

УДК 661.852:661.848

СОЧЕТАННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ СВИНЦА И КАДМИЯ НА ОРГАНИЗМ (ОБЗОР ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Островская С.С., Шаторная В.Ф., Колосова И.И.

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Днепропетровск, Украина
E-mail: ostr_2011@mail.ru*

В статье приводится обзор литературы по проблеме сочетанного воздействия свинца и кадмия на организм. В большинстве исследований показано, что их сочетанное влияние, особенно в низких дозах, может привести к кумулятивным или синергическим эффектам, а также к усилению повреждающего действия других компонентов окружающей среды. Однако по некоторым результатам совместное воздействие этих металлов оказывало менее токсический эффект на организм, чем их раздельное влияние, что может быть связано с наличием возможной конкуренции между ними в процессе накопления в органах. Противоречивый характер данных делает обоснованным дальнейшее изучение этой проблемы.

Ключевые слова: свинец, кадмий, сочетанные эффекты.

В настоящее время широко изучаются последствия для здоровья сочетанного воздействия химических веществ, которые являются токсичными при их поступлении в организм путем ингаляции или приема пищи. В данной статье приводится обзор литературы по результатам исследований сочетанных эффектов свинца (Pb) и кадмия (Cd) как наиболее распространенных ксенобиотиков.

Известно политропное действие этих металлов на организм, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Так, эпидемиологические исследования в США (1999-2008 гг) [1] показали, что сочетанное воздействие Pb и Cd является фактором риска увеличения кровяного давления, причем, Pb являлся фактором химического стресса с повышением диастолического артериального давления.

В серии исследований [2, 3] на 80 крысах линии SD путем перорального введения определяли влияние острого субхронического воздействия смеси ацетата Pb и хлорида Cd в дозах 29, 96, 89, 88 и 269,65 мг / кг массы тела в течение 90 дней. Крысам контрольной группы перорально вводили воду. Кровь брали каждые 30 дней для определения физиологических и биохимических параметров. Показано, что в опытных группах вначале происходило достоверное увеличение, а затем уменьшение лейкоцитов, эритроцитов и концентрации гемоглобина, развивалась микроцитарная гипохромная анемия, постоянное увеличение за всё время эксперимента показателей состояния печени и снижение в сыворотке аланинаминотрансферазы и глутамат-пируват-трансаминазы., повреждение печени и почек в той или иной степени.

Те же авторы [4] изучали влияние смеси субхронических доз ацетата Pb и хлорида Cd на костный метаболизм у крыс. Смесь солей металлов перорально вводили в течение 90 дней: по 29,96 мг/кг массы тела (1 группа), по 89,88 мг/кг веса тела (2 группа) и по 269,65 мг/кг веса тела (3 группа). В сыворотке крови в качестве маркеров костного формирования служили остеокальцин и костно-щелочная фосфатаза, а коллагеновые телопептиды выступали в качестве маркеров костной резорбции. Кальцитонин и паратгормон были использованы в качестве маркеров кальциотропных гормонов. Определяли также концентрацию кальция и фосфора в сыворотке и в моче. Во всех экспериментальных группах результаты показали значительное ($p < 0,05$ – $p < 0,01$) увеличение концентраций щелочной фосфатазы, коллагеновых телопептидов и паратгормона и уменьшение кальцитонина и остеокальцина. Кроме того, в сыворотке снижалось содержание кальция и фосфора, тогда как в моче – увеличивалось. Полученные данные свидетельствовали о том, что сочетанное воздействие Pb и Cd индуцировало расстройство метаболизма костной ткани, при этом уменьшалось её образование и усиливалась её резорбция. Процесс сопровождался выраженным нарушением гормональной регуляции минерального обмена при наличии дисбаланса кальция и фосфора.

В исследовании [5], проведенном на Нильской тилляпии (рыбы семейства Cichlidae), показано, что содержание сублетальных доз тяжелых металлов, в частности Pb и Cd, в водоемах обладает генотоксическим и цитотоксическим потенциалом, поражая, прежде всего, эритроциты исследованных особей. Выявлена защитная роль витамина E отдельно и в сочетании с селеном (Se) и витаминами A и C, которые добавляли в рацион рыб. Результаты показали, что экспозиция с Pb, Cd, Cu и Zn индуцировала нарушение структуры ядер эритроцитов, что сопровождалось наличием почковидных, лопастных, двулопастных, зубчатых в форме крюка и вакуолизированных ядер. Частоты этих нарушений значительно отличались ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Максимальное количество нарушений были зафиксированы на 5-й день воздействия смеси металлов. Добавление в рацион рыб только витамина E достоверно ($p < 0,05$) снижало частоту нарушений генома. Однако добавление смеси Se с витаминами A, C и E в рацион рыб приводило к ещё более значительному уменьшению ($p < 0,05$) частоты нарушений генома. Таким образом, на эритроцитах Нильской тилляпии был подтвержден мощный защитный потенциал витамина E и его смеси с Se и с витаминами A и C как антиоксидантов против генотоксичности и цитотоксичности смеси Pb, Cd, Cu и Zn. Кроме того, авторы считают, что полученные тесты могут служить эффективными показателями мониторинга для обнаружения генотоксических и цитотоксических агентов в водной среде.

Некоторые аспекты, касающиеся теории комбинированной токсичности на примере субхронической экспериментальной интоксикации Pb и Cd были продемонстрированы в исследовании [6]. Крысы подвергались внутрибрюшному воздействию (3 раза в неделю суммарно до 20 инъекций) солей этих металлов в дозах, эквивалентных $0,05 LD_{50}$ отдельно или в сочетании. Токсические эффекты были оценены более чем по 40 функциональных, биохимических и

морфометрических индексах. Анализ результатов показал наличие эффекта аддитивности при сочетанном воздействии Pb и Cd.

Показано [7], что сочетанное влияние этих металлов, особенно в низких дозах, может привести не только к кумулятивным или синергическим эффектам, но также к усилению повреждающего действия других компонентов окружающей среды, например, ультрафиолетовых лучей, что имеет место во многих областях промышленной сферы. Авторы этого исследования оценивали взаимодействие ультрафиолетовых лучей длиной 254 нм (УФ-В) с Pb и Cd на культурах *Bacillus cereus* (спорообразующих почвенных бактериях), которые обрабатывали различными концентрациями Pb и Cd с последующим воздействием ультрафиолетового излучения. Фотооблучение и воздействие металлов приводило к повреждению ДНК, цитотоксичности, истощению глутатиона и повышению перекисного окисления липидов в клетках бактерий. При этом только воздействие УФ-В лучей усиливало производство глутатиона. Один Pb не вызывал нарушений в ДНК. Механизм этих сочетанных влияний может заключаться в торможении репарации окислительных повреждений ДНК, так как на снижение мощности этого процесса может влиять увеличение восприимчивости клеток к активным формам кислорода, генерируемых Pb и Cd, о чем свидетельствовало увеличение перекисного окисления липидов в клетках при воздействии УФ-В, Pb и Cd. Данная модель демонстрирует наличие более выраженных мультипликативных эффектов при совместной экспозиции Pb, Cd и УФ-лучей.

Политропный характер токсического воздействия Pb и Cd особенно четко проявляется в почках, печени и органах репродуктивной системы, которые являются, по мнению многих авторов, органами-мишенями для этих металлов.

Так, субхроническое сочетанное воздействие ацетата Pb и хлорида Cd индуцировало окислительный стресс и экспрессию генов металлотионеина (MT) в печени и в почках крыс, что свидетельствует о выраженной опасности для окружающей среды сочетанного воздействия малых доз этих соединений [8]. В этих органах происходило значительное ($p < 0,01$) увеличение уровня малонового диальдегида и снижение уровня восстановленного глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. При этом мРНК MT значительно увеличилась ($p < 0,01$) в печени и почках крыс. Кроме того, уровни экспрессии мРНК MT-1 и мРНК MT-2 отличались в печени и в почках. Результаты показывают, что MT может быть биохимическим экологическим показателем наличия индуцированного окислительного повреждения печени и почек при воздействии Pb в сочетании с Cd.

Оценивалась [9] цитотоксичность при воздействии ацетата Pb (0,5 и 1 мкг) или ацетата Cd (2,5 и 5 мкг) отдельно, либо в их сочетании на первичные культуры клеток проксимальных канальцев почек крыс. Результаты показали, что сочетание этих двух металлов снижает жизнеспособность проксимальных канальцев и увеличивает количество апоптотических и некротических клеток. Одновременно происходило увеличение внутриклеточных активных форм кислорода, малонового диальдегида и уровня кальция, при снижении митохондриального мембранного потенциала, внутриклеточного окисления и ингибирования Na (+), K (+) и Ca (2 +) -

АТФазной активности. В целом, имелся четко выраженный синергический цитотоксический эффект Pb в сочетании с Cd на проксимальные каналцы. Гибель клеток проксимальных каналцев, индуцированная смесью Pb и Cd реализовывалась через механизм апоптоза и некроза, при этом главным механизмом являлся апоптоз. Изменения внутриклеточных процессов тесно коррелировали с окислительным стрессом и митохондриальной дисфункцией, что способствовало развитию апоптоза.

Однако в целом ряде исследований не подтверждаются синергические эффекты сочетанного воздействия Pb и Cd. В работе [10] изучали состояние окислительно-восстановительного и стероидного метаболизма в печени взрослых самцов крыс при воздействии Pb и Cd либо отдельно, либо в сочетании. Металлы вводили внутрибрюшинно (по 0,025 мг / кг массы тела) в течение 15 дней. Pb и Cd значительно накапливались в печени. Активность ферментов стероидного метаболизма 17-бетагидроксистероидоксидоредуктазы и дифосфатуридин-глюкуронилтрансферазы снижалась, причем первого – на 33%, 38%, и 24%, второго – на 27%, 36% и 25% соответственно при Pb, Cd и при их сочетании (Pb + Cd). Экспозиция с Cd демонстрировала более токсическое воздействие, чем с Pb, в то время как при воздействии этих металлов было выявлено наименьшее снижение активности этих ферментов. Активность ферментов антиоксидантной системы супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы также уменьшалась, а глутатионпероксидазы – увеличилась в митохондриальных и постмитохондриальных фракциях. Уровень перекисного окисления липидов увеличивался, а концентрация клеточного глутатиона уменьшалась. Гистологические исследования печени показали, что только при воздействии Cd наблюдался цитотоксический эффект. Таким образом, сочетанное воздействие Pb и Cd вызывало менее выраженные токсические реакции в печени, чем раздельное действие этих металлов. Авторы полагают, что возможно результатом такой парадоксальной реакции, может быть конкуренция между Pb и Cd в процессе накопления их в печени.

Аналогичные предыдущим данные были получены в исследовании [11], где проверялась причастность индуцированного Pb или Cd окислительного стресса к подавлению стероидогенеза. Было изучено состояние семенников взрослых крыс-самцов, подвергшихся воздействию ацетата Pb и Cd также либо отдельно, либо в сочетании в дозах 0,025 мг / кг массы тела внутрибрюшинно в течение 15 дней. Pb и Cd вызывали увеличение в яичках активных форм кислорода, малоновых диальдегидов и уменьшение активности антиоксидантных ферментов в митохондриальной и / или пост-митохондриальной фракциях: супероксиддисмутазы, каталазы, глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы. Деятельность ферментов стероидогенеза 3 β и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы также значительно уменьшались, что приводило к изменению продукции тестостерона и количества сперматозоидов. Подвижность сперматозоидов и их жизнеспособность также снижались. Экспозиция с Cd показала более токсическое воздействие, чем с Pb, в то время как сочетанное воздействие металлов продемонстрировало наименьшую токсичность.

Эксперименты *in vitro* показали, что витамин С восстанавливает активность стероидных ферментов. Предполагается, что витамин С ингибирует увеличение активных форм кислорода, индуцированное Pb и Cd, которые подавляют стероидогенез в яичках.

Исследовали [12] воздействие Pb и Cd на стероидогенез, антиоксидантные системы яичек и функцию желез у крыс-самцов F₁ поколения, для выяснения биохимических механизмов, участвующих в эндокринных нарушениях. Самкам вводили подкожно по 0,05 мг/кг веса тела 1 раз в день ацетат натрия (контроль), ацетат Pb и ацетат Cd (опытные группы) в течение всего лактационного периода. В потомстве отбирали крыс-самцов, которых умерщвляли на 56 день после рождения для проведения биохимических анализов. В опытных группах наблюдали значительное снижение в деятельности яичек ключевых ферментов стероидогенеза и концентрации сывороточного тестостерона наряду со значительным истощением холестерина, аскорбиновой кислоты и снижением содержания глутатиона, а также деятельности каталазы и супероксиддисмутазы с сопутствующим увеличением уровней тиобарбитуровой кислоты. Содержание спермы и узоры подвижности сперматозоидов были значительно изменены во всех экспериментальных группах, что свидетельствовало о наличии прямого или косвенного сперматоксического эффекта Pb и Cd. Полученные данные свидетельствуют о полифункциональном характере воздействия этих металлов как по отдельности, так и в сочетании, в срыве репродуктивной функции у самцов F₁ поколения.

В этом же эксперименте оценивали также стероидогенез, антиоксидантные системы яичников и функцию желез у крыс-самок F₁ [13]. Деятельность ключевых ферментов стероидогенеза (17β-гидроксистероиддегидрогеназы и 3β-гидроксистероиддегидрогеназы) снижалась во всех опытных группах. Но самое значительное снижение показателей наблюдалось в группе, получавшей Cd, в то время как в группе сочетанного воздействия Pb и Cd наблюдался промежуточный эффект. Уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови крыс также значительно изменялись во всех экспериментальных группах, при этом в группе воздействия только Cd было продемонстрировано максимальное снижение этих показателей по сравнению с контрольной группой. Наблюдалось также ингибирующее действие Pb и Cd на уровень белков, регулирующих стероидогенез в яичниках. Кроме того, уменьшалось содержание холестерина в яичниках, при этом в группе воздействия только Cd наблюдалось их максимальное истощение. Активность ферментов антиоксидантной системы, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, и глутатионпероксидаза, были резко снижены, при этом значительно повышалась активность реакций перекисного окисления липидов во всех опытных группах. Таким образом, Pb и Cd ингибируют стероидогенез яичников путем нарушения деятельности ферментов стероидогенеза и антиоксидантной системы.

Показано сочетанное воздействие Pb и Cd на антиоксидантный статус гранулёзных клеток в крысиных яичниках [14]. Взрослые самки крыс получали ацетат Pb и Cd по отдельности или совместно в дозах 0,05 мг/кг массы тела ежедневно в течение 15 дней. Оба металла накапливались в яичнике, что вызвало понижение содержания глутатиона и повышение перекисного окисления липидов.

В гранулёзных клетках воздействие Cd и его сочетанное воздействие с Pb вызывало максимальный прирост липопероксидов, активности каталазы, наряду со снижением глутатиона и супероксиддисмутазы. Комбинированное воздействие демонстрировало промежуточный токсический эффект на антиоксидантный статус клеток. Однако воздействие на культуру гранулёзных клеток *in vitro* не показывало существенной разницы в изменении содержания антиоксидантных ферментов, которое во всех трех случаях было, практически, одинаковым. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что Pb и Cd, действующие по отдельности и в сочетании являются причиной окислительного стресса. Pb и Cd в комбинации не показывали синергического эффекта, что указывает на конкуренцию между ними в силу электронного сродства. Исследование подчеркивает токсичность этих металлов, которые нарушают целостность мембран клеток через активные формы кислорода и, тем самым, повреждают механизмы рецепторного связывания, стероидогенеза и выработку гормонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный обзор литературы свидетельствует о том, что сочетанное воздействие Pb и Cd на организм, особенно в низких дозах, имеет четко выраженный кумулятивный или синергический эффект, приводит к нарушению физиологических и биохимических параметров крови, обладает генотоксическим и цитотоксическим потенциалом, вызывает расстройство метаболизма костной ткани, а также приводит к усилению повреждающего действия других компонентов окружающей среды. Политропный характер токсического воздействия Pb и Cd особенно четко проявляется в почках, печени и органах репродуктивной системы, которые являются, по мнению авторов, органами-мишенями для этих металлов. Однако в целом ряде работ показано, что совместное воздействие Pb и Cd, особенно на антиоксидантный статус клеток и стероидогенез в печени, в яичниках и в семенниках оказывает менее токсический эффект, чем их раздельное влияние, что может быть связано, по мнению авторов этих исследований, с наличием возможной конкуренции между металлами в процессе накопления в органах. Противоречивый характер данных делает обоснованным дальнейшее изучение этой проблемы.

Список литературы

1. Peters J.L. Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES / J.L. Peters, M. Patricia-Fabian, J.I. Levy // *Environ. Res.* – 2014. – № 132. – P. 93–99.
2. Combined effects of sub-chronic exposure to lead and cadmium on physiological and biochemical indexes of blood in SD rats / G. Yuan, S. Dai, Z. Yin [et. al.] // *Food. Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 259–264.
3. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: acute and sub-chronic toxicity study in rats / G. Yuan, S. Dai, Z. Yin [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 65. – P. 260–268.
4. Effects of mixed subchronic lead acetate and cadmium chloride on bone metabolism in rats / G. Yuan, H. Lu, Z. Yin [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014 – Vol. 15, № 7. – P. 1378–1385.
5. Harabawy A.S. The role of vitamins A, C, E and selenium as antioxidants against genotoxicity and cytotoxicity of cadmium, copper, lead and zinc on erythrocytes of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* / A.S. Harabawy, Y.Y. Mosleh // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2014. – № 104. – P. 28–35.

6. Some considerations concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead / A.N. Varaksin, B.A. Katsnelson, V.G. Panov [et al.] // Chem. Toxicol. – 2014. – Vol. 64. – P. 144–156.
7. El-Sonbaty S.M. Combined effect of cadmium, lead and UV rays on Bacillus cereus using comet assay and oxidative stress parameters / S.M. El-Sonbaty, D. E. El-Hadedy // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 56–64.
8. Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination / S. Dai, Z. Yin, G. Yuan [et al.] // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 1207–1216.
9. Simultaneous effects of lead and cadmium on primary cultures of rat proximal tubular cells: interaction of apoptosis and oxidative stress / L.Wang, H.Wang, J. Li [et al.] // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 2011. – Vol. 61, № 3. – P. 500–511.
10. Pandya C.D. Lead and cadmium co-exposure mediated toxic insults on hepatic steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats / C.D. Pandya, P.P. Pillai, S.S.Gupta // Biol. Trace. Elem. Res. – 2010. – Vol. 134, № 3. – P. 307–317.
11. Effect of lead and cadmium co-exposure on testicular steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats / C.Pandya, P. Pillai, L.P. Nampoothiri [et al.] // Andrologia. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 813–822.
12. Biochemical and reproductive effects of gestational/lactational exposure to lead and cadmium with respect to testicular steroidogenesis, antioxidant system, endogenous sex steroid and cauda-epididymal functions / P. Pillai, C. Pandya, N. Bhatt [et al.] // Andrologia. – 2012. – Vol. 44, № 2. – P. 92–101.
13. Pillai P.P. Biochemical and molecular effects of gestational and lactational coexposure to lead and cadmium on ovarian steroidogenesis are associated with oxidative stress in F1 generation rats / P.P. Pillai, C.D. Pandya, S.S. Gupta // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2010. – Vol. 24, № 6. – P. 384–394.
14. Nampoothiri L.P. Effect of co-exposure to lead and cadmium on antioxidant status in rat ovarian granulosa cells / L.P. Nampoothiri, A. Agarwal, S.S. Gupta // Arch. Toxicol. – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 145–150.

COMBINED IMPACT OF PLUMBUM AND CADMIUM ON THE ORGANISM (FOREIGNING LITERATURE REVIEW)

Ostrovskaya S.S., Shatornaya V.F., Kolosova I.I.

*SI «Dnepropetrovsk medical academy of HM of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine
E-mail: ostr_2011@mail.ru*

Presence of chemical compounds is a prevalent factor of the surrounding environment. In recent time consequences of a combined impact on health of chemical substances, which are toxic in their entry by inhalation or with food are studied widely.

There is presented literature review of the study results of combined impacts of plumbum (Pb) and cadmium (Cd), the most prevalent xenobiotics, on different organs and tissues. It is shown, that their combined impact, especially in low doses, may lead to cumulative or synergic effects, as well as to amplification of deranging action of other components of the environment, e.g. ultraviolet, which exists in many areas of industrial sphere.

Some aspects concerning the theory of combined toxicity by the example of subchronic experimental intoxication of Pb and Cd were demonstrated over the course of studies on rats. Toxic effects were received on more than 40 functional, biochemical and morphometric indices. Analysis of the results showed existence of mutual addition (additiveness) of effects of combined impacts of Cd and Pb. Their mixed impact causes significant influence on metabolism of bone tissue as well, inducing disorder of bone

metabolism at the expense of osteogenesis decrease and bone resorption increase, eliminating hormonal regulation of mineral exchange, resulted from developing imbalance between calcium and phosphorus.

Combined subchronic effects of impact of Pb acetate and Cd chloride on oxidative stress and expression of metallothionein genes were revealed in the rats' liver and kidneys; this testifies to the danger of small doses of these compounds for surrounding environment, herewith Pb and Cd jointly induce oxidative stress in the tissues of these organs, significantly ($P < 0,01$) increasing level of mallein dialdehyde and decrease of restored glutathione level, superoxide-dismuthase, catalase and glutathione-peroxidase. The conclusion is drawn that these changes may be biochemical ecologic findings of existing induced oxidative derangement of the liver and kidneys in impact of Pb in combination with Cd.

Besides, epidemiologic researches in the USA (1999-2008) showed that combined impact of Pb and Cd is a risk factor of raised blood pressure, in Pb being a marked factor of chemical stress. Histology-pathologic researches showed that in the main, testicles, liver and kidneys are target-organs for Pb and Cd. Many researches testify to poly-functional character of impact of these metals in the derangement of reproductive function, which is especially marked in the combination.

However, in some studies it was shown that combined impact of Pb and Cd in the concentrations of 0,025 mg / kg of body mass introduced intraperitoneally through 15 days caused less toxic effect on metabolism of rats' liver, than in case of their separate impact. In these cases authors of the reviews presented above believe, that relatively low toxic effect may be connected with the presence of possible competition between Pb and Cd in the process of accumulation in the liver.

So, data on the results of combined and separate impact of Pb и Cd on the organism are of contradictory character; this justifies further studying of this problem.

Keywords: plumbum, cadmium, effects of combined impact.

References

1. Peters J.L., Patricia-Fabian M., Levy J.I., Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES, *Environ. Res.*, 132, (2014).
2. Yuan G., Dai S., Yin Z., Lu H., Shu Y., Wang C., Combined effects of sub-chronic exposure to lead and cadmium on physiological and biochemical indexes of blood in SD rats, *Food. Chem. Toxicol.*, 43, 2, (2014).
3. Yuan G., Dai S., Yin Z., Lu H., Jia R., Xu J., Song X., Li L., Shu Y., Zhao X., Toxicological assessment of combined lead and cadmium: acute and sub-chronic toxicity study in rats, *Food. Chem. Toxicol.*, 65, (2014).
4. Yuan G., Lu H., Yin Z., Dai S., Jia R., Xu J., Song X., Effects of mixed subchronic lead acetate and cadmium chloride on bone metabolism in rats, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 15, 7, (2014).
5. Harabawy A.S., Mosleh Y.Y., The role of vitamins A, C, E and selenium as antioxidants against genotoxicity and cytotoxicity of cadmium, copper, lead and zinc on erythrocytes of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*, *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 104, (2014).
6. Varaksin A.N., Katsnelson B.A., Panov V.G., Privalova L.I., Kireveva E.P., Valamina I.E., Beresneva O.Y., Some considerations concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead, *Food.Chem. Toxicol.*, 64, (2014).
7. El-Sonbaty S.M., El-Hadedy D. E., Combined effect of cadmium, lead and UV rays on *Bacillus cereus* using comet assay and oxidative stress parameters, *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 23, 4, (2012).

8. Dai S., Yin Z., Yuan G., Lu H., Jia R., Xu J., Song X., Li L., Shu Y., Liang X., Ye C., Ly C., Zhang W., Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination, *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **36**, 3, (2013).
9. Wang L., Wang H., Liu J., Simultaneous effects of lead and cadmium on primary cultures of rat proximal tubular cells: interaction of apoptosis and oxidative stress, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **61**, 3, (2011).
10. Pandya C.D., Pillai P.P., Gupta S.S., Lead and cadmium co-exposure mediated toxic insults on hepatic steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats, *Biol. Trace. Elem. Res.*, **134**, 3, (2010).
11. Pandya C., Pillai P., Nampoothiri L.P., Bhatt N., Gupta S., Effect of lead and cadmium co-exposure on testicular steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats, *Andrologia*, **44**, 1, (2012).
12. Pillai P.P., Pandya C.D., Gupta S.S., Biochemical and molecular effects of gestational and lactational coexposure to lead and cadmium on ovarian steroidogenesis are associated with oxidative stress in F1 generation rats, *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **24**, 6, (2010).
13. Pillai P, Pandya C., Bhatt N., Biochemical and reproductive effects of gestational/lactational exposure to lead and cadmium with respect to testicular steroidogenesis, antioxidant system, endogenous sex steroid and cauda-epididymal functions, *Andrologia*, **44**, 2, (2012).
14. Nampoothiri L.P., Agarwal A., Gupta S.S., Effect of co-exposure to lead and cadmium on antioxidant status in rat ovarian granulosa cells, *Arch. Toxicol.*, **81**, 3, (2007).

Поступила в редакцию 15.10.2014 г.