинах, потрапляючи в харчовий ланцюжок [2, 3].

Тканинно-специфічні зміни були зареєстровані по різних параметрах окисного ушкодження, при цьому нагромадження металу в тканинах супроводжувалося порушеннями гематологічних і біохімічних показників, а також в окисно-відновному статусі у плазмі, печінці і нирках тварин [4-7].

Проблемою 21 століття в глобальних умовах може стати не гострий смертельний, а хронічний вплив Cd з низьким його вмістом, в основному, у харчових продуктах, що підвищує ризик збільшення Cd-індукованих онкологічних і серцево-судинних захворювань [8-11]. Також повідомлялося, що професійний вплив Cd зв'язаний з когнітивними порушеннями у дорослих. Він може бути сильним нейротоксичним агентом для периферичної нервової системи, що приводить до розвитку периферичної полінейропатії в старшому віці. Зміни експресії генів, викликані Cd-індукованим окисним стресом мають важкі наслідки для організму [12].

У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку ефективних способів профілактики та лікування несприятливих наслідків його впливу [13, 14]. Одним з них є застосування харчових домішок, що здатні знизити Cd-індуковані ушкодження в організмі. Багато з цих сполук, такі як селен (Se), аскорбінова кислота (ACA), альфа-токоферол ацетат (вітамін E), кверцетин (QUE), ресвератрол (RES), епігалокатехін-3-галлат (EGCG), ціанідин-3-О-глюкозид (C3G), N-ацетилцистеїн (NAC), активно досліджуються та застосовуються в медичній та повсякденній практиці [15-18].

Мета дослідження.

Оцінка сучасних наукових даних щодо взаємодії Cd з кальцієм (Ca) та їх сполук в біологічних системах.

Об'єкт і методи дослідження.

Аналіз сучасної наукової літератури в іноземних наукових виданнях по дослідженню взаємодії Ca і Cd.

Основна частина.

Ca є важливим хімічним елементом, що бере участь у різних фізіологічних процесах, включаючи ріст і розвиток, поділ клітин, цитоплазматичний рух, передачу внутрішньоклітинних сигналів тощо. Він може бути використаний в якості екзогенної добавки для захисту організмів від стресу, спричиненим Cd через його хімічну подібність з Ca [19].

Досліджували взаємодію Ca і Cd, який існує в біологічних системах у вигляді іона Cd(2+) і в цьому стані структурно нагадує Ca(2+). Добре відомо, що Cd бере участь в ряді Ca-залежних шляхів, що пояснюються його дію в якості міметика Ca з центральною роллю кальмодуліну і Ca/кальмодулін-залежної протеїнкіназою-II (CaMK-II), яка впливає на динаміку цитоскелету і апоптозу загибель клітин. Cd взаємодіє з рецепторами та іонними каналами на поверхні клітин, а також з внутрішньоклітинним рецептором естрогену, де він конкурентно зв'язується з рештками, загальними для Ca. Він збільшує цитозольний Ca за допомогою декількох механізмів і знижує рівні транскриптів деяких генів-переносчиків Ca, ініціює шляхи мітохондріального апоптозу і активує кальпаїни, сприяючи мітохондріально-незалежному апоптозу [20-22].

Нещодавнє відкриття ролі CaMK-II в Cd-індукованої загибелі клітин і подальшу участь CaMK-II в Cd-залежних змінах динаміки цитоскелету, відкрило нову область досліджень токсикології Cd. Кальмодулін необхідний для індукції апоптозу декількома агентами, але індукція апоптозу за допомогою Cd запобігається блокуванням CaMK-II і тому Ca-залежне фосфорилування CaMK-II було пов'язано зі збільшенням Cd-залежного апоптозу. Ключове питання для майбутніх досліджень Cd полягає в тому, чи призводить руйнування цитоскелету до апоптозу, або, скоріше, апоптоз ініціює руйнування цитоскелету в контексті впливу Cd [19, 23].

Підтвердженням позитивної дії Ca проти стресу Cd є численні дослідження в модельних експериментах на рослинах. Так, забруднення ґрунту Cd становить велику небезпеку як для сільськогосподарського виробництва, так і для здоров'я людини [24]. При цьому Ca є елементом, що відіграє важливу роль у захисті рослин від токсичності Cd. Вивчалася регуляторна роль Ca в поглинанні Cd і висхідній транслокації у риса на різних стадіях росту. Проте, як Ca впливає на поглинання і транслокацію Cd в рисі, до цих пір повністю не виявлено. Результати показали, що додавання 5 мМ Ca значно знижує поглинання Cd коренями із-за їх конкуренції за Ca-проникливі канали в місці поглинання та індукованого Ca пригнічення цільових генів OsNRAMP1 і OsNRAMP5. Тим не менш, застосування Ca сприяло висхідній транслокації Cd як за рахунок посилення експресії гена OsHMA2, що викликало завантаження ксилеми Cd, так і за рахунок пригнічення гена OsHMA3, зменшуючого вакуолярну секвестрацію Cd. Такі протилежні результати припускають двояку роль Ca в регуляції поглинання Cd коренями і транслокації Cd від кореней до пагонів у рису. Хоча він збільшував вміст Cd в надземних вегетативних тканинах протягом усього періоду зростання, додавання 5 мМ Ca в кінцевому підсумку знизило

вміст Cd в зернах рису. Усі ці результати свідчать про те, що добавки на основі Ca мають великий потенціал для виробництва рисового зерна з низьким вмістом Cd [25, 26].

Низьке вживання Ca та його пожиттєва нестача відіграє важливу роль у розвитку остеопорозу, сприяючи зменшенню щільності кісток, ранній втраті кісткової маси та підвищеному ризику переломів. Позитивні ефекти Ca продемонстровані і на тваринах. Оцінка захисної дії Ca на скелет при пошкодженні кісток, викликаному Cd, корисна при оцінці ризику для здоров'я, пов'язаного з ним [27]. Мета цитованого дослідження складалася в тому, щоб визначити, чи може додавання Ca під час впливу різних доз Cd, релевантним для населення, запобігти пошкодженню кісток, викликаного Cd, при допустимому верхньому рівні потреби Ca. Молодим самкам щурів Sprague-Dawley давали різні дози Cd (1, 5 і 50 мг Cd/кг раціону) і Ca (добавка 0,4% Ca) в залежності від популяції. Додавання Ca значно зменшувало індуковане Cd пошкодження мікроструктури кістки, покращувало біомеханіку кістки ($p < 0,05$), рівень маркера остеогенезу в сироватці ($p < 0,05$) і експресію маркерів остеогенного гена при дії 5 і 50 мг Cd/кг дієти. Однак при раціоні з концентрацією 1 мг Cd/кг він не вплинув на ці показники за рахунок експресії генів остеогенних маркерів. Додавання Ca значно знижувало рівень білка Klotho (фактора росту фібробластів) у сироватці ($p < 0,05$), а експресія фактора росту фібробластів 23/Klotho-асоційованого гена в нирках і кістках показала значні зміни. У підсумку можна сказати, що додавання Ca надає позитивний вплив на формування і якість кісток, протидіючи ушкоджуючій дії Cd, особливо при використанні раціону 5 мг і 50 мг Cd/кг, що може бути пов'язано з його впливом на фактор росту фібробластів 23/Klotho axis [28, 29].

У нирках порушення гомеостазу Ca може викликати зміни ниркової гемодинаміки, що ведуть до гломерулонефриту, пошкодження каналців і нирково-судинних захворювань і, таким чином, сприяти розвитку хронічної хвороби серця (ХХС). Cd викликає порушення гомеостазу Ca і нефротоксичність [6].

Рецептор, чутливий до Ca (CaSR), великою мірою експресується в нирках і відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу Ca в організмі. Активація CaSR може діяти як захисний шлях для зниження індукованої Cd цитотоксичності в клітинах проксимальних каналців нирок. Однак його застосування на моделях тварин, ефективність лікування та основні механізми до цього часу невідомі. Кальциметичне з'єднання NPS R-467 відновлювало Cd-інгібований потік аутофагії і зменшувало Cd-індукований апоптоз і пошкодження нирок. Результати цього дослідження показали, що активація CaSR запобігає нефротоксичності і пошкодженню нирок, викликаних Cd, що може бути корисним для клінічного лікування ХХС. Використовували тваринну модель *in vivo* (самці мишей ICR, $n=5$), підданих Cd-індукованій нефротоксичності. Результати показали, що тривалий (4 тижні), але не короткочасний (7 днів) вплив Cd викликав пошкодження нирок, включаючи індуковану гломерулярну атрофію, пошкодження проксимальних каналців нирок, підвищення рівня малонітрату діальдегіду (МДА), підвищення рівню сечі, кількості білка та активацію фактора пошкодження нирок 1(KIM-1). Крім того,

було зазначено, що його хронічний вплив приводить до інгібування потоку аутофагії, що викликало апоптоз [30, 31].

Сумісне додавання Ca і вітаміну D в значній мірі знижує вміст Cd в сироватці і тканинах, а запальні і окислювальні маркери в печінці дозволяють припустити, що одночасне лікування вітаміном D і Ca в значній мірі захищає організм від гепатотоксичності Cd. Використання суміші кальцій/вітамін D може служити відповідною стратегією для запобігання Cd-опосередкованої нефротоксичності та гепатотоксичності, що, у свою чергу, може допомогти в лікуванні клінічних хронічних захворювань нирок або печінки, викликаних Cd [32].

Можна припустити, що введення сумішей, що включають кілька біологічно активних речовин, також може служити ефективною стратегією протидії Cd [33-34].

Таким чином, Cd є одним з найбільш токсичних і розповсюджених важких металів. Зміни, викликані Cd, призводять до патологічних змін у багатьох системах органів живих організмів. Розуміння того, як Cd впливає на живі системи, дозволяють розробляти нові способи захисту організмів від його токсичності.

Представлені дані являють собою лише невелику частину досліджень, в яких показано збереження організму від негативного впливу цього важкого металу.

Вивчення впливу окремих хімічних елементів на токсичну дію Cd, дозволяє в майбутньому виготовляти і застосовувати комплексні препарати або харчові суміші для запобігання або лікування Cd-індукованих ушкоджень.

Висновки.

1. Використання сумішей з Ca може бути відповідною стратегією для запобігання Cd-опосередкованої нефротоксичності та гепатотоксичності, в тому числі для зменшення Cd-інгібованого потоку аутофагії і Cd-індукованого апоптозу.

2. Ca зменшує пошкодження мікроструктури і архітектоники кістки і виникнення остеопорозу при Cd інтоксикації.

3. Вирощування рису з додаванням Ca дозволяє отримувати зерно з низьким вмістом Cd.

Перспективи подальших досліджень.

Пошук і аналіз дієтичних речовин, що впливають на Cd-індуковані ефекти, з метою мінімізації їх ушкоджуючої дії в більшості типів біологічних зразків.

References / Література

- Wang M, Chen Z, Song W, Hong D, Huang L, Li Y. A review on Cadmium Exposure in the Population and Intervention Strategies Against Cadmium Toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2021;106(1):65-74.
- Kumar S, Prasad S, Yadav KK, Shrivastava M, Gupta N, Nagar S, et al. Hazardous heavy metals contamination of vegetables and food chain: Role of sustainable remediation approaches. *Environmental Research Reviews*. 2019;179:108792.
- de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P, et al. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017;73:105-127.
- 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.
- 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.
- Andjelkovic M, Djordjevic AB, Antonijevic E, Antonijevic B, Stanic M. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(2):274.
- Bhatia V, Sharma S. Role mitochondrial dysfunction, oxidative stress and autophagy in progression Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;421:117253.
- Yang C, Wang Z. The Epitranscriptomic Mechanism of Metal Toxicity and Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11830.
- D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5732956. DOI: [10.1155/2020/5732956](https://doi.org/10.1155/2020/5732956).
- Cheng CH, Ma HL, Deng YQ, Feng J, Jie YK, Guo ZX, et al. Oxidative stress, cell cycle arrest, DNA damage and apoptosis in the mud crab (*Scylla paramamosain*) induced by cadmium exposure. *Chemosphere*. 2021;263:128277.
- Rani A, Kumar A, Lal A, Pant M. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: A review. *International Journal of Environmental Health Research*. 2014;24:378-399.
- Tokumoto M, Lee JY, Satoh M. Transcription factors and downstream genes in cadmium toxicity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2019;42:1083-1088.
- Požgajová M, Navrátilová A, Kovár M. Curative Potential of Substances with Bioactive Properties to Alleviate Cd Toxicity: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(19):12380.
- 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.
- Liang ZZ, Zhang YX, Zhu RM, Li YL, Jiang HM, Li Chen RB, 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.
- Fang J, Xie S, Chen Z, Wang F, Chen K, Zuo Z, et al. Protective Effect of Vitamin E on Cadmium-Induced Renal Oxidative Damage and Apoptosis in Rats. *Biological Trace Element Research*. 2021;199:4675-4687.
- Oboh G, Adebayo AA, Ademosun A.O, Olowokere OG. Rutin Alleviates Cadmium-Induced Neurotoxicity in Wistar Rats: Involvement of Modulation of Nucleotide-Degrading Enzymes and Monoamine Oxidase. *Metabolic Brain Disease*. 2019;34:1181-1190.
- Zhang C, Wang LL, Cao CY, Li N, Talukder M, Li JL. 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.
- Choong G, Liu Y, Templeton DM. Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity. *Chem Biol Interact*. 2014;211:54-65.
- 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.
- 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.
- Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biol*. 2020;37:101674.
- Zhu Y, Costa M. Metals and molecular carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2020;41(9):1161-1172.
- Huang D, Gong X, Liu Y, Zeng G, Lai C, Bashir H, et al. Effects of Calcium at Toxic Concentrations of Cadmium in Plants. *Planta*. 2017;245:863-873.

25. Zhang S, Li QS, Nazir MM, Ali S, Ouyang Y, Ye S, Zeng F, et al. Calcium Plays a Double-Edged Role in Modulating Cadmium Uptake and Translocation in Rice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8058.
26. Li X, Teng L, Fu T, He T, Wu P. Comparing the effects of calcium and magnesium ions on accumulation and translocation of cadmium in rice. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29(27):41628-41639.
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. Huang X, Liu T, Zhao M, Fu H, Wang J, Xu Q. Protective Effects of Moderate Ca Supplementation against Cd-Induced Bone Damage under Different Population-Relevant Doses in Young Female Rats. *Nutrients*. 2019;11(4):849.
30. Kosiba AA, Wang Y, Chen D, Wong CKC, Gu J, Shi H. The roles of calcium-sensing receptor (CaSR) in heavy metals-induced nephrotoxicity. *Life Science*. 2020;1:242:117183.
31. Gu J, Ren Z, Zhao J, Peprah FA, Xie Y, Cheng D, et al. Calcimimetic Compound NPS R-467 Protects against Chronic Cadmium-Induced Mouse Kidney Injury by Restoring Autophagy Process. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;189:110052.
32. Lech T, Sadlik JK. Cadmium concentration in human autopsy tissues. *Biological Trace Element Research*. 2017;179(2):172-177.
33. 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.
34. Zhang D, Zhang T, Liu J, Chen J, Li Y, Ning G, et al. Zn Supplement-Antagonized Cadmium-Induced Cytotoxicity in Macrophages In Vitro: Involvement of Cadmium Bioaccumulation and Metallothioneins Regulation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019;67:4611-4622.

КАЛЬЦІЙ, ЯК ЕКЗОГЕННА ХАРЧОВА ДОБАВКА ПРИ КАДМІЙ ІНДУКОВАНОМУ СТРЕСІ

Островська С. С., Дюдюн А. Д., Шевченко І. Ф., Агарков С. Ф., Федченко М. П., Родіонов В. К., Башта І. Г.

Резюме. Важкі метали становлять загрозу для здоров'я людини через їх тривалу присутність у навколишньому середовищі та біоаккумуляцію. Особливу небезпеку серед них, внаслідок широкої розповсюженості і токсичності, представляє кадмій (Cd) в результаті антропогенних викидів у біосферу і через його широке використання в промисловості. Внаслідок великої загрози для здоров'я людей, що створює Cd, є необхідність пошуку ефективних способів профілактики та лікування негативних наслідків його впливу. В даному огляді розглядається взаємодія кальцію (Ca) з Cd, токсичні ефекти якого широко представлені в наукових дослідженнях різних країн світу. Ca і його сполуки можуть бути використані в якості екзогенної добавки для захисту організмів від стресу, спричиненого Cd через його хімічну подібність з Ca. Він збільшує цитозольний Ca за допомогою декількох механізмів і знижує рівні транскриптів деяких генів-переносників Ca, ініціює шляхи мітохондріального апоптозу і активує кальпаїни, сприяючи мітохондріально-незалежному апоптозу. Відкриття ролі CaMK-II в Cd-індукованій загибелі клітин і подальшу участь в Cd-залежних змінах динаміки цитоскелету, відкрило нову область досліджень токсикології Cd. Підтвердженням позитивної дії Ca проти Cd-індукованого стресу є численні дослідження в експериментах на рослинах. Результати свідчать про те, що добавки на основі Ca мають великий потенціал для виробництва рисового зерна з низьким вмістом Cd. Позитивні ефекти Ca продемонстровані і на тваринах. Додавання Ca значно зменшує викликані Cd пошкодження мікроструктури кісток та покращує їх біомеханіку. Активація CaSR може діяти як захисний шлях для зниження індукованої Cd цитотоксичності в клітинах нирок. Використання суміші кальцій/вітамін D може служити відповідною стратегією для запобігання Cd-опосередкованої нефротоксичності та гепатотоксичності. Вивчення впливу окремих хімічних елементів на токсичну дію Cd, дозволяє в майбутньому виготовляти і застосовувати комплексні препарати або харчові суміші для запобігання або лікування Cd-індукованих ушкоджень

Ключові слова: кадмій, токсична дія, взаємодія кальцій – кадмій, сполуки кальцію як захист від кадмію.

CALCIUM AS AN EXOGENOUS FOOD SUPPLEMENT IN CADMIUM-INDUCED STRESS

Ostrovskaya S. S., Dyudun A. D., Shevchenko I. F., Agarkov S. F., Fedchenko M. P., Rodionov V. K., Bashta I. G.

Abstract. Heavy metals pose a threat to human health due to their long-term presence in the environment and bioaccumulation. A particular danger among them, due to its widespread distribution and toxicity, is cadmium (Cd) as a result of anthropogenic emissions into the biosphere and its widespread use in industry. Due to the great threat to human health posed by Cd, there is a need to find effective ways to prevent and treat the negative effects of its exposure. This review discusses the interaction of calcium (Ca) with Cd, whose toxic effects are widely reported in scientific studies around the world. Ca and its compounds can be used as an exogenous supplement to protect organisms from Cd-induced stress due to its chemical similarity to Ca. It increases cytosolic Ca through several mechanisms and decreases transcript levels of some Ca transporter genes, initiates mitochondrial apoptosis pathways and activates calpains that promote mitochondria-independent apoptosis. The discovery of the role of CaMK-II in Cd-induced cell death and its further involvement in Cd-dependent changes in cytoskeletal dynamics opened a new field of research in Cd toxicology. The positive effect of Ca against Cd-induced stress has been confirmed by numerous studies in plant experiments. The results indicate that Ca-based additives have great potential for the production of rice grains with low Cd content. The positive effects of Ca have also been demonstrated in animals. Ca supplementation significantly reduces Cd-induced damage to bone microstructure and improves bone biomechanics. Activation of CaSR may act as a protective pathway to reduce Cd-induced cytotoxicity in kidney cells. The use of a calcium/vitamin D mixture may serve as an appropriate strategy to prevent Cd-mediated nephrotoxicity and hepatotoxicity. The study of the influence of individual chemical elements on the toxic effect of Cd allows in the future to manufacture and use complex preparations or food mixtures to prevent or treat Cd-induced damage

Key words: cadmium, toxic effect, calcium-cadmium interaction, calcium compounds as protection against cadmium.

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

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

Dyudun A. D.: <https://orcid.org/0000-0002-8374-3023>^E

Shevchenko I. F.: <https://orcid.org/0000-0002-9238-1888>^{AF}

Agarkov S. F.: <https://orcid.org/0000-0003-4188-2567>^F

Fedchenko M. P.: <https://orcid.org/0000-0002-1655-2366>^{BC}

Rodionov V. K.: <https://orcid.org/0009-0007-3454-0514>^B

Bashta I. G.: <https://orcid.org/0000-0002-48-82-1268>^C

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 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 статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 20.03.2024 / Стаття надійшла 20.03.2024 року
Accepted 23.08.2024 / Стаття прийнята до друку 23.08.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-3-174-70-76

UDC 616.8-091.933-085.2/.3

Pivtorak V. I., Verkholtantsev D. S.

POTENTIAL APPLICATIONS OF PLATELET-RICH AUTOLOGOUS PLASMA FOR PERIPHERAL NERVE REGENERATION IN UPPER EXTREMITY TRAUMATIC INJURIES

National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsia, Ukraine)

pivtorakv@gmail.com

Ukraine is currently experiencing a surge in limb injuries due to occupational accidents, traffic collisions, and, more recently, mine-blast injuries resulting from the ongoing conflict. In the rehabilitation of these injuries, peripheral nerve regeneration is of paramount importance. Traditional surgical techniques such as neurolysis and neurorrhaphy often fall short of providing optimal outcomes and may result in the loss of a portion of the nerve trunk.

The problem of nerve regeneration remains a pressing issue, necessitating the exploration of novel approaches to optimize the treatment of limb injuries. To accelerate nerve repair, factors that promote nerve growth are required. Platelet-rich plasma, with its ability to stimulate cell proliferation, has emerged as a potential candidate to expedite tissue regeneration. The application of PRP has garnered increasing attention within the neurosurgical community.

This article delves into the properties of plasma and analyzes current methods of its utilization for tissue regeneration. The mechanism underlying the accelerated regenerative effects on damaged tissues is attributed to the properties of platelets. Experimental and clinical studies have demonstrated the significant potential of platelets. Furthermore, platelet-rich plasma has been shown to stimulate nerve cell growth, enhance angiogenesis, reduce inflammation, and improve functional recovery following peripheral nerve injury. However, a comprehensive understanding of the impact of activated plasma on peripheral nerve regeneration remains elusive.

The influence of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration in the context of traumatic muscle injuries warrants further investigation and elucidation.

Key words: upper extremity, peripheral nerve regeneration, platelet-rich plasma, Schwann cells.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a part of the research project of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine, Ministry of Health of Ukraine “Features of compensatory- adaptive processes with various diseases and damages of the human and animal body and clinical-experimental substantiation of new surgical treatment methods”, state registration No. 0118U007342.

Introduction.

Peripheral nerve injuries are common in the practice of neurologists, surgeons, and traumatologists. They

are caused by domestic and industrial injuries, road accidents, military actions, toxic, autoimmune, and infectious lesions. The upper extremity is the most common site of traumatic injury [1], with nerve injuries occurring in 1-3% of patients with hand injuries [2]. Military surgeons today are confronted with complex open head, neck, and limb injuries and have to reconstruct soft tissues to close up post-traumatic wounds on the limbs after battle [3]. In this case, it is important to restore the integrity of the damaged peripheral nerves. The “gold standard” for restoring the integrity of a peripheral nerve is autologous sensory nerve transplantation [4],