

УДК 613.6:615.9

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ДОЗОЗАВИСИМОЙ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ

Шабардина Л.В.¹, Минигалиева И.А.¹, Сутункова М.П.^{1,2}, Никогосян К.М.¹,
Манаева Е.С.³

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский – научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Свинцовая интоксикация, возникающая при острых отравлениях и при хроническом промышленном контакте, оказывает негативное воздействие на системы организма. Накопление свинца в эритроцитах, костной ткани и головном мозге с возрастом приводит к развитию экологически-обусловленных патологий. Хроническое воздействие свинца характеризуется нарушением трофики органов, расстройствами сердечно-сосудистой деятельности, системы кроветворения и метаболическими нарушениями.

Цель исследования – определение характера дозозависимых изменений, возникающих при субхроническом введении ацетата свинца крысам двух возрастных групп.

Материалы и методы. В эксперименте использовались две группы крыс: «молодые» (возраст 3 месяца) и «возрастные» (возраст 1 год) самцы крыс, получавшие внутрибрюшинно ацетата свинца в дозах – 5,5; 11; 22 мг/кг м.т. в течение 6 недель. Контрольные группы получали физиологический раствор. Изучены параметры: динамика массы тела и внутренних органов (печень, почки, селезенка), показатели артериального давления и общий анализ крови с особым вниманием к тромбоцитарному звену.

Результаты. Выявлено снижение массы тела в обеих возрастных группах при минимальной дозе свинца, увеличение относительной массы внутренних органов при повышении дозы, а также дозозависимые изменения гемодинамических показателей. Выявлены возрастные особенности реакции на свинцовую интоксикацию: у «возрастных» животных наблюдались более выраженные нелинейные изменения показателей артериального давления и тромбоцитарного звена по сравнению с «молодыми» особями.

Заключение. Установлена роль гемодинамических и тромбоцитарных нарушений в развитии дозозависимых негативных эффектов субхронической свинцовой интоксикации. У возрастных животных дозозависимость при субхронической интоксикации свинцом проявляется немонотонно и нелинейно по показателям артериального давления, тромбокрита и общего количества тромбоцитов. Субкомпенсация при нарастании свинцовой интоксикации у возрастных животных развивается раньше и более выражена по сравнению с молодыми особями.

Ключевые слова: свинец, *in vivo*, доза-эффект, субхроническая токсичность, возраст, сатурнизм, свинцовая анемия, артериальное давление

Для цитирования: Шабардина Л.В., Минигалиева И.А., Сутункова М.П., Никогосян К.М., Манаева Е.С. Возрастные аспекты дозозависимой субхронической интоксикации свинцом. Медицина труда и экология человека. 2025; 3:164-175.

Для корреспонденции: Шабардина Лада Владимировна, м.н.с. отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; тел. +79954955279, e-mail: lada.shabardina@mail.ru.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10312>

AGE-RELATED ASPECTS OF DOSE-DEPENDENT SUBCHRONIC LEAD INTOXICATION

Shabardina L.V.¹, Minigalieva I.A.¹, Sutunkova M.P.^{1,2}, Nikogosyan K.M.¹, Manaeva E.S.³¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Russia²Ural State Medical University of the Russian Health Ministry, Russia³Strategic Planning Centre of FMBA of Russia

Lead poisoning, occurring both in acute poisoning and in chronic industrial contact, has a negative impact on various body systems, with lead accumulation in erythrocytes, bone tissue and brain with age leading to the development of environmentally related pathologies. Chronic exposure to lead is characterized by organ trophic disorders, disorders of cardiovascular activity, hematopoiesis and metabolic disorders.

The aim of the study is to determine the nature of dose-dependent changes occurring with subchronic administration of lead acetate to rats of two age groups.

Materials and Methods. Two groups of animals were used in the experiment: "young" (3-month-old) and "mature" (one-year old) male rats that received intraperitoneally different doses of lead acetate (5.5; 11; 22 mg/kg body weight) for 6 weeks. Control groups received physiologic solution. The study was conducted in accordance with ethical standards and was approved by the local ethical committee. The following parameters were studied: dynamics of body weight and internal organs (liver, kidneys, spleen), blood pressure indices and general blood analysis with special attention to the thrombocytic link.

Results and Discussion. A decrease in body weight in both age groups at a minimum dose of lead, an increase in the relative weight of internal organs with increasing dose, and dose-dependent changes in haemodynamic parameters were shown. The age-related peculiarities of the reaction to lead intoxication were revealed: 'aged' animals showed more pronounced non-linear changes in blood pressure and thrombocyte parameters compared to "young" animals.

Conclusions. Studies of cells and organs of experimental animals have revealed the key role of hemodynamic and thrombocytic disorders in the development of dose-dependent negative effects of subchronic lead toxicity tests. In age animals, dose-dependence in subchronic lead toxicity tests is manifested non-monotonically and nonlinearly in terms of arterial pressure, thrombocrit and total platelet count. Subcompensation with increasing lead intoxication in age animals develops earlier and is more pronounced in comparison with young animals.

Keywords: lead, in vivo, dose-effect, subchronic toxicity tests, age, saturnism, lead anemia, blood pressure.

For citation: Shabardina L.V., Minigalieva I.A., Sutunkova M.P., Nikogosyan K.M., Manaeva E.S. Age-related aspects of dose-dependent subchronic lead intoxication. *Occupational Health and Human Ecology*. 2025; 3: 164-175.

For correspondence: Lada V. Shabardina, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis of the Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, e-mail: lada.shabardina@mail.ru

Funding: the study had no financial support.

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.24412/2411-3794-2025-10312>

Острая и хроническая интоксикация свинцом, представляет собой значительную медико-экологическую проблему, особенно актуальную в условиях промышленного производства и увеличения продолжительности трудовой деятельности, и оказывает выраженное негативное воздействие на различные системы организма [1,2]. Основными путями поступления свинца в организм являются ингаляционный и пероральный. Кумуляция свинца в эритроцитах и его депонирование в различных органах и тканях (костная ткань, головной мозг) способствует развитию и прогрессированию экологически обусловленной патологии [1, 3-5]. Хроническое воздействие свинца характеризуется системными нарушениями, включая угнетение трофики органов, дисфункцию сердечно-сосудистой системы, подавление кроветворения и ингибирование ключевых метаболических процессов [6-10].

При оценке токсичности тяжелых металлов необходимо учитывать комплекс факторов, модулирующих токсикокинетику и токсикодинамику поллютантов, среди которых путь и длительность экспозиции, доза, а также индивидуальные особенности организма (возраст, пол, генетическая предрасположенность). Особый интерес представляет влияние возраста в контексте воздействия тяжелых металлов, в частности свинца. Согласно имеющимся данным, взрослые люди абсорбируют около 35-50% свинца, поступающего с питьевой водой, в то время как у детей этот показатель может превышать 50% [11]. Однако оценка возрастной чувствительности неоднозначна: возрастом происходит накопление генетических повреждений, перестройка физиологических систем, но при этом работают

сформированные компенсаторные механизмы [12]; молодой организм, обладая большим резервом сопротивляемости, тем не менее может проявлять повышенную чувствительность к воздействию внешних факторов в связи с незавершенностью формирования барьерных систем и механизмов резистентности.

Целью исследования стало изучение дозозависимых эффектов субхронической экспозиции ацетатом свинца на крысах разных возрастных групп.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на крысах линии Wistar, содержащихся в условиях специализированного вивария в соответствии с нормативными документами²⁹³⁰. Животные были разделены на 2 группы по 24 животных в каждой группе: «молодые» (возрастом 3 месяца) и «возрастные» (возрастом 1 год) самцы крыс. Каждая группа была рандомизирована на 4 подгруппы (по 6 крыс в каждой), получавших внутрибрюшинные инъекции по 2 мл раствора 3 раза/нед.: «контроль» (физиологический раствор) и три опытные, получавшие ацетат свинца в дозах 5,5, 11 и 22 мг/кг м.т. в течение 6 недель. Манипуляции с животными проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1985). Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора протокол №3 от 17.01.2024.

По окончании эксперимента определяли массу тела и внутренних органов (печени, почек, селезенки). Гемодинамические параметры регистрировали методом плетизмографии с использованием хвостовой манжеты. Гематологические показатели оценивали на автоматическом анализаторе. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Во всех опытных группах зафиксировано достоверное снижение прироста массы тела по сравнению с контролем, проявлявшееся уже при минимальной дозе 5,5 мг/кг. Отмечено дозозависимое увеличение относительной массы печени, почек и селезенки (в пересчете на 100 г массы тела) в обеих возрастных группах, что согласуется с литературными данными [13].

²⁹ ГОСТ 33216-2014. Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. «Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» от 9 ноября 2015 г.

³⁰ РД-АПК 3.10.07.02-09. Рекомендательные документы «Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений» от 1 декабря 2009 г.

При увеличении дозы ацетата свинца наблюдалось снижение как систолического систолического (САД), так и диастолического давления (ДАД) в обеих экспонированных группах. В группе «молодые» САД и ДАД снижались монотонно по мере повышения дозы токсиканта. В группе «возрастные» отмечена нелинейная динамика изменений гемодинамических показателей (Таблица 1).

Таблица 1. Влияние ацетата свинца на показатели гемодинамики в зависимости от дозы и возраста ($\bar{X} \pm Sx$)

Table 1. Effect of lead acetate on hemodynamic parameters depending on dose and age ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель	Контроль	Подгруппа «1»	Подгруппа «2»	Подгруппа «3»
«молодые»				
САД мм.рт.ст.	123,51 $\pm$ 22,23	123,48 $\pm$ 14,92	109,09 $\pm$ 22,18	100,34 $\pm$ 14,45*
ДАД мм.рт.ст.	78,72 $\pm$ 16,24	84,34 $\pm$ 13,30	83,33 $\pm$ 15,77	74,37 $\pm$ 14,84
«возрастные»				
САД мм.рт.ст.	146,73 $\pm$ 12,32	125,68 $\pm$ 9,48	99,67 $\pm$ 6,94 *	109,18 $\pm$ 13,88*
ДАД мм.рт.ст.	104,23 $\pm$ 11,27	98,01 $\pm$ 10,73	83,06 $\pm$ 4,99*	94,80 $\pm$ 8,00

Примечание: * - от контрольной группы, U-критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Note: * - from the control group, Mann-Whitney U-test ($p < 0.05$)

Сравнительная оценка результатов гематологического анализа выявила статистически значимые возраст- и дозозависимые изменения при воздействии ацетата свинца. У животных «возрастной» группы была отмечена более выраженная реакция на свинцовую интоксикацию по сравнению с группой «молодые». Во всех опытных группах зафиксирована значительная дозозависимая анемия, проявляющаяся в снижении концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, и величины гематокрита.

Зарегистрированы также сдвиги показателей лейкоцитарного профиля, особенно выраженные в группе с максимальной дозировкой: у годовалых животных отмечалось статистически значимое увеличение числа лейкоцитов на фоне снижения относительного содержания лимфоцитов. Изменения тромбоцитарного звена демонстрировали разнонаправленный характер (Таблица 2).

Таблица 2. Влияние ацетата свинца на гематологические показатели в зависимости от дозы и возраста ($\bar{X} \pm Sx$)

Table 2. Effect of lead acetate on hematological parameters depending on dose and age ($\bar{X} \pm Sx$)

Показатель	Подгруппа	«молодые»	«возрастные»	р- значение
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Подгруппа «1»	$2,40 \pm 0,82$	$2,88 \pm 0,21$	0,043
	Подгруппа «2»	$3,23 \pm 0,17$	$5,10 \pm 0,12$	0,005
	Подгруппа «3»	$2,85 \pm 0,26$	$6,93 \pm 0,12$	0,001
Лимфоциты, %	Подгруппа «1»	$70,42 \pm 0,06$	$75,48 \pm 0,02$	0,028
	Подгруппа «2»	$67,45 \pm 0,02$	$82,33 \pm 0,02$	0,001
	Подгруппа «3»	$67,23 \pm 0,04$	$62,06 \pm 0,01$	<0,001
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Подгруппа «1»	$4,29 \pm 1,39$	$3,91 \pm 0,51$	0,01
	Подгруппа «2»	$3,75 \pm 0,77$	$3,16 \pm 0,52$	<0,001
	Подгруппа «3»	$3,58 \pm 0,87$	$2,77 \pm 0,39$	<0,001
Гемоглобин, г/л	Подгруппа «1»	$73,60 \pm 0,06$	$57,25 \pm 0,03$	0,005
	Подгруппа «2»	$62,00 \pm 0,04$	$43,13 \pm 0,03$	<0,001
	Подгруппа «3»	$52,50 \pm 0,06$	$35,60 \pm 0,02$	<0,001
Гематокрит, %	Подгруппа «1»	$21,60 \pm 0,25$	$17,72 \pm 0,10$	0,012
	Подгруппа «2»	$18,15 \pm 0,15$	$14,29 \pm 0,11$	<0,001
	Подгруппа «3»	$15,37 \pm 0,25$	$11,45 \pm 0,07$	<0,001
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	Подгруппа «1»	$396,40 \pm 0,00$	$197,44 \pm 0,00$	0,001
	Подгруппа «2»	$389,83 \pm 0,00$	$415,00 \pm 0,00$	0,008
	Подгруппа «3»	$327,50 \pm 0,00$	$326,18 \pm 0,00$	0,003

Обсуждение. Проведенное исследование выявило существенные различия в характере гемодинамических реакций на субхроническую интоксикацию ацетатом свинца между двумя возрастными группами. В группе «молодые» наблюдалось монотонное дозозависимое снижение САД и ДАД, тогда как в группе «возрастные» – нелинейное снижение этих показателей. Полученные данные согласуются с современными представлениями о парадоксальных эффектах свинца в зависимости от дозы: в то время как низкие дозы ассоциированы с развитием резистентной гипертензии [14] или снижением давления, более высокие концентрации могут вызывать гипотензивные реакции [15].

Выявленная нелинейность гемодинамических реакций у годовалых животных может быть объяснена комплексом возраст-ассоциированных физиологических изменений. С возрастом происходит значимое снижение функциональной активности систем детоксикации, в частности цитохром Р450-зависимых монооксигеназ и конъюгирующих ферментов печени [16]. Это приводит к изменению фармакокинетики свинца – увеличению периода полувыведения и кумуляции металла в органах-мишенях. Важную роль в зарегистрированных сдвигах может играть развитие возрастной эндотелиальной дисфункции, характеризующейся снижением биодоступности оксида азота и повышением продукции вазоконстрикторных факторов [17]. На этом фоне дополнительное повреждающее действие свинца на эндотелий усугубляет нарушения вазорегуляции. Кроме того, с возрастом наблюдается снижение чувствительности барорецепторов, что нарушает адекватность компенсаторных реакций при изменении АД [18].

В рамках обсуждения механизмов артериальной гипертензии при сатурнизме, стоит отметить их комплексный характер: нарушение кальциевого гомеостаза и активация протеинкиназы С в гладкомышечных клетках, ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы, повышение уровня катехоламинов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также снижение плотности β_2 -адренорецепторов [19-20]. У возрастных животных дополнительнымотягчающим фактором выступает повышенная ригидность сосудистой стенки, ограничивающая возможности вазодилатации и обуславливающая двухфазный характер изменений артериального давления.

Полученные гематологические данные подтверждают кумулятивный характер токсического действия свинца с более выраженным подавлением гемопоэза у возрастных животных, что свидетельствует о возраст-ассоциированном

повышении чувствительности к свинцовой интоксикации. Феномен «старческого воспаления» создает дополнительный преморбидный фон [21]. Хроническая провоспалительная активация на фоне возрастной иммунной перестройки потенцирует провоспалительные эффекты свинца.

Заключение. Выявленные изменения свидетельствуют о развитии гемодинамических нарушений и формировании дозозависимых негативных эффектов субхронической свинцовой интоксикации. В группе «возрастные» реакции организма (САД, ДАД) на субхроническую интоксикацию свинцом характеризуются нелинейным характером и ранним развитием признаков субкомпенсации гемодинамических нарушений. Полученные данные подчеркивают необходимость динамического мониторинга гемодинамических показателей, для своевременного прогнозирования негативных эффектов субхронической свинцовой интоксикации. Полученные результаты исследований позволяют расширить знания о возрастных особенностях дозозависимых токсических эффектов свинца.

Список литературы

1. Ayinla M.T., Asuku A.O. The neurotoxic effects of lead acetate and the abrogating actions of 6-gingerol-rich extract of ginger via modulation of antioxidant defence system, pro-inflammatory markers, and apoptotic cascade. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025; <https://doi.org/10.1007/s00210-025-03873-x>
2. Huiying G., Liu L.L., Wu A. et al. Lead Acetate Exposure and Cerebral Amyloid Accumulation: Mechanistic Evaluations in APP/PS1 Mice. *Environmental Health Perspectives.* 2024; 132 (10); 107004. <https://doi.org/10.1289/EHP14384>.
3. Ramírez O.D., Dinora F. G. E., Tonali B.A. et al. Cognitive Impairment Induced by Lead Exposure during Lifespan: Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Toxics* 2021; 9 (2); 23. <https://doi.org/10.3390/toxics9020023>.
4. Rabinowitz M B. Toxicokinetics of Bone Lead. *Environmental Health Perspectives* 1991; 33–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.919133>.
5. Cao Z., Shaobin L., Feng Z., et al. Cohort Profile: China National Human Biomonitoring (CNHBM)-A Nationally Representative, Prospective Cohort in Chinese Population. *Environment International* 2021; 146; 106252. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106252>.
6. Cook M.K., Jian Z., Yudan W. Blood Lead Levels and Risk of Deaths from Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology* 2022; 173: 132–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.002>.
7. Gonzalez-Villalva A., Rojas-Lemus M., López-Valdez N. et al. Lead Systemic Toxicity: A Persistent Problem for Health. *Toxicology* 2025; 515; 154163. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154163>.

8. Fiorim J., Rogério F.R.J., Edna A.S. et al. Low-Level Lead Exposure Increases Systolic Arterial Pressure and Endothelium-Derived Vasodilator Factors in Rat Aortas. Edited by Marcelo Bonini. PLoS ONE 2011; 6 (2); e17117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017117>.
9. Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D., et al. Lead-Induced Hypertension. III. Increased Hydroxyl Radical Production. American Journal of Hypertension 2001; 14 (2); 169–73. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)01248-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)01248-6).
10. Tsao D.A., Hsin-Su Y., Juei-Tang C. et al. The Change of β -Adrenergic System in Lead-Induced Hypertension. Toxicology and Applied Pharmacology 2000; 164 (2); 127–33. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8871>.
11. Flora S.J.S., Flora G.J.S., Saxena G. Environmental occurrence, health effects and management of lead poisoning. In: Cascas SB, Sordo J, editors. Lead: Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impacts and Health Effects. Netherlands: Elsevier Publication; 2006. 158–228.
12. Jett D.A., Kuhlmann A.C., Farmer S.J. et al. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. Pharmacol Biochem Behav. 1997; 57 (1-2); 271-9. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00350-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00350-4).
13. Jang Won-Hee, Kyung-Min Lim, Keunyoung Kim, et al. Low Level of Lead Can Induce Phosphatidylserine Exposure and Erythrophagocytosis: A New Mechanism Underlying Lead-Associated Anemia. Toxicological Sciences 2011; 122 (1): 177–84. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr079>.
14. Zheutlin A.R., Howard H., Marc G.W. et al. Low-Level Cumulative Lead and Resistant Hypertension: A Prospective Study of Men Participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. Journal of the American Heart Association 2018; 7 (21). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010014>.
15. Chen Z., Xia H., Guangcan C., Xiuli L., Xijin X. Lead (Pb) Exposure and Heart Failure Risk. Environmental Science and Pollution Research 2021; 28 (23); 28833–47. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13725-9>.
16. Trenaman S.C., Bowles S.K., Andrew M.K. et al. The role of sex, age and genetic polymorphisms of CYP enzymes on the pharmacokinetics of anticholinergic drugs. Pharmacol Res Perspect. 2021; 9 (3); e00775. <https://doi.org/10.1002/prp2.775>.
17. Félétou M., Huang Y., Vanhoutte P.M. Vasoconstrictor prostanoids. Pflugers Arch. 2010; 459 (6); 941-50. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0812-6>.
18. Arnold A.C., Gallagher P.E., Diz D.I. Brain renin-angiotensin system in the nexus of hypertension and aging. Hypertens Res. 2013; 36 (1); 5-13. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.161>.
19. Patwa J., Swaran J.S.F. Heavy Metal-Induced Cerebral Small Vessel Disease: Insights into Molecular Mechanisms and Possible Reversal Strategies. International Journal of Molecular Sciences 2020; 21 (11); 3862. <https://doi.org/10.3390/ijms21113862>.
20. Qu W., Guo-Li D., Bin F., Hua S. Effects of Oxidative Stress on Blood Pressure and Electrocardiogram Findings in Workers with Occupational Exposure to Lead. Journal of International Medical Research 2019; 47 (6); 2461–70. <https://doi.org/10.1177/0300060519842446>.
21. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018; 15 (9); 505-522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.

References

1. Ayinla M.T., Asuku A.O. The neurotoxic effects of lead acetate and the abrogating actions of 6-gingerol-rich extract of ginger via modulation of antioxidant defence system, pro-inflammatory markers, and apoptotic cascade. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025; <https://doi.org/10.1007/s00210-025-03873-x>
2. Huiying G., Liu L.L., Wu A. et al. Lead Acetate Exposure and Cerebral Amyloid Accumulation: Mechanistic Evaluations in APP/PS1 Mice. *Environmental Health Perspectives.* 2024; 132 (10); 107004. <https://doi.org/10.1289/EHP14384>.
3. Ramírez O.D., Dinora F. G. E., Tonalí B.A. et al. Cognitive Impairment Induced by Lead Exposure during Lifespan: Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Toxics* 2021; 9 (2); 23. <https://doi.org/10.3390/toxics9020023>.
4. Rabinowitz M B. Toxicokinetics of Bone Lead. *Environmental Health Perspectives* 1991; 33–7. <https://doi.org/10.1289/ehp.919133>.
5. Cao Z., Shaobin L., Feng Z., et al. Cohort Profile: China National Human Biomonitoring (CNHBM)-A Nationally Representative, Prospective Cohort in Chinese Population. *Environment International* 2021; 146; 106252. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106252>.
6. Cook M.K., Jian Z., Yudan W. Blood Lead Levels and Risk of Deaths from Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology* 2022; 173: 132–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.002>.
7. Gonzalez-Villalva A., Rojas-Lemus M., López-Valdez N. et al. Lead Systemic Toxicity: A Persistent Problem for Health. *Toxicology* 2025; 515; 154163. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154163>.
8. Fiorim J., Rogério F.R.J., Edna A.S. et al. Low-Level Lead Exposure Increases Systolic Arterial Pressure and Endothelium-Derived Vasodilator Factors in Rat Aortas. Edited by Marcelo Bonini. *PLoS ONE* 2011; 6 (2); e17117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017117>.
9. Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D., et al. Lead-Induced Hypertension. III. Increased Hydroxyl Radical Production. *American Journal of Hypertension* 2001; 14 (2); 169–73. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)01248-6](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)01248-6).
10. Tsao D.A., Hsin-Su Y., Juei-Tang C. et al. The Change of β -Adrenergic System in Lead-Induced Hypertension. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2000; 164 (2); 127–33. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8871>.
11. Flora S.J.S., Flora G.J.S., Saxena G. Environmental occurrence, health effects and management of lead poisoning. In: Cascas SB, Sordo J, editors. *Lead: Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impacts and Health Effects*. Netherlands: Elsevier Publication; 2006. 158–228.
12. Jett D.A., Kuhlmann A.C., Farmer S.J. et al. Age-dependent effects of developmental lead exposure on performance in the Morris water maze. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997; 57 (1-2); 271-9. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00350-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00350-4).
13. Jang Won-Hee, Kyung-Min Lim, Keunyoung Kim, et al. Low Level of Lead Can Induce Phosphatidylserine Exposure and Erythrophagocytosis: A New Mechanism Underlying Lead-Associated Anemia. *Toxicological Sciences* 2011; 122 (1): 177–84. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr079>.
14. Zheutlin A.R., Howard H., Marc G.W. et al. Low-Level Cumulative Lead and Resistant Hypertension: A Prospective Study of Men Participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Journal of the American Heart Association* 2018; 7 (21). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010014>.

15. Chen Z., Xia H., Guangcan C., Xiuli L., Xijin X. Lead (Pb) Exposure and Heart Failure Risk. *Environmental Science and Pollution Research* 2021; 28 (23); 28833–47. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13725-9>.
16. Trenaman S.C., Bowles S.K., Andrew M.K. et al. The role of sex, age and genetic polymorphisms of CYP enzymes on the pharmacokinetics of anticholinergic drugs. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9 (3); e00775. <https://doi.org/10.1002/prp2.775>.
17. Félétou M., Huang Y., Vanhoutte P.M. Vasoconstrictor prostanoids. *Pflugers Arch*. 2010; 459 (6); 941-50. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0812-6>.
18. Arnold A.C., Gallagher P.E., Diz D.I. Brain renin-angiotensin system in the nexus of hypertension and aging. *Hypertens Res*. 2013; 36 (1); 5-13. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.161>.
19. Patwa J., Swaran J.S.F. Heavy Metal-Induced Cerebral Small Vessel Disease: Insights into Molecular Mechanisms and Possible Reversal Strategies. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21 (11); 3862. <https://doi.org/10.3390/ijms21113862>.
20. Qu W., Guo-Li D., Bin F., Hua S. Effects of Oxidative Stress on Blood Pressure and Electrocardiogram Findings in Workers with Occupational Exposure to Lead. *Journal of International Medical Research* 2019; 47 (6); 2461–70. <https://doi.org/10.1177/0300060519842446>.
21. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15 (9); 505-522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>.

Поступила/Received: 19.08.2025
Принята в печать/Accepted: 28.08.2025