

УДК 614.7:546.3

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЕГО ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Фазлыева А.С., Даукаев Р.А., Каримов Д.О.

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,
Уфа, Россия

Кадмий - известный загрязнитель окружающей среды, его негативное воздействие на человека было и остается серьезной проблемой. Из-за высокой устойчивости металла к коррозии и ценных электрохимических свойств использование кадмия резко возросло в последние 40–50 лет. Из-за промышленного загрязнения окружающей среды кадмий попадает в воздух, продукты питания, воду, а затем и в организм человека. Вторым распространенным путем поступления кадмия в организм, но не менее значимым, является табакокурение. После поступления металл оказывает неблагоприятное воздействие на различные ткани, органы, что приводит к хроническим заболеваниям.

Цель настоящего обзора - предоставить информация о потенциальных неблагоприятных последствиях для здоровья населения при воздействии кадмия, а также обсудить широкий спектр природных и синтетических антиоксидантов, которые снижают токсичность кадмия.

Методы. Были отобраны и проанализированы научные работы по поисковым электронным базам данных (*Web of Science, PubMed, eLIBRARY*) согласно ключевым словам: кадмий, окислительный стресс, антиоксиданты, хелаторы металлов, *cadmium, oxidativestress, antioxidants, metalchelators*. Из 88 найденных источников авторами было отобрано 64 с учетом ключевых слов. После проведенного анализа отобранной литературы в настоящее исследование в соответствии с темой работы было включено 47 источников.

Обсуждение и выводы. Внимание многих исследователей направлено на разработку эффективных способов защиты от неблагоприятных последствий воздействия этого тяжелого металла. Поскольку многочисленные эффекты токсического действия кадмия являются результатом его прооксидантных свойств, целесообразно, особое внимание уделить веществам, которые могут предотвратить или уменьшить окислительный стресс индуцированный металлом и его последствия для здоровья. Традиционная терапия отравления кадмием включает использование хелатирующих химических соединений, которые, к сожалению, сами по себе могут быть токсичными и вызывать побочные эффекты.

Ключевые слова: кадмий, окислительный стресс, антиоксиданты, хелаторы металлов

Для цитирования: Фазлыева А.С., Даукаев Р.А., Каримов Д.О. Влияние кадмия на здоровье населения и способы профилактики его токсических эффектов. Медицина труда и экология человека. 2022;1:220-235

Для корреспонденции: Фазлыева Анна Сергеевна, младший научный сотрудник химико-аналитического отдела ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора; e-mail: nytik-21@yandex.ru

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10115>

INFLUENCE OF CADMIUM ON POPULATION HEALTH AND METHODS FOR PREVENTING ITS TOXIC EFFECTS

A.S. Fazlieva, R.A. Daukaev, D.O. Karimov

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,
Ufa, Russia

Cadmium is a well-known environmental pollutant; its negative impact on humans has been and remains a serious problem. Due to the high resistance of the metal to corrosion and valuable electrochemical properties, the use of cadmium has increased dramatically in the last 40–50 years. Due to industrial pollution of the environment, cadmium enters the air, food, water, and then into the human body. The second common way of cadmium intake into the body, but no less significant, is tobacco smoking. After admission, the metal has an adverse effect on various tissues and organs, which leads to chronic diseases.

The purpose of this review is to provide information on the potential adverse health effects of cadmium exposure, and to discuss the wide range of natural and synthetic antioxidants that reduce cadmium toxicity.

Methods. *We did a key word search for «cadmium», «oxidative stress», «antioxidants», and «metal chelators» in several electronic bibliographic databases including Web of Science, PubMed, eLIBRARY and selected 64 out of 88 search results. Having analyzed the selected articles, we decided to include 47 of them in this study according to the topic of work.*

Discussion and conclusions. *The attention of many researchers is directed to the development of effective methods of protection against the adverse effects of exposure to this heavy metal. Since the many toxic effects of cadmium are the result of its prooxidant properties, it is advisable to pay special attention to substances that can prevent or reduce metal-induced oxidative stress and its health effects. Traditional therapy for cadmium poisoning involves the use of chelating chemicals, which, unfortunately, can themselves be toxic and cause side effects.*

Key words: *cadmium, oxidative stress, antioxidants, metal chelators*

Citation: *A.S. Fazlieva, R.A. Daukaev, D.O. Karimov. Influence of cadmium on population health and methods for preventing its toxic effects. Occupational health and human ecology. 2022;1:220-235.*

For correspondence: *Fazlieva A.S. - junior researcher of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology of Rosпотребнадзор; e-mail: nytik-21@yandex.ru.*

Funding: the study did not have sponsorship

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24411/2411-3794-2022-10115>

Кадмий – металл, имеющий серебристо-белый цвет с голубоватым отливом. Содержание кадмия в земной коре небольшое и составляет $1,6 \cdot 10^{-5}\%$ (по массе). Нигде в мире он не встречается в промышленных концентрациях, за исключением месторождений на юго-западе Китая. Это достаточно редкий элемент и в окружающей среде обычно не присутствует как чистый металл, а чаще всего находится в виде сложных сульфидов, оксидов и карбонатов в свинцовых, медных и цинковых рудах. В ходе переработки этих руд кадмий концентрируется в побочных продуктах технологического процесса, откуда его потом извлекают.

Мировое производство кадмия в 2019 году составило 25 тыс. тонн, основными производителями являются Китай, Южная Корея и Япония, на долю которых суммарно приходится около 60% от мирового производства [1]. На долю России приходится около 5% от общемирового производства. Крупнейшими производителями кадмия высокой чистоты среди стран СНГ считаются ЗАО «Южполиметалл» и «Казцинк» (1200 тонн в год) в Казахстане. В России производство кадмия полностью обеспечивается цинковыми заводами ПАО "Электроцинк" (г. Владикавказ) и АО "Челябинский цинковый завод" (г. Челябинск). Производитель цинка может получать до 600 тонн кадмия в год. Челябинский завод на 50% обеспечен местным уральским сырьем, которое добывается на следующих предприятиях. Это Учалинский горно-обогатительный комбинат (Республика Башкортостан), Башкирский медно-серный комбинат (Республика Башкортостан), Гайский ГОК (Оренбургская область), «Александринская горнорудная компания» (Челябинская область). Практически весь объем производимого в России кадмия экспортируется. По данным Федеральной таможенной службы, экспорт кадмия в 2019 году составил более 500 тонн. Ведущими получателями экспорта кадмия и изделий из него являются Индия 59%, Соединенное Королевство 18% и Китай 17,5% [2].

Основная область потребления кадмия в России и мире - это производство никель-кадмиевых аккумуляторных батарей. На территории Российской Федерации предприятия по производству этих аккумуляторов расположены в Курске, Подольске, Пскове, Санкт-Петербурге, Саратове, Свирске, Тюмени, Хабаровске. Другие области применения кадмия: антикоррозионные покрытия, пигменты, стабилизаторы поливинилхлорида и полупроводники для солнечных элементов.

Таким образом, поступление кадмия в окружающую среду связано с активной деятельностью человека. Показано, что более 80% всего добываемого кадмия расходуется на производство вторичных источников тока и только 15% металла возвращается в производственный цикл [3]. Хотя некоторые кадмийсодержащие продукты могут быть переработаны, большая часть загрязнения кадмием окружающей среды вызвана

промышленными и автотранспортными выбросами, захоронением и сжиганием загрязненных кадмием отходов, использованием минеральных удобрений.

Опасные уровни загрязнения окружающей среды кадмием отмечаются во многих промышленно развитых регионах России. Попадая в окружающую среду, соединения кадмия загрязняют атмосферный воздух, воду, почву, накапливаются в растениях и организмах животных и человека. В ходе изучения воздействия кадмия на здоровье населения в РФ в работе Бустуева К.А. и соавторов [4] выявлены превышения порогового значения кадмия в моче и волосах рабочих фабрики по производству щелочных аккумуляторных батарей в Курске, металлургического комбината во Владикавказе и на заводе по производству кадмийсодержащих красителей в Дулево Московской области. Важно отметить, что во всех точках отбора проб концентрация кадмия в воздухе не превышала ПДК, но уровень кадмия в почве непосредственно около источников выброса был существенно выше базового уровня. При этом и у населения, проживающего в непосредственной близости от мест выбросов, наблюдалось повышенное содержание кадмия в моче и волосах, максимальные уровни были вблизи металлургического завода и завода аккумуляторных батарей. Еще одна научная работа проводилась на заводе «Электроцинк» г. Владикавказ, являющегося одним из крупнейших в России по производству цветных металлов. Было установлено, что происходило накопление металла в твердых тканях зубов, зубном камне и слюне у рабочих цехов по производству кадмия. Уровень кадмия в биосредах зависел от стажа работы и был связан с воздействием условий производства этого металла, что указывало на его профессиональную обусловленность.

Актуальность проблемы загрязнения окружающей среды кадмием объясняется широким спектром его действия на организм человека. Попадая с воздухом, преимущественно с сигаретным дымом, водой и пищей кадмий вызывает различные биохимические и физиологические нарушения. Оксид кадмия (CdO) - наиболее распространенная форма, которая поступает через дыхательную систему. До 40-60% вдыхаемого кадмия попадает в систему кровообращения. Хлорид кадмия ($CdCl_2$) является основной формой водорастворимого кадмия при оральном воздействии. Абсорбция кадмия из желудочно-кишечного тракта значительно ниже, всего 5–10%. Однако при длительном воздействии даже этот низкий уровень всасывания из желудочно-кишечного тракта может привести к системному накоплению кадмия и последующему проявлению его токсичности. После абсорбции в кровоток кадмий транспортируется в печень, где он поглощается гепатоцитами и стимулирует синтез белка металлотioneина, который связывает кадмий и предотвращает его токсическое воздействие в клетке. В результате метаболизма или в результате повреждения клеток образующийся комплекс кадмий-металлотioneин ($Cd-MT$) медленно выделяется из печени в кровоток и достигает почек. После фильтрации кадмий реабсорбируется в проксимальных канальцах и откладывается в почках. Металлотioneин разрушается, выделяя свободную форму металла, способную вызывать оксидативный стресс и повреждение [5]. Повреждение почек вследствие

высвобождения Cd-МТ может играть важную роль в нефротоксичности, наблюдаемой в ответ на длительное воздействие кадмия [6]. Воздействие кадмия вызывает истощение глутатиона и связанных с этим белком сульфгидрильных групп, что приводит к увеличению производства активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-ион, перекись водорода и гидроксильные радикалы [7]. Когда баланс между АФК и антиоксидантной системой нарушается, возникает окислительный стресс.

Накопление кадмия в организме в тяжелых случаях вызывает остеопороз и остеомаляцию. Один из предполагаемых механизмов влияния кадмия на кости заключается в том, что металл нарушает почечный метаболизм витамина Д, вследствие чего повышенное выведение кальция с мочой приводит к деминерализации (снижение активности почечных ферментов, гидроксилирующих 25-гидроксикальцитриол до 1,25-дигидроксикальцитриола). Наиболее тяжелая форма хронического отравления кадмием известна как болезнь «итай-итай», которая впервые была отмечена в 1950 году в городе Тояма, Япония. Болезненный процесс характеризуется дисфункцией почечных канальцев, остеомаляцией, остеопорозом, болью в костях, что приводит к инвалидизирующему состоянию. Источником воздействия был рис и питьевая вода, загрязненные выбросами кадмия из шахты, расположенной выше по течению реки. Сообщалось, что влияние кадмия на функцию реабсорбции почечных канальцев наблюдалось как в профессиональных, так и в непрофессиональных группах населения [8,9]. Исследования показывают связь между воздействием кадмия от низкого до умеренного уровня и сердечно-сосудистыми заболеваниями [10]. При этом люди, страдающие диабетом, подвергаются повышенному риску [11]. Кардиотоксический эффект кадмия становится более выраженным в условиях экспериментальной гипокальциемии, что проявляется в виде значительного снижения насосной функции сердца [12]. Хроническая интоксикация кадмием вызывает снижение репродуктивной функции и повреждение эмбрионов, проникая через плаценту [13]. Многие авторы отмечают, что кадмий легко проникает в молоко матери и может представлять опасность для развивающейся нервной системы младенца [14]. При этом на содержание кадмия в грудном молоке влияет возраст матери и образ жизни, а также стадия лактации [15,16]. Кадмий - признанный канцероген для легких человека со слабой мутагенностью. Однако механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, остаются не до конца изученными. В исследовании *Chunlian Xiao and coauthors* было высказано предположение, что эпигенетические механизмы могут играть важную роль в индуцированном кадмием канцерогенезе [17]. Более того, кадмий не поддается биологическому разложению и его период полураспада в организме составляет около 17–30 лет [18]. Еще одним акцентом в токсичности кадмия является замещение цинка в белках, богатых цистеином и регулирующих экспрессию генов в ядре, что вызывает нарушение транскрипционной активности генов, в том числе у протоонкогенов, что впоследствии может привести к развитию опухолей. Изменения в содержании цинка мешают окислительно-восстановительному гомеостазу и нарушают регуляцию клеточного

цикла. А так как цинк-связывающие белки составляют примерно 10% протеома клетки, результаты замены кадмием могут представлять угрозу целостности генома [19, 20].

Негативное воздействие кадмия на здоровье человека известно и неоспоримо, но четкий механизм, связывающий поступление кадмия и его генотоксичность, все еще не ясен, что, по-видимому, продиктовано многофакторным эффектом, возникающим в результате связывания ионов кадмия многими клеточными мишенями. Поэтому снижение токсичности, вызванной кадмием, имеет первостепенное значение в области токсикологических исследований и общественного здравоохранения.

В соответствии с многочисленными патогенетическими путями воздействия кадмия применяют разные подходы к лечению и детоксикации. Основные принципы включают предотвращение дальнейшего поглощения металла, выведение его из организма и инактивацию биодоступного металла.

Для связывания и выведения кадмия из организма чаще используют хелатирующие вещества. В качестве хелатирующего агента выступают органические или неорганические химические соединения, обладающие потенциалом связывания и образования комплексов с тяжелым металлом с последующей элиминацией его из организма человека [20]. Химическое соединение, которое квалифицируется как идеальный хелатор *in vitro*, может не показать свою эффективность *in vivo* из-за соображений токсичности или из-за присутствия эндогенных веществ (гемоглобина, цитохромов и т.д.), которые также могут хелатировать ионы металлов и, таким образом, создавать конкуренцию. Предпочтительными лигандами для ионов Cd^{2+} являются тиолаты и амины. Следовательно, известные мишени для связывания металла в большинстве случаев содержат остатки цистеина или гистидина. Выбор хелатирующего агента требует тщательного изучения, и выбирается тот, который будет признан совместимым, безопасным, эффективным и стабильным.

При интоксикации кадмием наиболее часто применяются такие хелатирующие вещества, как диэтилдитиокарбамат натрия (ДТК), димеркаптоянтарная кислота (ДМЯК), диэтилтриаминпентауксусная кислота (ДТПА) и этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). ДМЯК имеет широкое терапевтическое окно и наименее токсична среди дитиоловых соединений [22]. Ее хелатирующая способность обусловлена наличием двух сульфгидрильных или $-SH$ групп, которые также могут действовать как акцепторы кислородных радикалов и, таким образом, ингибировать перекисное окисление липидов, что дает дополнительное преимущество в борьбе с окислительным стрессом, вызванным тяжелыми металлами. Но гидрофильные свойства не позволяют проникать через клеточную мембрану. Полиосновные карбоновые кислоты и их соли (ДТПА и ЭДТА) образуют стехиометрические комплексные соединения с большинством двух- или поливалентных металлов.

В работе *Glen R Gale and coauthors* сравнивали ДТК, ДМЯК и ДТПА по их эффективности выведения связанного кадмия с МТ из организма. Наиболее быстрое и обширное снижение кадмия в почках, печени и селезенке было получено с помощью ДТК.

Однако одновременно с этим хелатор вызывал повышение кадмия в легких, яичках и сердце, а также в головном мозге в десять раз. С помощью ДТПА снижался уровень кадмия в почках, но он был менее эффективен, чем ДТК. Никакого снижения уровней кадмия ни в одном органе не было достигнуто при лечении ДМЯК [23]. Некоторые источники рекомендуют использовать соли этилендиаминтетрауксусной кислоты. Эффективность этого хелатора показана в работах многих исследователей [24, 25]. Цитотоксичность кадмия полностью подавлялась ЭДТА, но его использование ограничено из-за потенциальной нефротоксичности. Из-за отсутствия специфичности ЭДТА вызывает выведение и истощение основных эссенциальных элементов, таких как Zn, Cu, Fe, Co и Mn [26]. Помимо вышеупомянутых конкретных проблем и недостатков, связанных с использованием классических хелаторов металлов, отмечается и тот факт, что они дороги и недоступны.

Окислительный стресс можно рассматривать как один из основных механизмов токсичности металлов, поэтому включение антиоксидантов во время хелатной терапии является обоснованным. Антиоксидантами являются соединения или вещества, которые задерживают окисление, предотвращая образование свободных радикалов. Для проявления антиоксидантных свойств вещества должны содержать одно или несколько ароматических колец (часто фенольных) с одной или несколькими группами –ОН, –SH, –COOH, которые могут отдавать H^+ и хелатировать металлы [27]. Таким образом действуют как синтетические антиоксиданты, так и натуральные растительные соединения, содержащие фенольные соединения (флавоноиды). Комбинированная терапия хелаторов с антиоксидантами показала значительные перспективы улучшения клинического выздоровления на животных моделях. Так в работе *Supriya Tandon and coauthors* было обнаружено, что добавление антиоксиданта метионина к хелатирующим агентам показало большую эффективность в снижении уровней кадмия в органах и восстановлении измененных биохимических параметров, чем по отдельности [28].

Кроме того, многие антиоксиданты, такие как глутатион, витамин С, Е, селен, глицин, цистеин и салициловая кислота, также показали свою роль в снижении токсичности кадмия. Витамины являются важными питательными веществами, необходимыми для нормального функционирования организма, помогают мобилизовать накопленные металлы из мест хранения, тем самым предотвращая опасность окислительного стресса для тканей. В нескольких исследованиях был сделан вывод об антиоксидантном эффекте витамина Е при интоксикации кадмием [29]. Так в работе *Branka Ognjanović and coauthors* показано, что интоксикация кадмием вызывала значительное снижение концентрации витамина С и Е в яичках. Однако применение коэнзима Q10 и витамина Е предотвращало снижение концентраций этих витаминов по сравнению с группой, подвергшейся воздействию только кадмия [30].

Введение в организм наночастиц серебра уменьшало накопление кадмия в печени, предотвращало патоморфологические изменения в печени и селезенке и показало более выраженный антитоксический эффект по сравнению с α -токоферолом [31]. В некоторых

исследованиях показан защитный эффект селена при интоксикации кадмием. Селен является основным компонентом антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу, а также играет решающую роль в сохранении иммунных, эндокринных, метаболических и гомеостатических функций клетки. В исследованиях *Iwona Zwolak* показано, что селен может снижать токсичность, вызванную кадмием, для печени, почек, селезенки, мозга, сердца в моделях на животных и в исследованиях клеточных культур [32]. Другие поливалентные катионы, включая кальций, магний и цинк, могут препятствовать поглощению кадмия, но введение конкурирующих катионов может в некоторых случаях увеличивать, а не уменьшать содержание кадмия и поэтому не рекомендуется для детоксикации.

Вследствие широкого использования синтетических антиоксидантов растет беспокойство из-за их теоретической способности нарушать метаболизм. Мета-анализ клинических исследований показал, что превышенные дозы некоторых антиоксидантов могут увеличить общую смертность [33]. Поэтому изучение природных антиоксидантов для ослабления окислительного стресса представляется актуальным.

Большой группой веществ, используемых для уменьшения или предотвращения серьезных проблем со здоровьем и повреждения тканей в ответ на токсичность кадмия, являются растительные препараты и травяные экстракты. Растительные препараты и экстракты трав способны связываться с тяжелым металлом и уменьшать его абсорбцию в кишечнике и облегчать выведение из организма. Кроме того, травы содержат множество соединений - флавоноидов, действующих как антиоксиданты, которые способствуют уменьшению токсичности кадмия у людей, животных и птиц. [34,35]. Многие авторы предполагают, что природные лекарственные растения могут быть исследованы на предмет повышения терапевтической эффективности и снижения риска токсичности, связанной с кадмием.

Экстракт куркумы широко используется в качестве пищевой добавки. Основным его компонентом является куркумин, который обладает антиоксидантными, противомикробными, противовоспалительными, противовирусными и антиканцерогенными свойствами [36]. Большинство исследований показали, что куркумин защищает от вызванного кадмием перекисного окисления липидов и смягчает неблагоприятное влияние на антиоксидантную систему [37]. В работах *Naovarata Tarasubi Vladislav Eybl and coauthors* куркумин снизил уровень малонового диальдегида в крови, вызванный интоксикацией кадмием и повысил уровень глутатиона в печени [38, 39]. Отмечено также, что куркумин в сочетании с витамином С может предотвратить экспрессию металлотионеина и структурные поражения печени [40], а куркумин в дозе 300 мг/кг уменьшает токсичность, вызванную кадмием на нервную ткань [41].

В исследованиях [42, 43] были продемонстрированы цитопротекторные свойства мангиферина (вещество, выделяемое из листьев манго) в ответ на воздействие кадмия, а АФК, образующиеся при интоксикации, значительно им ингибировались.

Артишок содержит большое количество фенольных соединений, белков, минералов и флавоноидов. Было высказано предположение, что его мощная антиоксидантная активность обеспечивает эффект улавливания свободных радикалов и снижения перекисного окисления липидов, вызванного окислительным стрессом при воздействии кадмия. *MohamedEl-Boshy* сообщает, что применение экстракта листьев артишока при интоксикации кадмием у самцов крыс-альбиносов ежедневно в течение 4 недель, значительно улучшило иммунный ответ, антиоксидантную систему и гепаторенальную функцию со значительным снижением малонового диальдегида [44].

Растение *Murraya koenigii* произрастает в Индии и в настоящее время распространено в большей части Южной и Юго-Восточной Азии. Листья этого растения, широко известного как растение карри, используются в южноиндийской кухне, а также в народной медицине. Исследование, проведенное *Elina Mitra and coauthors*, продемонстрировало антиоксидантный эффект водного экстракта листьев карри в защите сердечной ткани крыс от окислительного стресса, вызванного кадмием [45]. Такие овощи, как помидоры и сладкий перец, обладают металлохелатирующими свойствами из-за присутствия в них фитохелатинов, и могут быть использованы для защиты от токсичности кадмия. Использование концентрата виноградного сока, содержащего в пять раз больше полифенолов, чем виноградный сок, ослабило повреждение репродуктивной системы крыс, вызванное кадмием [46].

Известно, что чеснок содержит селен, который защищает клетки от свободных радикалов. Антиоксидантные свойства чеснока также опосредованы сероорганическими соединениями со свободными карбоксильными и аминогруппами, что способствует выведению кадмия из организма и предотвращению его кишечной абсорбции [47].

В заключение необходимо отметить, что интоксикация кадмием приводит к повреждению многих органов и систем в организме, а стимуляция и выработка активных форм кислорода в клетках вызывает окислительные поражения в различных тканях. Поэтому исследования сосредоточены не только на механизме токсичности кадмия, но и на том, как можно нейтрализовать эту токсичность. В случаях хронического воздействия, когда металл связан с металлотионеинами многие виды терапии становятся неэффективны. Существует необходимость разработки антиоксидантов двойного действия, обладающих как хелатирующими свойствами, так и способностями улавливания активных форм кислорода, а также изучения природных альтернатив. Природные антиоксиданты показали некоторый защитный эффект против хронической токсичности, вызванной кадмием, а также являются хорошей платформой для будущей разработки новых антидотов с минимальными побочными эффектами. Но проблема хронической токсичности и выведения кадмия остается окончательно не решена. Несмотря на большое количество разнообразных препаратов, нет высокоэффективных способов выведения или нейтрализации уже накопленного кадмия, а терапия направлена в основном на преодоление последствий интоксикации или симптоматическое лечение.

Список литературы:

1. U.S. geological survey minerals yearbook—2017. Cadmium in 2017. National Minerals Information Center. <https://www.usgs.gov/centers/nmic/cadmium-statistics-and-information>
2. Козуб С. Н. Анализ современного состояния и выбор сырья технологии вторичного кадмия. Технологический аудит и резервы производства. 2015; Т. 4 (21): 37-41.
3. Kozub SN. [Analysis of the current state and the choice of raw materials for secondary cadmium technology.] Technological audit and production reserves. 2015;4(21):37-41. (In Russian).
4. Bustueva KA, Revich BA, Bezpalko LE. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. Archives of Environmental Health: An International Journal. 1994; 49(4):284-288.
5. Andjelkovic M, Buha Djordjevic A, Antonijevic E, et al. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(2):274.
6. Dudley R, Gammal L, Klaassen C. Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: Likely role of hepatic cadmium-metallothionein in nephrotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;77(3):414-426.
7. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. Curr Med Chem. 2005;12(10):1161-1208.
8. Alfvén T, Elinder C, Carlsson M, et al. Low-Level Cadmium Exposure and Osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research. 2000;15(8):1579-86.
9. Satarug S, Baker J, Urbenjapol S, et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. Toxicol Lett. 2003;137(1-2):65-83.
10. Tellez-Plaza M, Jones M, Dominguez-Lucas A, et al. Cadmium Exposure and Clinical Cardiovascular Disease: A Systematic Review. Curr Atheroscler Rep. 2013;15(10).
11. Åkesson A, Lundh T, Vahter M, et al. Tubular and Glomerular Kidney Effects in Swedish Women with Low Environmental Cadmium Exposure. Environ Health Perspect. 2005;113(11):1627-31.
12. Митциев К.Г., Брин В.Б., Митциев А.К. Гемодинамические эффекты хронической кадмиевой интоксикации в условиях измененного кальциевого гомеостаза. Кубанский научный медицинский вестник. 2013;5:142-145
13. Alharthi W, Hamza R, Elmahdi M, et al. Selenium and L-Carnitine Ameliorate Reproductive Toxicity Induced by Cadmium in Male Mice. Biol Trace Elem Res. 2019;197(2):619-27.
14. Cherkani-Hassani A, Ghanname I, Mouane N. Assessment of cadmium levels in human breast milk and the affecting factors: A systematic review, 1971–2014. Crit Rev Food Sci Nutr. 2016;57(11):2377-91.

15. Winiarska-Mieczan A. Cadmium, Lead, Copper and Zinc in Breast Milk in Poland. *Biol Trace Elem Res.* 2013;157(1):36-44.
16. Gundacker C, Pietschnig B, Wittmann K, et al. Smoking, cereal consumption, and supplementation affect cadmium content in breast milk. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006;17(1):39-46.
17. Xiao C, Liu Y, Xie C, et al. Cadmium induces histone H3 lysine methylation by inhibiting histone demethylase activity. *Toxicol Sci.* 2015;145(1):80-9.
18. Flora SJS. Metal poisoning: threat and management. *Al Ameen J Med Sci.* 2009;2(2):4-26.
19. Padjasek M, Maciejczyk M, Nowakowski M, et al. Metal Exchange in the Interprotein Zn^{II} - Binding Site of the Rad50 Hook Domain: Structural Insights into Cd^{II} -Induced DNA-Repair Inhibition. *Chemistry.* 2020;26(15):3297-3313.
20. Petering DH. Reactions of the Zn proteome with Cd²⁺ and other xenobiotics: Trafficking and toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 2017;30(1):189–202
21. Pandey S, Sharma V, Chaudhary AK. Chelation therapy and chelating agents of Ayurveda. *International Journal of Green Pharmacy.* 2016;10(3):143-150
22. Graziano JH. Role of 2,3-Dimercaptosuccinic Acid in the Treatment of Heavy Metal Poisoning. *Medical Toxicology.* 1986;1:155–62.
23. Gale GR, Atkins LM, Walker EM Jr, et al. Comparative effects of diethyldithiocarbamate, dimercaptosuccinate, and diethylenetriaminepentaacetate on organ distribution and excretion of cadmium. *Annals of Clinical & Laboratory Science.* 1983;13(1):33-44.
24. Borenfreund E, Puerner JA. Cytotoxicity of metals, metal-metal and metal-chelator combinations assayed in vitro. *Toxicology.* 1986; 39(2):121-34.
25. Bernhoft RA. Cadmium Toxicity and Treatment. *The Scientific World Journal.* 2013, 7pages.
26. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res.* 2008;128(4):501–23
27. Brewer M. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2011;10(4):221-47.
28. Tandon S, Singh S, Prasad S. Influence of methionine administration during chelation of cadmium by CaNa₃DTPA and DMPS in the rat. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1997;3(3):159-65.
29. Осипова В.П., Ильина С.А., Есина О.И., и др. Применение витамина Е в качестве антидота при токсическом воздействии хлорида кадмия. *Вестник АГТУ.* 2005; 6: 53-59
30. Ognjanović BI, Marković SD, Đorđević NZ, et al. Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and Vitamin E. *Reproductive Toxicology.* 2010;29(2):191-7.
31. Tkachenko E.A. Features of the pathogenesis of cadmium toxicosis and the action of antitoxic agents in the body of animals.[dissertation]. Troitsk; 2016. Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01006653834#?page=2>. Accessed: 1 Feb 2021. (In Russian).

32. Zwolak I. The Role of Selenium in Arsenic and Cadmium Toxicity: an Updated Review of Scientific Literature. *Biol Trace Elem Res.* 2019;193(1):44-63.
33. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PloS one.* 2013;8(9):e74558.
34. Li X, Jiang X, Sun J et al. Cytoprotective effects of dietary flavonoids against cadmium-induced toxicity. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1398(1):5-19.
35. Russo A, Acquaviva R, Campisi A, et al. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. *Cell biology and toxicology.* 2000;16(2):91-8.
36. Hosseini A, Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomedicine&Pharmacotherapy.* 2018;99:411-21.
37. Singh P, Mogra P, Sankhla V, et al. Protective effects of curcumin on cadmium chloride induced colon toxicity in Swiss albino mice. *Journal of Cell and Molecular Biology.* 2011;9(1):31-6
38. Tarasub N, Tarasub C, Ayutthaya WDN. Protective role of curcumin on cadmium-induced nephrotoxicity in rats. *J. Environ. Chem. Ecotoxicol.* 2011;3(2):17-24.
39. Eybl V, Kotyzová D, Lešetický L, et al. The influence of curcumin and manganese complex of curcumin on cadmium-induced oxidative damage and trace elements status in tissues of mice. *Journal of Applied Toxicology.* 2006;26(3):207-12.
40. Tarasub N, Junseecha T, Tarasub C, et al. Protective effects of curcumin, vitamin C, or their combination on cadmium-induced hepatotoxicity. *J Basic Clin Pharm.* 2012;3(2):273.
41. Abu-Taweel G, Ajarem J, Ahmad M. Protective Effect of Curcumin on Anxiety, Learning Behavior, Neuromuscular Activities, Brain Neurotransmitters and Oxidative Stress Enzymes in Cadmium Intoxicated Mice. *J Behav Brain Sci.* 2013;03(01):74-84.
42. Satish Rao B, Sreedevi M, Nageshwar Rao B. Cytoprotective and antigenotoxic potential of Mangiferin, a glucosylxanthone against cadmium chloride induced toxicity in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology.* 2009;47(3):592-600.
43. Kasi Viswanadh E, Nageshwar Rao B, Satish Rao B. Antigenotoxic effect of mangiferin and changes in antioxidant enzyme levels of Swiss albino mice treated with cadmium chloride. *Hum Exp Toxicol.* 2010;29(5):409-18.
44. El-Boshy M, Ashshi A, Gaith M, et al. Studies on the protective effect of the artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against cadmium toxicity-induced oxidative stress, hepatorenal damage, and immunosuppressive and hematological disorders in rats. *Environmental Science and Pollution Research.* 2017;24(13):12372-83.
45. Mitra E, Ghosh A, Ghosh D, et al. Protective effect of aqueous Curry leaf (*Murraya koenigii*) extract against cadmium-induced oxidative stress in rat heart. *Food and Chemical Toxicology.* 2012;50(5):1340-53.

46. Pires V, Gollücke A, Ribeiro D, et al. Grape juice concentrate protects reproductive parameters of male rats against cadmium-induced damage: a chronic assay. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(11):2020-9.
47. Nwokocha C, Owu D, Nwokocha M, et al. Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(2):222-6.

References:

1. U.S. geological survey minerals yearbook—2017. Cadmium in 2017. National Minerals Information Center. <https://www.usgs.gov/centers/nmic/cadmium-statistics-and-information>
2. Analysis of the export of cadmium and products from it for January 2019 - December 2019. Available at: <https://statimex.ru/statistic/8107/export/def/world/RU/>. Accessed: 11 Feb 2022
3. Kozub SN. [Analysis of the current state and the choice of raw materials for secondary cadmium technology.] *Technological audit and production reserves*. 2015;4(21):37-41. (In Russian).
4. Bustueva KA, Revich BA, Bezpalko LE. Cadmium in the environment of three Russian cities and in human hair and urine. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 1994;49(4):284-288.
5. Andjelkovic M, Buha Djordjevic A, Antonijevic E, et al. Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):274.
6. Dudley R, Gammal L, Klaassen C. Cadmium-induced hepatic and renal injury in chronically exposed rats: Likely role of hepatic cadmium-metallothionein in nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1985;77(3):414-426.
7. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-1208.
8. Alfvén T, Elinder C, Carlsson M, et al. Low-Level Cadmium Exposure and Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(8):1579-86.
9. Satarug S, Baker J, Urbenjapol S, et al. A global perspective on cadmium pollution and toxicity in non-occupationally exposed population. *Toxicol Lett*. 2003;137(1-2):65-83.
10. Tellez-Plaza M, Jones M, Dominguez-Lucas A, et al. Cadmium Exposure and Clinical Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15(10).
11. Åkesson A, Lundh T, Vahter M, et al. Tubular and Glomerular Kidney Effects in Swedish Women with Low Environmental Cadmium Exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113(11):1627-31.

12. Mitziev KG, Brin VB, Mitziev AK. [Hemodynamic effects of chronic cadmium intoxication in conditions of altered calcium homeostasis.] *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; (5): 142-5. (In Russian).
13. Alharthi W, Hamza R, Elmahdi M, et al. Selenium and L-Carnitine Ameliorate Reproductive Toxicity Induced by Cadmium in Male Mice. *Biol Trace Elem Res*. 2019;197(2):619-27.
14. Cherkani-Hassani A, Ghanname I, Mouane N. Assessment of cadmium levels in human breast milk and the affecting factors: A systematic review, 1971–2014. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;57(11):2377-91.
15. Winiarska-Mieczan A. Cadmium, Lead, Copper and Zinc in Breast Milk in Poland. *Biol Trace Elem Res*. 2013;157(1):36-44.
16. Gundacker C, Pietschnig B, Wittmann K, et al. Smoking, cereal consumption, and supplementation affect cadmium content in breast milk. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;17(1):39-46.
17. Xiao C, Liu Y, Xie C, et al. Cadmium induces histone H3 lysine methylation by inhibiting histone demethylase activity. *Toxicol Sci*. 2015;145(1):80-9.
18. Flora SJS. Metal poisoning: threat and management. *Al Ameen J Med Sci*. 2009;2(2):4-26.
19. Padjasek M, Maciejczyk M, Nowakowski M, et al. Metal Exchange in the Interprotein Zn^{II} - Binding Site of the Rad50 Hook Domain: Structural Insights into Cd^{II} -Induced DNA-Repair Inhibition. *Chemistry*. 2020;26(15):3297-3313.
20. Petering DH. Reactions of the Zn proteome with Cd²⁺ and other xenobiotics: Trafficking and toxicity. *Chem. Res. Toxicol*. 2017;30(1):189–202
21. Pandey S, Sharma V, Chaudhary AK. Chelation therapy and chelating agents of Ayurveda. *International Journal of Green Pharmacy*. 2016;10(3):143-150
22. Graziano JH. Role of 2,3-Dimercaptosuccinic Acid in the Treatment of Heavy Metal Poisoning. *Medical Toxicology*. 1986;1:155–62.
23. Gale GR, Atkins LM, Walker EM Jr, et al. Comparative effects of diethyldithiocarbamate, dimercaptosuccinate, and diethylenetriaminepentaacetate on organ distribution and excretion of cadmium. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1983;13(1):33-44.
24. Borenfreund E, Puerner JA. Cytotoxicity of metals, metal-metal and metal-chelator combinations assayed in vitro. *Toxicology*. 1986;39(2):121-34.
25. Bernhoft RA. Cadmium Toxicity and Treatment. *The Scientific World Journal*. 2013, 7pages.
26. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):501–23
27. Brewer M. Natural Antioxidants: Sources, Compounds, Mechanisms of Action, and Potential Applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2011;10(4):221-47.
28. Tandon S, Singh S, Prasad S. Influence of methionine administration during chelation of cadmium by CaNa₃DTPA and DMPS in the rat. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997;3(3):159-65.

29. Osipova VP, Ilina SA, Esina OI, et al. The use of vitamin E as an antidote in the toxic effects of cadmium chloride. *Vestnik of Astrakhan State Technical University*. 2005;(6):53-9.(In Russian).
30. Ognjanović BI, Marković SD, Đorđević NZ, et al. Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and Vitamin E. *Reproductive Toxicology*. 2010;29(2):191-7.
31. Tkachenko E.A. Features of the pathogenesis of cadmium toxicosis and the action of antitoxic agents in the body of animals.[dissertation]. Troitsk; 2016. Available at: <https://dlib.rsl.ru/viewer/01006653834#?page=2>. Accessed: 1 Feb 2021. (In Russian).
32. Zwolak I. The Role of Selenium in Arsenic and Cadmium Toxicity: an Updated Review of Scientific Literature. *Biol Trace Elem Res*. 2019;193(1):44-63.
33. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PloS one*. 2013.8(9):e74558.
34. Li X, Jiang X, Sun J et al. Cytoprotective effects of dietary flavonoids against cadmium-induced toxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1398(1):5-19.
35. Russo A, Acquaviva R, Campisi A, et al. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. *Cell biology and toxicology*. 2000;16(2):91-8.
36. Hosseini A, Hosseinzadeh H. Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomedicine&Pharmacotherapy*. 2018;99:411-21.
37. Singh P, Mogra P, Sankhla V, et al. Protective effects of curcumin on cadmium chloride induced colon toxicity in Swiss albino mice. *Journal of Cell and Molecular Biology*. 2011;9(1):31-6
38. Tarasub N, Tarasub C, Ayutthaya WDN. Protective role of curcumin on cadmium-induced nephrotoxicity in rats. *J. Environ. Chem. Ecotoxicol*. 2011;3(2):17-24.
39. Eybl V, Kotyzová D, Lešetický L, et al. The influence of curcumin and manganese complex of curcumin on cadmium-induced oxidative damage and trace elements status in tissues of mice. *Journal of Applied Toxicology*. 2006;26(3):207-12.
40. Tarasub N, Junseecha T, Tarasub C, et al. Protective effects of curcumin, vitamin C, or their combination on cadmium-induced hepatotoxicity. *J Basic Clin Pharm*. 2012;3(2):273.
41. Abu-Taweel G, Ajarem J, Ahmad M. Protective Effect of Curcumin on Anxiety, Learning Behavior, Neuromuscular Activities, Brain Neurotransmitters and Oxidative Stress Enzymes in Cadmium Intoxicated Mice. *J Behav Brain Sci*. 2013;03(01):74-84.
42. Satish Rao B, Sreedevi M, Nageshwar Rao B. Cytoprotective and antigenotoxic potential of Mangiferin, a glucosylxanthone against cadmium chloride induced toxicity in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47(3):592-600.

43. Kasi Viswanadh E, Nageshwar Rao B, Satish Rao B. Antigenotoxic effect of mangiferin and changes in antioxidant enzyme levels of Swiss albino mice treated with cadmium chloride. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29(5):409-18.
44. El-Boshy M, Ashshi A, Gaith M, et al. Studies on the protective effect of the artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against cadmium toxicity-induced oxidative stress, hepatorenal damage, and immunosuppressive and hematological disorders in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2017;24(13):12372-83.
45. Mitra E, Ghosh A, Ghosh D, et al. Protective effect of aqueous Curry leaf (*Murraya koenigii*) extract against cadmium-induced oxidative stress in rat heart. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(5):1340-53.
46. Pires V, Gollücke A, Ribeiro D, et al. Grape juice concentrate protects reproductive parameters of male rats against cadmium-induced damage: a chronic assay. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(11):2020-9.
47. Nwokocha C, Owu D, Nwokocha M, et al. Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2012;50(2):222-6.

Поступила/Received: 15.02.2022

Принята в печать/Accepted: 01.03.2022