DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-84-91
UDC 612.014.466546.48:616-085542.943:615.32

Ostrovska S. S., Muntian. S. O., Komskyi M. P., Antonova O. V., Gerasimchuk P. G., Yevtushenko T. V., Makarets M. F.

APPLICATION OF NATURAL DIETARY ANTIOXIDANTS OF VEGETABLE ORIGIN TO REDUCE CADMIUM INTOXICATION (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

European Medical University (Dnipro, Ukraine)
s.ostr2018@gmail.com

Environmental pollution with the heavy metal cadmium (Cd). is widely studied due to the fact that more and more evidence appears in scientific sources regarding its negative impact on human health. The main pathological effect is considered to be Cd-induced hyperproduction of reactive oxygen species with subsequent oxidative stress (OS), which leads to the occurrence of many pathological changes in the body. In this regard, the scientific community is actively searching for substances that counteract such disorders, and one of them is substances with antioxidant properties. In this review, a group of natural substances of plant origin, capable of counteracting OS caused by Cd, was studied. Experimental and clinical studies have shown that ascorbic acid, rutin, quercetin, N-acetyl-1-cysteine, resveratrol, epigallocatechin-3-gallate, isocyanate are able to influence various links of the metabolic process, weakening the effect of Cd-induced OS. These studies are important for their use in preventive and therapeutic purposes in the form of dietary antioxidants, having a scientific theoretical basis. Pharmacological effects of improvement of vascular dysfunction and Cd-induced hypertension under the action of vitamin C are given in the review. The role of OS in the development of cancer, the negative impact on energy metabolism and epigenetic regulation of microRNAs is widely discussed in the literature. The role of rutin hydrate against Cd-induced neurotoxicity and cognitive impairment in rats was investigated. Rutin has been shown to alleviate Cd-mediated cognitive impairment. due to the limitation of apoptosis pathways, as well as the recovery of brain damage and memory impairment. Administration of quercetin prevented the development of steatosis and liver fibrosis in rats by suppressing the expression of miRNA-21. N-acetyl-1-cysteine effectively resists increased invasiveness of tumor cells, Resveratrol weakens epigenetic changes caused by exposure to Cd. The green tea antioxidant epigallocatechin-3-gallate counteracts Cd-induced mitotoxicity, mitochondrial lipid peroxidation, and has anticancer properties in humans. The use of natural plant antioxidants has great prophylactic and therapeutic prospects for diseases based on oxidative stress.

Key words: *cadmium, toxic effect, oxidative stress, natural food antioxidants, reduction of oxidative stress.*

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the SRP of the Department of Medical Biology: «Development and morphofunctional state of organs and tissues of experimental animals and humans in the norm, in ontogenesis under the influence of external factors» (state registration number 0111U009598).

Introduction.

The saturation of the environment with heavy metals (HM) as a result of the industrialization of countries and the urbanization of cities is increasing every year, which causes great concern to researchers of their toxic effects and practicing doctors who are daily faced with the results of the effects of lead, cadmium, mercury and other toxic metals on health people [1-3]. This study is devoted to the study of the influence of natural dietary substances on the action of the most toxic and widespread cadmium (Cd) [4-7]. Its influence is associated with hyperproduction of reactive oxygen species (ROS), resulting in oxidative stress (OS), which can lead to irreversible changes in various organs and organ systems. Many works of recent years have proven that OS disrupts the work of the cardiovascular system, contributes to a decrease in cognitive abilities and the development of neurodegenerative diseases, can lead to Alzheimer's disease, which in the modern world is one of the first places in terms of prevalence [8-10].

In addition, critically important organs are affected: the liver, kidneys, reproductive system, gastrointestinal tract, as well as calcium loss in the skeleton with subsequent osteoporosis [11]. The role of OS in the development of cancer, the negative impact on energy exchange and epigenetic regulation of microRNA (miRNA) in the process of protein synthesis is widely explained in the literature. [12-14].

The use of natural substances with an antioxidant effect is an important link in the prevention and reduction of damage to the above-mentioned disorders in the body.

The aim of the study.

Study and analysis of modern scientific literature on the use of natural plant substances with antioxidant properties under the influence of Cd.

Object and research methods.

The work uses foreign scientific publications on the given topic in recent years, implements bibliosemantic and analytical methods of a systematic approach to the study of the problem by searching Pub Med, Scopus, and Google Scholar databases.

Main part.

The analysis of modern foreign research on the identification of the main components of plant origin, capable of influencing OS and reducing its negative impact when consumed with food, led to the determination of the mechanism of the implementation of the positive effect of such substances as: vitamin C, vitamin P, quercetin, resveratrol, N-acetyl- 1-cysteine, etc., which allows you to avoid negative consequences when Cd enters the human body [15].

Vitamin C (L-ascorbic acid, AsA) is an outstanding antioxidant that plays an indispensable role in the sequestration of excess ROS in cells undergoing abiotic stress. Scientific studies involving genetic manipulation

of genes responsible for the biosynthesis, catabolism, and recycling of AsA to modify the synthesis of AsA in plants have shown that AsA can counteract or prevent various stresses, including those caused by HM, such as Cd [16]. In a model system of mice, exposure to CdCl2 (100 mg/l with drinking water for 8 weeks) caused vascular dysfunction, closely related to a change in the body's antioxidant capacity. The pharmacological effects of AsA (50 or 100 mg/kg body weight) on mitigating oxidative damage and ameliorating Cd-induced hypertension and vascular dysfunction in mice were demonstrated, according to which the use of AsA supplementation can be proposed as a therapeutic and preventive approach in cardiology [17].

Rutin hydrate, known as vitamin P, is a plant bioflavonoid found in many plants, including: the fruit of the Dimorphandra mollis tree that grows in Brazil, the leaves and petioles of the Rheum rhabarbarum plant, the flowers of Sophora japonica, and the fruits and skins of citrus fruits (especially in oranges, grapefruits, lemons and limes), in apples, berries such as mulberries, cranberries, in chokeberry, buckwheat and asparagus. Tatar buckwheat (Fagopyrum tataricum) seeds contain more rutin (about 0.8-1.7% dry weight) than common buckwheat seeds (0.01% dry weight). Rutin is one of the main flavonoids found in peach pits. It is also found in green tea extract. Rutin is not produced by the human body, it is contained in products of plant origin only. In order to prevent its deficiency in the body, it is necessary to constantly replenish this substance by eating products containing it: raspberries, tomatoes, grapes, black currants, rose hips, mountain ash, blackberries, cherries. Rutin helps the body to retain its youth, protects the vascular system from damage, strengthens capillary walls – makes them less fragile, which prevents internal and external bleeding. It also improves the elasticity of erythrocytes, expands blood vessels, and improves blood flow, which is why it is used by doctors as a prevention of varicose veins and blood stasis. Vitamin P increases immunity, helping the body to resist various bacteria and viruses [18, 19].

The role of rutin hydrate against Cd-induced neurotoxicity and cognitive impairment in rats was investigated. The experimental group of rats received orally 25, 50 or 100 mg/kg rutin for 14 or 30 days against the background of 5 mg/kg CdCl2. The results showed that rutin alleviated Cd-mediated cognitive impairment by inhibiting the ERK1/2 and JNK apoptosis pathways. In addition, rutin decreased the activity of ectonucleotidase, adenosine deaminase (ADA) and monoamine oxidase (MAO), while the levels of thiols increased. Thus, rutin contributed to the recovery of brain damage and memory impairment by improving the Cd-altered activity of purinergic and monoaminergic regulatory enzymes [20].

Quercetin (QUE). A flavonoid found in cabbage, onions, many berries, apples, red grapes, broccoli, cherries, tea and red wine. It is also used against the toxic effects of Cd. The protective effect of QUR modulating the epigenetic activity of mcroRNA-21 (miRNA-21), a known hepatic lipogenic and fibrotic miRNA, against cadmium chloride (CdCl2)-induced liver steatosis and fibrosis was studied. Male ferrets were divided into 5 groups: 1 – control, 2 – control + QUR (50 mg/kg; oral), 3 – CdCl2 (10 mmol/l in drinking water), 4 – CdCl2 + inhibitor (miRNA-21) and 5 – CdCl2 + QUR (50 mg/kg). The exposure was carried out for 20 weeks every day on an empty stomach. All types of combinations did not show any effect on the level of glucose and insulin. Administration of miRNA-21 inhibitor (group 4) or QUR (group 5) prevented CdCl2-induced liver damage and promoted collagen deposition. Both factors reduced serum levels of ALT and AST and levels of total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoproteins in rats treated with CdCl2. At the same time, they reduced the levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α in the liver, and increased the levels of nuclear factor erythroid-related 2 (Nrf2), glutathione (GSH), and superoxide dismutase (SOD). QUR significantly decreased the expression level of miRNA-21, increased the levels of protein, GSH, SOD and Nrf2 activity in the liver of both control rats (group 2) and rats treated with CdCl2 (group 5). It can be noted that the levels of Nrf2 (a redox-sensitive transcription factor that protects cells and tissues from toxins, oxidative stress and carcinogens) are negatively correlated with the expression of miRNA-21.

Thus, administration of 50 mg/kg QUE prevented the development of steatosis and liver fibrosis in male shrews by inhibiting the expression of miRNA-21, which was caused by Cd-induced ROS production. MiRNA-21 plays a critical role in various biological functions and diseases, including cancer development, cardiovascular disease (CVD), and inflammation [21]. miRNA-21 stimulates fibrosis in various organs, promoting the activation of fibroblasts with the subsequent deposition of the intracellular matrix (collagen and fibronectin), while QUE reduces the production of ROS and increases the level of antioxidant enzymes. It can be said that in this case, QUE protected the liver from Cd-induced changes, mainly by attenuating its ability to modulate miRNA-21 and as a result of QUE's activation of Nrf2, which provides its powerful antioxidant potential [22].

N-acetyl-1-cysteine (NAC) is a soluble component of garlic that has been attributed various properties, including antioxidant effects. NAC has been shown to reduce Cd-generated ROS hyperproduction and effectively reverse the increased tumor cell invasiveness that occurs concurrently with Cd-induced malignant transformation [23].

Resveratrol is another antioxidant used to attenuate Cd-induced epigenetic changes. It is found in red grapes, grape skins, and peanuts. The targets of this antioxidant are cyclooxygenases, phosphodiesterases, estrogen receptors, miRNAs, and various proteinkinases. These substances are involved in many biochemical processes, including inflammation, cell metabolism, cell cycle regulation, cell signaling, and post-translational modification of miRNAs. In vivo and in vitro studies have shown that RES regulates epigenetic mechanisms, including enzymes such as DNMT, HDAC, and LSD1 [24]. Studies were conducted on shureling mice exposed to CdCl2 (4.5 mg/kg intraperitoneally) on JEG-3 (trophoblast) cells, and RES reduced Cd-induced DNA hypermethylation [25].

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) is a powerful antioxidant that is found in large quantities in green tea. Many claims have been made about its medicinal properties, including neuroprotection. Cd causes neurotoxicity in both animals and humans. Although Cd entry into the adult central nervous system (CNS) is limited, devel-

opmental neurotoxicity has been shown to result from blood-brain barrier (BBB) immaturity. High levels of Cd are known to disrupt BBB function, but the molecular mechanisms associated with its neurotoxic properties remain unknown. The protective effect of the main antioxidant of green tea EGCG against Cd-induced mitotoxicity was evaluated in vitro using mitochondria-enriched mouse brain fractions. Co-incubation of EGCG with Cd prevented Cd-induced mitochondrial dysfunction. Furthermore, EGCG completely prevented Cd-induced mitochondrial lipid peroxidation, but did not affect the level of non-protein thiols. The demonstrated effectiveness of EGCG in protecting against Cd-induced mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation is likely due to its antioxidant and chelating properties. Spectroscopic studies have shown that EGCG is able to form a chemical complex with Cd in an equimolar ratio [26, 27].

Green tea/EGCG has also been shown to have anti-cancer effects in humans. A review of epidemiological studies found that 5 out of 11 cancer cases were positively affected by tea consumption. Many human studies published between 2019 and April 2020 have also shown anticancer effects of green tea. For example, a population-based prospective cohort study of 13,957 men and 16,374 women found that the multiple adjusted risk of colon cancer in men who consumed ≥4 cups of green tea per day was lower than in those who consumed <1 cups [28].

Isocyanate (ISO), an antioxidant also used against Cd-induced damage, is a traditional Chinese medicine extract with proven antioxidant and anti-inflammatory properties ISO is extracted from plants such as valerian and from many fruits and herbs [29].

The study of the cells of the proximal tubules of the shura (NRK2E and rPT) showed that the introduction of 80 μM ISO reduces the production of ROS, phosphorylation of histones H2AX, and oxidative DNA damage caused by exposure to Cd. This indicates that ISO protects DNA from Cd-induced OS. In addition, ISO is able to facilitate cell cycle arrest caused by this metal. [30].

Considering the critical role of OS in Cd-induced changes, the use of natural dietary antioxidants should be considered as a promising therapy to prevent its damaging effects.

Conclusions.

1. Dietary natural substances with antioxidant properties have a positive effect on the negative consequences of oxidative stress caused by Cd toxicity.

2. The use of food dietary antioxidants, with scientifically proven positive properties, is one of the effective methods of prevention and treatment of diseases based on oxidative stress.

Prospects for further research.

Searching for resources to identify the effects of food antioxidants that have not yet been fully investigated with an assessment of the risk of their use in therapeutic practice, including under the influence of such toxicants as Cd.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-84-91
УДК 612.014.466546.48:616-085542.943:615.32

Островська С. С., Мунтян С. О., Комський М. П., Антонова О. В., Герасимчук П. Г., Євтушенко Т. В., Макарець М. Ф.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ ДІЄТИЧНИХ АНТИОКСИДАНТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ (ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

Європейський медичний університет (м. Дніпро, Україна)
s.ostr2018@gmail.com

Забруднення навколишнього середовища важким металом кадмієм (Cd). широко вивчається у зв'язку з тим, що все більше доказів з'являється у наукових джерелах щодо його негативного впливу на здоров'я людини. Основною патологічною дією вважається Cd-індукована гіперпродукція активних форм кисню з наступним окисним стресом (ОС), який призводить до виникнення багатьох патологічних змін в організмі. У зв'язку з цим у науковому середовищі йде активний пошук речовин, що протидіють таким порушенням і одними з них є речовини з антиоксидантними властивостями. В даному огляді вивчалася група природних речовин рослинного походження, здатних протидіяти ОС, викликаному Cd. В експериментальних і клінічних дослідженням показано, що аскорбінова кислота, рутин, кверцетин, N-ацетил-1-цистеїн, ресвератрол, епігаллокатехін-3-галат, ізоціанат здатні впливати на різні ланки метаболічного процесу, послаблюючи дію Cd-індукованого ОС. Ці дослідження важливі для застосування їх в профілактичних і терапевтичних цілях у вигляді дієтичних антиоксидантів, маючи під собою наукове теоретичне підґрунтя. В огляді наведені фармакологічні ефекти покращення судинної дисфункції та Cd-індукованої гіпертензії при дії вітаміну С. В літературі широко освітлюється роль ОС в розвитку раку, негативний вплив на енергетичний обмін та епігенетичну регуляцію мікроРНК. Досліджували роль рутину гідрату проти Cd-викликаної нейротоксичності та когнітивних порушень у щурів. Показано, що рутин полегшує Cd-опосередковані когнітивні порушення. за рахунок обмеження шляхів апоптозу, а також відновленню пошкоджень головного мозку і порушення пам'яті. Введення кверцетину запобігало розвитку у щурів стеатозу та фіброзу печінки шляхом пригнічення експресії міРНК-21. N-ацетил-1-цистеїн ефективно протистоїть підвищеній інвазивності пухлинних клітин, Ресвератрол ослаблює епігенетичні зміни викликаних впливом Cd. Антиоксидант зеленого чаю епігаллокатехін-3-галат діє проти Cd-індукованої мітотоксичності, мітохондріальному перекисному окисленню ліпідів і має протиракові властивості у

людей. Використання природних рослинних антиоксидантів має велику профідактичну і терапевтичну перспективу при захворюваннях, в основі яких лежить окисний стрес.

Ключові слова: *кадмій, токсична дія, окисний стрес, природні харчові антиоксиданти, зменшення дії окисного стресу.*

Зв'язок публікації із плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів» (номер державної реєстрації 0111U009598).

Вступ.

Насиченість навколишнього середовища важкими металами (ВМ) внаслідок індустріалізації країн та урбанізації міст з кожним роком зростає, що викликає велике занепокоєння дослідників їх токсичної дії та практичних лікарів, які повсякденно стикаються з результатами впливу свинцю, кадмію, ртуті та інших токсичних металів на здоров'я людей [1-3]. Дане дослідження присвячене вивченню впливу природних дієтичних речовин на дію найбільш токсичного та розповсюдженого ВМ кадмію (Cd) [4-7]. Його вплив пов'язаний з гіперпродукцією активних форм кисню (АФК), в результаті чого виникає окисний стрес (ОС), який може привести до незворотних змін в різних органах і системах органів. Багатьма працями останніх років доведено, що ОС порушує роботу серцево-судинної системи, сприяє зниженню когнітивних здібностей та розвитку нейродегенеративних захворювань, може приводити до хвороби Альцгеймера, яка у сучасному світі виходить на одне з перших місць по розповсюдженості [8-10].

Окрім цього вражаються критично важливі органи: печінка, нирки, репродуктивна система, шлунково-кишковий тракт, також втрата кальцію в скелеті з наступним остеопорозом. [11]. В літературі широко освітлюється роль ОС в розвитку раку, негативний вплив на енергетичний обмін та епігенетичну регуляцію мікроРНК (міРНК) в процесі синтезу білків [12-14].

Застосування природних речовин з антиоксидантною дією є важливою ланкою в запобіганні та зменшення ушкоджень вище названих порушень в організмі.

Мета дослідження.

Вивчення й аналіз сучасної наукової літератури по застосуванню природних рослинних речовин з антиоксидантними властивостями при дії Cd.

Об'єкт і методи дослідження.

В роботі використані іноземні наукові публікації з заданої теми за останні роки, реалізовані бібліосемантичний та аналітичний методи системного підходу до вивчення проблеми шляхом пошуку в базах даних PubMed, Scopus, Google Scholar.

Основна частина.

Аналіз сучасних зарубіжних досліджень по виявленню основних компонентів рослинного походження, здатних впливати на ОС і знижувати його негативний вплив при вживанні з їжею, привів до визначення механізму реалізації позитивної дії таких речовин як: вітамін С, вітамін Р, кверцетин, ресвератрол, N-ацетил-1-цистеїн тощо, що дозволяє уникнути негативних наслідків при потраплянні Cd в організм людини [15].

Вітамін С (L-аскорбінова кислота, АсА) є видатним антиоксидантом, який відіграє незамінну роль у секвестрації надмірної кількості АФК у клітинах, що зазнають абіотичного стресу. Наукові дослідження, що включають генетичні маніпуляції з генами, відповідальними за біосинтез, катаболізм та рециркуляцію АсА для модифікації синтезу АсА в рослинах, показали, що АсА здатна протидіяти або запобігати різним стресам, у тому числі викликаним ВМ, таким як Cd [16]. На модельній системі мишей вплив CdCl2 (100 мг/л з питною водою протягом 8 тижнів) викликав судинну дисфункцію, тісно пов'язану із зміною антиоксидантної здатності організму. Були доведені фармакологічні ефекти АсА (50 або 100 мг/кг маси тіла) на пом'якшення окисного пошкодження та покращення Cd-індукованої гіпертензії та судинної дисфункції у мишей, згідно з якими використання добавок AsA може бути запропоноване як терапевтичний та профілактичний підхід у кардіології [17].

Рутин гідрат, відомий як вітамін Р, є рослинним біофлавоноїдом, що міститься у багатьох рослинах, у тому числі: в плодах дерева Dimorphandra mollis, що росте в Бразилії, у листях і черешках рослини виду Rheum rhabarbarum, квітках Софори японської, плодах і шкірицях цитрусових (особливо у апельсина, грейпфрута, лимона і лайми), в яблуках, ягодах, таких як шовковиця, журавлина, в плодах аронії, в гречці та спаржі. У насінні гречки татарської (Fagopyrum tataricum) міститься більше рутину (біля 0,8-1,7% сухої маси), ніж у насінні гречки звичайної (0,01% сухої маси). Рутин є одним з основних флавоноїдів, знайдених в кісточках персика. Він також міститься у витяжці зеленого чаю. Рутин не виробляється людським організмом, він міститься в продуктах тільки рослинного походження. Щоб не виникло його дефіциту в організмі необхідне постійне поповнення даної речовини за рахунок споживання в їжу продуктів, що його містять: малина, томати, виноград, чорна смородина, шипшина, горобина, ожина, черешня. Рутин допомагає організму зберігати молодість, захищає судинну систему від ушкоджень, зміцнює капілярні стінки – робить їх не такими ламкими, чим запобігає внутрішній і зовнішній кровотечам. Також він покращує еластичність еритроцитів, розширює судини, покращує ток крові, саме тому використовується лікарями в якості профілактики варикозу і застою крові. Вітамін Р підвищує імунітет, допомагаючи організму протистояти різним бактеріям і вірусам [18, 19].

Досліджували роль рутину гідрату проти Cd-викликаної нейротоксичності та когнітивних порушень у щурів. Дослідна група щурів отримувала перорально 25, 50 або 100 мг/кг рутину протягом 14 або 30 діб на тлі вживання 5 мг/кг CdCl2. Результати показали, що рутин полегшує Cd-опосередковані когнітивні порушення за рахунок обмеження шляхів апоптозу ERK1/2 і JNK. Крім того, рутин знижував активність ектонуклеотидаз, аденозиндезамінази (АДА) і Моноамінооксидазиа (МАО), в той час як рівні тіолів збіль-

шувалися. Таким чином, рутин сприяв відновленню пошкоджень головного мозку і порушення пам'яті шляхом поліпшення Cd-зміненої активності пуринергічних і моноамінергічних регуляторних ферментів [20].

Кверцетин (QUE). Флавоноїд, що міститься в капусті, цибулі, багатьох ягодах, яблуках, червоному винограді, броколі, вишні, чаї і в червоному вині. Він також використовується проти токсичних ефектів Cd. Вивчався захисний ефект QUR, модулюючий епігенетичну активність мікроРНК-21 (миРНК-21), відомої печінкової ліпогенної та фіброзної миРНК, проти індукованого хлоридом кадмію (CdCl2) стеатозу та фіброзу печінки. Шури-самці були розділені на 5 груп: 1 – контроль, 2 – контроль + QUR (50 мг/кг; перорально), 3 – CdCl2 (10 ммоль/л в питній воді), 4 – CdCl2 + інгібітор (миРНК-21) і 5 – CdCl2 + QUR (50 мг/кг). Вплив проводили протягом 20 тижнів щодня натще. Всі види комбінацій не показали ніякого впливу на рівень глюкози та інсуліну. Введення інгібітора миРНК-21 (4 група) або QUR (5 група) запобігало CdCl2-індукованому пошкодженню печінки і сприяли відкладенню колагену. Обидва фактори знижували в сироватці рівні АЛТ і АСТ і рівні загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності в шурів, що отримували CdCl2. Одночасно вони знижували в печінці рівні активних форм кисню (АФК), малонового діальдегіду, інтерлейкіну-6 і фактору некрозу пухлини-α, а також підвищували рівні ядерного фактору, пов'язаного з еритроїдом 2 (Nrf2), глутатіоном (GSH) і супероксиддисмутазою (SOD). QUR значно знижував рівень експресії миРНК-21, підвишував рівні білка, GSH, SOD та активність Nrf2 в печінці як контрольних щурів (2 група) так і щурів, що отримували CdCl2 (5 група). Можна відзначити, що рівні Nrf2 (редокс-чутливого транскрипційного фактора, що захищає клітини і тканини від токсинів, окисного стресу і канцерогенів) негативно корелюють з експресією миРНК-21.

Таким чином, введення 50 мг/кг QUE запобігало у самців шурів розіитку стеатозу та фіброзу печінки шляхом пригнічення експресії миРНК-21, що була викликана Cd-індукованою продукцією АФК. МіРНК-21 відіграють вирішальну роль у різних біологічних функціях і захворюваннях, включаючи розвиток раку, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і запалення [21]. МіРНК-21 стимулює фіброз в різних органах, сприяючи активації фібробластів з наступним відкладанням внутрішньоклітинного матриксу (колагену і фібронектину), тоді як QUE знижує продукцію АФК і підвищує рівень антиоксидантних ферментів. Можна сказати, що в даному випадку QUE захищав печінку від Cd-індукованих змін, головним чином, за рахунок послаблення його здатності модулювати миРНК-21 та у результаті активації QUE Nrf2, що забезпечує його потужний антиоксидантний потенціал [22].

N-ацетил-1-цистеїн (NAC) є розчинним компонентом часнику, якому приписуються різні властивості, в тому числі антиоксидантні ефекти. Було показано, що NAC знижує гіперпродукцію АФК, генеровану Cd, і ефективно відміняє підвищену інвазивність пухлинних клітин, що відбувається одночасно з Cd-індукованою злоякісною трансформацією [23].

Ресвератрол це ще один антиоксидант, який використовується для ослаблення епігенетичних змін, викликаних впливом Cd. Він міститься в червоному винограді, шкірці винограду, арахісі. Мішенями цього антиоксиданту є циклооксигенази, фосфодіестерази, рецептори естрогену, миРНК і різні протеїнкінази. Ці речовини беруть участь у багатьох біохімічних процесах, включаючи запалення, клітинний обмін, регуляцію клітинного циклу, клітинну передачу сигналів і посттрансляційну модифікацію миРНК. Дослідження у природних умовах та in vitro показали, що RES регулює епігенетичні механізми, включаючи ферменти, такі як DNMT, HDAC і LSD1 [24]. Дослідження проводилися на шурах при дії CdCl2 (4,5 мг/кг внутрішньоочеревинно) на клітини JEG-3 (трофобласта), при цьому RES зменшував індуковане Cd гіперметилування ДНК [25].

Епігаллокатехін-3-галат (EGCG) – потужний антиоксидант, який у великій кількості міститься в зеленому чаї. Було зроблено багато заявок про його лікувальні властивості, в тому числі щодо нейропротекції. Cd викликає нейротоксичність як у тварин, так і у людей. Хоча надходження Cd у центральну нервову систему (ЦНС) дорослих обмежена, нейротоксичність у період розвитку була показана як результат незрілості гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). Відомо, що високі рівні Cd порушують функцію ГЭБ, однак молекулярні механізми, пов'язані з його нейротоксичними властивостями, залишаються невідомими. Оцінювали захисний ефект основного антиоксиданту зеленого чаю EGCG проти Cd-індукованої мітотоксичності в умовах in vitro з використанням збагачених мітохондріями фракцій мозку шурів. Сумісна інкубація EGCG з Cd запобігала Cd-індукованій мітохондріальній дисфункції. Крім того, EGCG повністю запобігав мітохондріальному перекисному окисленню ліпідів, індуційованому Cd, але не впливав на рівень небілкових тіолів. Виявлена ефективність EGCG у захисті від Cd-індукованої мітохондриальної дисфункції та перекисного окислення ліпідів, ймовірно, пов'язана з його антиоксидантними та хелатируючими властивостями. Спектроскопічні дослідження показали, що EGCG здатний утворювати хімічний комплекс з Cd в еквімолярному співвідношенні [26, 27].

Показано також протиракову дію зеленого чаю/ EGCG на людей. Огляд епідеміологічних досліджень надав дані про те, що 5 з 11 випадків раку мали позитивний ефект від вживання чаю. Багато досліджень на людях, що опубліковані з 2019 по квітень 2020 року, також показали протиракову дію зеленого чаю. Наприклад, популяційне проспективне когортне дослідження за участю 13957 чоловіків і 16374 жінок свідчить про те, що множинний скоректований ризик раку товстої кишки у чоловіків, які споживають ≥4 чашки зеленого чаю в день, був нижче, ніж у тих, хто споживав <1 чашки [28].

Ізоціанат (ISO) – антиоксидант, який також використовується проти пошкоджених, викликаних Cd, є екстрактом традиційної китайської медицини з доведеними антиоксидантними та протизапальними властивостями ISO витягується з рослин, таких як валеріана, та з багатьох фруктів і трав [29].

Дослідження клітин проксимальних канальців шурів у (NRK2E і rPT) показало, що введення 80 мкМ ISO знижує продукцію АФК, фосфорилювання гістонів H2AX і окислювальне пошкодження ДНК, викликане впливом Cd. Це вказує на те, що ISO захищає ДНК від Cd-індуцованого ОС. Крім того, ISO здатний полегшу-

вати зупинку клітинного циклу, викликаного цим металом [30].

Беручи до уваги критичну роль ОС у змінах, викликаних Cd, використання природних харчових антиоксидантів слід розглядати як перспективну терапію для запобігання його ушкоджуючим ефектам.

Висновки.

1. Дієтичні природні речовини з антиоксидантними властивостями позитивно впливають на негативні наслідки окисного стресу, викликаного токсичним впливом Cd.

2. Застосування харчових дієтичних антиоксидантів, з науково підтвердженими позитивними властивостями, є одним із ефективних способів профілактики та лікування захворювань, в основі яких лежить окисний стрес.

Перспективи подальших досліджень.

Пошук ресурсів по виявленню ще не до кінця досліджених ефектів харчових антиоксидантів з оцінкою ризику їх застосування в терапевтичній практиці, в тому числі під впливом таких токсикантів, як Cd.

References / Література

1. Liu Q, Li X, He L. Health risk assessment of heavy metals in soils and food crops from a coexist area of heavily industrialized and intensively cropping in the Chengdu Plain, Sichuan, China. Frontiers in Chemistry. 2022;10:988587.
2. Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. Toxicology Mechanisms and Methods. 2020;30(3):167-176.
3. Qu T, Mou Y, Dai J, Zhang X, Li M, Gu S, et al. Changes and relationship of N6-methyladenosine modification and long non-coding RNAs in oxidative damage induced by cadmium in pancreatic β-cells. Toxicology Letters. 2021;343:56-66.
4. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020;17:378217.
5. Tokumoto M, Lee JY, Satoh M. Transcription factors and downstream genes in cadmium toxicity. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2019;42:1083-1088.
6. Sinha K, Das J, Pal PB, Sil PC. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. Archives of Toxicology. 2013;87(7):1157-1180.
7. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2019. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2019;2019:7147235.
8. Albasher G, Albrahin T, Aljarba N, Alharbi RI, Alsultan N, Alsairi J, et al. Involvement of redox status and the nuclear-related factor 2 in protecting against cadmium-induced renal injury with Sana Makki (Cassia senna L) pre-treatment in male rats. Anais da Academia Brasileira de Ciencias. 2020;92(2):e20191237.
9. Wang J, Zhu H, Liu X, Liu Z. Oxidative stress and Ca2+ signals involved on cadmium-induced apoptosis in rat hepatocyte. Biological Trace Element Research. 2014;161:180-189.
10. Payne AS, Nahashon E, Taka G.M, Adinew K.F, Soliman A. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. Biomolecules. 2022;12(3):37.
11. Choong G, Liu Y, Templeton DM. Templeton Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity. Chem Biol Interact. 2014;211:54-65.
12. Wallace DR, Taalab YM, Heinze S, Lovakovic BT, Pizent A, Renieri E, et al. Toxic-metal-induced alteration in miRNA expression profile as a proposed mechanism for disease development. Cells. 2020;9:901.
13. Ding Y, Wang Y, Jiang Z, Wang F, Jiang Q, Sun J, et al. MicroRNA268 overexpression affects rice seedling growth under cadmium stress. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2017:65:5860-5867.
14. Niekerk LA, Carelse MF, Bakare OO, Mavumengwana V, Keyster M, Gokul A. The Relationship between Cadmium Toxicity and the Modulation of Epigenetic Traits in Plants. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(13):7046.
15. Schaefer HR, Dennis S, Fitzpatrick S. Cadmium: mitigation strategies to reduce dietary exposure. Journal of Food Science. 2020;85(2):260-267.
16. Venkatesh J, Park S.W. Role of L-Ascorbate in Alleviating Abiotic Stresses in Crop Plants. Botanical Studies. 2014;55:38.
17. Donpunha W, Kukongviriyapan U, Sompamit K, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P. Protective Effect of Ascorbic Acid on Cadmium-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction in Mice. BioMetals. 2011;24:105-115.
18. Kiełczykowska M, Kocot J, Paździor M, Musik I. Selenium - A fascinating antioxidant of protective properties. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2018;27:245-255.
19. Fusco R, Siracusa R, Gugliandolo E, Peritore AF, D'Amico R, Cordaro M, et al. Micro Composite Palmitoylethanolamide/Rutin Reduces Vascular Injury through Modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-kB Pathways. Current Medicinal Chemistry. 2021;28(30):6287-6302.
20. Oboh G, Adebayo AA, Ademosun AO, 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.
21. Singh A, Singh AK, Giri R, Kumar D, Sharma R, Valis M, et al. The role of microRNA-21 in the onset and progression of cancer.Future Med Chem. 2021;13(21):1885-1906.
22. Alshammari GM, Al-Qahtani WH, AlFaris NA, Alzahrani NS, Alkhateeb MA, Yahya MA. Quercetin prevents cadmium chloride-induced hepatic steatosis and fibrosis by downregulating the transcription of miR-21. BioFactors. 2021;47:489-505.
23. Hirao-Suzuki M, Takeda S, Sakai G, Waalkes M.P, Sugihara N, Takiguchi M. Cadmium-stimulated invasion of rat liver cells during malignant transformation: Evidence of the involvement of oxidative stress/TET1-sensitive machinery. Toxicology. 2021;447:152631.
24. Bryl A, Falkowski M, Zorena K, Mrugacz M. The Role of Resveratrol in Eye Diseases-A Review of the Literature. Nutrient. 2022;14(14):2974.
25. Wang W, Liu G, Jiang X, Wu G. Resveratrol ameliorates toxic effects of cadmium on placental development in mouse placenta and human trophoblast cells. Birth Defects Research. 2021;113:1470-1483.
26. Hayakawa S, Ohishi T, Miyoshi N, Oishi Y, Nakamura Y, Isemura M. Anti-cancer effects of green tea epigallocatchin-3-gallate and coffee chlorogenic acid. Molecules. 2020;25(19):4553.
27. 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.
28. Wada K, Oba S, Tsuji M, Goto Y, Mizuta F, Koda S, et al. Green tea intake and colorectal cancer risk in Japan: The Takayama study. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2019;49(6):515-520.
29. Wu QY, Wong ZCF, Wang C, Fung AHY, Wong EOY, Chan GKL, et al. Isoorientin derived from Gentiana veitchiorum Hemsl. flowers inhibits melanogenesis by down-regulating MITF-induced ty- rosinase expression. Phytomedicine. 2019;57:129-136.
30. Chen S, Luo T, Yu Q, Dong W, Zhang H, Zou H. Isoorientin plays an important role in alleviating Cadmium-induced DNA damage and G0/G1 cell cycle arrest. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2020;187:109851.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРИРОДНИХ ДІЄТИЧНИХ АНТИОКСИДАНТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ (ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ)

Островська С. С., Мунтян С. О., Комський М. П., Антонова О. В., Герасимчук П. Г., Євтушенко Т. В., Макарець М. Ф.

Резюме. Дослідження присвячене вивченню впливу природних речовин з антиоксидантними властивостями на дію найбільш токсичного та розповсюдженого в навколишньому середовищі важкого металу кадмію (Cd). В огляді наведені наукові дані по застосуванню дієтичних антиоксидантів: аскорбінової кислоти ((L-аскорбінова кислота, AcA)), рутину (вітаміну Р), кверцитину (QUE), N-ацетил-1-цистеїну (NAC), ресвератролу (RES), епігаллокатехін-3-галату (EGCG), ізоціанату (ISO) на токсичну дію Cd в експериментальних та клінічних умовах. Cd здатний викликати гіперпродукцією активних форм кисню з наступним виникненням окисного стресу (ОС), що, в свою чергу, провокує рід важких захворювань людини, в тому числі серцево-судинних, онкологічних, нейродегенеративних тощо. Наведені фармакологічні ефекти покращення судинної дисфункції та Cd-індукованої гіпертензії у мишей при дії AcA. Досліджували роль рутину проти Cd-викликаної нейротоксичності та когнітивних порушень у щурів. Рутин сприяв відновленню пошкоджень головного мозку і порушень пам'яті шляхом покращення Cd-зміненої активності пуринергічних і моноамінергічних регуляторних ферментів. Також вітамін Р поліпшує еластичність еритроцитів, розширює судини, покращує ток крові, запобігає варикозу і застою крові. Кверцетин модулює епігенетичну активність мікроРНК-21, запобігаючи стеатозу та фіброзу печінки. N-ацетил-1-цистеїн, як розчинний компонент часнику, знижує гіперпродукцію активних форм кисню, генеровану Cd, і ефективно скасовує підвищену інвазивність пухлинних клітин, яка відбувається одночасно з Cd-індукованою злоякісною трансформацією. Ресвератрол – це антиоксидант, який використовується для ослаблення епігенетичних змін, викликаних впливом Cd за рахунок регуляції дії групи ферментів. Епігаллокатехін-3-галат, що міститься в зеленому чаї, протидіє нейротоксичності та виникненню раку. Дослідження на людях, що опубліковані у 2019 та 2020 роках, показали протиракову дію зеленого чаю. Ізоціанат захищає ДНК від Cd-індукованого ОС. Показано, що застосування харчових дієтичних антиоксидантів, з науково підтвердженими позитивними властивостями, є одним із ефективних способів профілактики та лікування захворювань, в основі яких лежить окисний стрес. Беручи до уваги критичну роль ОС у змінах, викликаних Cd, використання природних харчових антиоксидантів рослинного походження слід розглядати як перспективну терапію для запобігання його ушкоджуючим ефектам.

Ключові слова: кадмій, токсична дія, окисний стрес, природні харчові антиоксиданти, зменшення дії окисного стресу.

APPLICATION OF NATURAL DIETARY ANTIOXIDANTS OF VEGETABLE ORIGIN TO REDUCE CADMIUM INTOXICATION (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Ostrovska S. S., Muntian S. O., Komsky M. P., Antonova O. V., Gerasimchuk P. G., Yevtushenko T. V., Makarets M. F.

Abstract. The study is devoted to the study of the influence of natural substances with antioxidant properties on the action of the most toxic and widespread in the environment heavy metal cadmium (Cd). The review provides scientific data on the use of dietary antioxidants: ascorbic acid ((L-ascorbic acid, AcA)), rutin (vitamin P), quercitin (QUE), N-acetyl-1-cysteine (NAC), resveratrol (RES), of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), isocyanate (ISO) on the toxic effect of Cd in experimental and clinical conditions. Cd is able to cause hyperproduction of reactive oxygen species with the subsequent occurrence of oxidative stress (OS), which, in turn, provokes a variety of serious human diseases, including cardiovascular, oncological, neurodegenerative, etc. The pharmacological effects of improving vascular dysfunction and Cd-induced hypertension in mice under the action of AsA are given. The role of rutin against Cd-induced neurotoxicity and cognitive impairment in rats was investigated. Rutin promoted the recovery of brain damage and memory impairment by improving Cd-altered activity of purinergic and monoaminergic regulatory enzymes. Also, vitamin P improves the elasticity of erythrocytes, expands blood vessels, improves blood flow, prevents varicose veins and blood stagnation. Quercetin modulates miRNA-21 epigenetic activity, preventing liver steatosis and fibrosis. N-acetyl-1-cysteine, as a soluble component of garlic, reduces the hyperproduction of reactive oxygen species generated by Cd and effectively reverses the increased invasiveness of tumor cells that occurs simultaneously with Cd-induced malignant transformation. Resveratrol is an antioxidant used to attenuate Cd-induced epigenetic changes by regulating a group of enzymes. Epigallocatechin-3-gallate, found in green tea, counteracts neurotoxicity and cancer. Human studies published in 2019 and 2020 have shown anti-cancer effects of green tea. Isocyanate protects DNA from Cd-induced OS. It is shown that the use of food dietary antioxidants, with scientifically proven positive properties, is one of the effective methods of prevention and treatment of diseases based on oxidative stress. Considering the critical role of OS in Cd-induced changes, the use of natural plant-based dietary antioxidants should be considered as a promising therapy to prevent its damaging effects.

Key words: cadmium, toxic action, oxidative stress, natural food antioxidants, reduction of oxidative stress.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:
Ostrovska S. S.: https://orcid.org/0000-0002-0373-3491 [ABD]
Muntian S. O.: https://orcid.org/0000-0001-9698-1912 [F]
Komsky M. P.: https://orcid.org/0000-0002-5717-9473 [E]
Antonova O. V.: https://orcid.org/0000-0002-5681-288X [CE]
Gerasimchuk P. G.: https://orcid.org/0000-0001-9698-1912 [B]
Yevtushenko T. V.: https://orcid.org/0000-0003-2825-8137 [A]
Makarets M. F.: https://orcid.org/0000-0002-5271-5791 [B]

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

Corresponding author / Адреса для кореспонденції
Ostrovskaya Svitlana Serhiyivna / Островська Світлана Сергіївна
European Medical University / Європейський медичний університет
Ukraine, 49005, Dnipro, 3 Akademika Dzyaka str. / Адреса: Україна, 49005, м Дніпро, 49005, вул. Академіка Дзяка 3
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 17.07.2024 / Стаття надійшла 17.07.2024 року
Accepted 20.11.2024 / Стаття прийнята до друку 20.11.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-4-175-91-102
UDC 612.881/.886-053

Pastukhova V. A., Shirai T. V.

INFLUENCE OF VESTIBULAR SENSORY LOAD ON VEGETATIVE REACTIONS

National University of Physical Education and Sports of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
Pastuhova_V@ukr.net

In works on the theory and physiology of sports, great importance is attached to the vestibular analyzer in providing complex coordination movements and its role in cyclic locomotion and its influence on the energy capabilities of the autonomic nervous system are underestimated. In parallel, the role of vestibular load on the functional state of the autonomic nervous system as a factor influencing the organism is being investigated.

The aim is to analyze the information of modern scientific literature regarding the influence of vestibular-sensory load on the vegetative reactions of a person.

It is shown that a complex of the most important nervous formations is invariably activated when vestibular stimulation is applied, and each of them has a certain function in the overall integrated activity of the brain as a whole system. The analyzed available results indicate a significant role of the vestibular system in the organization of homeostatic processes, the essence of which is to bring the internal environment of the organism and its biologically adequate spatial position to mutual compliance.

Knowledge of a sufficient level of vestibular stability proves that it is an important factor in the formation of an adequate adaptive response on the part of central hemodynamics, and the nervous system manifests itself as a single unit due to reflex mechanisms of various complexity, which are accordingly closed at different levels.

Key words: *vestibular sensory load, homeostatic processes, autonomic reactions, vestibular analyzer, cardiovascular system, autonomic nervous system.*

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research project of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine «The influence of exogenous and endogenous factors on the course of adaptive reactions of the body to physical exertion of different intensities» (state registration number 012U108187).

Introduction.

The sensory system that participates in maintaining balance and provides regulatory systems with information about the position of the body in space is the vestibular sensory system. The sensory stimulus perceived by the vestibular system is the acceleration that occurs during organism and head movements. The receptors of the vestibular system are located in a special organ – the vestibular apparatus. In the process of human evolution, extremely sophisticated mechanisms of sensory analyzers were formed, aimed at developing the ability to receive more and more information about the environment, to analyze in more and more detail the signs of complex stimuli, identifying from them those that determine adaptive behavior and orientation in space. In the conditions of Earth's gravity, an important role in the processes of intersensory integration and orientation in space belongs to the vestibular analyzer [1].

In a complete organism, the vestibular apparatus, which is integrated by the nervous system with other subsystems into a single functional complex and is connected in the form of a peripheral sensor with the external environment, can be considered as a dynamic system characterized by the accumulation and expenditure of stimulus energy and the transition from one state to another under the influence of the control information circulating in it [2, 3].

In works on the theory and physiology of sports, great importance is attached to the vestibular analyzer in providing complex coordination movements and its role in cyclic locomotion and its influence on the energy capabilities of the autonomic nervous system are underestimated [4-6]. In parallel, the role of vestibular load on the functional state of the autonomic nervous system as a factor influencing the organism is being investigated [7].

The aim of the study.

To analyze the information of modern scientific literature regarding the influence of vestibular-sensory load on the vegetative reactions of a person.