



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ИОНАМИ КОБАЛЬТА ПРИ ОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

С.И. Долوماتов¹, Т.П. Сатаева¹, В. Жуков²

¹Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Россия, 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

²Университет Николая Коперника, Польша, 87–100 Торунь, ул. Львовская, 1

Кобальт является жизненно необходимым микроэлементом, незаменимым компонентом нескольких ферментов и кофакторов. Ионы кобальта появляются в окружающей среде как из естественных источников, так и вследствие деятельности человека. Этот металл широко распространен в природе и может формироваться в результате антропогенной деятельности. Токсические эффекты, вызываемые кобальтом и его соединениями, зависят от физических и химических свойств данных соединений, включая их электронную структуру, ионные параметры (соотношение заряда и размера) и кинетику. Кобальт может оказывать как благоприятные, так и вредные воздействия на здоровье человека. Он полезен для здоровья потому, что является частью витамина B₁₂, необходимого для поддержания здоровья.

Если люди и животные подвергаются воздействию природных уровней кобальта, он не вредит их здоровью. Но когда в организм поступает избыточное количество кобальта, это может вызвать многочисленные хронические вредные воздействия на здоровье, и чем дольше ионы кобальта сохраняются в организме, тем больше изменений происходит в клетках. Кобальт попадает в организм различными путями: в основном с пищей, через дыхательные пути, через кожу или как компонент различных биоматериалов. Несмотря на то что кобальт встречается в окружающей среде в избытке, большая часть наших знаний о производимых им эффектах была получена в ходе экспериментов на животных. Несомненно, неорганические формы кобальта токсичны, поскольку они накапливаются в разных тканях и могут запустить цепь каскадных патологических изменений в клетках. Хотя некоторые эффекты, вызываемые кобальтом, могут быть полезны с медицинской точки зрения. В связи с этим цель нашего обзора – проанализировать наиболее значимые регуляторные, патофизиологические и эпигенетические эффекты, вызываемые воздействием Co²⁺ на организм человека.

Ключевые слова: кобальт, соли Co²⁺, кинетика Co²⁺, тяжелый металл, токсикология кобальта, патофизиология, эпигенетика.

Загрязнение окружающей среды ксенобиотиками остается одной из глобальных проблем, решение которой так и не найдено, а ее серьезность в XXI в. возросла. Основными современными ксенобиотиками являются соли тяжелых цветных металлов, в том числе таких элементов, как свинец, кадмий, кобальт, хром, ртуть, алюминий и т.д. Тяжелые цветные металлы проникают в организм человека не только через пищеварительный тракт, который наиболее уязвим к воздействию техногенных экотоксикантов, они также могут попадать в организм через органы дыхания, кожные покровы и сли-

зистые оболочки, особенно в тех случаях, когда барьерные функции органов и тканей снижены.

Согласно данным современных исследований, довольно высокая биологическая доступность солей кобальта и присутствие минеральных соединений в пищевых цепочках человека могут быть вызваны как эндемическими геохимическими факторами, так и непосредственно человеческой деятельностью, связанной с функционированием угольных электростанций, производством определенных пищевых продуктов, добычей и обработкой металлов, производством медицинских сплавов, керамических изде-

© Долوماتов С.И., Сатаева Т.П., Жуков В., 2019

Долوماتов Сергей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии (e-mail: path888d@yandex.ru; тел.: 8 (3652) 554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7422-5657>).

Сатаева Татьяна Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии (e-mail: tanzcool@mail.ru; тел.: 8 (3652) 554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>).

Жуков Валерий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент факультета наук о Земле (e-mail: w.zukow@wp.pl; тел.: +48 601 92 55 95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-6117>).

лий, бытовыми отходами и т.д. Большой объем имеющихся данных указывает на важную роль, которую играет питание в интенсивности поступления кобальта в организм [1–4]. Результаты кинетического исследования двухвалентных ионов кобальта (Co^{2+}) в организме человека показали, что поддержание стабильных системных показателей данного иона может быть усилено связыванием катиона и полианионных протеинов плазмы (например альбумина), накоплением значительного количества Co^{2+} внутри эритроцитов и его интенсивным перепоглощением трубчатым эпителием нефрона. Кобальт выводится из человеческого организма, как и из организма других млекопитающих, главным образом через почки и пищеварительный тракт. Интенсивность почечного клиренса Co^{2+} довольно точно отражает баланс растворимой доли иона во внеклеточной жидкости в организме. Современная методология оценки уровня потребления кобальта людьми может быть основана на анализе динамики Co^{2+} в крови и моче [5–7]. Вместе с этим в популяционных исследованиях довольно интересными бывают сравнения динамики содержания кобальта в различных образцах человеческой крови и волос. Параллель между метаболическими процессами в организме, связанными с катионами Ca^{2+} и Co^{2+} , подчеркивается предположением о преференциальном распределении данных катионов во внутриклеточной жидкости, эритроцитах и специализированных клеточных органеллах в некоторых тканях с высокой долей метаболизма Ca^{2+} [8]. С одной стороны, в экспериментах, проведенных на крысах, было выявлено, что кардиотоксический эффект двухвалентных солей кобальта возникает в основном вследствие накопления катиона Co^{2+} внутри клеток миокарда. С другой стороны, существуют экспериментальные полученные доказательства тезиса о том, что внутриклеточный метаболизм Co^{2+} может быть тесно связан с метаболизмом ионов цинка (Zn^{2+}) и системой транспортировки позитивно заряженных аминокислот через катионный транспортер аминокислот Cat1 [9].

Существует несколько причин, по которым разработка эффективных методов оценки уровня поступления Co^{2+} и изучение его кинетики в организме человека могут иметь большое практическое значение. Во-первых, физиологически активные сложные соединения, содержащие Co^{2+} (кобаламины), необходимы для нормального биохимического функционирования физиологических процессов. Во-вторых, минеральные соли кобальта (Co^{2+}) постоянно присутствуют в продуктах питания, в основном животного происхождения. Согласно полученным данным, допустимое дневное поступление Co^{2+} в организм человека не должно превышать 1000 мкг/день. Согласно другим данным, допустимая доза дневного поступления Co^{2+} составляет примерно 600 мкг/день. Санитарные нормы, действующие в данный момент во Франции, устанавливают предельно допус-

тимые дневные уровни поступления Co^{2+} (в зависимости от возраста), которые составляют 1,6–8 мкг/кг м.т./день [10]. В среднем поступление ионов кобальта в организм человека с продуктами питания составляет 0,012 мг/день⁻¹, но в некоторых популяциях это количество несколько выше, например, в Индии, где оно равняется 0,23 мг/день⁻¹, и в Японии – 0,036 мг/день⁻¹. Если уровни потребления Co^{2+} превышают физиологические нормы, это может вызывать токсические эффекты, активируя процессы мутагенеза, канцерогенеза и некроза тканей путем стимулирования формирования активных форм кислорода и подавления систем восстановления ДНК [11–13], активацию провоспалительных процессов, функциональные расстройства в щитовидной железе, повышенный риск кардиомиопатии, энцефалопатии и врожденных пороков развития [14–16]. Данные, полученные в ходе популяционных исследований, подтверждают, что если кобальт поступает в организм в повышенном количестве, это может привести к ухудшению зрения [17].

В человеческом организме, как и в организмах других млекопитающих, минеральные соли Co^{2+} не участвуют в процессе биосинтеза кобаламинов кишечной микрофлорой. В то же время мы обнаружили некоторые данные, указывающие на то, что ионы Co^{2+} , поступающие в организм с продуктами питания (не являющиеся кобаламинами), могут вызывать регуляторные эффекты, опосредованные производством физиологически активных веществ, которые действуют как катионные медиаторы в отношении различных органов и тканей. Прежде всего эти эффекты связаны с факторами, индуцируемыми гипоксией (HIF) [18–21]. Это особое воздействие кобальта на организм человека, которое опосредовано фактором, индуцируемым гипоксией, не в полной мере соответствует общепринятому мнению о токсических эффектах, которые вызывают соединения кобальта. Возможно, именно поэтому за последние два десятилетия это направление исследования очевидно выделилось и стало вполне самостоятельным. Наличие специфических подходов и методов исследования позволяет ему вполне эффективно поднимать ряд вопросов относительно патофизиологических и регуляторных аспектов воздействия Co^{2+} на организм человека. По нашему мнению, это наиболее многообещающее и актуальное направление как с точки зрения фундаментальной науки, так и практической медицины.

Цель исследования – проанализировать все имеющиеся данные о регуляторных и патофизиологических эффектах Co^{2+} в организме человека на его системном и молекулярном уровнях после употребления токсичных продуктов питания или в процессе накопления катионов кобальта во внеклеточной жидкости.

Токсические эффекты кобальта. В контексте рассматриваемых фактов данные о заявленных прямых токсических эффектах кобальта могут пока-

заться довольно интересными. Это позволяет более четко различать механизмы регуляторных и токсических эффектов Co^{2+} . Следует заметить, что возникновение этих токсических эффектов и уровень токсичной дозы катиона кобальта в большей степени зависит от того, каким способом он попадает в организм – перорально, через дыхательные пути или через кожу. По мнению некоторых авторов, существуют пороговые дозы поступления кобальта, превышение которых приводит к возникновению токсического эффекта. В частности, для перорального поступления Co^{2+} минимальный порог ежедневного поступления иона считается равным примерно 0,01 мг Co/kg м.т./день. Существуют данные о том, что кардиомиопатия, связанная с Co^{2+} , может быть вызвана поступлением иона с пищей в количествах от 0,04 до 0,14 мг Co/kg/день . Имеются некоторые сомнения о релевантности исследований, направленных на обоснование пороговых значений поступления соединений Co^{2+} в организм человека, поскольку доля антропогенного фактора в биологической доступности данного химического элемента существенно возросла. Возникла версия, что пороговые значения системных токсических эффектов Co^{2+} могут быть связаны с насыщением внутрисосудистых систем осаждения катионов (протеинов плазмы и эритроцитов) и увеличением концентрации свободного (ионизированного) кобальта во внеклеточной жидкости [22].

Следовательно, степень токсичности Co^{2+} может определяться не только поступлением ионов металла с продуктами питания, но и состоянием, например, протеинового метаболизма. Действительно, существуют прямые доказательства того, что диета с низким содержанием протеина может считаться дополнительным фактором риска развития токсических эффектов, вызываемых Co^{2+} . Результаты клинических исследований также подтвердили, что протеины плазмы способны связывать ионы Co^{2+} , подчеркивая возможную роль, которую данный механизм играет в возникновении нейротоксических эффектов, вызываемых катионами металлов.

Доступные данные позволяют предположить, что прямые токсические эффекты Co^{2+} при воздействии на организм человека или животных возникают в основном вследствие увеличения количества активных форм кислорода, что приводит к активации перекисления липидов и протеинов, за которым следует значительное разрушение нуклеиновых кислот и подавление систем восстановления ДНК [23]. Доказано, что применение антиоксидантов снижает токсические эффекты кобальта [24], кроме того, не только соли, но и металлический кобальт имеет ряд генотоксических свойств. Соединения кобальта, например с вольфрамом или его карбидом, могут усилить его генотоксические и канцерогенные свойства.

Между тем существуют данные о том, что прямое повреждение митохондрий может считаться еще

одним патогенным механизмом полиорганических расстройств, вызываемых солями кобальта [25]. Согласно авторам данного исследования, токсическое влияние Co^{2+} на митохондрии вносит свой вклад в развитие окислительного стресса и повреждение митохондриальной ДНК вне зависимости от повреждения ядерной ДНК. Исследования *in vitro*, проведенные на эмбриональных стволовых клетках мышей, показали, что двухлористый кобальт (CoCl_2) усиливает образование свободных форм кислорода, снижает уровень антиокислительной защиты, способствует высвобождению цитохрома C из митохондрии в цитоплазму и, наконец, активирует апоптоз митохондриальных клеток [26]. Авторы подчеркивают, что токсические эффекты двухлористого кобальта зависят от дозы и времени, в течение которого клетки подвергаются воздействию ионов тяжелых металлов. Также было отмечено, что двухлористый кобальт способен вызывать образование супероксида аниона в митохондриях различных клеток тела человека [27].

По нашему мнению, следует принять во внимание тот факт, что токсичная концентрация Co^{2+} может оказывать особое воздействие на иммунную систему. В частности, исследования *in vitro*, проведенные на моноцитах и нейтрофилах человека, показали, что катионы Co^{2+} активируют Толл-подобный рецептор-4 (TLR4) в лейкоцитах, стимулируя миграцию клеток, что приводит к повышенному образованию провоспалительных цитокинов и очагов инфильтрации [28]. С другой стороны, Толл-подобный рецептор-4, стимулированный Co^{2+} , экспрессируется на капиллярных эндотелиальных клетках человека [29]. Поэтому результаты описанных исследований полностью соответствуют ранее полученным данным о том, что индукция Толл-подобного рецептора-4, вызванная Co^{2+} , в брюшинных макрофагах мышей сопровождается чрезмерным образованием провоспалительных цитокинов и тканевых гормонов [30].

Тем не менее анализ токсических свойств, которые могут быть присущи тому или иному веществу, должен всегда основываться на кинетике соединения в организме человека. Так, было определено, какие именно органы (миокард, печень, почки) обладают способностью аккумулировать ионы Co^{2+} . Были выявлены признаки изменений в метаболических процессах в печени и почках крыс, которые подвергались длительному воздействию двухлористого кобальта в дозе, равной 12,5 мг кобальта kg^{-1} , в течение семи дней [31]. Патоморфологические исследования показали, что двухлористый кобальт может вызвать дозозависимые структурные расстройства в тканях печени и миокарда [32]. В контексте обсуждаемых здесь проблем очень важно подчеркнуть, что ткани, характеризующиеся высокой интенсивностью метаболизма Co^{2+} , могут считаться мишенями его токсических эффектов. Действительно, результаты экспериментальных исследований

свидетельствуют, что соли Co^{2+} запускают некротические изменения в сердце и почках [33]. Также органом-мишенью для Co^{2+} можно считать костно-мышечную систему. Было установлено, что Bcl-2-интерактивный протеин-3 аденовируса E1B (BNIP3) является важным компонентом в мускульной ткани, определяя индуцируемую Co^{2+} аутофагию через HIF – BNIP3. Таким образом, данные о том механизме, с помощью которого ион Co^{2+} проникает в клетку и ее митохондрию, могут оказаться довольно полезными. Транспортёр 1 двухвалентного иона металла (DMT1) [31] считается основным каналом поступления Co^{2+} (а также двухвалентных ионов железа и никеля). Однако отмечено, что транспортировка гистидиновой аминокислоты посредством катионного транспортера аминокислот Cat1 тоже может участвовать в поглощении катионов кобальта. Транспортный протеин Zhf1, который отвечает за метаболизм ионов цинка, способствует детоксификации клеток, удаляя из них катионы кобальта. По существующим данным, дальнейшее поступление Co^{2+} из цитоплазмы в митохондриальную матрицу происходит согласно эквивалентному механизму транспортировки Ca^{2+} и других двухвалентных ионов металлов, а механизм проницаемости митохондриальных пор опосредуется митохондриальным потенциалом [34]. Далее авторы привлекают внимание к тому факту, что ионы Co^{2+} , так же, как ионы Ca^{2+} , могут влиять на систему митохондриальных перемещений.

Однако результаты исследований *in vitro*, проведенных на культурах кардиомиоцитов, помогли установить, что токсические свойства двуххлористого кобальта проявлялись вследствие прямого токсичного воздействия на состояние восстановительно-окислительных процессов в митохондриях, которое запускало апоптоз клеток [35]. Возможно, одним из кардиотоксических эффектов Co^{2+} является нарушение фундаментальных процессов метаболизма энергии в митохондриях, которые не могут поддерживать адекватный уровень сократительных функций кардиомиоцитов, что влияет как на систолу, так и на диастолу [36]. В некоторых работах также обсуждаются аргументы, подтверждающие повреждения, нанесенные митохондриям ионами кобальта (Co^{2+}) в цикле Кребса [37]. Исследования *in vitro* помогли установить, что двуххлористый кобальт стимулирует окислительный стресс и апоптоз в дозозависимой манере [38]. Авторы показали, что ионы Co^{2+} стимулируют экспрессию динамин-связанного протеина 1 (Drp1), который определяет патогенетические механизмы клеточной смерти: снижение митохондриального потенциала мембраны, снижение уровня АТФ, стимулирование образования свободных форм кислорода. Механизмы апоптоза клеток, вызванного повреждением митохондрий и чрезмерной стимуляцией окислительного стресса, считаются универсальным патогенетическим механизмом, посредством которого Co^{2+} инду-

цирует повреждения центральной нервной системы. Также невозможно обойти вниманием тот факт, что синергический фактор, определяющий природу воздействия двуххлористого кобальта на фундаментальные метаболические процессы (активность цикла Кребса, скорость транспортировки электронов цитохромами и активность транскрипции митохондриальной ДНК) в митохондриях, может считаться фактором, индуцированным гипоксией [39].

В настоящее время интересен тот факт, что большинство авторов, обсуждая токсические эффекты, оказываемые Co^{2+} на митохондрии, указывают на увеличение образования свободных форм кислорода и стимулирование апоптоза как на два тесно взаимосвязанных эффекта. Между тем в литературе содержатся данные о том, что подобная тесная взаимосвязь между окислительным стрессом и апоптозом более характерна для чистого металлического кобальта. В то же время авторы цитируемой работы предоставили данные о том, что механизм стимуляции апоптоза ионами Co^{2+} может и не зависеть напрямую от активации окислительного стресса.

Патофизиологические эффекты Co^{2+} . Важным аспектом обсуждаемой проблемы является то, что минеральные соли кобальта, которые не являются кобаламинами, могут оказывать собственное регуляторное воздействие на состояние метаболических процессов в организме. Соли кобальта (Co^{2+}) уже довольно длительное время используются в фармакологии как стимуляторы кроветворения в лечении анемии [40–42]. Дальнейшие исследования показали, что фактор, индуцируемый гипоксией, является ведущим медиатором, который определяет механизм и интенсивность воздействия минеральных солей кобальта на организм человека. Вопрос относительно того, насколько это возможно – фармакологически лечить анемию с помощью кроветворных солей кобальта – был снят с повестки дня в 70-е гг. прошлого столетия. Между тем возможные аспекты, связанные с применением минеральных солей кобальта, в основном в форме Co^{2+} , все еще остаются интересными с точки зрения современной практической медицины, что нашло свое отражение в ряде публикаций.

Согласно современным данным, факторы, вызываемые гипоксией, считаются основными медиаторами регуляторных и патофизиологических эффектов, провоцируемых солями Co^{2+} . Анализ возможных механизмов индукции, зависимой от Co^{2+} , которая приводила к возникновению факторов, вызываемых гипоксией, позволил обнаружить, что подавление метаболического клиренса HIF-1 α в результате снижения ферментной активности пролилгидроксилазы, вызванного Co^{2+} , вряд ли было связано с заменой иона Fe^{2+} на Co^{2+} в каталитическом центре фермента [43, 44]. Авторы данной работы утверждают большую вероятность того, что механизм стабилизации HIF-1 α , зависимый от Co^{2+} , заключа-

ется в истощении внутриклеточных ресурсов аскорбиновой кислоты, вызванном присутствием ионов Co^{2+} , а наличие данных ресурсов является решающим фактором для сокращения Fe^{3+} до Fe^{2+} в активном центре пролилгидроксилазы. По некоторым данным, роль Co^{2+} в метаболическом клиренсе HIF-1 α связана с участием протеина Гиппеля – Ландау [45], а также со стимулированием трансляции HIF-1 α .

Однако если проанализировать эффекты, производимые солями Co^{2+} , связанными со стабилизацией HIF-1 α , можно обнаружить уникальный эффект, который не наблюдается при рассмотрении базовых патогенетических механизмов, связанных с токсическими эффектами данного металла.

Во-первых, прямые токсические эффекты минеральных солей Co^{2+} считаются исключительно негативным фактором. Но в то же время если Co^{2+} поступает в организм в малых дозах, не превышающих пороговые уровни, то помимо негативных реакций, мы можем наблюдать физиологические эффекты, которые потенциально могут быть применены в практической медицине. Например, авторы некоторых исследований предполагали, что двухлористый кобальт мог бы стать перспективным адаптогеном в условиях гипобарической гипоксии [46]. Результаты более поздних исследований выявили возможность применения кобальта *in vitro* в регенеративной медицине с целью формирования HIF-1 α -зависимых, индуцированных Co^{2+} стволовых клеток определенного фенотипа [47]; создания оптимальных условий для приживления трансплантата [48]; контроля остеогенной дифференциации [49]. Помимо этого, перспективными являются и нефропротекторные свойства солей кобальта, которые были обнаружены в исследованиях *in vivo* [50, 51]. Принимая во внимание ранее обнаруженные HIF-1 α -зависимые нефропротекторные свойства Co^{2+} , для подавления внутриклеточного фиброза было предложено использовать органо-металлические соединения кобальта, которые способны с большой точностью обеспечить необходимый уровень внутрипочечного производства Co^{2+} .

Во-вторых, способность ионов Co^{2+} стабилизировать HIF-1 α считается плеiotропным патофизиологическим механизмом катионного воздействия, связанного с формированием различных физиологически активных молекул и влиянием на митохондриальную функцию. Относительно данного утверждения следует подчеркнуть разумность предупреждений о том, что минеральные соли кобальта не являются обязательным компонентом питания человека, и уровень их потребления с пищей должен жестко регулироваться. Действительно, результаты исследований показывают, что потребление двухлористого кобальта даже в совершенно незначительных количествах может вызвать серьезные изменения в метаболических процессах в миокарде и почечной паренхиме [52]. Также было установлено, что двухлористый кобальт даже в малых дозах, не

превышающих порог токсичности, может запустить процессы фиброза и некроза в тканях [53].

В более ранних исследованиях отмечается, что существуют доказательства необходимости биологического мониторинга наличия Co^{2+} в пище, и подчеркивается разнообразие возможных патофизиологических реакций на присутствие катиона в организме, таких как воспаление [54]. Также необходимо отметить, что авторы указанного обзора подчеркивают роль протеинов HIFs в реализации патофизиологических эффектов, вызываемых кобальтом. Более значительный спектр патофизиологических реакций на поступление Co^{2+} , возможно, связан с некоторыми HIF-1 α -зависимыми регуляторными эффектами Co^{2+} [55, 56]. В частности, указывается, что воспаление может считаться одним из патогенетических эффектов гипоксии, связанных с HIF-1 α . Также есть все основания полагать, что ионы Co^{2+} стимулируют экспрессию гена протеина циклооксигеназы-2 на фоне снижения ферментной активности эндотелиальных комплексов NO-синтазы [57]. Исследования *in vitro* показали, что ионы Co^{2+} способны активировать биосинтез индуцируемой NO-синтазы и провоспалительных интерлейкинов в макрофагах. В ряде публикаций подчеркивается универсальная патогенетическая роль Толл-подобного рецептора-4 (TLR4) лейкоцитов в иммунных реакциях организма на соли таких тяжелых металлов, как кобальт и никель [58]. Интересно отметить тот факт, что наночастицы металлического кобальта также могут стимулировать дозозависимое формирование моноцитарных IL-1 β и TNF- α [59]. Авторы процитированной работы также описывают факты, подтверждающие роль провоспалительных эффектов кобальта и его соединений в патогенезе иммунных патологий в мускульной и костной тканях. Однако в литературе есть данные о том, что двухлористый кобальт может вызывать подавление иммунной системы путем угнетения провоспалительных факторов [60]. Хотя, как мы уже знаем, регуляторные эффекты данного металла могут зависеть от дозы экспозиции и некоторых других экспериментальных условий.

В то же время было показано, что соли кобальта в печени в концентрациях, близких к токсичным, могут стимулировать производство трансформирующего бета-плейотропного цитокина, который определяет ограничения клеточного цикла и стимуляцию внеклеточного матричного синтеза протеинов вместе с иммуноподавляющими эффектами. Авторы работы полагают, что динамика образования TGF-бета отражает риск возникновения фиброза в органе и может являться канцерогенным фактором. Привлекает внимание тот факт, что фиброз, вызываемый Co^{2+} , может быть системным, а запускать этот процесс способны активные формы кислорода, в то время как ионы другого тяжелого металла – хрома (Cr^{3+}) – не вызывают подобные реакции [61, 62].

При обсуждении HIF-1 α -зависимых регуляторных эффектов Co^{2+} необходимо отметить еще

одну важную область исследований, связанную со способностью данного металла участвовать в регуляции экспрессии генов через такие механизмы, как ковалентная модификация хроматина и синтез малой некодирующей РНК. Это направление исследований динамично развивается, тестируются новые методы диагностики, а также оно является значимым для разработки фундаментально новых способов лечения наиболее смертельных форм рака [63–65].

Эпигенетические эффекты Co^{2+} . Наиболее ранние публикации по данному вопросу содержат данные о том, что Co^{2+} может стимулировать транскрипцию определенных протеинов вне зависимости от внутриклеточного эндогенного образования свободных форм кислорода [66–69]. Далее появились сведения о на прямую индуцируемых Co^{2+} HIF-1 α -зависимых эпигенетических механизмах, связанных с ферментными системами метилирования и гистон-ацетилирования ДНК. В современных исследованиях широко подчеркивается роль эпигенетических механизмов в реализации токсических и канцерогенных эффектов тяжелых металлов. Признается важность HIF-1 α -зависимых эпигенетических механизмов, индуцируемых кобальтом и другими тяжелыми металлами. Показано, что стимуляция двухлористого кобальта внеклеточными матричными отложениями, а также индукция фактора роста сосудистого эндотелия и эритропоэтина связаны с HIF-1 α [70]. По нашему мнению, научная новизна предлагаемого подхода состоит в том, что впервые объясняется патогенез смертельных онкологических заболеваний, вызываемых тяжелыми металлами, а его возникновение обусловлено эпигенетическими механизмами контроля над экспрессией генов. Кроме того, патогенез данных заболеваний не рассматривался в качестве результата прямого повреждения ДНК [71, 72]. Данный подход был основан на канцерогенных эффектах тяжелых металлов, вызываемых специфической ковалентной модификацией хроматина, которая изменяла экспрессию гена. Устойчивость данного подхода была подтверждена результатами дальнейших исследований [73].

Результаты исследований *in vitro* на клеточных культурах различных миелом (злокачественные изменения В-клеток, избирательно локализованные в костном мозге) показали, что присутствие хлорида кобальта оказывало значительное воздействие на уровень HIF-1 α в клетках, а также на экспрессию генов, идентифицированных как факторы транскрипции, маркеры клеточной дифференциации, протеинкиназы, цитокины и факторы роста, гены, подавляющие опухоль, и онкогены [74, 75]. Авторам данной работы удалось изолировать группу генов, чувствительных к ионам Co^{2+} . Также было установлено, что двухлористый кобальт путем ацетилирования протеинов гистона регулирует экспрессию внеклеточной супероксиддисмутазы [76]. С другой стороны, было показано, что вальпроевая кислота

и ингибиторы гистондеацетилазы уменьшают патофизиологические эффекты HIF-1 α [77].

Вместе с этим выявлено, что HIF-1 α может регулировать не только ковалентную модификацию хроматина, но также влиять на биосинтез малой некодирующей РНК, способной определять биосинтез протеинов на уровне транскрипции или трансляции. Действительно, существуют данные, подтверждающие, что HIF может влиять на метаболические системы малой некодирующей РНК [78]. В то же время в исследованиях *in vitro* была установлена связь между присутствием кобальта в среде, HIFs с протеинами и индексом экспрессии микроклеток РНК. Доказано, что HIF-зависимые механизмы посредством системы микро-РНК вовлечены в регуляцию экспрессии провоспалительных цитокинов. Механизмы, с помощью которых Co^{2+} индуцирует воспаление, играют важную роль в патогенезе кобальтовой интоксикации, однако роль, которую эпигенетические механизмы играют в определении синтеза провоспалительных протеиновых факторов (включая микро-РНК), не была достаточно изучена.

Выводы. Необходимость изучения кинетики тяжелых цветных металлов, содержащихся в выбросах промышленных объектов, определяется значительным загрязнением современных экосистем. Эко-токсиканты оказывают воздействие на внутренние органы человека на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях. Токсические эффекты, вызываемые повреждающим фактором, зависят от его концентрации и длительности экспозиции, сочетания с другими вредными факторами, хроническими заболеваниями, иммунологической реактивностью.

Кобальт является одним из тяжелых цветных металлов, который в то же время принадлежит к группе микроэлементов и является необходимым для функционирования живых организмов. Если он поступает в организм в больших количествах, то становится токсичным и вызывает серьезные повреждения. Определены концентрации, в которых кобальт необходим организму. Основная биологическая роль данного элемента – его присутствие в молекуле растворимого в воде витамина В₁₂ (цианокобаламина), в массовой доле, равной 4 %. Однако чрезмерное поступление кобальта в организм токсично для генов, ферментов и мембран. Токсичность высоких концентраций кобальта определяется его свойством вызывать гипоксию, активацией перекисления липидов и истощением антиокислительных систем. Кобальт в форме иона с различной валентностью вызывает серьезное перекисление липидов, приводит к возникновению окислительного стресса. Как следствие, нарушается нормальное функционирование эндотелия, повреждаются биологические макромолекулы внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, печени и, в особенности, почек, в которых нейтрализуются ксенобиотики.

Данные некоторых исследований указывают на токсический эффект, оказываемый хлоридом кобаль-

та на почки и миокард. Этот эффект характеризуется развитием микроангиопатии, фиброзной пролиферацией, стимуляцией апоптоза и даже некрозом. Основой токсического эффекта, вызываемого солями тяжелых цветных металлов, включая кобальт, является развитие окислительного стресса, который может повреждать клетку и митохондриальные мембраны и приводить к их структурным и функциональным изменениям. Блокирование функционально активных групп, структурных протеинов и функционирующих ферментов играет важную роль в развитии данных нарушений. Еще одним механизмом токсических эффектов тяжелых металлов является их способность заменять ионы кальция в определенных процессах.

Токсические эффекты кобальта многократно исследовались и были доказаны. Вместе с тем еще не в полной мере изучены механизмы, посредством которых кобальт вызывает повреждения на молекулярном уровне и на уровне ДНК. Двухлористый кобальт (CoCl_2) вызывает эффект, сходный с гипоксией, вследствие экспрессии HIF-1 α микро-РНК, что указывает на зависимость процесса экспрессии данной микро-РНК не только от уровня кислорода, но и от присутствия ионов железа. Кобальт способен более тесно связываться с геном, чем железо. Также было показано, что кобальт активирует HIF-1 вследствие истощения внутриклеточных запасов аскорбиновой кислоты, сопутствующего фактора HIF-гидроксилазы, которая дестабилизирует и деактивирует HIF-1 α . Гипоксия как типичный патологический процесс, который сопровождает и определяет развитие многочисленных патологических состояний, приводит к функциональным, а затем и к структурным

изменениям в органах и тканях в результате снижения внутриклеточной концентрации кислорода. Это относится и к гипоксии опухолевых клеток (внутриопухолевая гипоксия). Так, многие виды опухолей содержат участки с гипоксией. Внутриопухолевая гипоксия значительно ухудшает прогноз развития заболевания, так как ангиогенез в тканях опухоли является очень интенсивным. Очевидно, это является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей и может объяснить канцерогенные эффекты кобальта. Помимо этого, усиленный ангиогенез в опухоли вносит свой вклад в метастазирование ее клеток, что, в конечном итоге, приводит к повышению уровня смертности среди пациентов с этим заболеванием. Основным механизмом, с помощью которого раковые клетки адаптируются к гипоксии, является активация HIF-1-фактора. Объяснение той патогенетической роли, которую играет в процессе HIF-1 α -фактор, открывает новые возможности не только для коррекции гипоксии, но и для лечения злокачественных опухолей.

Как показано выше, влияние ионов кобальта на организм человека должно быть глубоко изучено. Также заслуживает внимания взаимодействие между кобальтом и другими ионами и аминокислотами, содержащимися в жидкостях тела. Возможно, данное взаимодействие также вызывает определенные и даже значительные благоприятные эффекты.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Comparison of the dietary cobalt intake in three different Australian diets / B. Hokin, M. Adams, J. Ashton, H. Louie // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 13, № 3. – P. 289–291.
2. Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: Data review and research gaps to support risk assessment / J. Gál, A. Hursthouse, P. Tatner, F. Stewart, R. Welton // *Environment International.* – 2008. – № 34. – P. 821–838. DOI: 10.1016/j.envint.2007.10.006
3. Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) [Электронный ресурс] // *EFSA Journal.* – 2009. – Vol. 7, № 12. – P. 1383. – URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1383> (дата обращения: 22.06.2017). DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1383
4. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: Implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients / B.E. Tvermoes, D.J. Paustenbach, B.D. Kerger, B.L. Finley, K.M. Unice // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 367–387. DOI: 10.3109/10408444.2014.985818
5. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d / B.E. Tvermoes, K.M. Unice, D.J. Paustenbach, B.L. Finley, J.M. Otani, D.A. Galbraith // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – № 99. – P. 632–646. DOI: 10.3945/ajcn.113.071449
6. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model / K.M. Unice, A.D. Monnot, S.H. Gaffney, B.E. Tvermoes, K.A. Thuett, D.J. Paustenbach, B.L. Finley // *Food and Chemical Toxicology.* – 2012. – Vol. 50, № 7. – P. 2456–2461. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.009
7. Trace Metals in the Urine and Hair of a Population in an Endemic Arsenism Area / B. Wei, J. Yu, J. Wang, H. Li, L. Yang, C. Kong // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2018. – Vol. 182, № 2. – P. 209–216. DOI: 10.1007/s12011-017-1108-x
8. Simonsen L.O., Harbak H., Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update // *Sci. Total. Environ.* – 2012. – Vol. 432. – P. 210–215. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009
9. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast / S. Ryuko, Y. Ma, N. Ma, M. Sakaue, T. Kuno // *Mol. Genet. Genomics.* – 2012. – Vol. 287, № 8. – P. 651–662. DOI: 10.1007/s00438-012-0705-9
10. Cobalt toxicity in humans – a review of the potential sources and systemic health effects / L. Leyssens, B. Vinck, C. Van Der Straeten, F. Wuyts, L. Maes // *Toxicology.* – 2017. – Vol. 387. – P. 43–56. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.015

11. De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity // *Mutat. Res.* – 2003. – Vol. 533, № 1, 2. – P. 135–152. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.07.012
12. A review of the health hazards posed by cobalt / D.J. Paustenbach, B.E. Tvermoes, K.M. Unice, B.L. Finley, B.D. Kerger // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 316–362. DOI: 10.3109/10408444.2013.779633
13. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE2 production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway / Y. Liang, X. Zhen, K. Wang, J. Ma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 490, № 2. – P. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
14. Yorita C.K.L. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008 // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2013. – Vol. 216, № 6. – P. 624–632. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
15. Neurotoxicity of cobalt / S. Catalani, M.C. Rizzetti, A. Padovani, P. Apostoli // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 421–437. DOI: 10.1177/0960327111414280
16. Preconditioning and post-treatment with cobalt chloride in rat model of perinatal hypoxic–ischemic encephalopathy / Y. Dai, W. Li, M. Zhong, J. Chen, Y. Liu, Q. Cheng, T. Li // *Brain. Dev.* – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. 228–240. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.007
17. Mendy A., Gasana J., Vieira E.R. Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population // *Int. J. Environ. Health. Res.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 105–118. DOI: 10.1080/09603123.2011.605877
18. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α / Y. Yuan, G. Hilliard, T. Ferguson, D.E. Millhorn // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 18. – P. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
19. Maxwell P., Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor // *Cancer Biol. Ther.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 29–35. DOI: 10.4161/cbt.3.1.547
20. Jelkmann W. The Disparate Roles of Cobalt in Erythropoiesis, and Doping Relevance // *Open Journal of Hematology.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 3–6. DOI: 10.13055/ojhmt.3_1_6.121211
21. Muñoz-Sánchez J., Cháñez-Cárdenas M.E. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model // *J. Appl. Toxicol.* – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 1–15. DOI: 10.1002/jat.3749
22. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case / S. Catalani, R. Leone, M.C. Rizzetti, A. Padovani, P. Apostoli // *ISRN Hematology.* – 2011. – Vol. 2011, Article ID 690620. – 6 p. DOI: 10.5402/2011/690620
23. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease // *Toxicology.* – 2011. – Vol. 283, № 2, 3. – P. 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
24. Experimental review of cobalt induced cardiomyopathy / I.V. Zadnipyany, O.S. Tretiakova, T.P. Sataieva, W. Zukow // *Russian Open Medical Journal.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 1–4. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0103
25. Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl₂ (2) in rat neuronal PC12 cells / G. Wang, T.K. Hazra, S. Mitra, H.M. Lee, E.W. Englander // *Nucleic. Acids. Res.* – 2000. – Vol. 28, № 10. – P. 2135–2140. DOI: 10.1093/nar/28.10.2135
26. CoCl₂ induces apoptosis through the mitochondria- and death receptor-mediated pathway in the mouse embryonic stem cells / J.-H. Lee, S.-H. Choi, M.-W. Baek, M.-H. Kim, H.-J. Kim, S.-H. Kim, S.-J. Oh, H.-J. Park [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013. – Vol. 379. – P. 133–140. DOI: 10.1007/s11010-013-1635-5
27. Ionic cobalt but not metal particles induces ROS generation in immune cells in vitro / K. Chamaon, P. Schönfeld, F. Awiszus, J. Bertrand, C.H. Lohmann // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* – 2019. – Vol. 107, № 4. – P. 1246–1253. DOI: 10.1002/jbm.b.34217
28. Cobalt ions recruit inflammatory cells in vitro through human Toll-like receptor-4 / H. Lawrence, D.J. Deeha, J.P. Holland, S.A. Anjum, A.E. Mawdesley, J.A. Kirby, A.J. Tyson-Capper // *Biochem. Biophys. Rep.* – 2016. – Vol. 7. – P. 374–378. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.07.003
29. Effect of cobalt-mediated Toll-like receptor 4 activation on inflammatory responses in endothelial cells / S.A. Anjum, H. Lawrence, J.P. Holland, J.A. Kirby, D.J. Deehan, A.J. Tyson // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 47. – P. 76471–76478. DOI: 10.18632/oncotarget.13260
30. A comparative immunological analysis of CoCl₂ treated cells with in vitro hypoxic exposure / Shweta, K.P. Mishra, S. Chanda, S.B. Singh, L. Ganju // *Biometals.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 175–185. DOI: 10.1007/s10534-014-9813-9
31. Sub-chronic oral toxicity study in Sprague-Dawley rats with hypoxia mimetic cobalt chloride towards the development of promising nutraceutical for oxygen deprivation / K. Shrivastava, A. Bansal, B. Singh, M. Sairam, G. Ilavazhagan // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 489–496. DOI: 10.1016/j.etp.2009.06.012
32. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice / Y. Liu, H. Xu, F. Liu, R. Tao, J. Yin // *Orthopaedic Surgery.* – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 134–140. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2010.00076.x
33. Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by Ocimum gratissimum and gallic acid in Wistar rats / A.S. Akinrinde, A.A. Oyagbemi, T.O. Omobowale, E.R. Asenuga, T.O. Ajibade // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* – 2016. – № 36. – P. 27–37. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.015
34. Interaction of divalent metal ions with human translocase of inner membrane of mitochondria TIM23 / W. Feng, Y. Zhang, H. Deng, S.J. Li // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 475, № 1. – P. 76–80. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.039
35. Effects of nuclear respiratory factor-1 on apoptosis and mitochondrial dysfunction induced by cobalt chloride in H9C2 cells / N. Niu, Z. Li, M. Zhu, H. Sun, J. Yang, S. Xu, W. Zhao, R. Song // *Molecular medicine reports.* – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 2153–2163. DOI: 10.3892/mmr.2019.9839
36. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy // *Clin. Toxicol.* – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 1–9. DOI: 10.1080/15563650.2018.1497172

37. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia / N. Kurhaluk, O. Lukash, V. Nosar, A.G. Portnychenko, V. Portnychenko, M. Wszedybyl-Winklewska, P.J. Winklewski // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97, № 5. – P. 392–399. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0642
38. CoCl₂ induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in periodontal ligament stem cells / Y. He, X. Gan, L. Zhang, B. Liu, Z. Zhu, T. Li, J. Zhu, J. Chen, H. Yu // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2018. – Vol. 315, № 3. – P. C389–C397. DOI: 10.1152/ajpcell.00248.2017
39. Saxena S., Shukla D., Bansal A. Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 264, № 3. – P. 324–334. DOI: 10.1016/j.taap.2012.08.033
40. L-Ascorbic Acid Protected Against Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Induced by Cobalt Nanoparticles Through ROS Attenuation / Y. Liu, H. Hong, X. Lu, W. Wang, F. Liu, H.L. Yang // *Biol. Trace. Elem. Res.* – 2017. – Vol. 175, № 2. – P. 428–439. DOI: 10.1007/s12011-016-0789-x
41. Ebert B., Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent // *Drug. Test. Anal.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 185–189. DOI: 10.1002/dta.1528
42. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application / T. Hoffmeister, D. Schwenke, N. Wachsmuth, O. Krug, M. Thevis, W.C. Byrnes, W.F.J. Schmidt // *Drug. Test. Anal.* – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 200–207. DOI: 10.1002/dta.2478
43. Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel / A. Karaczyn, S. Ivanov, M. Reynolds, A. Zhitkovich, K.S. Kasprzak, K. Salnikow // *J. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 97, № 5. – P. 1025–1035. DOI: 10.1002/jcb.20705
44. Metal ions-stimulated iron oxidation in hydroxylases facilitates stabilization of HIF-1 alpha protein / M. Kaczmarek, R.E. Cachau, I.A. Topol, K.S. Kasprzak, A. Ghio, K. Salnikow // *Toxicol. Sci.* – 2009. – Vol. 107, № 2. – P. 394–403. DOI: 10.1093/toxsci/kfn251
45. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-alpha and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-alpha / Y. Yuan, G. Hilliard, T. Ferguson, D.E. Millhorn // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 18. – P. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
46. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain / K. Shrivastava, M.S. Ram, A. Bansal, S.S. Singh, G. Ilavazhagan // *High. Alt. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 9, № 1. – P. 63–75. DOI: 10.1089/ham.2008.1046
47. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through upregulation of microRNA-124a / E.S. Jeon, J.H. Shin, S.J. Hwang, G.J. Moon, O.Y. Bang, H.H. Kim // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 444, № 4. – P. 581–587. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114
48. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization / Y.C. Chai, L.F. Mendes, N. Van Gestel, G. Carmeliet, F.P. Luyten // *Acta Biomater.* – 2018. – № 72. – P. 447–460. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.048
49. Effects of cobalt chloride on the stem cell marker expression and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth / Y. Chen, Q. Zhao, X. Yang, X. Yu, D. Yu, W. Zhao // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 527–538. DOI: 10.1007/s12192-019-00981-5
50. Induction of Renoprotective Gene Expression by Cobalt Ameliorates Ischemic Injury of the Kidney in Rats / M. Matsumoto, Y. Makino, T. Tanaka, H. Tanaka, N. Ishizaka, E. Noiri, T. Fujita, M. Nangaku // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – № 14. – P. 1825–1832.
51. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model / T. Tanaka, I. Kojima, T. Ohse, J.R. Ingelfinger, S. Adler, T. Fujita, M. Nangaku // *Laboratory Investigation.* – 2005. – № 85. – P. 1292–1307. DOI: 10.1038/labinvest.3700328
52. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway / A.A. Oyagbemi, T.O. Omobowale, O.V. Awoyomi, T.O. Ajibade, O.O. Falayi, B.S. Ogunpolu, U.J. Okotie, E.R. Asenuga [et al.] // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 519–532. DOI: 10.1177/0960327118812158
53. Curcumin inhibits cobalt chloride-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with interference with TGF-β/Smad signaling in hepatocytes / D. Kong, F. Zhang, J. Shao, L. Wu, X. Zhang, L. Chen, Y. Lu, S. Zheng // *Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 95, № 11. – P. 1234–1245. DOI: 10.1038/labinvest.2015.107
54. Czarnek K., Terpiłowska S., Siwicki A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 236–242. DOI: 10.5114/ceji.2015.52837
55. Nagasawa H. Pathophysiological response to hypoxia – from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: drug discovery for targeting the tumor microenvironment // *J. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 115, № 4. – P. 446–452.
56. Cell physiology regulation by hypoxia inducible factor-1: Targeting oxygen-related nanomachineries of hypoxic cells / M. Eskandani, S. Vandghanooni, J. Barar, H. Nazemiyeh, Y. Omid // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. – № 99. – P. 46–62. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.113
57. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE₂ production in HUVECs via the NO/HIF-1α/COX-2 pathway / Y. Liang, X. Zhen, K. Wang, J. Ma // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 490, № 2. – P. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
58. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel / M. Schmidt, B. Raghavan, V. Müller, T. Vogl, G. Fejer, S. Tchaptchet, S. Keck, C. Kalis [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 9. – P. 814–819. DOI: 10.1038/ni.1919
59. Cobalt Alloy Implant Debris Induces Inflammation and Bone Loss Primarily through Danger Signaling, Not TLR4 Activation: Implications for DAMP-ening Implant Related Inflammation / L. Samelko, S. Landgraeber, K. McAllister, J. Jacobs, N.J. Hallab // *PLoS ONE.* – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0160141. DOI: 10.1371/journal.pone.0160141

60. Cobalt Chloride Enhances the Anti-Inflammatory Potency of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells through the ERK-HIF-1 α -MicroRNA-146a-Mediated Signaling Pathway / J. Kwak, S.J. Choi, W. Oh, Y.S. Yang, H.B. Jeon, E.S. Jeon // *Stem. Cells International*. – 2018. – Vol. 2018. – 12 p. DOI: 10.1155/2018/4978763
61. Cobalt ions stimulate a fibrotic response through matrix remodelling, fibroblast contraction and release of pro-fibrotic signals from macrophages / J. Xu, A. Nyga, W. Li, X. Zhang, N. Gavara, M.M. Knight, J.C. Shelton // *European Cells and Materials*. – 2018. – № 36. – P. 142–155. DOI: 10.22203/eCM.v036a11
62. Inhibition of histone/lysine acetyltransferase activity kills CoCl₂-treated and hypoxia-exposed gastric cancer cells and reduces their invasiveness / S. Ratha, L. Dasa, S. Kokate, N. Ghosha, P. Dixita, N. Routb, S.P. Singha, S. Chattopadhyaya [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2017. – № 82. – P. 28–40. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.11.014
63. MicroRNA-21 Mediates the Protective Effects of Mesenchymal Stem Cells Derived from iPSCs to Human Bronchial Epithelial Cell Injury Under Hypoxia / C.-L. Li, Z.-B. Xu, X.-L. Fan, H.-X. Chen, Q.-N. Yu, S.-B. Fang, S.-Y. Wang, Y.-D. Lin, Q.-L. Fu // *Cell. Transplantation*. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 571–583. DOI: 10.1177/0963689718767159
64. Exposure to Cobalt Causes Transcriptomic and Proteomic Changes in Two Rat Liver Derived Cell Lines / M.G. Permenter, W.E. Dennis, T.E. Sutto, D.A. Jackson, J.A. Lewis [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83751. DOI: 10.1371/journal.pone.0083751
65. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium // *Chem. Res. Toxicol.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 28–44. DOI: 10.1021/tx700198a
66. Regulation of hypoxia-inducible genes by ETS1 transcription factor / K. Salnikow, O. Aprelikova, S. Ivanov, S. Tackett, M. Kaczmarek, A. Karaczyn, H. Yee, K.S. Kasprzak, J. Niederhuber // *Carcinogenesis*. – 2008. – Vol. 29, № 8. – P. 1493–1499. DOI: 10.1093/carcin/bgn088
67. Chervona Y., Costa M. The control of histone methylation and gene expression by oxidative stress, hypoxia and metals // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53, № 5. – P. 1041–1047. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.020
68. Brocato J., Costa M. Basic Mechanics of DNA Methylation and the Unique Landscape of the DNA Methylome in Metal-Induced Carcinogenesis // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2013. – Vol. 43, № 6. – P. 493–514. DOI: 10.3109/10408444.2013.794769
69. The hypoxia-mimetic agent cobalt chloride induces cell cycle arrest and alters gene expression in U266 multiple myeloma cells / S. Bae, H.-J. Jeong, H.J. Cha, K. Kim, Y.M. Choi, I.-S. An, H.J. Koh, D.J. Lim [et al.] // *International journal of molecular medicine*. – 2012. – № 30. – P. 1180–1186. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1115
70. CoCl₂ Decreases EC-SOD Expression through Histone Deacetylation in COS7 Cells / S. Hattori, T. Kamiya, H. Hara, M. Ninomiya, M. Koketsu, T. Adachi // *Biol. Pharm. Bull.* – 2016. – Vol. 39, № 12. – P. 2036–2041. DOI: 10.1248/bpb.b16-00551
71. Effects of Cobalt Chloride, a Hypoxia-Mimetic Agent, on Autophagy and Atrophy in Skeletal C2C12 Myotubes / R. Chen, T. Jiang, Y. She, J. Xu, C. Li, S. Zhou, H. Shen, H. Shi, S. Liu // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – № 7097580. DOI: 10.1155/2017/7097580
72. A stimuli-responsive drug release nanoplatfrom for kidney-specific anti-fibrosis treatment / L. Tan, X. Lai, M. Zhang, T. Zeng, Y. Liu, X. Deng, M. Qiu, J. Li [et al.] // *Biomater. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 1554–1564. DOI: 10.1039/c8bm01297k
73. The cell death response to the ROS inducer, cobalt chloride, in neuroblastoma cell lines according to p53 status / C. Stenger, T. Naves, M. Verdier, M.H. Ratinaud // *Int. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 601–609. DOI: 10.3892/ijo.2011.1083
74. B355252, A Novel Small Molecule, Confers Neuroprotection Against Cobalt Chloride Toxicity In Mouse Hippocampal Cells Through Altering Mitochondrial Dynamics And Limiting Autophagy Induction / U. Chimeh, M.A. Zimmerman, N. Gilyazova, P.A. Li // *Int. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 1384–1396. DOI: 10.7150/ijms.24702
75. Cobalt (II) Chloride Modifies the Phenotype of Macrophage Activation / M. Kumanto, E.-L. Paukeri, R. Nieminen, E. Moilanen // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2017. – № 121. – P. 98–105. DOI: 10.1111/bcpt.12773
76. Valproic Acid Treatment Inhibits Hypoxia-Inducible Factor 1 α Accumulation and Protects against Burn-Induced Gut Barrier Dysfunction in a Rodent Model / H.-M. Luo, M.-H. Du, Z.-L. Lin, L. Zhang, L. Ma [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e77523. DOI: 10.1371/journal.pone.0077523
77. Effects of Histone Deacetylase Inhibitor (Valproic Acid) on the Expression of Hypoxia-inducible Factor-1 Alpha in Human Retinal Müller Cells / Y.J. Kim, S.J. Park, N.R. Kim, H.S. Chin // *Korean. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 80–85. DOI: 10.3341/kjo.2017.31.1.80
78. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia / J.J. Ho, J.L. Metcalf, M.S. Yan, P.J. Turgeon, J.J. Wang, M. Chalsev, T.N. Petruzzello-Pellegrini, A.K. Tsui [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 34. – P. 29003–29020. DOI: 10.1074/jbc.M112.373365

Долломатов С.И., Сатаева Т.П., Жуков В. Современные аспекты регуляторных, патофизиологических и токсических эффектов, вызываемых ионами кобальта при оральном поступлении в организм человека // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 3. – С. 161–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.19



MODERN ASPECTS OF REGULATORY, PATHOPHYSIOLOGICAL AND TOXIC EFFECTS OF COBALT IONS DURING ORAL INTAKE IN THE HUMAN BODY

S.I. Dolomatov¹, T.P. Sataeva¹, W. Zukow²

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimea Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295006, Russian Federation jurisdiction

²Universitas Nicolai Copernici, 1 Lwowska Str., 87–100 Toruń, Poland

Cobalt is an essential microelement which is an indispensable part of several enzymes and co-enzymes. Cobalt ions may occur in the environment from both natural sources and due to human activities. This metal is very widespread in the natural environment and can be formed due to anthropogenic activity. Toxic effects produced by cobalt and its compounds depend on the physical and chemical properties of these complexes, including their electronic structure, ion parameters (charge-size relations) and kinetics. Cobalt has both beneficial and harmful effects on human health. Cobalt is beneficial for humans because it is a part of vitamin B₁₂, which is essential to maintain human health. If humans and animals are exposed to levels of cobalt normally found in the environment, it is not harmful. When excessive cobalt amounts enter a human body, multiple and chronic harmful health effects can occur and the longer the cobalt ions are stored in the body, the more changes they cause in cells. Cobalt gets into a body via several ways: mainly with food, via the respiratory system, through the skin or as a component of various biomaterials. Despite this metal being abundant, much of our knowledge on cobalt toxicity is based mainly on studies performed on animals. Undoubtedly, inorganic forms of cobalt are toxic as they accumulate in various tissues and can evoke a chain of pathological cascade changes in cells. Although some cobalt effects might be beneficial for medicine. Therefore, the purpose of our review is to provide the current analysis about the most significant regulatory, pathophysiological and epigenetic effects of Co²⁺ in a human body.

Key words: cobalt, Co²⁺ salts, Co²⁺ kinetics, heavy metal, cobalt toxicology, pathophysiology, epigenetics.

References

1. Hokin B., Adams M., Ashton J., Louie H. Comparison of the dietary cobalt intake in three different Australian diets. *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.*, 2004, vol. 13, no. 3, pp. 289–291.
2. Gál J., Hursthouse A., Tatner P., Stewart F., Welton R. Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: Data review and research gaps to support risk assessment. *Environment International*, 2008, no. 34, pp. 821–838. DOI: 10.1016/j.envint.2007.10.006
3. Scientific Opinion on the use of cobalt compounds as additives in animal nutrition. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal*, 2009, vol. 7, no. 12: 1383, 45 p. DOI: 10.2903/j.efsa.2009.1383
4. Tvermoes B.E., Paustenbach D.J., Kerger B.D., Finley B.L., Unice K.M. Review of cobalt toxicokinetics following oral dosing: Implications for health risk assessments and metal-on-metal hip implant patients. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2015, vol. 45, no. 5, pp. 367–387. DOI: 10.3109/10408444.2014.985818
5. Tvermoes B.E., Unice K.M., Paustenbach D.J., Finley B.L., Otani J.M., Galbraith D.A. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, no. 99, pp. 632–646. DOI: 10.3945/ajcn.113.071449
6. Unice K.M., Monnot A.D., Gaffney S.H., Tvermoes B.E., Thuett K.A., Paustenbach D.J., Finley B.L. Inorganic cobalt supplementation: Prediction of cobalt levels in whole blood and urine using a biokinetic model. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, vol. 50, no. 7, pp. 2456–2461. DOI: 10.1016/j.fct.2012.04.009
7. Wei B., Yu J., Wang J., Li H., Yang L., Kong C. Trace Metals in the Urine and Hair of a Population in an Endemic Arsenism Area. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2018, vol. 182, no. 2, pp. 209–216. DOI: 10.1007/s12011-017-1108-x
8. Simonsen L.O., Harbak H., Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology – a brief update. *Sci. Total. Environ.*, 2012, vol. 432, pp. 210–215. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.009
9. Ryuko S., Ma Y., Ma N., Sakaue M., Kuno T. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast. *Mol. Genet. Genomics*, 2012, vol. 287, no. 8, pp. 651–662. DOI: 10.1007/s00438-012-0705-9

© Dolomatov S.I., Sataeva T.P., Zukow W., 2019

Sergei I. Dolomatov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Biology кафедры биологии (e-mail: path888d@yandex.ru; tel.: +7(3652)554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7422-5657>).

Tat'yana P. Sataeva – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Biology (e-mail: tanzcool@mail.ru; tel.: +7(3652)554-911; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-7285>).

Walery A. Zukow – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Faculty of Earth Sciences (e-mail: w.zukow@wp.pl; tel.: +48-601-92-55-95; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-6117>).

10. Leyssens L., Vinck B., Van Der Straeten C., Wuyts F., Maes L. Cobalt toxicity in humans – a review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology*, 2017, no. 387, pp. 43–56. DOI: 10.1016/j.tox.2017.05.015
11. De Boeck M., Kirsch-Volders M., Lison D. Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat. Res.*, 2003, vol. 533, no. 1, 2, pp. 135–152. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2003.07.012
12. Paustenbach D.J., Tvermoes B.E., Unice K.M., Finley B.L., Kerger B.D. A review of the health hazards posed by cobalt. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2013, vol. 43, no. 4, pp. 316–362. DOI: 10.3109/10408444.2013.779633
13. Liang Y., Zhen X., Wang K., Ma J. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE2 production in HUVECs via the NO/HIF-1 α /COX-2 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, vol. 490, no. 2, pp. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
14. Yorita C.K.L. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007–2008. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2013, vol. 216, no. 6, pp. 624–632. DOI: 10.1016/j.ijheh.2012.08.005
15. Catalani S., Rizzetti M.C., Padovani A., Apostoli P. Neurotoxicity of cobalt. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2012, vol. 31, no. 5, pp. 421–437. DOI: 10.1177/0960327111414280
16. Dai Y., Li W., Zhong M., Chen J., Liu Y., Cheng Q., Li T. Preconditioning and post-treatment with cobalt chloride in rat model of perinatal hypoxic–ischemic encephalopathy. *Brain Dev.*, 2014, vol. 36, no. 3, pp. 228–240. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.04.007
17. Mendy A., Gasana J., Vieira E.R. Urinary heavy metals and associated medical conditions in the US adult population. *Int. J. Environ. Health Res.*, 2012, vol. 22, no. 2, pp. 105–118. DOI: 10.1080/09603123.2011.605877
18. Yuan Y., Hilliard G., Ferguson T., Millhorn D.E. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor- α and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor- α . *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 18, pp. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
19. Maxwell P., Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcription factor. *Cancer Biol. Ther.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 29–35. DOI: 10.4161/cbt.3.1.547
20. Jelkmann W. The Disparate Roles of Cobalt in Erythropoiesis, and Doping Relevance. *Open Journal of Hematology*, 2012, vol. 3, no. 1, pp. 3–6. DOI: 10.13055/ojhm.3_1_6.121211
21. Muñoz-Sánchez J., Chánez-Cárdenas M.E. The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model. *J. Appl. Toxicol.*, 2018, vol. 39, no. 4, pp. 1–15. DOI: 10.1002/jat.3749
22. Catalani S., Leone R., Rizzetti M.C., Padovani A., Apostoli P. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case. *ISRN Hematology*, 2011, vol. 2011, 6 p. DOI: 10.5402/2011/690620
23. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 2011, vol. 283, no. 2, 3, pp. 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001
24. Zadnipyany I.V., Tretiakova O.S., Sataieva T.P., Zukow W. Experimental review of cobalt induced cardiomyopathy. *Russian Open Medical Journal*, 2017, vol. 6, no. 1, pp. 1–4. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0103
25. Wang G., Hazra T.K., Mitra S., Lee H.M., Englander E.W. Mitochondrial DNA damage and a hypoxic response are induced by CoCl₂ in rat neuronal PC12 cells. *Nucleic. Acids. Res.*, 2000, vol. 28, no. 10, pp. 2135–2140. DOI: 10.1093/nar/28.10.2135
26. Lee J.-H., Choi S.-H., Baek M.-W., Kim M.-H., Kim H.-J., Kim S.-H., Oh S.-J., Park H.-J. [et al.]. CoCl₂ induces apoptosis through the mitochondria- and death receptor-mediated pathway in the mouse embryonic stem cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2013, vol. 379, pp. 133–140. DOI: 10.1007/s11010-013-1635-5
27. K. Chamaon, P. Schönfeld, F. Awiszus, J. Bertrand, C.H. Lohmann. Ionic cobalt but not metal particles induces ROS generation in immune cells in vitro. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2019, vol. 107, no. 4, pp. 1246–1253. DOI: 10.1002/jbm.b.34217
28. Lawrence H., Deeha D.J., Holland J.P., Anjum S.A., Mawdesley A.E., Kirby J.A., Tyson-Capper A.J. Cobalt ions recruit inflammatory cells in vitro through human Toll-like receptor-4. *Biochem. Biophys. Rep.*, 2016, vol. 7, pp. 374–378. DOI: 10.1016/j.bbrep.2016.07.003
29. S.A. Anjum, H. Lawrence, J.P. Holland, J.A. Kirby, D.J. Deehan, A.J. Tyson Effect of cobalt-mediated Toll-like receptor 4 activation on inflammatory responses in endothelial cells. *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 47, pp. 76471–76478. DOI: 10.18632/oncotarget.13260
30. Shweta, Mishra K.P., Chanda S., Singh S.B., Ganju L. A comparative immunological analysis of CoCl₂ treated cells with in vitro hypoxic exposure. *Biometals*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 175–185. DOI: 10.1007/s10534-014-9813-9
31. Shrivastava K., Bansal A., Singh B., Sairam M., Ilavazhagan G. Sub-chronic oral toxicity study in Sprague-Dawley rats with hypoxia mimetic cobalt chloride towards the development of promising nutraceutical for oxygen deprivation. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 2010, vol. 62, no. 5, pp. 489–496. DOI: 10.1016/j.etp.2009.06.012
32. Liu Y., Xu H., Liu F., Tao R., Yin J. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice. *Orthopaedic Surgery*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 134–140. DOI: 10.1111/j.1757-7861.2010.00076.x
33. Akinrinde A.S., Oyagbemi A.A., Omobowale T.O., Asenuga E.R., Ajibade T.O. Alterations in blood pressure, antioxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by Ocimum gratissimum and gallic acid in Wistar rats. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 2016, no. 36, pp. 27–37. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.015
34. Feng W., Zhang Y., Deng H., Li S.J. Interaction of divalent metal ions with human translocase of inner membrane of mitochondria TIM23. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2016, vol. 475, no. 1, pp. 76–80. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.039
35. Niu N., Li Z., Zhu M., Sun H., Yang J., Xu S., Zhao W., Song R. Effects of nuclear respiratory factor-1 on apoptosis and mitochondrial dysfunction induced by cobalt chloride in H9C2 cells. *Molecular medicine reports*, 2019, vol. 19, no. 3, pp. 2153–2163. DOI: 10.3892/mmr.2019.9839
36. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clin. Toxicol.*, 2019, vol. 57, no. 1, pp. 1–9. DOI: 10.1080/15563650.2018.1497172
37. Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A.G., Portnychenko V., Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P.J. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 392–399. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0642

38. He Y., Gan X., Zhang L., Liu B., Zhu Z., Li T., Zhu J., Chen J., Yu H. CoCl₂ induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in periodontal ligament stem cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, 2018, vol. 315, no. 3, pp. C389–C397. DOI: 10.1152/ajpcell.00248.2017
39. Saxena S., Shukla D., Bansal A. Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2012, vol. 264, no. 3, pp. 324–334. DOI: 10.1016/j.taap.2012.08.033
40. Liu Y., Hong H., Lu X., Wang W., Liu F., Yang H.L. L-Ascorbic Acid Protected Against Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Induced by Cobalt Nanoparticles Through ROS Attenuation. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2017, vol. 175, no. 2, pp. 428–439. DOI: 10.1007/s12011-016-0789-x
41. Ebert B., Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug. Test. Anal.*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 185–189. DOI: 10.1002/dta.1528
42. Hoffmeister T., Schwenke D., Wachsmuth N., Krug O., Thevis M., Byrnes W.C., Schmidt W.F.J. Erythropoietic effects of low-dose cobalt application. *Drug. Test. Anal.*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 200–207. DOI: 10.1002/dta.2478
43. Karaczyn A., Ivanov S., Reynolds M., Zhitkovich A., Kasprzak K.S., Salnikow K. Ascorbate depletion mediates up-regulation of hypoxia-associated proteins by cell density and nickel. *J. Cell. Biochem.*, 2006, vol. 97, no. 5, pp. 1025–1035. DOI: 10.1002/jcb.20705
44. Kaczmarek M., Cachau R.E., Topol I.A., Kasprzak K.S., Ghio A., Salnikow K. Metal ions-stimulated iron oxidation in hydroxylases facilitates stabilization of HIF-1 alpha protein. *Toxicol. Sci.*, 2009, vol. 107, no. 2, pp. 394–403. DOI: 10.1093/toxsci/kfn251
45. Yuan Y., Hilliard G., Ferguson T., Millhorn D.E. Cobalt inhibits the interaction between hypoxia-inducible factor-alpha and von Hippel-Lindau protein by direct binding to hypoxia-inducible factor-alpha. *J. Biol. Chem.*, 2003, vol. 278, no. 18, pp. 15911–15916. DOI: 10.74/jbc.M300463200
46. Shrivastava K., Ram M.S., Bansal A., Singh S.S., Ilavazhagan G. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain. *High. Alt. Med. Biol.*, 2008, vol. 9, no. 1, pp. 63–75. DOI: 10.1089/ham.2008.1046
47. Jeon E.S., Shin J.H., Hwang S.J., Moon G.J., Bang O.Y., Kim H.H. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through upregulation of microRNA-124a. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014, vol. 444, no. 4, pp. 581–587. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114
48. Chai Y.C., Mendes L.F., Van Gestel N., Carmeliet G., Luyten F.P. Fine-tuning pro-angiogenic effects of cobalt for simultaneous enhancement of vascular endothelial growth factor secretion and implant neovascularization. *Acta Biomater.*, 2018, no. 72, pp. 447–460. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.048
49. Chen Y., Zhao Q., Yang X., Yu X., Yu D., Zhao W. Effects of cobalt chloride on the stem cell marker expression and osteogenic differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Cell. Stress. Chaperones.*, 2019, vol. 24, no. 3, pp. 527–538. DOI: 10.1007/s12192-019-00981-5
50. Matsumoto M., Makino Y., Tanaka T., Tanaka H., Ishizaka N., Noiri E., Fujita T., Nangaku M. Induction of Renoprotective Gene Expression by Cobalt Ameliorates Ischemic Injury of the Kidney in Rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, no. 14, pp. 1825–1832.
51. Tanaka T., Kojima I., Ohse T., Ingelfinger J.R., Adler S., Fujita T., Nangaku M. Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Laboratory Investigation*, 2005, no. 85, pp. 1292–1307. DOI: 10.1038/labinvest.3700328
52. Oyagbemi A.A., Omobowale T.O., Awoyomi O.V., Ajibade T.O., Falayi O.O., Ogunpolu B.S., Okotie U.J., Asenuga E.R. [et al.]. Cobalt chloride toxicity elicited hypertension and cardiac complication via induction of oxidative stress and upregulation of COX-2/Bax signaling pathway. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2019, vol. 38, no. 5, pp. 519–532. DOI: 10.1177/0960327118812158
53. Kong D., Zhang F., Shao J., Wu L., Zhang X., Chen L., Lu Y., Zheng S. Curcumin inhibits cobalt chloride-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with interference with TGF-β/Smad signaling in hepatocytes. *Lab. Invest.*, 2015, vol. 95, no. 11, pp. 1234–1245. DOI: 10.1038/labinvest.2015.107
54. Czarnek K., Terpiłowska S., Siwicki A.K. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 236–242. DOI: 10.5114/ceji.2015.52837
55. Nagasawa H. Pathophysiological response to hypoxia – from the molecular mechanisms of malady to drug discovery: drug discovery for targeting the tumor microenvironment. *J. Pharmacol. Sci.*, 2011, vol. 115, no. 4, pp. 446–452.
56. Eskandani M., Vandghanooni S., Barar J., Nazemiyeh H., Omid Y. Cell physiology regulation by hypoxia inducible factor-1: Targeting oxygen-related nanomachineries of hypoxic cells. *Int J. Biol. Macromol.*, 2017, no. 99, pp. 46–62. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.10.113
57. Liang Y., Zhen X., Wang K., Ma J. Folic acid attenuates cobalt chloride-induced PGE2 production in HUVECs via the NO/HIF-1alpha/COX-2 pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017, vol. 490, no. 2, pp. 567–573. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.079
58. Schmidt M., Raghavan B., Müller V., Vogl T., Fejer G., Tchaptchet S., Keck S., Kalis C. [et al.]. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 9, pp. 814–819. DOI: 10.1038/ni.1919
59. Samelko L., Landgraaber S., McAllister K., Jacobs J., Hallab N.J. Cobalt Alloy Implant Debris Induces Inflammation and Bone Loss Primarily through Danger Signaling, Not TLR4 Activation: Implications for DAMP-ening Implant Related Inflammation. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 7, pp. e0160141. DOI: 10.1371/journal.pone.0160141
60. Kwak J., Choi S.J., Oh W., Yang Y.S., Jeon H.B., Jeon E.S. Cobalt Chloride Enhances the Anti-Inflammatory Potency of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells through the ERK-HIF-1α-MicroRNA-146a-Mediated Signaling Pathway. *Stem. Cells International*, 2018, vol. 2018, 12 p. DOI: 10.1155/2018/4978763

61. Xu J., Nyga A., Li W., Zhang X., Gavara N., Knight M.M., Shelton J.C. Cobalt ions stimulate a fibrotic response through matrix remodelling, fibroblast contraction and release of pro-fibrotic signals from macrophages. *European Cells and Materials*, 2018, no. 36, pp. 142–155. DOI: 10.22203/eCM.v036a11
62. Ratha S., Dasa L., Kokatea S., Ghosha N., Dixita P., Routh N., Singhe S.P., Chattopadhyaya S. [et al.]. Inhibition of histone/lysine acetyltransferase activity kills CoCl₂-treated and hypoxia-exposed gastric cancer cells and reduces their invasiveness. *Int J. Biochem. Cell. Biol.*, 2017, no. 82, pp. 28–40. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.11.014
63. Li C.-L., Xu Z.-B., Fan X.-L., Chen H.-X., Yu Q.-N., Fang S.-B., Wang S.-Y., Lin Y.-D., Fu Q.-L. MicroRNA-21 Mediates the Protective Effects of Mesenchymal Stem Cells Derived from iPSCs to Human Bronchial Epithelial Cell Injury Under Hypoxia. *Cell. Transplantation.*, 2018, vol. 27, no. 3, pp. 571–583. DOI: 10.1177/0963689718767159
64. Permenter M.G., Dennis W.E., Sutto T.E., Jackson D.A., Lewis J.A. [et al.]. Exposure to Cobalt Causes Transcriptional and Proteomic Changes in Two Rat Liver Derived Cell Lines. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e83751. DOI: 10.1371/journal.pone.0083751
65. Salnikow K., Zhitkovich A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 28–44. DOI: 10.1021/tx700198a
66. Salnikow K., Aprelikova O., Ivanov S., Tackett S., Kaczmarek M., Karaczyn A., Yee H., Kasprzak K.S., Niederhuber J. Regulation of hypoxia-inducible genes by ETS1 transcription factor. *Carcinogenesis*, 2008, vol. 29, no. 8, pp. 1493–1499. DOI: 10.1093/carcin/bgn088
67. Chervona Y., Costa M. The control of histone methylation and gene expression by oxidative stress, hypoxia and metals. *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, vol. 53, no. 5, pp. 1041–1047. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.020
68. Brocato J., Costa M. Basic Mechanics of DNA Methylation and the Unique Landscape of the DNA Methylome in Metal-Induced Carcinogenesis. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2013, vol. 43, no. 6, pp. 493–514. DOI: 10.3109/10408444.2013.794769
69. Bae S., Jeong H.-J., Cha H.J., Kim K., Choi Y.M., An I.-S., Koh H.J., Lim D.J. [et al.]. The hypoxia-mimetic agent cobalt chloride induces cell cycle arrest and alters gene expression in U266 multiple myeloma cells. *International journal of molecular medicine*, 2012, no. 30, pp. 1180–1186. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1115
70. Hattori S., Kamiya T., Hara H., Ninomiya M., Koketsu M., Adach T. CoCl₂ Decreases EC-SOD Expression through Histone Deacetylation in COS7 Cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 2016, vol. 39, no. 12, pp. 2036–2041. DOI: 10.1248/bpb.b16-00551
71. Chen R., Jiang T., She Y., Xu J., Li C., Zhou S., Shen H., Shi H., Liu S. Effects of Cobalt Chloride, a Hypoxia-Mimetic Agent, on Autophagy and Atrophy in Skeletal C2C12 Myotubes. *Biomed. Res. Int.*, 2017, no. 7097580. DOI: 10.1155/2017/7097580
72. Tan L., Lai X., Zhang M., Zeng T., Liu Y., Deng X., Qiu M., Li J. [et al.]. A stimuli-responsive drug release nanoplat-form for kidney-specific anti-fibrosis treatment. *Biomater. Sci.*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 1554–1564. DOI: 10.1039/c8bm01297k
73. Stenger C., Naves T., Verdier M., Ratinaud M.H. The cell death response to the ROS inducer, cobalt chloride, in neuroblastoma cell lines according to p53 status. *Int J. Oncol.*, 2011, vol. 39, no. 3, pp. 601–609. DOI: 10.3892/ijo.2011.1083
74. Chimeh U., Zimmerman M.A., Gilyazova N., Li P.A. B355252, A Novel Small Molecule, Confers Neuroprotection Against Cobalt Chloride Toxicity In Mouse Hippocampal Cells Through Altering Mitochondrial Dynamics And Limiting Auto-phagy Induction. *Int J. Med. Sci.*, 2018, vol. 15, no. 12, pp. 1384–1396. DOI: 10.7150/ijms.24702
75. Kumanto M., Paukkeri E.-L., Nieminen R., Moilanen E. Cobalt (II) Chloride Modifies the Phenotype of Macrophage Activation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2017, no. 121, pp. 98–105. DOI: 10.1111/bcpt.12773
76. Luo H.-M., Du M.-H., Lin Z.-L., Zhang L., Ma L. [et al.]. Valproic Acid Treatment Inhibits Hypoxia-Inducible Factor 1 α Accumulation and Protects against Burn-Induced Gut Barrier Dysfunction in a Rodent Model. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 10, pp. e77523. DOI: 10.1371/journal.pone.0077523
77. Kim Y.J., Park S.J., Kim N.R., Chin H.S. Effects of Histone Deacetylase Inhibitor (Valproic Acid) on the Expression of Hypoxia-inducibleFactor-1 Alpha in Human Retinal Müller Cells. *Korean J. Ophthalmol.*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 80–85. DOI: 10.3341/kjo.2017.31.1.80
78. Ho J.J., Metcalf J.L., Yan M.S., Turgeon P.J., Wang J.J., Chalsev M., Petruzzello-Pellegrini T.N., Tsui A.K. [et al.]. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 34, pp. 29003–29020. DOI: 10.1074/jbc.M112.373365

Dolmatov S.I., Sataeva T.P., Zukow W. Modern aspects of regulatory, pathophysiological and toxic effects of cobalt ions during oral intake in the human body. Health Risk Analysis, 2019, no. 3, pp. 161–174. DOI: 10.21668/health.risk/2019.3.19.eng

Получена: 21.05.2019

Принята: 26.07.2019

Опубликована: 30.09.2019