

## РАЗНОЕ

УДК 616-092.11

1.4.1 Неорганическая химия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.4.32 EDN: SSRAXC

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ИОНОВ КАДМИЯ

© Дзугкоев С.Г.<sup>1</sup>, Дзугкоева Ф.С.<sup>1</sup>, Гадиева В.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт биомедицинских исследований – филиал Владикавказского научного центра РАН, Россия, 363110, PCO-Алания, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1<sup>2</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Россия, 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

## Резюме

**Введение.** Кадмий (Cd) – токсичный тяжелый металл, загрязняющий окружающую среду преимущественно в результате деятельности человека. Хроническое воздействие кадмия поражает различные органы, особенно почки. Целью исследования является анализ современных источников литературы о механизмах развития токсических эффектов ионов кадмия.

**Методика.** Было рассмотрено более 100 источников литературы, из которых в обзор включены данные 38 статей. Сбор данных осуществлялся на электронных базах: Pubmed, Elibrary, РИНЦ, Cyberleninka за последние 5 лет.

**Результаты.** Анализируя достаточный объем данных литературы приводим мнение отечественных и зарубежных ученых о токсичном действии кадмия с нарушением синтеза гема, ингибированием ключевых ферментов в метаболизме железа, с развитием гемической гипоксии и окислительного стресса. Кадмий повреждает биомолекулы, нарушая функцию эндотелия и снижая биодоступность оксида азота (NO), что способствует вазоконстрикции и гипертензии. Кадмий также влияет на транспорт ионов через клеточные мембраны и стимулирует выработку ангиотензина II и альдостерона, регулирующих артериальное давление. Воздействие кадмия приводит к нарушению концентрирующей функции почек, развитию тубулоинтерстициального нефрита, электролитному и липидному дисбалансу, способствующих повышению величины артериального давления и уровня атерогенных ЛПНП в крови.

**Заключение.** Эти изменения способствуют развитию атеросклеротического процесса. Оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение регуляции РААС являются патогенетическими звеньями развития дисфункции почек, что соответственно вносит свой вклад в формирование гипертензивного синдрома и патологии сердечно-сосудистой системы. Нарушение механизмов метаболических процессов лежащих в основе патологии висцеральных систем, включает повреждение почек, печени и нарушение деятельности миокарда.

**Ключевые слова:** обзор, кадмий, почки, окислительный стресс, дисфункция эндотелия, кадмиевая нефропатия

## MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF TOXIC EFFECTS OF CADMIUM IONS

Dzugkoev S.G.<sup>1</sup>, Dzugkoeva F.S.<sup>1</sup>, Gadieva V.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Institute of Biomedical Research – branch of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 1, Williams St., 363110, North Ossetia-Alania, Mikhailovskoye village, Russia<sup>2</sup>The North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40, Pushkinskaya St., 362019, Vladikavkaz, Russia

## Abstract

**Intraduction.** Cadmium (Cd) is a toxic heavy metal that pollutes the environment primarily as a result of human activity. Chronic exposure to cadmium affects various organs, especially the kidneys. The aim of the study is to analyze modern literature sources on the mechanisms of development of toxic effects of cadmium ions. Materials and methods. More than 100 literature sources were reviewed, of which 38

articles were included in the review. Data collection was carried out on electronic databases: Pubmed, Elibrary, RSCI, Cyberleninka over the past 5 years.

**Results.** Analyzing a sufficient amount of literature data, we present the opinion of domestic and foreign scientists on the toxic effect of cadmium with impaired heme synthesis, inhibition of key enzymes in iron metabolism, with the development of hemic hypoxia and oxidative stress. Cadmium damages biomolecules, disrupting endothelial function and reducing the bioavailability of nitric oxide (NO), which contributes to vasoconstriction and hypertension. Cadmium also affects ion transport across cell membranes and stimulates the production of angiotensin II and aldosterone, which regulate blood pressure. Exposure to cadmium leads to a violation of the concentrating function of the kidneys, the development of tubulointerstitial nephritis, electrolyte and lipid imbalances, contributing to an increase in blood pressure and the level of atherogenic LDL in the blood.

**Conclusion.** These changes contribute to the development of the atherosclerotic process. Oxidative stress, endothelial dysfunction, and dysregulation of the RAAS are pathogenetic links in the development of kidney dysfunction, which accordingly contributes to the formation of hypertensive syndrome and pathology of the cardiovascular system. Conclusions. Disruption of the mechanisms of metabolic processes underlying the pathology of visceral systems includes damage to the kidneys, liver, and impaired myocardial activity.

*Keywords:* review, cadmium, kidneys, oxidative stress, endothelial dysfunction, cadmium nephropathy

## Введение

Кадмий (Cd) является представителем тяжелых металлов, широко распространенных в окружающей среде. Естественное поступление кадмия происходит при вулканической активности, эрозии горных пород и лесных пожарах. Однако основной вклад вносит промышленная деятельность человека, такая как производство и использование металлов, сжигание ископаемого топлива, производство фосфорных удобрений, утилизация отходов [4]. Присутствие кадмия в окружающей среде: почве, воде и воздухе представляет серьезную угрозу для здоровья человека и животных. Хроническое воздействие кадмия, даже в низких концентрациях, оказывает выраженное токсическое влияние на функции различных органов и систем, при этом почки обладают высокой аффинностью к действию соединений кадмия. Изучение механизмов токсического действия кадмия на организм, в частности на почечную ткань, имеет решающее значение для разработки эффективной профилактики и лечения кадмий-индуцированных заболеваний.

Цель исследования – анализ современных источников литературы о механизмах развития токсических эффектов ионов кадмия.

## Методика

Было рассмотрено более 100 источников литературы, из которых в обзор включены данные 38 статей. Сбор данных осуществлялся на электронных базах: Pubmed, Elibrary, РИНЦ, Cyberleninka за последние 5 лет.

## Результаты исследования и их обсуждение

Одним из важных аспектов токсического действия кадмия является его влияние на синтез гема, ключевого компонента гемоглобина, миоглобина и различных цитохромов, играющих жизненно важную роль в транспорте кислорода и клеточном дыхании [28]. Нарушение синтеза гема при кадмиевой интоксикации происходит по нескольким механизмам, затрагивающим различные этапы этого сложного многоступенчатого процесса. Синтез гема начинается в митохондриях с конденсации сукцинил-КоА и глицина с образованием  $\alpha$ -амино- $\beta$ -кетoadипината. Эта реакция, катализируемая  $\delta$ -аминолевулинатсинтазой, подвергается ингибирующему воздействию кадмия. Также соединения кадмия подавляют фермент  $\delta$ -аминолевулинатдегидратазу, отвечающий за

процесс конденсации двух молекул  $\alpha$ -амино- $\beta$ -кетoadипината с образованием порфобилиногена (PBG) [20]. Полимеризация четырех молекул PBG с образованием протопорфириногена IX обеспечивается уропорфириноген III-синтазой и уропорфириноген-декарбоксилазой. Уропорфириноген III-синтаза обеспечивает правильную ориентацию пиррольных колец, необходимую для последующего присоединения железа. Дефекты этих ферментов, вследствие воздействия кадмия приводят к нарушению синтеза гема и накоплению в организме предшественников порфиринов, что является патогномоничным признаком порфирии [7]. Кадмий также препятствует последнему этапу синтеза гема, который происходит в митохондриях и включает поступление иона железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) в протопорфирин IX под действием феррохелатазы-митохондриального фермента, крайне чувствительного к ингибирующему действию кадмия [13]. Ионы кадмия способны конкурентно связываться с активным центром фермента, а также нарушать транспорт железа в митохондрии и образовывать комплекс кадмий-порфирин [15]. Нарушение встраивания  $\text{Fe}^{2+}$  в структуру протопорфириногена сопровождается накоплением протопорфирина IX в эритроцитах (свободного эритроцитарного протопорфирина) и снижением образования гема. Кадмий также влияет на метаболизм железа, усиливая его выведение из организма и нарушая его утилизацию для синтеза гемоглобина [3]. Недостаток гема гемоглобина сопровождается нарушением кислородтранспортной функции крови, развитием гемической гипоксии и образованием АФК. Кадмий нарушает структуру и функцию митохондриальной мембраны, что приводит к утечке электронов из электрон-транспортной цепи и повышенному образованию супероксидного радикала ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) [30]. Под воздействием кадмия ингибируется активность ключевых антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (САТ) и глутатионпероксидаза (GPx), вследствие этого снижается способность организма нейтрализовать АФК. Также происходит активация ферментов, участвующих в образовании АФК, таких как NADPH-оксидаза (NOX) и ксантиноксидаза (ХО) [35]. Связываясь с восстановленным глутатионом (GSH), кадмий снижает его концентрацию и нарушает глутатионзависимые тканевые антиоксидантные процессы. Генерированные в результате кадмиевой интоксикации АФК вступают в реакции с различными функциональными группами биомолекул, вызывая их окислительную модификацию [8]. К основным метаболитам окислительного стресса, возникающим при кадмиевой интоксикации, относятся продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ): липоперекиси (LOOH), гидроперекиси (LOO) и вторичный продукт малонового диальдегид (МДА) являющийся высокореактивным соединением, который может модифицировать молекулярную структуру белков, ДНК и других биомолекул, нарушая их функцию. АФК вызывают окисление аминокислотных остатков в белках, приводя к образованию карбонильных производных белков и развитию карбонильного стресса. Окисленные белки теряют свою функциональность и накапливаются в клетках, способствуя клеточной дисфункции и гибели. АФК повреждают ДНК и РНК, вызывая окислительные повреждения азотистых оснований. Повышенный уровень АФК оказывает негативное воздействие на эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность сосудов [9].

Окислительный стресс способствует окислительной модификации L-аргинина, образуя ассиметричный диметил-аргинин (АДМА), являющийся ингибитором уровня экспрессии эндотелиальной NO – синтазы (eNOS) и продукции NO как основного вазодилататора. Снижение уровня NO способствует преобладанию эндотелина-1, вазоконстрикции, повышению сосудистого тонуса, что приводит к гипертензивному синдрому. Кадмий посредством АФК, метаболитов окислительного стресса способен нарушать функциональную активность eNOS и продукцию de novo NO. Более того АФК инактивируют NO, обеспечивая его взаимодействие с супероксид анион радикалом и образование пероксинитрита. Последний как сильный окислитель обладает выраженным токсическим действием. Таким образом, кадмий стимулирует образование факторов, нарушающих уровень экспрессии eNOS на уровне транскрипции и трансляции, снижая при этом количество молекул фермента в эндотелиальных клетках [24]. Кадмий может вмешиваться в транспорт ионов через клеточные мембраны, ингибируя активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы [10]. Это приводит к изменению осмотического баланса клеток, изменению внутриклеточной концентрации кальция и нарушению регуляции клеточных процессов. Исследования показали, что нарушения микроциркуляторной гемодинамики в нефроне могут способствовать продукции ренина из ЮГА поврежденной почки, который выделяется в кровь и приводит к увеличению образования ангиотензина I и его превращения под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в ангиотензин II, являющийся мощным вазоконстриктором и стимулятором секреции альдостерона [26]. Этот гормон, синтезируемый в клубочковой зоне коры надпочечников, действует как регулятор водно-ионного равновесия, объема внеклеточной жидкости, артериального давления и электролитного профиля крови и мочи, обеспечивая гомеостатические процессы в организме. Параллельно с увеличением реабсорбции  $\text{Na}^+$ , альдостерон стимулирует секрецию  $\text{K}^+$  в просвет канальцев. Кроме того, альдостерон может

увеличивать количество и активность калиевых каналов в апикальной мембране, дополнительно усиливая секрецию  $K^+$  [18].

Патогенное влияние кадмия на почечную ткань вызывает ряд структурных и функциональных изменений, которые непосредственно отражаются на процессах фильтрации, реабсорбции и секреции в нефронах. Одним из ранних признаков кадмиевой нефропатии является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Кадмий оказывает токсическое воздействие на подоциты – клетки, выстилающие капилляры клубочков и формирующие фильтрационный барьер [16]. Повреждение подоцитов приводит к нарушению целостности фильтрационного барьера, увеличению его проницаемости для белков и снижению уровня клубочковой ультрафильтрации. Кроме того, кадмий способен вызывать вазоконстрикцию афферентных артериол, что также способствует уменьшению внутриклубочкового давления и снижению СКФ. Кадмий активно захватывается клетками проксимальных канальцев, где накапливается в виде комплексов с металлотионеином [6]. Этот комплекс, хотя и обладает защитной функцией, при высокой концентрации кадмия становится токсичным. Нарушение функций проксимальных канальцев проявляется в снижении реабсорбции жизненно важных веществ, таких как глюкоза, аминокислоты, фосфаты и бикарбонаты. Это приводит к развитию глюкозурии, аминоацидурии, фосфатурии и метаболического ацидоза, известного как проксимальный почечный канальцевый ацидоз (синдром Фанкони) [38]. Кроме того, повреждение эпителия канальцев приводит к нарушению реабсорбции низкомолекулярных белков, таких как  $\beta_2$ -микроглобулин, альбумин и ретинол-связывающий белок, что проявляется протеинурией [32]. Кадмий оказывает негативное воздействие на функцию дистальных канальцев и собирательных трубок, которые играют ключевую роль в концентрировании мочи [19, 29]. Повреждение этих структур приводит к снижению способности почек обеспечивать концентрирование мочи, что проявляется полиурией (увеличенным объемом мочи) и никтурией (частым мочеиспусканием в ночное время). Нарушение концентрирующей функции почек связано с несколькими факторами, включая повреждение аквапоринов (водных каналов) в собирательных трубках и нарушение эффективности действия антидиуретического гормона (АДГ). Длительное воздействие Cd приводит к развитию тубулоинтерстициального нефрита, характеризующегося повреждением проксимальных канальцев почек [16]. Повреждение почечных канальцев приводит к нарушению реабсорбции электролитов, включая натрий, калий и кальций [22]. Изменение электролитного баланса способствует повышению артериального давления [23]. Более того, дисфункция почек, вызванная кадмием, может приводить к нарушению метаболизма вазоактивных веществ, таких как простагландины и брадикинин, которые играют важную роль в регуляции артериального давления [1].

Многочисленные экспериментальные исследования на животных показали, что кадмиевая интоксикация приводит к значительным изменениям в липидном профиле, включая повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов, а также снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [25]. Эти изменения сопровождаются развитием атеросклеротических поражений в артериях, что подтверждает роль кадмия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Клинические исследования, проведенные на людях, подвергшихся воздействию кадмия на рабочих местах, также выявили нарушения липидного обмена, характеризующиеся повышением уровня общего холестерина и ХС ЛПНП [31]. Кроме того, было установлено, что кадмий увеличивает риск развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и инсульта [17]. Токсическое действие кадмия на обмен холестерина обусловлено несколькими механизмами, затрагивающими различные этапы его синтеза, транспорта и утилизации. Так кадмий ингибирует активность ферментов, ключевых для синтеза холестерина, таких как ГМГ-КоА-редуктаза (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктаза, которая обеспечивает восстановление ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, реакция происходит в гепатоците. Активность ГМГ-КоА-редуктазы возрастает при действии ионизирующей радиации, инсулина и тиреоидных гормонов.

Возможно, что кадмий, вызывающий развитие оксидативного стресса, обеспечивает окислительную модификацию ЛПНП, причем не только липидного компонента, но и апопротеина В 100. Последний апо В100 теряет часть аминокислотных остатков и превращается в апо В48. Вследствие этого специализированные рецепторы ЛПНП не взаимодействуют с ними, они не проникают в клетки, что способствует повышению уровня ХС ЛПНП. Липопротеиновые частицы захватываются сквенджер-рецепторами макрофагов, моноцитов и сегментоядерными нейтрофилами. Обогащаясь холестерином, они превращаются в пенистые клетки, легко проникающие через межклеточные щели в эндотелий сосудов, обеспечивая атерогенез [27]. Это ускоряет развитие атеросклероза и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и других заболеваний [33]. Кроме того кадмий оказывая гепатотоксическое действие и вызывая повреждение гепатоцитов, нарушает метаболизм холестерина и других липидов [5, 37]. Это

проявляется в виде повышения уровня холестерина в крови, его проникновения в эндотелий сосудов в составе макрофагов, превратившихся в пенистые клетки, накопления жира в печени (стеатоза), а также нарушения синтеза желчных кислот [14].

Клинические проявления кадмиевой нефропатии варьируют в зависимости от степени воздействия кадмия, продолжительности экспозиции и индивидуальной восприимчивости [33]. В конечном итоге, кадмиевая нефропатия может привести к терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН), требующей заместительной почечной терапии, такой как гемодиализ, перитонеальный диализ, или трансплантации почки [34]. Устранение воздействия кадмия является ключевым моментом в предотвращении развития кадмиевой нефропатии и других патологий. Для лиц, подвергшихся воздействию кадмия, необходимо регулярное обследование функции почек, включая мониторинг уровня кадмия в моче и крови, а также оценку процессов мочеобразования и экскреции Na и белка с мочой [12]. Лечение кадмиевой нефропатии направлено на снижение воздействия кадмия, препятствия для дальнейшего повреждения почек и управление осложнениями ХБП. Хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и димеркаптопропансульфонат (ДМПС), могут быть использованы для удаления кадмия из организма, но их эффективность ограничена и может быть связана с побочными эффектами [34]. Симптоматическое лечение включает в себя контроль артериального давления, ограничение потребления белка и фосфатов, коррекцию негативных проявлений воздействия кадмия применением противовоспалительных лекарственных средств и антиоксидантов [2]. При прогрессировании ХБП может возникнуть потребность в гемодиализе или трансплантации почки [36].

## Заключение

Кадмий относится к высокотоксичным политропным веществам, обладающий способностью активировать ферменты для взаимодействия с различными химическими группами: SH, NH<sub>2</sub> и COOH. По химическим свойствам близок к Zn и может замещать его в химических реакциях. Cd ингибирует фермент дельтааминолевулинсинтеазу и образование дельталевулиновой кислоты в процессе синтеза порфибилиногена, а также последующие реакции синтеза ПБГ-IX. Нарушает активность феррохелатазы, т.е. встраивание железа в структуру гема Hb. Эти нарушения химических процессов способствуют развитию гемической гипоксии и образованию АФК, индуцирующих процесс ПОЛ. Ионы кадмия вмешиваются в активность ферментов АОС, снижают их активность, что способствует развитию окислительного стресса. Перекисное окисление липидов является главным патогенетическим звеном негативного влияния Cd на молекулярную структуру клеточных мембран и активность мембранозависимых функций клеток. Изменяя липофильность фосфолипидного слоя клеточных мембран, нарушает активность структурных и функциональных белков, в частности АТФ-аз: Na-K-АТФ-азы, Ca-Mg-АТФ-азы и др. Эти изменения активности ферментов сопровождаются нарушением функции ионзависимых селективных транспортных систем. Кадмий активирует канцерогенные и мутагенные свойства. Обладает эмбрио- и канцерогенной активностью. В эксперименте показаны его тератогенный эффект, повреждение клеток плаценты. Активируя процесс ПОЛ кадмий вмешивается в процесс образования NO как основного вазодилатора, что сопровождается нарушениями гемодинамики и уровня АД. Помимо системных гемодинамических изменений вызывает и нарушение в почечной гемодинамике, и дисфункцию органа мочевого выделения. Кадмий повышает экскрецию с мочой белка, глюкозы, аминокислот и порфиринов, в частности уробилиногена. Кадмий (Cd) не является кофактором микроэлементов жизненно важных для метаболических процессов в организме человека и млекопитающих. Он может вызывать токсическое поражение клеток основных тканей органов и оказывать влияние на многие физиологические системы. Кадмий внесён в список поливалентных и особо токсичных веществ, представляя серьезную угрозу здоровью человека. Международная организация по изучению рака отнесла кадмий и родственные ему соединения к первой категории канцерогенов. В развивающихся странах загрязнение кадмием становится всё более серьёзной медико-социальной проблемой, поскольку негативно влияет на здоровье людей.

Таким образом, повышение содержания кадмия в экосистеме оказывает многогранное токсическое воздействие на организм человека. Оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение регуляции РААС являются патогенетическими звеньями развития дисфункции почек, что соответственно вносит свой вклад в формирование гипертензивного синдрома и патологии сердечно-сосудистой системы. Нарушение механизмов метаболических процессов лежащих в

основе патологии висцеральных систем, включая повреждение почек, печени и деятельности миокарда возможно представить в виде схемы патогенеза.



Рис. Токсическое воздействие кадмия на организм человека

## Литература (references)

1. Будкар Л.Н., Гурвич В.Б., Карпова Е.А. и др. Кардиоваскулярные токсические эффекты у работников медеплавильного производства, экспонированных к тяжёлым металлам // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.21, №1. – С. 37-44. [Budkar L.N., Gurvich V.B., Karpova E.A. i dr. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2020. – V.20, N1. – P. 37-44. (in Russian)]
2. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. и др. Биохимические маркеры эффективности коррекции окислительно-восстановительного потенциала и функции эндотелия с применением антиоксиданта коэнзима композитума // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №3. – С. 126-134. [Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education – 2020. – N3. – P. 126-134. (in Russian)]
3. Кузьмин С.В., Русаков В.Н., Сетко А.Г. и др. Токсиколого-гигиенические аспекты воздействия кадмия на организм человека при поступлении с продуктами питания (обзор литературы) // Здоровье населения и среда обитания. – 2024. – Т.32, №7. – С. 49-57. [Kuzmin S.V., Rusakov V.N., Setko A.G. i dr. *Zdorove naseleniya i sreda obitaniya*. Population health and habitat – 2024. – V.32, N7. – P. 49-57. (in Russian)]
4. Петухов Д.В. Источники кадмия, анализ пределов содержания, стратегии снижения в окружающей среде // Теоретическая и прикладная экология. – 2024. – №4. – С. 15-25. [Petukhov D. V. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. Theoretical and applied ecology. – 2024. – N4. – P. 15-25. (in Russian)]
5. Смолянкин Д.А., Валова Я.В., Каримов Д.О. и др. Исследование воздействия хлорида кадмия на некоторые маркерные ферменты печени экспериментальных животных // *Juvenis Scientia*. – 2023. – Т.9, №6. – С. 30-41. [Smolyankin D.A., Valova YA.V., Karimov D.O. i dr. *Juvenis Scientia*. – 2023. – V.9, N6. – P. 30-41. (in Russian)]
6. Фазлыева А.С., Усманова Э.Н., Даукаев Р.А. и др. Распределение кадмия и экспрессия металлотионеина в органах крыс при острой интоксикации // Гигиена и санитария. – 2020. – Т.99, №9. – С. 1011-1015. [Fazlyeva A.S., Usmanova E.N., Daukaev R.A. i dr. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation – 2020. – V.99, N9. – P. 1011-1015. (in Russian)]
7. Федорова Д.В., Хомякова С.П., Козловский А.С., и др. Вторичные порфиринурии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т.15, №3. – С. 46-53. [Fedorova D.V.,

- Khomyakova S.P., Kozlovskii A.S. i dr. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics – 2016. – V.15, N3. – P. 46-53. (in Russian)]
8. Apiamu A., Avwioroko O.J., Evuen U.F., et al. Exposure to Nickel-Cadmium Contamination of Drinking Water Culminates in Liver Cirrhosis, Renal Azotemia, and Metabolic Stress in Rats // *Biological Trace Element Research*. – 2024. – N202(4). – P. 1628-1643.
  9. Balali-Mood M., Naseri K., Tahergorabi Z. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – N13(12). – P. 1-12.
  10. Bautista C.J., Arango N., Plata C. et al. Mechanism of cadmium-induced nephrotoxicity // *Toxicology*. – 2024. – N502. – P. 1-12.
  11. Belo L., Carvalho M. Chronic Kidney Disease: Underlying Molecular Mechanisms-A Special Issue Overview // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – N24(15). – P. 1-3.
  12. Boonprasert K., Vesey D.A., Gobe G.C. et al. Is renal tubular cadmium toxicity clinically relevant? // *Clinical Kidney Journal*. – 2018. – N11(5). – P. 681-687.
  13. Briffa J., Sinagra E., Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans // *Heliyon*. – 2020. – N6(9). – P. 1-26.
  14. Ferraro P.M., Costanz S., Naticchia A. et al. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006 // *BMC Public Health*. – 2010. – N10. – P. 1-8.
  15. Fu Z., Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism // *Toxicol Mech Methods*. – 2020. – N30(3). – P. 167-176.
  16. Fujishiro H., Yamamoto H., Otera N. et al. In vitro Evaluation of The Effects of Cadmium on Endocytic Uptakes of Proteins into Cultured Proximal Tubule Epithelial Cell // *Toxics*. – 2020. – N8(2). – P. 1-12.
  17. Genchi G., Sinicropi M.S., Lauria G. et al. The Effects of Cadmium Toxicity // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – N17(11). – P. 1-24.
  18. Guo A.H., Kumar S., Lombard D.B. Epigenetic mechanisms of cadmium-induced nephrotoxicity // *Current Opinion in Toxicology*. – 2022. – N32. – P. 1-11.
  19. Hassanein E.H.M., Mohamed W.R., Ahmed O.S. et al. The role of inflammation in cadmium nephrotoxicity: NF- $\kappa$ B comes into view // *Life Sciences*. – 2022. – N308. – P. 1-22.
  20. Jomova K., Alomar S.Y., Nepovimova E. et al. Heavy metals: toxicity and human health effects // *Archives of Toxicology*. – 2025. – N99(1). – P. 153-209.
  21. Liang H., Yue R., Zhou C. et al. Cadmium exposure induces endothelial dysfunction via disturbing lipid metabolism in human microvascular endothelial cells // *Journal of Applied Toxicology*. – 2021. – N41(5). – P. 775-788.
  22. Liang J.H., Pu Y.Q., Liu M.L. et al. Synergistic impact of co-exposures to whole blood metals on chronic kidney disease in general US adults: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2020 // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2023. – N30(53). – P. 948-961.
  23. Lin H.C., Hao W.M., Chu P.H.. Cadmium and cardiovascular disease: An overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2021. – N40(8). – P. 611-617.
  24. Lv Y.T., Liu T.B., Li Y. et al. HO-1 activation contributes to cadmium-induced ferroptosis in renal tubular epithelial cells via increasing the labile iron pool and promoting mitochondrial ROS generation // *Chemico-Biological Interactions*. – 2024. – N25. – P. 1-12.
  25. McGraw K.E., Schilling K., Glabonjat R.A. et al. Urinary Metal Levels and Coronary Artery Calcification: Longitudinal Evidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – N84(16). – P. 1545-1557.
  26. Mishra M., Nichols L., Dave A.A. et al. Molecular Mechanisms of Cellular Injury and Role of Toxic Heavy Metals in Chronic Kidney Disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – N23(19). – P. 1-24.
  27. Pan S., Niu Y., Duan S. Uric acid mediates the relationship between mixed heavy metal exposure and renal function in older adult people // *Front Public Health*. – 2024. – N22. – P. 1-10.
  28. Qu F., Zheng W. Cadmium Exposure: Mechanisms and Pathways of Toxicity and Implications for Human Health // *Toxics*. – 2024. – N12(6). – P. 1-15.
  29. Rawee P., Kremer D., Nolte I.M. et al. Iron Deficiency and Nephrotoxic Heavy Metals: A Dangerous Interplay? // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – N24(6). – P. 1-16.
  30. Renu K., Chakraborty R., Myakala H. et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) – induced hepatotoxicity // *Chemosphere*. – 2021. – N271. – P. 1-20.
  31. Rosales-Cruz P., Domínguez-Pérez M., Reyes-Zárate E. et al. Cadmium exposure exacerbates hyperlipidemia in cholesterol-overloaded hepatocytes via autophagy dysregulation // *Toxicology*. – 2018. – V.398-399. – P. 41-51.
  32. Satarug S., Vesey D.A., Gobe G.C. et al. The pathogenesis of albuminuria in cadmium nephropathy // *Current Research in Toxicology*. – 2023. – V.6. – P. 1-11.
  33. Satarug S. Is Chronic Kidney Disease Due to Cadmium Exposure Inevitable and Can It Be Reversed? // *Biomedicines*. – 2024. – N12(4). – P. 718-726.

34. Sotomayor C.G., Groothof D., Vodegel J.J. et al. Plasma cadmium is associated with increased risk of long-term kidney graft failure // *Kidney International*. – 2021. – N99(5). – P. 1213-1224.
35. Steunou A.S., Durand A., Bourbon M.-L. et al. (2020) Cadmium and Copper Cross-Tolerance. Cu + Alleviates Cd<sup>2+</sup> + Toxicity, and Both Cations Target Heme and Chlorophyll Biosynthesis Pathway in *Rubrivivax gelatinosus* // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – N11. – P. 1-11.
36. Tang W., Wei Q. The metabolic pathway regulation in kidney injury and repair // *Frontiers in Physiology*. – 2024. – N14. – P. 271-282.
37. Zhang K., Long M., Dong W. et al. Cadmium Induces Kidney Iron Deficiency and Chronic Kidney Injury by Interfering with the Iron Metabolism in Rats // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – N25(2). – P. 763-773.
38. Zhang Y., Liu Z., He Q. et al. Construction of Mode of Action for Cadmium-Induced Renal Tubular Dysfunction Based on a Toxicity Pathway-Oriented Approach // *Frontiers in genetics*. – 2021. – N12. – P. 1-12.

### Информация об авторах

*Дзугоев Сергей Гаврилович* – доктор медицинских наук, заведующий лаборатории патобиохимии Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук». E-mail: patbiochem@mail.ru

*Дзугоева Фира Соломоновна* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патобиохимии Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук». E-mail: patbiochem@mail.ru

Гадиева Виктория Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Gadievava1976@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.03.2025

Принята к печати 28.11.2025