

**Возрастные особенности нейротоксичности свинца (обзор литературы)**И.А. Минигалиева¹, М.П. Сутункова^{1,2}, К.М. Никогосян¹, Ю.В. Рябова¹¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация**Резюме**

Введение. Воздействие свинца вызывает негативные эффекты на головной мозг, однако их особенности и степень выраженности различны в разные возрастные периоды. Считается, что повреждения особенно значимы во внутриутробном периоде и младенчестве и легче переносятся во взрослом, но вновь усиливаются в пожилом возрасте.

Цель исследования: поиск, обобщение и систематизация материалов, посвященных особенностям вредного действия свинца на структуры головного мозга млекопитающих в разные периоды жизни как основы для дальнейшей разработки лечебных и профилактических мероприятий в отношении человека.

Материалы и методы. Источниками библиографии стали поисковая система PubMed, единая библиографическая и реферативная база данных рецензируемой научной литературы Scopus, Российские электронные научные библиотеки ELibrary и CyberLeninka. Поиск проводился среди публикаций на русском и английском языках с 1979 до 2024 года. Статьи были отобраны нами по принципу наличия в них информации о негативных эффектах свинца на нервную систему лабораторных животных. В итоге было проанализировано более 500 статей, в результате отобрано 40 полнотекстовых публикаций, из них 28 статей не старше 5 лет.

Результаты. Представленный обзор литературы обобщает материал относительно воздействия свинца на нервную систему в разные периоды развития и жизни организма. Представлены наиболее распространенные эффекты, а также «точки приложения» воздействия свинца, что может служить отправной точкой для разработки профилактических мер против нейродегенеративных состояний, вызванных свинцом.

Заключение. Таким образом, наиболее уязвимыми к негативному воздействию свинца на нервную систему являются периоды внутриутробного развития и раннего детства.

Ключевые слова: свинец, нейротоксичность, патогенез, возраст, ПОЛ, генотоксичность, АФК.

Для цитирования: Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Никогосян К.М., Рябова Ю.В. Возрастные особенности нейротоксичности свинца (обзор литературы) // Здоровье населения и среда обитания. 2025. Т. 33. № 1. С. 42–51. doi: 10.35627/2219-5238/2025-33-1-42-51

Age and Lead Neurotoxicity: A Literature ReviewIlzira A. Minigalieva,¹ Marina P. Sutunkova,^{1,2} Karen M. Nikogosyan,¹ Yuliya V. Ryabova¹¹ Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation² Ural State Medical University, 3 Repin Street, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation**Summary**

Introduction: Lead exposure has adverse effects on the brain but their characteristics and severity vary by age. Damage is known to be critical in the prenatal period and infancy, better tolerated in adulthood, but again detrimental in old age.

Objective: To find, summarize, and systematize data on lead-induced damage to mammalian brain structures at different periods of life as a rationale for further development of therapeutic and preventive measures for humans.

Materials and methods: We searched for Russian and English-language publications issued in 1979–2024 in the PubMed archive of literature, Scopus abstract and citation database, eLibrary and CyberLeninka Russian scientific electronic libraries. The articles containing information on adverse effects of lead on the nervous system of laboratory animals were eligible for inclusion in the review. Of more than 500 papers screened, we selected 40 full-text peer-reviewed publications, 28 of which were issued in the last five years.

Results: This literature review outlines age-specific effects of lead on the nervous system. It presents the most common effects and targets of lead toxicity and can serve as a starting point for the development of preventive measures against neurodegenerative conditions caused by this chemical.

Conclusion: Fetuses and infants are the most vulnerable to damaging effects of lead on the nervous system.

Keywords: lead, neurotoxicity, pathogenesis, age, lipid peroxidation, genotoxicity, reactive oxygen species.

Cite as: Minigalieva IA, Sutunkova MP, Nikogosyan KM, Ryabova YuV. Age and lead neurotoxicity: A literature review. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2025;33(1):42–51. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2025-33-1-42-51

Введение. Свинцовая энцефалопатия была описана еще в 1839 г. французским врачом Луи Танкерелем де Планшем на основе более 1000 случаев интоксикации [1, 2]. В настоящий момент известно, что центральная нервная система (ЦНС) человека чувствительна к негативным воздействиям внешней среды, особенно в так называемые критические периоды развития. В этих условиях нейродегенеративные поллютанты, к которым относится свинец, способны препятствовать формированию новых связей между нейронами, что приводит

к необратимым последствиям, опосредуя особенности поведения в более взрослом возрасте [3].

В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных коллективов показано, что воздействие свинца в детском возрасте связано с психологическими и поведенческими нарушениями. Needleman и соавт. в 1979 впервые показали, что в группе школьников с высоким содержанием свинца ($n = 58$) в дентине ($35,5 \pm 10,1$ мкг/дл) результаты психометрических и поведенческих тестов, в том числе таких как тест IQ, тест Пибоди, физиометрическая

шкала интеллекта и др., существенно хуже, чем в группе детей ($n = 100$) с более низким содержанием свинца ($23,8 \pm 6,0$ мкг/дл) [4]. Анализ риска задержки и патологий психического развития у детей ($n = 54\text{--}357$ в зависимости от населенного пункта) различных городов Свердловской области показал, что низкий уровень IQ, трудности в учебе и нарушения поведения коррелируют с содержанием свинца в крови детей выше 10 мкг/дл, однако большинство исследователей вовсе сходятся во мнении, что подобные изменения могут вызвать любые, даже самые малые концентрации [5].

Согласно оценкам ВОЗ, в структуре инвалидности и смертности, причиной которых стало воздействие свинца в период беременности или в детском возрасте, существенную долю занимают идиопатические интеллектуальные расстройства¹. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) может быть обусловлен как генетическими особенностями, так и факторами внешней среды. Park и соавт. при обследовании 114 корейских детей с установленным диагнозом СДВГ и 202 детей без него установлено, что у лиц 6–12 лет концентрация свинца в крови свыше 2,30 мкг/дл в 2,5 раза увеличивает риск развития СДВГ [6]. Результат согласуется с данными Kim и соавт., которые после обследования 129 детей штата Небраска (США) с СДВГ и без него заявили о потенциальном риске воздействия свинца в отношении данного состояния при концентрации 2 мкг/дл в крови и выше [7].

Социальное поведение человека также может быть обусловлено воздействием свинца на структуры головного мозга. Даже условно «безопасные» уровни свинца в крови (до 10 мкг/дл) оказывают негативное воздействие на здоровье человека, снижая IQ и вызывая изменения в поведении. В 30-летнем проспективном исследовании было подтверждено, что воздействие свинца на плод и в детском возрасте (первые 78 месяцев жизни – до 6,5 года) связано с частотой арестов у взрослых (18–33 года) и общим числом арестов на протяжении всей жизни [8]. Результаты исследования Namba и соавт. указывают связь между более высокими уровнями свинца в крови и более низким социально-экономическим статусом населения. Уровни свинца были измерены в крови у 17 267 беременных женщин и составили от 0,14 до 6,75 мкг/дл. Более высокие уровни свинца в крови были значимо связаны с более низким уровнем образования, низким доходом семей, наличием таких вредных привычек, как курение и потребление алкоголя [9].

Сенсорная интеграция, способность воспринимать и обрабатывать сенсорную информацию для построения адаптивного ответа, играет роль в формировании социального поведения у детей. Результаты исследования Cai H и соавт., в котором приняли участие в общей сложности 574 ребенка в возрасте от 3 до 6 лет, показали, что воздействие свинца может привести к снижению уровня кортизола в сыворотке и впоследствии появлению трудностей при сенсорной интеграции у детей (при

концентрации свинца в сыворотке крови свыше 5 мкг/дл) [10].

Воздействие свинца не только увеличивает общее число психических нарушений, но и изменяет структуру головного мозга: так, в исследованиях Beckwith и соавт. у людей, с детства подвергавшихся воздействию свинца, было обнаружено уменьшение объема серого и белого вещества в лобных, теменных и височных долях головного мозга, фиксировались изменения левой префронтальной коры, связанные с увеличением общих показателей психопатии [11].

Воздействие свинца обуславливает когнитивные нарушения, связанные с памятью и обучаемостью. Исследования Zhang N и соавт. с привлечением 16 539 учащихся начальной и 4742 учеников средней школы штата Мичиган (США) показали, что концентрации свинца в крови, равные или выше 10 мкг/дл у детей в возрасте до 6 лет, были тесно связаны с плохой успеваемостью в начальной и средней школе по математике, естествознанию и чтению [12]. В другом исследовании, опубликованном Skerfving и соавт., приняли участие 3176 детей из Швеции с 1978 по 2007 год. Согласно результатам, нейротоксические эффекты свинца способны возникнуть даже при низких концентрациях металла в крови (равных или ниже 5 мкг/дл), а эффекты от такого воздействия сохраняются в течение многих лет [13].

С возрастом чувствительность к свинцу ЦНС изменяется: нарушения наблюдаются у детей при более низких уровнях свинца в крови, чем у взрослых. Но при этом показано, что и у пожилых людей, не имеющих профессионального контакта со свинцом, когнитивная функция отрицательно коррелирует с содержанием свинца в костной ткани [14]. Некоторые исследователи полагают, что свинец может влиять на механизмы возникновения возрастной энцефалопатии, нарушая гомеостаз специфических для лимбической системы белков, однако этот вопрос остается открытым [15].

Таким образом, в мировой литературе убедительно показаны пагубные эффекты от воздействия свинца на центральную нервную систему, проявляющиеся в детском и взрослом возрасте. Однако, несмотря на приведенные данные, патогенетические механизмы нейротоксичности свинца и их различия в разные возрастные периоды остаются неясными. В связи с вышеизложенным, **целью** настоящего обзора литературы является поиск, обобщение и систематизация материалов, посвященных особенностям вредного действия свинца на структуры головного мозга млекопитающих в разные периоды жизни, как основы для дальнейшей разработки лечебных и профилактических мероприятий в отношении человека.

Материалы и методы. Проведены анализ и обобщение современных научных оригинальных исследований. Материалом для анализа послужили источники литературы из библиографических баз PubMed, Scopus, ELibrary и российской электронной научной библиотеки CyberLeninka. В обзор были включены материалы на русском и английском

¹ World Health Organization. Lead poisoning. Published 27 September 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health> (дата обращения: 09.10.2024).

языках, опубликованные с 1979 по 2024 год, причем для описания непосредственно результатов использовались публикации с 2012 по 2024 год.

При отборе публикаций в базах данных PubMed, Scopus и ELibrary использовались следующие ключевые слова: neurotoxicity, lead, Pb. Поиск в российской научной электронной библиотеке CyberLeninka осуществлялся по ключевым словам: нейротоксичность, свинец, возраст. Мы также проверяли источники литературы отобранных статей на наличие дополнительных материалов, которые следует рассмотреть для включения.

Статьи были отобраны нами по принципу наличия в них информации о структурных и функциональных нарушениях нервной системы у экспериментальных животных, вызванных воздействием свинца, с указанием возраста лабораторных животных. Экспериментальные статьи отбирались и систематизировались в зависимости от возраста лабораторных животных либо наличия информации о воздействии свинца на животных в период беременности. В итоге было проанализировано более 500 статей, в результате из них отобрано 40 полнотекстовых публикаций.

Результаты

Воздействие в пренатальном периоде и раннем постнатальном периоде

Результаты исследования Chintapanti S. и соавт. на беременных крысах линии Wistar, подвергавшихся воздействию ацетата свинца в дозировке 819 мг/л через питьевую воду с 6-го дня беременности до 21-го дня после родов, включая период кормления потомства, свидетельствуют о том, что у детенышей наблюдались значительные нарушения двигательной активности и исследовательского поведения. Уровни перекисного окисления липидов значительно увеличились при снижении уровней глутатиона, активности ацетилхолинэстеразы и антиоксидантных ферментов в гиппокампе, головном мозге, мозжечке и мозговом веществе. Стоит отметить, что потомство никогда не подвергалось экспозиции свинцом непосредственно [16].

Согласно данным, полученным в ходе исследования Hossain S. и соавт. на беременных инбредных крысах-альбиносах линии Wistar, подвергшихся воздействию ацетата свинца (0,1 %, вес/объем) в течение всего периода беременности и лактации (до 21-го дня после родов), наблюдалось снижение уровней маркеров синаптогенеза PSD-95 и SNAP-25 в головном мозге потомства с сопутствующими всплесками окислительного стресса и индукцией TNF- α и апоптоза. Более того, функции белков BDNF-TrkB, которые связывают с памятью и познавательной деятельностью мозга и/или везикулярного транспортера ацетилхолина (VAcHT), который индуцирует холинергическую нейромоторную активность, могут быть нарушены воздействием свинца. Уровни ПОЛ (перекисного окисления липидов) и TNF- α значительно увеличились (соответственно на 31 и 28 %) в мозге крысят, подвергшихся воздействию свинца, по сравнению с таковыми у контрольных крыс. Масса мозга крысят, подвергшихся воздействию Pb, была ниже ($p < 0,05$) на 14 % по сравнению

с группой контроля. Соотношение массы мозга и массы тела также значительно снизилось у детенышей крыс, подвергшихся воздействию свинца. Нейромоторная активность крыс, подвергшихся воздействию свинца, была ниже, чем у контрольной группы: расстояние, пройденное опытной группой, составило $99,4 \pm 6,24$ против $82,71 \pm 4,07$ см группы контроля [17].

В эксперименте Сухаренко Е.В. и соавт. беременные самки крыс линии Wistar ($n = 7$) получали ацетат свинца в концентрации 25 мг/л с питьевой водой с момента оплодотворения и в период лактации, а рожденных крыс обеих групп ($n = 60$) декапитировали на 1, 10 и 21-й день. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что наиболее значительные изменения экспрессии ГФКБ и повышение его уровня происходили в мозге новорожденных крысят, подвергшихся воздействию свинца, по сравнению с контрольной группой того же возраста, а также демонстрируют токсичное действие ионов свинца на состояние цитоскелета астроцитов, их дифференциацию в ранний период онтогенеза и формирование зрелой ЦНС. Выявленное повышение содержания ГФКБ и состав полипептидных фрагментов данного цитоскелетного белка астроцитов свидетельствуют об участии ПФ астроцитарного цитоскелета в глияльном ответе, который развивается вследствие нейротоксического действия низких доз ионов свинца на ранних этапах развития ЦНС [18].

В эксперименте Kelly M Bakulski и соавт. интактные самки-мыши «nonagouti» а/а «дикого типа» (возраст около 5 недель) в течение двух недель подвергались воздействию 32 ppm ацетата свинца с питьевой водой с последующим спариванием с самцами и продолжением экспозиции в период беременности и лактации. Эффект оценивали на потомстве, достигшем зрелости (спустя 5 месяцев после рождения). Результаты показывают, что популяции глияльных клеток, особенно клеточные доли олигодендроцитов и экспрессия генов в микроглии, по-видимому, наиболее восприимчивы к воздействию Pb, эффекты сохраняются и во взрослом возрасте [19].

Воздействие свинца может ухудшить энергетический метаболизм мозга за счет уменьшения количества гликогена и снижения скорости его метаболизма. В эксперименте Baranowska-Bosiacka I. и соавт. беременные крысы линии Wistar были разделены на контрольную и опытную группы. Последняя получала 0,1 % ацетат свинца (PbAc) в питьевой воде с первого дня беременности до периода лактации включительно (21 день после родов). Эффект оценивали на потомстве ($n = 8$). Результаты показывают снижение уровня гликогена в мозге, сопряженное со снижением экспрессии Gys1 (гликогенсинтазы 1). Концентрация гликогена в коре переднего мозга крыс, получавших свинец, была в среднем ниже на 17 % ($p = 0,025$), в мозжечке – на 18 % ($p = 0,002$), в гиппокампе – на 20 % ($p = 0,002$), чем в контрольной группе. При этом в коре переднего мозга уровни белка и мРНК Gys1 у крыс, получавших свинец, были ниже на 42 % ($p = 0,001$)

и 36 % ($p = 0,002$), в мозжечке – на 46 % ($p = 0,002$) и 24 % ($p = 0,003$), в гиппокампе – на 56 % ($p = 0,005$) и 37 % ($p = 0,003$) соответственно по сравнению со средними показателями контрольной группы.

Исследователи отметили снижение иммуно-реактивности и экспрессии генов двух изоформ гликогенфосфорилазы – PYGB и PYGM, а также увеличение экспрессии киназы фосфорилазы (PHK) в опытной группе. Более того, воздействие Pb вызывало снижение иммуноэкспрессии коннексина 43 во всех проанализированных структурах мозга, как в астроцитах, так и в нейронах [20].

По мнению некоторых исследователей, воздействия свинца только в период беременности и только в период лактации достаточно, чтобы вызвать дефицит обучения и памяти у крыс. В эксперименте Wang X.M. и соавт. на беременных крысах Sprague-Dawley, получавших 0,2 % ацетата свинца с питьевой водой, было сформировано 3 опытные группы по 8 крыс: группа А экспонировалась с первого дня беременности до рождения; группа В – от момента рождения до окончания лактации, группа С – от окончания лактации до 42-го дня жизни. Согласно результатам исследования, латентные периоды побега крыс в лабиринте Морриса в группах А и В статистически значимо были выше по сравнению с контролем, что может указывать на возникшее нарушение функции обучения на фоне свинцовой экспозиции. При этом в тех же группах экспрессия мРНК mGluR1 снижалась. Повышалась экспрессия мРНК NR2A в группе А, снижалась экспрессия мРНК NR2A в группе В, а экспрессия мРНК NR2B снижалась во всех группах по сравнению с контролем.

Эти наблюдения позволяют предположить, что воздействие свинца в периоды беременности и лактации может вызывать нейроповеденческие расстройства у потомства, которые распространяются и на взрослую жизнь, и что период лактации более чувствителен к воздействию свинца [21].

Так, например, исследование Latronico T и соавт. на крысах Wistar, получавших 0,3 мг/мл ацетата свинца с питьевой водой на протяжении всего срока беременности и в период лактации, а также до 35 ($n = 8$) и 56 дня ($n = 4$) показало накопление свинца в миелиновых структурах ЦНС, а также повышение миелин-ассоциированной протеолитической активности, индуцированной свинцом, что обуславливает способность свинца повреждать основной белок миелина, тем самым лишая нейроны способности выстраивать многослойные мембраны. Более того, авторы утверждают, что воздействие свинца на миелиновые соединения крыс, получавших свинец, делает миелиновые белки более чувствительными к окислительному стрессу и склонными к деградации по сравнению с контрольной группой. Также было отмечено уменьшение соотношения белков миелина к массе мозга у крыс, получавших свинец [22].

Воздействие свинца в период беременности и лактации посредством окислительного стресса вызывает функциональные нарушения в ЦНС и нарушает энергетический метаболизм клеток. Так, например, результаты эксперимента Ahmad F и соавт. на крысах Wistar, получавших 0,2 % ацетата

свинца с питьевой водой с 15-го дня беременности до 21 дня после рождения, показали увеличение уровня окислительного стресса, сопровождающееся окислительным повреждением липидов и белков, снижение трансмембранного потенциала митохондрий, нарушение активности ферментных комплексов электрон-транспортной цепи, а также подавление синтеза АТФ в ЦНС [23].

Свинцовая экспозиция индуцирует нарушение ультраструктуры синапсов, их морфологии, вызывает функциональный дефицит и нарушает синаптическую передачу. Эти данные подтверждаются в эксперименте Gassowska M и соавт., в котором крысы линии Wistar получали 0,1 % ацетата свинца с питьевой водой на протяжении беременности и до окончания периода лактации (21-й день постнатального периода), а эффект свинцовой экспозиции оценивали на потомстве ($n = 8$ – для изучения ультраструктуры клеток, $n = 16$ – для изучения экспрессии генов). Согласно результатам исследования уровни белка синаптофизина в мозжечке крыс, подвергшихся воздействию свинца, увеличились на 20 % без изменения экспрессии генов по сравнению с контрольной группой. Также результаты исследования свидетельствуют о снижении уровня ключевых синаптических белков: синаптотагмина-1, белка SNAP25 на 13 %, экспрессии гена SNAP25 на 30% в гиппокампе, белка синтаксина-1 на 24 % в мозжечке и на 31 % в гиппокампе, иммунореактивности белка PSD-95 на 16 и 17 % по сравнению с контрольной группой. Кроме того, воздействие низких доз свинца способствовало возникновению отека нервных окончаний, размытию и утолщению структуры синаптических щелей, а также уплотнению синаптических везикул в пресинаптической области. Синаптические митохондрии также имели изменения в структуре – они были удлинненными, набухшими или сморщенными [24].

Некоторые исследователи утверждают, что постнатальный период развития мозга более чувствителен к нейротоксичности по сравнению с пренатальным воздействием. В исследовании Rao Barkur R. и соавт. самцы и самки крыс Wistar ($n = 30$) подвергались воздействию 0,2 % ацетата свинца через питьевую воду на протяжении одного месяца до зачатия, а также в периоды только беременности, только лактации, беременности и лактации (по 12 крыс в группах). Исследование показало, что развитие мозга в период лактации является чувствительным периодом с точки зрения воздействия свинца ввиду того, что развитие отдельных структур гиппокампа приходится с 1-го по 19-й день жизни, а постнатальная нейрональная дифференцировка и синаптогенез – с 1-го по 21-й день жизни. Также авторы этого исследования отмечают, что воздействие свинца только в период беременности и только в период лактации было достаточным, чтобы вызвать дефицит обучения и памяти у крыс [25].

В эксперименте Еременко И.Р. и соавт. исследован головной мозг 40-дневного потомства самок крыс, которым в первые 10 дней после родов (во время вскармливания молоком потомства) в воду добавляли нитрат свинца. Его концентрация

составляла в 1-й группе ($n = 9$ из двух пометов) – 0,25 %, во 2-й группе ($n = 21$ из двух пометов) – 0,5 %. Результаты показали снижение массы головного мозга и полушарий крыс при обеих концентрациях, а также концентрации суданфильных липидов в полушариях мозга на 22,5 % (при концентрации 0,25 %) и на 20,5 % (при концентрации 0,5 %). Кроме того, концентрация липидов в мозжечке существенно уменьшилась на 85,7 % у обеих групп, а в белом веществе – на 82,6 % также у обеих групп, по сравнению с группой контроля. Эти изменения свидетельствуют о существенном замедлении миелинизации в исследованных отделах мозга под влиянием нитрата свинца в детском возрасте [26].

В эксперименте Domínguez S и соавт. мышей C57BL/6 J ($n = 30$) с рождения подвергали воздействию воды, содержащей 0, 30 и 330 ppm ацетата свинца в течение 28 дней. Результаты этого исследования показали уменьшение количества клеток микроглии в гиппокампе при дозировке 30 ppm у самцов на 26 %, у самок на 55 %, при дозировке 300 ppm у самцов на 32,1 %, у самок на 35,8 % по сравнению с контрольной группой. При этом общий объем гиппокампа также был уменьшен: при дозировке 30 ppm у самцов на 14,6 %, у самок на 17,5 %, при дозировке 300 ppm у самцов на 11,2 %, у самок на 7,5 %. Исследователи пришли к выводу, что даже минимальное воздействие свинца нарушает развитие нервной системы, что, как ожидается, может повлиять на возникающие когнитивные функции [27].

В эксперименте Masoud AM и соавт. мышей подвергали воздействию 0,2 % ацетата свинца с 1-го дня постнатального периода до 20 через материнское молоко. Это воздействие вызывало временное увеличение (по сравнению с контролем) экспрессии miP-106b (связывается с mPNC ABPP), miP-29b (нацеленная на mPNC транскрипционного фактора SP1) и две miPNC (miP-29b и miP-132), которые обладают способностью ингибировать трансляцию белков, участвующих в метилировании промотора. Воздействие тяжелого металла Pb в раннем возрасте оказывает значительное влияние на краткосрочную и долгосрочную экспрессию микроPNC, которая нацелена на эпигенетические медиаторы и нейротоксические белки [28].

Результаты эксперимента на крысах Wistar в возрасте 1–21 и 21–30 дней ($n = 16$), получавших 0,2 % ацетата свинца напрямую через питьевую воду и опосредованно через молоко матери, которая также получала ацетат свинца в период лактации, показали увеличение экспрессии гена MT-3 в головном мозге крыс, получавших свинец до 21 дня после рождения, на 42 %, до 30 дня – 43 %, а также значительное увеличение уровня белка MT-3 в головном мозге (в 2,5 раза) и в гиппокампе (в 1,4–3,2 раза) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, оценка уровня ионов в головном мозге опытных крыс показала снижение ионов Cu и Zn ($p < 0,01$) и незначимое снижение Mn ($p > 0,05$) [29].

Результаты другого эксперимента, проведенного этой же группой исследователей, на крысах Wistar в возрасте 1–21 и 21–30 дней, по-

лучавших 0,2 % ацетата свинца напрямую через питьевую воду и опосредованно через молоко матери, которая также получала ацетат свинца в период лактации, показали, что воздействие свинца уменьшает количество синапсов в гиппокампе и нарушает процесс обучения и долговременную память. Кратковременная память была нарушена только у крыс, подвергавшихся воздействию свинца опосредованно через молоко матери в период лактации. Также авторы обнаружили, что воздействие свинца увеличивало экспрессию и активность PP1 и уменьшало фосфорилирование Tau в гиппокампе крыс всех перечисленных возрастов. Таким образом, Rahman A и соавт. пришли к выводу, что вызванные Pb нарушения обучения и памяти связаны с гиперактивацией серин/треонинфосфатаз PP1 и PP2A [30].

Воздействие свинца во взрослом и пожилом возрасте

Примечательно, что свинец оказывает нейротоксический эффект на потомство не только при экспозиции на мать-самку, но и при воздействии на самцов. В эксперименте *in vivo* ацетат свинца получали беспородные крысы-самцы ($n = 60$) с питьевой водой в течение семи недель ежедневно из расчета 60 мг/кг свинца на одно животное. Полученное после спаривания с интактными самками потомство 1п (самцы) тестировали в «открытом поле» и определяли наличие ДНК-комет в половых клетках семенников и нервной ткани. Затем самцов подвергали экспозиции ацетатом свинца в той же дозе и после спаривания с интактными самками тестировали потомство 2п (самцов). Анализ результатов тестирования в «открытом поле» показал нарушение структуры поведения животных 1п и 2п крыс. Так, характеризуя в целом поведение опытных особей 1П при тестировании в половозрелом возрасте до экспозиции свинцом, следует отметить снижение как двигательной, так и исследовательской активности. При воздействии ацетата свинца на крыс-самцов трансгенерационный эффект проявлялся у животных двух поколений в виде изменений структуры поведения: снижение двигательной и исследовательской активности в 1п и повышение в 2п. Исследование методом ДНК-комет выявило повреждения ДНК в клетках головного мозга у потомства наряду с отсутствием такового в сперматозоидах. Воздействие ацетата свинца на взрослых особей-самцов белых крыс приводит к формированию нарушений двигательного и исследовательского компонента поведения, а также вызывает нарастание поврежденности ДНК в клетках головного мозга у потомства 1п и 2п. При этом повторное воздействие ацетата свинца на взрослых особей 1п, полученных от самцов со свинцовой интоксикацией, усугубляет вызванные им нарушения [31].

В эксперименте Bihagi SW и соавт. мышей C57BL/6 подвергали воздействию 0,2 % ацетата Pb через питьевую воду ежедневно на протяжении 3 месяцев начиная с 7-месячного возраста (взрослая группа), а также воздействию Pb в процессе развития (от 1-го до 20-го дня после рождения) и во взрослом возрасте (7–9 месяцев). Результаты показывают, что

раннее воздействие токсиканта окружающей среды Pb вызывает значительный когнитивный дефицит в позднем возрасте, который сопровождается латентным повышением уровня биомаркеров AD ABPP, Aβ и BACE1. Это исследование показывает, что период развития является наиболее уязвимым для токсикантов окружающей среды, которые могут увеличить восприимчивость к таким болезням ЦНС, как, например, болезнь Альцгеймера, в более зрелом возрасте [32].

В эксперименте Hsu CY и соавт. крысы Sprague-Dawley возрастом 6 недель потребляли питьевую воду, содержащую 250 ppm ацетата свинца, в течение пяти недель. У крыс с хроническим воздействием свинца наблюдалось укорочение фазы медленного сна и увеличение бодрствования в течение всего светового периода и раннего периода темноты, за которым следовал отскок сна с быстрыми движениями глаз в конце темного периода. Нарушение цикла сна и бодрствования было связано с изменениями в экспрессии часовых генов, которые характеризовались усилением *rPer1* и *rPer2* и репрессией по типу обратной связи *rBmal1b*. Нарушение гомеостаза сна было связано с токсическим действием свинца на экспрессию гена часов в гипоталамусе. В результате было продемонстрировано, что хроническое воздействие свинца оказывает негативное влияние на цикл сна-бодрствования у крыс и нарушает гомеостаз сна [33].

В более зрелом и пожилом возрастах воздействие свинца способно нарушить регуляцию нейротрансмиттеров и их рецепторов. В эксперименте Ouyang L и соавт. крысы Sprague Dawley подвергали воздействию ацетата свинца в течение всей жизни начиная с перинатального периода и до 97-й недели постнатального периода через питьевую воду в дозировках 0,05 и 0,2 %. Результаты показали, что воздействие высоких доз свинца вызывало когнитивные функциональные нарушения у старых крыс, что сопровождалось более длительным латентным периодом побега и меньшей частотой пересечения платформы при тестировании в водном лабиринте Морриса по сравнению с группой контроля и группой низкой дозы свинца. Морфологически процесс характеризовался утолщенной ядерной мембраной, набухшим эндоплазматическим ретикулумом и митохондриями в нейронах головного мозга. Кроме того, авторы отмечают увеличение свободного кальция в нейронах гиппокампа старых крыс, увеличение экспрессии гена *RyR3* и снижении уровня *p-CaMKIIα*/*CaMKIIα* и *p-CREB*/*CREB* по сравнению с контролем [34].

Патологические эффекты свинца в пожилом возрасте могут реализовываться косвенно, через другие металлы, регулируя их уровень в головном мозге с помощью различных механизмов. Так, например, в исследовании Zhu G и соавт. крысы Sprague Dawley подвергались воздействию ацетата свинца в течение всей жизни начиная с перинатального периода и до 70-й недели постнатального периода через питьевую воду в дозировках 191 или 573 мг/л из расчета 10 мл в сутки на одну крысу. Результаты показали, что такое воздействие свинца повысило содержа-

ние железа в коре головного мозга и гиппокампе старых крыс. Авторы связывают это повышение с возможным влиянием свинца на экспрессию *FP1*. Стоит отметить, что исследователи оставляют открытым вопрос о возможности регуляции свинцом функций белков-транспортеров железа, однако потенциально рассматривают данный механизм изменения уровня железа в головном мозге как один из возможных [35].

Обсуждение. По результатам анализа научной литературы можно сделать следующие заключения об особенностях воздействия свинца на разные возрастные группы.

В пренатальном периоде, раннем постнатальном периоде, детском и подростковом возрасте происходит активное формирование и развитие ЦНС, что делает ее наиболее восприимчивой к нейротоксичности свинца, а эффекты – тяжелыми и необратимыми. Уже в первую неделю внутриутробного развития начинается формирование ЦНС. К 10–18-й неделе наблюдается наибольшая интенсивность деления нервных клеток, что делает нервную систему уязвимой для действия токсикантов [36].

Среди основных механизмов вредного действия свинца выделяют окислительный стресс с нарушением деятельности антиоксидантных ферментов [37]. Также особое место занимает повышение миелин-ассоциированной протеолитической активности, замедление миелинизации нервных волокон, нарушение функций и структуры глиальных белков, вмешательство в процесс дифференцировки и созревания клеток ЦНС в момент ее формирования и созревания, нарушение метаболизма гликогена в головном мозге, снижение трансмембранного потенциала митохондрий и их морфологии, нарушение активности ферментных комплексов электрон-транспортной цепи, нарушение ультраструктуры синапсов, их морфологии, снижение их количества в структурах мозга и, как следствие, подавление их функции.

Во взрослом и среднем возрасте организм наиболее устойчив к нейротоксическим эффектам свинцовой экспозиции. Это объясняется физиологическими особенностями развития: уже сформирована ЦНС, развиты потенциальные элиминационные и адаптационные возможности организма. Тем не менее даже в этот период свинец может индуцировать патологические процессы на молекулярном, клеточном, тканевом уровнях.

Стоит отметить недостаток данных по исследованию воздействия свинца на ЦНС лабораторных животных среднего возраста, опубликованных в общем доступе, что не позволяет сформировать целостное и многокомпонентное представление о механизмах нейротоксичности свинца, его эффектах и последствиях для этого возрастного периода.

В пожилом возрасте нейротоксичность свинца реализуется через усиление симптомов уже имеющихся патологических состояний и нейродегенеративных заболеваний. Вместе с тем приведенные исследования и описанные эффекты являются результатом непрерывной экспозиции с момента

формирования плода и до старческого возраста, в связи с этим говорить об однозначном нейротоксическом эффекте свинца на организм в пожилом возрасте нельзя. Нам не удалось найти данные по экспозиции свинца на лабораторных животных пожилого возраста без воздействия свинца на них в период беременности, лактации и в раннем детском возрасте.

Среди основных механизмов патогенеза свинца, при его воздействии в течение всей жизни от пренатального до старческого периода, выделяется нарушение регуляции нейротрансмиттеров, их рецепторов, а также способность свинца влиять на уровень других металлов в ЦНС, в основном за счет нарушения функций белков-транспортеров.

Исходя из представленных возрастных периодов и характерных для них механизмов патогенеза нейротоксичности свинца, можно определить критические «точки приложения» профилактики. Акцент на повышение элиминационных и адаптационных возможностей организма целесообразно делать в наиболее уязвимые возрастные периоды – пренатальный период, раннее детство, подростковый возраст. Стоит отметить, что негативные эффекты от воздействия соединений свинца в эти возрастные периоды могут проявляться изменением поведения лабораторных животных, что было доказано нами ранее в экспериментальном исследовании [38].

Остается неясным, как нейротоксические эффекты свинца влияют на нервную систему беременной женщины, способны ли физиологические процессы беременности усиливать или, напротив, подавлять механизмы патогенеза свинцовой интоксикации. Также осталось неясным, какой именно временной период внес наибольший вклад в выраженность эффектов свинцового воздействия в экспериментах, проведенных с начала беременности по окончании последнего дня лактации. Очевидным является возможность свинца накапливаться в грудном молоке и оказывать негативный эффект на новорожденных при кормлении. Некоторые ретроспективные исследования человеческой популяции, несмотря на неоднозначность результатов, свидетельствуют о возможных рисках для здоровья потомства при кормлении грудным молоком с высоким содержанием свинца [39, 40], однако экспериментальные данные в мировой литературе представлены в недостаточной степени.

Для более объемного и целостного понимания не хватило экспериментальных данных о способности свинца индуцировать патологические состояния и заболевания ЦНС потомства при его воздействии на родительский организм до возникновения беременности.

Заключение. Таким образом, наиболее уязвимыми к воздействию свинца на ЦНС возрастными периодами являются периоды внутриутробного развития и раннего детства.

Патологические эффекты свинца в старческом возрасте могут реализовываться косвенно, посредством регуляции уровней других металлов в ЦНС.

Критическими «точками» приложения мер по профилактике последствий воздействия свинца на

ЦНС должны явиться наиболее уязвимые возрастные периоды – беременность и детский возраст.

Целесообразно подробнее изучить особенности нейротоксичности свинца в молодом и среднем возрасте для разработки мероприятий по предупреждению возникновения патологических состояний и нейродегенеративных заболеваний у наиболее трудоспособного населения. Необходимо и дальше изучать специфические и общие физиологические механизмы ответа ЦНС на свинцовую интоксикацию, найти способы их поддержания и усиления и совершенствовать уже имеющиеся профилактические мероприятия, что позволит более эффективно управлять рисками возникновения свинцовых патологий у всех возрастных групп.

Данные результаты имеют ценность для практического применения в целях управления риском свинцовой интоксикации детского населения, беременных женщин, взрослого трудоспособного населения, а также лиц пожилого возраста. Имеющиеся данные можно использовать для разработки мер профилактики последствий свинцовой экспозиции, для определения наиболее эффективных с точки зрения превентивной медицины возрастных «точек приложения».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов Е.В., Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Бобкова И.Н., Таирова Н. Поражение почек от воздействия свинца: исторические аспекты // *Терапевтический архив*. 2022. Т. 94. № 6. С. 777–780. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201557
2. Чухловина М.Л. Свинец и нервная система // *Гигиена и санитария*. 1997. № 5. С. 39–42. EDN: TERBYT.
3. Smith MR, Yevo P, Sadahiro M, et al. Integrative bioinformatics identifies postnatal lead (Pb) exposure disrupts developmental cortical plasticity. *Sci Rep*. 2018;8(1):16388. doi: 10.1038/s41598-018-34592-4
4. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*. 1979;300(13):689–695. doi: 10.1056/NEJM197903293001301
5. Привалова Л.И., Кацнельсон Б.А., Кузьмин С.В. и др. О влиянии экологически обусловленной экспозиции к свинцу на здоровье и развитие детей в промышленных городах среднего Урала // *Биосфера*. 2010. Т. 2. № 4. С. 554–565. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-vliyani-ekologicheskii-obuslovennoy-ekspozitsii-k-svint-su-na-zdorovie-i-razvitie-detey-v-promyshlennyh-gorodah-srednego-urala>.
6. Park JH, Seo JH, Hong YS, et al. Blood lead concentrations and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children: A hospital-based case control study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):156. doi: 10.1186/s12887-016-0696-5
7. Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res*. 2013;126:105–110. doi: 10.1016/j.envres.2013.08.008
8. Wright JP, Lanphear BP, Dietrich KN, et al. Developmental lead exposure and adult criminal behavior: A 30-year prospective birth cohort study. *Neurotoxicol Teratol*. 2021;85:106960. doi: 10.1016/j.ntt.2021.106960
9. Ishitsuka K, Yamamoto-Hanada K, Yang L, et al. Association between blood lead exposure and mental health in pregnant women: Results from the Japan environment and children's study. *Neurotoxicology*. 2020;79:191–199. doi: 10.1016/j.neuro.2020.06.003

10. Cai H, Xu X, Zhang Y, Cong X, Lu X, Huo X. Elevated lead levels from e-waste exposure are linked to sensory integration difficulties in preschool children. *Neurotoxicology*. 2019;71:150-158. doi: 10.1016/j.neuro.2019.01.004
11. Beckwith TJ, Dietrich KN, Wright JP, Altaye M, Cecil KM. Reduced regional volumes associated with total psychopathy scores in an adult population with childhood lead exposure. *Neurotoxicology*. 2018;67:1-26. doi: 10.1016/j.neuro.2018.04.004
12. Zhang N, Baker HW, Tufts M, Raymond RE, Salihu H, Elliott MR. Early childhood lead exposure and academic achievement: Evidence from Detroit public schools, 2008–2010. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e72–e77. doi: 10.2105/AJPH.2012.301164
13. Skerfving S, Löfmark L, Lundh T, Mikoczy Z, Strömberg U. Late effects of low blood lead concentrations in children on school performance and cognitive functions. *Neurotoxicology*. 2015;49:114–120. doi: 10.1016/j.neuro.2015.05.009
14. Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, et al. Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Med*. 2008;5(5):e101. doi: 10.1371/journal.pmed.0050101
15. Fuller-Thomson E, Deng Z. Could lifetime lead exposure play a role in limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)? *J Alzheimers Dis*. 2020;73(2):455–459. doi: 10.3233/JAD-190943
16. Chintapanti S, Pratap Reddy K, Sreenivasula Reddy P. Behavioral and neurochemical consequences of perinatal exposure to lead in adult male Wistar rats: Protective effect by *Centella asiatica*. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(13):13173–13185. doi: 10.1007/s11356-018-1500-x
17. Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, et al. Maternal lead exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the offspring rats. *Neurotoxicology*. 2016;56:150–158. doi: 10.1016/j.neuro.2016.07.013
18. Сухаренко Е.В., Прищепа И.В., Недзвецкий В.С., Максимов В.И. Влияние низких доз ионов Pb²⁺ на состояние цитоскелета астроцитов мозга крыс в раннем постнатальном периоде // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. 2015. № 2. С. 10–13. EDN: TOBYLZ.
19. Bakulski KM, Dou JF, Thompson RC, et al. Single-cell analysis of the gene expression effects of developmental lead (Pb) exposure on the mouse hippocampus. *Toxicol Sci*. 2020;176(2):396–409. doi: 10.1093/toxsci/kfaa069
20. Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, et al. Glycogen metabolism in brain and neurons – astrocytes metabolic cooperation can be altered by pre- and neonatal lead (Pb) exposure. *Toxicology*. 2017;390:146–158. doi: 10.1016/j.tox.2017.09.007
21. Wang XM, Liu WJ, Zhang R, Zhou YK. Effects of exposure to low-level lead on spatial learning and memory and the expression of mGluR1, NMDA receptor in different developmental stages of rats. *Toxicol Ind Health*. 2013;29(8):686–696. doi: 10.1177/0748233712436641
22. Latronico T, Fasano A, Fanelli M, et al. Lead exposure of rats during and after pregnancy induces anti-myelin proteolytic activity: A potential mechanism for lead-induced neurotoxicity. *Toxicology*. 2022;472:153179. doi: 10.1016/j.tox.2022.153179
23. Ahmad F, Salahuddin M, Alamoudi W, Acharya S. Dysfunction of cortical synapse-specific mitochondria in developing rats exposed to lead and its amelioration by ascorbate supplementation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:813–824. doi: 10.2147/NDT.S148248
24. Gąsowska M, Baranowska-Bosiacka I, Moczyłowska J, et al. Perinatal exposure to lead (Pb) induces ultrastructural and molecular alterations in synapses of rat offspring. *Toxicology*. 2016;373:13–29. doi: 10.1016/j.tox.2016.10.014
25. Rao Barkur R, Bairy LK. Evaluation of passive avoidance learning and spatial memory in rats exposed to low levels of lead during specific periods of early brain development. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;28(3):533–544. doi: 10.13075/ijomeh.1896.00283
26. Еременко И.П., Васильева Е.В., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние поступления свинца крысам в молочном периоде на концентрацию липидов в полушариях мозга и мозжечка в препубертатном периоде онтогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 3. С. 108–111. EDN: PLHZEQ.
27. Dominguez S, Flores-Montoya MG, Sobin C. Early chronic exposure to low-level lead alters total hippocampal microglia in pre-adolescent mice. *Toxicol Lett*. 2019;302:75–82. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.10.016
28. Masoud AM, Bihaqi SW, Machan JT, Zawia NH, Renehan WE. Early-life exposure to lead (Pb) alters the expression of microRNA that target proteins associated with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(4):1257–1264. doi: 10.3233/JAD-151018
29. Rahman A, Khan KM, Rao MS. Exposure to low level of lead during preweaning period increases metallothionein-3 expression and dysregulates divalent cation levels in the brain of young rats. *Neurotoxicology*. 2018;65:135–143. doi: 10.1016/j.neuro.2018.02.008
30. Rahman A, Khan KM, Al-Khaleedi G, Khan I, Al-Shemary T. Over activation of hippocampal serine/threonine protein phosphatases PP1 and PP2A is involved in lead-induced deficits in learning and memory in young rats. *Neurotoxicology*. 2012;33(3):370–383. doi: 10.1016/j.neuro.2012.02.014
31. Соседова Л.М., Капустина Е.А., Вокина В.А. Влияние интоксикации ацетатом свинца самцов белых крыс на функционирование нервной системы их потомства // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97. № 10. С. 972–975. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-972-975
32. Bihaqi SW, Bahmani A, Subaiea GM, Zawia NH. Infantile exposure to lead and late-age cognitive decline: Relevance to AD. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):187–195. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.012
33. Hsu CY, Chuang YC, Chang FC, Chuang HY, Chiou TT, Lee CT. Disrupted sleep homeostasis and altered expressions of clock genes in rats with chronic lead exposure. *Toxics*. 2021;9(9):217. doi: 10.3390/toxics9090217
34. Ouyang L, Zhang W, Du G, et al. Lead exposure-induced cognitive impairment through RyR-modulating intracellular calcium signaling in aged rats. *Toxicology*. 2019;419:55–64. doi: 10.1016/j.tox.2019.03.005
35. Zhu G, Fan G, Feng C, et al. The effect of lead exposure on brain iron homeostasis and the expression of DMT1/FP1 in the brain in developing and aged rats. *Toxicol Lett*. 2013;216(2–3):108–123. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.11.024. Erratum in: *Toxicol Lett*. 2013;218(3):308.
36. Воронин Д.М., Воронина Е.Г. Особенности развития нервной системы ребенка. Современные здоровьесберегающие технологии. 2016. № 4(5). С. 57–75. EDN: YLKGRB
37. Matović V, Buha A, Đukić-Čosić D, Bulat Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food Chem Toxicol*. 2015;78:130–140. doi: 10.1016/j.fct.2015.02.011
38. Рябова Ю. В., Кунгурцева А.К., Петрунина Е.М. и др. Изменение действия свинца на фоне физической нагрузки и эффект биологической профилактики на центральную нервную систему крыс. Медицина труда и экология человека. 2024. № 2. С. 191–210. doi: 10.24412/2411-3794-2024-10213

39. Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ*. 2010;408(23):5744-5749. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.079
40. Dórea JG. Environmental exposure to low-level lead (Pb) co-occurring with other neurotoxicants in early life and neurodevelopment of children. *Environ Res*. 2019;177:108641. doi: 10.1016/j.envres.2019.108641

REFERENCES

1. Arkhipov EV, Garipova RV, Strizhakov LA, Bobkova IN, Tairova N. Kidney damage caused by lead exposure: Historical aspects. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(6):777-780. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.06.201557
2. Chukhlovina ML. [Lead and the nervous system.] *Gigiena i Sanitariya*. 1997;(5):39-42. (In Russ.)
3. Smith MR, Yevoo P, Sadahiro M, et al. Integrative bioinformatics identifies postnatal lead (Pb) exposure disrupts developmental cortical plasticity. *Sci Rep*. 2018;8(1):16388. doi: 10.1038/s41598-018-34592-4
4. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A, et al. Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*. 1979;300(13):689-695. doi: 10.1056/NEJM197903293001301
5. Privilova LI, Katsnelson BA, Kuzmin SV, et al. The impact of the environmental lead exposure on the health and development of children in cooper-producing townships of the Middle Urals. *Biosfera*. 2010;2(4):554-565. (In Russ.) Accessed January 27, 2025. <https://cyberleninka.ru/article/n/o-vliyanii-ekologicheskii-obuslovlennoy-ekspozitsii-k-svintsu-na-zdorovie-i-razvitie-detey-v-promyshlennyh-gorodakh-srednego-urala>
6. Park JH, Seo JH, Hong YS, et al. Blood lead concentrations and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children: A hospital-based case control study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):156. doi: 10.1186/s12887-016-0696-5
7. Kim S, Arora M, Fernandez C, Landero J, Caruso J, Chen A. Lead, mercury, and cadmium exposure and attention deficit hyperactivity disorder in children. *Environ Res*. 2013;126:105-110. doi: 10.1016/j.envres.2013.08.008
8. Wright JP, Lanphear BP, Dietrich KN, et al. Developmental lead exposure and adult criminal behavior: A 30-year prospective birth cohort study. *Neurotoxicol Teratol*. 2021;85:106960. doi: 10.1016/j.ntt.2021.106960
9. Ishitsuka K, Yamamoto-Hanada K, Yang L, et al. Association between blood lead exposure and mental health in pregnant women: Results from the Japan environment and children's study. *Neurotoxicology*. 2020;79:191-199. doi: 10.1016/j.neuro.2020.06.003
10. Cai H, Xu X, Zhang Y, Cong X, Lu X, Huo X. Elevated lead levels from e-waste exposure are linked to sensory integration difficulties in preschool children. *Neurotoxicology*. 2019;71:150-158. doi: 10.1016/j.neuro.2019.01.004
11. Beckwith TJ, Dietrich KN, Wright JP, Altaye M, Cecil KM. Reduced regional volumes associated with total psychopathology scores in an adult population with childhood lead exposure. *Neurotoxicology*. 2018;67:1-26. doi: 10.1016/j.neuro.2018.04.004
12. Zhang N, Baker HW, Tufts M, Raymond RE, Salihu H, Elliott MR. Early childhood lead exposure and academic achievement: Evidence from Detroit public schools, 2008-2010. *Am J Public Health*. 2013;103(3):e72-e77. doi: 10.2105/AJPH.2012.301164
13. Skerfving S, Löfmark L, Lundh T, Mikoczy Z, Strömberg U. Late effects of low blood lead concentrations in children on school performance and cognitive functions. *Neurotoxicology*. 2015;49:114-120. doi: 10.1016/j.neuro.2015.05.009
14. Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, et al. Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Med*. 2008;5(5):e101. doi: 10.1371/journal.pmed.0050101
15. Fuller-Thomson E, Deng Z. Could lifetime lead exposure play a role in limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)? *J Alzheimers Dis*. 2020;73(2):455-459. doi: 10.3233/JAD-190943
16. Chintapanti S, Pratap Reddy K, Sreenivasula Reddy P. Behavioral and neurochemical consequences of perinatal exposure to lead in adult male Wistar rats: Protective effect by *Centella asiatica*. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(13):13173-13185. doi: 10.1007/s11356-018-1500-x
17. Hossain S, Bhowmick S, Jahan S, et al. Maternal lead exposure decreases the levels of brain development and cognition-related proteins with concomitant upsurges of oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in the offspring rats. *Neurotoxicology*. 2016;56:150-158. doi: 10.1016/j.neuro.2016.07.013
18. Sukhareenko HV, Prishchepa IV, Nedzvetsky VS, Maksimov VI. Rat brain cytoskeleton of astrocytes state in the early postnatal development following low dose Pb2+ ions exposure. *Rossiyskiy Veterinarnyy Zhurnal. Sel'skokhozyaystvennyye Zhivotnye*. 2015;(2):10-13. (In Russ.)
19. Bakulski KM, Dou JF, Thompson RC, et al. Single-cell analysis of the gene expression effects of developmental lead (Pb) exposure on the mouse hippocampus. *Toxicol Sci*. 2020;176(2):396-409. doi: 10.1093/toxsci/kfaa069
20. Baranowska-Bosiacka I, Falkowska A, Gutowska I, et al. Glycogen metabolism in brain and neurons – astrocytes metabolic cooperation can be altered by pre- and neonatal lead (Pb) exposure. *Toxicology*. 2017;390:146-158. doi: 10.1016/j.tox.2017.09.007
21. Wang XM, Liu WJ, Zhang R, Zhou YK. Effects of exposure to low-level lead on spatial learning and memory and the expression of mGluR1, NMDA receptor in different developmental stages of rats. *Toxicol Ind Health*. 2013;29(8):686-696. doi: 10.1177/0748233712436641
22. Latronico T, Fasano A, Fanelli M, et al. Lead exposure of rats during and after pregnancy induces anti-myelin proteolytic activity: A potential mechanism for lead-induced neurotoxicity. *Toxicology*. 2022;472:153179. doi: 10.1016/j.tox.2022.153179
23. Ahmad F, Salahuddin M, Alamoudi W, Acharya S. Dysfunction of cortical synapse-specific mitochondria in developing rats exposed to lead and its amelioration by ascorbate supplementation. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:813-824. doi: 10.2147/NDT.S148248
24. Gąssowska M, Baranowska-Bosiacka I, Moczyłowska J, et al. Perinatal exposure to lead (Pb) induces ultrastructural and molecular alterations in synapses of rat offspring. *Toxicology*. 2016;373:13-29. doi: 10.1016/j.tox.2016.10.014
25. Rao Barkur R, Bairy LK. Evaluation of passive avoidance learning and spatial memory in rats exposed to low levels of lead during specific periods of early brain development. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;28(3):533-544. doi: 10.13075/ijom.1896.00283
26. Eremenko IR, Vasilyeva EV, Ryzhavsky BYa, Demidov OV. The effect of lead in milk period in lipid concentration on the cerebral hemispheres and cerebellum in the prepubertal rat ontogeny. *Dal'nevostochnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;(3):108-111. (In Russ.)
27. Dominguez S, Flores-Montoya MG, Sobin C. Early chronic exposure to low-level lead alters total hippocampal microglia in pre-adolescent mice. *Toxicol Lett*. 2019;302:75-82. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.10.016
28. Masoud AM, Bihaqi SW, Machan JT, Zawia NH, Renehan WE. Early-life exposure to lead (Pb) alters the expression of

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2025-33-1-42-51>
Review Article

- microRNA that target proteins associated with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):1257-1264. doi: 10.3233/JAD-151018
29. Rahman A, Khan KM, Rao MS. Exposure to low level of lead during preweaning period increases metallothionein-3 expression and dysregulates divalent cation levels in the brain of young rats. *Neurotoxicology.* 2018;65:135-143. doi: 10.1016/j.neuro.2018.02.008
 30. Rahman A, Khan KM, Al-Khaledi G, Khan I, Al-Shemary T. Over activation of hippocampal serine/threonine protein phosphatases PP1 and PP2A is involved in lead-induced deficits in learning and memory in young rats. *Neurotoxicology.* 2012;33(3):370-383. doi: 10.1016/j.neuro.2012.02.014
 31. Sosedova LM, Kapustina EA, Vokina VA. The influence of the lead intoxication of male albino rats on the functioning of the nervous system of their offspring. *Gigiena i Sanitariya.* 2018;97(10):972-975. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-10-972-975
 32. Bihagi SW, Bahmani A, Subaiea GM, Zawia NH. Infantile exposure to lead and late-age cognitive decline: Relevance to AD. *Alzheimers Dement.* 2014;10(2):187-195. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.012
 33. Hsu CY, Chuang YC, Chang FC, Chuang HY, Chiou TT, Lee CT. Disrupted sleep homeostasis and altered expressions of clock genes in rats with chronic lead exposure. *Toxics.* 2021;9(9):217. doi: 10.3390/toxics9090217
 34. Ouyang L, Zhang W, Du G, et al. Lead exposure-induced cognitive impairment through RyR-modulating intracellular calcium signaling in aged rats. *Toxicology.* 2019;419:55-64. doi: 10.1016/j.tox.2019.03.005
 35. Zhu G, Fan G, Feng C, et al. The effect of lead exposure on brain iron homeostasis and the expression of DMT1/FP1 in the brain in developing and aged rats. *Toxicol Lett.* 2013;216(2-3):108-123. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.11.024. Erratum in: *Toxicol Lett.* 2013;218(3):308.
 36. Voronin DM, Voronina EG. Features of child's nervous system development. *Sovremennye Zdorov'esberegayushchie Tekhnologii.* 2016;(4(5)):57-75. (In Russ.)
 37. Matović V, Buha A, Đukić-Čosić D, Bulat Z. Insight into the oxidative stress induced by lead and/or cadmium in blood, liver and kidneys. *Food Chem Toxicol.* 2015;78:130-140. doi: 10.1016/j.fct.2015.02.011
 38. Ryabova YuV, Kungurtseva AK, Petrunina EM, et al. Changes in health effects of lead exposure caused by exercise and the impact of biological prophylaxis on rats' central nervous system. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka.* 2024;(2):191-210. (In Russ.) doi: 10.24412/2411-3794-2024-10213
 39. Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria. *Sci Total Environ.* 2010;408(23):5744-5749. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.07.079
 40. Dórea JG. Environmental exposure to low-level lead (Pb) co-occurring with other neurotoxicants in early life and neurodevelopment of children. *Environ Res.* 2019;177:108641. doi: 10.1016/j.envres.2019.108641

Сведения об авторах:

Минигалиева Ильзира Амировна – д.б.н., зав. отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>.

Сутункова Марина Петровна – д.м.н., директор ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; доцент, зав. кафедрой гигиены и медицины труда, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

✉ **Никогосян** Карен Мерсопович – младший научный сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; e-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>.

Рябова Юлия Владимировна – к.м.н., зав. лабораторией научных основ и биологической профилактики отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; e-mail: ryabova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: Сутункова М.П.; сбор данных: Рябова Ю.В.; анализ и интерпретация результатов: Никогосян К.М.; подготовка рукописи: Минигалиева И.А. Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: данное исследование не требует представления заключения комитета по био-медицинской этике или иных документов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 15.11.24 / Принята к публикации: 10.01.25 / Опубликовано: 31.01.25

Author information:

Ilzira A. **Minigalieva**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>.

Marina P. **Sutunkova**, Dr. Sci. (Med.), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; Assoc. Prof., Head of the Department of Occupational Hygiene and Medicine, Ural State Medical University; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

✉ Karen M. **Nikoghosyan**, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>.

Yuliya V. **Ryabova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Scientific Foundations of Bioprophylaxis, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: ryabova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0479>.

Author contributions: study conception and design: Sutunkova M.P.; data collection: Ryabova Yu.V; analysis and interpretation of results: Nikoghosyan K.M.; draft manuscript preparation: Minigalieva I.A. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: Not applicable.

Funding: This research received no external funding.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: November 15, 2024 / Accepted: January 10, 2025 / Published: January 31, 2025