

Обзорная статья

УДК 504.054:576.8.097.29

doi:10.33284/2658-3135-105-3-19

Изучение влияния тяжёлых металлов и их смесей на организм

Светлана Викторовна Нотова¹, Ольга Владимировна Маршинская², Татьяна Витальевна Казакова³, Альбина Маратовна Мифтахова⁴

¹²³⁴Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, Оренбург, Россия

¹snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

²m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

³vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

⁴miftakhova_02@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6106-6041>

Аннотация. Воздействие металлов на живые системы является проблемой глобального масштаба. В последние десятилетия количество тяжёлых металлов, поступающих в окружающую среду в виде промышленных и бытовых отходов, а также в результате техногенных катастроф, увеличилось в десятки раз. Современное загрязнение почти всегда подразумевает наличие в окружающей среде целого комплекса поллютантов, совместное воздействие которых усиливает неблагоприятный эффект на здоровье человека и животных. Несмотря на то, что негативные эффекты влияния каждого металла широко известны, информации о действии смесей тяжёлых металлов на живой организм до сих пор недостаточно. В представленном обзоре систематизированы данные о возможных биологических эффектах смесей тяжёлых металлов. Результаты исследований показывают, что Pb, As, Cd, Hg и Mn являются одними из наиболее токсичных металлов. Данные химические элементы обладают карцино-, иммуно-, эмбрио-/терато-, спермо-, нефро- и нейротоксичностью. Проведён обзор опубликованных исследований в наукометрических базах PubMed, Web of Science и Scopus за период с 2003 года и по настоящее время. На основании выполненного анализа показана значимость исследований в области изучения последствий комбинированного воздействия металлов на живой организм.

Ключевые слова: тяжёлые металлы, комплекс металлов, металломика, микроэлементы, токсичные элементы

Благодарности: работа выполнена в соответствии с планом НИР на 2019-2022 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0526-2022-0011).

Для цитирования: Изучение влияния тяжёлых металлов и их смесей на организм (обзор) / С.В. Нотова, О.В. Маршинская, Т.В. Казакова, А.М. Мифтахова // Животноводство и кормопроизводство. 2022. Т. 105, № 3. С. 19-33. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-105-3-19>

Review article

Study of the effect of heavy metals and their mixtures on the body

Svetlana V Notova¹, Olga V Marshinskaya², Tatyana V Kazakova³, Albina M Miftakhova⁴

¹²³⁴Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

¹snotova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6378-4522>

²m.olja2013@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5611-5128>

³vaisvais13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3717-4533>

⁴miftakhova_02@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6106-6041>

Abstract. The impact of metals on living systems is a global problem. In recent decades, the amount of heavy metals entering the environment in the form of industrial and household waste and as a result of man-made disasters, has increased tenfold. Modern pollution almost always implies the presence

of a whole complex of pollutants in the environment, the combined effect of which increases the adverse effect on human and animal health. Despite the fact that the negative effects of exposure to each metal are widely known, there is still insufficient information about the effects of heavy metal mixtures on a living organism. The presented review systematizes data on the possible biological effects of exposure to mixtures of heavy metals. The research results show that Pb, As, Cd, Hg and Mn are among the most toxic metals. These chemical elements have carcino-, immuno-, embryo-/terato-, sperm-, nephro- and neurotoxicity. We made a review of published studies in the scientometric databases PubMed, Web of Science and Scopus for the period from 2003 to the present. Based on the analysis, the importance of conducting research on the combined effects of metals on a living organism is shown.

Keywords: heavy metals, metal complex, metallomics, trace elements, toxic elements

Acknowledgments: the work was performed in accordance to the plan of research works for 2019-2022 FSBRI FRC BST RAS (No. 0526-2022-0011).

For citation: Notova SV, Marshinskaya OV, Kazakova TV, Miftakhova AM. Study of the influence of heavy metals and their mixtures on the body (review). *Animal Husbandry and Fodder Production*. 2022;105(3):19-33. <https://doi.org/10.33284/2658-3135-105-3-19>

Введение.

В последние годы особое внимание к тяжёлым металлам вызвано новыми данными о влиянии малых доз смесей этих элементов на экосистемы и человека. Согласно данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний, свинец (Pb), мышьяк (As), кадмий (Cd), ртуть (Hg) и марганец (Mn) входят в топ-10 опасных поллютантов окружающей среды (ATSDR, 2019). Одним из механизмов токсического действия тяжёлых металлов (ТМ) может быть антагонистическое взаимодействие с эссенциальными элементами (Moulis JM, 2010). Результатом подобных эффектов является вытеснение металлов из активных центров белков с последующей утратой их биологической активности (Bridges CC and Zalups RK, 2005). Помимо этого, феномен молекулярной мимикрии в антагонизме токсичных и эссенциальных металлов также оказывает существенное влияние на транспорт металлов.

В условиях интенсивного развития промышленности, в результате деятельности предприятий металлургической, химической, топливно-энергетической, перерабатывающей промышленности концентрация данных металлов в почве, воде, воздухе в десятки раз превышает допустимые уровни. В дальнейшем это способствует накоплению тяжёлых металлов в продовольственных и кормовых культурах, которые в конечном итоге вовлекаются в пищевую цепь и попадают в организм животных и человека, оказывая неблагоприятное воздействие на их здоровье (CDC, 2019).

Пагубное влияние, возникающее в результате индивидуального воздействия ТМ широко известно (Zartarian et al., 2017; Boskabady et al., 2018; Djordjevic et al., 2019; Sharma et al., 2019), тем не менее, недостаточно информации о токсичности смесей тяжёлых металлов (Andrade V et al., 2017). Эпидемиологические и экспериментальные данные показали, что смесь ТМ может иметь комбинированные эффекты, которые отличаются от их индивидуальных эффектов (Fiati Kenston SS et al., 2018). Несмотря на большое количество исследований, молекулярная основа многих металлозависимых биохимических процессов до сих пор остаётся неясной (Williams RJP, 2001).

Цель исследования.

Систематизация данных о возможных биологических эффектах воздействия смесей ТМ на организм человека и животных.

Материалы и методы исследования.

Обобщение данных и стратегия электронного поиска проводились в соответствии с международными рекомендациями PRISMA. Проведён обзор опубликованных исследований в наукометрических базах PubMed, Web of Science и Scopus за период с 2003-2022 гг.

Результаты исследования.

Воздействие тяжёлых металлов на живые системы.

Растительные корма для сельскохозяйственных животных, выращенные на загрязнённых тяжёлыми металлами почвах, накапливают в вегетативных частях ТМ. Такой корм, поступая в

организм, например, крупного рогатого скота способствует накоплению аутоантител в крови и молоке коров, и напрямую влияет на качество мясной и молочной продукции. Накопление в организме молочного скота тяжёлых металлов при относительно небольших дозировках сопряжено со снижением их продуктивности и ухудшением здоровья (Гаврилов Ю.А. и др., 2012). У кур-несушек при употреблении кормов с высоким содержанием свинца снижается масса тела и скорость яйцекладки, отмечается ухудшение качества костей. Было установлено, что снесение яиц является для кур потенциальным путём выделения Pb, поскольку концентрация Pb в яичной скорлупе и желтке увеличивалась в несколько раз (Wang S et al., 2021). Употребление животноводческой продукции (мяса, молока, яиц), содержащей относительно низкие дозы ТМ, представляет собой скрытую угрозу для здоровья человека. Это может способствовать развитию заболеваний нервной, сердечно-сосудистой систем, печени и почек (Azevedo BF et al., 2012; Cobbina SJ et al., 2015; Costa M, 2019; Gazwi HS et al., 2020) (табл. 1).

Таблица 1. Токсический механизм действия некоторых тяжёлых металлов
Table 1. Toxic mechanism of action of some heavy metals

Тяжёлый металл / <i>Heavy metal</i>	Органная токсичность / <i>Organ toxicity</i>	Механизм действия / <i>Mechanism of action</i>	Ссылка / <i>Citation</i>
1	2	3	4
Ртуть (Hg) / <i>Hydrargyrum (Hg)</i>	Повреждения ЦНС/ <i>CNS damage</i> Почечная дисфункция / <i>Kidney dysfunction</i> Изъязвление ЖКТ / <i>Ulceration of the gastrointestinal tract</i>	Снижением РНК аквапоринов / <i>Decreased RNA of aquaporins</i> Ингибирование глутатионпероксидазы / <i>Inhibition of glutathione peroxidase</i> Повышенная экспрессия c-fos / <i>Increased expression of c-fos</i>	Cheng JP et al., 2006; Bottino C et al., 2016; Chen R. et al., 2019; Zhang C et al., 2020.
Свинец (Pb) / <i>Plumbum (Pb)</i>	Повреждения ЦНС/ <i>CNS damage</i> Дисфункция лёгких / <i>Lung dysfunction</i> Гематологические изменения (анемия) / <i>Hematological changes (anemia)</i> Повреждение печени / <i>Liver damage</i> Нарушение функций лёгких / <i>Impaired lung function</i> Сердечно-сосудистая дисфункция / <i>Cardiovascular dysfunction</i>	Увеличение воспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6 в ЦНС / <i>Increase in inflammatory cytokines IL-1β, TNF-α and IL-6 in the CNS</i> Повышение сывороточного ET-1 (эндотелин-1), NO (оксид азота) и EPO (эозинофилпероксидаз) / <i>Increase in serum ET-1 (endothelin-1), NO (nitric oxide) and EPO (eosinophil peroxidases)</i> Инактивация δ -ALAD (δ -аминолевулиновой кислоты дегидратазы) и феррохелатазы / <i>Inactivation of δ-ALAD (δ-aminolevulinic acid dehydratase) and ferrochelatase</i>	Struzynska L et al., 2007; Dongre NN et al., 2011; Wang J et al., 2013; Boskabady MH et al., 2016.

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Кадмий (Cd) / <i>Cadmium (Cd)</i>	Дегенеративные заболевания костей / <i>Degenerative bone diseases</i> Дисфункция почек / <i>Kidney dysfunction</i> Повреждение печени / <i>Liver damage</i> Расстройства ЖКТ / <i>Disorders of the gastrointestinal tract</i> Нарушение функций лёгких / <i>Impaired lung function</i> Нарушения метаболизма Zn и Cu / <i>Disorders of Zn and Cu metabolism</i> Рак / <i>Cancer</i>	– Апоптоз / <i>Apoptosis</i> – Эндоплазматический ретикулумный стресс / <i>Endoplasmic reticulum stress</i> Абсорбция Cd почками / <i>Absorption of Cd by kidneys</i> Дисрегуляция гомеостаза Ca, Zn и Fe / <i>Dysregulation of Ca, Zn and Fe homeostasis</i> Низкий уровень сыровоточного ПТГ (паратиреоидный гормон) / <i>Low serum PTH (parathyroid hormone)</i> Генерация АФК (активные формы кислорода) / <i>Generation of ROS (reactive oxygen species)</i>	Schutte R et al., 2008; Pan C et al., 2013; Pi H et al., 2015; Fay MJ et al., 2018; Wang Y. et al., 2018

Таким образом, перенос тяжёлых металлов по пищевой цепи почва-растение-животное-человек оказывает негативное действие на живые организмы. В связи с недостаточным количеством данных в этой области учёные активно продолжают проводить исследования для выявления точных механизмов развития нарушений, возникающих на фоне воздействия смесей тяжёлых металлов.

Выбор экспериментальной модели.

Одним из важных этапов исследования является выбор экспериментальной модели. Естественной биологической моделью для изучения повреждающего воздействия экзогенных химических веществ могут служить лабораторные животные.

В качестве экспериментальной модели учёные выбирают различные биологические объекты, этот выбор зависит во многом от поставленных целей и задач. В металлومике часто используют червей, насекомых, рыб, лабораторных грызунов (Abd-Elhakim YM et al., 2019; Yasutake A et al., 2004; Guerrero-Castilla A et al., 2014; Li X et al., 2019; Richardson JB et al., 2018).

Существуют протоколы исследований оценки токсичного влияния ТМ, а также их смеси с использованием нематод, в частности, *Caenorhabditis elegans* (Pastuhov SV et al., 2017). С помощью биоинформационных подходов была выявлена высокая степень гомологии многих генов нематоды с генами человека. Установлено, что 12 из 17 известных сигнальных путей, среди которых тирозинкиназный, серин-треониновый пути и др., консервативны как у человека, так и у *Caenorhabditis elegans*. Были также составлены карты всех нейронов различных клеточных линий нематоды, что делает данный организм удобным объектом для нейротоксикологических исследований (Гайдай Е.А. и др., 2018).

В качестве моделей для тестирования токсичности металлов используют *Drosophila melanogaster*. Это связано с тем, что многие ортологи генов, связанных с гомеостазом металлов в организме человека, были идентифицированы и охарактеризованы у данного вида мух. Дрозофилы имеют много преимуществ в лабораторных условиях: короткий жизненный цикл, простота в обращении, недорогое обслуживание, а также возможность их разведения в большом количестве (Calap-Quintana P et al., 2017).

Достаточно часто в качестве экспериментальных моделей используют рыб, например, радужную форель, морского окуня, однако в исследованиях последних десятилетий наибольшей популярностью пользуются трансгенные рыбки Данио, у которых определённые популяции нейронов помечены флуоресцентными метками для визуализации нормальных и патологических процессов развития нервной системы *in vivo* при воздействии ТМ (Green AJ and Planchart A, 2018).

Однако, несмотря на удобство использования выше представленных организмов, важно отметить тот факт, что воздействие ТМ на организм человека приводит к изменениям, которые носят широкий и сложный характер, включающий нарушения интеллекта, эмоциональной сферы, движения, координации и т. д. Многие из этих расстройств можно воспроизвести только на лабораторных грызунах (мыши, крысы, кролики). Наиболее удобны для изучения эффектов воздействия ТМ крысы вследствие однородности признаков, хорошей плодовитости и простоте в уходе.

Для исследований подходят крысы породы Спрег-Доули (Sprague Dawley) или Вистар (Wistar), масса тела которых составляет 165-250 грамм. В работе используют как самок, так и самцов. Для токсикологических исследований чаще выбирают самцов, поскольку анализ литературных данных показывает, что они более подвержены воздействию ТМ по сравнению с самками (Danadevi K et al., 2003; Figa-Talamanca I et al., 2000; Orr TE et al., 1992). Ещё одна причина не задействовать самок животных заключается в наличии гормональных колебаний во время репродуктивного цикла, в то время как самцы имеют более стабильный гормональный фон (Riaz MA et al., 2020). Однако при изучении воздействия ТМ на развитие нервной системы и их влияния на биохимические процессы в эмбриональный период развития наибольший интерес представляют беременные самки крыс (Betharia S and Maher TJ, 2012).

Последствия воздействия смесей тяжёлых металлов в эксперименте.

Существующие экспериментальные модели не являются стандартизированными, поэтому отличаются у разных исследователей. Основные факторы, которые влияют на результат исследования, – выбор смеси ТМ и способ введения данной смеси. Анализ современных литературных данных позволил выявить встречающиеся варианты дозирования смеси ТМ в эксперименте, а также эффекты их воздействия (табл. 2).

Таблица 2. Эффекты влияния различных вариантов дозирования тяжёлых металлов

Table 2. Effects of the influence of various heavy metal dosing options

Авторы / <i>Citation</i>	Способ введения ТМ / <i>Method of exposure to heavy metals</i>	Вводимые металлы (доза) / <i>Heavy metals administration (dose)</i>	Полученные результаты / <i>Obtained results</i>
1	2	3	4
Orr SE et al., 2020	Внутривенно / <i>IV</i>	Hg (0,5 мкмоль кг ⁻¹ и 2,5 мкмоль кг ⁻¹) / <i>Hg (0,5 / Hg (0.5 μmol kg⁻¹ and 2.5 μmol kg⁻¹)</i>	Образуют большие комплексы Hg-Se; оказывают меньшее токсическое воздействие, чем другие виды Hg / <i>Form large Hg-Se complexes; have less toxic effects than other types of Hg</i>
Riaz MA et al., 2020	Внутрибрюшинно / <i>Intraperitoneally</i>	Cd (5 мг/кг) / <i>Cd (5 mg/kg)</i> Pb (20 мг/кг) / <i>Pb (20 mg/kg)</i> Mn (20 мг/кг) / <i>Mn (20 mg/kg)</i>	Ткани внутренних органов подверглись дегенерации и некрозу / <i>The tissues of the internal organs underwent degeneration and necrosis</i>
	Перорально / <i>oral</i>	As (60 мг/л) / <i>As (60 mg/l)</i>	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Oladipo OO et al., 2016	Перорально / <i>oral</i>	Pb (1,4 мг/кг) / <i>Pb (1,4 mg/kg)</i> Cd (0,01 мг/кг) / <i>Cd (0,01 mg/kg)</i> Mn (0,14 мг/кг) / <i>Mn (0,14 mg/kg)</i>	Дегенеративные изменения посредством индукции окислительного стресса / <i>Degenerative changes through the induction of oxidative stress</i>
Саптарова Л.М. и др., 2017	Внутрижелудочно / <i>Intragastric</i>	Cu, Zn, Co, Cd, Fe, Mn (60 мг на 100 г массы) / <i>Cu, Zn, Co, Cd, Fe, Mn (60 mg per 100 g of mass)</i>	Вызывают активацию моноцитарно-макрофагальной системы, происходят перекисные процессы в мембранах клеток / <i>Cause activation of the monocyte-macrophage system, peroxide processes occur in cell membranes</i>
Zhou F et al., 2019	С питьевой водой / <i>With drinking water</i>	Hg (0,15 мг/л) / <i>Hg (0,15 mg/l)</i> Pb (25 мг/л) / <i>Pb (25 mg/l)</i> Cd (7,5 мг/л) / <i>Cd (7,5 mg/l)</i>	Происходят гистопатологические изменения в головном мозге, печени, почках и яичках / <i>Histopathological changes occur in the brain, liver, kidneys and testicles</i>

Особое внимание уделяется изучению влияния ТМ на работу нервной системы. Воздействие ТМ приводит к развитию нейротоксических эффектов, которые включают в себя спектр биохимических, морфологических, поведенческих и физиологических аномалий, продолжительность которых может быть переменной или постоянной. В зависимости от тяжести некоторые из этих аномалий могут иметь опасные для жизни последствия, приводящие к снижению качества жизни (Abadin H et al., 2007; Dhatrak SV and Nandi SS, 2009; Faroon O et al., 2012; Williams M et al., 2012).

В 2017 году Andrade V с соавторами показал, что совместное воздействие Pb, Hg, As, Mn может изменять холинергическую систему и двигательную активность, за счёт усиления токсического действия данных металлов посредством их синергетического взаимодействия. Данные обстоятельства указывают на повышенный риск действия смеси ТМ для здоровья, как человека, так и животных (Andrade V et al., 2017; Papp A et al., 2006). Похожие исследования проводили учёные из Нигерии, где было показано пероральное влияние на организм крыс солей Pb (1,4 мг/кг), Cd (0,01 мг/кг), Mn (0,14 мг/кг), а также их комбинации (Pb+Cd+Mn) в течение 15 недель. Хроническое воздействие металлов значительно увеличивало концентрацию глобулина в сыворотке крови и снижало соотношение альбумина к глобулину по сравнению с контрольной группой. Было показано, что длительное совместное воздействие Pb, Cd и Mn ухудшает функции печени и почек, вызывает дегенеративные изменения посредством индукции окислительного стресса и подчеркивает важность изучения токсикантов в их комбинации (Oladipo OO et al., 2016).

Российские учёные из республики Башкортостан оценивали содержание тяжёлых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой. С помощью внутрижелудочного зонда животные опытных групп на протяжении от одного до трёх месяцев ежедневно получали раствор крахмала с порошком медно-цинковой колчеданной руды в дозе 60 мг/100 г массы тела животного. Результаты данного исследования показали, что иммунная система слизистой оболочки тонкого кишечника воспринимает неорганические соединения тяжёлых металлов как гаптены, которые вызывают активацию моноцитарно-макрофагальной системы, в результате чего происходит незавершённый фагоцитоз, индуцирующий в свою очередь перекисные процессы в мембранах клеток, заканчивающиеся их гибелью (Саптарова Л.М. и др., 2017).

Группа учёных из Пакистана занималась изучением воздействия ТМ на крыс больных сахарным диабетом. В течение 30 дней животные получали Pb, Mn и Cd, которые вводились внутрибрюшинно, в то время как As вводили перорально через питьевую воду. Результаты проведённого исследования показали, что ткани внутренних органов (сердце, почки, печень, поджелудочная железа и селезёнка) как больных, так и здоровых грызунов подверглись дегенерации и некрозу. Однако было установлено, что крысы с диабетом были более склонны к повреждению органов, вызванному смесью металлов, по сравнению с крысами, не страдающими диабетом (Riaz MA et al., 2020). Данные наблюдения очень актуальны, так как причинно-следственные связи развития ряда заболеваний, связанных с углеводным и липидным обменами, а также сопутствующих с ними осложнений остаются противоречивыми. Именно проведение экспериментальных исследований на моделях животных позволяет оценить уровни воздействия, ниже которых развитие заболевания маловероятно; выявить механизмы, на которые могут быть нацелены алгоритмы скрининга; разработать экологические нормы контроля потенциальных источников загрязнения ТМ или терапевтических методов лечения вызванных патологий (Planchart A et al., 2018).

Не меньший интерес вызывает изучение пренатального и лактационного воздействия смесей Pb, Cd и Hg. Коллективом учёных из Китайского университета было проведено исследование, в котором беременным крысам давали питьевую воду, содержащую ТМ в различных концентрациях (Pb – от 25 до 250 мг/л, Cd – от 7,5 до 75 мг/л и Hg – от 0,15 до 1,5 мг/л). Данное воздействие происходило на протяжении всей беременности и лактации. Результаты исследования показали гистопатологические изменения в головном мозге, печени, почках и яичках. Нейроповеденческое тестирование показало, что воздействие смесью металлов вызывает дозозависимые нарушения в обучении и памяти, а также сенсорном восприятии (Zhou F et al., 2019).

Методы оценки поведения животных.

Оценка поведенческих реакций животных является неотъемлемой частью исследований, связанных с пониманием воздействия ТМ и позволяет обнаружить нарушения функционирования нервной системы, работы мозга, ряда психологических заболеваний, токсикологии и общего воздействия на живой организм (Нотова С.В. и др., 2018). В исследованиях используют различные поведенческие тесты, чаще других в своих работах учёные использовали водный лабиринт Морриса (Morris water maze) и открытое поле (ОП; Open field test), а также приподнятый крестообразный лабиринт, чёрно-белую камеру и трёхкамерный социальный тест. Установки «открытое поле» и «чёрно-белая камера» входят в перечень приборов для выполнения психофармакологических тестов согласно приказу Минздрава России № 281 от 30.04.2013. С помощью данных тестов можно оценить выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, включая уровень эмоционально-поведенческой активности, когнитивное и исследовательское поведение, исследовать такие заболевания, как аутизм, болезнь Альцгеймера и т. д. Данные методики являются информативными и позволяющими адекватно оценивать нейротропные эффекты повреждающих факторов, в частности ТМ, что многократно отмечалось в ряде научных работ (Andrade V et al., 2017; Betharia S and Maher TJ, 2012; Fiati Kenston SS et al., 2018).

Заключение.

Анализ современных литературных данных показал, что проблема токсичности металлов становится ещё более актуальной в современных реалиях из-за их комплексного воздействия на живые системы. Тяжёлые металлы являются токсикантами, которые вызывают множественные повреждения различных органов даже при низких уровнях воздействия. Результаты исследований показывают, что Pb, As, Cd, Hg и Mn являются одними из наиболее токсичных металлов, негативно влияющих на организм человека и животных. Данные химические элементы поражают жизненно важные органы, обладают карцино-, иммуно-, эмбрио-/терато-, спермо-, нефро- и нейротоксичностью.

Таким образом, представленный обзор показал необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения комбинированных эффектов металлов при их хроническом воздействии низких доз на организм.

Список источников

1. *Caenorhabditis elegans* как модельный объект для биомедицинских исследований / Е.А. Гайдай, А.А. Матичин, Д.С. Гайдай, М.Н. Макарова // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 4. С. 15-25. [Gajdaj EA, Matichin AA, Gajdaj DS, Makarova MN. *Caenorhabditis elegans* as a model object for biomedical studies. Laboratory Animals for Science. 2018;4:15-25. (In Russ.)].
2. Гаврилов Ю.А., Гаврилова Г.А., Сокольникова Т.А. Некоторые экологические аспекты аутоиммунной патологии у крупного рогатого скота // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2012. № 1(87). С. 24-27. [Gavrilov YuA, Gavrilova GA, Sokolnikova TA. Nekotorye jekologicheskie aspekty autoimmunnoj patologii u krupnogo rogatogo skota. Bulletin of Altai State Agricultural University. 2012;1(87):24-27. (In Russ.)].
3. Накопление тяжёлых металлов в печени крыс в процессе хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой / Л.М. Саптарова, Ф.Х. Камилов, О.А. Князева, Э.Н. Когина // Вестник Башкирского университета. 2017. Т. 22. № 1. С. 90-92. [Saptarova LM, Kamilov Kh, Knyazeva OA, Kogina EN. Accumulation of heavy metals in liver of rats in the process of chronic intoxication by copper-zinc sulfide ore. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2017;22(1):90-92. (In Russ.)].
4. Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Современные методы и оборудование для оценки поведения лабораторных животных (обзор) // Животноводство и кормопроизводство. 2018. Т. 101. № 1. С. 106-115. [Notova SV, Kazakova TV, Marshanskaya OV. Modern methods and equipment for assessing the behavior of laboratory animals (review). Animal Husbandry and Fodder Production. 2018;101(1):106-115. (In Russ.)].
5. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, Citra M, Quinones A, Bosch SJ, Swarts SG. Toxicological Profile for Lead. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007:581 p.
6. Abd-Elhakim YM, El Bohi KM, El Sharkawy NI, Ghali MA, Haseeb S. The impacts of individual and combined exposure to cadmium and lead on intraocular pressure, electroretinography, and residual changes in the rabbit eyes. Environ Sci Pollut Res Int. 2019;26(32):33321-33328. doi: 10.1007/s11356-019-06446-7
7. Andrade V, Mateus ML, Batoréu MC, Aschner M, Dos Santos AM. Toxic mechanisms underlying motor activity changes induced by a mixture of lead, arsenic and manganese. EC Pharmacol Toxicol. 2017;3(2):31-42.
8. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). [Internet] Substance Priority List. 2019. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html> (cited 2022 Aug 05).
9. Azevedo BF, Furieri LB, Peçanha FM, Wiggers GA, Vassallo FP, Simões RM, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. J Biomed. Biotechnol. 2012;2012:949048. doi: 10.1155/2012/949048
10. Betharia S, Maher TJ. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats. Neurotoxicology. 2012;33(5):1117-27. doi: 10.1016/j.neuro.2012.06.002
11. Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Shakeri F, Farshbaf A, Boskabady MH. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. Environ Int. 2018;120:404-420. doi: 10.1016/j.envint.2018.08.013
12. Boskabady MH, Tabatabai SA, Farkhondeh T. Inhaled lead affects lung pathology and inflammation in sensitized and control guinea pigs. Environ Toxicol. 2016;31(4):452-460. doi: 10.1002/tox.22058

13. Bottino C, Vázquez M, Devesa V, Laforenza U. Impaired aquaporins expression in the gastrointestinal tract of rat after mercury exposure. *J Appl Toxicol.* 2016;36(1):113-120. doi: 10.1002/jat.3151
14. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2005;204(3):274-308. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.007
15. Calap-Quintana P, González-Fernández J, Sebastián-Ortega N, Llorens JV, Molto MD. *Drosophila melanogaster* models of metal-related human diseases and metal toxicity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1456. doi: 10.3390/ijms18071456
16. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables. 2019;1:866 p. doi: 10.15620/cdc75822
17. Chen R, Xu Y, Xu C, Shu Y, Ma S, Lu C, Mo X. Associations between mercury exposure and the risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in US adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(30):31384-31391. doi: 10.1007/s11356-019-06224-5
18. Cheng JP, Wang WH, Jia JP, Zheng M, Shi W, Lin XY. Expression of c-fos in rat brain as a prelude marker of central nervous system injury in response to methylmercury-stimulation. *Biomed Environ Sci.* 2006;19(1):67-72.
19. Cobbina SJ, Chen Y, Zhou Z, Wu X, Zhao T, Zhang Z, Feng W, Wang W, Li Q, Wu X, Yang L. Toxicity assessment due to sub-chronic exposure to individual and mixtures of four toxic heavy metals. *J Hazard Mater.* 2015;294:109-120. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.03.057
20. Costa M. Review of arsenic toxicity, speciation and polyadenylation of canonical histones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;375:1-4. doi: 10.1016/j.taap.2019.05.006
21. Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. *Reprod Toxicol.* 2003;17(4):451-456. doi: 10.1016/s0890-6238(03)00040-6
22. Dhatrik SV, Nandi SS. Risk assessment of chronic poisoning among Indian metallic miners. *Indian J Occup Environ Med.* 2009;13(2):60-64. doi: 10.4103/0019-5278.55121
23. Djordjevic VR, Wallace DR, Schweitzer A, Boricic N, Knezevic D, Matic S, Grubor N, Kerk-
ez M, Radenkovic D, Bulat Z, Antonijevic B, Matovic V, Buha A. Environmental cadmium exposure and pancreatic cancer: Evidence from case control, animal and in vitro studies. *Environ Int.* 2019;128:353-361. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.048
24. Dongre NN, Suryakar AN, Patil AJ, Ambekar JG, Rathi DB. Biochemical effects of lead exposure on systolic & diastolic blood pressure, heme biosynthesis and hematological parameters in automobile workers of north karnataka (India). *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(4):400-406. doi: 10.1007/s12291-011-0159-6
25. Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, Rudisill C. Toxicological profile for cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012:430 p.
26. Fay MJ, Alt LAC, Ryba D, Salamah R, Peach R, Papaeliou A, Zawadzka S, Weiss A, Patel N, Rahman A, Stubbs-Russell Z, Lamar PC, Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium Nephrotoxicity is associated with altered microRNA expression in the rat renal cortex. *Toxics.* 2018;6(1):16. doi: 10.3390/toxics6010016
27. Fiati Kenston SS, Su H, Li Z, Kong L, Wang Y, Song X, Gu Y, Barber T, Aldinger J, Hua Q, Li Z, Ding M, Zhao J, Lin X. The systemic toxicity of heavy metal mixtures in rats. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(3):396-407. doi: 10.1039/c7tx00260b
28. Figà-Talamanca I, Petrelli G, Tropeano R, Papa G, Boccia G. Fertility of male workers of the Italian mint. *Reprod Toxicol.* 2000;14(4):325-330. doi: 10.1016/s0890-6238(00)00083-6
29. Gazwi HSS, Yassien EE, Hassan HM. Mitigation of lead neurotoxicity by the ethanolic extract of *Laurus* leaf in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;192:110297. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110297
30. Green AJ, Planchart A. The neurological toxicity of heavy metals: a fish perspective. *Comp Biochem Physiol Part C: Toxicol Pharmacol.* 2018;208:12-19. doi: 10.1016/j.cbpc.2017.11.008
31. Guerrero-Castilla A, Olivero-Verbel J, Marrugo-Negrete J. Heavy metals in wild house mice from coal-mining areas of Colombia and expression of genes related to oxidative

stress, DNA damage and exposure to metals. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014;762:24-29. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.12.005

32. Li X, Brejnrod AD, Ernst M, Rykær M, Herschend J, Olsen NMC, Dorrestein PC, Rensing C, Sørensen SJ. Heavy metal exposure causes changes in the metabolic health-associated gut microbiome and metabolites. *Environ Int*. 2019;126:454-467. doi: 10.1016/j.envint.2019.02.048

33. Moulis JM. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. *Biomaterials*. 2010;23(5):877-896. doi: 10.1007/s10534-010-9336-y

34. Oladipo OO, Ayo JO, Ambali SF, Mohammed B. Evaluation of hepatorenal impairments in Wistar rats coexposed to low-dose lead, cadmium and manganese: insights into oxidative stress mechanism. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26(9):674-684. doi: 10.1080/15376516.2016.1223242

35. Orr SE, George HS, Barnes MC, Mathis TN, Joshee L, Barkin J, Kiefer AM, Seney CS, Bridges CC. Co-administration of selenium with inorganic mercury alters the disposition of mercuric ions in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2020;195(1):187-195. doi: 10.1007/s12011-019-01835-y

36. Orr TE, Mann DR. Role of glucocorticoids in the stress-induced suppression of testicular steroidogenesis in adult male rats. *Horm Behav*. 1992;26(3):350-363. doi: 10.1016/0018-506x(92)90005-g

37. Pan C, Liu HD, Gong Z, Yu X, Hou XB, Xie DD, Zhu XB, Li HW, Tang JY, Xu YF, Yu JQ, Zhang LY, Fang H, Xiao KH, Chen YG, Wang JY, Pang Q, Chen W, Sun JP. Cadmium is a potent inhibitor of PPM phosphatases and targets the M1 binding site. *Sci Rep*. 2013;3:2333. doi: 10.1038/srep02333

38. Papp A, Pecze L, Szabó A, Vezér T. Effects on the central and peripheral nervous activity in rats elicited by acute administration of lead, mercury and manganese, and their combinations. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):374-380. doi: 10.1002/jat.1152

39. Pastuhov SI, Shimizu T, Hisamoto N. Heavy metal stress assay of *Caenorhabditis elegans*. *Bio Protoc*. 2017;7(11):e2312. doi: 10.21769/BioProtoc.2312

40. Pi H, Xu S, Reiter RJ, Guo P, Zhang L, Li Y, Li M, Cao Z, Tian L, Xie J, Zhang R, He M, Lu Y, Liu C, Duan W, Yu Z, Zhou Z. SIRT3-SOD2-mROS-dependent autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and salvage by melatonin. *Autophagy*. 2015;11(7):1037-1051. doi: 10.1080/15548627.2015.1052208

41. Planchart A, Green A, Hoyo C, Mattingly CJ. Heavy metal exposure and metabolic syndrome: evidence from human and model system studies. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(1):110-124. doi: 10.1007/s40572-018-0182-3

42. Riaz MA, Nisa ZU, Anjum MS, Butt H, Mehmood A, Riaz A, Akhtar ABT. Assessment of metals induced histopathological and gene expression changes in different organs of non-diabetic and diabetic rats. *Sci Rep*. 2020;10(1):5897. doi: 10.1038/s41598-020-62807-0

43. Richardson JB, Dancy BCR, Horton CL, Lee YS, Madejczyk MS, Xu ZZ, Ackermann G, Humphrey G, Palacios G, Knight R, Lewis JA. Exposure to toxic metals triggers unique responses from the rat gut microbiota. *Sci Rep*. 2018;8(1):6578. doi: 10.1038/s41598-018-24931-w

44. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect*. 2008;116(6):777-783. doi: 10.1289/ehp.11167

45. Sharma BM, Sáňka O, Kalina J, Scherlinger M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environ Int*. 2019;125:300-319. doi: 10.1016/j.envint.2018.12.016

46. Struzynska L, Dabrowska-Bouta B, Koza K, Sulkowski G. Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicol Sci*. 2007;95(1):156-162. doi: 10.1093/toxsci/kfl134

47. Wang J, Zhu H, Yang Z, Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(4):395-398. doi: 10.4103/0253-7613.115015

48. Wang S, Li Q, Gao Y, Zhou Z, Li Z. Influences of lead exposure on its accumulation in organs, meat, eggs and bone during laying period of hens. *Poult Sci*. 2021;100(8):101249. doi: 10.1016/j.psj.2021.101249

49. Wang Y, Mandal AK, Son YO, Pratheeshkumar P, Wise JTF, Wang L, Zhang Z, Shi X, Chen Z. Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;353:23-30. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.003
50. Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, Garey JD, Zaccaria K, Citra M. *Toxicological Profile for Manganese.* Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012:506 p.
51. Williams RJP. Chemical selection of elements by cells. *Coordination Chemistry Reviews.* 2001;216-217:583-595. doi: 10.1016/S0010-8545(00)00398-2
52. Yasutake A, Sawada M, Shimada A, Satoh M, Tohyama C. Mercury accumulation and its distribution to metallothionein in mouse brain after sub-chronic pulse exposure to mercury vapor. *Arch Toxicol.* 2004;78(9):489-495. doi: 10.1007/s00204-004-0572-1
53. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, Brown J. Children's lead exposure: a multimedia modeling analysis to guide public health decision-making. *Environ Health Perspect.* 2017;125(9):097009. doi: 10.1289/EHP1605
54. Zhang C, Gan C, Ding L, Xiong M, Zhang A, Li P. Maternal inorganic mercury exposure and renal effects in the Wanshan mercury mining area, southwest China. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;189:109987. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109987
55. Zhou F, Yin G, Gao Y, Liu D, Xie J, Ouyang L, Fan Y, Yu H, Zha Z, Wang K, Shao L, Feng C, Fan G. Toxicity assessment due to prenatal and lactational exposure to lead, cadmium and mercury mixtures. *Environ Int.* 2019;133(Pt B):105192. doi: 10.1016/j.envint.2019.105192

References

1. Gajdaj EA, Matichin AA, Gajdaj DS, Makarova MN. *Caenorhabditis elegans* as a model object for biomedical studies. *Laboratory Animals for Science.* 2018;4:15-25.
2. Gavrilov YuA, Gavrilova GA, Sokolnikova TA. Some ecological aspects of autoimmune pathology in cattle. *Bulletin of Altai State Agricultural University.* 2012;1(87):24-27.
3. Saptarova LM, Kamilov Kh, Knyazeva OA, Kogina EN. Accumulation of heavy metals in liver of rats in the process of chronic intoxication by copper-zinc sulfide ore. *Bulletin of the Bashkir University.* 2017;22(1):90-92.
4. Notova SV, Kazakova TV, Marshanskaya OV. Modern methods and equipment for assessing the behavior of laboratory animals (review). *Animal Husbandry and Fodder Production.* 2018;101(1):106-115.
5. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Lladós F, Diamond G, Sage G, Citra M, Quinones A, Bosch SJ, Swarts SG. *Toxicological Profile for Lead.* Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007:581 p.
6. Abd-Elhakim YM, El Bohi KM, El Sharkawy NI, Ghali MA, Haseeb S. The impacts of individual and combined exposure to cadmium and lead on intraocular pressure, electroretinography, and residual changes in the rabbit eyes. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(32):33321-33328. doi: 10.1007/s11356-019-06446-7
7. Andrade V, Mateus ML, Batoréu MC, Aschner M, Dos Santos AM. Toxic mechanisms underlying motor activity changes induced by a mixture of lead, arsenic and manganese. *EC Pharmacol Toxicol.* 2017;3(2):31-42.
8. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). [Internet] Substance Priority List. 2019. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html> (cited 2022 Aug 05).
9. Azevedo BF, Furieri LB, Peçanha FM, Wiggers GA, Vassallo FP, Simões RM, et al. Toxic effects of mercury on the cardiovascular and central nervous systems. *J Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:949048. doi: 10.1155/2012/949048
10. Betharia S, Maher TJ. Neurobehavioral effects of lead and manganese individually and in combination in developmentally exposed rats. *Neurotoxicology.* 2012;33(5):1117-27. doi: 10.1016/j.neuro.2012.06.002

11. Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Shakeri F, Farshbaf A, Boskabady MH. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environ Int.* 2018;120:404-420. doi: 10.1016/j.envint.2018.08.013
12. Boskabady MH, Tabatabai SA, Farkhondeh T. Inhaled lead affects lung pathology and inflammation in sensitized and control guinea pigs. *Environ Toxicol.* 2016;31(4):452-460. doi: 10.1002/tox.22058
13. Bottino C, Vázquez M, Devesa V, Laforenza U. Impaired aquaporins expression in the gastrointestinal tract of rat after mercury exposure. *J Appl Toxicol.* 2016;36(1):113-120. doi: 10.1002/jat.3151
14. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2005;204(3):274-308. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.007
15. Calap-Quintana P, González-Fernández J, Sebastián-Ortega N, Llorens JV, Molto MD. *Drosophila melanogaster* models of metal-related human diseases and metal toxicity. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1456. doi: 10.3390/ijms18071456
16. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables. 2019;1:866 p. doi: 10.15620/cdc75822
17. Chen R, Xu Y, Xu C, Shu Y, Ma S, Lu C, Mo X. Associations between mercury exposure and the risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in US adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(30):31384-31391. doi: 10.1007/s11356-019-06224-5
18. Cheng JP, Wang WH, Jia JP, Zheng M, Shi W, Lin XY. Expression of c-fos in rat brain as a prelude marker of central nervous system injury in response to methylmercury-stimulation. *Biomed Environ Sci.* 2006;19(1):67-72.
19. Cobbina SJ, Chen Y, Zhou Z, Wu X, Zhao T, Zhang Z, Feng W, Wang W, Li Q, Wu X, Yang L. Toxicity assessment due to sub-chronic exposure to individual and mixtures of four toxic heavy metals. *J Hazard Mater.* 2015;294:109-120. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.03.057
20. Costa M. Review of arsenic toxicity, speciation and polyadenylation of canonical histones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;375:1-4. doi: 10.1016/j.taap.2019.05.006
21. Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. *Reprod Toxicol.* 2003;17(4):451-456. doi: 10.1016/s0890-6238(03)00040-6
22. Dhatrik SV, Nandi SS. Risk assessment of chronic poisoning among Indian metallic miners. *Indian J Occup Environ Med.* 2009;13(2):60-64. doi: 10.4103/0019-5278.55121
23. Djordjevic VR, Wallace DR, Schweitzer A, Boricic N, Knezevic D, Matic S, Grubor N, Kerk-
ez M, Radenkovic D, Bulat Z, Antonijevic B, Matovic V, Buha A. Environmental cadmium exposure and pancreatic cancer: Evidence from case control, animal and in vitro studies. *Environ Int.* 2019;128:353-361. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.048
24. Dongre NN, Suryakar AN, Patil AJ, Ambekar JG, Rathi DB. Biochemical effects of lead exposure on systolic & diastolic blood pressure, heme biosynthesis and hematological parameters in automobile workers of north karnataka (India). *Indian J Clin Biochem.* 2011;26(4):400-406. doi: 10.1007/s12291-011-0159-6
25. Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, Rudisill C. Toxicological profile for cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012:430 p.
26. Fay MJ, Alt LAC, Ryba D, Salamah R, Peach R, Papaeliou A, Zawadzka S, Weiss A, Patel N, Rahman A, Stubbs-Russell Z, Lamar PC, Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium Nephrotoxicity is associated with altered microRNA expression in the rat renal cortex. *Toxics.* 2018;6(1):16. doi: 10.3390/toxics6010016
27. Fiati Kenston SS, Su H, Li Z, Kong L, Wang Y, Song X, Gu Y, Barber T, Aldinger J, Hua Q, Li Z, Ding M, Zhao J, Lin X. The systemic toxicity of heavy metal mixtures in rats. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(3):396-407. doi: 10.1039/c7tx00260b

28. Figà-Talamanca I, Petrelli G, Tropeano R, Papa G, Boccia G. Fertility of male workers of the Italian mint. *Reprod Toxicol.* 2000;14(4):325-330. doi: 10.1016/s0890-6238(00)00083-6
29. Gazwi HSS, Yassien EE, Hassan HM. Mitigation of lead neurotoxicity by the ethanolic extract of *Laurus* leaf in rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;192:110297. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110297
30. Green AJ, Planchart A. The neurological toxicity of heavy metals: a fish perspective. *Comp Biochem Physiol Part C: Toxicol Pharmacol.* 2018;208:12-19. doi: 10.1016/j.cbpc.2017.11.008
31. Guerrero-Castilla A, Olivero-Verbel J, Marrugo-Negrete J. Heavy metals in wild house mice from coal-mining areas of Colombia and expression of genes related to oxidative stress, DNA damage and exposure to metals. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014;762:24-29. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.12.005
32. Li X, Brejnrod AD, Ernst M, Rykær M, Herschend J, Olsen NMC, Dorrestein PC, Rensing C, Sørensen SJ. Heavy metal exposure causes changes in the metabolic health-associated gut microbiome and metabolites. *Environ Int.* 2019;126:454-467. doi: 10.1016/j.envint.2019.02.048
33. Moulis JM. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. *Biometals.* 2010;23(5):877-896. doi: 10.1007/s10534-010-9336-y
34. Oladipo OO, Ayo JO, Ambali SF, Mohammed B. Evaluation of hepatorenal impairments in Wistar rats coexposed to low-dose lead, cadmium and manganese: insights into oxidative stress mechanism. *Toxicol Mech Methods.* 2016;26(9):674-684. doi: 10.1080/15376516.2016.1223242
35. Orr SE, George HS, Barnes MC, Mathis TN, Joshee L, Barkin J, Kiefer AM, Seney CS, Bridges CC. Co-administration of selenium with inorganic mercury alters the disposition of mercuric ions in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2020;195(1):187-195. doi: 10.1007/s12011-019-01835-y
36. Orr TE, Mann DR. Role of glucocorticoids in the stress-induced suppression of testicular steroidogenesis in adult male rats. *Horm Behav.* 1992;26(3):350-363. doi: 10.1016/0018-506x(92)90005-g
37. Pan C, Liu HD, Gong Z, Yu X, Hou XB, Xie DD, Zhu XB, Li HW, Tang JY, Xu YF, Yu JQ, Zhang LY, Fang H, Xiao KH, Chen YG, Wang JY, Pang Q, Chen W, Sun JP. Cadmium is a potent inhibitor of PPM phosphatases and targets the M1 binding site. *Sci Rep.* 2013;3:2333. doi: 10.1038/srep02333
38. Papp A, Pecze L, Szabó A, Vezér T. Effects on the central and peripheral nervous activity in rats elicited by acute administration of lead, mercury and manganese, and their combinations. *J Appl Toxicol.* 2006;26(4):374-380. doi: 10.1002/jat.1152
39. Pastuhov SI, Shimizu T, Hisamoto N. Heavy metal stress assay of *Caenorhabditis elegans*. *Bio Protoc.* 2017;7(11):e2312. doi: 10.21769/BioProtoc.2312
40. Pi H, Xu S, Reiter RJ, Guo P, Zhang L, Li Y, Li M, Cao Z, Tian L, Xie J, Zhang R, He M, Lu Y, Liu C, Duan W, Yu Z, Zhou Z. SIRT3-SOD2-mROS-dependent autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and salvage by melatonin. *Autophagy.* 2015;11(7):1037-1051. doi: 10.1080/15548627.2015.1052208
41. Planchart A, Green A, Hoyo C, Mattingly CJ. Heavy metal exposure and metabolic syndrome: evidence from human and model system studies. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5(1):110-124. doi: 10.1007/s40572-018-0182-3
42. Riaz MA, Nisa ZU, Anjum MS, Butt H, Mehmood A, Riaz A, Akhtar ABT. Assessment of metals induced histopathological and gene expression changes in different organs of non-diabetic and diabetic rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):5897. doi: 10.1038/s41598-020-62807-0
43. Richardson JB, Dancy BCR, Horton CL, Lee YS, Madejczyk MS, Xu ZZ, Ackermann G, Humphrey G, Palacios G, Knight R, Lewis JA. Exposure to toxic metals triggers unique responses from the rat gut microbiota. *Sci Rep.* 2018;8(1):6578. doi: 10.1038/s41598-018-24931-w
44. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. *Environ Health Perspect.* 2008;116(6):777-783. doi: 10.1289/ehp.11167

45. Sharma BM, Sáňka O, Kalina J, Scherlinger M. An overview of worldwide and regional time trends in total mercury levels in human blood and breast milk from 1966 to 2015 and their associations with health effects. *Environ Int.* 2019;125:300-319. doi: 10.1016/j.envint.2018.12.016
46. Struzynska L, Dabrowska-Bouta B, Koza K, Sulkowski G. Inflammation-like glial response in lead-exposed immature rat brain. *Toxicol Sci.* 2007;95(1):156-162. doi: 10.1093/toxsci/kfl134
47. Wang J, Zhu H, Yang Z, Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(4):395-398. doi: 10.4103/0253-7613.115015
48. Wang S, Li Q, Gao Y, Zhou Z, Li Z. Influences of lead exposure on its accumulation in organs, meat, eggs and bone during laying period of hens. *Poult Sci.* 2021;100(8):101249. doi: 10.1016/j.psj.2021.101249
49. Wang Y, Mandal AK, Son YO, Pratheeshkumar P, Wise JTF, Wang L, Zhang Z, Shi X, Chen Z. Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018;353:23-30. doi: 10.1016/j.taap.2018.06.003
50. Williams M, Todd GD, Roney N, Crawford J, Coles C, McClure PR, Garey JD, Zaccaria K, Citra M. Toxicological Profile for Manganese. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012:506 p.
51. Williams RJP. Chemical selection of elements by cells. *Coordination Chemistry Reviews.* 2001;216-217:583-595. doi: 10.1016/S0010-8545(00)00398-2
52. Yasutake A, Sawada M, Shimada A, Satoh M, Tohyama C. Mercury accumulation and its distribution to metallothionein in mouse brain after sub-chronic pulse exposure to mercury vapor. *Arch Toxicol.* 2004;78(9):489-495. doi: 10.1007/s00204-004-0572-1
53. Zartarian V, Xue J, Tornero-Velez R, Brown J. Children's lead exposure: a multimedia modeling analysis to guide public health decision-making. *Environ Health Perspect.* 2017;125(9):097009. doi: 10.1289/EHP1605
54. Zhang C, Gan C, Ding L, Xiong M, Zhang A, Li P. Maternal inorganic mercury exposure and renal effects in the Wanshan mercury mining area, southwest China. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;189:109987. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109987
55. Zhou F, Yin G, Gao Y, Liu D, Xie J, Ouyang L, Fan Y, Yu H, Zha Z, Wang K, Shao L, Feng C, Fan G. Toxicity assessment due to prenatal and lactational exposure to lead, cadmium and mercury mixtures. *Environ Int.* 2019;133(Pt B):105192. doi: 10.1016/j.envint.2019.105192

Информация об авторах:

Светлана Викторовна Нотова, доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29.

Ольга Владимировна Маршинская, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук; 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29.

Татьяна Витальевна Казакова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук; 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29.

Альбина Маратовна Мифтахова, лаборант-исследователь лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук; 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, 29.

Information about authors:

Svetlana V Notova, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Acting Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29 9 Yanvary St., Orenburg, 460000.

Olga V Marshinskaya, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29 9 Yanvary St., Orenburg, 460000.

Tatyana V Kazakova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29 9 Yanvary St., Orenburg, 460000.

Albina M Miftakhova, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Genetic Research and Metallomics in Animal Husbandry, Federal Research Centre for Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences, 29 9 Yanvary St., Orenburg, 460000.

Статья поступила в редакцию 12.08.2022; одобрена после рецензирования 09.09.2022; принята к публикации 12.09.2022.

The article was submitted 12.08.2022; approved after reviewing 09.09.2022; accepted for publication 12.09.2022.